

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-04-020

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

戈舍瑞林联合宫腔镜电切术治疗子宫内膜癌的效果分析

李丽, 赵慧欣, 袁晓敏

(南阳市中医院妇产科, 南阳 473000)

摘要 **目的** 分析戈舍瑞林联合宫腔镜电切术治疗早期子宫内膜癌的效果。**方法** 选取 83 例早期子宫内膜癌患者,按照随机数字表法分为对照组 41 例和观察组 42 例。对照组接受宫腔镜电切术治疗,观察组接受戈舍瑞林联合宫腔镜电切术治疗,比较两组治疗效果。**结果** 观察组疾病缓解率高于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$);治疗后,两组肿瘤相关因子水平均降低,且观察组血清糖类抗原 125 (CA125)、人附睾分泌蛋白 4 (HE4)、胎盘生长因子 (PLGF) 水平均低于对照组 ($P<0.05$);治疗后,两组血清促卵泡生成素 (FSH)、雌二醇 (E2)、黄体生成素 (LH) 水平均有所变化,且观察组优于对照组 ($P<0.05$);治疗后随访 1 年,观察组成功受孕率、足月生产率均较对照组高 ($P<0.05$),而两组早产、流产率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗后,观察组 QLQ-C30 评分低于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 戈舍瑞林联合宫腔镜电切术治疗早期子宫内膜癌,可提高临床疗效,降低肿瘤因子水平,保护卵巢功能,提高妊娠成功率。

关键词: 戈舍瑞林;宫腔镜电切术;早期子宫内膜癌;肿瘤相关因子;卵巢功能

中图分类号:R737.33

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2024)04-0132-07

Effect analysis of Goserelin combined with hysteroscopic electroresection in the treatment of endometrial carcinoma

LI Li, ZHAO Huixin, YUAN Xiaomin

(Department of Obstetrics and Gynecology, Nanyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanyang 473000, China)

Abstract **Objective** To analyze the therapeutic effect of Goserelin combined with hysteroscopic electroresection in the treatment of patients with early endometrial cancer. **Methods** 83 patients with early endometrial cancer were selected and grouped by random number table method. The patients in control group (41 cases) were received hysteroscopic electroresection, and the patients in observation group (42 cases) were received Goserelin combined with hysteroscopic electroresection. The therapeutic effect between the two groups was compared. **Results** The remission rate of disease in observation group was significantly higher than that in control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of tumor related factors were significantly decreased in both groups, and the levels of serum

基金项目:河南省医学科技攻关联合共建项目(LHGJ20193712)。

第一作者:李丽,本科,主治医师,研究方向为子宫内膜癌诊治,ennisoopla@163.com。

carbohydrate antigen 125 (CA125), human epididymal secretory protein 4 (HE4) and placental growth factor (PLGF) in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol (E2) and luteinizing hormone (LH) in two groups were significantly changed compared with pre-treatment, and the observation group was better than the control group ($P < 0.05$). The successful pregnancy rate and full-term productivity in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the rates of premature birth and abortion between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the QLQ-C30 score in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Goserelin combined with hysteroscopic resection improves the clinical efficacy of early endometrial cancer, reduces the level of tumor factors, protects ovarian function and improves the success rate of pregnancy.

Keywords: Goserelin; hysteroscopic electroresection; early endometrial cancer; tumor-related factors; ovarian function

子宫内膜癌为妇科常见肿瘤疾病,近年其发病率呈逐渐升高趋势^[1-3]。子宫内膜癌具体病因尚不明确,认为与肥胖、卵巢肿瘤、糖尿病等危险因素有关,临床可表现为子宫出血、阴道排液、疼痛等症状,严重影响患者的身心健康及日常生活^[4-6]。相关研究^[7]结果表明,子宫内膜癌约占妇科恶性肿瘤20%~30%,其中70%以上的患者无生育史。因此,及时治疗子宫内膜癌并提高妊娠率对女性患者有重要意义。

目前,临床以放疗、化疗、手术及孕激素等作为治疗该病的常见方法,因手术治疗彻底、远期生存率高,故而成为治疗早期子宫内膜癌的首选方法^[8-10]。随着子宫内膜癌呈年轻化发展,越来越多的患者具有保留生育需求的意愿,使得宫腔镜电切术逐渐得到临床关注。与传统手术相比,宫腔镜电切术具有微创、出血量少、术后恢复快等优势,近年在临床中得到广泛应用,但其也具有缺点,如术后复发率高、癌细胞转移率高等,故需联合药物治疗以减少术后不良因素发生率,提高远期疗效^[11-12]。戈舍瑞林为促性腺激素释放激素的类似物(GnRHa),可有效抑制垂体分泌促黄体生成激素进程,减缓肿瘤生长速度,对于临床肿瘤疾病的治疗效果良好。临床研究^[13-14]结果表明,术后联用戈舍瑞林可有效提高早期子宫内膜癌临床疗效,延长患者生存时间。鉴于此,本研究分析戈舍瑞林联合宫腔镜电切术治疗子宫内膜癌的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2019年12月南阳市中医院收治的83例早期子宫内膜癌患者,按照随机数字表法分为对照组41例和观察组42例。对照组年龄22~37岁,平均(29.63±3.28)岁;体质指数19~26 kg/m²,平均(22.59±1.28) kg/m²;病程1~3年,平均(2.27±0.34)年。临床分期:Ia期18例,Ib期14例,IIa期9例。观察组年龄22~37岁,平均(30.15±3.06)岁;体质指数19~26 kg/m²,平均(22.74±1.10) kg/m²;病程1~4年,平均(2.41±0.42)年。临床分期:Ia期16例,Ib期16例,IIa期10例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经南阳市中医院医学伦理委员会审核批准。

纳入标准:经临床诊断确诊;雌激素受体检查结果呈阳性;MRI检查未发现子宫外病灶,且未累及宫颈、肌层无浸润;近年有生育需求;均知情且同意本研究;未发生远处转移;国际妇产科联盟分级为I~II级。

排除标准:全身性疾病;急慢性感染;月经不规律;子宫畸形;子宫脱垂等子宫其他病变;血栓栓塞史;认知功能障碍;生殖道炎症;不能配合研究;过敏体质或者是对本研究药物成分有过敏反应;存在手术禁忌证;合并精神或神经疾病;语言、书写、听力障碍导致无法正常沟通;凝血功能障碍;合并卵巢癌或其他部位肿瘤。

剔除标准:术后失访;研究期间自愿退出;术后私自增减药物或剂量影响效果评估;观察治疗期间发生其他重大事件。

1.2 方法

对照组接受宫腔镜电切术治疗。全麻,行扩宫棒扩宫,腔内压力值达 70 mmHg 时,于子宫注入 1.5% 甘氨酸溶液,当子宫充盈后,于子宫导入 10 mm 电切镜,然后行 5.0 mm 电切割环,调整功率至 100 W,切割病灶,切割过程中将病灶下 2~3 cm 处浅肌层同时切除。

观察组接受戈舍瑞林(AstraZeneca UK Limited, 国药准字:J20160052)联合宫腔镜电切术治疗。宫腔镜电切术同对照组,于术后肌肉注射戈舍瑞林,每次 3.6 mg,1 次/月,连续治疗 4 个月。

1.3 观察指标

(1) 疾病缓解率。①完全缓解:病灶完全消失,未见复发。②部分缓解:肿瘤最大直径、最大垂直直径之积缩小 $\geq 50\%$;③病情稳定:肿瘤最大直径、最大垂直直径之积缩小 $< 50\%$ 或增大 $\leq 25\%$ 。④疾病进展:肿瘤最大直径、最大垂直直径之积增大 $> 25\%$ ^[15]。将部分缓解、完全缓解计入疾病缓解。(2) 肿瘤相关因子水平。检测对比治疗前后血清糖类抗原 125(CA125)、人附睾分泌蛋白 4(HE4)、胎盘生长因子(PLGF)水平。抽取住院当天晨起 2 mL 空腹静脉血,以 3 000 r/min 的速度离心 5 min,取上清液,以电化学发光免疫分析仪(购自德国 Roche 公司)测定 CA125、HE4,使用酶联免疫吸附法测定血

清 PLGF。(3) 卵巢功能。抽取住院当天晨起 2 mL 空腹静脉血,以 3 000 r/min 的速度离心 5 min,取上清液,采用化学发光免疫分析法测定血清促卵泡生成素(FSH)、雌二醇(E2)、黄体生成素(LH)水平。(4) 妊娠情况。统计两组治疗后 1 年成功受孕情况、足月生产情况、流产、早产发生情况。(5) 生活质量。采用生活质量核心量表(QLQ-C30)^[16]分析,共包括 5 个功能量表[社会(条目 26~27)、角色(条目 6 和 7)、躯体(条目 1~5)、情绪(条目 21~24)和认知功能(条目 20 和 25)]、3 个症状量表[恶心呕吐(条目 14 和 15)、疲劳(条目 10、12 和 26)、疼痛(条目 9 和 19)]、1 个总体健康量表(条目 29 和 30)、6 个单项条目[失眠(条目 11)、气短(条目 8)、经济困难(条目 28)、便秘(条目 16)、腹泻(条目 17)、食欲减弱(条目 13)]。条目 1~28,采用 4 级计分法,计 1~4 分,条目 29~30 采用 7 级计分法计 1~7 分,30 个条目总分为 30~126 分,分数越低则说明生活质量越高。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,进行 *t* 检验;计数资料以样本量 *n*、样本量占比(%)表示,进行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疾病缓解率

观察组疾病缓解率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),结果如表 1 所示。

表 1 两组疾病缓解率比较

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	病情稳定/例	疾病进展/例	疾病缓解率/%
观察组	42	34	5	1	2	92.86
对照组	41	14	13	6	8	65.85
χ^2						9.289
<i>P</i>						<0.05

2.2 肿瘤相关因子水平

治疗后,观察组血清 CA125、HE4、PLGF 水平低

于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),结果如表 2 所示。

表2 两组肿瘤相关因子水平比较

组别	n/例	CA125/(U/mL)		HE4/(U/mL)		PLGF/(pmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	41.25±3.71	22.74±3.10	105.77±17.29	51.32±8.10	39.12±5.78	13.96±2.51
对照组	41	40.33±3.58	28.19±3.52	102.64±15.83	63.17±10.59	37.86±5.44	22.15±3.84
<i>t</i>		1.149	7.491	0.860	5.735	1.022	11.529
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.3 卵巢功能

组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表3所示。

治疗后,观察组FSH、E2、LH水平均优于对照

表3 两组卵巢功能比较

组别	n/例	FSH/(U/L)		E2/(ng/L)		LH/(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	5.49±1.03	7.14±1.02	89.42±10.37	57.96±1.05	24.48±0.85	5.19±1.20
对照组	41	5.28±1.19	6.38±1.49	92.65±12.08	69.81±7.62	24.32±0.79	11.37±6.44
<i>t</i>		0.860	2.717	1.308	9.983	0.888	6.112
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.4 妊娠情况

产、流产率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),结果

治疗后1年,观察组成功受孕率、足月生产率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),而两组早

如表4所示。

表4 两组妊娠情况比较

组别	n/例	成功受孕率/%	足月生产率/%	流产率/%	早产率/%
观察组	42	88.10	78.57	7.14	2.38
对照组	41	41.46	21.95	12.20	7.32
χ^2		19.847	26.609	0.166	0.289
<i>P</i>		<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

2.5 生活质量

治疗后,观察组QLQ-C30评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表5所示。

表5 两组生活质量比较

组别	n/例	治疗前/分	治疗后/分
观察组	42	82.46±11.58	54.27±8.26
对照组	41	84.29±13.26	63.75±10.07
<i>t</i>		0.670	4.694
<i>P</i>		>0.05	<0.05

3 讨论

子宫内膜癌为子宫内膜中的上皮恶性肿瘤,病因复杂,主要与日常生活环境、生活习惯等密切相关,其发病人群呈低龄化趋势。相关研究^[17-18]结果表明,45岁前发病人数约占7.0%~14.4%,但多数患者尚未生育或具有再次生育的意愿。因此,研究具有保留生育功能的治疗手段,对于当下多数女性患者具有重要意义。

对于早期子宫内膜癌,其临床症状不甚明显,临床主要给予手术治疗。其中,宫腔镜电切术属于微创技术,在子宫内膜癌切除过程中,能准确到达病灶所在部位,术者借助宫腔镜,能彻底清除病灶,并适当调整切除深度,效果确切^[19-20]。近年来,宫腔镜电切术联合激素治疗早期子宫内膜癌,对保留生育功能的患者具有重要作用。Meta分析结果显示,对年轻早期子宫内膜癌患者行宫腔镜电切术联合曼月乐治疗,可获得良好的缓解率、生育率、较低的复发率,为早期子宫内膜癌要求保留生育功能的有效治疗方法^[21]。常丰葛等^[22]分别对两种药物与宫腔镜电切术治疗早期子宫内膜癌的效果进行分析,发现甲羟孕酮、地屈孕酮联合宫腔镜电切术治疗早期子宫内膜癌,均具有较高生存率,且两者间不良反应、再次妊娠率对比均无明显差异。但也有研究^[23]结果表明,早期子宫内膜癌患者保留生育功能治疗的经典方案包括宫内放置左炔诺孕酮宫内缓释系统、口服醋酸甲地孕酮、醋酸甲羟孕酮,完全缓解率约为68%~85%,但也有部分患者存在孕激素全身用药禁忌,或孕激素单药治疗效果欠佳等问题。本研究将戈舍瑞林与宫腔镜电切术进行联合应用。结果表明,观察组疾病缓解率高于对照组,且治疗后,两组肿瘤相关因子水平均降低,且观察组血清CA125、HE4、PLGF水平低于对照组,表明联合方案可提高对早期子宫内膜癌的治疗效果,可改善肿瘤相关因子水平。戈舍瑞林为GnRHa激动剂,属于二线治疗药物,其通过抑制下丘脑释放性腺激素,选择性结合垂体促性腺激素表达,减少FSH、LH分泌,从而减少卵巢雌激素分泌,进而抑制子宫内膜的快速增殖。戈舍瑞林亦能抑制子宫内膜癌细胞的生长、进展,且该作用对时间、剂量依赖程度高。戈舍瑞林通过结

合子宫内膜癌细胞中的GnRHa受体,抑制表皮生长因子受体磷酸化,进而阻断后者传导活化蛋白激酶信号的过程,降低癌基因表达量,由此起到抑制癌细胞复制、分裂的作用^[24-25]。

性激素对于促进子宫发育具有重要作用,可持续性引起子宫内膜变肥增厚,故而体内性激素水平过高,可增加子宫内膜癌的发生率。LH为促黄体生成素,由腺垂体细胞分泌而成;FSH为卵泡刺激素,由垂体前叶嗜碱性细胞分泌。二者均可促进卵泡发育、成熟,为诱发子宫内膜增生的重要因素。E2为雌激素中活性最强的一种成分,由卵巢分泌,可维持子宫正常发育,发挥修复、增生子宫内膜作用^[26]。本研究结果显示,治疗后,两组血清FSH、E2、LH水平均有所变化,而观察组优于对照组,表明戈舍瑞林联合宫腔镜电切术治疗早期子宫内膜癌患者,可有效减少性激素分泌,亦能保护卵巢功能。

本研究均为有生育需求患者,随访统计妊娠情况发现,治疗后1年,观察组成功受孕率、足月生产率均高于对照组,而两组早产率、流产率比较,无明显差异,表明手术治疗基础上加用戈舍瑞林能提高患者术后妊娠率,改善妊娠结局。分析原因认为手术虽能直接清除病灶,但缺乏对患者体内激素水平的直接调节作用,病灶切除后,虽然激素水平明显改善,但仍处于异常状态,会影响卵泡的形成分泌和精子的着床发育,影响妊娠率,导致妊娠率较低。加用戈舍瑞林后,能通过激素靶向调节作用,抑制下丘脑释放性腺激素,减少卵巢雌激素分泌,促进卵巢功能恢复正常,从而进一步改善妊娠结局^[27-28]。

本研究采用QLQ-C30评估生活质量,研究结果表明,治疗后,观察组生活质量水平明显高于对照组。分析原因为首先患者病情好转,症状减轻,身体负担下降,术后生活质量恢复呈现升高趋势;其次加用戈舍瑞林能通过调节性激素水平,改善内分泌和患者身心健康状况,同时又能降低临床复发率,提高妊娠率。因此联合戈舍瑞林对提高患者生活质量具有重要意义。

4 结论

戈舍瑞林联合宫腔镜电切术治疗,疗效确切,可

有效调控肿瘤相关因子水平,保护卵巢功能,提高妊娠成功率,改善患者生活质量。

参考文献

- [1] 王铭洋,范文生,叶明侠,等.子宫内膜癌分子分型及临床应用研究进展[J].现代妇产科进展,2021,30(4):307-310,313.
- [2] 支文雪,刘红刚.子宫内膜癌分子分型的研究进展[J].临床与实验病理学杂志,2021,37(3):321-323,326.
- [3] CROSBIE J, KITSON S, MCALPINE J, et al. Endometrial cancer[J]. Lancet,2022,399:1412-1428.
- [4] VAN DEN HEERIK A S V M, HOREWEG N, DE BOER S M, et al. Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy[J]. Int J Gynecol Cancer,2021,31(4):594-604.
- [5] 张心,王建东.子宫内膜癌相关流行病学高危因素的研究进展[J].医学综述,2021,27(15):2995-2999.
- [6] MAKKER V, MACKAY H, RAY-COQUARD I, et al. Endometrial cancer[J]. Nat Rev Dis Primers,2021,7(1):88.
- [7] ZHAO S S, CHEN L L, ZANG Y Q, et al. Endometrial cancer in Lynch syndrome[J]. Int J Cancer,2022,150(1):7-17.
- [8] OAKNIN A, BOSSET J, CREUTZBERG C L, et al. Endometrial cancer; ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol,2022,33(9):860-877.
- [9] MAKKER V, MACKAY H, RAY-COQUARD I, et al. Endometrial cancer[J]. Nat Rev Dis Primers,2021,7(1):88.
- [10] MARÍN-JIMÉNEZ J A, GARCÍA-MULERO S, MATÍAS-GUIU X, et al. Facts and hopes in immunotherapy of endometrial cancer[J]. Clin Cancer Res,2022,28(22):4849-4860.
- [11] 江娟,郑超群,钟肇梅.宫腔镜电切术联合口服孕激素及宫内放置 LNG-IUS 治疗早期子宫内膜癌的效果[J].中国实用医药,2017,12(22):49-50.
- [12] 迪丽努尔·吐松,祖菲娅·艾力. I - II 期子宫内膜癌术后辅助治疗疗效评价及预后因素分析[J].现代肿瘤医学,2022,30(13):2404-2410.
- [13] 赵艳如,徐跃勋,周岩.戈舍瑞林联合宫腔镜电切术对早期子宫内膜癌患者术后疾病缓解及复发的影响[J].中国药物与临床,2022,22(4):358-360.
- [14] 陈晓霞.年轻患者早期子宫内膜癌大剂量孕激素的治疗分析[J].中国医药指南,2017,15(23):32-33.
- [15] 柳书勤,殷敏敏.醋酸甲地孕酮联合宫腔镜电切术治疗早期子宫内膜癌的效果[J].实用临床医学,2019,20(5):39-40.
- [16] AARONSON K, AHMEDZAI S, BERGMAN B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology [J]. J Natl Cancer Inst,1993,85(5):365-376.
- [17] ALHILLI M, ELSON P, RYBICKI L, et al. Undifferentiated endometrial carcinoma: a National Cancer Database analysis of prognostic factors and treatment outcomes [J]. Int J Gynecol Cancer,2019,29(7):1126-1133.
- [18] 姜丽,吴少君,袁冬兰,等.左炔诺孕酮宫内缓释系统联合戈舍瑞林治疗子宫内膜不典型增生的临床效果观察[J].实用医院临床杂志,2020,17(6):204-207.
- [19] 马鸿云,马燕琼,杨伟,等.宫腔镜电切术联合左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗早期子宫内膜癌及子宫内膜不典型增生的临床分析[J].中华全科医学,2020,18(1):82-84,138.
- [20] 雷瑞芸,曾亮.孕激素辅助宫腔镜电切术治疗早期子宫内膜癌的临床效果及对患者生育功能的影响[J].临床医学研究与实践,2020,5(8):35-37.
- [21] 刘思曼,蒙冰,蒙玉刚.宫腔镜电切术联合曼月乐治疗早期子宫内膜癌保留生育功能疗效的 Meta 分析[J].广西医科大学学报,2019,36(6):898-904.
- [22] 常丰葛,孙灵霞,马玉瑶.两种药物分别联合宫腔镜电切术治疗早期子宫内膜癌的疗效及对生育功能的影响[J].癌症进展,2020,18(1):45-47,72.
- [23] 森本智惠子,王益勤,赵丽君,等.GnRH-a 在早期子宫内膜癌保留生育功能治疗中的应用现状及进展[J].中华妇产科杂志,2021,56(4):301-304.
- [24] KIMM K, CHON S J, LEE J H, et al. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system insertion after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for preventing endometriotic cyst recurrence: a prospective observational study [J]. Reprod Sci,2018,25(1):39-43.
- [25] DONG M T, JIANG S, TIAN W Y, et al. Preliminary clinical application of an aromatase inhibitor and a gonadotropin-releasing hormone agonist combination for inoperable endometrial cancer patients with comorbidities: case report and literature review [J]. Cancer Biol Ther,2018,

19(11):956-961.

- [26] 娄占伟.AMH、E₂、FSH、LH、PRL 和 P 水平检验对诊治内分泌失调女性不孕症的临床应用[J].黑龙江医药科学,2023,46(4):132-133.
- [27] BRADLEY R, BRAYBROOKE J, GRAY R, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression:a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials[J]. Lancet Oncol,2022,23(3):382-392.
- [28] 张娜,王书华,张梅娜,等.腹腔镜下子宫肌瘤剔除术联合戈舍瑞林治疗子宫肌瘤对术后生长因子、微血管密度的影响[J].临床和实验医学杂志,2023,22(6):636-639.

[收稿日期:2023-11-06]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:周寿红]