

妊娠合并直肠癌伴巨大肝转移瘤 1 例

A Case of Rectal Cancer with Giant Hepatic Metastases in Pregnancy

RUAN Hang, ZHU Xiaoyi, SHEN Jinmin, ZHU Mengting, SHEN Zhan

阮航,朱潇逸,沈锦敏,朱梦婷,沈展

(浙江树人大学树兰国际医学院附属树兰(杭州)医院,浙江 杭州 310022)

主题词:妊娠;直肠肿瘤;肝巨大转移瘤

中图分类号:R735.3⁺7 文献标识码:B

文章编号:1671-170X(2023)10-0885-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2023.10.B012

妊娠合并结直肠癌非常少见,结直肠癌在妊娠人群中的发病率约 1/13 000^[1]。然而妊娠期妇女发现结直肠恶性肿瘤时大多数已是中晚期^[2],主要原因是其早期症状大多不典型,常与妊娠期妇女的胃肠道症状相混淆,如排便困难、便血、腹痛等,从而导致误诊或者漏诊,错过最佳治疗时机。

本研究回顾性分析了 1 例妊娠合并直肠癌伴巨大肝转移瘤患者的临床特点、诊疗经过及预后,旨在提高对此类疾病的认识,为以后的临床工作提供经验参考。本研究经树兰(杭州)医院科研伦理委员会审批通过(批件号:KY2023032)。

1 临床资料

患者,女性,36 岁,因“停经 33+2 周,右侧腹痛 1 d”于 2020 年 12 月 25 日至外院就诊,行肝胆 MR 提示:左肝 18 cm×12 cm、右肝 15 cm×11 cm 巨大实性肿物,考虑恶性肿瘤。于 2020 年 12 月 30 日行子宫下段剖宫产术,分娩出一活婴。术后行肝脏 CTA(2021 年 1 月 4 日)提示:肝脏多发巨大肿块及结节,考虑肝癌,肝中、肝左静脉破坏(Figure 1A)。因考虑巨大肝癌,患者 2021 年 1 月 4 日于外院行卡瑞利珠单抗免疫治疗一次。2021 年 1 月 5 日为进一步治疗入住树兰(杭州)医院。患者既往有乙肝小三阳病史 20 余年,定期监测肝功能及乙肝病毒 DNA,均无明显异常。孕期患者规范产检,孕初期发现有贫血,

无创 DNA 检测曾提示染色体异常,未进一步检查。孕 3 个月时曾出现排便困难,至专科就诊,肛门指检未及明显异常,乳果糖通便后缓解,后一直予乳果糖维持治疗。孕 7 个月时曾出现便后出血,量不多,色鲜红,伴中度贫血,未进一步检查。患者父亲有贲门癌病史,母亲体健。否认其他传染病及血吸虫病史。无外伤史及其他手术史。

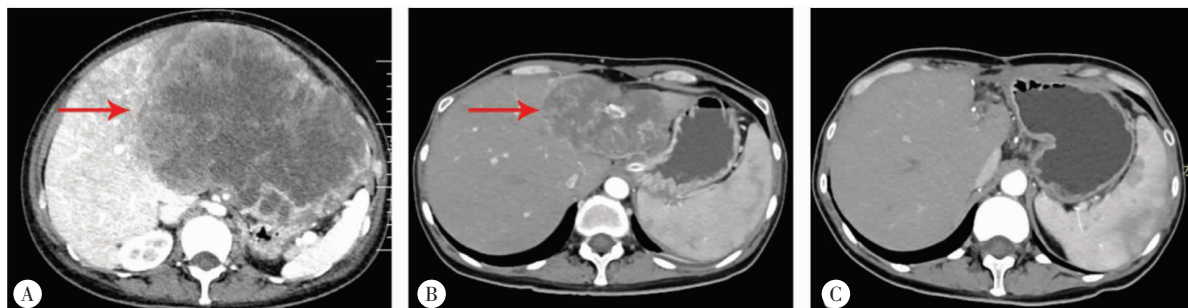
入院查体:神志清,精神可。心肺无殊。腹部切口愈合可。右肋下可及局部隆起,大小约 8 cm×8 cm,有压痛,无反跳痛。肝脏下界距右肋缘约 15 cm。直肠指检:距肛门 6 cm 未及肿物,退出指套无血染。实验室检查:红细胞计数 $2.68 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 72 g/L,白蛋白 29.8 g/L,丙氨酸氨基转移酶:26 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶:132 U/L,碱性磷酸酶:200 U/L。2021 年 1 月 6 日 PET/CT 提示:乙状结肠癌伴肝脏及肠系膜、腹膜后淋巴结多发转移首先考虑。2021 年 1 月 9 日结肠镜检查:直肠肿瘤(距肛门 8~15 cm 处可见肠腔内巨大隆起肿块,占据约 2/3 周,质脆,易出血,予以活检病理返回提示腺癌)。基因检测结果:KRAS/NRAS/BRAF V600E 野生型,微卫星稳定(microsatellite stable,MSS),肿瘤突变负荷(tumor mutation burden,TMB):2.51 Muts/Mb。患者目前诊断:①直肠癌伴肝脏巨大转移瘤;②乙肝小三阳;③贫血。入院后予积极抗乙肝病毒、补液、补充白蛋白等对症支持治疗。排除禁忌后,于 2021 年 1 月 13 日行 mFOL-FOX6 方案化疗 1 次(奥沙利铂 120 mg+左亚叶酸钙 125 mg+氟尿嘧啶 0.6 g+氟尿嘧啶 3.6 g,持续输注 46 h,2 周/次),期间出现便血,保守治疗无效,于 2021 年 1 月 14 日行直肠下动脉栓塞术,术后便血减少,3 d 后患者因直肠肿瘤引起肠梗阻,于 2021 年 1 月 20 日急诊行 Hartmann 术。术后病理:①直肠中分化腺癌伴坏死,大小 3.8 cm×3.5 cm,溃疡型,肿瘤侵及肠壁浆

通信作者:沈展,E-mail:zhan.shen@shulan.com

收稿日期:2023-05-01;修回日期:2023-06-09

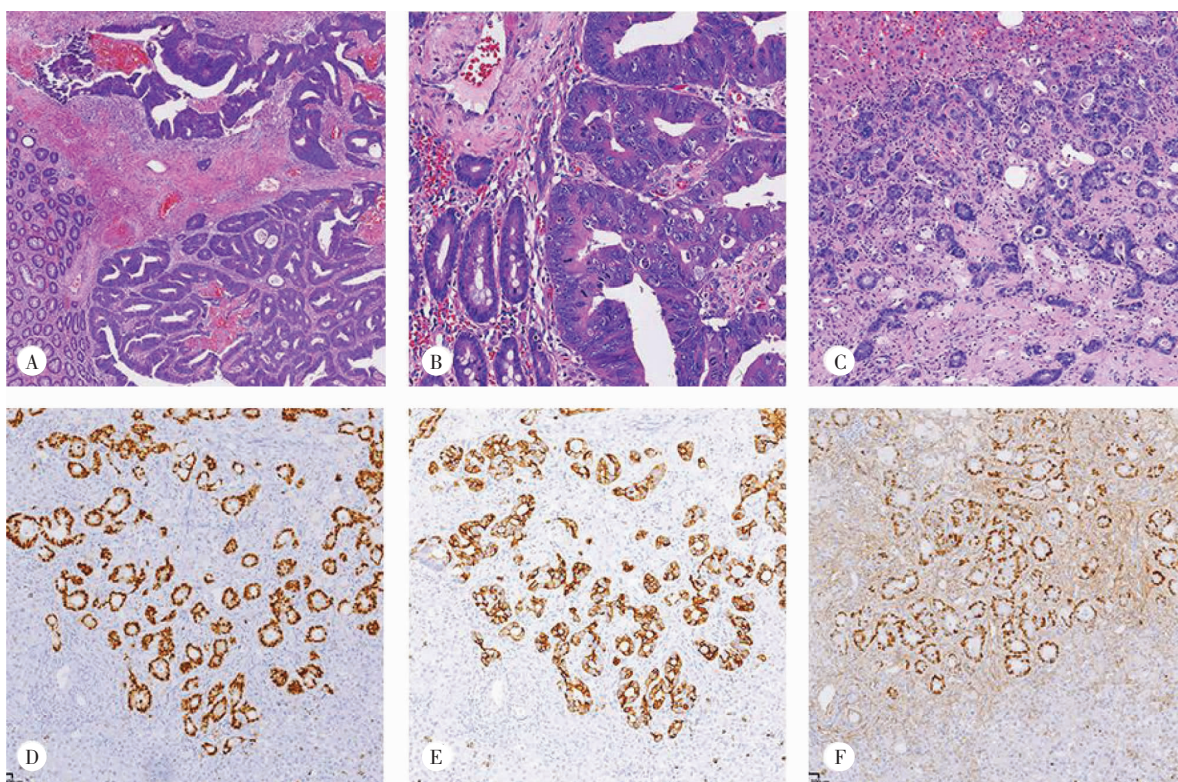
膜层(T₃),血管侵犯(-),神经侵犯(-);②手术上下切缘阴性;③肠周淋巴结 14/16 枚,可见癌转移。免疫组化结果:CD34(血管+),CDX2(+),CEA(+),CK20(+),CK7(-),EMA(+),Ki-67(70%+),MHL1(+),MSH2(+),MSH6(+),P53(-),PD-1(1%+),PMS2(+),SATB2(+),Villin (+)(Figure 2A~2C)。患者术后恢复顺利。

2021 年 2 月 5 日至 5 月 27 日予西妥昔单抗 (第 1 次 400 mg/m², 然后 250 mg/m², 每周为 1 个疗程)+mFOLFOX6(奥沙利铂 85 mg/m² 静脉输注, d₁; 亚叶酸钙 400 mg/m² 静脉推注, d₁; 氟尿嘧啶 400 mg/m² 静脉输注, 然后 2 400 mg/m², 静脉输注 46~48 h, 2 周为 1 个疗程)方案规律靶向治疗及辅助化疗。每 6~8 周行



Notes: A: CT angiography of the liver showed about 15 cm×12 cm range hepatic metastases in left lobe of liver and partial right liver (2021-01-04); B: Arterial phase of enhanced CT scanning showed multiple hepatic metastases had been shrunk obviously after conversion therapy and the larger one was about 8.8 cm×5.6 cm(2021-06-15); C: Arterial phase of enhanced CT scanning showed the multiple hepatic metastases has been completely removed(2021-11-19)

Figure 1 The CT images of the patient



Notes: A: rectal cancer: visible necrosis, and the tumor tissue was irregular glandular structure and disorder arrangement (HE×40); B: rectal cancer: the tumor cells were with obvious atypia, large and deeply stained nuclei, and pathological karyokinesis can be seen (HE×200); C: liver metastases: the tumor cells were stained deeply (HE×100); D: CDX2 positive expression of liver metastases (SP×100); E: CD20 positive expression of liver metastases (SP×100); F: SATB2 positive expression of liver metastases (SP×100)

Figure 2 Conventional pathological and immunohistochemical staining of rectal cancer and metastatic tumors in liver

一次影像学评估。2021年6月评估肝转移瘤较前明显缩小(Figure 1B),其余部分未见肿瘤转移。肝胆胰外科会诊评估肝转移灶已转化为可切除。遂于2021年6月17日行左半肝切除术+部分右肝切除术+胆囊切除术+肝病损微波消融术,术后病理及免疫组化提示符合直肠癌肝转移(Figure 2D~2F)。2021年7月30日至9月10日患者继续接受西妥昔单抗(每周1次)+mFOLFOX6(2周1次)方案规律靶向治疗及辅助化疗。复查未见肿瘤复发及转移。2021年9月24日至11月5日改行西妥昔单抗(600 mg,2周1次)靶向治疗+卡培他滨片(1 g,每天2次,d₁₋₁₀,2周为1个疗程)口服化疗4个疗程。2021年11月再次全面复查后,未发现肿瘤复发及转移(Figure 1C),于2021年11月24日行结肠造口回纳术。2021年12月22日至2022年8月11日患者继续行西妥昔单抗(600 mg,2周1次)靶向治疗+卡培他滨(1 g,每天2次,d₁₋₁₀,2周为1个疗程)口服化疗17个疗程。患者目前持续随访2年,定期复查,未见肿瘤复发及转移。

2 讨论

结直肠癌在年轻人中的发病率越来越高^[3],同时随着社会的发展,女性的生育年龄也在逐渐推迟,因此在妊娠期被诊断为结直肠癌的患者也越来越多^[4]。但由于妊娠期结直肠癌临床症状不典型,如最常见的腹痛、便血、排便习惯改变、排便困难等患者主诉,容易与妊娠引起的症状相混淆,以及考虑到一些检查如CT、结肠镜等对胎儿的影响,常常导致妊娠期结直肠癌诊断的延误,患者在发现时多已是中晚期^[2]。本例患者以肝脏巨大肿瘤为首发诊断,在产检时一直未发现,确诊时已是直肠癌晚期。回顾本例患者病史,其在孕期发现贫血,无创DNA检查提示染色体异常,孕3个月时开始出现排便困难,孕7个月时出现便血,这些症状以及检查异常在孕期均易被忽视,甚至患者孕晚期肝脏巨大占位也被胎儿引起的腹部隆起所掩盖。

降低妊娠期结直肠癌发病率和死亡率的主要措施之一是进行有效的早期筛查。孕前应了解其家族史以及其是否有高危病史,对于有便血、黏液血便、排便习惯改变、不明原因贫血、体重下降等报警症状

的患者,必须建议其孕前完成胃肠道肿瘤筛查^[5]。

在孕期,可以采用一些不影响孕妇及胎儿的方法来完成对于结直肠癌的初步筛查,如直肠指检、血清肿瘤标志物、粪便隐血试验(fecal occult blood test,FOBT)、免疫法粪便隐血试验(fecal immunochemical test,FIT)、粪便DNA检测、外周血循环游离DNA(cell-free DNA,cfDNA)以及超声和磁共振等。直肠指检是一种简单有效的临床检查方法,可发现70%左右的直肠癌。如果孕妇有报警症状,首先可完成直肠指检。在正常妊娠时,血清CEA和CA19-9水平在妊娠早中期常为正常,在妊娠晚期会在正常范围内升高^[6]。CEA和CA19-9在诊断和监测中的作用与非妊娠患者相似,在发生明显升高时,应进一步行胃肠道肿瘤筛查,但CEA和CA19-9在结直肠癌的早期诊断中灵敏度及特异度并不高。FIT相对于FBOT特异度、灵敏度及阳性预测值均较高^[7],且其检测结果不受食物或药物的影响,因此更适用于人群筛查。一项荟萃研究结果表明,使用FTT检测结直肠癌的灵敏度和特异度分别为79%(95%CI:0.69~0.86)和94%(95%CI:0.92~0.95)^[8]。如果FIT结果持续呈阳性,应该高度怀疑结肠肿瘤,并进一步行结肠镜检查^[9]。多靶点粪便DNA(multitarget stool DNA,MT-sDNA)检测是一项近几年兴起的非侵入性结直肠肿瘤筛查方法,与FTT相比,具有更高的灵敏度(92.3% vs 73.8%),但其特异度略低(86.6% vs 94.9%)^[10]。与传统的结直肠癌筛查方法相比,MT-sDNA兼具无创无痛、安全方便等优势,但该检测方法存在费用高昂、特异度较差等问题。cfDNA由于其微创性及便捷性的特点,可提高患者的依从性,从而实现动态监测,但其对早期结直肠癌和晚期腺瘤的诊断灵敏度较低^[11-12],单独使用时对筛查癌前病变的价值有限。已有研究发现,通过检测5羟甲基胞嘧啶标记的循环cfDNA预测结直肠癌和胃癌,明显优于传统生物标志物^[13]。超声作为孕期的常规检查方法,有助于发现肝脏病变。磁共振可以在孕期安全使用^[14],对于结直肠癌尤其是中低位直肠癌,磁共振可作为首选的影像学检查。但上述检测并不能完全替代结肠镜检查,上述检测结果为阳性的受试者仍需行结肠镜检查进一步确认。虽然妊娠期妇女应尽量避免内镜检查,但怀孕不是肠镜检查的绝对禁忌,在妊娠中期,如果确实需要,仍可以进行结肠镜检查^[15-16]。

妊娠期女性,结直肠癌的治疗取决于多种因素,包括胎龄、肿瘤分期、肿瘤位置,以及治疗对妊娠女性和胎儿的影响等。妊娠期间确诊结直肠癌时,患者常需承受巨大的心理及生理打击,她们不仅需关注自己的身体健康,同时也要关注胎儿的健康。因此妊娠合并结直肠癌通常需要多学科之间密切合作以及患者和亲属之间积极配合。通常,孕早期确诊肠癌时建议选择流产或引产后尽早进行抗肿瘤治疗,在孕中期时需根据患者的具体情况综合考虑后决定治疗方案;孕晚期时可考虑在胎儿状况允许的情况下,提前人工终止妊娠,并根据肿瘤情况进行进一步的治疗^[17]。许多化疗药物在妊娠前3个月给药对胎儿有显著危害,引起自然流产或胎儿畸形的发生率高达15%~25%^[18],但在孕中期或孕晚期给药已相对安全^[19]。目前已有较多病例报道,转移性结直肠癌孕妇在孕中期或孕晚期接受FOLFOX、FOLFIRI甚至FOLFOXIRI方案联合化疗对于孕妇及胎儿安全有效^[20-23]。为减少化疗相关风险,如骨髓抑制、出血等,常在胎龄35周或预产期前3周停止化疗^[24]。对于肿瘤位于结肠的孕妇,可经阴道分娩,但对于直肠癌特别是低位直肠癌,建议行剖宫产分娩,因为顺产时肿瘤可能阻塞产道,同时造成的挤压也可导致肿瘤出血以及播散转移^[25]。终止妊娠后再根据患者肿瘤的类型、分期进行规范治疗。虽然妊娠期结直肠癌较普通人群的晚期病例更多,但其各分期生存率与普通人群结直肠癌生存率相似^[22]。本例患者在妊娠晚期发现巨大肝转移瘤,即予剖宫产手术终止妊娠,确诊直肠癌为原发癌后予转化治疗,虽然由于肠梗阻急诊行Hartmann手术,但术后通过规范的化疗及靶向治疗进行转化治疗,复查肝转移瘤体积明显缩小,通过手术加射频消融治疗完成对剩余肝转移瘤的清除,术后继续行巩固治疗,随访至今未见肿瘤复发转移。

综上所述,妊娠合并结直肠癌的治疗应重在预防,避免延误诊断,对存在报警症状的妊娠期妇女,应建议其完成肿瘤筛查。对妊娠合并结直肠癌的患者,应结合胎龄、肿瘤的位置、分期、性质以及治疗对妊娠妇女和胎儿的影响等多种因素,进行个体化、多学科结合的综合治疗。

参考文献:

[1] Berveiller P, Carbonne B, Mir O. Cancer and pregnancy:

an overview for obstetricians and gynecologists [J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 211(1): 82.

[2] Rogers JE, Woodard TL, Gonzalez GM, et al. Colorectal cancer during pregnancy or postpartum: case series and literature review[J]. Obstet Med, 2022, 15(2): 118-124.

[3] Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(3): 145-164.

[4] Pellino G, Simillis C, Kontovounisios C, et al. Colorectal cancer diagnosed during pregnancy: systematic review and treatment pathways [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2017, 29(7): 743-753.

[5] 国家消化系统疾病临床医学研究中心, 国家消化道早癌防治中心联盟, 中华医学会消化内镜学分会, 等. 中国早期结直肠癌筛查流程专家共识意见 (2019, 上海)[J]. 中华消化内镜杂志, 2019, 36(10): 709-719.

National Clinical Research Center For Digestive Diseases, National Early Gastrointestinal-Cancer Prevention & Treatment Center Alliance, Chinese Society of Digestive Endoscopy, et al. Experts consensus on screening process of early colorectal cancer in China (2019, Shanghai)[J]. Chinese Journal of Digestive Endoscopy, 2019, 36 (10): 709-719.

[6] Ercan S, Kaymaz Ö, Yücel N, et al. Serum concentrations of CA 125, CA 15-3, CA 19-9 and CEA in normal pregnancy: a longitudinal study[J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 285(3): 579-584.

[7] Meklin J, Syrjänen K, Eskelinen M. Fecal occult blood tests in colorectal cancer screening: systematic review and meta-analysis of traditional and new-generation fecal immunochemical tests [J]. Anticancer Res, 2020, 40 (7): 3591-3604.

[8] Lee J K, Liles EG, Bent S, et al. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2014, 160(3): 171.

[9] 中华医学会检验医学分会分子诊断学组. 早期结直肠癌和癌前病变实验诊断技术中国专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(5): 9.

Molecular Diagnostics Group, Laboratory Medicine Branch, Chinese Medical Association. Chinese experts consensus on experimental diagnosis of colorectal cancer in precancerous lesions and early stage [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2021, 44(5): 9.

[10] Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening[J]. N Engl J Med, 2014, 370(14): 1287-1297.

- [11] Alix-Panabières C, Pantel K. Clinical applications of circulating tumor cells and circulating tumor DNA as liquid biopsy[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(5):479–491.
- [12] Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer[J]. *Gut*, 2014, 63(2):317–325.
- [13] Li W, Zhang X, Lu X, et al. 5-Hydroxymethylcytosine signatures in circulating cell-free DNA as diagnostic biomarkers for human cancers[J]. *Cell Res*, 2017, 27(10):1243–1257.
- [14] Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, et al. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes[J]. *JAMA*, 2016, 316(9):952–961.
- [15] Cappell MS, Fox SR, Gorrepati N. Safety and efficacy of colonoscopy during pregnancy: an analysis of pregnancy outcome in 20 patients[J]. *J Reprod Med*, 2010, 55(3–4):115–123.
- [16] Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA. A study at 10 medical centers of the safety and efficacy of 48 flexible sigmoidoscopies and 8 colonoscopies during pregnancy with follow-up of fetal outcome and with comparison to control groups[J]. *Digestive Diseases & Sciences*, 1996, 41(12):2353–2361.
- [17] 曲瑞泽, 周鑫, 付卫. 妊娠合并胃癌或结直肠癌的临床研究进展[J]. *中华普通外科杂志*, 2021, 36(8):4.
Qu ZR, Zhou X, Fu W. Clinical research advances on pregnancy with gastric or colorectal cancer [J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2021, 36(8):4.
- [18] Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, et al. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21 (Suppl 5):v266–v273.
- [19] Office of Health Assessment and Translation, Division of the National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences, et al. NTP monograph: developmental effects and pregnancy outcomes associated with cancer chemotherapy use during pregnancy [J]. *NTP Monogr*, 2013, (2):i-214.
- [20] Cirillo M, Musola M, Cassandrini PA, et al. Irinotecan during pregnancy in metastatic colon cancer [J]. *Tumori*, 2012, 98(6):155e–157e.
- [21] Makoshi Z, Perrott C, Al-Khatani K, et al. Chemotherapeutic treatment of colorectal cancer in pregnancy: case report[J]. *J Med Case Rep*, 2015, 9:140.
- [22] Kociún P, de Haan J, Cardonick EH, et al. Management and outcome of colorectal cancer during pregnancy: report of 41 cases[J]. *Acta Chir Belg*, 2019, 119(3):166–175.
- [23] Kozai L, Benavente K, Obeidat A, et al. FOLFOXIRI in pregnant women with colorectal cancer: a case report and review of the literature [J]. *Case Rep Oncol*, 2022, 15(1):447–454.
- [24] Predescu D, Boeriu M, Constantin A, et al. Pregnancy and colorectal cancer, from diagnosis to therapeutic management-short review[J]. *Chirurgia(Bucur)*, 2020, 115(5):563–578.
- [25] Nesbitt JC, Moise KJ, Sawyers JL. Colorectal carcinoma in pregnancy[J]. *Arch Surg*, 1985, 120(5):636–640.