



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.017
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.017
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(4):510-514.

· 简要论著 ·

妊娠合并 BRAF 突变晚期结肠癌国际会诊病例诊治体会 并文献复习

龚丽¹, 欧阳文¹, 裴琛琳², 陈志康³, 朱红⁴, 董超^{3,5}

(1. 中南大学湘雅三医院 麻醉科, 湖南长沙 410013; 中南大学湘雅医院 2. 产科 3. 普通外科 4. 肿瘤科 5. 国际医疗部 外科, 湖南长沙 410008)

摘要

背景与目的: 妊娠期结直肠癌的症状常会被妊娠期不适反应所掩盖, 导致诊断延误, 很多检查与治疗的开展同样会受到妊娠的限制, 故患者预后通常较差。本文通过介绍 1 例妊娠期间发生 BRAF 突变基因型的右半结肠癌患者的诊治经过, 探讨该病的临床诊治策略以及国际远程会诊的价值。

方法: 报告 1 例 34 岁女性妊娠期间发生 BRAF 突变基因型的右半结肠癌病例的临床资料并行文献复习。

结果: 该患者分娩时被诊断为右半结肠梗阻性腺癌, 姑息术后及系统化疗后进行了国际远程会诊, 寻求国外权威专家的第二诊疗意见, 会诊后行双靶向系统治疗和第 2 次手术切除肋骨转移病灶, 并进行了 PD-1 免疫治疗。目前一般情况良好, 肿瘤基本稳定。文献复习结果显示, 1965—2018 年期间国内的类似病例共 36 例, 我国患者多以结肠癌为主, 欧美、日本患者以直肠癌为主。

结论: 此病罕见, 且非常容易误诊和漏诊, 预后很差, 临床医生需要不断提高诊治水平, 如能得到高水平国际会诊的帮助, 有助于提高患者生存期, 改善预后。

关键词

结直肠肿瘤; 妊娠; 远程会诊

中图分类号: R735.3

在过去几十年, 妊娠期并发恶性肿瘤越来越多, 现在报道的妊娠期并发恶性肿瘤的发病率为 1/1 000^[1]。妊娠期确诊的恶性肿瘤较常见的是乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌及黑色素瘤等^[2], 妊娠并发结直肠癌非常少见, 结直肠癌在妊娠人群中的发病率约 1/13 000^[3]。结直肠癌是一种老年病, 其平均的诊断年龄为 68 岁^[4]。随育龄期妇女生育年龄的增大, 结直肠癌在妊娠期妇女的发病也逐年增加。妊娠期间常见临床表现和结直肠癌的常见临床症状^[5] (便秘、呕吐、腹痛、贫血等) 很类似, 因此临床上产科医师对于有便秘、呕吐、腹痛主诉的患者不会首先想到肿瘤, 往往忽视, 没有进行进一步的检查。

1 病例资料

患者 女, 34 岁。2017 年 9 月 4 日因“停经 29 周, 腹胀、乏力 1 个月余, “见红”伴腰痛 9 h 入住中南大学湘雅医院产科。入院后查左侧颈部 B 超: 左侧颈部多发实质性结节。肿大淋巴结? 查腹部 B 超: 腹腔内多发实质性肿块。淋巴结肿大? 其他待排; 肝光点粗; 餐后胆囊, 胆囊壁水肿增厚; 腹腔积液。2017 年 9 月 5 日因“无应激试验 (NST) 反应差, 且伴有不规则宫缩”行急诊剖宫产术。普外科同台探查: 升结肠可及长条型肿块, 侵及浆膜, 可活动, 系膜可见多发质硬结节, 可及肿大之淋巴结, 后腹膜及盆腔可及多发结节, 近端肠管可见明显扩张。不能排除恶性肿瘤, 考虑患者有梗阻症状。决定行右半结肠姑息性切除术。快速病检回报: 腹腔冲洗液可见核异质细胞。2017 年 9 月 10 日产科超声: 宫腔内及剖宫产切口处未见明显暗区及低回声物; 盆腔及髂血管旁多发肿大淋巴结。2017 年 9 月 15 日术后病理诊断 (病理号:

收稿日期: 2019-03-14; 修订日期: 2020-01-15。

作者简介: 龚丽, 中南大学湘雅三医院住院医师, 主要从事围术期器官功能保护方面的研究。

通信作者: 董超, Email: dongchao23@csu.edu.cn

1145436): (右半结肠)中分化腺癌,小部分为黏液腺癌,侵犯浆膜全层,脉管内可见大量癌栓,神经周可见癌侵犯,(两断端)未见癌,(肠旁)淋巴结见癌转移(15/15)。(左侧阔韧带增厚结节病灶)见腺癌组织。(阑尾)全层见癌侵犯,脉管内可见多量癌栓。(宫腔胎盘附着处)检见蜕膜样组织,分泌状态子宫内膜,间质蜕膜样变,区域有变性、坏死,中性粒细胞浸润。免疫组化:MSH2(25D12)(+),MSH6(+),MLH1(部分+),PMS2(部分+),CD31(+),D2-40(+),EVC(-),S-100(+)。术后第3天转国际医疗部普外科继续治疗,2017年9月18日PET/CT:结肠癌姑息性右半结肠切除术后,吻合口未见肿瘤残留征象。吻合口邻近系膜区、肝门区、肠系膜区、腹膜后大血管旁、双侧髂血管旁、纵膈食管旁、左锁骨上/下窝区及左腋窝区大量代谢异常增高淋巴结:考虑结肠癌多发淋巴结转移。右侧第4前肋区局部代谢增高:考虑多为肿瘤转移;双侧胸腔后部少量积液;肝周及盆腔少量积液。

术后第14天行1周期CAPOX(奥沙利铂+卡培他滨)方案化疗。2017年10月11日,2017年10月26日行2周期mFOLFOXIRI“伊立替康240 mg+奥沙利铂130 mg+氟尿嘧啶3.6 g(维持48 h)+左亚叶酸钙200 mg”化疗。2017年11月9日行1周期mFOLFOXIRI“伊立替康240 mg+奥沙利铂125 mg+氟尿嘧啶3.9 g(维持46 h)+左亚叶酸钙200 mg”化疗。2017年11月23日,2017年12月8日行2周期RALTITRED+OXILIPLATIN化疗方案,“雷替曲塞针4 mg+奥沙利铂针130 mg”。2017年12月20日复查全身PET/CT提示:原吻合口邻近系膜区、肝门区、肠系膜区、腹膜后大血管旁、双侧髂血管旁、纵膈食管旁、左锁骨上/下窝区及左腋窝区多发肿大淋巴结较前明显缩小,糖代谢较前减低:符合转移瘤化疗后改变,病变较前明显好转,部分病灶活性尚存。原右侧第4前肋区病灶糖代谢较前减低:符合转移瘤化疗后改变,病变较前好转。2017年12月20日行1周期“伊立替康251 mg+氟尿嘧啶针4.5 g+奥沙利铂针130 mg+左亚叶酸钙200 mg”化疗。2018年1月9日行1周期“伊立替康针270 mg第1天+氟尿嘧啶针4.2 g第1天+左亚叶酸钙400 mg第1天”化疗。2018年1月23日行1周期“伊立替康247 mg第1天+氟尿嘧啶针4.5 g第1天+奥沙利铂

125 mg第1天”化疗。2018年2月6日行1期“雷替曲塞4 mg+奥沙利铂150 mg”静脉化疗。2018年2月20日开始行3期卡培他滨单药化疗方案,具体剂量,1 000 mg/m²,1.5 g(口服,2次/d)。

2 国际MDT讨论及后续治疗随访

本例新诊断为腺癌的34岁孕妇,该患者因腹胀、乏力、腰腹痛为主诉就诊,因右半结肠肿块与后侧腹壁相邻,当癌肿直接压迫或侵及腰大肌、腰方肌或腰椎体时可引起剧烈腰痛^[6-7]。腹部超声提示腹腔内多发占位性病变,右半结肠肠壁增厚,肝门、髂血管旁、主动脉旁和结肠及其邻近部位淋巴结肿大。腹腔淋巴瘤较罕见,转移性癌症比较常见。一旦诊断为转移性癌,下一步需要做的是明确肿瘤原发灶,选择恰当的终止妊娠方式与时机,尽快决定最有效的策略。因此本例患者在手术台上确诊为右半结肠癌合并妊娠后,在术后2周即迅速开始系统化疗,并在化疗开始前合并使用了肿瘤标志物和循环肿瘤细胞联合监测治疗疗效(图1),持续进行了12个疗程,再预约美国加州大学旧金山分校Venook教授的国际会诊。

2018年4月4日,湘雅医院国际医疗部肿瘤科、大肠外科与Venook教授举行中美专家MDT联合国际会诊,Venook教授的会诊建议是:(1)35岁女性生育后患有晚期右侧结肠癌。患者原发灶已被切除,全身多处及多发淋巴结转移。患者有淋巴结癌转移(15/15)伴大量突变,尤其是BRAFV600E突变。患者对多种化疗联合方案响应良好,化疗联合方案包括1周期CAPOX,FOLFOXIRI X3,Raltitrexed + OXali X 3等。患者现在对维持期化疗反应一般——假设多次改变治疗方案是因为对于化疗耐受较差。(2)CTC(循环肿瘤细胞)随访,一开始病灶减少下降,现在稳定。(3)ECOG评分1分,体质量保持。(4)患者患有无法根治的转移性结肠癌,BRAFV600E突变反映预后较差,与现在病程一致。还有一些其他的突变,尽管数量很多但是依然不足以反映这是个高突变肿瘤。(5)尽管没有FDA批准的标准治疗方案,但是最新的NCCN指南有针对BRAF V600E突变的癌症患者最新的随机临床II期试验结果。试验

中推荐连用伊立替康+一个EGFR抗体+BRAF抑制剂,结果显示无进展生存率改善。其他的一些方案正在进行III期临床试验中。(6)参见NCCN指南

2018第2版。(7)如果这些药物都买得到,我会推荐尽快更换方案使用它们,因为通常这类疾病会在6~8个月合理控制之后会有爆发性进展。

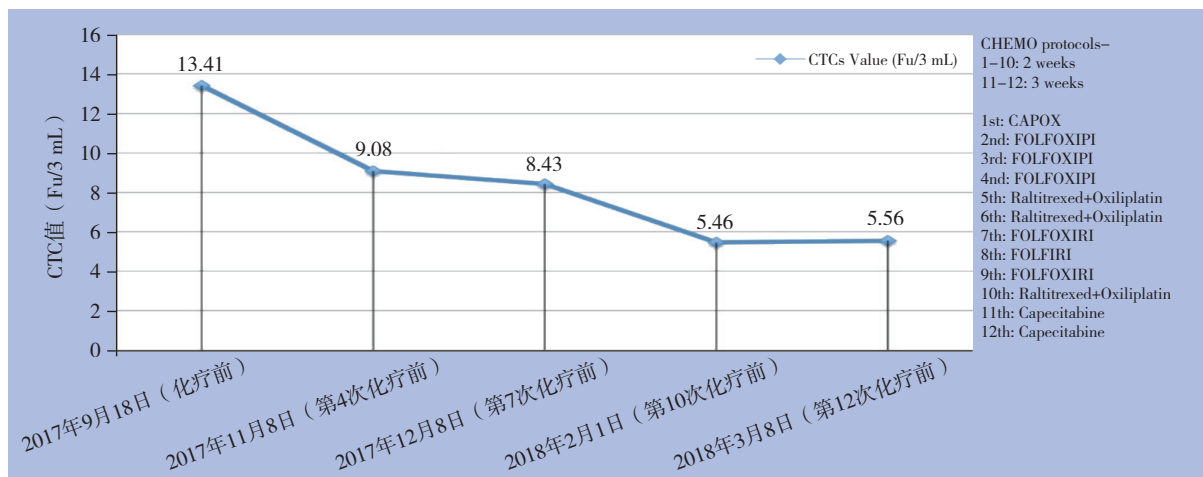


图1 循环肿瘤细胞动态监测图

国际会诊后,对该患者密切随访,2018年5月30日复查全身PET/CT:“右半结肠癌姑息性切除术后、化疗后”复查,与本院2017年12月20日PET/CT老片对比,现片示:(1)结肠癌术后改变,术区未见明显肿瘤局部复发征象。原腹膜后大血管旁、双侧髂血管旁、左锁骨上/下窝区及左腋窝区多发淋巴结,部分较前稍缩小,部分糖代谢较前稍减低;吻合口邻近系膜区、肝门区、肠系膜区、纵隔食管旁未见明显肿大及糖代谢增高淋巴结:提示淋巴结转移瘤治疗后较前稍好转。(2)右侧第4前肋病变较前范围增大,糖代谢较前增高;骨转移瘤较前进展。(3)左侧上颌窦炎较前吸收。(4)右侧中叶内侧段少许炎症基本同前。(5)右侧卵巢稍增大,糖代谢不均匀稍增高:炎性病变或生理性摄取。子宫内膜区少许生理性摄取。2018年6月30日开始行系统双靶向+化疗行1期综合全身治疗,具体方案:威罗菲尼480 mg(第1~14天,口服,2次/d)+西妥昔单抗(第1天,700 mg,静脉注射)+伊立替康(第1天,200 mg,静脉滴注)。之后陆续进行了6个周期靶向+化疗联合治疗,和双靶向治疗5周期。复查血清学和肿瘤标志物部分缓解,但影像学2018年11月12日复查CT肋骨病灶有进展。遂于2018年11月14日行右四前肋瘤切除术。手术病理检查结果:低-中分化腺癌,免疫组化提示肠道来源。(肋骨断端)见腺癌组织。免疫组化结果:MSH2(25D12)(++),MSH6(++),

MLH1(-),PMS2(-),CDX-2(++),KI67(+)约50%,SATB2(+).肋骨术后再次予双靶向治疗2疗程后2019年1月12日复查胸部CT左侧锁骨上窝淋巴结进展。2019年1月29日开始行第1次免疫治疗,具体方案为Keytruda 200 mg静脉滴注,1次/3周。2次免疫治疗后患者生活质量良好,ECOG-0分,恢复正常工作。化疗及靶向治疗副反应消失,月经恢复正常。截止至2019年11月19日已完成13次免疫治疗。目前一般情况良好。肿瘤基本稳定。

3 讨论与文献复习

虽然日本^[8]、欧美^[9]妊娠期诊断的大肠癌以直肠癌为主,但我国患者多以结肠癌为主,约占62.2%。此病非常少见,除本例外,53年间公开文献^[10-20]报道的仅36例(表1),非常容易误诊和漏诊,绝大部分患者确诊时肿瘤已是中晚期,且预后很差,确诊后生存期绝大部分未超过1年。而本文报告的病例虽然是晚期难治性BRAF突变型,但综合积极运用手术、化疗、靶向治疗、免疫治疗等前沿治疗方式,仍截止目前已存活27个月余,取得了良好的疗效。因此,临床大夫提高诊治水平,如能得到高水平国际会诊的帮助,有助于提高患者生存期,改善预后。

表 1 37 例结直肠癌合并妊娠的中国妇女诊治情况小结

序号	作者	出版年份	诊断时间	年龄(岁)	孕周	原发部位	病理	母亲生存时间	DUKES 分期	胎儿生存情况
1	李嘉枝,等 ^[10]	1990	1970—1989	27	足月	直肠	黏液腺癌	3.5 个月	C 期	生存
2	李嘉枝,等 ^[10]	1990	1970—1989	22	足月	直肠	黏液腺癌	1.5 个月	C 期	生存
3	李嘉枝,等 ^[10]	1990	1970—1989	24	13	直肠	浸润性腺癌	3 个月	C 期	死亡
4	李嘉枝,等 ^[10]	1990	1970—1989	28	12	直肠	浸润性腺癌	2 个月	C 期	死亡
5	李嘉枝,等 ^[10]	1990	1970—1989	27	9	直肠	浸润性腺癌	9 个月	C 期	生存
6	李嘉枝,等 ^[10]	1990	1970—1989	29	足月	直肠	浸润性腺癌	9 个月	D 期(肝转移)	生存
7	李嘉枝,等 ^[10]	1990	1970—1989	23	32	直肠	浸润性腺癌	8 个月	C 期	死亡
8	李嘉枝,等 ^[10]	1990	1970—1989	23	8	直肠	浸润性腺癌	6 个月	C 期	死亡
9	李嘉枝,等 ^[10]	1990	1970—1989	28	12	直肠	黏液腺癌	10 个月	C 期	死亡
10	李嘉枝,等 ^[10]	1990	1970—1989	23	足月	直肠	黏液腺癌	1.5 个月	C 期	生存
11	李嘉枝,等 ^[10]	1990	1970—1989	29	20	回盲部	黏液腺癌	4 个月	D 期(腹腔广泛转移)	死亡
12	李嘉枝,等 ^[10]	1990	1970—1989	23	7	乙状结肠	黏液腺癌	5 年 3 月	C 期	死亡
13	李嘉枝,等 ^[10]	1990	1970—1989	29	足月	结肠肝曲	黏液腺癌	5 个月	D 期(腹腔广泛转移)	生存
14	李嘉枝,等 ^[10]	1990	1970—1989	23	足月	阑尾	类瘤	3 年健在	B 期	生存
15	张维,等 ^[11]	1995	1987	26	30	结肠肝曲	横结肠腺癌 I-II 级	至 1993 已 6 年	肠系膜淋巴结转移 1/6 枚	1 胎死亡, 2 胎健康
16	张维,等 ^[11]	1995	1993	29	31	纤维脂肪组织内浸润性或转移性腺癌	乙状结肠黏液腺癌	术后随访 9 个月生存	肠系膜淋巴结转移 5/5 枚	死亡
17-18	余得荣,等 ^[12]	1965	1964	不详	不详	不详	不详	不详	不详	不详
19-20	陈尔东 ^[13]	1990	1989	不详	不详	不详	不详	不详	不详	不详
21	刘海元,等 ^[14]	2001	1983—1999	31	15	横结肠	中低分化腺癌	失访	卵巢、大网膜、子宫腹膜反折转移,肠壁全层浸透达浆膜及系膜	存活
22-30	朱浩琴,等 ^[15]	2006	2000—2004	23-32	妊娠早期 4 例,中期 4 例,晚期 1 例	结肠癌	不详	不详	C 期 4 例, D 期 5 例	不详
31	黄育斌,等 ^[16]	2018	2018	34	29	升结肠	中高分化腺癌	失访	侵犯肠壁深层、未达全层	存活
32	黄育斌,等 ^[16]	2018	2018	29	33	乙状结肠	中低分化腺癌	失访	深肌层,局部浆膜层,侵犯周围组织	存活
33	唐冬梅,等 ^[17]	2016	2015	42	37	结肠	中分化腺癌	出院时存活	肠壁全层	存活
34	温坚,等 ^[18]	2013	2012	40	7	降结肠	Beta-HCG(+) 低分化腺癌	14 个月未见复发	D 期	死亡
35	张素玮,等 ^[19]	2015	2015	34	28	乙状结肠	无	好转出院	无	存活
36	Xu,等 ^[20]	2018	2016	31	33	升结肠	溃疡性腺癌	2 年存活	B 期	存活
37	龚丽,等	2020	2017	34	31	横结肠肝曲	BRAF 突变型 中分化腺癌	27 个月存活	D 期(全身淋巴结转移,肋骨转移)	死亡

参考文献

[1] Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy[J]. Lancet Oncol, 2004, 5(5):283-291. doi: 10.1016/S1470-2045(04)01466-4.

[2] Koren G, Carey N, Gagnon R, et al. Cancer chemotherapy and pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2013, 35(3):263-278. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30999-3.

[3] Salani R, Billingsley CC, Crafton SM. Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists[J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 211(1):7-14. doi: 10.1016/j.ajog.2013.12.002.

[4] National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets: Colon and rectum cancer. Available at <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>. Accessed May 31, 2015.

[5] Bailey CE, Hu CY, You YN, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010[J]. JAMA Surg, 2015, 150(1):17-22. doi: 10.1001/

- jamasurg.2014.1756.
- [6] Hübner M, McCormack L, Clavien PA. Surgical therapy of liver tumors: resection vs. ablation[J]. Praxis (Bern 1994), 2005, 94(33):1255-1259. doi: 10.1024/0369-8394.94.33.1255.
- [7] Qian J, Feng GS, Vogl T. Combined interventional therapies of hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(9):1885-1891. doi: 10.3748/wjg.v9.i9.1885.
- [8] Kitoh T, Nishimura S, Fukuda S, et al. The incidence of colorectal cancer during pregnancy in Japan: report of two cases and review of Japanese cases [J]. Am J Perinatol, 1998, 15(3):165-171. doi: 10.1055/s-2007-993919
- [9] Minter A, Malik R, Ledbetter L, et al. Colon cancer in pregnancy[J]. Cancer Control, 2005, 12(3):196-202. doi: 10.1177/107327480501200310.
- [10] 李嘉枝, 许嘉信, 张筱骅, 等. 大肠癌合并妊娠的诊治体会[J]. 中国实用外科杂志, 1990, 10(11):579-580.
Li JZ, Xu JX, Zhang XY, et al. Experience in treatment of colon cancer with pregnancy[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 1990, 10(11):579-580.
- [11] 张维, 林沛春, 刘仁庆, 等. 结肠癌合并晚期妊娠的外科处理[J]. 腹部外科, 1995, 8(2):80-81.
Zhang W, Lin PC, Liu RQ, et al. Surgical management of colon cancer with late pregnancy[J]. Journal of Abdominal Surgery, 1995, 8(2):80-81.
- [12] 余德荣, 张链. 妊娠对恶性肿瘤的影响[J]. 中华妇产科杂志, 1965, 11(2):144.
Yu DR, Zhang L. Influence of pregnancy on malignant tumors[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 1965, 11(2):144.
- [13] 陈尔东. 结肠癌合并妊娠2例报告[J]. 中国肛肠病杂志, 1990, 10(2):37.
Chen ED. Colon cancer with pregnancy: a report of 2 cases[J]. Chinese Journal of Coloproctology, 1990, 10(2):37.
- [14] 刘海元, 范光升. 妊娠合并结肠癌的诊断和治疗[J]. 中国妇产科临床杂志, 2001, 2(5):301-302. doi:10.3969/j.issn.1672-1861.2001.05.017.
Liu HY, Fan GS. Diagnosis and treatment of pregnancy with colon cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology, 2001, 2(5):301-302. doi:10.3969/j.issn.1672-1861.2001.05.017.
- [15] 朱浩琴, 陈秀华. 妊娠合并结肠癌9例术后护理[J]. 浙江预防医学, 2006, 18(5):42. doi:10.3969/j.issn.1007-0931.2006.05.029.
Zhu HQ, Chen XH. Postoperative nursing for 9 pregnant cases with colon cancer[J]. Journal of Preventive Medicine, 2006, 18(5):42. doi:10.3969/j.issn.1007-0931.2006.05.029.
- [16] 黄育斌, 谭昱, 唐雪珍, 等. 晚期妊娠合并结肠癌误诊2例[J]. 中国临床医学影像杂志, 2018, 29(12):908-909. doi:10.12117/jccmi.2018.12.021.
Huang YB, Tan Y, Tang XZ, et al. Misdiagnosis of colorectal cancer in late pregnancy: report of two cases[J]. Journal of China Clinic Medical Imaging, 2018, 29(12):908-909. doi:10.12117/jccmi.2018.12.021.
- [17] 唐冬梅, 程薇, 李艳, 等. 足月妊娠合并结肠癌卵巢转移误诊1例[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(2):158-159.
Tang DM, Cheng W, Li Y, et al. Misdiagnosis of full-term pregnancy with colon cancer ovarian metastasis: a report of one case[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2016, 32(2):158-159.
- [18] 温坚, 陈雨美, 王凤英, 等. 异位妊娠合并高表达HCG结肠癌1例[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(5):398-399. doi:10.3969/j.issn.1003-6946.2013.05.029.
Wen J, Chen YM, Wang FY, et al. Ectopic pregnancy with high HCG expression colon cancer: a report of one case[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2013, 29(5):398-399. doi:10.3969/j.issn.1003-6946.2013.05.029.
- [19] 张素玮, 麦碧荧, 池锐彬. 妊娠晚期合并乙状结肠癌穿孔1例报道[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2015, 22(10):1200. doi:10.7507/1007.9424.20150311.
Zhang SW, Mai BY, Chi RB. Late pregnancy complicated with sigmoid colon cancer perforation: a report of one case[J]. Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery, 2015, 22(10):1200. doi:10.7507/1007.9424.20150311.
- [20] Xu Y, Kong B, Shen K. Adenocarcinoma of the ascending colon in a 31-year-old pregnant woman: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(51):e13707. doi: 10.1097/MD.00000000000013707.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 龚丽, 欧阳文, 裴琛琳, 等. 妊娠合并BRAF突变晚期结肠癌国际会诊病例诊治体会并文献复习[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(4):510-514. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.017
Cite this article as: Gong L, Ouyang W, Pei CL, et al. International telemedicine for pregnancy with BRAF-mutated advanced colon cancer: a case report and literature review[J]. Chin J Gen Surg, 2020, 29(4):510-514. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.017