

妊娠合并恶性肿瘤疾病的诊疗探讨

袁婷婷 孙敬霞[△] 王洪玲 林 帅 杨欣璐

(哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:探讨妊娠合并恶性肿瘤在诊治过程中的临床表现,探讨其对妊娠结局的影响及预后。方法:回顾性查阅 2005 年至 2011 年 9 月于我院住院治疗患者病历,收集妊娠合并恶性肿瘤疾病患者 10 例在入院诊断、治疗经过中的相关资料。结果:10 例患者中 9 例在终止妊娠前确诊,3 例孕妇死亡,5 例在随访中,2 例失访;10 例胎儿中有生机儿 5 例,其中 1 例放弃,在可随访的 3 例新生儿生存状态良好。结论:妊娠合并恶性肿瘤疾病的临床确诊及及时治疗对妊娠结局会造成影响,妊娠结局与肿瘤分期及孕周相关,应在产前进行常见恶性肿瘤疾病的筛查,早期发现,早期干预。

关键词 妊娠合并恶性肿瘤;恶性肿瘤;妊娠

中图分类号:R737.3 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)21-4058-04

Diagnosis and Treatment of Cancer during Pregnancy

YUAN Ting-ting, SUN Jing-xia[△], WANG Hong-ling, LIN Shuai, YANG Xin-lu

(The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang, Harbin 150001)

ABSTRACT Objective: To investigate pregnant women with malignant tumors in the diagnosis and treatment of clinical manifestations and explore its impact on pregnancy outcome and prognosis. **Methods:** A retrospective access to hospitalization in September 2005 to 2011 in our hospital patient records to collect 10 cases of pregnant women with malignant disease patients in the admission diagnosis, treatment, after the relevant information. **Results:** 9 cases of 10 patients diagnosed before the termination of pregnancy, three cases of maternal deaths in the five cases in the follow-up, 2 cases were lost; 10 cases of fetal vitality child of five cases, including one case to give up, follow-up cases of neonatal survival in good condition. **Conclusion:** The clinical diagnosis and timely treatment of pregnant women with malignant disease on pregnancy outcome will affect the pregnancy outcome and tumor stage, and related to gestational age, should be common malignant diseases in the prenatal screening, early detection, early intervention.

Key words: Pregnancy with cancer; Cancer; Pregnancy

Chinese Library Classification(CLC): R737.3 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)21-4058-04

妊娠合并恶性肿瘤是指在妊娠期发生或发现的恶性肿瘤。随着恶性肿瘤的发病率逐年增加,趋向年轻化,妊娠合并恶性肿瘤疾病也不为罕见,发病率约为 1%^[1]。而在妊娠期间,孕妇孕育着胎儿,治疗的时机、方式也不同于非妊娠时期。为了探讨妊娠合并恶性肿瘤疾病的诊断、治疗,特收集我院于 2005 年至今收治入院的 10 例妊娠合并恶性肿瘤患者资料进行分析。

1 材料与方法

1.1 材料

收集 2005 年至 2011 年 9 月于我院入院的妊娠合并除滋养细胞疾病外的恶性肿瘤患者共 10 例,在治疗期间的治疗、终止妊娠情况、预后及随访情况等信息,其中合并消化系统肿瘤 1 例,合并生殖系统 4 例,合并血液系统 4 例,合并骨骼肿瘤 1 例。具体资料见表 1。从表中可以看到,妊娠合并恶性肿瘤疾病在近年来发病较多。

1.2 方法

回顾性查阅 2005 年至 2011 年 9 月于我院住院治疗患者

病历,收集妊娠合并恶性肿瘤疾病患者入院诊断、治疗经过的相关资料。

2 结果

2.1 诊断及治疗

本文收集病例共 10 例,详细资料见表 2,其中初次发病者 7 例,复发转移或辅助放化疗者 3 例,其中病例 2 在 6 年前因滑膜肉瘤行左侧下肢截肢术,病例 3 在 2 年前行右侧附件切除术,病理回报为右卵巢腺癌,术后未接受放化疗,病例 9 在 4 年前诊断为白血病,不定期化疗治疗期间怀孕。

7 例初发者中有 6 例是在终止妊娠前确诊的,1 例是在术中确诊的;10 例患者中 7 例患者接受肿瘤相关治疗,病例 5 术前肝超声提示多发实性占位,但未行病理确诊是否转移,术中病理回报“左侧卵巢高分化腺癌”,大病理提示“免疫组化结果,提示不排除胃肠道来源腺癌转移”,家属在术后拒绝继续行化疗治疗;病例 8 在医院治疗过程中继发 DIC,感染,后 MODS 抢救无效死亡;病例 10 主因“自发性脾破裂”入院,保守治疗中确诊白血病,同时脾脏破裂内出血,家属拒绝手术治疗并要求出院、放弃治疗。

2.2 结局及随访结果

2.2.1 新生儿结局 在此 10 例患者在终止妊娠时,早孕者 1 例、孕中期者 4 例、孕晚期者 5 例。早中期妊娠者均放弃胎儿;

作者简介:袁婷婷(1985-),女,硕士研究生,妇产科学,

电话:15114676943, E-mail:305434608@qq.com

[△]通讯作者:孙敬霞,主任医师, E-mail: vittyyuan@163.com

(收稿日期:2011-11-05 接受日期:2011-11-30)

孕晚期中 4 例新生儿娩出后存活,1 例放弃抢救,随访该 3 例新生儿先存活状态良好。

2.2.2 孕妇结局 10 例患者中在初诊治疗中死亡 1 例(死于并发症)其他 9 例中失去随访者 2 例,另 7 例随访者中死亡者 2 例。病例 4 于外院行穿刺病理确诊为肝癌,来我院行引产终止

妊娠,引产后患者出院,随访时了解患者出院后未行手术治疗,口服化疗药物(家属提供,具体名称剂量不详),但患者状态较差,出院后 2 个月死亡。病例 6 在术中见左侧卵巢巨大囊肿 45cm×40cm,行剥除术,术中病理回报为“卵巢乳头状囊腺癌”,后于外院行手术及术后化疗,随访现术后 5 年,生存状态良好。

表 1 在各年份中妊娠合并恶性肿瘤患者数量基本资料

Table 1 Basic data in each year of patients with cancer during pregnancy

System	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Digestive system						1	
Reproductive System		1			1		2
	1	1	1				1
Blood system							1
Skeletal system							

表 2 妊娠合并恶性肿瘤患者详细资料

Table 2 Details of pregnant women with cancer patients

No.	Age of onset	Complained	Types of Cancer	Diagnosis time (weeks)	Termination of pregnancy weeks	Mode of termination of pregnancy	Apgar score (1min, 5min)	Treatment of pregnancy women	Follow up
1	29	Four months of intermittent vaginal bleeding	Cervical cancer	31 ⁺⁴	34 ⁺⁴	Cesarean section	8, 8	Deadline for surgery after chemotherapy	Follow up
2	30	Hip pain for four months	Hip cancer	23 ⁺⁵	24 ⁺⁶	Induction of labor	0, 0	Line chemotherapy after resection of the right half of the pelvis	Lost
3	27	Pelvic tumor two weeks	Ovarian cancer	31 ⁺⁶	36 ⁺⁶	Cesarean section	8, 9	With total hysterectomy + oophorectomy + left resection of the omentum + appendectomy	Death after 2 months
4	22	Liver pain two weeks	Liver cancer	23	24	Cesarean birth	Cesarean birth	Oral chemotherapy treatment	Death after 2 months
5	37	Bloating half month	Ovarian cancer	31	31	Cesarean birth	3, 5	Subtotal hysterectomy with bilateral oophorectomy surgery, refused chemotherapy after resection of the omentum	Lost
6	27	Left lower abdominal pain three days	Ovarian cancer	38 ⁺⁴	38 ⁺⁴	Cesarean section	8, 9	Outside the hospital underwent surgery, chemotherapy	Follow up
7	30	Leukemia after chemotherapy 26 days	Leukemia	28	31 ⁺³	Induction of labor	0, 0	Chemotherapy	Follow up
8	25	One month skin petechia, gingival bleeding 10 days	Leukemia	21 ⁺²	22	Not terminated	-	Death of newly diagnosed treatment	-
9	29	Leukemia 4 years	Leukemia	-	7	Abortion	-	Regular chemotherapy	Follow up
10	34	Left upper abdominal pain 3 days	Leukemia	12 ⁺⁵	13	Not terminated	-	Refuse treatment, discharge	Death

3 讨论

3.1 妊娠对恶性肿瘤的影响

由于当今医疗水平提升,一方面使恶性肿瘤患者生存时间延长,使合并妊娠患者在临床中可以见到,另一方面使恶性肿瘤的检出率及确诊率提高,使妊娠合并恶性肿瘤的患者得以确

诊。妊娠期间,由于妊娠期孕妇全身循环血量至妊娠晚期可增加40%~45%,平均增加1450ml,子宫血流量比非孕期增加4~6倍,血流量为450~650ml/min^[2],肿瘤生长部位(尤其是生殖系统肿瘤)供血也相应增加,会促进肿瘤的生长;其次,由于母体伴有多种激素水平的改变、免疫系统的改变,对恶性肿瘤的生长会造成一定的影响。有文献报道妊娠会促进恶性肿瘤的生长^[3-4],也有学者认为妊娠对恶性肿瘤生长无明显促进作用^[5]。笔者认为,当今对恶性肿瘤疾病的认识还不够明确,不同肿瘤的生长调节因子也不尽相同,妊娠期间激素水平、细胞因子水平的改变对恶性肿瘤的生长起到的明确作用还有待研究。

3.2 恶性肿瘤对妊娠结局的影响

3.2.1 对孕产妇影响 恶性肿瘤的治疗至今还是医学界的难题,现有的研究成果还基于延长生命及提高生存质量的水平。国内外已有报道的妊娠合并恶性肿瘤病例中,有宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌、白血病、肺癌、鼻咽癌、胃癌、恶性淋巴瘤、肝癌、肾盂癌、骨巨细胞瘤、脑肿瘤、胰腺癌、膀胱癌、直肠癌,在国内报道中已宫颈癌、白血病居多,国外报道中已乳腺癌居多^[6-13]。分析原因与国外抗HPV病毒疫苗的接种有很大关系^[14],我国人口基数较大,对育龄期妇女的宫颈癌筛查还未达到普及,生殖系统恶性肿瘤今年有年轻化发病趋势,加之宣传力度不够,且我国抗HPV疫苗接种未达到普及,所以宫颈癌仍是我国最常见的妇科恶性肿瘤。国内也有学者对妊娠期激素水平与乳腺癌的发病率进行研究^[15],显示国内妇女较国外妇女妊娠期间激素水平降低很多,与宫内胎儿患乳腺癌的几率呈负相关。

统计国内信息较完整文献,妊娠合并性肿瘤患者年龄分布在22~44岁,平均年龄28岁,死亡率高达46.55%,死亡时间在终止妊娠后33天~1年8个月不等。随访患者的生活质量大幅度下降,家庭也承受着负担。在终止妊娠过程中,患者处在应激条件下,同时机体伴有免疫调节的改变,发生产科合并症、MODS的可能性会成倍增加,使孕妇处于高位环境之中。近年来,由于血液病诊治水平提高,妊娠期也可见到。白血病(leukemia)是一种原因不明的造血组织常见的恶性疾病,其特征是某一类型白细胞在骨髓或其他造血组织中呈肿瘤性增生,浸润体内各器官、组织,可产生相应的症状和体征。外周血中可出现幼稚细胞,而红细胞及血小板常明显减少。在终止妊娠时孕妇处于不同程度的贫血状态,血小板的减少也增加了产时出血的几率,也增加了潜在的感染风险。

3.2.2 对胎儿结局影响 妊娠合并恶性肿瘤使人工流产几率及中期引产几率增加,在保留胎儿的患者中,特别是在孕中期确诊的病例中会增加早产儿出生率,从而增加了新生儿的患病几率。本文中放弃新生儿者5例,未终止妊娠者2例,新生儿存活者3例,出生体重为2050g~3050g,均转入新生儿科。再者,现大部分学者认为恶性肿瘤是基因水平发生改变而表现出来的疾病,可遗传给下一代而在不同时期、不同个体中表达出来,子代在恶性肿瘤的发病中也是高危人群,是重点筛查随访的对象。

3.3 妊娠合并恶性肿瘤的诊断及治疗

孕妇在整个孕期至少做三次妇产科超声检查,所以生殖系统恶性肿瘤,尤其是卵巢癌的早期诊断率较高,往往发现卵巢

肿瘤生长迅速,结合肿瘤标记物检测可确诊。但宫颈癌在诊断过程中还是已临床症状为主,发现也相对较晚,往往因孕早期不明原因流血而需与前置胎盘及胎盘早剥等病理妊娠相鉴别。例如本文中病例1,在妊娠三、四、五个月时均有不明原因阴道无痛性流血,而超声也排除胎盘因素,均行保胎治疗,入院前因阴道流血量增多而引起重视,医生检查过程中发现宫颈组织触之糟脆,宫颈外口呈典型火山口样改变,行病理检查回报“宫颈鳞状细胞癌”。询问既往病史无接触性出血,分泌物色量亦正常。

非生殖系统恶性肿瘤的诊断和非孕时期相似,加之妊娠期间一些诊断手段受到限制,往往在晚期症状出现时就诊才得以确诊。妊娠合并消化道恶性肿瘤极少见,有国外报道26例,均在5年内是死亡,约25%有卵巢转移妊娠合并结肠癌即使有广泛转移时,转移到胎盘胎儿者极少见,故对胎儿影响不大^[16]。本文中1例合并肝癌患者,预后差,在出院后二个月即死亡。

在治疗上国际上尚无统一规定,国内有诊疗指南^[17]就妊娠合并宫颈癌给出治疗方案及原则,对于妊娠早期患者合并a期患者采用扩大全子宫切除术或次广泛子宫切除术,其余同非孕期;对于妊娠中晚期患者终止妊娠后行手术或放化疗,同非孕期。总体来讲,妊娠合并恶性肿瘤,无论早期发现还是晚期确诊,治疗均需在终止妊娠同时或以后进行,所以也受胎儿孕周的影响,本文中在确诊时≤28周者6例,4例放弃胎儿,终止妊娠2例未终止,其中一孕产妇死亡,另一孕产妇拒绝治疗出院后失访,≥28周者4例,1例放弃胎儿,另3例在>34周时终止妊娠,现随访中。有学者对妊娠合并恶性肿瘤的治疗时机早晚进行比较,发现二者在生存率差异的影响上无统计学意义^[18],为早期发现疾病但预保留胎儿者提供了一些理论参考。

查阅文献报道妊娠合并恶性肿瘤发病逐年增加,但缺乏统一的治疗规范,这就要求医生在评估患者病情的同时兼顾患者及家属意见,在治疗上以循证医学理念出发,结合国内外最新报道及治疗方案,来评估、规划不同孕妇的治疗结局与方案,制定一系列的诊断、妊娠终止时期、肿瘤治疗方法、随访方案,提高孕产妇的生存率及有生机儿的存活率,为患者提出最优治疗选择。恶性肿瘤的预后较差,产科医师需同相应肿瘤科室、新生儿科室协力合作,使孕妇及新生儿结局最优化,接近理想化。

随着恶性肿瘤发病率的增多与日趋年轻化,在今后妊娠合并恶性肿瘤将是产科应引起重视的合并症之一,妊娠期妇女生理心理均有很大变化,一旦伴发某种疾病病情的发展也很迅速,往往造成不良结局。在寻求治疗方案的同时,更应注意预防及早期诊断,加强女性孕前检查的普及力度,提高各年龄人群体检意识,做好对高危人群的筛查工作。

参考文献(References)

- [1] Oduncu FS, Mig RH. Cancer in pregnancy: maternalfetal conflict[J]. Journal of Cancer Research & Clinical Oncology, 2003, 129(3):133-146
- [2] 乐杰.妇产科学[M].第六版.北京:人民卫生出版社,2006:38-39
- Le Jie. Obstetrics and Gynecology[M]. The Sixth Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 38-39
- [3] Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and neonatal out-

- omes[J]. Clin Oncol, 2010, 28(18):302-303
- [4] Nevin J, Sceters R, Dehaeck K, et al. Cervical carcinoma associated with pregnancy[J]. Obstet Gynecol Surv, 1995, 50(3) : 228-239
- [5] Van der Vange N, Weverling GJ, Ketting BW, et al. The prognosis of cervical cancer associated with pregnancy: a matched cohort study[J]. Obstet Gynecol, 1995, 85:1022-1026
- [6] H.A. Azim Jr., L. Del Mastro, G. Scarfone, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: Regimen selection, pregnancy monitoring and more[J]. The Breast, 2011:1-6
- [7] 蒋荣珍, 黄亚娟, 滕银成, 等. 妊娠合并恶性肿瘤 9 例妊娠结局分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2011, 12(4) 268-271
Jiang Rong-zhen, Huang Ya-juan, Teng Yin-cheng, et al. Pregnancy outcomes analysis of 9 cases of pregnancy with cancer [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2011, 12(4) 268-271
- [8] 吴静. 妊娠合并恶性肿瘤 18 例临床分析 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 20(3) :178-180
Wu Jing. Pregnant women with cancer Analysis of 18 cases [J]. Chinese Journal of Gynecology and Obstetrics, 2004, 20(3):178-80
- [9] 蔡慧华, 王雪峰. 妊娠合并恶性肿瘤 15 例临床分析[J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27(6) 468-470
Cai Hui-hua, Wang Xue-feng. Pregnant women with cancer Analysis of 15 cases [J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2011, 27(6):468-470
- [10] 徐俊. 妊娠合并恶性肿瘤 22 例临床分析 [J]. 医药论坛杂志, 2010, 31(17) 41-43
Xu Jun. Pregnant women with cancer Analysis of 22 cases [J]. Medical Forum, 2010, 31(17):41-43
- [11] YD Chankapa, R Pal, D Tsering. Correlates of cervical cancer screening among underserved women [J]. Indian Journal of Cancer, 2011: 40-46
- [12] Krystyna Serkies, Ewa Wdgrzynowicz, Jacek Jassem. Paclitaxel and cisplatin chemotherapy for ovarian cancer during pregnancy: case report and review of the literature [J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 283 (Suppl 1):S97-S100
- [13] Gil Zeligson MD, Amnon Hadar MD MHA, Michael Koretz MD, et al. Uneventful Pregnancy and delivery after tram Flap reconstruction following Bilateral mastectomies[J]. Case Communications, 2011:381-383
- [14] Pandhi D, Sonthalia S. Human papilloma virus vaccines: Current scenario[J]. Indian J Sex Transm Dis, 2011 Jul, 32(2):75-85
- [15] 徐飏, 俞顺章, 李旭亮, 等. 上海妇女妊娠期激素水平与乳腺癌发病率模式的生态学研究[J]. Tumor(Shanghai), 2001, 21(1) 32-35
Xu Biao, Yu Shun-zhang, Li Xun-liang, et al. Shanghai Women's hormone levels during pregnancy and breast cancer incidence patterns of ecological research[J]. Tumor(Shanghai), 2001, 21(1):32-35
- [16] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 2004 : 586
Cao Ze-yi. Chinese Obstetrics and Gynecology[M]. The Second Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004: 586
- [17] 曹泽毅. 临床诊疗指南·妇产科学分册[M]. 北京. 人民卫生出版社, 2007 240-241
Cao Ze-yi. Clinical Practice Guidelines · Obstetrics and Gynecology Volume [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007: 240-241
- [18] 陈小菊. 妊娠合并恶性肿瘤之临床研究[J]. 现代预防医学, 2011, 38(13):2489-2491
Chen Xiao-ju. Clinical study of pregnant women with cancer[J]. Modern Preventive Medicine, 2011, 38(13):2489-2491

(上接第 4022 页)

- [14] Vivès E, Schmidt J, Pèlegri A. Cell-penetrating and cell-targeting peptides in drug delivery [J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1786(2): 126-138
- [15] Lee ES, Gao Z, Kim D, et al. Super pH-sensitive multifunctional polymeric micelle for tumor pH specific TAT exposure and multidrug resistance[J]. J Control Release, 2008, 129(3): 228-236
- [16] Zhang ZP, Lee SH, Feng SS. Folate-decorated poly(lactide-co-glycolide)-vitamin E TPGS nanoparticles for targeted drug delivery[J]. Biomaterials, 2007, 28: 1889-1899
- [17] Zhang HT, Li F, Fan L, et al. Folate-decorated maleilated pullulan-doxorubicin conjugate for active tumor-targeted drug delivery[J]. Eur. J. Pharm. Sci, 2011, 42: 517-526
- [18] Swati B, Namita S D, Rupa R S, et al. Development of the novel PEG-PE-based for the reversible attachment of specific ligands to liposomes: synthesis and in vitro characterization [J]. Bioconjugate Chem, 2011, 22: 2005-2013
- [19] Sandrine C, Isabelle R, Valérie L, et al. Poly (β-malic acid): obtaining high molecular weights by improvement of the synthesis route [J]. Polymer, 1996, 37(18): 4215-4220
- [20] Philippe G, Michel V, Christian B, et al. Optically active poly (β-malic acid)[J]. Polymer Bulletin. 1985, 14: 187-192
- [21] Li F, Fei L, Haitao Z, et al. Co-delivery of PDTC and doxorubicin by multifunctional micellar nanoparticles to achieve active targeted drug delivery and overcome multidrug resistance [J]. Biomaterials, 2010, 31(21): 5634-5642