

Sarcomatoid Carcinoma of Colon: Report of a Case of Long-Term Survival with Disease

Ying Sun¹, Linli Qu¹, Haiyun Song², Chunyan Hao³, Gengyin Zhou³, Jing Hao^{4*}

¹Department of Oncology, Qilu Hospital (Qingdao) of Shandong University, Qingdao Shandong

²Department of Pathology, Qilu Hospital (Qingdao) of Shandong University, Qingdao Shandong

³Department of Pathology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

⁴Department of Oncology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Email: hedi0084@hotmail.com

Received: May 10th, 2015; accepted: May 24th, 2015; published: May 29th, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Sarcomatoid carcinoma of colon is an extremely rare biphasic tumor characterized by a combination of malignant epithelial and sarcomatoid cells. The known characteristics are rapid growth, high rate of recurrence and metastasis, drugs resistance and poor prognosis with median survival less than 6 months. Precise diagnosis warranted histological examination, immunohistochemistry study and exclusion of other diseases, such as carcinosarcoma, sarcomatous mesothelioma and stromal tumor. Herein we report a case of patient who had a sarcomatoid carcinoma of ascending colon and still been alive for 44 months with liver and peritoneal metastasis after two subsequent operations and multiple cycles of chemotherapy. By far, only two patients with colon sarcomatoid carcinoma were reported to survive longer than this case, which deserved to be researched in details on diagnosis, clinical characteristics, therapy and outcome.

Keywords

Sarcomatoid Carcinoma of Colon, Immunohistochemistry, Diagnosis, Prognosis

结肠肉瘤样癌带瘤长期生存病例报告一例

孙 颖¹, 曲琳莉¹, 宋海云², 郝春燕³, 周庚寅³, 郝 静^{4*}

¹山东大学齐鲁医院(青岛)化疗科, 山东 青岛

*通讯作者。

²山东大学齐鲁医院(青岛)病理科, 山东 青岛

³山东大学齐鲁医院病理科, 山东 济南

⁴山东大学齐鲁医院肿瘤中心化疗科, 山东 济南

Email: hedi0084@hotmail.com

收稿日期: 2015年5月10日; 录用日期: 2015年5月24日; 发布日期: 2015年5月29日

摘要

结肠肉瘤样癌(sarcomatoid carcinoma, SC)是一种具有上皮及肉瘤样成分的双相分化的极少见恶性肿瘤, 往往生长迅速, 易出现复发转移和药物抵抗, 预后差, 中位生存期一般不超过6个月。确诊需要病理检查和免疫组化, 并与癌肉瘤、肉瘤样间皮瘤、间质瘤等鉴别。本文报道一例发生于升结肠的肉瘤样癌带瘤生存已达44个月, 出现腹腔和肝脏转移, 先后接受两次手术和多程化疗。目前报道的肉瘤样癌仅有2例生存时间超过本病例, 因此本例的诊断、临床特点和治疗值得深入探讨。

关键词

结肠肉瘤样癌, 免疫组化, 诊断, 预后

1. 引言

结肠肉瘤样癌是具有双向分化的极少见肿瘤, 由上皮样和肉瘤样成分构成[1]。病理诊断尚缺乏统一标准, 形态复杂与很多疾病难于鉴别。临床上以腹部肿块、腹痛为主要表现, 往往生长迅速, 易出现复发转移和药物抵抗, 预后差, 中位生存期一般不超过6个月[1][2]。人们对该病往往缺乏足够的认识, 易出现误诊或漏诊。

2. 病历摘要

患者, 女, 60岁, 石棉接触史20余年。2011年7月患者因“右上腹间断疼痛半月”于当地医院就诊, 增强CT(图1(a), 图1(b))示: 右中腹部占位性病变, 局部与结肠肝区分界不清; 肝右叶包膜下结节强化灶, 转移性病变不排除, 初步诊断: 腹腔肿瘤。2011年7月19日全麻下行右半结肠切除术, 术中所见: 肿瘤位于升结肠近肝曲, 病变大小约8 cm × 8 cm × 6 cm, 已经浸润浆膜层成缩窄性生长, 肠腔狭窄并不全梗阻, 周围淋巴结见轻度肿大, 肠系膜根部淋巴结轻度肿大, 侧腹膜有粘连。术后病理: 大体所见: 肠管一段, 长28 cm, 距一侧切端11 cm, 粘膜下见7 × 6.5 cm灰白硬肿物。镜下见: 癌组织由上皮样和梭形细胞组成, 二者之间有移行(图2(a))。梭形细胞弥漫分布, 异型明显, 核大深染, 核分裂相多见(图2(b))。病理诊断: 结肠肉瘤样癌, 癌组织侵达浆膜层, 未累及上下手术切缘, 肠周淋巴结(3/13)内见癌组织转移, 另于肠周查见癌结节(2个)。免疫组化结果: CK(+), EMA(-), VIM(+), CD117(-), CD34(-), S100(-), SMA(-)。术后行多西他赛+表阿霉素方案化疗6周期, 末次化疗结束时间2012年3月。

2012年6月术后复查肝右叶包膜下方转移灶(图2(c))。2013年8月复查腹部增强CT示(图1(d), 图1(e)): 肝右后叶VI段占位性病变。2013年8月22日行腹壁肿瘤切除 + 肝脏VI段部分切除 + 膈肌部分切除 + 腹腔结节活检术, 术中所见: 腹水(-), 肝脏VI段与腹壁关系密切, 仔细分离可见腹壁肿瘤大小约8 cm × 4 cm, 累及膈肌, 侵及肝脏。胃肠(-)。肝左外叶处膈肌可见多个硬质结节, 大小均约0.2 cm, 小网膜可见多枚粟粒样结节, 切除小网膜结节术中快速冰冻病理, 示脂肪及结缔组织内低分化腺癌浸

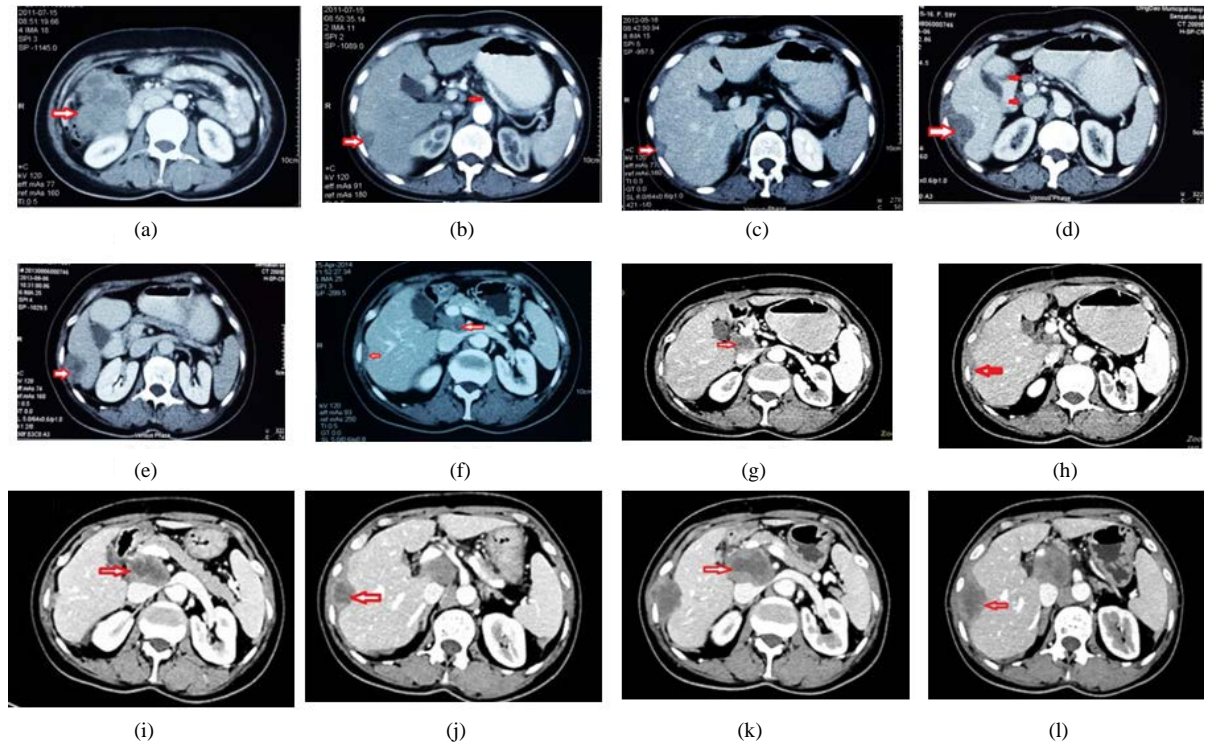


Figure 1. CT imaging of sarcomatoid carcinoma of ascending colon. (a) - (b): preoperative ascending colon mass with suspected right hepatic lobe envelope and abdominal lymph nodes metastases (2011.07); (c): right hepatic lobe envelope metastasis (2012.06); (d) - (e): enlargement of the right liver lobe envelope and abdominal lymph nodes metastasis before second operation (2013.08); (f): abdominal lymph nodes metastasis after second operation (2014.04); (g) - (h): stable disease after four cycles of gemcitabine and dacarbazine (2014.10); (i) - (j): progressive disease after six cycles of gemcitabine and dacarbazine (2015.01); (k) - (l): progressive disease after second cycles of Pemetrexed (2015.03)

图 1. 升结肠肉瘤样癌 CT 表现 (a)~(b): 2011.07 术前升结肠占位, 肝右叶包膜下方转移灶、腹腔淋巴结肿大; (c): 2012.06 术后复查肝右叶包膜下方转移灶; (d)~(e): 2013.08 二次手术前肝右叶包膜下方转移灶较前增大、腹腔淋巴结肿大; (f): 2014.04 二次手术后腹膜后淋巴结转移; (g)~(h): 2014.10 吉西他滨联合氮烯咪胺方案 4 周期后复查(疗效评价稳定); (i)~(j): 2015.01 吉西他滨联合氮烯咪胺方案 6 周期后复查(疗效评价进展); (k)~(l): 2015.03 单药培美曲塞方案 2 周期后复查(疗效评价进展)

润。镜下诊断: 肿瘤组织镜下呈双相分化: 部分细胞弥漫分布, 呈肉瘤样, 圆形、卵圆形、多边形、梭形及蝌蚪形, 大小不一, 核大深染, 核仁明显, 核分裂象多见, 胞质丰富嗜酸性, 瘤细胞间血管丰富, 部分呈巢团或腺管状排列。免疫组化示: CK(++), Vimentin(+), HMBE-1 部分(+), WT-1(-/+), CD117(-), HMB-45(-), Dog-1(-), S-100(+), SMA(-), Ki67 阳性率 30%~50% (图 2(c), 图 2(d))。病理诊断: 结合形态学及免疫组化结果, 考虑肉瘤样癌可能性大。术后未行放疗, 口服龙源惠康治疗。

2014 年 4 月复查 CT(图 1(f)): 肝右后叶(与 CT 比较为原来手术部位)被膜下条片状影、肝圆韧带裂前上方结节影, 考虑转移瘤可能性大。肝门区、右侧心膈角区淋巴结转移可能性大。

2014 年 5 月给予异环磷酰胺+顺铂方案化疗 2 周期, 具体为: 异环磷酰胺 2.0d1-4, 顺铂 30 mg d1、2, 40 mg d3, 胃肠道反应 II 度, 复查腹部增强 CT 示: 腹腔淋巴结较前无明显缩小, 疗效评价稳定。2014 年 7 月在与患者及家属沟通后, 调整治疗方案为: 达卡巴嗪 0.3d1-4+吉西他滨 1.4d1, 8 化疗 4 周期, 每 2 周期进行 CT 复查, 疗效评价稳定。2014 年 10 月吉西他滨联合氮烯咪胺方案 4 周期后复查疗效评价稳定(图 1(g), 图 1(h))。末次化疗时间 2014 年 11 月 29 日。

2015 年 1 月患者出现右上腹痛, 复查腹部增强 CT 示(图 1(i), 图 1(j)): 肝右叶被膜下条片状影, 周围强化; 肝门区淋巴结肿大, 较前进展。追问病史患者有 20 余年石棉接触史, 复阅两次术后病理, 并再

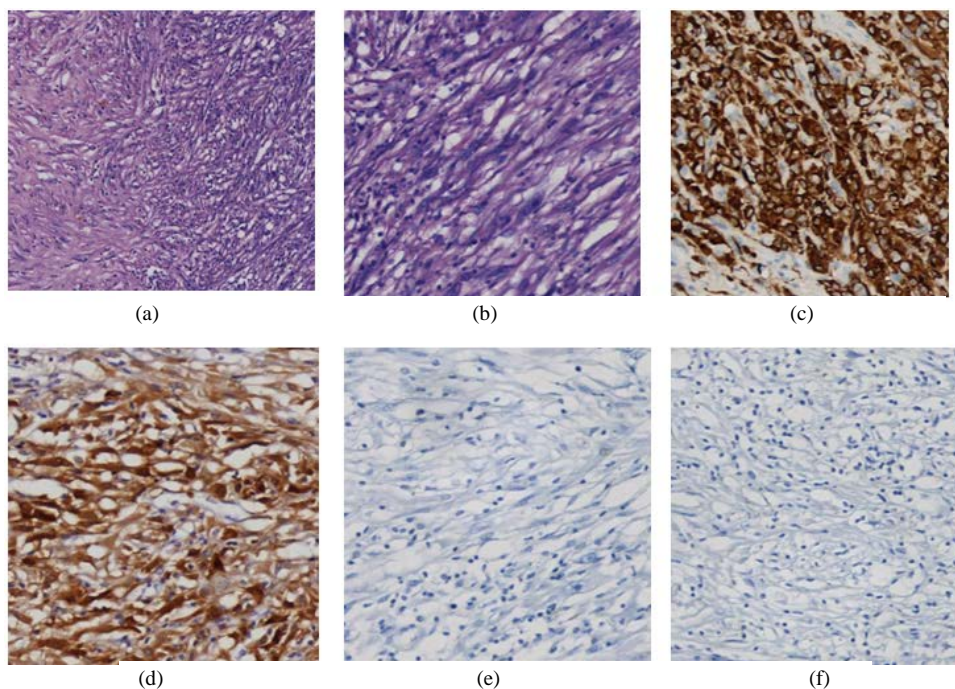


Figure 2. Pathology of sarcomatoid carcinoma (a): Sarcomatoid and carcinoma components are transitional (H&E, $\times 100$); (b): sarcomatoid components are composed of spindle cells (H&E, $\times 200$); (c): strong cytokeratin expression in epithelioid cells ($\times 200$); (d): diffuse expression of vimentin in the spindle cells ($\times 200$); (e): negative expression of CK56 in the spindle cells ($\times 200$); (f): negative expression of D2-40 in the spindle cells ($\times 200$)

图 2. 结肠肉瘤样癌病理(a): 肉瘤样成分与癌成分相互移行 (HE, $\times 100$); (b): 主要为梭形细胞组成的肉瘤样成分(HE, $\times 200$); (c): 上皮细胞表达细胞角蛋白(CK, $\times 200$); (d): 梭形细胞表达波形蛋白(Vimentin, $\times 200$); (e): 梭形细胞不表达 CK56 ($\times 200$); (f): 梭形细胞不表达 D2-40 ($\times 200$)

次行恶性间皮瘤免疫标记物染色, Calretinin(+++)、HMBE-1(-), D2-40(-), CK5/6(-) (图 2(e), 图 2(f))。经会诊讨论后, 肉瘤样细胞异型性明显, 并伴有坏死, 符合肉瘤样癌表现, 并排除肉瘤样间皮瘤。

2015 年 1 月, 根据患者身体状况并应家属要求, 考虑患者有石棉接触史, 病理上不能完全排除间皮瘤, 按照恶性间皮瘤行培美曲塞单药化疗 2 周期, 腹痛无明显缓解。2015 年 3 月复查腹部增强 CT 示(图 1(k), 图 1(l)): 肝右叶被膜下病变和肝门区淋巴结较前增大, 疗效评价进展。2015 年 3 月再次行病理科会诊, 讨论意见, 两次手术病理特点接近, 上皮样癌与肉瘤样癌双向分化, 并有移行, 肉瘤样细胞 CK 与 Vimentin 同时阳性, 且异型性明显, 并伴有坏死, 仍考虑肉瘤样癌。

3. 讨论

结肠肉瘤样癌十分罕见, 其发病机制尚不清楚, 较长时间以来与“癌肉瘤”、“化生性癌”等概念混用。自1986年Weidner首次报道结肠肉瘤样癌以来[2], 截至到2015年1月, 国外共报道35例[1] [3], 国内报道6例[4]-[6]。该病侵袭性强, 进展快, 易复发转移, 预后差。目前报道的肉瘤样癌仅有2例生存时间超过本病例, 一例无瘤生存5年[7], 一例存活49月后死亡[2], 因此本例的诊断、临床特点和治疗值得深入探讨。

3.1. 组织起源及分子发生机制

肉瘤样癌有上皮性癌和肉瘤样间质两种成分, 所以一开始有人认为可能是癌和肉瘤碰撞而成, 即所

谓的“碰撞学说(多克隆学说)”；也有可能是原始全能干细胞向上皮和肉瘤组织的双向分化，或者是某个部位残余的胚胎成分发生的，即所谓的“全能干细胞学说(单克隆学说)和胚胎残余学说”[8][9]；有时这两种组织常混在一起，有移行过渡区，有学者认为肉瘤样成分是上皮性癌组织化生而来，因此产生了所谓的“化生学说”。

结肠肉瘤样癌罕见，其分子发生机制尚不清楚。上皮间质转化(EMT)可能是重要机制[10]；微卫星标记杂合性缺失、10号染色体失活、P53突变可能与癌肉瘤多种成分并存有关[11][12]。

3.2. 病理学特点与鉴别诊断

肉瘤样癌有上皮和肉瘤样间质两种成分，常以肉瘤样组织占优势，一般大于50%。表层以鳞癌成分多见，腺癌次之；位于深层的肿瘤组织分化较差，主要为梭形细胞组成的肉瘤样成分，肉瘤样间质常有杂乱无章或较之呈束状排列的梭形细胞所构成，核分裂活跃，有时伴有大小不等的瘤巨细胞。肉瘤样癌中癌的成分CK或EMA往往阳性表达，肉瘤样成分对间叶性标记物Vimentin表达阳性。由于部分肉瘤样细胞仍保留了癌细胞的特征，故其免疫表型同时显示上皮性标记。但有一部分肉瘤样癌中的肉瘤样细胞缺乏上皮性表达[13]，CK、EMA等上皮指标阴性不能作为排除肉瘤样癌的依据。

3.2.1. 结肠肉瘤样癌与癌肉瘤

肉瘤样癌本质上是一种特殊类型的上皮样癌，光镜下有明确的癌和肉瘤样成分，并有移行过渡，且无明确的骨、软骨、横纹肌肉瘤等异源性成分，以上两种肿瘤细胞成分均经免疫组化证实CK阳性表达，应诊断为肉瘤样癌。当有明确的骨、软骨、横纹肌肉瘤等异源性成分时应诊断癌肉瘤。

Virgilio根据免疫组织化学的结果对目前已报道的35例肉瘤样癌及癌肉瘤进行了回顾性分析，对癌肉瘤与肉瘤样癌进行了区别，结果发现7例肉瘤样癌诊断改为癌肉瘤，1例癌肉瘤改为肉瘤样癌，13例无法区分癌肉瘤或肉瘤样癌。无论癌肉瘤或肉瘤样癌，预后均较差，这样的区分其临床意义尚待进一步研究。应该指出的是，上述提到的35例中长期生存的两例患者[1][2]，诊断应为癌肉瘤而不是肉瘤样癌[1]，因此如果排除癌肉瘤，本文报道的结肠肉瘤样癌患者是迄今为止生存期最长的患者。国内曹智报道的结肠肉瘤样癌伴有软骨样分化，从严格定义上讲，也应属于癌肉瘤[4]。

3.2.2. 结肠肉瘤样癌与肉瘤样间皮瘤

本例患者有20余年石棉接触史，诊疗过程中曾考虑过“间皮瘤”的可能，而且按间皮瘤调整治疗方案后也未能控制疾病发展，因此应重视与腹膜间皮瘤特别是局限性腹膜间皮瘤相鉴别。

对于CK弥漫性阳性的胸、腹膜肉瘤样肿瘤，首先考虑的是肉瘤样恶性间皮瘤和肉瘤样癌，二者形态学表现有相似之处，但肉瘤样恶性间皮瘤主要有由梭形细胞构成，排列成束状或杂乱分布，通常形成纤维肉瘤样或所谓恶性纤维组织细胞瘤样外观。有时梭形肿瘤细胞成分较少，形态比较温和，间质有明显的致密胶原纤维，形成促纤维组织增生性外观，类似纤维胸膜板，这类肿瘤被称为促纤维组织增生性肉瘤样恶性间皮瘤。另外，可借助结合免疫组织化学进行鉴别诊断，如calretinin、D2-40、CK5/6、HMBE-1、Podoplanin等[14][15]。尽管本例患者calretinin强表达，但其表达特异性不高，可见于66.7%的肉瘤样癌[16]。

3.2.3. 结肠肉瘤样癌与其他疾病

结肠肉瘤样癌，特别是上皮细胞标记阴性时，还应与胃肠道间质瘤、无色素性黑色素瘤、恶性纤维组织细胞瘤、多形性横纹肌肉瘤等鉴别。本例除了组织病理学特点不符合上述疾病，而且以下免疫组化结果有助于排除上述诊断，WT-1(-/+）、HMB-45(-)、CD117(-)、Dog-1(-)、SMA(-)。

3.3. 临床特点、治疗和转归

根据目前国内外报道的 41 例(国外 35 例, 国内 6 例, 其中包括本例)总结结肠肉瘤样癌的临床特点[1]-[6], 男性 18 例, 女性 22 例, 1 例不详(盆腔 CT 未显示子宫及附件, 推测为男性) [17]; 年龄 13~86 岁, 中位年龄在 65 岁; 根据发病部位划分, 左半结肠和直肠最常见, 其中盲肠 2 例, 升结肠 7 例(其中国内 2 例), 横结肠 3 例, 降结肠 6 例(其中国内 1 例), 乙状结肠 9 例(其中国内 1 例), 直肠 14 例(其中国内 2 例); 发生同时或异时转移者 28 例(包括本例), 转移部位包括肝脏转移最多共 13 例, 腹膜及网膜转移 4 例, 肺转移 4 例, 盆腔转移 4 例, 脑转移 1 例(其中有 4 例仅报道转移, 未说明具体部位)。接受手术 28 例, 其中姑息手术 6 例。接受放疗 3 例。接受化疗 13 例, 采用 FOLFOX6 方案 4 例, 5-Fu 方案 6 例, 丝裂霉素方案 2 例, 异环磷酰胺 + 表柔比星, 吉西他滨 + 达卡巴嗪方案 1 例(本例), 其中化疗有效 4 例。生存时间最短者于术后 4 天因急性肾衰竭死亡, 21 例(51.21%)存活时间不超过 6 个月。

本例曾接受了两次手术, 尽管在首诊时即出现肝包膜转移, 但目前已带瘤生存长达 44 个月, 提示并非所有结肠肉瘤样癌发展迅速, 病程凶险[3]。尽管接受了多种药物化疗, 但总体疗效不理想。因此, 早期诊断和根治性手术可能是提高结肠肉瘤样癌长期生存的关键, 同时加强对这类少见疾病的基因组学的研究寻找更好的治疗靶点。

参考文献 (References)

- [1] Virgilio, E., Mercantini, P., Tarantino, G. Masyuk, M., La Gumina, G. and Ziparo, V. (2015) Diagnosing sarcomatoid carcinoma and carcinosarcoma of the large bowel: Heads or tails? *International Journal of Surgical Pathology*, **23**, 92-93.
- [2] Weidner, N. and Zekan, P. (1986) Carcinosarcoma of the colon. Report of a unique case with light and immunohistochemical studies. *Cancer*, **58**, 1126-1130.
- [3] Choi, Y.Y., Jeon, Y.M. and Kim, Y.J. (2011) Sarcomatoid carcinoma of colon: extremely poor prognosis. *Journal of the Korean Surgical Society*, **80**, S26-S30.
- [4] 曹智, 张洵, 苏勤, 杨琳, 孙耘田 (2006) 结肠肉瘤样癌的组织学及免疫组化观察. *诊断病理学杂志*, **3**, 202-204.
- [5] 杨香山, 曲在屏, 李劲松 (1996) 直肠肉瘤样癌一例. *中华肿瘤杂志*, **5**, 375.
- [6] 姚敏, 申丽, 张锦荣 (2011) 小肠和乙状结肠多发肉瘤样癌 1 例. *临床与实验病理学杂志*, **9**, 1032-1034.
- [7] Ozturk, E., Yilmazlar, T. and Yerci, O. (2006) A rare tumor located in the anorectal junction: Sarcomatoid carcinoma. *Turkish Journal of Gastroenterology*, **17**, 236-239.
- [8] Guarino, M., Tricoli, P., Giordano, F. and Cristofori, E. (1996) Sarcomatoid carcinomas: Pathological and histopathogenetic considerations. *Pathology*, **28**, 298-305
- [9] Lopez-Beltran, A., Pacelli, A., Rothenberg, H.J., Wollan, P.C., Zincke, H., Blute, M.L. and Bostwick, D.G. (1998) Carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma of the bladder: Clinicopathological study of 41 cases. *The Journal of urology*, **159**, 1497-1503.
- [10] Sung, C.O., Choi, H., Lee, K.W. and Kim, S.H. (2013) Sarcomatoid carcinoma represents a complete phenotype with various pathways of epithelial mesenchymal transition. *Journal of Clinical Pathology*, **66**, 601-603.
- [11] Isimbaldi, G., Sironi, M. and Assi, A. (1996) Sarcomatoid carcinoma of the colon. Report of the second case with immunohistochemical study. *Pathology, Research and Practice*, **192**, 483-487.
- [12] Ambrosini-Spaltro, A., Vaira, V., Braidotti, P., et al. (2014) Carcinosarcoma of the colon: Report of a case with morphological, ultrastructural and molecular analysis. *Virchows Archiv*, **465**, 339-350.
- [13] 侯德法, 孟刚, 郝大海 (2008) 肉瘤样癌形态学及免疫组化观察. *安徽医科大学学报*, **6**, 627-630.
- [14] 刘标, 周晓军 (2014) 恶性间皮瘤的病理诊断. *诊断病理学杂志*, **1**, 1-3.
- [15] 余英豪, 刘伟 (2014) 恶性间皮瘤的免疫组化诊断. *诊断病理学杂志*, **5**, 257-259.
- [16] Kushitani, K., Takeshima, Y., Amatya, V.J., Furonaka, O., Sakatani, A. and Inai, K. (2008) Differential diagnosis of sarcomatoid mesothelioma from true sarcoma and sarcomatoid carcinoma using immunohistochemistry. *Pathology international*, **58**, 75-83.
- [17] Peris Tomas, N., Garcia Lozano, A., Martinez Garcia, R., et al. (2013) Carcinosarcoma of the colon: Presentation of a case. *Cirugia Espanola*, **91**, 62-63.