

NOWOTWORY I ROZROSTY MEZENCHYMALNE ŚCIANY PRZEWODU POKARMOWEGO

JANUSZ RYŚ¹, EWA CHMIELIK²

¹Zakład Patomorfologii Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

²Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

1. Wstęp

Identyfikacja mutacji w genie *KIT* oraz wprowadzenie badania immunohistochemicznego na obecność jego produktu białkowego (CD117) całkowicie zmieniło diagnostykę nowotworów mezenchymalnych przewodu pokarmowego (NMPP). Badania te ujawniły, że zdecydowaną większość NMPP stanowią nowotwory podścieliskowe (*gastrointestinal stromal tumors* – GIST). Występują one głównie w ścianie żołądka (60–70% ogółu przypadków), a w następnej kolejności w ścianie jelita cienkiego (20–30%). Pozostała część nowotworów podścieliskowych (< 10%) wywodzi się z przełyku, jelita grubego (okrężnicy i odbytnicy), krezki i sieci [1]. Szczegółową charakterystykę morfologii nowotworów podścieliskowych oraz zasady ich diagnostyki przedstawiono w poprzednim suplemencie kwartalnika [2].

Fakt, że większość NMPP stanowią nowotwory podścieliskowe, nie zwalnia patologa z przeprowadzenia skrupulatnej diagnostyki różnicowej, zwłaszcza w przypadku zmian zlokalizowanych w tych odcinkach przewodu pokarmowego, w których nowotwory podścieliskowe występują rzadko (np. przełyk). Błędne rozpoznanie nowotworu podścieliskowego może bowiem skutkować nieskuteczną terapią blokerami receptora CD117 [3]. W trakcie diagnostyki różnicowej nowotworów podścieliskowych należy również pamiętać o innych nowotworach, których komórki mogą wykazywać ekspresję białka CD117. Należą do nich: czerniak, nasieniak, ostra białaczka szpikowa (w tym *granulocytic sarcoma*), mięsaki: naczyńopochodny (*angiosarcoma*), maziówkowy (*synovial sarcoma*), tłuszczakomięsak (*liposarcoma*), mięsak Ewinga, mięsak niezróżnicowany (*undifferentiated pleomorphic sarcoma*), włókniakomięsak guzowaty skóry (*dermatofibrosarcoma protuberans* – DFSP), a także rozrosty o typie włókniakowatości (*fibromatosis*, *desmoid tumor*); te ostatnie zależnie od rodzaju stosowanego przeciwciała [3].

Faktyczna częstość występowania NMPP o utkaniu odmiennym od nowotworów podścieliskowych jest trudna do ustalenia. Z największych zestawień opartych na retrospektywnych badaniach wszystkich guzów nienabłonkowych diagnozowanych w jednym ośrodku wynika, że dwie kolejne (pod względem częstości) grupy rozrostów nienabłonkowych przewodu pokarmowego to nowotwory o różnicowaniu gładkomięśniowym (*leiomyoma/leiomyosarcoma*) i nerwowym (*schwannoma*), odpowiednio 16% i 13% ogółu nienabłonkowych rozrostów przewodu pokarmowego [4, 5] (tab. I).

Oprócz nowotworów o różnicowaniu mięśniowym i nerwowym w obrębie przewodu pokarmowego występują także inne nowotwory mezenchymalne, tj.: rozrosty tkanki włóknistej i miofibroblastycznej [włókniakowatość (*desmoid tumor* – DT), IFP (*inflammatory fibroid polyp*), IMT (*inflammatory myofibroblastic tumor*), SFT (*solitary fibrous tumor*)], nowotwory tkanki tłuszczowej (*lipoma/liposarcoma*) [3], pozostałe rozrosty mezenchymalne zdarzają się wyjątkowo rzadko; w piśmiennictwie można napotkać jedynie opisy pojedynczych przypadków. Utkanie histologiczne NMPP ma najczęściej obraz analogiczny do odpowiadających im rozrostów tkanek miękkich. Z diagnostycznego punktu widzenia szczególną uwagę zwracają te nowotwory, których utkanie mikroskopowe, a także wyniki badań dodatkowych są odmienne od obserwowanych w odpowiadających im guzach tkanek miękkich (patrz podrozdział 3.). W diagnostyce NMPP może być pomocny fakt, że niektóre postacie histologiczne tych nowotworów mają tendencję do lokalizowania się w wybranych warstwach przewodu pokarmowego. Rozrosty typu IFP oraz mięsak Kaposiego umiejscowione są typowo w obrębie błony śluzowej, nowotwory podścieliskowe oraz nerwiaki ostłonki Schwanna najczęściej lokalizują się w mięśniówce własnej (*muscularis propria*), a tłuszczakomięsaki i rozrosty o typie włókniakowatości z reguły rozwijają się początkowo w obrębie krezki i dopiero wtórnie naciekają błonę surowiczą i pozostałą część ściany żołądka bądź jelit [6].

Tabela I. Zestawienie nienabłonkowych nowotworów przewodu pokarmowego w najliczniejszych doniesieniach

LICZBA PRZYPADKÓW OGÓLEM	LICZBA (%) POSZCZEGÓLNYCH TYPÓW NIENABLONKOWYCH NOWOTWORÓW PRZEWODU POKARMOWEGO				AUTOR I ROK PUBLIKACJI
	nowotwory podścieliskowe (GISTs)	nowotwory z tkanki mięśniowej gładkiej	nowotwory o różnicowaniu nerwowym	inne	
210	127 (60,5)	33 (15,7)	27 (12,8)	23 (11,0)	Wang i wsp. 2007 [5]
262	142 (54,0)	85 (32,0)	35 (14,0)		Agaimy i Wunsch 2007 [4]

2. Najczęstsze nienabłonkowe rozrosty i nowotwory przewodu pokarmowego (z wyłączeniem nowotworów podścieliskowych)

2.1. Nowotwory o różnicowaniu gładkomięśniowym

Większość nowotworów przewodu pokarmowego diagnozowanych dawniej jako nowotwory gładkomięśniowe (*smooth muscle tumors* – SMT) okazała się nowotworami podścieliskowymi. Należy pamiętać, że prawdziwe nowotwory zbudowane z komórek mięśni gładkich także występują w ścianie przewodu pokarmowego. Mają one najczęściej niezłośliwy charakter (*leiomyoma*), mięsaki o różnicowaniu gładkomięśniowym (*leiomyosarcoma*)

zdarzają się zdecydowanie rzadziej [4, 7]. Dane na temat częstości nowotworów gładkomięśniowych w zestawieniu z nowotworami podścieliskowymi w poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego zestawiono w tabeli II.

2.1.1. Mięśniak gładkokomórkowy (*leiomyoma*)

Mięśniaki to drugie pod względem częstości występowania NMPP, ponad dwukrotnie częściej stwierdzane u kobiet [8]. Najczęściej są zlokalizowane w obrębie odbytnicy i okrężnicy rzadziej w ścianie przełyku, a najrzadziej w obrębie żołądka i jelita cienkiego [4]. Z reguły występują w postaci pojedynczych guzów. Mnogie mięśniaki przewodu pokarmowego, zwłaszcza gdy towarzyszą mięśniakom innych narządów, mogą być składową zespołu MEN1 (*mul-*

Tabela II. Częstość występowania nowotworów przewodu pokarmowego o różnicowaniu gładkomięśniowym w zestawieniu z częstością występowania nowotworów podścieliskowych

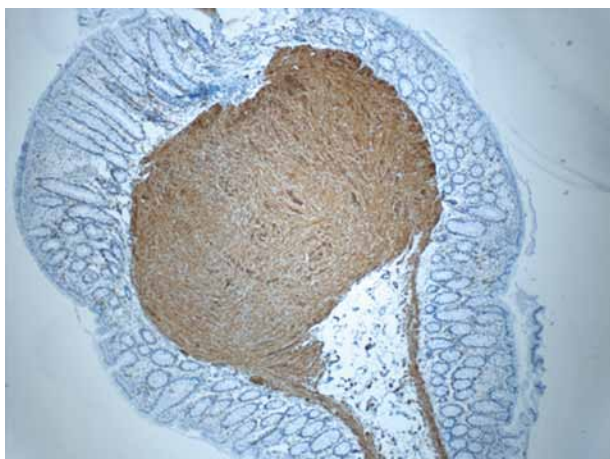
ODCINEK PRZEWODU POKARMOWEGO	LICZBA GUZÓW OGÓLEM	LICZBA NOWOTWORÓW PODŚCIELISKOWYCH (GISTs)	LICZBA MIĘSIAKÓW (LEIOMYOMA)	LICZBA MIĘSAKÓW (LEIOMYOSA)	AUTOR I ROK PUBLIKACJI
przełyk	68	17	48	3	Miettinen i wsp. 2009 [7]
	10*	0*	10	0	Agaimy i Wunsch 2007 [4]
żołądek	98*	93*	4	1	Agaimy i Wunsch 2007 [4]
	167	156	6	15	Miettinen i wsp. 2009 [7]
dwunastnica	7*	7*	0	0	Agaimy i Wunsch 2007 [4]
	b.d.	b.d.	9**	16**	Miettinen i wsp. 2009 [7]
jelito cienkie	37*	35*	1	1	Agaimy i Wunsch 2007 [4]
	42	37	0	7	Miettinen i wsp. 2009 [7]
jelito grube (<i>colon</i>)	76*	7*	67***	2	Agaimy i Wunsch 2007 [4]
	144	133	3	8	Miettinen i wsp. 2009 [7]
odbytnica i odbyt					

*Dane liczbowe oszacowano na podstawie pracy Agaimy i Wunsch (*Langenbecks Arch Surgery* 2007; 392: 75-81) opartej na retrospektywnej ocenie 262 nienabłonkowych guzów przewodu pokarmowego, w tym 142 GISTs zdiagnozowanych w latach 1994–2005 w jednym ośrodku (Nuremberg Clinic Centre) oraz wcześniejszego doniesienia tych samych autorów (*Langenbecks Arch Surgery* 2006; 391: 322-329), w którym podano, że odsetek GISTs umiejscowionych w żołądku, dwunastnicy, jelicie cienkim i jelicie grubym wynosił odpowiednio: 65%, 4,5%, 24% i 4,5%.

**Za guzy niezłośliwe (nazwane przez Miettinenę i wsp. mięśniakami – *leiomyoma*) uznano dobrze zróżnicowane guzy, których komórki cechują się brakiem atypii i małą aktywnością mitotyczną (≤ 5 mitoz/50 HPFs) – u żadnego z chorych nie stwierdzono wznow miejscowych ani przerzutów. Do guzów złośliwych (*leiomyosarcoma*) zaliczono wszystkie guzy wykazujące cechy atypii oraz aktywność mitotyczną ≥ 35 mitoz/50 HPFs, bez względu na średnicę guza, a także guz o średnicy 16 cm, pomimo niewielkiej aktywności mitotycznej (1 mitoz/50 HPFs), w tym ostatnim przypadku czterokrotnie stwierdzono wznow miejscową [M. Miettinen. *AJSP* 2009; 33 (3): 430].

***jelito grube (*colon*) włącznie z odbytnicą

b.d. – brak danych



Rycina 1. Polipowaty guz ściany esicy. Mięśniak gładkokomórkowy (*leiomyoma*). Barwienie IHC na obecność aktywności gładkomięśniowej (SMA)

type 1), a zjawisko to można potwierdzić badaniem heterozygotyczności (*loss of heterozygosity* – LOH) w obrębie *locus* 11q13 [9].

Mięśniaki mogą się wywodzić z mięśniówki błony śluzowej (*leiomyoma of muscularis mucosae*) [7] (ryc. 1.) i wówczas przybierają makroskopowo postać polipa

(typowy obraz makroskopowy mięśniaków odbytnicy i okrężnicy) lub rosną w formie śródściennego guza (*intramural leiomyoma*), najczęściej w przełyku [4, 7]. Średnica mięśniaków przewodu pokarmowego wynosi 1–22 mm. Niekiedy mogą one osiągać ogromne rozmiary (*giant leiomyoma*) [10].

Na mikroskopowy obraz mięśniaków składają się pęczki komórek wrzecionowatych o wydłużonych, cygarowatych jądrach i obfitej, eozynofilnej cytoplazmie. Atypia komórek guza najczęściej nie jest duża, chociaż można spotkać mięśniaki typu *bizarre* o analogicznym utkaniu jak w *symplastic leiomyoma* trzonu macicy. Aktywność mitotyczna komórek mięśniaka nie powinna przekraczać 5 figur podziału w 50 dużych polach widzenia [7]. Nie stwierdza się ognisk martwicy [8].

Wszystkie mięśniaki barwią się na obecność aktywności gładkomięśniowej (*smooth muscle actin* – SMA), desminy i ciężkiego kaldesmonu (*H-caldesmon*); natomiast nie wykazują reakcji na CD34, CD117, DOG1 i białko S100. Ciekawostką jest obecność w podścielisku mięśniaków przełyku licznych mastocytów i komórek Cajala (obydwa typy wspomnianych komórek wykazują ekspresję CD117) [7, 8].

Tabela III. Diagnostyka różnicowa najczęstszych wrzecionowatokomórkowych nowotworów mezenchymalnych przewodu pokarmowego

CECHA	NOWOTWÓR PODŚCIELISKOWY	MIĘŚNIAK GŁADKOKOMÓRKOWY	NERWIAK OSŁONKI SCHWANNA
najczęstsze umiejscowienie	żołądek, jelito cienkie	przełyk i jelito grube	żołądek
typ wzrostu	zmienny	rozprężający	rozprężający, na obwodzie guza obfity naciek z komórek limfatycznych
komórkowość	zmienna (w większości guzy bogatokomórkowe)	guz typowo ubogokomórkowy	zmienna (w większości guzy bogatokomórkowe)
charakterystyczne cechy komórek guza	monomorficzne komórki o niewielkim polimorfizmie <i>with fibrillary, syncytial cytoplasm</i>	monomorficzne komórki o tępo zakończonych (cygarowatych) jądrach i intensywnie eozynofilnej cytoplazmie	komórki wrzecionowate tworzące pęczki, wśród nich widoczne (co najmniej ogniskowo) komórki o pseudoatypowych (hiperchromatycznych) jądrach
aktywność mitotyczna	zmienna	śladowa lub całkowity brak	nie przekracza 5 mitoz/50 DPW**
ekspresja antygenów: C-KIT oraz DOG	silna (+++) i rozlana*	brak	brak
ekspresja desminy	bardzo rzadko (< 5% przypadków, ogniskowa)	silna (+++) i rozlana*	brak
ekspresja białka S100	bardzo rzadko (< 10% przypadków, ogniskowa)	brak	silna (+++) i rozlana*
podścielisko guza	skąpe	zienne (mogą występować pola o myksoidnym wejrzeniu)	wyraźne, śluzowo-włókniste z naciekiem z komórek limfatycznych i histiocytów
rokowanie	zależne od umiejscowienia, średnicy i aktywności mitotycznej guza	dobre (nowotwór niezłośliwy)	dobre (nowotwór niezłośliwy)

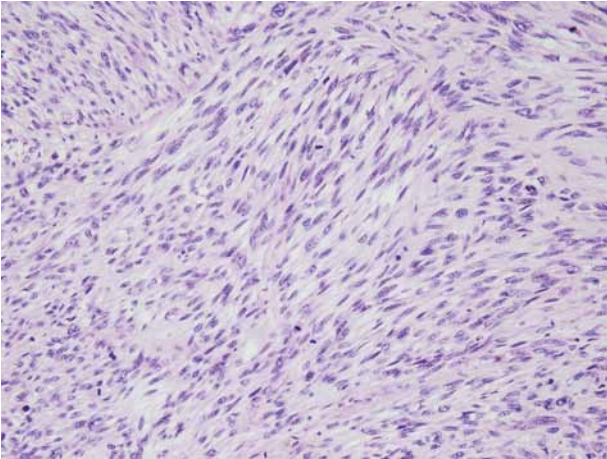
*rozlana reakcja – odczyn w większości komórek guza

**DPW – duże pola widzenia (powiększenie 400×)

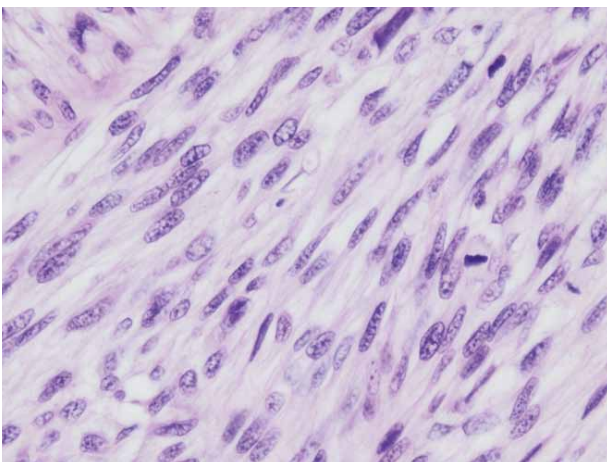
W diagnostyce różnicowej mięśniaków przewodu pokarmowego należy uwzględnić przede wszystkim nowotwory podścieliskowe (tab. III), a w przypadku żołądka dodatkowo nerwiaki typu *schwannoma* [8].

2.1.2. Mięśniakomięsak gładkokomórkowy (*leiomyosarcoma*)

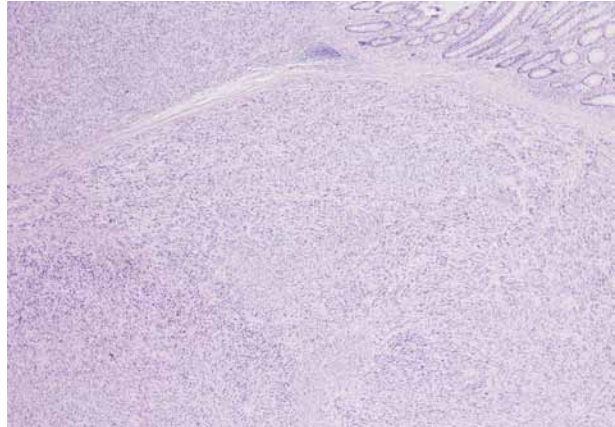
Złośliwe nowotwory z komórek o różnicowaniu gładkomięśniowym (*leiomyosarcoma*) przewodu pokarmowego są niezwykle rzadkie. Dotyczy to w szczególności przetyku i żołądka. Nieco częściej opisywano je w ścianie dwunastnicy, jelita cienkiego oraz odbytnicy (tab. II, ryc. 2.). Z reguły mają postać guzów o znacznych rozmiarach: 10–19 cm (średnio 13 cm), i obejmują pełny przekrój ściany. Histologicznie nie różnią się od mięsaków typu *leiomyosarcoma* innych lokalizacji; zbudowane są z pęczków komórek wrzecionowatych o tępo zakończonych jądrach; cechują się one dużą atypią i znaczną aktywnością mitotyczną (z reguły ≥ 35 figur podziału w 50 DPW; ryc. 3.–5.), a także obecnością ognisk martwicy skrzepowej [8].



Rycina 3. Mięśniakomięsak gładkokomórkowy (*leiomyosarcoma*). Pęczki komórek wrzecionowatych o równoległym przebiegu. Barwienie HE

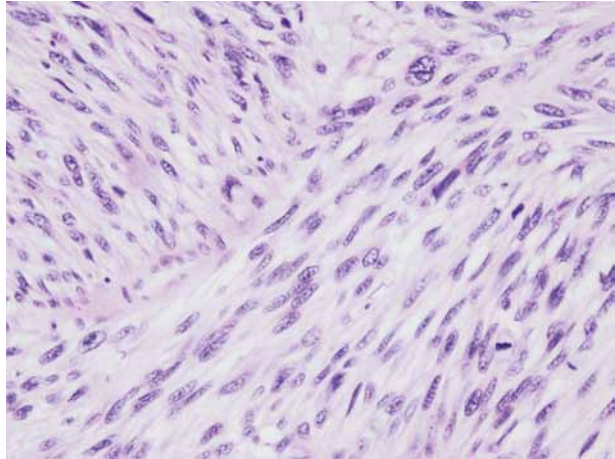


Rycina 5. Mięśniakomięsak gładkokomórkowy (*leiomyosarcoma*). Komórki z obecnością figur podziału. Barwienie HE

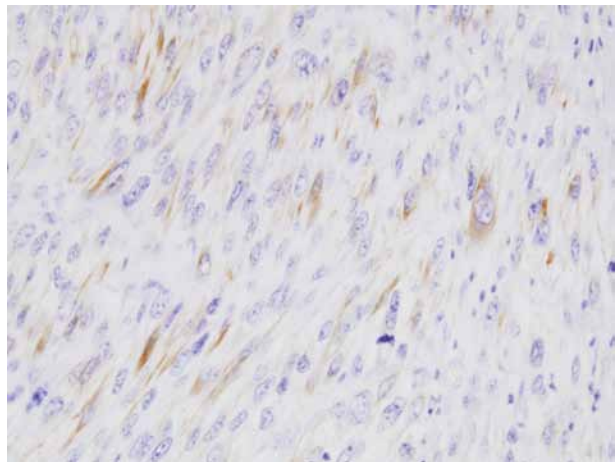


Rycina 2. Nowotwór ściany kątnicy. Mięśniakomięsak gładkokomórkowy (*leiomyosarcoma*). Barwienie HE

Należy jednak pamiętać, że guzy o znacznych rozmiarach, tj. średnicy kilkunastu centymetrów, mogą się cechować złośliwym charakterem nawet w przypadku nikomej aktywności mitotycznej komórek nowotworowych (1 mitoza/50 DPW) [7].



Rycina 4. Mięśniakomięsak gładkokomórkowy (*leiomyosarcoma*). Komórki wrzecionowate o tępo zakończonych (cygarowatych) jądrach, w niektórych komórkach jądra o dużej atypii. W części komórek widoczne okołojądrowe wakuole. Barwienie HE



Rycina 6. Mięśniakomięsak gładkokomórkowy (*leiomyosarcoma*). Barwienie IHC na obecność desminy; dodatnia reakcja w komórkach nowotworowych

Mięsaki typu *leiomyosarcoma* cechują się zawsze silną i rozlaną ekspresją SMA, a reakcja na obecność desminy (ryc. 6.) i kaldesmonu może wypadać dodatkowo jedynie w części komórek guza i może mieć charakter ogniskowy. Barwienie przy użyciu przeciwciał przeciwko cytokeratynom o szerokim spektrum wypada z reguły dodatnio, przynajmniej w części utkania guza. Reakcje na obecność białka S100 oraz antygenów CD117 i DOG1 zawsze dają wynik ujemny [8].

Zdaniem Gaurava Aggarwala i wsp. mięsaki typu *leiomyosarcoma* umiejscowione w okrężnicy mają zawsze agresywny charakter, bez względu na rozmiary guza i jego aktywność mitotyczną. Przeciwnie, *leiomyosarcoma* umiejscowione w prostaty mają częściej niewielkie rozmiary i cechują się lepszym rokowaniem [11].

2.2. Nowotwory o różnicowaniu nerwowym

Nowotwory o różnicowaniu nerwowym pod względem częstości występowania stanowią trzecią (po nowotworach podścieliskowych i mięśniowych) grupę NMPP. W przeciwieństwie do nowotworów tkanek miękkich wszystkie nowotwory z tej grupy rozrostów mają charakter niezłośliwy. Wśród nich dominują nerwiaki osłonek Schwanna (*schwannoma*), przy czym guzy typu *schwannoma* o klasycznym utkaniu mikroskopowym obserwowanym w przypadku guzów wywodzących się z nerwów obwodowych widywane są w przewodzie pokarmowym wyjątkowo. Przeciwnie, większość nerwiaków z komórek Schwanna rozwijających się w ścianie przewodu pokarmowego charakteryzuje się szczególnym obrazem morfologicznym i unikalnymi zmianami molekularnymi, dlatego określa się je terminem nerwiaki osłonek Schwanna przewodu pokarmowego (*GI schwannomas*); omówiono je w podrozdziale 3.1.

Z innych nowotworów o różnicowaniu nerwowym występujących w ścianie przewodu pokarmowego należy wymienić przyzwojaki (*paraganglioma*) [12] oraz guzy ziarnistokomórkowe Abrikosowa (*granular cell tumor*) [13]. Doniesienia na temat obu wymienionych guzów mają charakter kazuistyczny. Złośliwa postać guza ziarnistokomórkowego to jedyny opisany dotychczas przykład złośliwego rozrostu pochodzenia nerwowego w przewodzie pokarmowym [14]. Na osobną uwagę zasługuje również rozrost o typie *cellular schwannoma* [15], gdyż ze względu na bogatokomórkowy charakter utkania i widoczne w obrazie mikroskopowym pęczki komórek wrzecionowatych może być on błędnie zaliczany do nowotworów złośliwych. W przeciwieństwie do złośliwych nowotworów mezenchymalnych, *cellular schwannoma* (także w ścianie przewodu pokarmowego) ma charakter dobrze odgraniczony guza zbudowanego z komórek niewykazujących cech atypii ani znaczącej aktywności proliferacyjnej (znikoma liczba mitoz, indeks proliferacyjny Ki67 ok. 1%). Wszystkie komórki guza cechują się silnym odczynem na obecność białka S100, nie wykazują natomiast reakcji na obecność antygenów: CD34, CD117, SMA i desminy.

Leczeniem z wyboru jest chirurgiczne usunięcie guza z marginesem zdrowych tkanek; nie stwierdza się nawrotów po radykalnym usunięciu zmiany [15].

2.3. Nowotwory o różnicowaniu fibroblastycznym (włóknistokomórkowym) i miofibroblastycznym

Wśród NMPP zbudowanych z komórek o morfologii zbliżonej do fibroblasta wyróżnia się nowotwory wywodzące się pierwotnie ze ściany przelyku, żołądka lub jelit oraz nowotwory, które wtórnie zajmują przewód pokarmowy, a pierwotnie powstają w najbliższym jego otoczeniu. Do pierwszej z wymienionych dwóch grup nowotworów należą polipy typu IFP (*inflammatory fibroid polyp*) oraz zapalne guzy miofibroblastyczne (*inflammatory myofibroblastic tumors*). Najczęstszym przedstawicielem rozrostów fibroblastycznym powstającym w obrębie krezki jelita i wtórnie naciekającym jego ścianę jest włókniakowatość (*fibromatosis/desmoid tumor*).

2.3.1. Polipy typu IFP (*inflammatory fibroid polyps*)

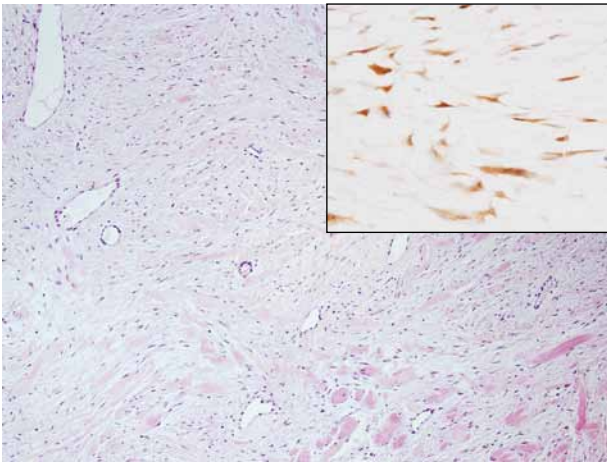
Polipy IFP są nowotworami występującymi wyłącznie w przewodzie pokarmowym, dlatego zostały omówione w dalszej części artykułu (patrz punkt 3.2.).

2.3.2. Włókniakowatość typu głębokiego (*fibromatosis, desmoid tumor*)

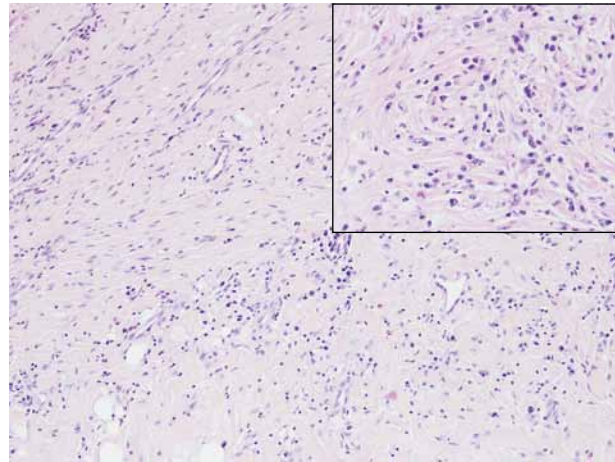
Jest to nowotworowy rozrost komórek miofibroblastycznych o miejscowo agresywnym typie wzrostu. Śródbrzuszna odmiana nowotworu (*intra-abdominal desmoid*) lokalizuje się najczęściej w obrębie krezki i wtórnie nacieka ścianę jelita. U dzieci, nastolatków i osób w młodym wieku brzuszna odmiana guza może przebiegać z rodzinną polipowatością jelita (*familial adenomatous polyposis*; zespół Gardnera).

Makroskopowo nowotwór ma zwykle postać dość dobrze odgraniczony guza (odmiennie niż w tkankach miękkich) o znacznych rozmiarach; średnicy od kilku do kilkunastu centymetrów. Pomimo makroskopowego, rzekomo rozprężającego typu wzrostu histologiczne utkanie guza charakteryzuje się rozległym naciekaniem całej ściany jelita wraz z otaczającą go kreską. Obraz mikroskopowy guza tworzą lite układy i płyty (*solid sheets*) z komórek wrzecionowatych o niewielkim polimorfizmie i znikomej aktywności mitotycznej [16] (ryc. 7.).

Potwierdzeniem rozpoznania nowotworu jest stwierdzenie jądrowej reakcji z przeciwciałem przeciwko β -kateninie powstającej na skutek mutacji genu *CTNNB1*. Jądrowy odczyn na β -kateninę obserwuje się w ok. 80% przypadków włókniakowatości typu głębokiego (ryc. 7., wstawka). Oprócz tego komórki guza wykazują ekspresję SMA, a czasami także desminy [8, 16].



Rycina 7. Nowotwór krezki jelita cienkiego. Włókniakowatość typu głębokiego (*mesenteric fibromatosis, desmoid tumor*). Widoczne naciekanie warstwy mięśniowej jelita. Barwienie HE. W badaniu IHC dodatnia reakcja jądra na obecność β -kateniny (wstawka)



Rycina 8. Choroba Ormonda (*idiopathic retroperitoneal fibrosis*). Masywne włóknienie połączone z przewlekłym naciekiem zapalnym, zdominowanym przez limfo- i plazmocyty (wstawka). Barwienie HE

Rozpoznanie nowotworu może nastęrczać trudności. Proliferyjące komórki wrzecionowate cechują się znikomym polimorfizmem, co może prowadzić do błędnego rozpoznania nowotworu podścieliskowego. Diagnostykę różnicową komplikuje fakt, że w części przypadków opisywano w komórkach DT (*desmoid tumor*) dodatnią reakcję na CD117; jest ona zależna od rodzaju stosowanego przeciwciała (tab. IV). W części przypadków DT utkanie guza jest ubogokomórkowe, a jego podścielisko przybiera charakter myksoidny, co imituje obraz mikroskopowy *nodular fasciitis* [8]. Ubogokomórkową odmianę włókniakowatości należy również różnicować z idiopatycznym włóknieniem przestrzeni zaotrzewnowej (*idiopathic retroperitoneal fibrosis* – IRF; choroba Ormonda). Jest to przewlekły proces zapalny połączone z włóknieniem w obrębie przestrzeni zaotrzewnowej prowadzącym do zwężenia jednego lub obu moczowodów i brzusznej odcinka aorty [17]. W nielicznych przypadkach nacieki zapalny i włóknienie mogą obejmować również ścianę dwunastnicy [18] i jelita [19]. Patofizjologia zmiany nie została ostatecznie wyjaśniona. Nie można wykluczyć związku wspomnianej zmiany z *immunoglobulin G4-related sclerosing disease* [17]. Na mikroskopowy obraz zmiany składa się przewlekły nacieki zapalny z histiocytów, plazmocytoów i limfocytoów, miejscami z tworzeniem grudek chłonnych, oraz włóknienie (ryc. 8.). Różnicowanie pomiędzy włókniakowatością i *idiopathic retroperitoneal fibrosis* ma znaczenie kliniczne, gdyż w części przypadków IRF stwierdza się odpowiedź na leczenie sterydami.

2.3.3. Odosobniony guz włóknisty (*solitary fibrous tumor*)

Odosobniony guz włóknisty (STF) zaliczany jest do nowotworów fibroblastycznych o pośredniej złośliwości (rzadko dających przerzuty). Najczęściej rozwija się w obrębie opłucnej i otrzewnej. Niektóre z guzów występujących w otrzewnej sprawiają wra-

żenie „przytwierdzonych” do surowicówki jelita. Makroskopowo guz jest zawsze dobrze odgraniczony. Na mikroskopowy obraz guza składają się komórki wrzecionowate, najczęściej o niewielkim polimorfizmie, tworzące bezładne układy (*baphazardous pattern*). Cechą charakterystyczną komórek guza typu SFT jest silna i rozlana reakcja na CD34. W przeciwieństwie do GIST komórki nowotworu nie wykazują reakcji na CD117 [8, 16].

2.3.4. Zapalny guz miofibroblastyczny (*inflammatory myofibroblastic tumor*)

Zapalny guz miofibroblastyczny (IMT) to nowotwór o granicznej złośliwości, który może lokalizować się w ścianie jelita [20] lub żołądka [21, 22]. Opisano również pojedynczy przypadek IMT w obrębie brodawki Vatera [23].

Większość guzów tego typu rozwija się w obrębie mięśniówki własnej ściany przewodu pokarmowego, a następnie w sposób naciekający zajmuje warstwę podśluzową i śluzówkę, co skutkuje jej owrzodzeniem.

Podstawowym elementem mikroskopowego utkania guza są wrzecionowate komórki o charakterystycznych owalnych, pęcherzykowatych jądrach z małym, centralnie umieszczonym jąderkiem. Towarzyszą im liczne komórki limfatyczne (limfocyty i plazmocyty), a czasami także neutrofile i eozynofile. Podścielisko guza może mieć charakter myksoidny lub włókniasty. W zależności od ilościowego stosunku składowej komórkowej i podścieliska wyróżnia się trzy mikroskopowe odmiany guza: postać z dominacją myksoidnego komponentu podścieliskowego (*myxoid pattern*), która przypomina utkanie *nodular fasciitis* (ryc. 9.), postać ubogokomórkową z nasilonym włóknieniem podścieliska imitującą włókniakowatość (*fibromatosis, desmoid tumor*) oraz postać bogatokomórkową, którą

Tabela IV. Diagnostyka różnicowa wrzecionowatokomórkowych rozrostów przewodu pokarmowego o różnicowaniu fibroblastycznym i miofibroblastycznym

PARAMETR	INFLAMMATORY FIBROID POLYP	INFLAMMATORY MYOFIBROBLASTIC TUMOR	FIBROMATOSIS (DESMOID TUMOR)	IDIOPATHIC RETROPERITONEAL FIBROSIS
definicja (biologia nowotworu)	niezłśliwy nowotwór ograniczony do ściany p.p.	nowotwór o granicznej złośliwości (rzadko przerzutuający)	nowotwór fibroblastyczno-miofibroblastyczny o miejscowej złośliwości	reaktywny rozrost tkanki włóknistej, najczęściej z objawami zwężenia moczowodu
wiek chorych	głównie 6. dekada	głównie 5. dekada	70–90% stanowią kobiety w wieku reprodukcyjnym	5.–6. dekada życia – zmiana nie występuje u chorych < 20. roku życia
płeć (M : K)	niewiele częściej u kobiet	M : K = 1 : 1	głównie kobiety	M : K = 3 : 1
umiejscowienie	ściana odźwiernika i jelita krętego	ściana jelita cienkiego lub grubego, rzadziej żołądka	przestrzeń zaotrzewnowa; możliwe (rzadko) wtórne zajęcie ściany p.p.	przestrzeń zaotrzewnowa; możliwe (jedynie wyjątkowo) wtórne zajęcie ściany p.p.
typ wzrostu	rozprężający	naciekający, ale w 1/3 rośnie w formie polipa	naciekający	naciekający
komórkowość guza	utkanie rozrostu ubogokomórkowe, liczne komórki nacieku zapalnego	zmienna; obok pól bogatokomórkowych ogniska zdominowane przez myksoidną macierz pozakomórkową	zmienna; obok pól bogatokomórkowych ogniska zdominowane przez myksoidną macierz pozakomórkową	utkanie ubogokomórkowe, złoży kolageny
morfologia komórek rozrostu	komórki wrzecionowate i gwiazdkowate (<i>stellate cells</i>)	komórki wrzecionowate tworzące ogniskowo pęczki	komórki wrzecionowate o minimalnym polimorfizmie	komórki wrzecionowate bez cech atypii
naciek zapalny	obfity	głównie limfocyty	z reguły nieznaczny	tylko w początkowym stadium choroby (później dominuje włóknienie)
skład nacieku zapalnego	dominują eozynofile, dodatkowo: histocyty i limfocyty	plazmocyty i limfocyty, z tworzeniem grudek chłonnych	limfocyty	plazmocyty, limfocyty (z tworzeniem grudek chłonnych), histocyty
markery immunohistochemiczne	CD34, w 10–20% przypadków SMA	SMA, desmina (ogniskowy odczyn w ok. 50% przypadków), ALK1	SMA, desmina (ogniskowa), jądrowa reakcja na β -kateninę	brak
marker molekularny	aktywująca mutacja genu <i>PDGFRA</i>	rearanżacja genu <i>ALK1</i>	mutacja genu <i>CTNNB1</i>	brak

SMA – aktywna gładkomięśniowa (*smooth muscle actin*); p.p. – przewód pokarmowy

należy różnicować z innymi monofazowymi mięsakami wrzecionowatokomórkowymi (ryc. 10.) [24].

Charakterystycznym dla IMT odczynem immunohistochemicznym jest reakcja na białko ALK1, ale występuje ona jedynie w połowie badanych przypadków. Reakcja ta ma najczęściej charakter cytoplazmatyczny. W połowie badanych przypadków stwierdza się również reakcję na desminę, częściej obserwuje się odczyn na SMA. Reakcje na antygen CD117 i DOG1 dają wynik ujemny. Rozpoznanie IMT można również potwierdzić za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (*fluorescent in situ hybridization* – FISH) z użyciem sondy typu *ALK1 break apart probe* [25] (ryc. 9., wstawka).

Zapalne guzy miofibroblastyczne umiejscowione w obrębie jamy brzusznej cechują się głównie miejscowo agresywnym typem wzrostu i obecnością częstych nawrotów po leczeniu operacyjnym. Odsetek przerzutów odległych jest niewielki i nie przekracza 5%.

2.4. Nowotwory o różnicowaniu tłuszczowym

2.4.1. Tłuszczak (*lipoma*)

Tłuszczaki stanowią ok. 5% nowotworów przewodu pokarmowego. Najczęściej lokalizują się w okrężnicy (65–75%), głównie po stronie prawej (wstępnica), w następnej kolejności w poprzecznicy, zstępnicy,

odbytnicy i odbycie. Około 20–25% tłuszczaków umiejscowionych jest w jelicie cienkim (najczęściej w krętym). Małe tłuszczaki (średnicy < 2 cm) są z reguły bezobjawowe, większe mogą powodować dolegliwości bólowe, biegunki, krwawienia i wgłobienia [8]. Tłuszczaki wywodzą się głównie z tkanki tłuszczowej podśluzówki (90%), a jedynie nieliczne rozwijają się w obrębie surowicówki (10%). Obraz histologiczny tłuszczaków przewodu pokarmowego jest identyczny jak w tkankach miękkich i innych narządach.

2.4.2. Tłuszczakomięsak (*liposarcoma*)

Tłuszczakomięsaki najczęściej występują w przestrzeni zaotrzewnowej i w śródpiersiu, a jeżeli dochodzi do zajęcia ściany przewodu pokarmowego, to ma ono z reguły wtórny charakter. Pierwotne tłuszczakomięsaki przewodu pokarmowego stwierdzane są znacznie rzadziej; do 2014 r. opisano niespełna 70 przypadków, w tym 32 przypadki umiejscowione w przełyku, 17 w żołądku i 19 w obrębie jelit. W zdecydowanej większości guz miał utkanie dobrze zróżnicowanego tłuszczakomięsaka (*well-differentiated liposarcoma*) i wyrastał w formie polipa do światła przewodu [26–29]. Jedynie u nielicznych chorych odnotowano tłuszczakomięsaki odróżnicowane (*dedifferentiated liposarcoma*) [30–33] lub wielopostaciowe (*pleomorphic liposarcoma*) [34, 35]. W wybranych dobrze zróżnicowanych [27, 28, 36, 37] i odróżnicowanych tłuszczakomięsakach [30, 31] rozpoznanie potwierdzono badaniem molekularnym, które ujawniło w komórkach nowotworowych równoczesną amplifikację genów *MDM2* i *CDK4* (amplifikacja regionu 12q13-15).

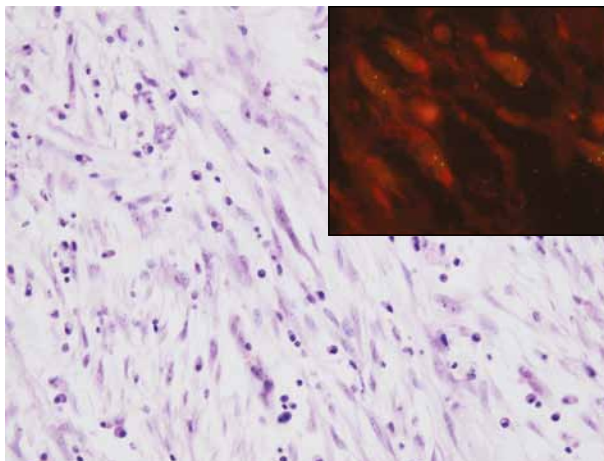
Hasanabadi i wsp. [38], Rivkind i wsp. [39] oraz Gutsu i wsp. [40] opisali przypadki tłuszczakomięsaka śluzowego (*myxoid liposarcoma*), odpowiednio: przełyku, jelita cienkiego i okrężnicy, ale w żadnym z nich nie potwierdzono rozpoznania wspomnianego podtypu tłuszczakomięsaka wiarygodnymi testami laboratoryjnymi.

2.5. Nowotwory o różnicowaniu naczyniowym

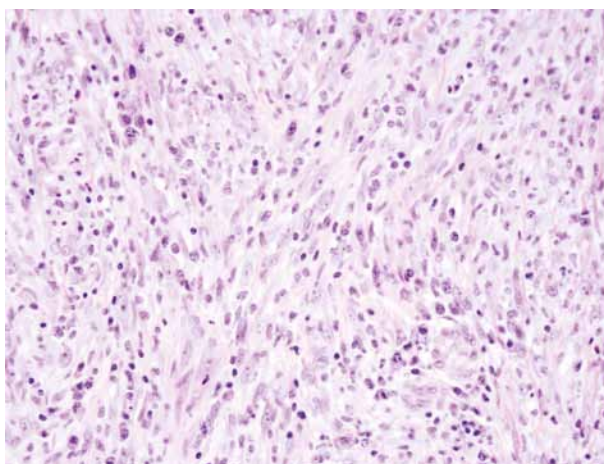
2.5.1. Naczyniak (*hemangioma, hemangiolympfangioma*)

Niezłośliwe nowotwory naczyniowe przewodu pokarmowego występują bardzo rzadko. W większości przypadków umiejscowione są w jelicie cienkim [41–43]. Dwukrotnie rzadziej stwierdza się je w jelicie grubym [43, 44].

Makroskopowo naczyniaki mają postać wyraźnego guzka, średnicy 0,5–3,5 cm, w części przypadków wystającego do światła jelita w formie polipa. Są one typowo umiejscowione w błonie podśluzowej i jedynie w niewielkim stopniu zajmują śluzówkę, dlatego rzadko prowadzą do jej owrzodzenia. W obrazie mikroskopowym zmiany widoczna jest proliferacja naczyń różnego kalibru (limfatycznych, kapilarnych i żylnych), wśród których najczęściej dominują cienkościenne naczynia limfatyczne. Wszystkie naczynia są wyścielone pojedynczą warstwą komórek śródbłonna cechujących się dodatnią reakcją na obec-



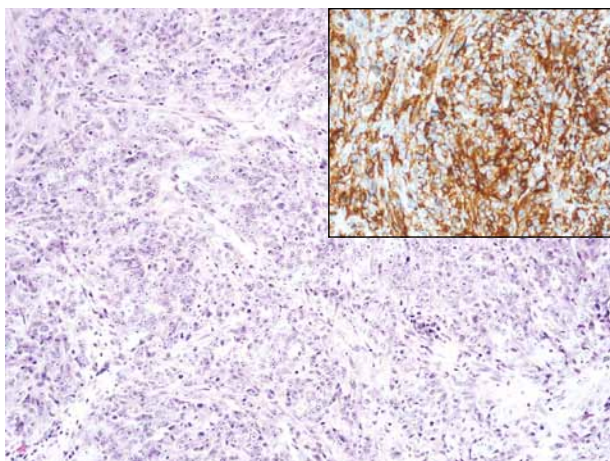
Rycina 9. Zapalny guz miofibroblastyczny (*inflammatory myofibroblastic tumor*). Postać z dominacją myksoidnej składowej podścieliska. W centrum widoczna charakterystyczna komórka nowotworu o pęcherzykowatym jądrze z wyraźnym jąderkiem. Barwienie HE. Badanie FISH z użyciem sondy typu *ALK1 break apart probe* (wstawka)



Rycina 10. Zapalny guz miofibroblastyczny (*inflammatory myofibroblastic tumor*). Postać bogatokomórkowa, wymagająca różnicowania z mięsakiem. Barwienie HE

ność antygeny CD31 i/lub podoplaniny (D2-40), przy czym obie reakcje mają heterogeny charakter i mogą występować jedynie ogniskowo. Ze względu na współistnienie naczyń krwionośnych i limfatycznych, potwierdzone w badaniach immunohistochemicznych, niektórzy autorzy określają naczyniaki jelita terminem „*hemangiolympfangioma*” [43].

Naczyniaki jelita należy różnicować z „malformacjami naczyniowymi”. Te ostatnie częściej dotyczą żołądka niż jelit, a w obrazie histologicznym charakteryzują się nagromadzeniem w obrębie śluzówki licznych grubościennych naczyń, najczęściej tętniczych, rzadziej żylnych lub o charakterze połączeń tętniczo-żylnych. W przeciwieństwie do naczyniaków, w obrębie zmian o typie „malformacji naczyniowych” widoczne są dodatkowo naczynia zmienione tętniakowato (*aneurysmal-like cavities*) oraz ogniska wylewów krwawych. Jeżeli badany histologicznie materiał tkankowy obejmuje również błonę podśluz-



Rycina 11. Mięsak naczyniowy (*angiosarcoma*) odbytnicy z przetoką do pochwy i przerzutem do jelita cienkiego. Barwienie HE. Komórki nowotworu z ekspresją antygenu CD31 (wstawka)

zową, to w przypadku „malformacji naczyniowych” można w jej obrębie dostrzec większego kalibru tzw. naczynia odżywiające (*feeder vessels*) [43].

2.5.2. Mięsak naczyniowy (*angiosarcoma*)

Pierwotne mięsaki naczyniowe przewodu pokarmowego są bardzo rzadkie. Z zestawienia sporządzonego przez Ni i wsp. wynika, że do 2013 r. opisano w literaturze anglosaskiej jedynie 28 przypadków *angiosarcoma* jelita cienkiego [45]. Najlicniejszą grupę 8 przypadków pochodzących z jednego ośrodka przedstawili Allison i wsp. [46]. U 5 chorych guz stwierdzono w ścianie jelita cienkiego, a u 3 w obrębie jelita grubego. Spośród nich jedynie 4 okazały się pierwotnymi mięsakami przewodu pokarmowego. W pozostałych przypadkach zmiany miały charakter przerzutowy, a ogniska pierwotne stwierdzono w przestrzeni zaotrzewnowej i sutku.

Histologicznie mięsaki naczyniowe najczęściej zbudowane są z komórek nabłonkowatych, tworzących lite pola, w których obrębie można zauważyć jedynie delikatne szczeliny tkankowe sugerujące naczyniowe różnicowanie nowotworu (ryc. 11.). O ostatecznym rozpoznaniu decyduje badanie immunohistochemiczne komórek guza, które w każdym przypadku ujawnia dodatnią reakcję na obecność antygenów: CD31 (ryc. 11., wstawka) i CD34 oraz czynnika 8. Dodatkowo w części przypadków w komórkach guza stwierdza się ekspresję antygenów nabłonkowych (pancytokeratyn AE1/AE3, cytokeratyny 7 i 19 oraz CAM5.2).

Diagnostyka różnicowa mięsaków naczyniowych winna obejmować przede wszystkim rzekomonowotworowe rozrosty naczyń o typie *florid vascular proliferation* (FVP). Część tego typu rozrostów naczyniowych powstaje wskutek wglóbenia jelita i towarzyszą im martwicze zmiany w obrębie śluzówki z następczym jej owrzodzeniem obserwowane w bezpośrednim sąsiedztwie FVP. W przeciwieństwie do mikroskopowego obrazu mięsaka naczyniowego, utkanie FVP

cechuje się zrazikową (lobularną) budową, a proliferujące komórki śródbłonna nie wykazują cech atypii ani znaczącej aktywności mitotycznej. Nigdy nie wykazują również atypowych figur podziału. Ogniskowo zmiana może mieć charakter bogatokomórkowy [47].

Rokowanie w przypadku mięsaków naczyniowych przewodu pokarmowego jest złe. Większość chorych umiera z powodu rozsiewu mięsaka w ciągu 1–33 miesięcy (mediana 6 miesięcy) od rozpoznania [46].

2.5.3. Mięsak Kaposiego (*Kaposi sarcoma*)

Mięsak Kaposiego jest złośliwym nowotworem naczyniowym, umiejscowionym pierwotnie najczęściej w obrębie skóry i błon śluzowych, ale może również dotyczyć węzłów chłonnych i innych narządów, w tym przewodu pokarmowego. Izolowane zmiany w przewodzie pokarmowym stwierdzane są bardzo rzadko, u niespełna 4% chorych. Zajęcie przewodu pokarmowego ma z reguły charakter bezobjawowy; u części chorych stwierdza się cechy krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego, nudności oraz wymioty. Objawy zależą od umiejscowienia zmian; najczęściej są one stwierdzane w żołądku i dwunastnicy, rzadziej w jelitach [48–50]. Choroba występuje w postaci czterech odmian kliniczno-morfologicznych: klasycznej, endemicznej, jatrogennej oraz związanej z nabytym niedoborem układu odpornościowego (AIDS). Bez względu na postać kliniczną morfologia zmian występujących w przebiegu choroby jest identyczna i obejmuje trzy fazy. W pierwszej fazie (*patch phase*) następuje proliferacja drobnych, rozgałęzionych kanałów naczyniowych, które są wysłane pojedynczą warstwą komórek śródbłonna o umiarkowanym polimorfizmie. W otoczeniu wspomnianych kanałów naczyniowych widoczny jest naciek z limfocytów, plazmacytów oraz wynaczynionych erytrocytów. Rozpoznanie mięsaka na tym etapie zmian morfologicznych jest bardzo trudne; pomocna w diagnostyce jest obecność rozproszonych atypowych komórek wrzecionowatych w bezpośrednim sąsiedztwie kanałów naczyniowych. W drugiej fazie (*plaque stage*) wspomniane zmiany mikroskopowe są bardziej nasilone; liczba proliferujących naczyń jest większa, a naciek zapalny bardziej obfity. W fazie guzkowej (*nodular stage*) dominuje proliferacja atypowych komórek wrzecionowatych, które tworzą pęczki oddzielone szczelinami wypełnionymi przez erytrocyty oraz PAS-pozytywne szkliste ciała (*hyaline bodies*). Zarówno komórki wyściółki naczyń i szczelinowatych przestrzeni, jak i komórki wrzecionowate cechują się ekspresją antygenów naczyniowych (CD31, CD34, ERG), podoplaniny oraz jądrową reakcją na obecność antygenu wirusa HHV8 (*human herpes virus*) [51–53].

2.6. Nowotwory przewodu pokarmowego, których odpowiedniki w tkankach miękkich zaliczane są do grupy o „niepewnym różnicowaniu”

Zgodnie z aktualną klasyfikacją WHO, ta grupa nowotworów obejmuje jednostki kliniczno-morfologicz-

ne zarówno o nieustalonym dotychczas różnicowaniu, jak i guzy, które wykazują różnicowanie odmienne od mezenchymalnego, np. po części nabłonkowe (*synovial sarcoma*, *epithelioid sarcoma*), melanocytarne (*clear cell sarcoma* – PEComa) lub mioepitelialne (*mixed tumor of soft parts*, *parachordoma*). Niektóre z tych nowotworów opisano również w obrębie przewodu pokarmowego, z tym że większość doniesień na temat wymienionych guzów miało charakter wyłącznie kazuistyczny. W dostępnym piśmiennictwie można spotkać opisy pojedynczych pierwotnych nowotworów przewodu pokarmowego o utkaniu typowym dla mięsaka nabłonkowego (*epithelioid sarcoma*) [54] i pęcherzykowego (*alveolar soft part sarcoma*) [55], mięsaka Ewinga [56–58] i włókniejącego guza drobnookrągłokomórkowego (*desmoplastic small round cell tumor*) [59–61]. Nieco częstsze są opisy mięsaka maziówkowego oraz guza z komórek PEC (PEComa). Utkanie histologiczne mięsaka jasnokomórkowego umiejscowionego w przewodzie pokarmowym ma charakter wyjątkowy, dlatego został on opisany w rozdziale 3.

2.6.1. Mięsak maziówkowy (*synovial sarcoma*)

W piśmiennictwie opisano dotąd zaledwie 30 przypadków pierwotnego mięsaka maziówkowego przewodu pokarmowego. Połowa z nich była umiejscowiona w obrębie żołądka [62–65], w 9 przypadkach mięsak rozwinął się w ścianie przelyku [66–70]. W obrębie dwunastnicy [71], jelita cienkiego [72], okrężnicy [73] i prostnicy [74] odnotowano jedynie pojedyncze przypadki. Makroskopowo nowotwór przyjmował dwie formy: wyrastał w formie polipa do światła przelyku [68] lub żołądka [62] bądź rozlegle naciekał ścianę narządu [69, 70]. Utkanie histologiczne w 2/3 opisanych przypadków tworzyła monotonna proliferacja komórek wrzecionowatych (postać monofazowa), z których przynajmniej część cechowała się ekspresją cytokeratyn lub antygenu EMA [63–66]. Pozostałe guzy miały budowę dwufazową; w ich utkaniu, obok składowej wrzecionowatokomórkowej, stwierdzano komórki nabłonkowe tworzące dobrze zróżnicowane układy gruczołopodobne [62, 65, 67, 68]. W 3 guzach opisano obecność dodatkowej składowej o charakterze nisko zróżnicowanego mięsaka (*poorly differentiated synovial sarcoma*) [65, 67, 68].

Rozpoznanie mięsaka maziówkowego jedynie na podstawie badania mikroskopowego preparatów barwionych rutynowo hematoksylina-eozyną jest bardzo trudne, gdyż jego obraz mikroskopowy może imitować zarówno metaplastyczny raka (*carcinosarcoma*), jak i wiele nowotworów wrzecionowatokomórkowych, w tym nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego. W diagnostyce różnicowej mogą być pomocne wyniki badań immunohistochemicznych. Większość mięsaków maziówkowych wykazuje dodatni odczyn na obecność antygenów nabłonkowych, wimentyny i antygenu CD99, nie wykazuje zaś re-

akcji na SMA, desminę i CD117 [62, 64, 65, 72]. Wyjątek stanowi doniesienie Wonga i wsp. [63], w którym autorzy przedstawili 2 przypadki monofazowego mięsaka maziówkowego żołądka z ekspresją antygenów CD117 i DOG1. W żadnym z nich nie stwierdzono mutacji w genach *KIT* i *PDGFRA*.

Ostateczne rozpoznanie mięsaka maziówkowego przewodu pokarmowego winno być potwierdzone badaniem cytogenetycznym na obecność translokacji t(X;18) [67] lub badaniem molekularnym techniką łańcuchowej reakcji polimerazy (oznaczanie genu fuzyjnego SYT-SSX1 lub SYT-SSX2) [62, 64, 65, 71, 72] bądź techniką FISH (np. z użyciem sond typu *SYT break apart probe*) [63, 68].

2.6.2. Okołonaczyniowy nowotwór nabłonkowatokomórkowy (*perivascular epithelioid cell neoplasm*)

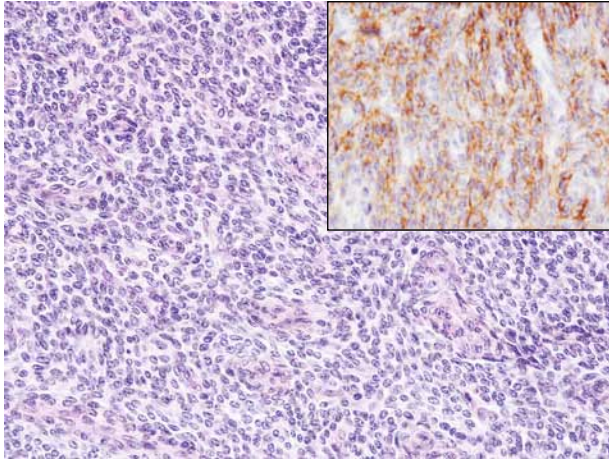
Okołonaczyniowy nowotwór nabłonkowatokomórkowy (PEComa) to szczególny rozrost pochodzenia mezenchymalnego, którego komórki cechują się jednocześnie ekspresją antygenów melanocytarnych (HMB45, melan A, MiTF) i antygenów mięśni gładkich (SMA, desmina). Jest on umiejscowiony najczęściej w przestrzeni zaotrzewnowej, jamie brzusznej i w narządach wewnętrznych. W 2013 r. Doyle i wsp. [75] przedstawili doniesienie obejmujące najliczniejszą grupę 35 chorych na pierwotne guzy typu PEComa przewodu pokarmowego. Wcześniejsze doniesienia na temat PEComa w tej lokalizacji miały jedynie charakter opisów pojedynczych przypadków (opisano ich niespełna 20).

U większości chorych guz pierwotny jest zlokalizowany w okrężnicy lub w jelicie cienkim. Jego rozmiary wynoszą 0,8–22 cm (średnio 6,2 cm). W części przypadków guz jest ograniczony do śluzówki i podśluzówki, ale w większości obejmuje pełną grubość ściany jelita. Histologicznie nowotwór jest zbudowany z gniazd komórek nabłonkowatych o obfitej, ziarnistej lub jasnej cytoplazmie, które tworzą gniazda lub układają się koncentrycznie wokół kapilarnych naczyń. W części guzów, obok składowej nabłonkowej, obserwuje się dodatkowo pęczki komórek wrzecionowatych. Opisano również przypadki PEComa zbudowane wyłącznie z komórek wrzecionowatych.

Nowotwór może mieć przebieg zarówno łagodny, jak i złośliwy. Za możliwością wystąpienia przerzutów (do węzłów chłonnych, wątroby i płuc) przemawiają takie cechy utkania guza, jak znacząca atypia komórek nowotworowych i zwiększona aktywność mitotyczna (≥ 2 mitoz/10 HPF) [75].

2.7. Inne rzadkie rozrosty i nowotwory mezenchymalne przewodu pokarmowego

W obrębie przewodu pokarmowego opisano również pojedyncze doniesienia guzów o typie CFT (*calcifying fibrous tumor*) [76, 77], odpryskowiaka (*hamartoma*) [78, 79], kłębczaka (*glomus tumor*) [80, 81], *follicular*

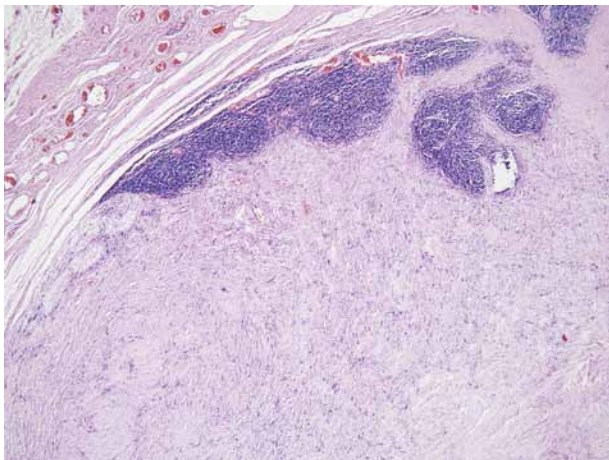


Rycina 12. Mięsak podścieliskowy (*endometrial stromal sarcoma*). Przerzut do ściany jelita. Monomorficzne komórki wrzecionowate tworzą charakterystyczne, koncentryczne układy wokół naczyń krwionośnych (barwienie HE), a w badaniach immunohistochemicznych cechują się ekspresją antygenu CD10 (wstawka)

dendritic cell sarcoma [82], *solitary miofibroma* [83], mięsaka kościopochodnego (*osteosarcoma*) [84], śluzaka (*myxoma*) [85] i przyzwojaka (*paraganglioma*) [86].

Spośród rzadkich nowotworów mezenchymalnych ściany przewodu pokarmowego na szczególną uwagę zasługuje **mięsak podścieliskowy endometrioidny** (*extrauterine endometrial stromal sarcoma; extrauterine – ESS*). Jego utkanie histologiczne może imitować nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, mięśniaki i mięsaki o różnicowaniu gładkomięśniowym oraz inne rozrosty z komórek wrzecionowatych. Dlatego mięsak ESS winien być uwzględniony w diagnostyce różnicowej wielu NMPP.

Guzy o utkaniu mięsaka ESS w obrębie ściany przewodu pokarmowego mają charakter przerzutowy [87], ale mogą również rozwijać się jako nowotwory pierwotne, w części przypadków na bazie ognisk endo-



Rycina 13. Nerwiak z komórek Schwanna ściany żołądka (*GI schwannoma*). Dobrze odgraniczony guz, na którego obwodzie widoczny jest naciek zapalny z tworzeniem grudek chłonnych. Barwienie HE

metriozy [88, 89]. Pozamaciczne endometrioidne mięsaki podścieliskowe umiejscowione są najczęściej właśnie w obrębie ściany jelita grubego [90], głównie w okrężnicy. Pojedyncze przypadki tego typu nowotworu opisano również w ścianie żołądka [91]. Histologicznie guzy typu ESS są zbudowane z monomorficznych komórek wrzecionowatych, które tworzą charakterystyczne, koncentryczne układy wokół cienkościennych naczyń krwionośnych (ryc. 12.). Komórki nowotworu cechują się jedynie niewielkim polimorfizmem, ich aktywność mitotyczna jest zmienna, w wybranych przypadkach dochodzi nawet do 30 figur podziału w 10 dużych polach widzenia. Komórki nowotworowe cechują się silną ekspresją wimentyny, receptorów steroidowych (ER, PgR), antygenu CD10 (ryc. 12., wstawka) oraz białkowego produktu genu *WT1*. W badaniach molekularnych nowotwór cechuje się specyficzną translokacją pomiędzy chromosomami t(7;17)(p15;q21), w wyniku którego powstaje gen fuzyjny *JAZF1-SUZ12* [92].

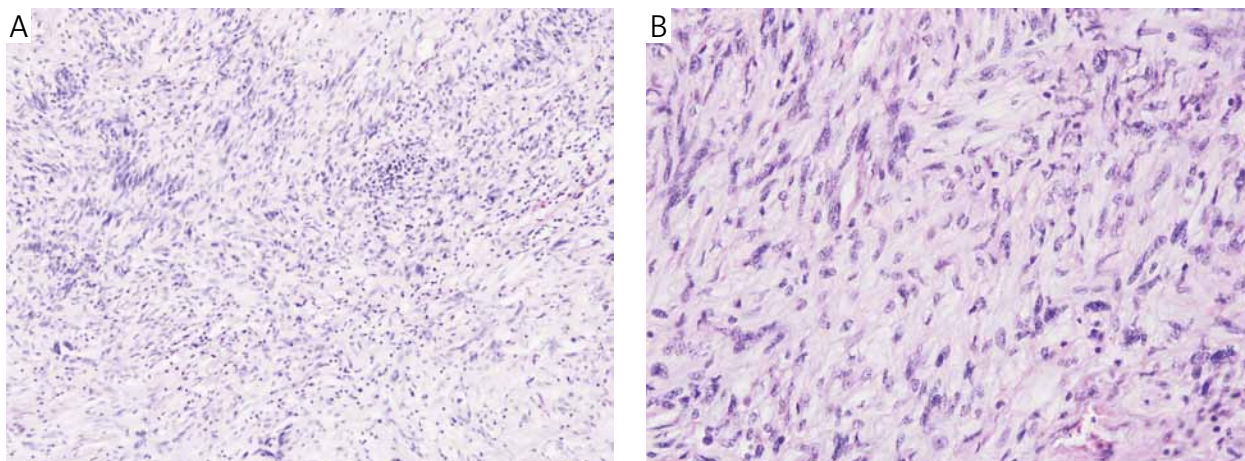
3. Charakterystyka nienabłonkowych nowotworów przewodu pokarmowego o szczególnym obrazie mikroskopowym

Niektóre z NMPP wykazują w obrazie morfologicznym cechy odmienne od tych, które stanowią podstawę ich rozpoznania w obrębie tkanek miękkich. Dla podkreślenia tego faktu do nazwy takiego nowotworu najczęściej dodaje się dodatkowe określenie wskazujące na unikalny charakter zmiany (np. *GI schwannoma, clear-cell sarcoma-like tumor*). Poniżej przedstawiono wybrane przykłady nienabłonkowych nowotworów przewodu pokarmowego o unikalnym obrazie morfologicznym.

3.1. Nerwiak z komórek Schwanna przewodu pokarmowego (*GI schwannoma*)

Na unikalny charakter nerwiaków z komórek Schwanna, które rozwijają się w przewodzie pokarmowym (*GI schwannomas*), wskazuje już sam makroskopowy obraz guza. Mimo że są guzami niezłośliwymi, w przewodzie pokarmowym manifestują się najczęściej jako polipowate zmiany przebiegające z owrzodzeniem śluzówki.

Również obraz histologiczny nerwiaków osłonkowych przewodu pokarmowego odbiega od utkania tego samego typu guzów nerwów obwodowych. Są one pozbawione łącznotkankowej torebki, a w jej miejsce obwód guza stanowi szerokie pasmo tkanki limfatycznej, na którą składają się liczne limfocyty i plazmocyty, a niekiedy w pełni wykształcone ośrodki rozmnażania (ryc. 13.). Naciek z komórek limfatycznych widoczny jest również w podścielisku centralnej części guza. Co więcej, komórki nerwiaków typu *GI schwannoma* nie tworzą układów o typie ciałek Verrocaya, ich jądra rzadko układają się w cha-



Rycina 14. Nerwiak z komórek Schwanna ściany żołądka (*GI schwannoma*). A) Bogatokomórkowe utkanie guza; widoczne palisadowate układy jąder komórek nowotworu. Barwienie HE. B) Jądra komórek wrzecionowatych o falistym kształcie, bez cech atypii. W podścielisku widoczne rozproszone limfocyty. Barwienie HE

rakterystyczne palisady, a w podścielisku guzów nie stwierdza się piankowatych histiocytów oraz naczyń o szkliwiejących ścianach (ryc. 14A, B).

Większość nerwiaków o typie *GI schwannoma* jest umiejscowiona w ścianie żołądka. Autorami zestawień obejmujących największą liczbę tych guzów i zarazem połączonych z ich charakterystyką kliniczno-morfologiczną są: Voltaggio i wsp. [93] (51 guzów żołądka), Diaconescu i wsp. [85] (9 przypadków), Wang i wsp. [5] (27 guzów) oraz Goh i wsp. [94] – 12 guzów. Poza żołądkiem nowotwory o typie *GI schwannoma* opisano również w obrębie jelita grubego [85, 95–97]. Miettinen i wsp. scharakteryzowali „kolekcję” 20 przypadków *GI schwannoma* jelita grubego wyłonionych z grupy 600 nowotworów mezenchymalnych jelita grubego zgromadzonych w archiwum Instytutu Patologii Sił Zbrojnych (AFIP). Wśród nich było 7 guzów umiejscowionych w kątnicy, 6 w esicy i odbytnicy, 3 w poprzecznicy, 2 w zstępnicy i 1 w odbytnicy [95].

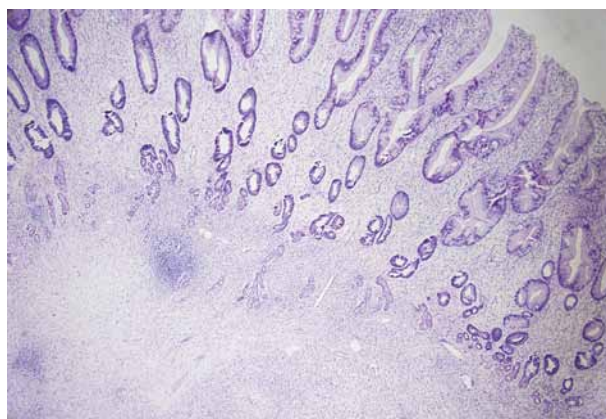
Z immunofenotypowej charakterystyki *GI schwannoma* przedstawionej przez wymienionych wyżej autorów wynika, że komórki nowotworu wykazują silną i rozlaną reakcję na białko S100 i GFAP, a w części przypadków dodatkowo ogniskowy odczyn na CD34. Reakcje na desminę, SMA i CD117 są w tych guzach zawsze ujemne. W przeciwieństwie do guzów nerwów obwodowych, *GI schwannoma* nie wykazują reakcji na antygen EMA; dotyczy ona wyłącznie guzków typu *schwannoma* nerwów obwodowych.

GI schwannoma różni się od *schwannoma* nerwów obwodowych także molekularnie. Rzadko bowiem cechują się one utratą heterozygotyczności 22q12 (delecja NF2), natomiast częściej stwierdza się w nich utratę heterozygotyczności regionu 17q11.2, w którym występuje gen *NF1* kodujący neurofibrominę [8].

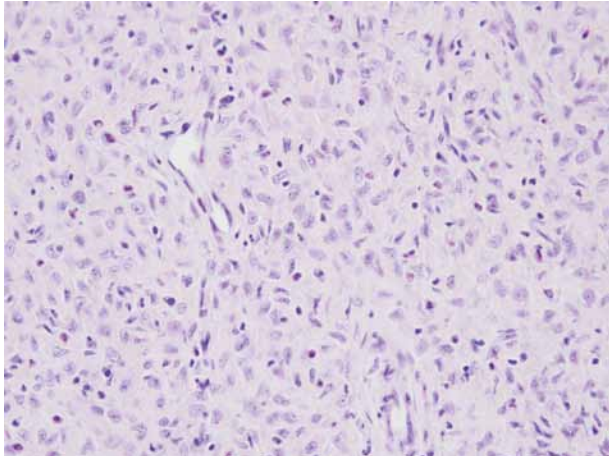
3.2. Zapalny polip włóknisty (*inflammatory fibroid polyp*)

Jest to niezłośliwy nowotwór występujący wyłącznie w przewodzie pokarmowym, pierwotnie

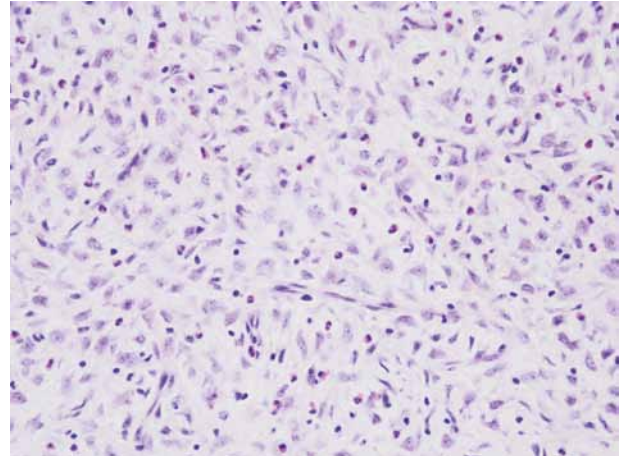
opisany przez Josefa Vaneka w 1949 r. jako *gastric submucosal granuloma with eosinophilic infiltration*. O nowotworowym charakterze zmiany świadczy obecność w komórkach guza aktywującej mutacji genu *PDGFRA* [98, 99]. Nowotwór jest najczęściej usytuowany w odźwierniku i jelicie krętym. Guz ma zwykle postać polipa, jest ostro odgraniczony od otoczenia i ma gładką powierzchnię (ryc. 15.). Histologicznie zmiana ma ubogokomórkowy charakter, tworzą ją luźno i dowolnie rozmieszczone komórki wrzecionowate, owalne i epithelioidne o znikomym polimorfizmie jąder, zatopione w dość obfitej, pozakomórkowej macierzy. Komórkom guza towarzyszą dość liczne komórki nacieku zapalnego, głównie eozynofile, ale także histocyty i limfocyty (ryc. 16., 17.). Większość komórek guza barwi się immunohistochemicznie na obecność antygenu CD34, a w ok. 10–20% przypadków – na SMA. W komórkach guza nie stwierdza się ekspresji desminy, CD117, DOG1 i białka S100 [8].



Rycina 15. Zapalny polip włóknisty (*inflammatory fibroid polyp*) żołądka. Guz umiejscowiony podśluzówkowo. Barwienie HE



Rycina 16. Zapalny polip włóknisty (*inflammatory fibroid polyp*). Komórki wrzecionowate i gwiazdkowate rozmieszczone bezładnie w dość obfitej pozakomórkowej macierzy. Barwienie HE

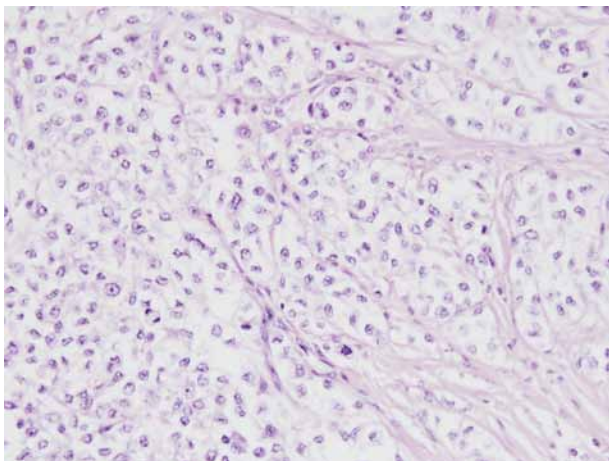


Rycina 17. Zapalny polip włóknisty (*inflammatory fibroid polyp*). Komórkom nowotworowym towarzyszy naciek zapalny z limfocytów, plazmacytów i licznych eozynofiliów. Barwienie HE

3.3. Włókniako-śluzak splotowaty (*plexiform fibromyxoma, syn. plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor*)

Jest to niezłośliwy nowotwór występujący tylko w przewodzie pokarmowym, prawie wyłącznie w części odzwiernikowej żołądka [100]. Wyjątek stanowi guz o tym utkaniu mikroskopowym umiejscowiony w obrębie mięśniówki własnej (*muscularis propria*) przełyku u 16-letniej dziewczynki [101].

Zgodnie z nazwą nowotwór występuje w formie mnogich, dobrze ograniczonych guzków, często zajmujących pełną grubość ściany narządu. Na przekrojach guzki mają myksoidne (śluzowate) wejście. Również w obrazie mikroskopowym guzków dominuje śluzowate podścielisko, w którym zatopione są bezładnie rozmieszczone komórki wrzecionowate o znikomym polimorfizmie i znikomej aktywności mito-



Rycina 18. Mięsak jasnokomórkowy jelita cienkiego (*clear cell sarcoma like tumor*). Gniazda epitelioidnych komórek o jasnej cytoplazmie. Barwienie HE. Preparat uzyskany dzięki uprzejmości dr A. Urbaniak z NZOZ Zakładu Patomorfologii sp. z o.o. w Kielcach, ul. Jagiellońska 70

tycznej. W podścielisku guzków widoczne również liczne, cienkościenne, rozgałęzione naczynia krwionośne. Na uwagę zasługuje to, że niektóre z guzków mogą wrastać do światła naczyń krwionośnych; nie ma to związku z tworzeniem przerzutów.

Charakterystyczny jest immunofenotyp komórek guza: SMA(+)/Des(+/-). W żadnym z badanych przypadków nie stwierdzono reakcji na CD117, DOG1, białko S100 i antygen CD34 [8].

Nowotwór ma całkowicie niezłośliwy charakter, u żadnego z chorych nie odnotowano nawrotów zmiany po leczeniu operacyjnym [100].

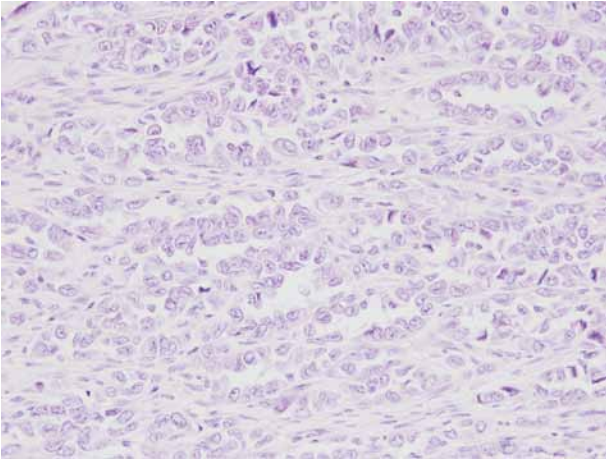
3.4. Nabłonkowata odmiana zapalnego guza miofibroblastycznego (*inflammatory myofibroblastic tumor – IMT, epithelioid variant*)

Ostatnio opisano szczególną odmianę guza zbudowanego z komórek epitelioidnych zatopionych w myksoidnym podścielisku, którym towarzyszą liczne neutrofile. Postać ta występuje najprawdopodobniej jedynie w ścianie jelita i ma agresywny przebieg kliniczny [102]. W przypadku opisanej wyżej (specyficznej dla jelita) epitelioidnej odmiany IMT reakcja na białko ALK1 wypada dodatnio w jądrach komórek guza (co jest związane ze specyficzną translokacją z wytworzeniem genu fuzyjnego *ALK-RANBP2*).

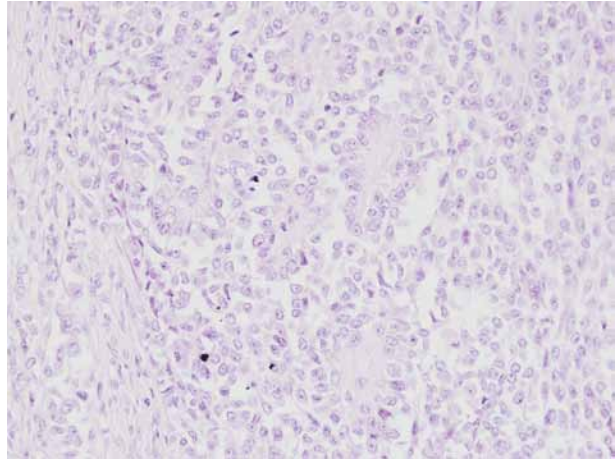
Odmiana epitelioidna z jądrową reakcją na obecność białkowego produktu genu *ALK1* ma agresywny przebieg i w krótkim czasie skutkuje odległymi przerzutami i zgonem [102].

3.5. Mięsak jasnokomórkowy przewodu pokarmowego (*gastrointestinal clear sarcoma-like tumor*)

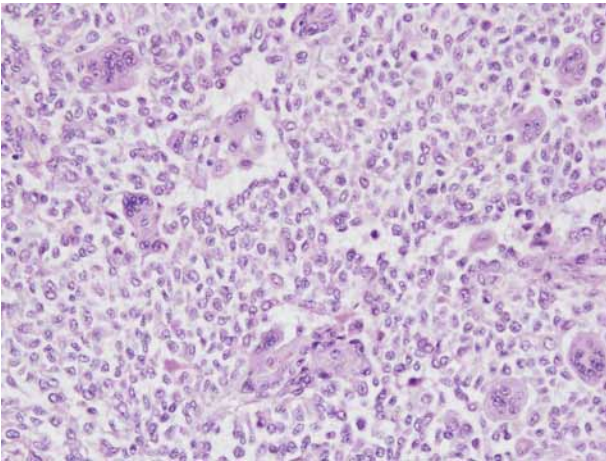
Jest to szczególna odmiana mięsaka jasnokomórkowego (czerniaka tkanek miękkich) występująca



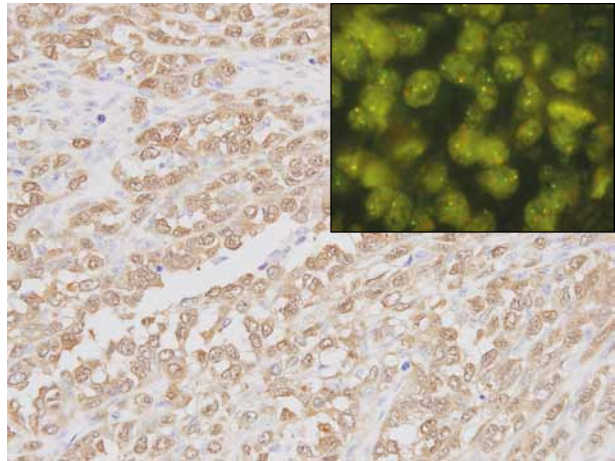
Rycina 19. Mięsak jasnokomórkowy jelita cienkiego (*clear cell sarcoma like tumor*). Komórki nowotworowe tworzące układy alweolarne. Barwienie HE



Rycina 20. Mięsak jasnokomórkowy jelita cienkiego (*clear cell sarcoma like tumor*). Komórki nowotworowe tworzące układy brodawkowate. Barwienie HE



Rycina 21. Mięsak jasnokomórkowy jelita cienkiego (*clear cell sarcoma like tumor*). Liczne komórki wielojądrowe. Barwienie HE. Preparat uzyskany dzięki uprzejmości dr A. Urbaniak z NZOZ Zakładu Patomorfologii sp. z o.o. w Kielcach, ul. Jagiellońska 70



Rycina 22. Mięsak jasnokomórkowy jelita cienkiego (*clear cell sarcoma like tumor*). Dodatnia reakcja immunohistochemiczna na obecność białka S100 oraz pozytywny test molekularny techniką FISH z użyciem sondy typu *EWSR1 break apart probe* (wstawka)

w obrębie przewodu pokarmowego, o nieco odmiennym obrazie mikroskopowym i odmienniej charakterystyce immunofenotypowej niż klasyczna postać analogicznego guza tkanek miękkich. Dotychczas opisano w piśmiennictwie nie więcej niż 30 przypadków tej odmiany mięsaka jasnokomórkowego [103]. Większość z nich była umiejscowiona w obrębie jelita krętego, a w następnej kolejności w ścianie jelita czczego i okrężnicy [104]. Nowotwór rośnie w sposób naciekający, zajmując pełną grubość ściany jelita oraz otaczającą tkankę tłuszczową. W około połowie przypadków stwierdza się równocześnie przerzuty do węzłów chłonnych. Histologicznie utkanie nowotworu jest zbudowane (podobnie jak w guzach tkanek miękkich) z pęczków komórek wrzecionowatych oraz komórek epiteloidalnych, które tworzą lite pola lub gniazda oddzielone cienkimi, łącznotkankowymi przegrodami (ryc. 18.). Zarówno komórki epitelio-

idne, jak i wrzecionowate mogą się charakteryzować jasną cytoplazmą. Cechą wyróżniającą mięsaka jasnokomórkowego przewodu pokarmowego jest to, że komórki epiteloidalne tworzą dodatkowo układy alweolarne (ryc. 19.) i brodawkowate (ryc. 20.). Typowe dla utkania tego nowotworu jest także współistnienie licznych komórek wielojądrowych (*osteoclast-rich tumor of the GI tract with features resembling CCS of soft parts*) (ryc. 21.).

W porównaniu z guzami tkanek miękkich komórki mięsaka jasnokomórkowego jelita cechują się jednakowo silnym i rozlanym jądrowo-cytoplazmatycznym odczynem na obecność białka S100 (ryc. 22.), ale nie wykazują ekspresji antygenu HMB45 i melanu A. Również w badaniach molekularnych komórki większości guzów ściany jelita charakteryzują się obecnością genu fuzyjnego *EWSR1-CREB1*, a tylko w części przypadków obserwuje się typową dla

„czerniaków tkanek miękkich” translokacją t(12;22)(q13;q12) z wytworzeniem genu fuzyjnego *EWSR1-ATF1*. Wspólną składową obu wariantów genu fuzyjnego jest gen *EWSR1*, którego rearanżację można potwierdzić techniką FISH z użyciem sondy typu *EWSR1 break apart probe* (ryc. 21., wstawka).

Nowotwór cechuje się bardzo agresywnym przebiegiem. Oprócz przerzutów do węzłów chłonnych u 32% chorych stwierdza się w toku choroby przerzuty do wątroby i rozsiew w obrębie jamy brzusznej [8].

4. Podsumowanie

Z chwilą precyzyjnego zdefiniowania cech histologicznych, immunohistochemicznych i molekularnych nowotworów podścieliskowych diagnostyka NMPP stała się na pozór znacznie łatwiejsza. Nowotwory podścieliskowe stanowią większość nienabłonkowych rozrostów przewodu pokarmowego, a ich rozpoznanie można w sposób wiarygodny potwierdzić badaniem ekspresji antygenów CD117 i DOG1, a także badaniem mutacji w genach *KIT* oraz *PDGFRA*. Patomorfolog winien jednak w każdym przypadku, a w szczególności gdy wspomniane badania laboratoryjne dały wynik ujemny, przeprowadzić skrupulatną diagnostykę różnicową. W ramach diagnostyki różnicowej nowotworów podścieliskowych o niewielkim ryzyku agresywnego wzrostu należy uwzględnić takie rozrosty, jak włóknakowatość (*desmoid tumor*) oraz nerwiak osłonkowy przewodu pokarmowego (*GIschwannoma*). Nowotwory podścieliskowe o większej atypii winny być różnicowane w pierwszej kolejności z rakiem metaplastycznym, czerniakiem, nieziarniczymi chłoniakami, a następnie z innymi mięsakami.

Diagnostyka złośliwych rozrostów mezenchymalnych odmiennych od nowotworów podścieliskowych może nastęrczać wiele trudności. Po pierwsze dlatego, że znaczna część tego typu guzów stwierdzana jest bardzo rzadko i wielu patologów nie dysponuje odpowiednim doświadczeniem w diagnozowaniu tego typu rozrostów. Po drugie ustalenie właściwego rozpoznania musi czasem być poprzedzone wykonaniem wielu kosztownych badań laboratoryjnych, w tym badań cytogenetycznych i molekularnych, przy użyciu technik PCR oraz techniki FISH. Należy również pamiętać o tym, że wybrane MNPP mogą prezentować odmienne utkanie histologiczne od obrazu mikroskopowego ich odpowiedników w tkankach miękkich, a także odmienny immunofenotyp i wyniki badań molekularnych, co dodatkowo utrudnia diagnostykę. Autorzy mają nadzieję, że przedstawiona charakterystyka większości MNPP będzie pomocną lekturą w przypadku konieczności diagnozowania tego typu nowotworów.

Piśmiennictwo

- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 399-415.
- Guzińska-Ustymowicz K, Nasierowska-Guttmejer A. Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego. *Pol J Pathol* 2013; 64 (4) supl. 2: s47-s54.
- Greenon JK. Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesion of the gut. *Mod Pathol* 2003; 16: 366-375.
- Agaimy A, Wunsch PH. True smooth muscle neoplasms of the gastrointestinal tract: morphological spectrum and classification in a series of 85 cases from a single institute. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392: 75-81.
- Wang ZQ, Wang S, Ye YJ, et al. Gastrointestinal mesenchymal tumors: a clinical pathologic and immunohistochemical study of 210 cases. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2007; 10: 11-16.
- Voltaggio L, Montgomery E. Polypoid stromal lesions of the intestines. *Histopathology* 2014; doi: 10.1111/his. Epub ahead of print.
- Miettinen M, Makhlof HR, Sobin LH, et al. Plexiform fibromyxoma: a distinctive benign gastric antral neoplasm not to be confused with a myxoid GIST. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1624-1632.
- Rubin BP, Hornick JL. Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. W: *Practical soft tissue pathology. A diagnostic approach*. Hornick JL (red.). Elsevier Saunders 2013; 437-473.
- McKeeby JL, Li X, Zhuang Z, et al. Multiple leiomyomas of the esophagus, lung, and uterus in multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Pathol* 2001; 159: 1121-1127.
- Karagülle E, Akkaya D, Turk E, et al. Giant leiomyoma of the esophagus: a case report and review of the literature. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19: 180-183.
- Aggarwal G, Sharma S, Zheng M, et al. Primary leiomyosarcomas of the gastrointestinal tract in the post-gastrointestinal stromal tumor era. *Ann Diagn Pathol* 2012; 16: 532-540.
- Von Loga K, König A, Zustin J. Periapillary gangliocytic paraganglioma: a case report. *In Vivo* 2010; 24: 321-324.
- D'Errico A, Corti B, Fiorentino M, et al. Endoscopic finding of granular cell tumor associated with leiomyomas in the esophagus. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 292-295.
- Lee JR, Chamberlain CR, Gerrity RG, et al. Malignant rhabdoid tumor of the duodenum. *Ann Diagn Pathol* 1988; 2: 25-30.
- Wang G, Chen P, Zong L, et al. Cellular schwannoma arising from the gastric wall misdiagnosed as a gastric stromal tumor: A case report. *Oncol Lett* 2014; 7: 415-418.
- Fisher C, Mentzel T, Montgomery EA, et al. *Diagnostic Pathology. Soft Tissue Tumors*. AMIRSYS 2011.
- Tzou M, Gazeley DJ, Mason PJ. Retroperitoneal fibrosis. *Vasc Med* 2014; 19: 407-414.
- Yamada H, Komatsu R, Nagae H, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis with duodenal obstruction successfully treated with corticosteroids. *Intern Med* 1998; 37: 592-598.
- McCarthy JG, Porter MR, Veenema R. Retroperitoneal fibrosis and large bowel obstruction: case report and review of the literature. *Ann Surg* 1972; 176: 199-204.
- Coffin CM, Watterson J, Priest JR, et al. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 859-872.
- Jain A, Kasana S, Ramrakhiani D, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the stomach in an adult female-report of a rare case and review of the literature. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 399-405.
- Bjelovic M, Micev M, Spica B, et al. Primary inflammatory myofibroblastic tumor of the stomach in an adult woman: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 35.

23. Kwak JW, Paik CN, Jung SH, et al. An inflammatory myofibroblastic tumor of the ampulla of Vater successfully managed with endoscopic papillectomy: report of a case. *Gut Liver* 2010; 4: 419-422.
24. Coffin CM, Watterson J, Priest JR, et al. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 859-872.
25. Dobrosz Z, Ryś J, Paleń P, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the bladder – an unexpected case with an ovarian teratoma. *Diagn Pathol* 2014; 15: 138.
26. Yo I, Chung JW, Jeong MH, et al. Huge liposarcoma of esophagus resected by endoscopic submucosal dissection: case report with video. *Clin Endosc* 2013; 46: 297-300.
27. Mica L, Gianom D, Bode B, et al. Rare cause of dysphagia: giant polypoid esophageal well-differentiated liposarcoma. *Case Rep Gastroenterol* 2007; 20: 7-14.
28. Liakakos TD, Troupis TG, Tzathas C, et al. Primary liposarcoma of esophagus: a case report. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1149-1152.
29. Chen KT. Liposarcoma of the colon: a case report. *Int J Surg Pathol* 2004; 12: 281-285.
30. Torres-Mora J, Moyer A, Topazin, et al. Dedifferentiated liposarcoma arising in an esophageal polyp: a case report. *Case Rep Gastrointest Med* 2012; 2012: 141693.
31. Watkin E, Devouassoux-Shisheboran M, Pedeutour F, et al. A first reported case of dedifferentiated liposarcoma of the esophagus with molecular diagnosis. *J Gastrointest Cancer* 2011; 42: 65-67.
32. Turkoglu MA, Elpek GO, Dogru H, et al. An unusual case of primary colonic dedifferentiated liposarcoma. *Int J Surg Case Rep* 2014; 5: 8-11.
33. Jarbouli S, Moussi A, Jarraya H, et al. Primary dedifferentiated liposarcoma of the colon: a case report. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33: 1016-1018.
34. Michiels A, Hubens G, Ruppert M, et al. Giant liposarcoma of the stomach involving the mediastinum. *Acta Chir Belg* 2007; 107: 468-471.
35. Yaren A, Degirmencioglu S, Calli Demirkan N, et al. Primary mesenchymal tumore of the colon: a report of three cases. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25: 314-318.
36. Myung JK, Jeong JB, Han D, et al. Well-differentiated liposarcoma of the oesophagus: clinicopathological, immunohistochemical and array CGH analysis. *Pathol Oncol Res* 2011; 17: 415-420.
37. Nahal A, Meterissian S. Lipoleiomyosarcoma of the rectosigmoid colon: a unique site for a rare variant of liposarcoma. *Am J Clin Oncol* 2009; 32: 353-355.
38. Hasanabadi MS, Amiri M, Tajedini A, et al. Huge myxoid liposarcoma of the esophagus: a case report. *Acta Med Iran* 2011; 49: 118-121.
39. Rivkind AL, Admon D, Yarom R, et al. Myxoid liposarcoma of the small intestine mimicking acute appendicitis. *Eur J Surg* 1994; 160: 251-252.
40. Gutsu E, Ghidirim G, Gagauz I, et al. Liposarcoma of the colon: a case report and review of literature. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 652-656.
41. River L, Silverstein J, Tope JW. Benign neoplasms of the small intestine: a critical comprehensive review with reports of 20 new cases. *Surg Gynecol Obstet* 1956; 102: 1-38.
42. Bettini U, Cardona G. Pathology and clinical aspects of small intestine hemangioma. Unusual cause of digestive hemorrhage (study of 4 cases). *Arch De Vecchi Anat Patol* 1973; 58: 526-556.
43. Handra-Luca A, Montgomery E. Vascular malformations and hemangiolymphangiomas of the gastrointestinal tract: morphological features and clinical impact. *Int J Clin Exp Pathol* 2011; 4: 430-443.
44. Xiao Y, Qiu HZ, Zhou JL, et al. Diagnosis and surgical treatment of colorectal cavernous hemangioma: a report of 4 cases and review of Chinese literatures. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2008; 11: 312-316.
45. Ni Q, Shang D, Peng H, et al. Primary angiosarcoma of the small intestine with metastasis to the liver: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 242-250.
46. Allison KH, Yoder BJ, Bronner MP, et al. Angiosarcoma involving the gastrointestinal tract: a series of primary and metastatic cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 298-307.
47. Bavikatty NR, Goldblum JR, Abdul-Karim FW, et al. Florid vascular proliferation of the colon related to intussusception and mucosal prolapse: potential diagnostic confusion with angiosarcoma. *Mod Pathol* 2001; 14: 1114-1118.
48. Nidimusili AJ, Eisa N, Shaheen K. Gastrointestinal Kaposi's sarcoma presenting as ileocolic intussusception. *N Am J Med Sci* 2013; 5: 666-668.
49. Mansfield SA, Stawicki SP, Forbes RC, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding secondary to Kaposi sarcoma as initial presentation of HIV infection. *J Gastrointest Liver Dis* 2013; 22: 441-445.
50. Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 281-292.
51. Attia S, Dezube BJ, Torrealba JR, et al. AIDS-related Kaposi's sarcoma of the gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2010; 28: e250-e251.
52. Taccogna S, Crescenzi A, Stasi R, et al. Kaposi sarcoma of the stomach: a case report. *BMJ Case Rep* 2009; 2009: pii: bcr03.2009.1666.
53. Lin CH, Hsu CW, Chiang YJ, et al. Esophageal and gastric Kaposi's sarcomas presenting as upper gastrointestinal bleeding. *Chang Gung Med J* 2002; 25: 329-333.
54. Maggiani F, Debiec-Rychter M, Ectors N, et al. Primary epithelioid sarcoma of the oesophagus. *Virchows Arch* 2007; 451: 835-838.
55. Yaziji H, Ranaldi R, Verdolini R, et al. Primary alveolar soft part sarcoma of the stomach: a case report and review. *Pathol Res Pract* 2000; 196: 519-525.
56. Johnson AD, Pambuccian SE, Andrade RS, et al. Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of the esophagus: report of a case and review of literature. *Int J Surg Pathol* 2010; 18: 388-393.
57. Maesawa C, Iijima S, Sato N, et al. Esophageal extraskeletal Ewing's sarcoma. *Hum Pathol* 2002; 33: 130-132.
58. Kie JH, Lee MK, Kim CJ, et al. Primary Ewing's sarcoma of the duodenum: a case report. *Int J Surg Pathol* 2003; 11: 331-337.
59. Abu-Zaid A, Azzam A, Alnajjar A, et al. Desmoplastic small round cell tumor of stomach. *Case Rep Gastrointest Med* 2013; 2013: 907136.
60. Moon SB, Hur JM, Koo HH, et al. Desmoplastic small round cell tumor of the stomach mimicking a gastric cancer in a child. *J Korean Surg Soc* 2011; 80 Suppl 1: S80-S84.
61. Chouli M, Viala J, Dromain C, et al. Intra-abdominal desmoplastic small round cell tumors: CT findings and clinicopathological correlations in 13 cases. *Eur J Radiol* 2005; 54: 438-442.
62. Kamata K, Wada R, Yajima N, et al. Primary gastric synovial sarcoma: molecular diagnosis and prediction of prognosis. *Clin J Gastroenterol* 2013; 6: 303-308.
63. Wong NA, Campbell F, Shepherd NA. Abdominal monophasic synovial sarcoma is a morphological and immunohistochemical mimic of gastrointestinal stromal tumour. *Histopathology* 2014; Oct 26; doi: 10.1111/his12593. Epub ahead of print.
64. Sahara S, Otsuki Y, Egawa Y, et al. Primary synovial sarcoma of the stomach-a case report and review of the literature. *Pathol Res Pract* 2013; 209: 745-750.

65. Makhlof HR, Ahrens W, Agarwal B, et al. Synovial sarcoma of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 275-281.
66. de Alencar MH, Boldrini D, Costa Ade M, et al. Synovial sarcoma of the esophagus. *Rev Col Bras Cir* 2012; 39: 441-443.
67. Butori C, Horman V, Attias R, et al. Diagnosis of primary esophageal synovial sarcoma by demonstration of t (X;18) translocation: a case reoport. *Virchows Arch* 2006; 449: 262-267.
68. Billings SD, Meisner LF, Cummings OW, et al. Synovial sarcoma of the upper digestive tract: a report of two case with demostnation of the X. 18 translocation by fluorescence in situ hybridization. *Mod Pathol* 2000; 13: 68-76.
69. Bonavina L, Fociani P, Asnaghi D, et al. Synovial sarcoma of the esophagus simulating achalasia. *Dis Esophagus* 1998; 11: 268-271.
70. Habu S, Okamoto E, Toyosaka A, et al. Synovial sarcoma of the esophagus: report of a case. *Surgery Today* 1998; 28: 401-404.
71. Schreiber-Facklam H, Bode-Lesniewska B, Frigerio S, et al. Primary monophasic synovial sarcoma of the duodenum with SYT/SSX2 type of translocation. *Hum Pathol* 2007; 38: 946-949.
72. Eriksen C, Burns L, Bohlke A, et al. Management of monophasic synovial sarcoma of the smal intestine. *JLSL* 2010; 14: 421-425.
73. Parfitt JR, Xu J, Kontozoglou T, et al. Primary monophasic synovial sarcoma of the colon. *Histopathology* 2007; 50: 521-523.
74. Hostetter RB, Yan M, Vaghefi H, et al. The first documental case of high-grade synovial cell sarcoma of the rectum. *J Natl Comp Cancer Netw* 2012; 10: 947-950.
75. Doyle LA, Hornick JL, Fletcher CD. PEComa of the gastrointestinal tract: clinicopathologic study of 35 cases with evaluation of prognostic parameters. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1769-1782.
76. Jang KY, Park HS, Moon WS. Calcifying fibrous tumor of the stomach: a case report. *J Korean Surg Soc* 2012; 83: 56-59.
77. Attila T, Chen D, Gardiner GW, et al. Gastric calcifying fibrous tumor. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 487-489.
78. Demir R, Schmid A, Hohenberger W, et al. Angiolipomatous mesenchymal hamartoma (angiolipomatosis) of the sigmoid mesocolon. *Int J Clin Exp Pathol* 2011; 4: 210-214.
79. Theodosiou E, Voulalas G, Salveridis N, et al. Neuromesenchymal hamartoma of small bowel – an extremely rare entity: a case report. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 92.
80. Abu-Zaid A, Azzam A, Alnajjar A, et al. Desmoplastic small round cell tumor of sarcomach. *Case Rep Pathol* 2013; 2013: 907136.
81. Diaz-Zorrilla C, Grube-Pagol P, Remes-Troche JM, et al. Glomus tumour of the stromal: an unusual cause of gastrointestinal bleeding. *BMJ Case Rep* 2012; 2012.
82. Han JH, Kim SH, Noh SH, et al. Follicular dendritic cell sarcoma presenting as a submucosal tumor of the stomach. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1693-1696.
83. Kim MJ, Lee SH, Youk EG, et al. Solitary myofibroma of the sigmoid colon case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 2013; 8: 90.
84. Iannaci G, Luise R, Sapere P, et al. Extraskelatal osteosarcoma: a very rare report of primary tumor of the colon-rectum and review of the literature. *Pathol Res Pract* 2013; 209: 393-396.
85. Diaconescu MR, Diaconescu S. Mesenchymal (non-epithelial) “non-GIST” tumors of the digestive tract. *Chirurgia (Bucur)* 2012; 107: 742-750.
86. Von Loga K, Konig A, Zustin J. Periampullary gangliocytic paraganglioma; a case report. *In Vivo* 2010; 24: 321-324.
87. Bakker IS, Hoven-Gondrie ML, Moll FC, et al. A very late recurrence of formerly misdiagnosed low grade endometrial stromal sarcoma metastasized to the colon. *Int J Surg Case Rep* 2013; 4: 1113-1116.
88. Ayuso A, Fadare O, Khabele D. A case of extrauterine endometrial stromal sarcomain the colon diagnosed three dacades after hysterectomy of benign disease. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013; 2013: 202458.
89. Yantiss RK, Clement PB, Young RH. Neoplastic and preneoplastic changes in gastrointestinal endometriosis: a study of 17 cases. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 513-524.
90. Masand RP, Euscher ED, Deavers MT. Endometrial stromal sarcoma: a clinicopathologic study of 63 cases. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1635-1647.
91. Jin M, Reynolds JP, Odronic SI, et al. Primary gastric extrauterine endometrial stromal sarcoma. *Ann Diagn Pathol* 2014; 18: 187-190.
92. Tokinaga A, Furuya M, Niino H, et al. Colonic low-grade endometrial stromal sarcoma and orthotopic endometrial stromal tumor with limited infiltration sharing the JAZF1-SUZ12 gene fusion. *Pathol Int* 2014; 64: 178-182.
93. Voltaggio L, Murray R, Lasota J, et al. Gastric schwannoma: a clinicopathologic study of 51 cases and critical review of the literature. *Human Pathology* 2012; 43: 650-659.
94. Goh BK, Chow PK, Kesavan S, et al. Intraabdominal schwannomas: a single institution experience *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 756-760.
95. Miettinen M, Shekitka KM, Sobin LH. Schwannomas in the colon and rectum: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases. *AJSP* 2001; 25: 846-855.
96. Crocetti D, Pedulla G, Tarallo MR, et al. A rare case of malignant epithelioid angiomyolipoma in multiple localis: multifocal disease or metastases? *Ann Ital Chir* 2013; 84.
97. Kanneganti K, Patel H, Niazi M, et al. Cecal schwannoma: a rare cause of gastrointestinal bleeding in a young woman with review of literature. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011: 142781.
98. Lasota J, Wang ZF, Sobin LH, et al. Gain-of-function PDGFRA mutations, earlier reported in gastrointestinal stromal tumors, are common in small intestinal inflammatory fibroid polyps. A study of 60 cases. *Modern Pathology* 2009; 22: 1049-1056.
99. Huss S, Wardelmann E, Goltz D, et al. Activating PDGFRA mutations in inflammatory fibroid polyps occur in exons 12, 14 and 18 and are associated with tumor localization. *Histopathology* 2012; 61: 59-68.
100. Miettinen M, Makhlof HR, Sobin LH, et al. Plexiform fibromyxoma: a distinctive benign gastric antral neoplasm not to be confused with a myxoid GIST. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1624-1632.
101. Duckworth LV, Gonzalez RS, Martelli M, et al. Plexiform fibromyxoma: report of two pediatric cases amd review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2014; 17: 21-27.
102. Mariño-Enriquez A, Wang WL, Roy A, et al. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma: an aggressive intra-abdominal variant of inflammatory myofibroblastic tumor with nuclear membrane or perinuclear ALK. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 135-144.
103. D'Amico FE, Ruffolo C, Romeo S, et al. Clear cell sarcoma of the ileum: report of a case and review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2012; 20: 401-406.
104. Lasithiotakis K, Protonotarios A, Lazarou V, et al. Clear cell sarcoma of the jejunum: a case report. *World J Surg Oncol* 2013; 25: 11-17.