

## Rak wrzecionowatokomórkowy przełyku – to specjalny typ raka czy mięsakorak?

Małgorzata Malinowska<sup>1</sup>, Anna Nasierowska-Guttmejer<sup>1</sup>, Andrzej Szawłowski<sup>2</sup>

*Rak wrzecionowatokomórkowy przełyku jest rzadkim nowotworem, którego histogeneza jest niejasna i kontrowersyjna. Niniejsza praca po raz pierwszy w Polsce opisuje 2 przypadki złośliwego nowotworu przełyku złożonego z komponentu rakowego i mięsakowego. Przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat histogenezy i obrazu morfologicznego wraz z badaniami immunohistochemicznymi raka wrzecionowatokomórkowego przełyku, na podstawie własnego doświadczenia i przeglądu piśmiennictwa.*

*W pierwszym przypadku nowotwór złożony był z dwóch komponentów: złośliwego wrzecionowatokomórkowego bez specyficznego różnicowania i wysp dobrze zróżnicowanego raka płaskonabłonkowego. Pomiędzy oboma komponentami widoczna była strefa przejściowa. W regionalnych węzłach chłonnych obecne były przerzuty zarówno raka, jak i mięsaka. W drugim przypadku – komponent mięsakowy przypominał malignant fibrous histiocytoma, który przeplatał się z ogniskami nisko zróżnicowanego raka płaskonabłonkowego. Nie stwierdzono przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych. Badania immunohistochemiczne wykazały silną dodatnią reakcję na cytokeratynę w komponentie rakowym i w większości komórek wrzecionowatych. Wimentyna była intensywnie dodatnia w składniku mięsakowym i w części komórek raka. Komórki w strefie przejściowej wykazywały dodatnią reakcję zarówno na cytokeratynę jak i wimentynę. Przerzuty w węzłach chłonnych o morfologii mięsaka wykazywały dodatnią reakcją na wimentynę, a o morfologii raka – na cytokeratynę.*

*Kontrowersja wokół histogenezy raka wrzecionowatokomórkowego dotyczy pochodzenia komponentu mięsakowego; czy komórki wrzecionowate są pochodzenia nienabłonkowego czy też stanowią wariant komórek raka. Badania histologiczne i immunohistochemiczne, a także zestawione z piśmiennictwa wyniki badań ultrastrukturalnych, cytofluorometrycznych i molekularnych dowodzą, że wrzecionowatokomórkowa składowa nowotworu jest pochodzenia nabłonkowego.*

**Słowa kluczowe:** mięsakorak, rak wrzecionowatokomórkowy, rak pseudomięsakowy

### Wprowadzenie

Rak wrzecionowatokomórkowy przełyku jest nowotworem złośliwym złożonym zarówno z komponentu rakowego, jak i mięsakowego. Stanowi 1-2% wszystkich guzów przełyku. W piśmiennictwie anglojęzycznym opisano ok. 200 przypadków, większość z nich przedstawili Japończycy [1-11]. Nowotwór ten w przeszłości opisywany był pod wieloma nazwami (ok. 17 różnych terminów), najczęściej stosowane to: *carcinosarcoma*, *pseudosarcoma*, *so-called carcinosarcoma*, *polypoid carcinoma*, *metaplastic carcinoma*, *carcinoma with sarcomatoid change*, *true carcinosarcoma*, *polypoid carcinoma*, *spindle cell carcinoma*, *pseudomatous carcinoma*. Dyskusja wokół terminologii związana była z niejasną i kontrowersyjną histogenezą nowotworu, a ściślej – jego komponentu wrzecionowatokomórkowego. Okazało się jednak, że opisywane pod różnymi nazwami guzy wykazywały podobne cechy pod względem klinicz-

nym i patologicznym oraz reprezentowały najprawdopodobniej tę samą jednostkę chorobową [12-13]. Badania immunohistochemiczne, ultrastrukturalne i ostatnio cytometryczne oraz genetyczne przemawiają za metaplastyczną drogą jego histogenezy. Znalazła ona odzwierciedlenie w klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) raków przełyku, która określa ten nowotwór nazwą raka wrzecionowatokomórkowego [14].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat histogenezy i obrazu morfologicznego wraz z badaniami immunohistochemicznymi raka wrzecionowatokomórkowego przełyku, na podstawie własnego doświadczenia i przeglądu piśmiennictwa.

### Opis przypadków

#### Dane kliniczne

#### Przypadek I

Mężczyzna lat 60, został przyjęty do Centrum Onkologii-Instytutu z powodu narastającej od 3 miesięcy dysfagii oraz utraty masy ciała. Badanie endoskopowe wykazało obecność polipowatego guza średnicy około 3 cm zlokali-

<sup>1</sup> Zakład Patologii

<sup>2</sup> Klinika Nowotworów Górnego Odcinka Układu Pokarmowego Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

zowanego w dolnym odcinku przełyku. Na podstawie badania histopatologicznego wycinka rozpoznano niskodojrzałego raka płaskonabłonkowego. Wykonano subtotałną ezofagektomię. Chory był reoperowany z powodu ropnia podprzeponowego. Badanie tomografii komputerowej (CT) wykonane w 4 miesiące po operacji wykazało powiększone węzły chłonne śródpiersia i jamy brzusznej. Po 2 miesiącach pacjent zmarł.

#### Przypadek II.

Mężczyzna lat 55, został przyjęty do Centrum Onkologii – Instytutu z powodu narastającej od kilku miesięcy dysfagii i utraty masy ciała. Badanie endoskopowe uwidoczniało obecność polipowatego owrzodzonego guza obejmującego 2/3 obwodu dolnego odcinka przełyku.

W badaniu tomografii komputerowej (CT) stwierdzano powiększone węzły chłonne okołoprzełykowe i wpustowe. Wykonano subtotałną ezofagektomię i limfadenektomię. Przebieg pooperacyjny był niepowikłany. Badanie kontrolne USG wykonane w 21 miesięcy później wykazało obecność przerzutów w wątrobie, o średnicy do 6 cm, oraz w węzłach chłonnych zaotrzewnowych. Trzy miesiące później pacjent zmarł.

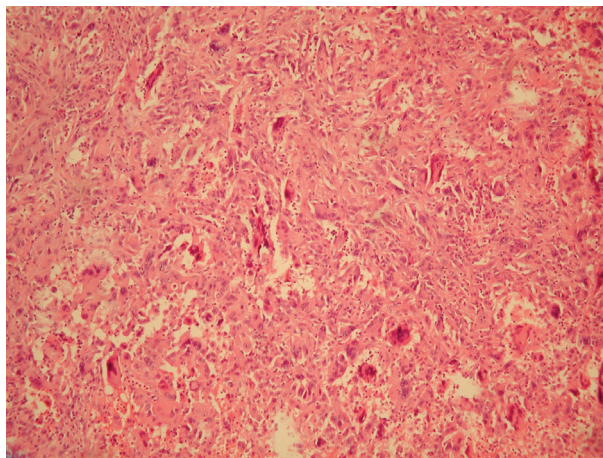
#### Dane histopatologiczne

Materiał operacyjny przełyku wraz z węzłami chłonnymi utrwalono w 10% zbuforowanej formalinie. Pobrano reprezentatywne wycinki z guza, a następnie zatopiono je w bloczkach parafinowych. Krojono je na 4μ skrawki tkankowe, które barwiono hematoksyliną i eozyną. Celem potwierdzenia histogenezy guzów, dodatkowo wykonano badania immunohistochemiczne reprezentatywnych wycinków z guzów oraz ich przerzutów do węzłów chłonnych. W tym celu użyto następujących przeciwciał firmy DAKO skierowanych przeciwko: cytokeratynom (CKAE1/AE3), wimentynie, TP53, MIB1 (anty Ki-67), chromograninie i synaptofizynie.

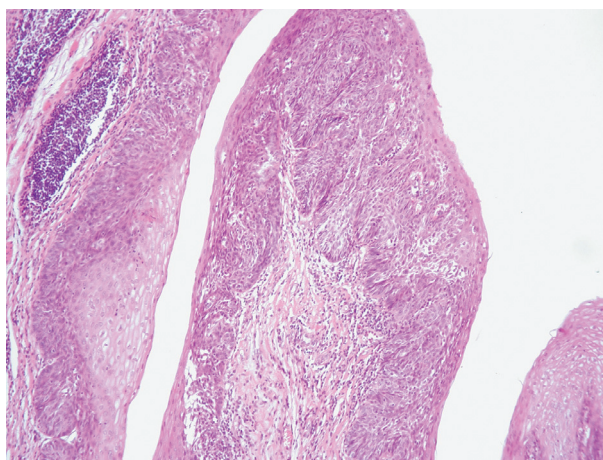
Badaniem makroskopowym stwierdzono, iż oba guzy miały postać polipowatą o największym wymiarze, odpowiednio, 6 cm i 2,5 cm. Powierzchnia ich przekroju była szaro-kremowa. W przypadku pierwszym dodatkowo widoczna była rozległa martwica i wylewy krwi.

Na podstawie badania mikroskopowego rozpoznano, iż charakterystyczną cechą obu guzów była obecność komponentu rakowego i mięsakowego. W przypadku I, niskodojrzały rak płaskonabłonkowy naciekał ścianę przełyku na całej jej grubości oraz surowicówkę wpustu. Górną część guza stanowił komponent mięsakowy, przypominający *malignant fibrous histiocytoma* (Ryc. 1) Ogniskowo na powierzchni guza widoczny był komponent raka płaskonabłonkowego przedinwazyjnego (Ryc. 2).

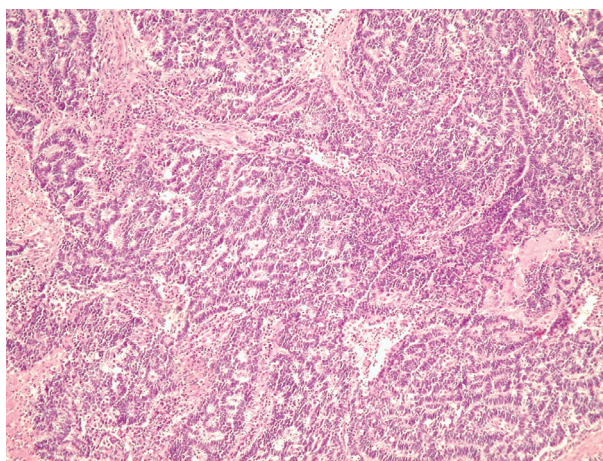
W przypadku II, wrzecionowatokomórkowy komponent mięsakowy bez specyficznego różnicowania widoczny był w środkowej i górnej części guza. U podstawy polipowatego guza stwierdzono utkanie niskodojrzałego raka płaskonabłonkowego z drobnym ogniskiem różnicowania gruczołowego (Ryc. 3). Komponent rakowy naciekał mięśniówkę właściwą przełyku bez zajęcia przy-



Ryc. 1. HE. Przypadek 1 – komponent mięsakowy przypominający MFH



Ryc. 2. HE. Przypadek 1 – rak płaskonabłonkowy *in situ*

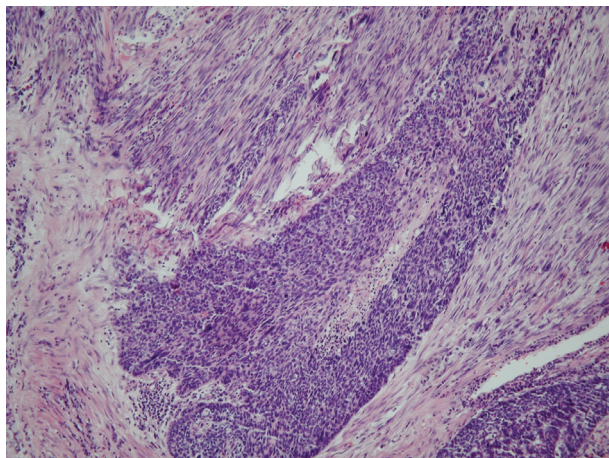


Ryc. 3. HE. Przypadek 2 – struktury gruczołowe w komponencie nabłonkowym

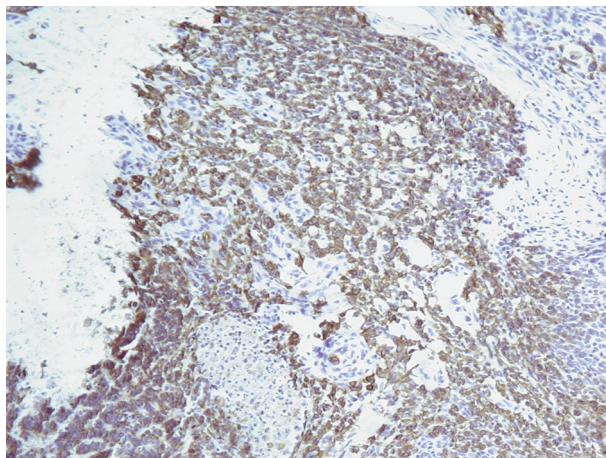
danki. Ponadto widoczny był obszar przejściowy między rakiem a mięsakiem (Ryc. 4). Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych zawierały oba komponenty guza.

Badania immunohistochemiczne wykazały silną dodatnią reakcję na cytokeratynę w komponencie rakowym i w większości komórek wrzecionowatych (Ryc. 5). Wi-

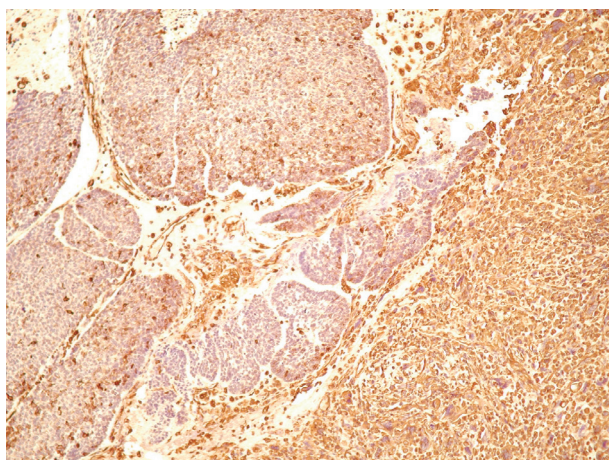




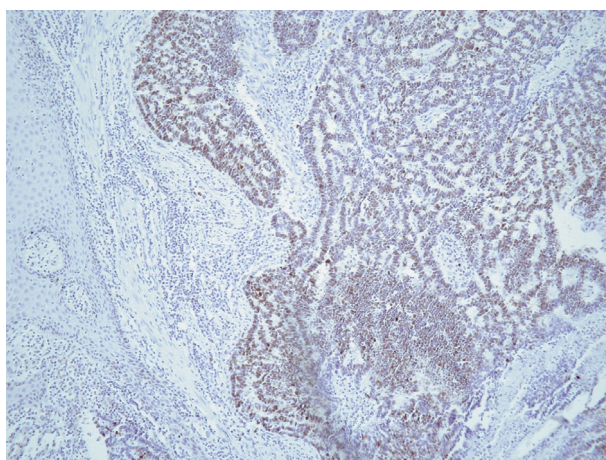
Ryc. 4. HE. Strefa przejściowa między komponentem raka a wrzecionowatokomórkowym



Ryc. 5. Cytokeratyna – reakcja dodatnia w komórkach raka i komórkach wrzecionowatych



Ryc. 6. Wimentyna – reakcja dodatnia w komponente raka i wrzecionowatokomórkowym



Ryc. 7. MIB1 – reakcja dodatnia w większości komórek raka

mentyna była intensywnie dodatnia w składniku mięsako-  
wym i w części komórek raka (Ryc. 6). W strefie przej-  
ściowej komórki wykazywały dodatnią reakcję na cyto-  
keratynę i wimentynę. Ekspresja TP53 była jednakowa  
w komórkach obu komponentów. MIB1 był wyższy  
w komponente rakowym niż w komponente mięsako-  
wym (Ryc.7).

Ujemne wyniki badania immunohistochemicznego  
synaptofizyny i chromograniny wykluczyły w obu przy-  
padkach neuroendokryny składnik guzów.

### Omówienie

Wśród nowotworów przełyku, zwracają uwagę rzadko wy-  
stępujące duże guzy typu polipa siedzącego, o szerokiej  
podstawie i nie wykazujące tendencji do głębokiej pene-  
tracji tkanek poza ścianę przewodu pokarmowego. W ob-  
razie mikroskopowym wykazują one obecność składnika  
nabłonkowego i mezenchymalnego. Ten niejednorodny  
obraz morfologiczny, przez wiele lat był przyczyną braku  
jednolitych poglądów na temat nazwy i histogenezy tego  
nowotworu. Po raz pierwszy zwrócił uwagę na mieszane  
utkanie guza przełyku Rudolf Virchow (1821–1902)

w 1864 roku [15]. Ten patolog niemiecki postrzegał tkan-  
kę łączną jako źródło rozwoju raka. Teorii niniejszej sprze-  
ciwił się inny uczony niemiecki, Wilhelm von Waldeyer-  
Hartz (1836–1921), który stwierdził, iż rak rozwija się  
z komórek nabłonkowych, a mięsaki są nowotworami  
tkanki łącznej. Kilkadziesiąt lat później, Meyer [16] opu-  
blikał w 1919 roku pracę na temat rozwoju guzów o he-  
terogennej budowie. Stwierdził w niej, iż nowotwory te  
mogą rozwijać się jako guzy kolizyjne, kombinowane  
(mieszane) lub złożone. Aktualna klasyfikacja nowotwo-  
rów przełyku, według Światowej Organizacji Zdrowia  
(WHO), określa ten typ nowotworu terminem – rak wrze-  
cionowatokomórkowy. Nazwa niniejsza sugeruje, iż ko-  
mórka nabłonkowa jest punktem wyjścia obu składników  
guza. Nowotwór ten wymaga jednak odróżnienia od gu-  
zów o mieszanej budowie, złożonej z dwóch odrębnie  
różnicujących się elementów, rakowego i mięsakowego  
[4-6, 8]. Guzy o złożonej budowie mikroskopowej, wystę-  
pujące również w innych umiejscowieniach, jak w piersi,  
płucu, macicy, czy narządach głowy i szyi, powszechnie  
nazywane są mięsako-rakami (*carcinosarcoma*) lub pseu-  
domiesakami (*pseudosarcoma*).

Rak wrzecionowatokomórkowy przełyku zwykle rozwija się u mężczyzn po 50 roku życia. Dysfagia jest jego pierwszym objawem klinicznym. Autorzy prac z lat 70. [17-18] uważali, iż nowotwór ten, przeważnie zaawansowany miejscowo w momencie operacji, może być usunięty chirurgicznie w całości (operacja typu R0) i wiąże się z lepszym rokowaniem niż typowy rak płaskonabłonkowy przełyku. Iyomasa [19] stwierdził jednak brak istotnych różnic w 5-letnim przeżyciu między chorymi z rakiem płaskonabłonkowym, a chorymi z mięsakorakiem. Ponadto uważał, iż oba te nowotwory powinny być leczone w ten sam sposób.

Obraz mikroskopowy tego nowotworu wykazuje obecność komponentu nabłonkowego i mezenchymalnego. W większości publikowanych prac stwierdza się, iż element nabłonkowy stanowi rak płaskonabłonkowy, a sporadycznie tylko występuje rak gruczołowy [20-21]. Komórki wrzecionowate składnika mezenchymalnego mogą nie mieć specyficznego różnicowania lub mogą tworzyć tkankę kostną, chrzęstną albo mięśnie gładko- lub prążkowanokomórkowe. W innym przypadku, komórki mogą być polimorficzne i przypominać *malignant fibrous histiocytoma* [1, 3, 10].

Istotnymi problemami w dyskusji dotyczącej polipowatego guza przełyku, toczącej się w publikacjach światowych w drugiej połowie XX wieku, był brak jednoznacznej opinii na temat nazwy nowotworu oraz pochodzenia składnika wrzecionowatokomórkowego. Podstawowe pytanie dotyczące elementu mezenchymalnego guza brzmiało w następujący sposób: czy stanowią go złośliwe komórki nienabłonkowe czy też komórki będące morfologicznym wariantem składnika nabłonkowego. Na podstawie danych z piśmiennictwa światowego, wymienia się trzy teorie próbujące wyjaśnić histogenezę guza.

Pierwsza z nich opiera się na badaniach próbujących wyjaśnić, czy komponent mezenchymalny ma cechy nowotworu łagodnego czy złośliwego. Stout i współautorzy w 1949 roku [17] jako pierwsi opisali usunięty chirurgicznie uszypułowany guz przełyku złożony z dwóch składników: płaskonabłonkowego i mezenchymalnego, nazywając go mięsakorakiem (*carcinosarcoma*). Istotnym dla potwierdzenia tego określenia, było zbadanie na większej liczbie przypadków zdolności do przerzutowania obu składników guza. Lane w 1957 roku [18] opisał 10 podobnych polipowatych guzów w jamie ustnej, gardle i krtani. W ich przebiegu nie stwierdzono obecności przerzutów pochodzących z komponenty mezenchymalnej. Pleomorficzny wygląd komórek mezenchymalnych (typu *bizarre*) określono jako atypową, łagodną i pseudomięsakową reakcję tkanki łącznej podścieliska, będącą odpowiedzią na płaskonabłonkowy rakowy komponent rakowy guza. Lane nazwał opisane przez siebie guzy pseudomięsakami (*pseudosarcoma*). Zauważył również ich podobieństwo do niektórych nowotworów przełyku, opisanych wcześniej jako mięsakoraki. Charakterystycznymi cechami pseudomięsaka według Lane'a był brak wymieszania się obu składników guza, obecność komponentu wewnątrz-nabłonkowego oraz naciekającego w terenie podstawy polipa. Śródścienna część guza nie dająca prze-

rzutów, traktowana była nie jako prawdziwy element nowotworu, ale jako reakcja tkanki łącznej ściany przewodu pokarmowego. Stąd też pochodzi pierwsza teoria o pseudomięsakowym charakterze tego specyficznego guza przełyku. Teoria ta nie znalazła potwierdzenia w późniejszych publikowanych pracach. Okazało się, że komponent wrzecionowatokomórkowy może zarówno głęboko naciekać ścianę przełyku, jak również dawać przerzuty. Z morfologicznego punktu widzenia, część autorów opisujących podobne guzy uważała, że w pseudomięsakach komponent rakowy i mezenchymalny współistnieją obok siebie, natomiast w mięsakorakach oba te elementy występują razem i przeplatają się ze sobą. W 1973 roku Ming [22] zwrócił uwagę, że zgodnie z tak proponowanymi kryteriami morfologicznymi, istnieją duże trudności w odróżnieniu pseudomięsaka od mięsakoraka i zaproponował wspólną nazwę mięsakorak (*carcinosarcoma*) dla guzów o heterogennej budowie, nabłonkowej i mezenchymalnej. Kolejnym głosem w dyskusji była praca Matsusaka w 1976 roku [1] opisująca 3 przypadki guzów przełyku. Autor porównał je z opisanymi w innych publikacjach guzami, określanymi nazwą – pseudomięsak (*pseudo-sarcoma*) lub – tak zwany mięsakorak (*so-called carcinosarcoma*). Doszedł on do wniosku, że nie ma istotnych różnic kliniczno-patologicznych między tymi nowotworami. Stwierdził, że są to te same jednostki chorobowe. Komponent mezenchymalny może być efektem przemiany komórek nabłonkowych we wrzecionowate, jak i być wynikiem desmoplastycznej i pseudomięsakowej reakcji podścieliska. Opierając się na danych klinicznych i obrazie morfologicznym guza badanych w licznych pracach, nie określono jednoznacznych kryteriów diagnostycznych przemawiających za rozpoznaniem pseudomięsaka przełyku.

Na inną drogę, typu metaplastycznej przemiany komórek raka w komórki wrzecionowate, zwrócili uwagę autorzy kilku prac powstałych w pierwszej połowie XX wieku [23-24]. Martin sugerował mezenchymalny charakter komórek nazywając je fibroblastami. Bardzo istotnym zwrotem w badaniach nad histogenezą guza okazały się jednak prace Lichtinger'a i Shields'a w latach 70. XX wieku badające ultrastrukturę komórek w mikroskopie elektronowym [26]. Autorzy ci potwierdzili nabłonkowe pochodzenie komórek wrzecionowatych przez stwierdzenie obecności w nich keratohyaliny, tonofilamentów, desmosomów i premelanosomów. Dodatkowo, wykrycie produkcji kolagenu przez te komórki było potwierdzeniem przemiany metaplastycznej komórek płaskonabłonkowych we wrzecionowate. Również prace innych autorów łączących badania immunohistochemiczne i ultrastrukturalne wskazały na nabłonkowe pochodzenie komórek tworzących komponent mięsakowy nowotworu [2, 3, 27-30].

Przemiana komórki nabłonkowej w mezenchymalną drogą metaplazji wydaje się obecnie najbardziej prawdopodobna. Potwierdzeniem tej koncepcji były badania immunohistochemiczne w latach 80. i 90. XX wieku. Opierały się one na ocenie ekspresji markerów cytoskeletonu komórek. Mikrofilamenty cytoskeletonu komórek



nabłonkowych wykrywano przeciwciałami przeciwko cytokeratynie, natomiast wskaźnikiem różnicowania mezenchymalnego była wimentyna. Reakcje te nie zawsze jednak były jednoznaczne. Brak reakcji barwnej w komórkach wrzecionowatych na cytokeratyny nie wykluczał ich nabłonkowego pochodzenia. Gal [31] stwierdził, że ważną zmienną jest poziom produkcji keratyny, gdyż minimalny jej poziom może nie być wykryty badaniem immunohistochemicznym. Ponadto reakcja krzyżowa antygenów keratyny w wyniku utrwalania w formalinie może niekiedy powodować fałszywie ujemne wyniki. Również dodatnie barwienie na wimentynę w komórkach wrzecionowatych nie wyklucza hipotezy ich nabłonkowego pochodzenia. Chociaż początkowo wimentyna uważana była za barwienie swoiste dla komórek mezenchymalnych, to obecnie wiadomo, że niektóre guzy nabłonkowe (na przykład rak nerki, tarczycy) wykazują koekspresję wimentyny i cytokeratyny. Gal uważał, że komórki wimentyno-dodatnie i keratyno-ujemne mogą stanowić metaplastyczne komórki nabłonkowe, które utraciły zdolność do syntezy keratyny. Profil immunohistochemiczny komórek raka wrzecionowatego przełyku wyróżnia trzy strefy guza: pierwszą nabłonkową z ekspresją cytokeratyny, drugą mezenchymalną z obecnością wimentyny oraz trzecią przejściową prezentującą w komórkach oba markery [4].

Prace, które ukazały się w ostatnich kilku latach dotyczą analizy cytometrii przepływowej i badań molekularnych obu komponentów guza. Lauwers (1998 r.) [32] i Natsugoe (1999 r.) [9] wykazali, że złośliwy komponent mezenchymalny jest aneuploidalny, w przeciwieństwie do komponentu nabłonkowego, który jest diploidalny. Lauwers we wnioskach podkreśla, że fenotyp mięsakiowy różni się od rakowego w dwojaki sposób: ma większy indeks proliferacyjny (TPI) i jest aneuploidalny z większą dyspersją zawartości DNA. Wyjaśnia to dominującą rolę komponentu wrzecionowatokomórkowego nad komponentem rakowym. Z kolei Kashiwabara [11] i Handra-Luca [33] badali mutacje genu TP53. Drugi z autorów wykazał identyczną somatyczną mutację w obu komponentach guza, co sugerowałoby monoklonalne pochodzenie tego dwufazowego nowotworu. Matsumoto [11] w swojej pracy ocenił status alleli z 25 markerami mikrosatelitów na ramionach chromosomów 3p, 5q, 6q, 9p, 11q, 17p, 18q. W 6 przypadkach badanego guza wykazał liczne i homogenne utraty alleli w obu komponentach, silnie sugerujące monoklonalne pochodzenie nowotworu.

Trzecia z dróg histogenetyki guzów o heterogennej budowie mikroskopowej, wskazuje na występowanie guzów kolizyjnych złożonych z dwóch niezależnych złośliwych klonów komórkowych. Teoria ta nie tłumaczy pochodzenia raka wrzecionowatokomórkowego przełyku. Dotyczy ona grupy prawdziwych mięsakoraków określanymi jako guzy złożone z dwóch niezależnych od siebie składników złośliwych, nabłonkowego i nienabłonkowego, wykazującego różnicowanie w kierunku mięsaka chrzęstnego, kostnego lub mięśniowego. Iwaya [5] opisał guz przełyku, w którym klonalne różnice między komponentem rakowym a mięsakiowym zostały potwierdzone genetycznie i immunohistochemicznie. Komponent mięsakiowy sta-

nowiło utkanie *leiomyosarcoma*. LOH na D6S265 i D17S929 wykrywana była tylko w komponentie nabłonkowym, podczas gdy LOH na D9S176 tylko w komponentie mięsakiowym. Powyższa różnica stanowi podstawę do twierdzenia, że komponent nabłonkowy i mięsakiowy wywodzą się z różnych komórek prekursorowych

Opierając się na szerokiej dyskusji w piśmiennictwie światowym i aktualnie obowiązującej wiedzy, można stwierdzić, iż przypadki omawiane w niniejszej pracy odpowiadają kryteriom rozpoznania raka wrzecionowatego przełyku powstałego drogą metaplastyki komórek raka płaskonabłonkowego, przez fazę przejściową do mezenchymalnej komórki wrzecionowatej. Obraz mikroskopowy wraz z badaniami immunohistochemicznymi potwierdza obecność trzech składników w utkaniu guzów. Dodatkowym i bardzo ważnym argumentem potwierdzającym złożony nabłonkowy i mezenchymalny charakter guzów są przerzuty do węzłów chłonnych. Szybki przebieg choroby i krótki czas przeżycia od operacji do zgonu chorych, potwierdza agresywny złośliwy charakter raka wrzecionowatokomórkowego przełyku.

Podsumowując należy stwierdzić, że rak wrzecionowatokomórkowy przełyku jest wysoko złośliwym wariantem raka płaskonabłonkowego z różnicowaniem mezenchymalnym. Badania genetyczne, mogą okazać się w przyszłości metodą pozwalającą wyjaśnić klonalność komórek guza, a tym samym potwierdzić histogenezę rzadkiego polipowatego nowotworu przełyku.

**Dr Małgorzata Malinowska**

Zakład Patologii

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. W. Roentgena 5, 02-591 Warszawa

e-mail: malgorzata.malinowska@wp.pl

## Piśmiennictwo

1. Gabbert HE, Shimoda T, Hainaut P i wsp. Squamous cell carcinoma of the oesophagus. W: *Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System* Hamilton SR, Aaltonen LA (red.). Lyon: IARC Press; 2000, s. 10-19.
2. Matsusaka T, Watanabe H, Enjoji M. Pseudosarcoma and carcinosarcoma of the esophagus. *Cancer* 1976; 37: 1546-55.
3. Hanada M, Nakano K, Ii Y i wsp. Carcinosarcoma of the esophagus with osseous and cartilagenous production. *Acta Pathol Jpn* 1984; 34: 669-78.
4. Oot A, Kawahara E, Okada Y i wsp. Carcinosarcoma of the esophagus. *Acta Pathol Jpn* 1986; 36: 151-9.
5. Wang Z, Itabashi M, Hirota T i wsp. Immunohistochemical study of the histogenesis of esophageal carcinosarcoma. *Jpn J Clin Oncol* 1992; 22: 377-86.
6. Iwaya T, Maesawa C, Tamura G i wsp. Esophageal carcinosarcoma: a genetic analysis. *Gastroenterology* 1997; 113: 973-7.
7. Imada T, Yoneyama K, Suzuki Y i wsp. Carcinosarcoma of the esophagus: three cases with immunohistochemical examination. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45: 2193-96.
8. Kubota S, Morita T, Murakawa K i wsp. A case of pseudosarcoma associated with type 3 squamous cell carcinoma of the esophagus: report of a case. *Surgery Today* 1999; 29: 777-81.
9. Natsugoe S, Matsushita Y, Chuman Y i wsp. So-called carcinosarcoma of the esophagus: a clinicopathologic, immunohistochemical and DNA flow-cytometric analysis of 6 cases. *Oncology* 1999; 57: 29-35.
10. Uchiyama S, Imai S, Hoshino A i wsp. Rapid-growing carcinosarcoma of the esophagus arising from intraepithelial squamous cell carcinoma: report of a case. *Surgery Today* 2000; 30: 173-6.

11. Kashiwabara K, Sano T, Oyama T i wsp. A case of esophageal sarcomatoid carcinoma with molecular evidence of a monoclonal origin. *Pathol Res Prac* 2001; 197: 41-6.
12. Matsumoto T, Fujii H, Arakawa A i wsp. Loss of heterozygosity analysis shows monoclonal evolution with frequent genetic progression and divergence in esophageal carcinosarcoma. *Hum Pathol* 2004; 35: 322-7.
13. Agha FP, Keren DF. Spindle-cell squamous carcinoma of the esophagus: a tumor with biphasic morphology. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 145: 541-5.
14. Iascone C, Barreca M. Carcinosarcoma and pseudosarcoma of the esophagus: two names, one disease- comprehensive review of the literature. *World J Surg* 1999; 23: 153-57.
15. Virchow R. *Die Krankhaften Geschwulst*. Vol. 2, Berlin: A. Hirschwald; 1864-5.
16. Meyer R. Beitrag zur Verständigung über die Namen-gebung in der Geschwulstlehre. *Zentralbl Allg Pathol* 1919; 30: 291-6.
17. Stout AP, Humphreys GH, Rottenberg LA. Case of carcinosarcoma of the esophagus. *AJR* 1949; 61: 461-69.
18. Lane N. Pseudosarcoma (polypoid sarcoma-like masses) associated with squamous-cell carcinoma of the mouth, fauces, and larynx: report of ten cases. *Cancer* 1957; 10: 19-41.
19. Iyomasa S, Kato H, Tachimori Y i wsp. Carcinosarcoma of the esophagus: a twenty case study. *Jpn J Clin Oncol* 1990; 20: 99-106.
20. Dworak O, Koerfgen HP. Carcinosarcoma in Barrett's oesophagus: a case report with immunohistochemical examination. *Virchow Archiv A Pathol Anat* 1993; 422: 423-26.
21. Robertson NJ, Rahamim J, Smith MEF. Carcinosarcoma of the oesophagus showing neuroendocrine, squamous and glandular differentiation. *Histopathology* 1997; 31: 263-66.
22. Ming S. Tumors of the esophageus and stomach. W: *Atlas of tumor pathology, fascicle 7*. 2<sup>nd</sup> edn. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1973.
23. Krompecher E. Der drusenartige Oberflächen-Epithelkrebs (Carcinoma epithelial adenoids). *Beitr Pathol Anat* 1900; 28: 1-41.
24. Martin HE, Stewart FW. Spindle cell epidermoid carcinoma. *Am J Cancer* 1935; 24: 273-98.
25. Saphir O, Vass A. Carcinosarcoma. *Am J Cancer* 1938; 33: 331-61.
26. Shields TW, Eilert JB, Battifora H. Pseudosarcoma of the oesophagus. *Thorax* 1972; 27: 472-9.
27. Battifora H. Spindle cell carcinoma: ultrastructural evidence of squamous origin and collagen production by the tumor cells. *Cancer* 1976; 37: 2275-82.
28. Takubo K, Tsuchiya S, Nakagawa H i wsp. Pseudosarcoma of the oesophagus. *Hum Pathol* 1982; 13: 503-5.
29. Kuhajda FP, Sun TT, Mendelsohn G. Polypoid squamous carcinoma of the oesophagus: a case report with immunostaining for keratin. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 495-9.
30. Ellis GL, Langloss JM, Heffner DK i wsp. Spindle-cell carcinoma of the aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 335-42.
31. Gal AA, Martin SE, Kern JA i wsp. Esophageal carcinoma with prominent spindle cells. *Cancer* 1987; 60: 2244-50.
32. Lauwers GY, Grant LD, Scott GV i wsp. Spindle cell squamous carcinoma of the esophagus: analysis of ploidy and tumor proliferative activity in a series of 13 cases. *Hum Pathol* 1998; 29: 863-8.
33. Handra-Luca A, Terris B, Couvelard A i wsp. Spindle cell squamous carcinoma of the oesophagus: an analysis of 17 cases, with new immunohistochemical evidence for clonal origin. *Histopathology* 2001; 39: 125-32.

Otrzymano: 6 grudnia 2005

Przyjęto do druku: 1 marca 2006