

# Sarcoma del estroma endometrial con elementos tipo cordones sexuales del ovario. «Una rara variante histológica»

Nayeli Martínez-Consuegra,\* Eduardo Ibarrola Buen Abad\*\*

## RESUMEN

Los tumores del estroma endometrial son raros y representan entre el 2 y 6% de la totalidad de tumores uterinos. Dentro de los tumores que conforman este grupo, el sarcoma del estroma endometrial de bajo grado (SEEBG) es el más frecuente. En 1976, Clement y Scully describieron dos variantes de tumores uterinos con elementos similares a los cordones sexuales, una de ellas en sarcomas del estroma endometrial (TEETCS). Se ha reportado la asociación del tratamiento previo con Tamoxifén, el estímulo estrogénico prolongado e historia de radioterapia pélvica. A continuación, presentamos el caso de una rara variante histológica de sarcoma del estroma endometrial de bajo grado con elementos de tipo cordones sexuales, en una mujer previamente tratada con bloqueadores de la aromatasa (Anastrozol) y radioterapia por carcinoma mamario. Caso informado por primera vez en la literatura.

**Palabras clave:** Tumores del estroma endometrial, elementos tipo cordones sexuales, Anastrozol.

**Nivel de evidencia:** IV.

*Endometrial stromal sarcoma with ovarian type sex-cord elements. «A rare histological subtype»*

## ABSTRACT

*Endometrial stromal tumors are rare and represent between 2 and 6% of all the uterine neoplasms. Within the tumors in this group, the Low Grade Endometrial Stromal Sarcoma (SEEBG) is the most common. In 1976 Clement and Scully described two subtypes of uterine tumors with ovarian type sex cord elements, one of them in endometrial stromal sarcomas (ESTSCLE). There have been reports informing the association with such tumors and previous treatment with Tamoxifen therapy, prolonged estrogenic stimuli and pelvic radiotherapy. We present the case of a rare variant of a Low grade endometrial stromal sarcoma with sex cord-like elements, previously treated with aromatase inhibitors (Anastrozole) and radiotherapy for breast carcinoma, reported for the first time in the literature.*

**Key words:** Endometrial stromal tumor, sex cord elements, Anastrozole.

**Level of evidence:** IV.

\* Departamento de Patología Quirúrgica.

\*\* Departamento de Ginecología - Obstetricia.

Centro Médico ABC Santa Fe.

Recibido para publicación: 24/10/2012. Aceptado: 17/04/2013.

Correspondencia: **Nayeli Martínez-Consuegra**

Departamento de Patología Quirúrgica. The American British Cowdray Medical Center. IAP Planta Baja. Carlos Av. Carlos Graef Fernández Núm. 154, Col. Tlaxala, 05300, Santa Fe, Cuajimalpa, México D.F. Teléfono: 11031628. E-mail: nmartinezc@abchospital.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

## Abreviaturas:

SEEBG: Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado

TEETCS: Tumores del estroma endometrial con elementos tipo cordones sexuales

TURTCO: Tumores uterinos que recuerdan a los tumores de los cordones sexuales del ovario

## INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma endometrial son los segundos tumores mesenquimales más frecuentes del útero después de los tumores de músculo liso.<sup>1</sup> Aun así, estos tumores son raros y representan entre el 2 y el 6% de la totalidad de tumores uterinos.<sup>1,2</sup> Actualmente, la Organización Mundial de la Salud clasifica este grupo de tumores en tres subtipos: el nódulo estromal endometrial, el sarcoma de estroma endometrial y el sarcoma endometrial indiferenciado, siendo el sarcoma del estroma endometrial de bajo grado (SEEBG) el tumor más común del grupo, con un espectro intermedio de malignidad.<sup>1</sup>

En 1976, Clement y Scully describieron dos variantes de tumores uterinos con elementos similares a los cordones sexuales. La primera variante se denominó como tumores del grupo uno o tumores del estroma endometrial con elementos tipo cordones sexuales (TEEETCS), éstos son sarcomas del estroma endometrial con diferenciación focal epitelial del tipo encontrado en los cordones sexuales normales del ovario. La segunda variante fue llamada tumores del grupo 2 o tumores uterinos, que recuerdan a los tumores de los cordones sexuales del ovario (TURTCSO) eran tumores uterinos murales con diferenciación predominante o exclusiva hacia elementos del tipo encontrado en los tumores de los cordones sexuales del ovario.<sup>3</sup>

Aunque el mecanismo de asociación no está bien esclarecido, se ha estudiado la asociación de los sarcomas del estroma endometrial, tanto del SEEBG convencional como de los TEEETCS, con hiperestrogenismo, particularmente con relación a la terapia previa con bloqueadores hormonales (Tamoxifén) para tratamiento por carcinoma mamario. La asociación es rara y, de los pocos casos reportados en la literatura en tumores del estroma endometrial, sólo tres casos de TEEETCS han sido reportados.<sup>4</sup> Hasta el momento, no se han reportado asociaciones con otros medicamentos de uso frecuente para el tratamiento adyuvante del carcinoma mamario, tales como los bloqueadores de la aromatasa (Anastrozol).

Otra asociación que ha sido estudiada durante el desarrollo de los tumores del estroma endometrial es la exposición previa a radioterapia, también como adyuvante en el tratamiento de carcinoma mamario; sin embargo, este fenómeno es aun más inusual, siempre informado con radioterapia aplicada en la región pélvica, y regularmente el sarcoma es de alto grado de malignidad.<sup>5</sup>

A continuación, presentamos el caso de una rara variante histológica de sarcoma del estroma endome-

trial de bajo grado con elementos de tipo cordones sexuales en una mujer previamente tratada con bloqueadores de la aromatasa (Anastrozol) y radioterapia local por carcinoma mamario.

## INFORME DEL CASO

Se trató de una mujer de 66 años de edad con antecedente de carcinoma ductal invasor de mama izquierda, que en 2009 fue tratado con mastectomía conservadora más quimioterapia a base de inhibidores de la aromatasa (Anastrozol) y radioterapia a base de campos tangenciales de 5,040 en 28 fracciones, con aumento de 10 Gy en 5 fracciones, las cuales fueron concluidas sin efectos secundarios importantes.

Dos años y medio después de concluida la terapia adyuvante, la paciente presentó sangrado uterino anormal, motivo por el cual acudió a consulta. El estudio ultrasonográfico reveló engrosamiento endometrial difuso y pólipo endometrial, por lo que la paciente fue sometida a histerectomía con estudio histopatológico transoperatorio.

## HALLAZGOS MACROSCÓPICOS

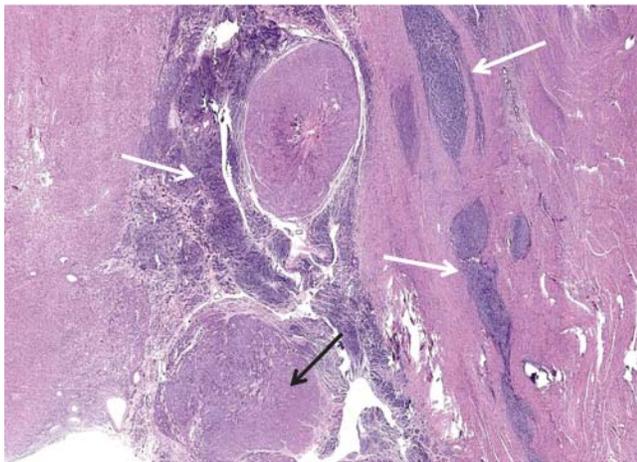
El producto de histerectomía con anexos, remitido en su totalidad para estudio transoperatorio, pesó 87.7 g y midió 9.5 x 7 x 3.8 cm. Los anexos y la superficie externa del útero eran de aspecto habitual. Al corte, la cavidad endometrial era piriforme, con una lesión polipoide, pedunculada adosada al fondo que midió 2.3 x 1.2 cm, siendo de color amarilla-café, de consistencia ahulada y de aspecto homogéneo, dependiente del endometrio.

## HALLAZGOS MICROSCÓPICOS

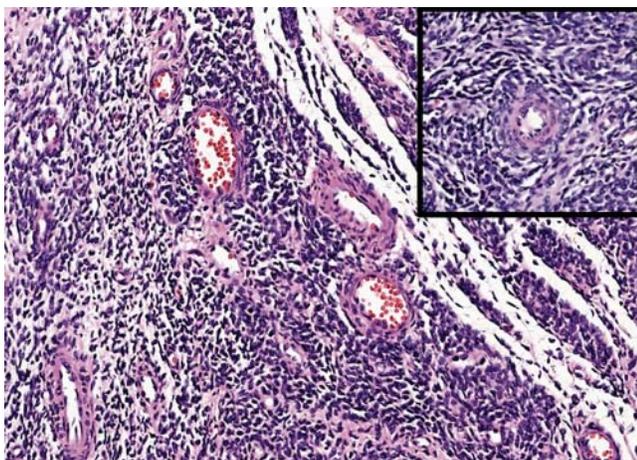
Los cortes histológicos representativos analizados durante el estudio transoperatorio revelaron una proliferación celular de aspecto benigno compuesta por haces entrelazados de células fusiformes elongadas con núcleos en forma de puros, los cuales eran uniformes y sin figuras de mitosis. No había zonas de invasión hacia el miometrio, y el estudio transoperatorio fue informado como: lesión benigna pedunculada a descartar pólipo estromal *versus* leiomioma submucoso pedunculado.

Los cortes definitivos mostraron que dicha proliferación correspondía a un leiomioma submucoso pedunculado. Adicionalmente se encontró una segunda proliferación neoplásica que comenzaba en

la base del leiomioma e infiltraba, a manera de islas irregulares, el miometrio con profundidad máxima de invasión de apenas 0.3 cm. Focalmente también infiltraba el leiomioma en una extensión máxima de 0.7 cm. Dicha proliferación estaba constituida por células pequeñas, de ovals a fusiformes que se disponían formando fascículos uniformes que recordaban a las células del estroma endometrial normal en fase proliferativa (Figura 1). Y de forma multifocal, las células se arremolinaban en un patrón serpiginoso alrededor de pequeñas arterias de paredes delgadas (Figura 2). Focalmente las células neoplásicas se dis-



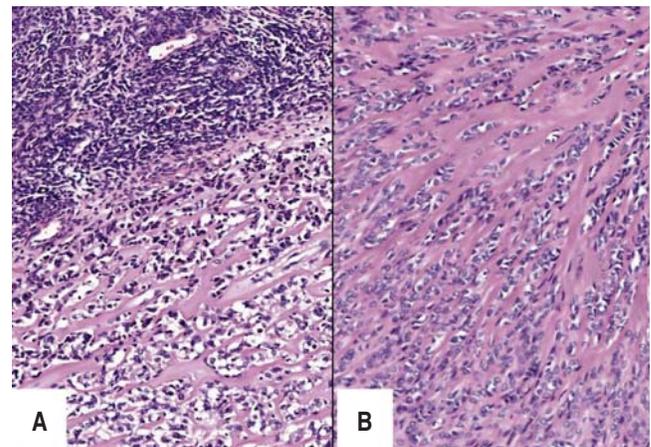
**Figura 1.** Hematoxilina y eosina (5x). Sarcoma del estroma endometrial (flechas blancas) con infiltración en el miometrio y focalmente al leiomioma (flecha negra).



**Figura 2.** Hematoxilina y eosina (10x). Patrón vascular conformado por arterias pequeñas y vasos de paredes delgadas. Recuadro: Hematoxilina y eosina (20x). Patrón arquitectural arremolinado alrededor de los vasos.

ponían en estructuras con aspecto epitelial formando trabéculas y columnas celulares anastomosantes que remedaban elementos de tipo cordones sexuales del ovario (Figura 3). Ni el componente de tipo estromal ni el componente de tipo epitelial mostraban atipia significativa o figuras de mitosis.

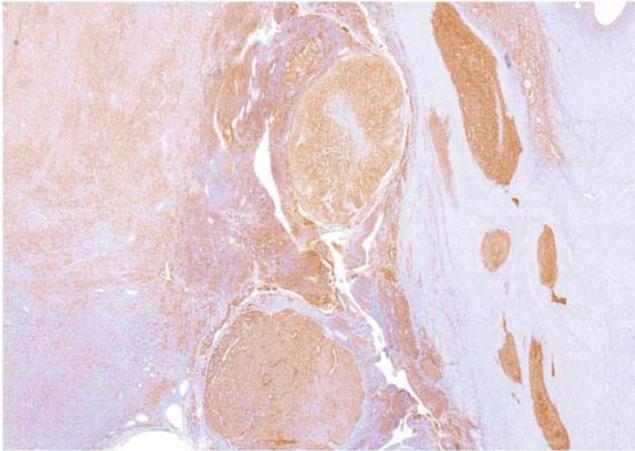
Se realizó inmunomarcación con diversos anticuerpos y diluciones, los cuales se muestran en cuadro I. El componente estromal tuvo una marcación positiva, fuerte y difusa para CD10 (Figuras 4 y 5); receptores de estrógenos y receptores de progesterona, y de forma débil y focal para actina y desmina, que también fueron fuertemente positivos en el leiomioma. De forma difusa e intensa se obtuvo marcación positiva para inhibina (Figura 6) en los



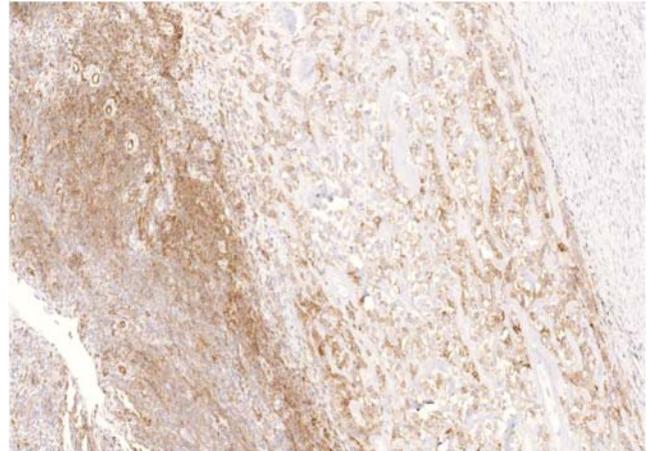
**Figura 3. A)** Hematoxilina y eosina (20x). Áreas de sarcoma del estroma endometrial de bajo grado alternando con áreas con diferenciación hacia elementos tipo cordones sexuales. **B)** Hematoxilina y eosina (20x). Trabéculas y cordones anastomosantes que recuerdan elementos de tipo cordones sexuales.

**Cuadro I.** Relación de los anticuerpos utilizados.

Anticuerpo	Casa comercial	Clona	Dilución
CD 10	Bio SB	SP16	1:10
Inhibina	Cell Marke	R1	1:10
Desmina	Dako	D33	1:50
Actina músculo específica	Dako	HHF35	1:300
Receptores de estrógenos	Dako	ID5	1:50
Receptores de progesterona	Bio SB	PQR636	1:50
Ki-67	Bio SB	policlonal	1:50



**Figura 4.** Inmunomarcación con CD10 positiva en el sarcoma del estroma endometrial que infiltra el miometrio y el leiomioma.



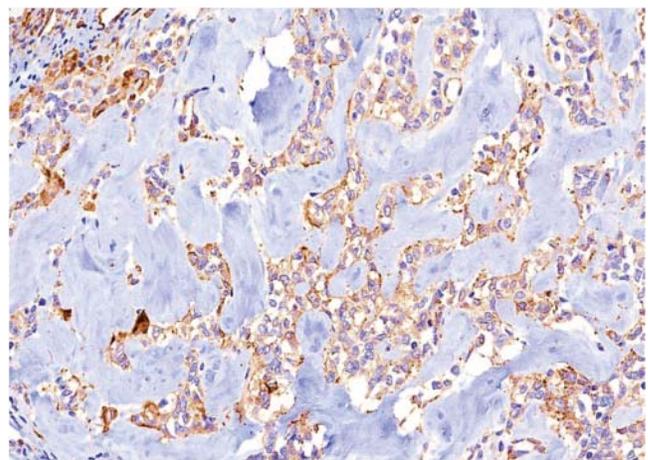
**Figura 5.** (10x). Inmunomarcación positiva con CD10, tanto en el componente de sarcoma del estroma endometrial convencional como en las áreas de diferenciación hacia los elementos tipo cordones sexuales.

elementos de tipo cordones sexuales del ovario, y también se observaron trazas débiles y focales de la misma en el componente estromal. El índice de proliferación medido mediante marcación con Ki-67 fue del 5%.

Con los hallazgos macroscópicos, microscópicos y la marcación inmunohistoquímica se conformó el diagnóstico de sarcoma del estroma endometrial de bajo grado con elementos tipo cordones sexuales, con invasión superficial mínima del miometrio e infiltración focal de leiomioma submucoso pedunculado. La paciente evolucionó adecuadamente y fue dada de alta sin eventualidades.

#### DISCUSIÓN

Los sarcomas uterinos, como grupo, son tumores raros que dan cuenta de aproximadamente el 1% de todos los tumores del tracto genital femenino, y de entre el 3 y 7% de los tumores malignos en general.<sup>6</sup> Los tumores del estroma endometrial son el segundo grupo de tumores mesenquimales más frecuentes del útero, después de los tumores de músculo liso. El tumor más común de este grupo de tumores del estroma endometrial es el SEEBG que, como se mencionó previamente, corresponde al espectro histológico intermedio de los tumores del estroma endometrial. Aun así, es una neoplasia infrecuente que representa entre el 10 y 15% de las neoplasias malignas mesenquimales del útero y apenas 0.2% de las neoplasias malignas uterinas en total.<sup>1,7</sup> Típicamente, el SEEBG ocurre en mujeres de alrededor de la quinta déca-



**Figura 6.** (20x). Marcación positiva con inhibina en las áreas de diferenciación hacia los elementos tipo cordones sexuales.

da de la vida, pudiendo ser asintomáticos o presentar dolor abdominopélvico y/o sangrado uterino anormal, tal como se presentó en nuestro caso. Algunos antecedentes de importancia reportados en estas pacientes son el tratamiento previo con Tamoxifén por carcinoma mamario, estímulo estrogénico exógeno prolongado e historia de radioterapia pélvica.<sup>7,8</sup>

Macroscópicamente se presentan como pólipos intracavitarios o masas intramurales con grados variables de invasión al miometrio a manera de lengüetas o islas, que a la observación microscópica están constituidas por células ovoides o fusiformes con atipia leve a moderada y bajo conteo mitótico (< 5MF/10

HPF) que recuerdan al estroma del endometrio en fase proliferativa. Las células presentan además un arreglo particular de remolinos alrededor de vasos arteriales pequeños que remedian las arterias espirales uterinas. Por inmunohistoquímica, son usualmente reactivos para vimentina, CD10, actina músculo específica, y con frecuencia a citoqueratina.<sup>6,7</sup>

Los SEEBG son tumores indolentes con pronóstico favorable, pero con tendencia a recurrencias tardías aun en estadios tempranos;<sup>6</sup> y los factores pronóstico más importantes son precisamente el estadio tumoral, invasión miometrial mínima y bajo conteo mitótico.<sup>1</sup> A partir de su descripción original en 1966 por Norris y Taylor,<sup>9</sup> se han descrito varios tipos de diferenciación inusual dentro de los SEEBG, que no modifican su aspecto macroscópico o su comportamiento, pero que pueden representar verdaderos retos diagnósticos.<sup>7</sup>

En 1976, Clement y Scully<sup>10</sup> describieron dos grupos de tumores uterinos. El primero fue llamado tumor del estroma endometrial con elementos de tipo cordones sexuales (TEEETCS) o tumores del grupo 1, que correspondía a SEEBG con diferenciación epitelial focal hacia elementos que remedaban los elementos convencionales del estroma de los cordones sexuales del ovario.<sup>11,12</sup>

Para explicar la histogénesis de esta diferenciación peculiar se han planteado dos teorías: a) que puedan ser tumores polifenotípicos con diferenciación verdadera hacia elementos de los cordones sexuales, pero en menor grado que los tumores del grupo 2,<sup>11,12</sup> o b) que se trate de SEEBG convencionales donde existe diferenciación focal (< 50%) hacia los elementos de los cordones sexuales ováricos, postulándose como origen de estas neoplasias las células del estroma endometrial o incluso del miometrio.<sup>13-15</sup>

La segunda variante fue llamada tumor uterinos que recuerdan a los tumores de los cordones sexuales del ovario (TURTCO) o tumores del grupo 2, los cuales correspondían a tumores uterinos murales con diferenciación predominante (> del 50%) o exclusiva de elementos similares a los encontrados en tumores de los cordones sexuales del ovario. Estos tumores, por la diferenciación predominante hacia los elementos de los cordones sexuales del ovario y la expresión inmunohistoquímica idéntica a los mismos, han sido postulados como neoplasias originados en una célula mesenquimal pluripotencial uterina que presenta una diferenciación verdadera hacia los elementos de los cordones sexuales ováricos.<sup>12</sup>

La expresión inmunohistoquímica de los elementos similares a los cordones sexuales ovárica es idéntica

tanta en los tumores ováricos como en los uterinos. Estos tumores apoyan la teoría de que ambas variantes se originan de una célula uterina mesenquimal pluripotencial. Esta teoría puede además ser reforzada por la descripción de una amplia variedad de diferenciaciones reportadas en los SEEBG hacia el músculo liso, elementos rabdoideos, mixoides, fibroblásticos, etc.<sup>16,17</sup>

Sin embargo, es de resaltar que el aspecto macroscópico, comportamiento, pronóstico y tratamiento del tumor no difiere de los SEEBG convencionales, el cual está dado tanto por los factores mencionados antes como de buen pronóstico, como por el grado de malignidad del componente estromal.<sup>6,7,10,14</sup>

El rol hormonal en el desarrollo de SEEBG ha sido reportado a últimas fechas en ocasionales informes de casos, que se presentaron tanto asociados con estímulos estrogénicos exógenos prolongados como secundariamente a la administración de terapia con Tamoxifén.<sup>4,8,18,19</sup> Pocos casos de tumores del estroma endometrial se han descrito, y entre ellos, sólo tres han correspondido a la variante con elementos de tipo cordones sexuales (TEEETCS).<sup>20</sup>

El Tamoxifén es un antiestrógeno derivado del trifeniletileno, el cual compite con el estradiol por los sitios de unión al receptor, es traslocado al núcleo y provoca un efecto citostático, deteniendo las células en G1 del ciclo celular.<sup>20</sup> Este agente, cuyos efectos colaterales son mínimos, ha sido ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer de la glándula mamaria, y sólo en alrededor del 10% de las pacientes se ha establecido una relación con una elevación en las neoplasias endometriales debido a su efecto agonista en el tracto ginecológico.<sup>8,21</sup>

La mayoría de las neoplasias reportadas eran adenocarcinomas endometriales, hecho que no es sorprendente debido al rol etiológico que los estrógenos juegan en la aparición de dichas neoplasias; sin embargo, cada vez con mayor frecuencia se tiene cuenta de otras neoplasias uterinas como el SEEBG, en las que el mecanismo de acción exacto del Tamoxifén en el desarrollo de dichos tumores continúa siendo especulativo.<sup>8,20</sup> No obstante, es cierto que son tumores que expresan receptores hormonales tanto para estrógenos como para progesterona, y que al ser contraparte de las células del estroma endometrial, es esperado que tengan respuesta positiva a la estimulación estrogénica.

Las neoplasias inducidas por la terapia con Tamoxifén tradicionalmente se han caracterizado por la frecuencia de ser carcinomas bien diferenciados con un pronóstico bueno,<sup>8</sup> precepto que igualmente

puede ser aplicado a los SEEBG, y especialmente a los SEEBG con elementos tipo cordones sexuales, los cuales han sido asociados con comportamiento biológico relativamente benigno.<sup>22</sup> Es importante resaltar que a últimas fechas se han agregado en la literatura reportes de sarcomas endometriales de alto grado relacionados con la terapia previa con Tamoxifén<sup>8,23</sup> sin que se conozca un mecanismo particular además de la asociación *per se*. En nuestro conocimiento, no se ha reportado previamente en la literatura ningún caso de SEEBG, ni mucho menos de la variante que nos compete en el presente informe asociado con terapia previa con Anastrozol.

El Anastrozol es un agente quimioterapéutico usado para el tratamiento del carcinoma mamario con receptores estrogénicos positivos, que actúa inhibiendo la enzima aromatasa, que es la responsable de la conversión de los andrógenos en estrógenos en los tejidos periféricos.<sup>24</sup> El Anastrozol se une reversiblemente a dicha enzima a través de inhibición no competitiva. En resumen, el Anastrozol bloquea la conversión del 80% del estradiol circulante y no tiene efecto estrogénico alguno sobre los tejidos periféricos.

En estudios de carcinogenicidad en ratas, se observaron aumentos en la incidencia de neoplasias hepáticas y de pólipos estromales en hembras, y de adenomas tiroideos en machos a una dosis que representa una exposición cien veces superior a las dosis terapéuticas en humanos. Estos cambios no son considerados clínicamente relevantes. Con el uso de Anastrozol durante dos años, se ha observado la inducción de tumores ováricos benignos y una alteración en la incidencia de neoplasias linforreticulares (menos sarcomas histiocíticos en hembras y más muertes como resultado de los linfomas). Estos cambios se consideran efectos específicos de la inhibición de la Aromatasa en ratones y no son clínicamente relevantes.<sup>25-27</sup>

Comparado con el Tamoxifén, la terapia con Anastrozol presentó menor incidencia de desarrollo de carcinomas endometriales y otros efectos relacionados con hiperestrogenismo (sangrado vaginal, bochornos, etcétera).<sup>27,28</sup> Es probable que dicha reducción en neoplasias uterinas dependientes de estrógenos se deba a que en el caso del Anastrozol (a diferencia del Tamoxifén, que tiene un efecto agonista de estrógenos en tejidos periféricos), el bloqueo estrogénico es muy significativo, pero tampoco es total. También podría pensarse, que a diferencia del adenocarcinoma endometrial y el rol esencial que el hiperestrogenismo juega en su desarrollo, en el SEE-

BG el rol hormonal continúa siendo motivo de estudio, aun más si se piensa que podría provenir de una célula mesenquimal pluripotencial uterina. Los casos en la literatura aún son escasos y se necesitan estudios posteriores para poder dilucidar el mecanismo de asociación entre los bloqueadores de Aromatasa y el SEEBG, y si es que éste es relevante en su génesis.

En relación con el presente caso en particular, la paciente cuenta con antecedente de radioterapia adyuvante para el tratamiento del carcinoma de glándula mamaria, sin embargo, puesto que la terapia estaba dirigida a campos mamarios y la asociación de sarcomas secundarios se limitaron a los campos de radiación,<sup>29</sup> y que las neoplasias uterinas secundarias a radioterapia se han relacionado únicamente con tratamiento local (pélvico),<sup>30</sup> es probable que en esta paciente la radioterapia previa sea sólo un factor concomitante sin relevancia para el desarrollo del ESTSCLE, o en todo caso, tal vez con un factor mínimo de depresión consecuyente del sistema inmune, el cual teóricamente podría jugar un rol de adyuvante en el origen de procesos neoplásicos en general.

En resumen, presentamos un caso de la rara variante de SEEBG con elementos tipo cordones sexuales del estroma (ESTSCLE), asociado con radioterapia y quimioterapia previa con Anastrozol para carcinoma mamario. La asociación con este bloqueador de la Aromatasa no ha sido informada previamente en la literatura.

#### AGRADECIMIENTOS

Se agradece a la Técnica Histotecnóloga Norma Cecilia Padrón Pérez por su colaboración en el procesamiento de las reacciones de inmunohistoquímica.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Baker P, Oliva E. Endometrial stromal tumours of the uterus: a practical approach using conventional morphology and ancillary techniques. *J Clin Pathol.* 2007; 60 (3): 235-43.
2. Berceanu S, Pătraşcu A, Berceanu C, Tica AA, Bădulescu A. Endometrial stromal sarcoma: clinico-pathological report of four cases and review of the literature. *Rom J Morphol Embryol.* 2008; 49 (2): 251-5.
3. Czernobilsky B. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors: an update. *Int J Gynecol Pathol.* 2008; 27 (2): 229-35.
4. Pang LC. Endometrial stromal sarcoma with sex cord-like differentiation associated with tamoxifen therapy. *South Med J.* 1998; 91 (6): 592-4.
5. Mark RJ, Poen J, Tran LM, Fu YS, Heaps J, Parker RG. Postirradiation sarcoma of the gynecologic tract. A report of 13 cases and a discussion of the risk of radiation-induced gynecologic malignancies. *Am J Clin Oncol.* 1996; 19 (1): 59-64.

6. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol.* 2010; 116 (1): 131-9.
7. Chew I, Oliva E. Endometrial Stromal Sarcomas. A review of potential prognostic factors. *Ad Anat Pathol.* 2010; 17 (2): 113-20.
8. Saga Y, Ohwada M, Kohno T, Takayashiki N, Suzuki M. High-grade endometrial stromal sarcoma after treatment with tamoxifen in a patient treated for breast cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2003; 13 (5): 690-2.
9. Norris HJ, Taylor HB. Mesenchymal tumors of the uterus: A clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors. *Cancer.* 1966; 19: 755-66.
10. Clement PB, Scully RE. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors. A clinicopathologic analysis of fourteen cases. *Am J Clin Pathol.* 1976; 66: 512-25.
11. Zernobilsky B. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors: an update. *Int J Gynecol Pathol.* 2008; 27 (2): 229-35.
12. Irving JA, Carinelli S, Prat J. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors are polyphenotypic neoplasms with true sex cord differentiation. *Mod Pathol.* 2006; 19: 17-24.
13. Bodner K, Bodner-Adler B, Obermair A, Windbichler G, Petru E, Mayerhofer S et al. Prognostic parameters in endometrial stromal sarcoma: a clinicopathologic study in 31 patients. *Gynecol Oncol.* 2001; 81 (2): 160-5.
14. Fukunaga M, Miyazawa Y, Ushigome S. Endometrial low-grade stromal sarcoma with ovarian sex cord-like differentiation: report of two cases with an immunohistochemical and flow cytometric study. *Pathol Int.* 1997; 47 (6): 412-5.
15. McCluggage WG, Shah V, Walsh MY, Toner PG. Uterine tumour resembling ovarian sex cord tumour: Evidence for smooth muscle differentiation. *Histopathology.* 1993; 23: 83-85.
16. Dong Y, Shi XJ, Li T, Zhang Y. The morphologic features of endometrial stromal sarcoma and its metastases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2005; 34 (3): 163-6.
17. Yilmaz A, Rush DS, Soslow RA. Endometrial stromal sarcomas with unusual histologic features: A report of 24 primary and metastatic tumors emphasizing fibroblastic and smooth muscle differentiation. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26 (9): 1142-50.
18. Beer TW, Buchanan R, Buckley CH. Uterine stromal sarcoma following tamoxifen treatment. *J Clin Pathol.* 1995; 48 (6): 596.
19. Gal D, Weiselberg L, Runowicz CD. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NS-ABP) B-14. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86 (16): 1252-3 [author reply 1255].
20. Pang LC. Endometrial stromal sarcoma with sex cord-like differentiation associated with tamoxifen therapy. *South Med J.* 1998; 91 (6): 592-4.
21. Salamanca G F. Tamoxifén y carcinogénesis en el endometrio. *Gac Med Mex.* 2006; 142 (2): 171-172.
22. Miliaras D, Bontis J. Uterine tumor resembling sex-cord ovarian tumors: one more case of the pure type suggests a neoplasm with benign behavior. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1997; 18 (2): 133-5.
23. Engin H. High-grade endometrial stromal sarcoma following tamoxifen treatment. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005; 26 (3): 288-90.
24. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003; 86 (3-5): 225-30.
25. Lønning PE, Geisler J, Dowsett M. Pharmacological and clinical profile of anastrozole. *Breast Cancer Res Treat.* 1998; 49 (Suppl 1): S53-7; discussion S73-7.
26. Plourde PV, Dyroff M, Dukes M. Arimidex: a potent and selective fourth-generation aromatase inhibitor. *Breast Cancer Res Treat.* 1994; 30 (1): 103-11.
27. Tsukagoshi S. Development of a novel aromatase inhibitor, anastrozole (Arimidex): Its basic and clinical studies. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2001; 28 (4): 549-60.
28. Pérez E. Safety of aromatase inhibitors in the adjuvant setting. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 105 (Suppl 1): 75-89. Epub 2007 Oct 3.
29. Yap J, Chuba PJ, Thomas R, Aref A, Lucas D, Severson RK et al. Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52 (5): 1231-7.
30. Mark RJ, Poen J, Tran LM, Fu YS, Heaps J, Parker RG. Post-irradiation sarcoma of the gynecologic tract. A report of 13 cases and a discussion of the risk of radiation-induced gynecologic malignancies. *Am J Clin Oncol.* 1996; 19 (1): 59-64.