

Endometriální stromální nádory: současná klasifikace a základy histopatologické diagnostiky

Pavel Dundr

Ústav patologie 1. LF UK v Praze a VFN

Korespondenční adresa: Doc. MUDr. Pavel Dundr, Ph.D., Ústav patologie 1. LF a VFN, Studničkova 2, 128 00 Praha 2, tel.: +420 224968624, fax: +420 224911715, e-mail: pdundr@seznam.cz

Publikováno: 14. 9. 2011 Přijato: 29. 6. 2010 Akceptováno: 6. 9. 2011
Actual Gyn 2011, 3, 27-32 ISSN 1803-9588 © 2009, Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Dundr P. Endometriální stromální nádory: současná klasifikace a základy histopatologické diagnostiky. Actual Gyn. 2011;3:27-32

ENDOMETRIAL STROMAL TUMORS: CURRENT CLASSIFICATION AND PRINCIPLES OF HISTOPATHOLOGICAL DIAGNOSTICS

Review article

Abstract

Endometrial stromal tumors represent a group of benign, low grade malignant and high grade malignant neoplasms. Benign tumors of this group are called endometrial stromal nodules. These tumors are characterized by expansile, noninfiltrative margins and an absence of angioinvasion. In rare occurrences, protrusions of the tumor up to 3 mm can be present. Low grade malignant tumors, called endometrial stromal sarcomas, consist of tumor cells similar to those of endometrial stromal nodules. However, diagnostically typical feature is the more extensive myoinvasion than is allowable in an endometrial stromal nodule and/or the presence of angioinvasion. High grade sarcomas are, according to the current WHO classification of tumors of female genital tract (2003), called undifferentiated endometrial sarcomas. This category includes the monomorphic type (formerly high grade endometrial stromal sarcoma) and the pleomorphic type. In this review we summarize the classification of endometrial stromal tumors including their basic morphological, immunohistochemical and genetic features.

Key words: endometrial stromal tumors, uterus, histopathology, immunohistochemistry, genetics

Přehledový článek

Abstrakt

Endometriální stromální nádory představují skupinu benigních, low grade maligních i high grade maligních nádorů. Benigní variantou je endometriální stromální uzel, pro který je typická absence angioinvaze a ohraničený expanzivní růst bez invaze do myometria, či její pouze ojedinělý výskyt nepřesahující 3 mm. Low grade maligní nádory představuje endometriální stromální sarkom (dříve označovaný jako low grade endometriální stromální sarkom), který je tvořen buňkami stejného charakteru jako endometriální stromální uzel, typickým a diagnostickým rysem je však infiltrativní růst a/nebo přítomnost angioinvaze. High grade sarkomy jsou podle současné WHO klasifikace nádorů ženského genitálu z roku 2003 označovány jako nediferencované endometriální sarkomy, jedná se však o heterogenní skupinu zahrnující monomorfní variantu (dříve označovanou jako high grade endometriální stromální sarkom) a pleomorfní variantu. V následujícím textu je probrána klasifikace endometriálních stromálních nádorů a jejich základní morfologické, imunohistochemické a genetické znaky.

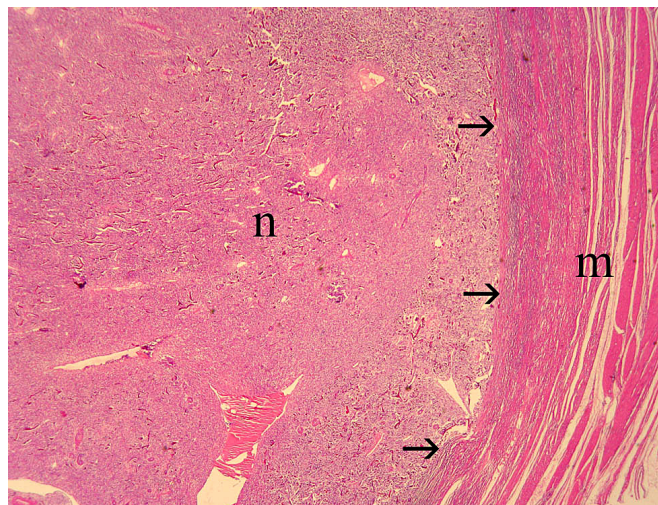
Klíčová slova: endometriální stromální nádory, děloha, histopatologie, imunohistochemie, genetika

Úvod

Endometriální stromální nádory jsou vzácné léze obvykle postihující tělo děložní, výjimečně jsou však popsány i extrauterinně, nejspíše v souvislosti s endometriózou (1). Benigní nádory, představované endometriálním stromálním uzlem (ESN, endometrial stromal nodule), tvoří méně než 25 % všech endometriálních stromálních nádorů (2). Většina maligních nádorů (asi 80 %) jsou low grade sarkomy označované jako endometriální stromální sarkomy (ESS, endometrial stromal sarcoma). Tyto nádory představují asi 0,2 % všech maligních nádorů dělohy a 10-15 % maligních mezenchymálních nádorů této oblasti (3). Zbývá část jsou high grade nádory spadající do skupiny nediferencovaných endometriálních sarkomů (UES, undifferentiated stromal sarcoma). Základní histopatologické rysy endometriálních stromálních nádorů jsou shrnuty v **tabulce 1**.

Endometriální stromální uzel (ESN, endometrial stromal nodule)

ESN je nádor tvořený buňkami, které připomínají buňky stromatu proliferativního korporálního endometria (2). Makroskopicky se jedná v naprosté většině o solitární lézi průměrné velikosti 5–6 cm (vzácně i přes 20 cm), která může souviset s endometriem a polypózně promínavat do dutiny děložní. Asi v polovině případů jde však o nádory lokalizované v myometriu bez patrné souvislosti s endometriem. Na cytologické úrovni je ESN neodlišitelný od ESS. Oproti ESS se však jedná o lézi ohraničenou, bez angioinvasze, rostoucí expanzivně bez patrného infiltrativního růstu, či podle definice pouze s ojedinělými výběžky či satelitními uzly v přilehlém myometriu vzdálenými nejvíce 3 mm od hlavního nádoru (**obr. 1**). Mitotická aktivita je většinou nízká, obvykle se vyskytují <3 mitózy/10 zorných polí velkého zvětšení (HPF, high power field), pouze vzácně je přítomno >5 mitóz/10 HPF a výjimečně může být i >10 mitóz/10 HPF. Typickým rysem je výskyt pravidelných drobných arteriol. Častá je fokální hladkosvalová diferenciacie a vzácně se vyskytují oblasti fibromyxoidního charakteru. Jedná se o lézi benigní, odlišení od ESS je však dáno vztahem



Obr. 1 Endometriální stromální uzel s patrným ostrým ohraničením nádoru oproti okolnímu myometriu (HE, 20x). (n) nádor; (m) myometrium; (→) hranice myometria s nádorem.

k okolnímu myometriu a pro stanovení správné diagnózy je tedy nutné důkladné vyšetření periferních oblastí nádoru. Z těchto důvodů je obvykle prováděna hysterektomie. Nicméně u mladých žen, zvláště v případě požadavku na zachování fertility, je v některých případech u malých nádorů možné provést pouze cílenou exstirpaci léze. Diferenciálně diagnosticky je nutno odlišit nádory s hladkosvalovou diferenciací, zvláště buněčný leiomyom. Odlišení těchto nádorů je ve sporných případech možné s pomocí imunohistochemického vyšetření s použitím panelu protilátek zahrnujícího markery hladkosvalové a endometriální stromální diferenciacie (viz. další text).

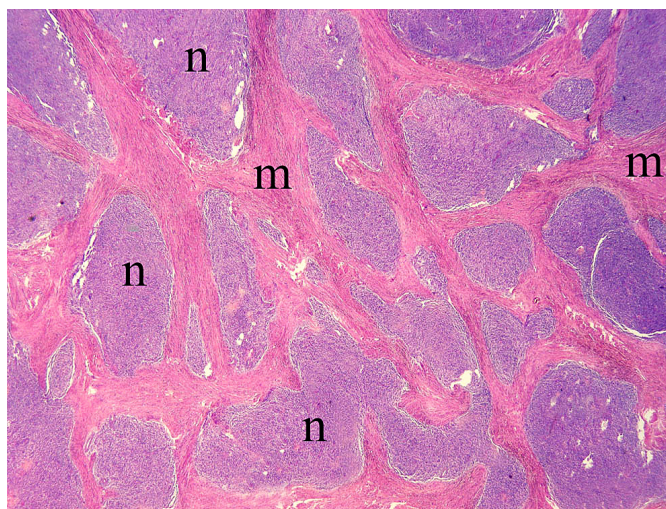
Endometriální stromální sarkom (ESS, endometrial stromal sarcoma)

ESS tvoří asi 0,2 % všech maligních nádorů dělohy a 10-15 % maligních mezenchymálních nádorů této oblasti (3). Podle současné WHO klasifikace nádorů ženského genitálu z roku 2003 se jako ESS označují pouze low

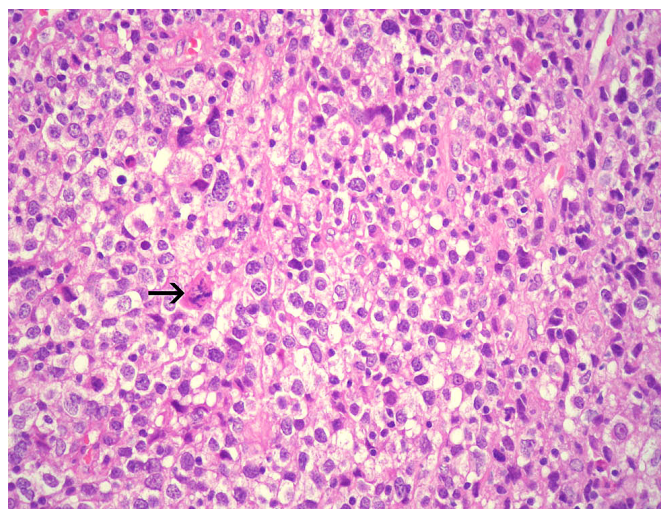
Tab. 1 Základní histopatologické charakteristiky endometriálních stromálních nádorů

Nádor	Biologická povaha	Způsob růstu	Angioinvasze	Jaderné atypie/pleomorfie	Mitotická aktivita (počet mitóz/10 HPF)
ESN	benigní	expanzivní, ojedinělé výběžky či satelitní uzly do 3 mm	ne	minimální/minimální	<3 vzácně >5 výjimečně >10
ESS	low grade maligní	infiltrativní	může být	minimální/minimální	<3 vzácně >10
UES, monomorfní	high grade maligní	infiltrativní	může být	střední až výrazné/ minimální až střední	obvykle >10
UES, pleomorfní	high grade maligní	infiltrativní	může být	výrazné/ výrazné	obvykle >10

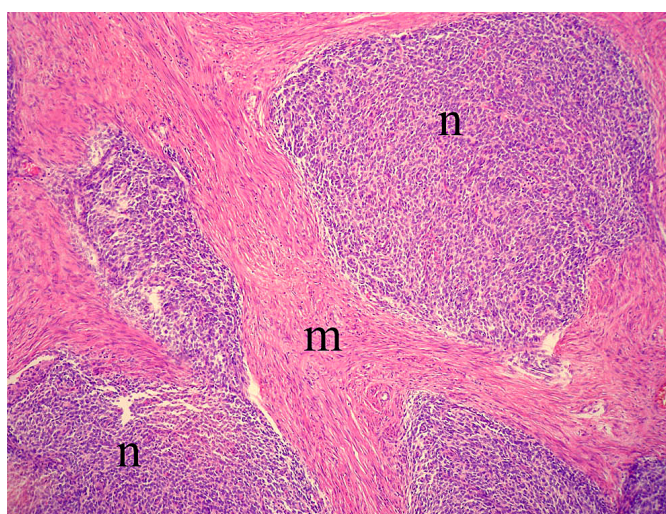
ESN - endometriální stromální uzel, ESS - endometriální stromální sarkom, UES - nediferencovaný endometriální sarkom



Obr. 2 Low grade endometriální stromální sarkom infiltrující myometriem (HE, 20x). (n) nádor; (m) myometriem.



Obr. 4 Nediferencovaný endometriální sarkom, monomorfní varianta (HE, 400x). Nádorové buňky vykazují výrazné jaderné atypie a mírné až střední pleomorfie. (→) atypická mitóza.



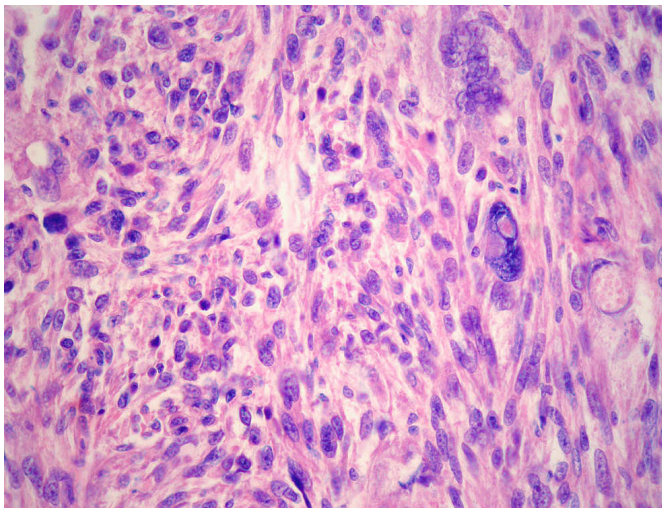
Obr. 3 Low grade endometriální stromální sarkom tvořený monomorfními nádorovými buňkami (HE, 100x). (n) nádor; (m) myometriem.

grade maligní nádory (4). Dřívější termín „low grade ESS“ je sice nadále poměrně často používán (i ve WHO klasifikaci jsou tyto nádory označeny jako ESS, low grade), jedná se však o low grade nádory z definice a terminologicky správné je tedy používat pro tyto nádory označení ESS. Nádory dříve označované jako „high grade ESS“ jsou nyní řazeny do skupiny UES. Makroskopicky ESS obvykle postihuje endometrium a infiltruje myometriem. Podobně jako ESN se může jednat o nodulární tumor křehké konzistence a obvykle žlutavé barvy, častěji však je myometriem difúzně rozšířené s/bez makroskopicky patrné nádorové infiltrace. Odlišení ESS a ESN je dáno vztahem k okolnímu myometriu či přítomností angioinvasze (tato se nevyskytuje u ESN). Podle definice je ESS nádor infiltrující myometriem v rozsahu větším, než je přípustné pro ESN (tj. invaze >3 mm, nebo vícečetná invazivní ložiska <3 mm). Typická je invaze v podobě jazykovitých výběžků nádorové tkáně infiltrujících myometriem (**obr. 2**). Mikroskopicky je nádor stejně jako ESN tvořen buňkami vzhledu buněk stroma-

tu proliferativního korporálního endometria typicky s výskytem pravidelných drobných arteriol (**obr. 3**). Nádorové buňky jsou obvykle monomorfní s poměrně pravidelnými jádry. Mitózy jsou většinou nečetné v počtu do 3/10 HPF, vzácně se však vyskytují mitoticky aktivní nádory s >10 mitózami/10 HPF. V typických případech je diagnóza obvykle jednoznačná. Část nádorů však vykazuje neobvyklé rysy, které diagnostiku komplikují a často si vyžadají použití pomocných (imunohistochemických) metod. Mezi tyto neobvyklé rysy patří přítomnost hladkosvalové komponenty, diferenciace k příčně pruhované svalovině, výskyt žlázových struktur, sexcord like elementů a fibrózní/myxoidní změny (5). Kromě toho se mohou vyskytovat neobvyklé buněčné typy, jako jsou rabdoidní, fibroblastické a atypické pleomorfní bizarní buňky či buňky s epiteloidními/deciduoidními rysy (6-8). Nejčastěji se z těchto změn vyskytuje hladkosvalová diferenciace. Fokální hladkosvalová diferenciace je v endometriálních stromálních nádorech běžná, tzv. smíšené endometriální stromální a hladkosvalové nádory jsou však vzácné. V minulosti byly tyto nádory definovány jako nádory obsahující alespoň 30 % každé komponenty (9). Současná kritéria jsou méně striktní a jako smíšené nádory se označují léze, které mají signifikantní množství obou komponent. Biologická povaha těchto nádorů se řídí podle endometriální stromální složky a někteří autoři je proto označují podle této komponenty jako ESN nebo ESS s hladkosvalovou diferenciací a nikoliv jako nádory smíšené (2). Diferenciální diagnóza ESS zahrnuje další nádory z této skupiny (ESN a UES), hladkosvalové nádory, nádory z perivaskulárních epiteloidních buněk, ale i nenádorové stavy jako je adenomyóza.

Nediferencovaný endometriální sarkom (UES, undifferentiated endometrial sarcoma)

UES představuje asi 20 % endometriálních sarkomů. Jedná se o heterogenní skupinu nádorů zahrnujících monomorfní a pleomorfní variantu (2). Monomorfní varianta je tvořena buňkami, které do určité míry připomínají buňky endometriálního stromatu typické pro ESN a ESS (**obr. 4**). Nádorové buňky jsou však oproti těmto

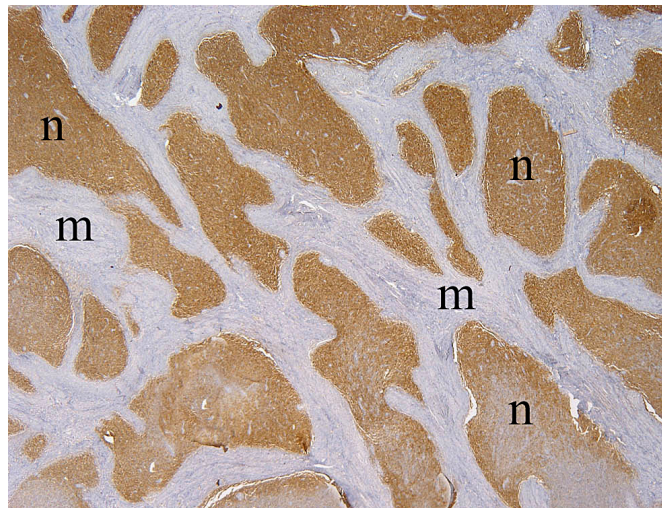


Obr. 5 Nediferencovaný endometriální sarkom, pleomorfni varianta (HE, 400x). Nádorové buňky vykazují výrazné jaderné atypie a pleomorfie.

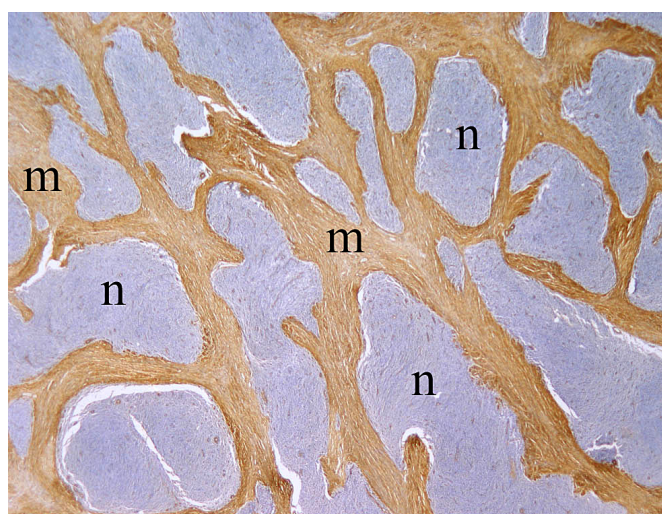
nádorům větší a mají nepravidelná jádra a obvykle četné mitózy. Pleomorfni varianta je tvořena velkými, obvykle větvenými a vzácněji epiteloidními buňkami s nepravidelnými jádry s výraznými jadernými atypiami, často s prominentními jádry a četnými mitózami (**obr. 5**). Zatímco monomorfni varianta má na morfologické, imunohistochemické i genetické úrovni vztah k ESS, pleomorfni varianta tento vztah nesdílí. Odlišení UES a ESS je často obtížné, zvláště v případě monomorfni varianty, která může mít s ESS i překryvný imunofenotyp. Obecně platí, že UES jsou nádory mitoticky aktivní obvykle s >10 mitózami/10 HPF. Samotný počet mitóz v současné době k rozlišení nestačí a je nutno hodnotit i další znaky jako je způsob invaze a cytologické rysy. Invaze je obvykle destruktivní a nádor široce prorůstá do okolního myometria. Vyskytuje se však i invaze v podobě jazykovitých výběžků nádorové tkáně do okolního myometria typická pro ESS a tento typ invaze tedy není pro low grade sarkomy specifický. Popsány jsou i případy UES (obvykle monomorfni varianty) s oblastmi charakteru ESS a ESS může tedy v některých případech přecházet do high grade nádoru (10).

Imunohistochemický profil

ESN a ESS: Imunofenotyp ESN a ESS je obdobný a odlišení těchto nádorů není na imunohistochemické úrovni možné. Nejčastěji používaný marker v diferenciální diagnostice této skupiny nádorů je CD10. Tento antigen je pozitivní u většiny nádorů (**obr. 6**), pozitivita však může být variabilní, někdy pouze fokální. Vzácně jsou tyto nádory CD10 negativní, zvláště v případě tzv. fibroblastické/myxoidní varianty. Kromě toho většina nádorů exprimuje estrogenové a progesteronové receptory a jsou pozitivní při průkazu WT-1, tyto markery jsou však pro diferenciální diagnostiku obvykle nepřínosné. Variabilní je exprese α -hladkosvalového aktinu (**obr. 7**) a desminu, difúzní silná exprese obou těchto markerů však spíše svědčí pro nádor s hladkosvalovou diferenciací. Vzácně a obvykle pouze fokálně mohou být prokázány cytokeratiny a h-caldesmon. Kromě toho byla v některých studiích u většiny endometriálních stromálních nádorů popsána jaderná exprese β -catenin, jiné práce



Obr. 6 Low grade endometriální stromální sarkom. Expresse CD10 v nádorových buňkách (20x). (n) nádor; (m) myometrium.



Obr. 7 Low grade endometriální stromální sarkom. Expresse alfa-hladkosvalového aktinu v myometriu, nádorové buňky jsou negativní (20x). (n) nádor; (m) myometrium.

to však nepotvrdily a použití tohoto markeru pro diferenciální diagnostiku mezenchymálních nádorů dělohy je tedy sporné (11). Pro využití imunohistochemických metod v diferenciální diagnostice je nutno vzít v potaz, že nádory jiné histogeneze (včetně leiomyocelulárních) mohou být CD10 pozitivní a nejedná se tedy o specifický marker endometriálních stromálních nádorů. Proto je vždy nutno provést vyšetření celého panelu protilátek zahrnujícího i hladkosvalové markery a výsledky těchto vyšetření korelovat s morfologií nádoru (12, 13). UES: Imunofenotyp monomorfni varianty UES je do určité míry překryvný s ESS a ESN. Může se vyskytovat pozitivita CD10 a méně často i hladkosvalových markerů. Estrogenové a progesteronové receptory jsou exprimovány asi u 50 % případů. Pro pleomorfni variantu je spíše typická ztráta exprese různých antigenů včetně CD10, estrogenových a progesteronových receptorů a imunofenotyp je nepříznačný.

Genetické změny

Endometriální stromální nádory (ESN i ESS) poměrně často vykazují translokaci t(7;17)(p15;q21), která vede ke vzniku fúzního genu JAZF1-JJAZ1 (14). Tuto translokaci lze detekovat i u některých nádorů spadajících do skupiny UES, pouze však u monomorfni varianty. Translokaci lze detekovat metodou PCR či FISH a u sporných případů může být nápomocná při diagnostice (15,16). Mechanismus, jakým se tato aberace případně podílí v patogenезi popsaných nádorů, je však neznámý. Kromě toho jsou u ESS popsány i další změny postihující oblast krátkého raménka chromozomu 7 (zvláště p21-p15), nejčastěji jde o vznik fúzního genu s genem PHF1 lokalizovaném na 6p21 (17).

Diskuze

Endometriální stromální nádory jsou vzácné, většinou maligní nádory, obvykle postihující tělo děložní. Jejich diagnóza je často stanovena až pooperačně. Pro staging děložních sarkomů se používá nová TNM klasifikace (18). Benigní nádory této skupiny (ESN) tvoří méně než 25 % všech endometriálních stromálních nádorů (2). ESN se ve většině případů (asi v 75 %) vyskytuje u premenopauzálních žen. Udávané věkové rozpětí je 22 - 86 let. Hlavním klinickým symptomem je abnormální děložní krvácení, často doprovázené nespecifickými abdominálními příznaky. Část pacientek může být asymptomatická a ESN představuje náhodný nálezn při hysterektomii z jiných příčin.

Většinu maligních nádorů (asi 80 %) tvoří ESS, které představují asi 0,2 % všech maligních nádorů dělohy a 10–15 % maligních mezenchymálních nádorů této oblasti (3). Současná platná WHO klasifikace nádorů ženského genitálu z roku 2003 již nepoužívá rozlišení ESS na low grade a high grade nádory, označení ESS je vyhrazeno pouze pro jejich low grade variantu (4). Nádory dříve klasifikované jako high grade ESS se v současnosti označují jako UES. ESS se vyskytuje poměrně často premenopauzálně, nejčastěji mezi 42–53 rokem. Vzácný je výskyt u mladých žen a dívek. Hlavní příznaky jsou abnormální děložní krvácení a bolesti břicha. Děloha je zvětšená, vzácně nádor polypózně prolabuje z hrdla. Klinicky obvykle nádor napodobuje submukózní leiomyomy doprovázené výrazným krvácením. Metastázy se v době diagnózy vyskytují poměrně vzácně, obvykle do lymfatických uzlin, či je přítomen rozsev v dutině břišní. Nejdůležitějšími prognostickými faktory jsou rozsah nádorového onemocnění a charakter chirurgického zákroku (fertilitu šetřící výkon versus hysterektomie s oboustrannou adnexektomií). Jedná se však o nádor s poměrně vysokým rizikem pozdní rekurence, která se podle různých sestav i u pacientek ve stádiu I pohybuje mezi 25–50 %, u pokročilejších stádií se toto riziko dále zvyšuje (19). Riziko rekurence také výrazně zvyšuje provedení pouze cílené exstirpace nádoru při snaze o provedení fertilitu šetřícího zákroku. Většina těchto pacientek má recidivu do 2 let od diagnózy. Recidivy jsou obvykle lokalizovány v oblasti pánve, mohou se však i vyskytovat metastázy na peritoneu celé dutiny břišní či v omentu. Vzdálené metastázy jsou poměrně vzácné, nejčastěji do plic. Recidivující nádory, zvláště pokud mají vysokou expresi progesteronových receptorů, mohou dobře reagovat na léčbu progestinem či inhibitory aro-

matáz (20). Pokud tyto nádory na hormonální léčbu nereagují, je v určitých případech možná radioterapie či chirurgické odstranění metastáz. Chemoterapie je však obvykle neúčinná. Jedná se o onemocnění pomalu progresující, průměrná doba přežití je u pacientek, které tomuto onemocnění nakonec podlehnou, udávána na 11 let.

UES se stejně jako ostatní nádory této skupiny nejčastěji manifestují abnormálním děložním krvácením, avšak u starších pacientek (průměrný věk 55-60 let). Poměrně často jsou tyto nádory diagnostikovány v pokročilém stádiu s extrauterinním šířením s metastázami v dutině břišní, lymfatických uzlinách či vzdálených orgánech (nejčastěji v plicích). Prognóza UES je špatná, většina pacientek diagnostikovaných v pokročilých stádiích onemocnění podlehnou. Nádory diagnostikované ve stádiu I mají prognózu lepší, i v těchto případech se však podle dostupných údajů vyskytuje recidiva u >55 % pacientek. Primární léčbou je odstranění dělohy s adnexy, systematická pánevní a paraortální lymfadenektomie u onemocnění lokalizovaného na dělohu či pouze odstranění zvětšených uzlin a metastatických ložisek, pokud jsou technicky přístupné operačnímu řešení. Většina nádorů neexprimuje hormonální receptory a hormonální léčba tedy nemá efekt. Stejně tak chemoterapie, podobně jako radioterapie, je obvykle neúčinná.

Závěrem lze konstatovat, že endometriální stromální nádory jsou poměrně vzácné, nicméně nikoliv raritní nádory, které jsou ve většině případů maligní. Současné možnosti léčby zvláště pokročilých nádorů ze skupiny ESS jsou limitované a značná část pacientek v případě recidivujících nádorů onemocnění podlehnou. Častá představa, že low grade nádory této skupiny (ESS) jsou nádory s velmi dobrou prognózou, je tedy do určité míry mylná a prognóza i u těchto nádorů závisí hlavně na stádiu onemocnění a rozsahu chirurgického zákroku. UES jsou nádory se špatnou prognózou, i pokud jsou zastíženy v časných stádiích, v pokročilých stádiích se prognóza ještě výrazně zhoršuje.

Literatura

1. Kim JY, Hong SY, Sung HJ. A case of multiple metastatic low-grade ess arising from an ovarian endometriosis. *J Gynecol Oncol.* 2009;20:122-125
2. Zaloudek C, Hendrickson MR, Soslow RA. Mesenchymal tumors of the uterus. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, eds. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract* (6th ed). New York, NY: Springer. 2011:453-527
3. Abeler VM, Røyne O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, Kristensen GB. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology.* 2009;54:355-364
4. Tavassoli FA, Devilee P (Eds.) *WHO Classification of tumours. Pathology and genetics tumours of the breast and female genital organs.* IARC Press: Lyon 2004
5. Oliva E, Young RH, Clement PB, Scully RE. Myxoid and fibrous endometrial stromal tumors of the uterus: a report of 10 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1999;18:310-319

6. Kibar Y, Aydin A, Deniz H, Balat O, Cebesoy B, Al-Nafussi A. A rare case of low-grade endometrial stromal sarcoma with myxoid differentiation and atypical bizarre cells. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008;29:397-398
7. McCluggage WG, Date A, Bharucha H, Toner PG. Endometrial stromal sarcoma with sex cord-like areas and focal rhabdoid differentiation. *Histopathology.* 1996;29:369-374
8. Oliva E, Clement PB, Young RH. Epithelioid endometrial and endometrioid stromal tumors: a report of four cases emphasizing their distinction from epithelioid smooth muscle tumors and other oxyphilic uterine and extrauterine tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 2002;21:48-55
9. Oliva E, Clement PB, Young RH, Scully RE. Mixed endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus: a clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:997-1005
10. Cheung AN, Ng WF, Chung LP, Khoo US. Mixed low grade and high grade endometrial stromal sarcoma of uterus: differences on immunohistochemistry and chromosome in situ hybridisation. *J Clin Pathol.* 1996;49:604-7
11. Jung CK, Jung JH, Lee A, et al. Diagnostic use of nuclear b-catenin expression for the assessment of endometrial stromal tumors. *Mod Pathol.* 2008;21:756-763
12. Oliva E, Young RH, Amin MB, Clement PB. An immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus: a study of 54 cases emphasizing the importance of using a panel because of overlap in immunoreactivity for individual antibodies. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:403-412
13. Baker P, Oliva E. Endometrial stromal tumours of the uterus: a practical approach using conventional morphology and ancillary techniques. *J Clin Pathol.* 2007;60:235-243
14. Dal Cin P, Aly MS, De Wever I, Moerman P, Van Den Berghe H. Endometrial stromal sarcoma t(7;17)(p15-21;q12-21) is a nonrandom chromosome change. *Cancer Genet Cytogenet.* 1992;63:43-46
15. Nucci MR, Harburger D, Koontz J, Dal Cin P, Sklar J. Molecular analysis of the JAZF1-JJAZ1 gene fusion by RT-PCR and fluorescence in situ hybridization in endometrial stromal neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:65-70
16. Oliva E, de Leval L, Soslow RA, Herens C. High frequency of JAZF1-JJAZ1 gene fusion in endometrial stromal tumors with smooth muscle differentiation by interphase FISH detection. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:1277-1284
17. Micci F, Panagopoulos I, Bjerkehagen B, Heim S. Consistent rearrangement of chromosomal band 6p21 with generation of fusion genes JAZF1/PHF1 and EPC1/PHF1 in endometrial stromal sarcoma. *Cancer Res.* 2006;66:107-12
18. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch (Eds). *International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours (7th ed).* New York: Wiley; 2009
19. Chan JK, Kawar NM, Shin JY, et al. Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Br J Cancer.* 2008;99:1210-1215
20. Chu MC, Mor G, Lim C, Zheng W, Parkash V, Schwartz PE. Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects. *Gynecol Oncol.* 2003;90:170-176