

# PROBLEMATICHE DI DIAGNOSI E TRATTAMENTO DEI TUMORI UTERINI SIMILI AI TUMORI OVARICI DEI CORDONI SESSUALI E NEOPLASIE ANALOGHE

Anna Maria Parolai<sup>1</sup>, Teresa Pusioli<sup>2</sup>, Francesco Piscioi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Ginecologia e Ostetricia, Nuovo Ospedale, Arco (TN)

<sup>2</sup>U.O. Anatomia e Istologia Patologica, Ospedale "S. Maria del Carmine", Rovereto (TN)

*Indirizzo per corrispondenza:* Dott.ssa Anna Maria Parolari

Divisione di Ginecologia e Ostetricia Ospedale di Arco (TN)

Via Fitta 19, 38062, 38062 Arco (TN) Italia

tel: +39 0464 582631; fax: +39 0464 582769; e-mail: annamaria.parolari@apss.tn.it

## ABSTRACT

Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors (UTROSCT) were first described by Clement and Scully as Group II tumors with a benign behavior distinguishing them from endometrial stromal tumors with sex cord-like elements, Group I: (ESTSCLE), which showed a propensity to metastasise. Recent WHO classification of tumors of the uterine corpus placed them in the miscellaneous category "sex cord-like tumors", without giving prognostic criteria. Immunohistochemical studies have attempted to phenotype neoplastic cells. Inhibin has been shown to be a sensitive marker for ovarian sex cord-stromal neoplasms. But negativity for the marker should not preclude a diagnosis of this group of neoplasms. CD99 appears to be a more useful marker of sex cord differentiation. Calretinin, another marker which has shown promise for sex cord stromal tumors, was detected in 67% and 87.5% Group I and Group II tumors, respectively. Calretinin was the most consistent expressed sex cord marker, but the limited number of the reported cases (11) don't give any conclusive information regarding its role. Melan-A expression was studied in 17 cases. Immunoreactivity for the marker was found in 6 of 14 type II tumors (UTROSCT), whereas no positivity was detected in the 3 type I tumors or ESTSCLE. Our conclusions indicate that UTROSCT are unusual polyphenotypic uterine neoplasms and in the absence of immunoreactivity for the markers of sex cord differentiation, at least two have to be expressed, the correct approach is to call the lesion "leiomyoma with tubuli".

**Key words:** *leiomyoma, with, tubules, indeterminate, histogenesis*

## RIASSUNTO

I tumori stromali uterini simili ai tumori a cordoni sessuali ovarici furono classificati per primi da Clement e Scully in due gruppi. Il tipo I con propensione a metastatizzare, conteneva focali aree di differenziazione tipo cordoni sessuali in stroma di tipo endometriale. Il tipo II con decorso benigno conteneva prevalentemente strutture cordoniformi reminescenti i tumori della granulosa o a cellule di Sertoli ovarici. L'ultima classificazione della WHO dei tumori del corpo uterino colloca queste neoplasie nella categoria miscelanea "sex cord-like tumors", senza dare informazioni prognostiche. L'immunofenotipo di differenziazione in cordoni sessuali è stato studiato con i seguenti marcatori: calretinina, melan-A, CD99 e inibina. In letteratura la positività per inibina è stata del 17.6% nei tumori di tipo I e del 40% nei tumori di tipo II, ma la sua negatività non dovrebbe precludere la diagnosi. La positività del CD99, riportata nella maggior parte dei tumori con differenziazione in cordoni sessuali, non è considerata specifica. La calretinina è il marker dei cordoni sessuali più espresso, (67% tipo I e 87.5% tipo II) ma il numero limitato dei casi riportati (11) non fornisce alcuna informazione conclusiva. In 17 casi l'espressione immunofenotipica di Melan-A è risultata positiva in 6 dei 14 casi tipo II, e negativa in 3 casi tipo I. In conclusione per una diagnosi corretta di tumori stromali uterini simili ai tumori a cordoni sessuali ovarici è necessaria l'espressione di almeno due marcatori immunostochimici; in caso contrario, il corretto approccio è l'uso di un termine descrittivo: "leiomioma con tubuli".

**Parole chiave:** *leiomioma, tubuli, istogenesi sconosciuta*

## SOMMARIO

I tumori stromali uterini simili ai tumori a cordoni sessuali ovarici furono classificati per primi da Clement e Scully in due gruppi. Il tipo I, con propensione a metastatizzare, conteneva focali aree di differenziazione tipo cordoni sessuali in stroma di tipo endometriale. Il tipo II, con decorso benigno, conteneva prevalentemente strutture cordoniformi reminescenti i tumori della granulosa o a cellule di

Sertoli ovarici. L'ultima classificazione della WHO dei tumori del corpo uterino colloca queste neoplasie nella categoria miscelanea "sex cord-like tumors", senza dare informazioni prognostiche. L'immunofenotipo di differenziazione in cordoni sessuali è stato studiato con i seguenti marcatori: calretinina, melan-A, CD99 e inibina. In letteratura la positività per inibina è del 17.6% nei tumori di tipo I e del 40% nei tumori di tipo II, ma la sua negatività non dovrebbe precludere la diagnosi. La positività del CD99, riportata nella mag-

gior parte dei tumori con differenziazione in cordoni sessuali, non è considerata specifica. La calretinina è il marker dei cordoni sessuali più espresso, (67% tipo I e 87.5% tipo II) ma il numero limitato dei casi riportati (11) non fornisce alcuna informazione conclusiva. In 17 casi l'espressione immunofenotipica di Melan-A è risultata positiva in 6 dei 14 casi tipo II, e negativa in 3 casi tipo I. In conclusione per una diagnosi corretta di tumori stromali uterini simili ai tumori a cordoni sessuali ovarici è necessaria l'espressione di almeno due marcatori immunoistochimici; in caso contrario, il corretto approccio è l'uso di un termine descrittivo: "leiomioma con tubuli".

## INTRODUZIONE

Dalla diagnosi istopatologica di una lesione si esige certezza sulla benignità o malignità e sulla esatta identificazione dell'istotipo nel caso di patologie maligne. Nelle resezioni complete un accurato TNM è fondamentale per un trattamento ottimale. Tali requisiti non sempre sono possibili nella diagnosi dei tumori dell'apparato genitale femminile. La rarità di alcune neoplasie incontra l'inesperienza del patologo che se non chiede la consulenza ad esperti di tale patologia può incorrere in errore. Nella recente classificazione della WHO "Tumours of the Breast and Female Genital Organs" (2003) (1) le neoplasie sono per lo più ben codificate, facilmente diagnosticabili, con prognosi sempre determinabile. Rari sono i tumori dall'evoluzione biologica incerta, di cui quelli "borderline" ovarici, sono l'esempio più conosciuto. Su altre neoplasie non sussistono chiari parametri istologici per stabilire la prognosi come nel caso dei "tumori simili dei cordoni sessuali" (sex-cord-like tumors) del corpo uterino. Il numero limitato di casi riportati, i contrastanti dati sull'immunoistochimica, la confusione della nomenclatura rendono questi tumori un enigma diagnostico con implicazioni terapeutiche di difficile soluzione. Lo scopo del presente lavoro consiste nel delineare le problematiche diagnostiche dei tumori uterini simili ai tumori ovarici dei cordoni sessuali, (tumori simili dei cordoni sessuali del corpo uterino) e di neoplasie analoghe sulla base della nostra esperienza e di una accurata revisione della letteratura.

## CASISTICA

### Caso 1. Leiomiomi con tubuli del corpo uterino.

Nel 1998 una donna di 64 anni è giunta all'attenzione del ginecologo per emorragie vaginali ripetute, non controllabili con la terapia medica. L'esame ecografico aveva evidenziato la presenza di due noduli localizzati rispettivamente a livello della parete anteriore del corpo uterino, intramurale ed adiacente all'ostio tubarico destro, diagnosticati come leiomiomi. La paziente è stata sottoposta all'ospedale di Rovereto ad isterectomia ed annessiectomia bilaterale. Sulla sezione di taglio il nodulo adiacente all'ostio tubarico destro misurava cm 1,3 x 1,2 mentre quello situato in corrispondenza della parete anteriore cm 1,2 x 1. Le due lesioni sono state inviate a due patologi molto esperti. Il primo formulò diagnosi di tumore benigno a cellule muscolari lisce con elementi simil tubulari e ghiandolari. Il secondo identificò invece una lesione descritta da Clement e Scully (2) come tumori simili dei cordoni sessuali. Come si può osservare sussiste una grande soggettività nella diagnosi di tumori stromali uterini simili ai tumori a cordoni sessuali ovarici (UTROCT). Recentemente abbiamo riesaminato il materiale istologico e indagato con i seguenti anticorpi per lo studio dei marcatori immunoistochimici: cheratine, vimentina, desmina, caldesmone, inibina, CD99, CD10, calretinina, Melan-A, recettori per progesterone ed estrogeni. I risultati hanno confermato i dati del

primo patologo evidenziando negatività per Melan-A e calretinina, positività per recettori degli estrogeni nelle cellule stromali e negatività in quelle epiteliali mentre viceversa si è osservato per i recettori del progesterone. Abbiamo formulato la diagnosi di "leiomioma con tubuli, in accordo con il primo consulente sottolineando che il secondo non aveva eseguito indagini immunoistochimiche e basando la diagnosi solo sulle caratteristiche istologiche tenendo conto della sua esperienza su questo tipo di neoplasie. Attualmente la paziente non evidenzia recidiva di malattia.

**Caso 2.** Nel gennaio 2001 una donna di 44 anni è stata sottoposta ad intervento chirurgico di miomectomia all'ospedale di Bolzano dopo riscontro occasionale di neoformazione della parete anteriore dell'utero. Sulla sezione di taglio il diametro massimo del nodulo misurava 5 cm. Il caso è stato inviato ad un patologo molto esperto che ha formulato la seguente diagnosi: *".. I agree with your diagnosis of uterine tumor resembling a sex cord tumor of the ovary (UTROSCT). The tumor cells are distributed in cords and nests resembling the architecture of an ovarian Sertoli Leydig cell tumor of intermediate differentiation. In fact, there are numerous foam cells which are probably lipid-rich admixed with the nests and cords of Sertoli-like cells."*. Successivamente questo stesso caso è stato incluso nella review di Irving et al (3) in cui fu dimostrata positività immunoistochimica per calretinina, CD99 e Melan-A (a livello delle cellule epiteliali dei cordoni sessuali) e per recettori di estrogeno e progesterone, con negatività per inibina.

## DISCUSSIONE

Al fine di stabilire criteri classificativi e prognostici affidabili è necessaria un'analisi della letteratura sulla nomenclatura, caratteristiche cliniche, macroscopiche, microscopiche, e immunoistochimiche dei "tumori simili dei cordoni sessuali" con lo scopo di formulare una nuova ipotesi classificativa in grado di stabilire non solo l'istotipo ma anche determinanti morfologici prognostici per un trattamento più adeguato.

### Classificazione

Nel 1976 Clement e Scully (2) descrissero 14 casi di "tumori uterini simili ai tumori ovarici dei cordoni sessuali" (uterine tumors resembling ovarian sex-cord tumors - UTROSCT) in donne di età compresa tra la IV e la VI decade. Il sintomo clinico di presentazione erano perdite ematiche vaginali e le indagini clinico strumentali consentivano di evidenziare un utero aumentato di volume, come per la presenza di leiomiomi. Le neoplasie furono suddivise in due gruppi sulla base della relativa proporzione delle due componenti del tumore. Una era riferita ad un quadro proliferativo simile ai cordoni sessuali ovarici e l'altra, mesenchimale, era composta da cellule stromali endometriali. Il gruppo I era costituito da 6 casi con lesioni identiche ai tumori stromali endometriali, da cui differivano per la presenza di focolai di strutture simil-epiteliali, analoghe a quelle osservate nei tumori dei cordoni sessuali ovarici. Tali aree erano composte, nella casistica di Clement e Scully, da cordoni, trabecole, nidi e tubuli di cellule simil epiteliali, con presenza di corpi eosinofili, simili a quelli di Call-Exner in uno caso. Cinque delle sei pazienti del Gruppo I avevano un follow-up post-operatorio variabile da 22 mesi a 15 anni e i due autori osservarono recidive pelviche in tre casi. I tumori del Gruppo II differivano da quelli del Gruppo I per il quadro proliferativo predominante o esclusivo simile ai tumori ovarici dei cordoni sessuali. Le neoplasie del Gruppo II evidenziarono un comportamento benigno, con assenza di recidive, in un periodo di follow-up variabile da 4 mesi a 7 anni. Scully e Clement ritennero che

tumori simili fossero già stati descritti in precedenza come neoplasie delle cellule della granulosa o tumori "plessiformi" dell'utero e ipotizzarono un'origine dalle cellule stromali endometriali. La diagnosi si basava esclusivamente su preparati istologici, colorati con ematosilina-eosina, in assenza di indagini immunostochimiche in grado di stabilire con certezza il fenotipo delle due componenti neoplastiche. Successivamente alla descrizione originale di Clement e Scully sono stati pubblicati numerosi lavori riguardanti singoli tumori o piccole casistiche, con lo scopo di stabilire, con markers immunoistochimici, il fenotipo dei due elementi proliferativi, in particolare delle strutture simil ghiandolari e tubulari istologicamente ripetitive del quadro istologico dei tumori ovarici dei cordoni sessuali. In questi studi, si riportano terminologie diverse per neoplasie riferibili ai due Gruppi I e II, con confusione nella nomenclatura e classificazione. Fukunaga e coll., (4) McCluggage e coll. (5), classificano tumori uterini quali il "sarcoma endometriale stromale con differenziazione simile ai cordoni sessuali ovarici" come lesioni con caratteristiche istologiche ed evoluzione clinica riferibili ai tumori del Gruppo I di Clement e Scully. Irving e coll. (3) classificano i tumori descritti dai due autori precedenti con terminologie diverse. Le neoplasie del Gruppo I sono denominate tumori stromali endometriali con minore componente di elementi simili ai cordoni sessuali (endometrial stromal tumors with minor sex-cord-like elements) (ESTSCLE), mantenendo il termine UTROSCTs esclusivamente per le neoplasie del II Gruppo. Negli studi di Krishnamurthy (6) e di Oliva, (7) le neoplasie esaminate vengono classificate secondo i criteri di Clement e Scully. Nel 1991 nel terzo fascicolo della III serie degli "Atlas of Tumor Pathology", pubblicato dal Armed Forces Institute of Pathology (Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease) (8) Silverberg e Kurman classificano nel gruppo "tumori miscellanea" gli UTROSCTs originariamente descritti da Clement e Scully come "tumori simili dei cordoni sessuali" (sex-cord-like tumors). Tali autori riportano le caratteristiche istologiche di Clement e Scully, senza specificarne la distinzione nei due gruppi I e II. Riassumono inoltre le conoscenze immunoistochimiche fino allora note e pongono una raccomandazione diagnostica vincolante. Per poter formulare la diagnosi di "sex cord-like tumors", dal momento che neoplasie stromali endometriali e muscolari lisce dell'utero possono contenere focale differenziazione simile ai cordoni sessuali, è necessario eseguire un esame seriato della lesione in modo da stabilire se l'entità di tale fenotipo focale sia sufficiente da considerarlo vera componente tumorale. Silverberg e Kurman ritengono che il comportamento clinico di questi tumori debba essere considerato imprevedibile e di conseguenza considerati potenzialmente maligni. Tale affermazione è condivisa da Motiwala e coll. che considerano gli UTROSCTs tumori a basso potenziale di malignità con possibilità di sviluppo di recidive in circa il 15% dei casi in un periodo variabile dai 2 ai 12 anni dopo isterectomia. L'evoluzione sfavorevole viene riferita all'invasione vascolare, linfatica, rottura del perimetrio, predominanza della componente stromale ed atipia citologica. Neppure la recente classificazione della WHO (2003) ha chiarito in modo definitivo tutte le caratteristiche morfologiche ed evolutive di questi tumori. Infatti gli UTROSCTs del lavoro originale di Clement e Scully sono riportati come "tumori simili dei cordoni sessuali" (sex-cord-like tumors) in accordo con la terminologia di Silverberg e Kurman. La descrizione istopatologica di Nogales e Tavassoli nella classificazione della WHO afferma testualmente: "these are diagnosed only when they are not found within otherwise classical endometriale stromal or smooth muscle tumours". Tale specificazione descrittiva, già riportata da Silverberg e Kurman, pone problemi diagnostici nel caso di sospette neoplasie del gruppo I di Clement e Scully, quando la

componente simulante i cordoni sessuali è molto limitata, situata in una proliferazione simil-stromale o muscolare liscia, poco circoscritta e difficilmente classificabile come "neofornata". Il quadro istopatologico delineato da Nogales e Tavassoli descrive gli elementi dei cordoni sessuali come trabecole e noduli o singole cellule isolate con citoplasma talora luteinizzato o schiumoso, istologicamente ed immunoistochimicamente identico alle cellule ovariche producenti steroidi. Nella classificazione della WHO è necessaria per fare diagnosi una intensa positività per l'alfa-inibina, calretinina, CD99, una frequente immunoreattività per le citocheratine, vimentina, actina muscolare liscia ed occasionalmente per l'antigene epiteliale di membrana (EMA). Le cellule sono considerate capaci di secernere ormoni. La classificazione della WHO non fa alcun riferimento all'evoluzione clinica delle neoplasie né formula criteri per stabilirne la prognosi. Successivamente nella descrizione di casi singoli si aggiunge confusione alla classificazione della WHO di questi tumori. Nella singola neoplasia riportata da Oztekin e coll (9,10) gli UTROSCTs vengono classificati come un "istotipo di neoplasie stromali endometriali e tumori ad esse correlate" complicando ulteriormente la nomenclatura della WHO.

#### Caratteristiche cliniche

Gli UTROSCTs insorgono in donne di età compresa tra i 40 e i 60 anni con età media attorno ai 50 anni. I sintomi principali sono perdite ematiche o dolore pelvico. La maggior parte delle pazienti presentano utero aumentato di volume o masse uterine palpabili. Sono stati descritti da Oztekin e coll. (9) casi insorti in pazienti con uso di Tamoxifene in seguito a mastectomia per carcinoma mammario.

#### Caratteristiche macroscopiche

Nel lavoro originale Clement e Scully correlano direttamente l'aspetto macroscopico con la distinzione nei due gruppi a diversa prognosi. Le neoplasie del Gruppo I sono descritte come masse ampie, poco circoscritte. I tumori del Gruppo II sono singoli, ben circoscritti, di colorito variabile dal marrone al giallo con diametro da 4 a 10 cm. Sorge tuttavia il dubbio che tali peculiarità macroscopiche siano state dagli autori enfatizzate conoscendo il quadro istologico.

Dall'analisi dei casi riportati in letteratura le caratteristiche macroscopiche non sono specifiche simulando lesioni usuali come leiomiomi o polipi. Nei cinque casi riportati da Irving (3), la maggior parte dei tumori erano masse nodulari sottomucose o polipoidi intracavitarie o sottosierose, localizzate nel fondo uterino con diametro massimo variabile dai 3 ai 14 cm. Dei 7 UTROSCTs descritti da Krishnamurthy (6), solo di tre tumori vengono riportate le caratteristiche macroscopiche, come noduli ben circoscritti del miometrio, delle dimensioni rispettivamente di cm. 1,7 x 1,1 e cm. 1,8 x 1,1 di due lesioni, mentre una neoplasia consisteva di un nodulo non capsulato, di colorito marrone, interessante l'endometrio e il miometrio, con diametro massimo di cm. 0,8. Nella classificazione della WHO l'aspetto macroscopico non è descritto, mentre Silverberg e Kurman descrivono uterine sex-cord-like tumors in uteri generalmente aumentati di volume, contenenti masse miometriali variabili in diametro dai 3 ai 18 cm., generalmente solide e circoscritte, occasionalmente cistiche. I due autori riportano le superfici di taglio variabili nel colorito più spesso biancastro e sottolineano la mancanza di consistenza compatta e di aspetto vorticoso, propri del leiomioma.

#### Caratteristiche microscopiche

La componente simile a cordoni sessuali è descritta da Clement e Scully, come pure nei lavori successivi, come strutture tubulari, cordoni solidi, nidi cellulari e filiere di cellule rotonde. La quantità di ci-

toplasma varia da scarsa ad abbondante con talora elevato contenuto lipidico (figura 1).

Sulla presenza di elementi con differenziazione tipo cellule di Leydig i dati sono contrastanti. Silverberg e Kurman (8) negano la loro presenza mentre Irving e coll. (3) affermano che in tutti i cinque casi da loro esaminati erano presenti nidi di cellule a citoplasma eosinofilo simili a quelle di Leydig, indistinguibili da quelle presenti nei tumori ovarici a cellule di Sertoli-Leydig. Cellule stromali intensamente eosinofile come pure cellule schiumose sono state riportate. Il grado di atipia e la presenza di mitosi variano se i tumori sono classificati come gruppo I o II. La componente stromale è simile a tessuto muscolare liscio o a stroma endometriale neoformati, e non ad aree di tali tessuti preesistenti intrappolate dalla proliferazione simile ai cordoni sessuali.

### ***Immunofenotipo delle componenti tumorali***

#### ***Componente proliferativa simile ai cordoni sessuali***

Nella descrizione originale dei 14 casi di Clement e Scully non erano disponibili markers immunostochimici in grado di stabilire l'immunofenotipo delle due componenti. I successivi lavori hanno ricercato specifici marcatori in grado di documentare "l'intuizione" di Clement e Scully che, pur in assenza di tale ausilio diagnostico, sulla base della somiglianza istologica del quadro proliferativo con tumori simili ovarici avevano definito la componente simil-epiteliale simile ai cordoni sessuali ovarici. In tutti gli studi successivi sia nella descrizione di casi singoli sia di casistiche poco numerose i marcatori immunostochimici usati sono stati quelli utilizzati nello studio dei tumori ovarici, dello

stroma e dei cordoni sessuali.

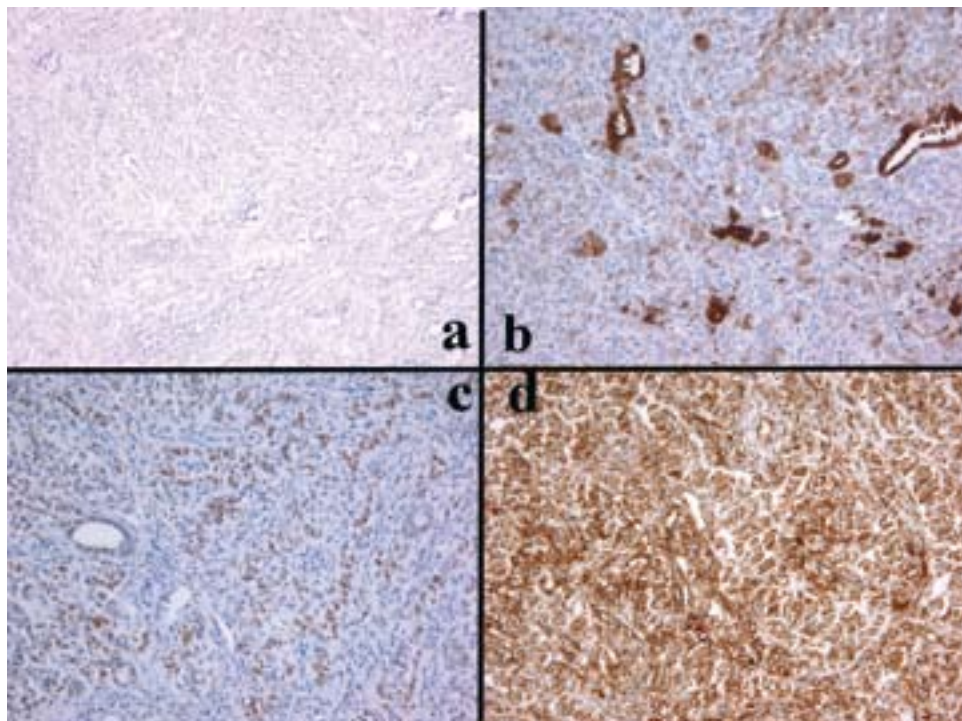
L'inibina (figura 1a) è stato certamente il marcatore più utilizzato, nello studio del fenotipo della componente simile ai cordoni sessuali degli UTROCTs, (10) sulla base dei risultati ottenuti nell'analisi dei tumori ovarici simili (11). L'inibina è un ormone prodotto dalle cellule della granulosa dell'ovaio sano che inibisce la produzione di FSH. Oltre che nei tumori dello stroma e dei cordoni sessuali ovarici (12) e testicolari (13), l'inibina è stata evidenziata nei tumori cortico surrenalici (14), gonadici e nel tessuto trofoblastico (15). Riopel e coll. (16) hanno dimostrato che l'espressione dell'inibina in assenza di EMA costituisce un reperto sensibile e specifico per la diagnosi dei tumori dello stroma e dei cordoni sessuali dell'ovaio. Kommos e coll. (11), hanno esaminato 203 tumori ovarici o lesioni simil tumorali e concluso che l'espressione dell'inibina può essere utile nella diagnosi differenziale fra tumori dei cordoni sessuali ovarici positivi per tale marker nei confronti di neoplasie morfologicamente simili ma negative. Irving e coll. (3), pur limitando lo studio a cinque casi, concludono che l'immunoreattività delle cellule neoplastiche anche se ristretta a soli due marcatori di differenziazione dei cordoni sessuali, tra cui i più frequenti, l'inibina e il CD99, dimostra che gli UTROCTs sono neoplasie polifenotipiche con vera differenziazione dei cordoni sessuali. Questi studi dimostrerebbero che, se presente, l'inibina si può considerare un marker certamente sensibile, indicativo anche se non patognomonico di differenziazione dei cordoni sessuali e di conseguenza sufficiente per diagnosi di UTROCTs (6). Da un' analisi complessiva dei casi descritti in letteratura l'uso di tale marcatore

negli UTROCTs è stato purtroppo deludente rispetto alle aspettative derivanti dai risultati riscontrati nello studio delle neoplasie ovariche simili. Infatti su 17 casi riportati (3, 7, 10, 17-21) in letteratura del tipo I secondo la classificazione di Clement e Scully solo tre erano positivi per l'inibina e su 30 del gruppo II erano positivi 12.

Da quanto emerge in letteratura nello studio di tumori ovarici simili, il CD99 è stato testato in numerosi lavori di singoli o limitate casistiche di UTROCTs. Il CD99 (013; p3032; MIC2) è stato usato soprattutto per la diagnosi di sarcoma di Ewing/tumori neuroectodermici periferici a piccole cellule (PNET), ma è stato evidenziato inoltre in un'ampia varietà di neoplasie (linfoma linfoblastico, rhabdomyosarcoma, retinoblastoma, tumori a piccole cellule rotonde dell'infanzia, ependimoma, tumore fibroso solitario, sarcoma sinoviale, tumori neuroendocrini, tumori ovarici delle cellule della granulosa) (22, 23). È stato inoltre evidenziato negli elementi dei cordoni sessuali ovarici e nei tumori da essi derivati (24). Pur considerando la notevole percentuale dei casi negativi, la positività per CD99 può essere considerata conclusiva di differenziazione dei cordoni sessuali delle aree simil ghiandolari presenti in casi con qua-

### **Figura 1.**

- a) Caso 1. Leiomioma con tubuli del corpo uterino. Il tumore evidenzia due componenti: elementi simil-ghiandolari e prevalente componente stromale muscolare liscia. (ematossilina-eosina, 100x)
- b) Caso 2. Tumore uterino simile ai tumori dei cordoni sessuali ovarico. Positività per la calretinina.
- c) Caso 2. Tumore uterino simile ai tumori dei cordoni sessuali ovarico. Positività per i recettori degli estrogeni.
- d) Caso 1. Leiomioma con tubuli del corpo uterino. Diffusa positività per l'actina muscolare liscia.



dro istologico tipo UTROSCTs (3). La diversa immunoreattività per tale marker dipende dall'appartenenza della neoplasia ai sottogruppi I e II. Infatti nello stabilire l'immunofenotipo dei cordoni sessuali nella componente proliferativa che simula UTROSCTs il CD99 ha dato positività nei 26 dei 30 casi riportati in letteratura di tipo II, ma solo in 5 dei 17 casi del tipo I (3, 6, 7, 10, 18-20, 24). Sulla base di questi reperti, inibina e CD99 mostrano una positività di gran lunga più elevata negli UTROSCTs di gruppo II, correlata alla maggiore rappresentatività della componente simile ai cordoni sessuali. Di conseguenza tale immunoreattività può assumere un valore prognostico indicante un comportamento clinico benigno.

La calretinina (figura 1b) è un marcatore dei tumori dello stroma e dei cordoni sessuali dell'ovaio (3). È espressa da vari tipi di cellule mesoteliali, epiteliali e stromali. È presente nelle cellule della teca interna, nelle cellule ilari, nell'epitelio di superficie dell'ovaio, anche nei casi inibina negativi. (7, 15, 17, 25-27). L'uso più noto della calretinina è nella diagnosi differenziale tra mesotelioma e adenocarcinoma polmonare (28). Tuttavia è stata evidenziata in carcinomi di altri organi (29), nel sarcoma sinoviale (30), negli adamantinomi (31) e nei mixomi cardiaci (32), nella maggior parte dei tumori a cellule della granulosa e dei fibromi-tecomi (25, 26, 33). Negli UTROSCTs è stata studiata in solo 11 casi (3, 20, 21), con positività in due su tre del tipo I e 7 su 8 del tipo II. Dato il numero esiguo di neoplasie esaminate non si possono trarre conclusioni pur osservando che, come l'inibina ed il CD99, la calretinina è espressa nella stragrande maggioranza dei tumori di tipo II ossia ad evoluzione benigna.

Lo studio del Melan-A è purtroppo limitato a soli 17 casi di UTROSCTs con assenza in quelli di tipo I e presenza in 6 su 14 (43%) nel tipo II. L'uso di questo marker immunostochimico può essere sorprendente dato che si tratta di un marker associato a melanociti che sono un bersaglio dei linfociti T citotossici (34); l'utilizzo iniziale nell'identificazione dei melanomi è stato successivamente esteso agli angiomiolipomi, ai tumori della guaina dei nervi periferici (35) a cellule secernenti steroidi come pure a quelli della corteccia surrenalica (36). È stato ritenuto che l'espressione della Melan-A sia compatibile con la presenza di cellule secernenti steroidi e che indirettamente dimostri la natura gonadica specializzata stromale (6), l'immunofenotipo dei cordoni sessuali e pertanto possa essere considerato come un possibile marcatore di differenziazione degli elementi simili ai cordoni sessuali. Ulteriori studi sono però necessari per il limitato numero dei casi esaminati.

L'immunoreattività per i recettori per estrogeni e progestinici (figura 1c) è compatibile con una derivazione dei tumori dallo stroma e dai

cordoni sessuali (37). Tuttavia questi marcatori sono stati raramente usati e conclusioni sul loro valore diagnostico sono difficili da trarre. In conclusione, i markers immunostochimici più affidabili per tipizzare il fenotipo dei cordoni sessuali negli UTROSCTs sono: l'inibina, CD99, calretinina, Melan-A, e più recentemente i recettori per estrogeni e progestinici. I risultati sono discordanti purtroppo deludenti rispetto a quanto evidenziato per gli stessi markers immunostochimici nei tumori ovarici analoghi. La presenza di tali marcatori dovrebbe essere ritenuta conclusiva di differenziazione dei cordoni sessuali, mentre in presenza di un solo marcatore tale immunofenotipo si può considerare "compatibile". La mancanza totale di tutti questi marcatori non dovrebbe consentire di porre diagnosi di UTROSCT bensì di leiomioma o nodulo stromale con strutture simil ghiandolari e tubuli, indipendentemente dalla estensione delle due componenti.

#### Componente proliferativa stromale

Lo studio immunostochimico della componente stromale ha evidenziato positività per la desmina, la calponina (positiva in sei dei sette UTROSCT di Oliva e coll. (7)) e vimentina (figura 1d) indicative della natura muscolare liscia di tale componente stromale.

## CONCLUSIONI

Dall'analisi della evoluzione classificativa e terminologica si evince che la descrizione nella classificazione della WHO dei "tumori simili ai cordoni sessuali" è insufficiente, in quanto non fornisce alcun criterio prognostico e pone il clinico di fronte ad un dilemma nel trattamento. Tale denominazione deve essere accompagnata dalla suddivisione nei gruppi I o II sulla base della descrizione originale di Scully e Clement. La diagnosi può essere formulata solo quando il quadro proliferativo simile ai cordoni sessuali esprime almeno due dei seguenti markers: inibina, CD99, calretinina, Melan-A. In caso di immunoreattività positiva per un solo marker la diagnosi può essere "compatibile" ma non conclusiva. L'espressione dei vari marcatori deve essere specificata e quantificata come "diffusa" o "focale". Si deve riportare nel referto istologico: la necrosi (se presente o assente), l'indice mitotico, l'invasione vascolare (se presente o assente), le caratteristiche dei margini del tumore (se circoscritto o infiltrativo). In assenza di marcatori immunostochimici si deve formulare la diagnosi di leiomioma con tubuli, dato che la componente stromale rappresenta differenziazione muscolare liscia del tumore e non miometrio infiltrato dalla neoplasia.

## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization classification of tumours. *Pathology & Genetics, Tumours of the Breast and Female Genital Organs*, Edited by Fattaneh A. Tavassoli & Peter Devilee, IARC Press, Lyon, 2003
2. 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
3. Irving JA, Carinelli S, Prat J. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors are polyphenotypic neoplasms with true sex cord differentiation. *Modern Pathology* 2006; 19: 17-24
4. 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: 412-15
5. McCluggage WG, Date A, Bharucha H et al. Endometrial stromal sarcoma with sex-cord like areas and focal rhabdoid differentiation. *Histopathology* 1996; 29: 369-74
6. Krishnamurthy S, Jungbluth AA, Busam KJ et al. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors have an immunohenotype consistent with true sex cord differentiation. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1078-82
7. Oliva E, Young R, Amin M et al. 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 (4): 403-12

8. Silverberg SG, Kurman RJ. *Tumors of the Uterine Corpus and Gestational Trophoblastic Disease. Atlas of tumor Pathology Third Series Fascicle 3. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C. 1991*
9. Oztekin O, Soyulu F, Yigit S et al. *Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumors in a patient using tamoxifen: report of a case and review of literature. Int J Gynecol Cancer 2006; 16: 1685-97*
10. Baker RJ, Hildebrandt RH, Rouse RV et al. *Inhibin and CD99 (MIC2) expression in uterine stromal neoplasms with sex cord like elements. Hum Pathol 1999; 30: 671-79*
11. Kommoss F, Oliva E, Bhan K et al. *Inhibin expression in ovarian tumors and tumor like lesions: an immunohistochemical study. Mod Pathol 1998 Jul; 11(7): 656-64*
12. Costa MJ, Ames PF, Walls J et al. *Inhibin immunohistochemistry applied to ovarian neoplasms: a novel, effective, diagnostic tool. Hum Pathol 1997; 28: 1247-4*
13. Iczkowski KA, E, Bostwick DG, Roche PC et al. *Inhibin A is a sensitive and specific marker for testicular sex cord- stromal tumors. Mod Pathol 1998; 11: 774-79*
14. Jorda M, De MB, Nadji M. *Calretinin and inhibin are useful in separating adrenocortical neoplasms from pheochromocytomas. Appl Immuno MOL Morphol 2002; 10: 67-70*
15. Kommoss F, Schmidt D, Coerdet W et al. *Immunohistochemical expression analysis of inhibin-alpha and-beta subunits in partial and complete moles, trophoblastic tumors, and endometrial deciduas. Int J Gynecol Pathol 2001; 20: 380-85*
16. Riopel MA, Perlman EJ, Seidman JE et al. *Inhibin and epithelial membrane antigen immunohistochemistry assist in the diagnosis of sex cord stromal tumors and provide clues to the histogenesis of hypercalcemic small cell carcinoma. Int J Gynecol Pathol 1998; 17: 46-53*
17. McCluggage WG. *Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumours: immunohistochemical evidence for true sex cord differentiation. Histopathology 1999; 34: 375-76*
18. Hauptmann S, Nadjari B, Kraus J et al. *Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor—a case report and review of the literature. Virchows Arch 2001; 439: 97-101*
19. Suzuki C, Matsumoto T, Fukunaga M et al. *Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors producing parathyroid hormone-related protein of the uterine cervix. Pathol Int 2002; 52: 164-68*
20. Nogales FF, Isaac MA. *Functioning uterine sex cord tumour. Histopathology 2002; 41: 277-79*
21. Kabbani W, Deavers MT, Malpica A et al. *Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor: report of a case mimicking cervical adenocarcinoma. Int J Gynecol Pathol 2003; 22: 297-302*
22. Folpe AL, Hill CE, Parham DM et al. *Immunohistochemical detection of Fli-1 protein expression: a study of 132 round cell tumors with emphasis on CD99-positive mimics of Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor. Am. J Surg Pathol 2000; 24: 1657-62*
23. Stevenson AJ, Chatten J, Bertoni F, et al. *CD99 (p30/32 MIC2) neuroectodermal/Ewing's sarcoma antigen as an immunohistochemical marker: review of more than 600 tumors and the literature experience. Appl Immunohistochem 1994; 2: 231-40*
24. Loo KT, Leung AK, Chan JK. *Immunohistochemical staining of ovarian granulosa cell tumors with MIC2 antibody. Histopathology 1995; 27: 388-90*
25. Movahedi-Lankarani S, Kurman RJ. *Calretinin a more sensitive but less specific marker than a-inhibin for ovarian sex cord stromal neoplasms. An immunohistochemical study of 215 cases. Am J Surg Pathol 2002; 26: 1477-83*
26. Cao QJ, Jones JG, Li M. *Expression of calretinin in human ovary, testis and ovarian sex-cord-stromal tumors. Int J Gynecol Pathol 2001; 20: 346-52*
27. Deavers MT, Malpica A, Liu J, et al. *Ovarian sex cord-stromal tumors: an immunohistochemical study including a comparison of calretinin with inhibin. Mod Pathol 2003; 16: 584-90*
28. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M. *Expression of calretinin, thrombomodulin, keratin 5, and mesothelin in lung carcinomas of different types:: an immunohistochemical analysis of 596 tumors in comparison with epithelioid mesotheliomas of the pleura. Am J Surg Pathol 2003; 27: 150-58*
29. Gotzov V, Wintergerst ES, Musy JP, et al. *Selective distribution of calretinin in adenocarcinomas of the human colon and adjacent tissues. Am J Surg Pathol 1999; 23: 701-11*
30. Miettinen M, Limom J, Niezabitowski A, et al. *Calretinin and other mesothelioma markers in synovial sarcoma: analysis of antigenic similarities and differences with malignant mesothelioma. Am J Surg Pathol 2001; 25: 610-17*
31. Altini M, Coleman H, Dogliosi CM et al. *Calretinin expression in ameloblastomas. Histopathology 2000; 37: 27-32*
32. Terracciano LM, Mhawech P, Suess K, et al.. *Calretinin as a marker for cardiac myxoma, diagnostic and histogenetic considerations. Am J Clin Pathol 2000; 114: 754-59*
33. McCluggage WG, Maxwell P. *Immunohistochemical staining for calretinin is useful in the diagnosis of ovarian sex-cord-stromal tumors. Histopathology 2001; 38: 403-08*
34. Jungbluth AA, Busam KJ, Gerald WL et al. *A103: An anti-melanin A monoclonal antibody for the detection of malignant melanoma in paraffin embedded tissues. Am J Surg Pathol 1998; 22: 595-602*
35. Fetsch PA, Fetsch JF, Marcinola FM et al. *Comparison of melanoma antigen recognized by T cells (MART-1) to HMB-45: additional evidence to support a common lineage for angiomylipoma, lymphangiomyomatosis and clear cell sugar tumors. Mod Pathol 1998; 11: 699-703*
36. Busam KJ, Iversen K, Coplan KA et al. *Immunoreactivity for A103, and antibody to Melan-A (Mart-1), in adrenocortical and other steroid tumors. Am J Surg Pathol 1998; 22: 57-63*
37. Sabini G, Chumas JC, Mann WJ. *Steroid hormone receptors in endometrial stromal sarcomas. A biochemical and immunohistochemical study. Am J Clin Pathol 1992; 97: 381-6*