

PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Tumoraciones mesenquimales de músculo liso uterino de potencial incierto: revisión anatomo-patológica y pronóstica de un caso clínico

María Artola Pérez de Azanza ^{a,*}, Leyre Navarro Echeverría ^a,
Eva Tejerina González ^b e Ignacio Cristóbal García ^a

^a Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital La Zarzuela, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital La Zarzuela, Madrid, España

Recibido el 12 de junio de 2012; aceptado el 25 de octubre de 2012

Disponible en Internet el 29 de marzo de 2013

PALABRAS CLAVE

Tumoraciones mesenquimales de músculo liso uterino de potencial incierto; Leiomiomas atípicos; Sarcoma uterino; Mioma uterino

Resumen Los STUMPs (tumoraciones mesenquimales de músculo liso uterino de potencial incierto) son tumoraciones infrecuentes, que pertenecen a las tumoraciones mesenquimales de músculo liso uterino. Estas tumoraciones no pueden definirse ni como totalmente benignas ni malignas.

Presentamos un caso clínico de una paciente de 27 años que consultó por sensación de plenitud, aumento del perímetro abdominal y polaquiuria de 6 meses de evolución. Ecográficamente se visualizó una masa intramural-subserosa de 9 cm en fondo uterino, con sospecha de degeneración hialina, que fue extirpada quirúrgicamente. El estudio anatomo-patológico reveló el diagnóstico de tumoración muscular lisa de potencial maligno incierto, variante epiteloide.

Conclusión: Los STUMPs se diagnostican anatomo-patológicamente, siendo este proceso complejo y requiriendo, en gran número de ocasiones, técnicas inmunohistoquímicas para conseguir

un diagnóstico y pronóstico más preciso. El tratamiento es quirúrgico, pudiendo realizar una hysterectomía o bien, siendo más conservadores, la exéresis de la tumoración, ya que la mayoría tienen un comportamiento benigno.

© 2012 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Uterine smooth-muscle tumors of uncertain malignant potential; Atypical leiomyoma; Uterine sarcoma; Uterine fibroids

Uterine smooth-muscle tumors of uncertain malignant potential: histopathological findings and outcome in a clinical case

Abstract Uterine smooth-muscle tumours with unusual growth patterns represent an histologically heterogeneous and uncommon group of uterine smooth-muscle tumours that cannot be diagnosed as either benign or malignant. We report the case of a 27-year-old woman who consulted for a 6-month history of bladder fullness sensation, abdominal distension and polaquiuria. Transvaginal ultrasound showed a 9cm intramural mass at the uterine fundus that was surgically

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: artola.perezdeazanza@gmail.com (M. Artola Pérez de Azanza).

excised. The anatomopathological diagnosis of uterine smooth-muscle tumour with growth pattern, epithelioid variant, was reported.

Conclusions: The diagnosis of uterine smooth-muscle tumours may create great challenges for the pathologist who classifies these tumours by their histological features. The immunohistochemical staining may be helpful to establish their behaviour and prognosis. The clinical management remains a dilemma and surgical treatment of choice has not been well defined, due to their uncertain clinical behaviour. Most of these tumours have a benign clinical course but these patients should receive long-term follow-up.

© 2012 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las tumoraciones mesenquimales de músculo liso uterino abarcan gran variedad de neoplasias; entre ellas se encuentran los leiomiomas, las tumoraciones mesenquimales de músculo liso de malignidad incierta (STUMP) y sus subtipos, y los leiomiosarcomas. Su diagnóstico suele ser sencillo, pero ciertos tumores, como los STUMP, son todo un reto para el patólogo; de ahí que se haya propuesto un estudio inmunohistoquímico para dilucidar su comportamiento y pronóstico. Actualmente la OMS clasifica los STUMP como aquellas tumoraciones mesenquimales de músculo liso uterino que no pueden definirse ni como totalmente benignas ni malignas.

Aun siendo tumores infrecuentes y de pronóstico incierto, se llevan estudiando desde hace años, como muestran Bell et al.¹ en el estudio clinicopatológico de 213 casos. Debido a que el comportamiento de este tipo de tumores es impreciso, es importante realizar un seguimiento estrecho, aunque según la literatura, la mayoría tiene un curso benigno.

Caso clínico

Se trata de una paciente de 27 años, de raza blanca, que consultó por sensación de plenitud, aumento del perímetro abdominal y, ocasionalmente, polaquiuria de 6 meses de evolución.

No tenía antecedentes médicos reseñables, salvo una amigdalectomía y alérgica a macrólidos (josamina). Antecedentes ginecoobstétricos: diagnosticada de mioma, no gestaciones.

En la exploración ginecológica se detectó un útero aumentado de tamaño en anteverosflexión, con cérvix de nulípara cerrado y formado, no doloroso a la palpación. No se palpaba afección anexial. Exploración no dolorosa.

Se realizó una ecografía vaginal y abdominal en la que se objetivaba un útero en anteverosflexión, con un endometrio en fase proliferativa. Se visualizó un nódulo intramural subseroso de 9 cm de diámetro en el fondo uterino, con áreas anecoicas en su interior, indicativo de mioma con degeneración hialina o grasa en su porción más central. Ambos ovarios se visualizaban de tamaño y ecoestructura normales, sin líquido libre en el espacio de Douglas.

Con el diagnóstico presuntivo de mioma de 9 cm de tamaño en fondo uterino, se decide realizar la exéresis de la tumoración debido a la edad de la paciente y los deseos genésicos.

Se realiza una ecografía previa al ingreso, objetivando un crecimiento del mioma de 3-4 cm en las últimas 4 semanas, siendo su diámetro de 12 cm.

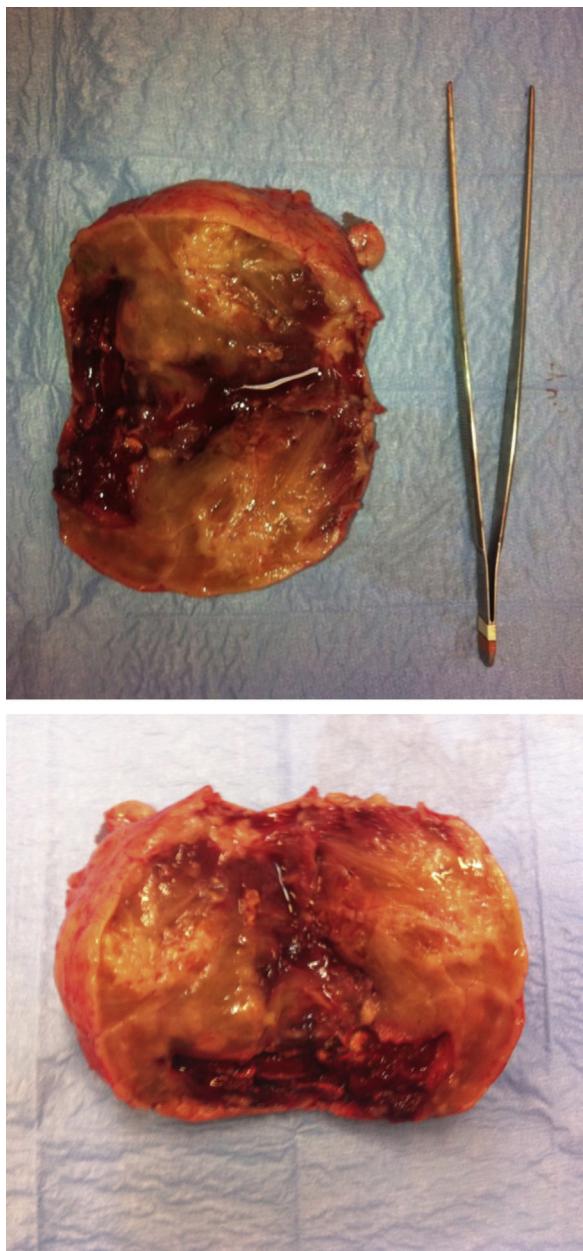
Tras el estudio preoperatorio normal, la paciente ingresa en nuestro hospital para cirugía. Se realizó una miomectomía por laparotomía, mediante incisión de Pfannenstiel y reparación uterina con puntos sueltos, sin apertura de cavidad durante el procedimiento. Peritonización visceral, revisión de hemostasia y lavado de la cavidad.

Se extrajo una tumoración de contorno nodular de 120 × 90 × 80 mm y de 384 g de peso, de fondo uterino de consistencia carnosa, que al corte estaba constituida por tejido blanco-rosado de aspecto fasciculado, con áreas más blandas de apariencia gelatinosa en las que existían zonas de degeneración quística junto con áreas de aspecto hemorrágico. No se identificaron áreas de necrosis macroscópicamente (figs. 1 y 2).

El estudio anatomicopatológico reveló la presencia de una proliferación de células musculares lisas de potencial maligno indeterminado o incierto, variante epitelioide.

Tras la inclusión de múltiples secciones histológicas de la tumoración, se observa una proliferación de estirpe mesenquimal, de alta densidad celular, constituida por elementos de morfología tanto fusiforme como más poligonal, dotadas de núcleos aumentados de tamaño, pleomorfos, con núcleo prominente y citoplasmas acidófilos, algunos de contorno globuloso y aspecto fibrilar que da a la célula apariencia «seudoganglionaria» (figs. 3 y 4). Las células se disponen en fascículos paralelos y entrecruzados, generando agregado nodulares y se acompañan de una profusa red de vasos sanguíneos de calibre pequeño y mediano, algunos de pared muscularizada (fig. 5). Se identifican células dotadas de núcleos grandes, poliglobulados, pizarros e hiperchromáticos que, aunque presentes de forma salpicada, son identificables en todos los cortes histológicos, en número significativo. En las anomalías citológicas descritas, el recuento mitótico máximo, realizado en todas las secciones histológicas examinadas, oscila entre 2 y 10 figuras de mitosis por campos de gran aumento (fm/cga). Se observan imágenes ocasionales de picnosis y cariorrexis nuclear. La neoplasia muestra zonas de degeneración mixoide del estroma, con formación de pequeñas cavidades quísticas, así como áreas hemorrágicas, pero no se identifica en ninguno de los cortes áreas de necrosis coagulativa franca. Muestra además buena delimitación del miometrio circundante. No se observan imágenes de invasión linfovascular.

Al existir una relación entre la sobreexpresión de p16 y p53 y el comportamiento biológico de estos tumores, se realizó un estudio inmunohistoquímico de ambos marcadores². Se



Figuras 1 y 2 Aspecto macroscópico del tumor una vez reseado y abierto, mostrando tructos fibrosos y áreas de consistencia gelatinosa, junto con áreas de aspecto hemorrágico.

observó expresión de p53 en un 5% de las células neoplásicas (fig. 6), observándose inmunorreactividad parcheada focal para p16 (fig. 7), considerándose ambas negativas, debido a su tinción de intensidad débil.

Además, se realizó estudio de la sobreexpresión de los receptores de estrógenos y progesterona, mostrando ambos una positividad difusa.

Al alta, la paciente se encuentra asintomática, con anemia leve que requirió tratamiento con hierro por vía oral.

Actualmente, tras 10 meses desde la intervención, la paciente se encuentra asintomática, con revisiones semestrales, mostrando en la última una radiografía de tórax sin alteraciones, y exploración y ecografía ginecológica sin alteraciones.

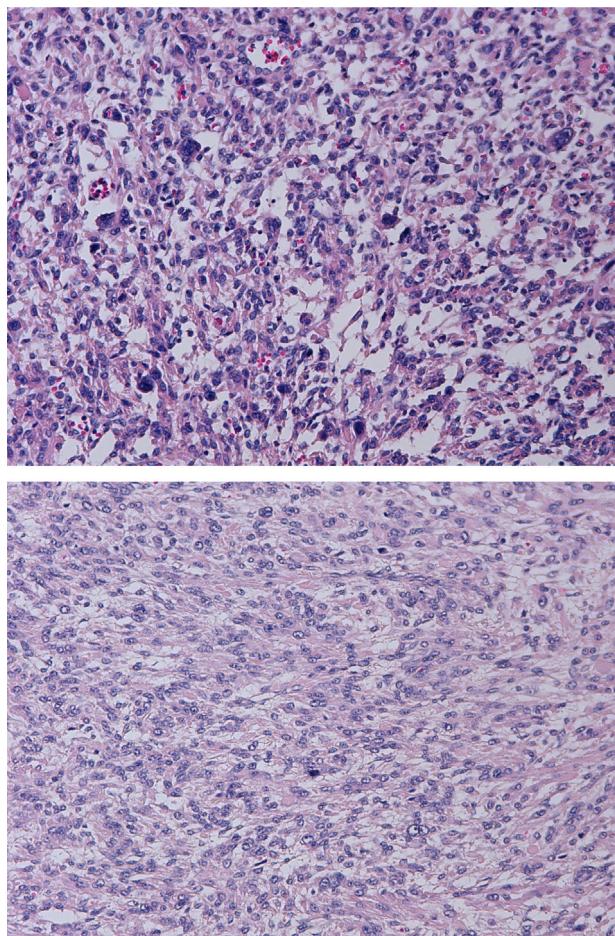


Figura 3 Proliferación de estirpe mesenquimal, de alta densidad celular, constituida por elementos de morfología tanto fusiforme como más poligonal («epitelioide»).

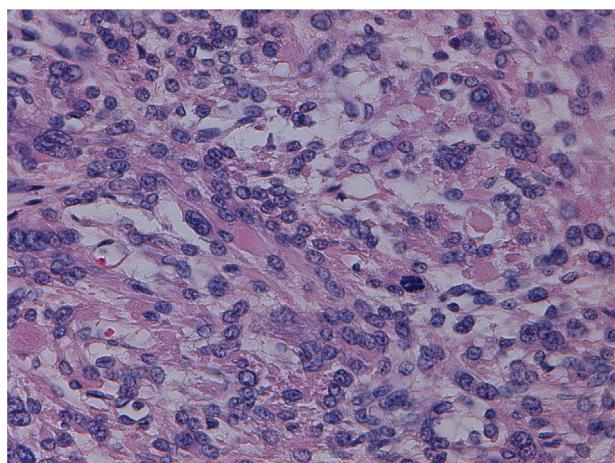


Figura 4 Proliferación celular a mayor aumento en la que se objetivan células dotadas de núcleo aumentado de tamaño, pleomorfos, con núcleo prominente y citoplasmas acidófilos, de estirpe mesenquimal.

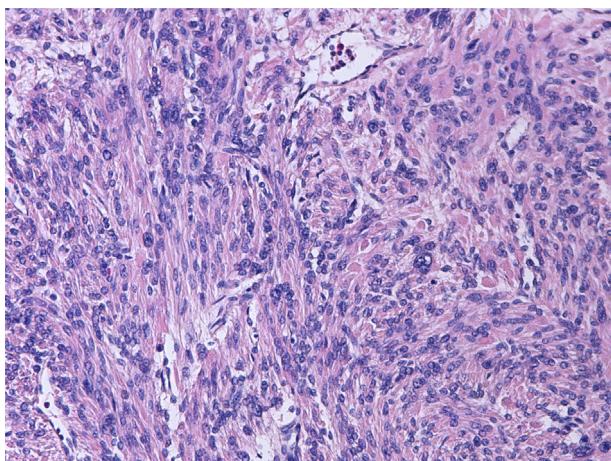


Figura 5 Las células se disponen en fascículos paralelos y entrecruzados generando agregado nodulares y se acompañan de una profusa red de vasos sanguíneos de calibre pequeño y mediano, algunos de pared muscularizada.

Discusión

Las tumoraciones mesenquimales de músculo liso uterino son las tumoraciones más frecuentes en el tracto genital femenino. Dentro de estas tumoraciones encontramos las que se definen como histológicamente benignas, malignas y otras que son tumoraciones mesenquimales de músculo liso uterino de significado incierto, que serán aquellas que no podamos clasificarlas en ninguno de los 2 grupos anteriores.

El diagnóstico de este tipo de tumoraciones es anatomo-patológico y se basa en el recuento mitótico, la presencia de atipia (focal o difusa, leve, moderada o intensa) y la presencia o ausencia de áreas de necrosis coagulativa y en la morfología celular (fusiforme o epitelioide) de la tumoración^{3,4}.

El recuento mitótico (RM) se define como el número de fm por 10 cga. La atipia puede ser «significativa» (atipia entre moderada y severa) y «no significativa» (ausente o leve)⁵. La presencia de áreas de necrosis coagulativa es habitual en

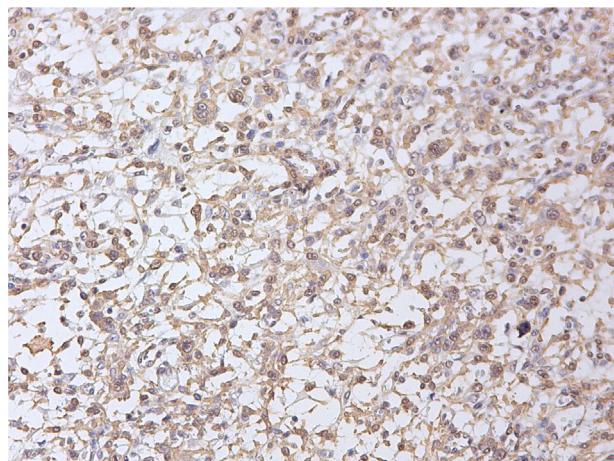


Figura 7 Inmunorreactividad parcheada focal para p16.

tumores malignos y constituye un importante dato predictivo de comportamiento biológico agresivo. Se caracteriza por una transición abrupta entre las células viables y un área de necrosis⁶⁻⁹. Finalmente, algunos tumores de músculo liso pueden mostrar diferenciación epitelioide o mixoide; estas son más habituales en tumores de comportamiento biológico agresivo o incierto, lo que obliga a un exhaustivo examen de la tumoración a fin de confirmar o descartar su posible malignidad.

De esta manera, podremos definir los leiomiomas como aquellas tumoraciones macroscópicamente sólidas, de consistencia elástica, de límites netos que microscópicamente muestran recuentos menores de 5 fm/10 cga y carecen de necrosis coagulativa y de atipia, y los leiomiosarcomas como tumoraciones con 2 o más de las siguientes características: RM > 10 mitosis/cga, presencia de necrosis coagulativa y/o de atipia citológica difusa. La necrosis coagulativa tumoral es indicativa de la malignidad en la mayoría de los casos, aunque algunos autores también hablan de la clara relación de la atipia severa con la malignidad.

Por todo ello, las tumoraciones que no cumplen criterios de inclusión en los 2 grupos anteriores las clasificaremos como STUMP. Bell et al.¹ subdividieron este último grupo en distintos subtipos:

- Leiomioma con atipia, pero con limitada experiencia (atypical leiomyoma with limited experience): aquel con atipia focal severa, < 20mf/10 cga y sin necrosis celular coagulativa;
- Leiomioma atípico con bajo riesgo de recurrencia (atypical leiomyoma, low risk of recurrence): aquel con atipia difusa moderada-severa, < 10 mf/10 cga y sin necrosis celular coagulativa;
- Leiomioma con RM incrementado pero baja LE (mitotically active leiomyoma, limited experience): aquel sin atipia, > 20 fm/10 cga y sin necrosis celular coagulativa;
- Tumor de músculo liso con bajo potencial maligno (smooth muscle tumor of low malignant potential): aquel con atipia leve o sin atipia con < 10 mf/10 cga y necrosis coagulativa.

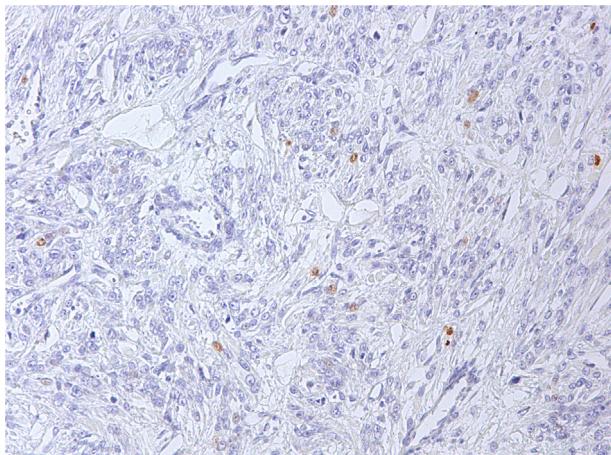


Figura 6 Se observó expresión de p53 en un 5% de las células neoplásicas.

Algunos estudios apuntan a que la evaluación combinada de sobreexpresión de p53 y p16 puede ser útil para identificar, entre los STUMP, aquellas tumoraciones de comportamiento

biológico más agresivo. Parece por ello aconsejable realizar en estas neoplasias, técnicas inmunohistoquímicas complementarias, especialmente en aquellas tumoraciones de difícil clasificación, siendo los más fiables la medición del índice de proliferación (IP) con MIB-1 (ki67) y la sobreexpresión de p53 y p16. No obstante, los datos son escasos y ciertos autores, como Chen y Yang¹⁰, demuestran en su estudio superponibilidad en los resultados inmunohistoquímico frente a p16 y p53 en el caso de los leiomiosarcomas, leiomomas atípicos y STUMP. Por ello, el estudio inmunohistoquímico debe interpretarse con cautela. Múltiples estudios sugieren además que el perfil inmunohistoquímico de los STUMP está mucho más próximo a los leiomomas que a los leiomiosarcomas¹¹⁻¹³.

La expresión de receptores de estrógenos y progesterona puede ser de ayuda a la hora del diagnóstico diferencial. Se ha descrito que la pérdida de expresión de los receptores de progesterona ocurre en la mayoría de los leiomiosarcomas, mientras que no sucede lo mismo en los STUMP⁶. De hecho, la expresión de los receptores hormonales (estrógenos y progesterona) suele estar conservada en los STUMP, independientemente de su comportamiento biológico, por lo que estos marcadores no son útiles para subclasificar a los STUMP como de alto o bajo riesgo.

Algunos autores demuestran correlación estadísticamente significativa del IP con MIB-1 con el STUMP, aunque más baja que la observada en los leiomiosarcomas. Otros concluyen que el IP no estima de forma real la actividad mitótica en los STUMP ni sus variantes, pero sí en los leiomiosarcomas. En un estudio reciente, Mayerhofer et al.¹⁴ detectaron expresión significativa de Ki-67 en el 50% de los tejidos incluidos en parafina de 20 pacientes con leiomiosarcoma uterino, pero solo en el 8% de los 25 casos de leiomomas y en ninguno de los 22 casos de STUMP. La diferencia respecto al índice de expresión de Ki-67 entre los leiomiosarcomas y los STUMP, y los leiomiosarcomas y los leiomomas fue altamente significativa ($p = 0,0001$ y $p = 0,002$, respectivamente).

La sobreexpresión de p16 se observa más frecuentemente en los leiomiosarcomas que en los STUMP y en estos mayor expresión que en los leiomomas, en los que se han descrito casos con expresión de p16 pero de manera focal y no difusa. También se ha observado mayor frecuencia de recidiva en aquellos STUMP en los que p16 está sobreexpresada de manera difusa en el tejido neoplásico¹⁵⁻¹⁷.

Con respecto a la sobreexpresión de p53, una de las alteraciones genéticas más frecuentes en la carcinogénesis y asociada con comportamiento biológico más agresivo, los resultados en tumoraciones de músculo liso son variables; su sobreexpresión es menos frecuente que la de p16. La sobreexpresión de p53 en leiomiosarcomas oscila entre el 13 y el 56,6%, según las series¹⁸. En los STUMP se ha observado la existencia de correlación entre la expresión nuclear intensa en > 50% de las células tumorales y un curso clínico más agresivo.

Se puede decir, de manera global, que el estudio inmunohistoquímico de ciertos marcadores en las neoplasias de músculo liso puede ser de ayuda a la hora de prever un comportamiento maligno. La combinación de la sobreexpresión de p53 y p16 puede ayudar a identificar los STUMP clínicamente más agresivos o con mayor riesgo de recidiva, siendo de ayuda para su diagnóstico diferencial con los leiomiosarcomas^{19,20}, sin olvidar que la base del diagnóstico

es el estudio de las características morfológicas del tumor con la técnica convencional de hematoxilina- eosina.

No existen guías clínicas sobre el manejo clínico de este tipo de tumores puesto que los STUMP son tumores poco frecuentes y de difícil clasificación debido a la incertidumbre sobre su potencial maligno. De hecho, la mayoría de los leiomiosarcomas son neoplasias surgidas de novo y no el resultado de una transformación de tumor benigno a maligno²¹.

Uno de los problemas es que la mayoría de los STUMP son clasificados prequirúrgicamente como tumores con bajo riesgo de malignidad, como en el caso aquí presentado. De hecho, aunque prequirúrgicamente estuviesen clasificados como STUMP, sería difícil decidir la radicalidad de la cirugía.

Finalmente, incluso el manejo es difícil, aun ya teniendo el diagnóstico postoperatorio, debido a que el curso de este tipo de tumores es muy dispar.

Muchos autores abogan por la vía conservadora (extirpación quirúrgica) y un seguimiento apropiado y meticuloso semestral o anualmente, incluyendo revisión ginecológica y al menos una vez al año: radiografía de tórax (por su proximidad biológica a los sarcomas uterinos), ecografía pélvica (ginecológica), tomografía computarizada o resonancia magnética.

En mujeres en las que el diagnóstico fue posquirúrgico tras una miomectomía y no tienen deseos genésicos, deberemos proponerles una histerectomía, puesto que este tipo de tumores pueden recidivar. En aquellas que tenían deseos genésicos, se han descrito gestaciones exitosas tras la miomectomía, pero estas pacientes deben estar bien informadas de la posibilidad de recidiva y deben seguir una vigilancia exhaustiva²².

Puesto que no se han visto diferencias significativas en cuanto al pronóstico y la supervivencia entre un tratamiento u otro, se puede decir que es válido desde una tumorectomía hasta una histerectomía con doble anexectomía.

Los datos pronósticos son controvertidos y no uniformes. Es de gran dificultad interpretar las tasas de recidiva debido a que los casos descritos son escasos y la definición de STUMP es muy variable. Si bien es un hecho establecido que tienen mejor pronóstico, menores tasas de recidiva y más tardíamente que los leiomiosarcomas, su potencial biológico continúa siendo incierto; se han descrito casos de diseminación hematogena y linfática muchos años después de la extirpación quirúrgica inicial²³⁻²⁵.

En la serie de Peters et al.,²⁶ que constaba de 15 pacientes diagnosticadas y tratadas de STUMP y 32 pacientes de leiomiosarcoma, las tasas de recidiva fueron del 28 y el 66%, respectivamente, sin especificar el tipo histológico de la misma. La supervivencia a los 5 años para los STUMP fue del 92% y la de los leiomiosarcomas del 40%²⁷.

En la serie de Berreta et al.²⁸ de 3 casos, uno metastatizó en pulmón a los 9 años tras seguimiento.

Por todo ello, estas pacientes deben tener un seguimiento estrecho, independientemente al tratamiento realizado, aunque hay que tener en cuenta que la mayoría de ellos tienen un curso benigno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol.* 1994;18:535–58.
2. Kurman RJ, Norris HJ. Mesenchymal tumors of the uterus. VI. Epithelioid smooth muscle tumors including leiomyoblastoma and clear-cell leiomyoma. *Cancer.* 1976;37:1853–65.
3. Al-Nafussi A. Uterine smooth-muscle tumours: practical approach to diagnosis. *Curr Diagn Pathol.* 2004;10:140–56.
4. Mulayim N, Gucer F. Tumores borderline de músculo liso del útero. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2006;33:171–81.
5. Hendrickson MR, Longacre TA, Kempson RL. En: Mills SE, Cartes D, Greenson JK, et al., editors. *The uterine corpus.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 2435–42.
6. Ip PP, Cheung AN, Clement PB. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): a clinicopathologic analysis of 16 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:992–1005.
7. Norris HJ, Hilliard GD, Irey NS. Hemorrhagic cellular leiomyomas (apoptotic leiomyoma) of the uterus associated with pregnancy and oral contraceptives. *Int J Gynecol Pathol.* 1988;7:212–24.
8. Myles JL, Har WR. Apoptotic leiomyomas of the uterus: a clinicopathologic study of five distinctive hemorrhagic leiomyomas associated with oral contraceptive usage. *Am J Surg Pathol.* 1958;9:798–805.
9. Ip PP, Cheung AN. Pathology of uterine leiomyosarcomas and smooth muscle tumors of uncertain malignant potential. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25:691–704.
10. Chen L, Yang B. Immunohistochemical analysis of p16, p53, and Ki-67 expression in uterine smooth muscle tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27:323–6.
11. Mittal K, Demopoulos RI. MIB-1 (Ki-67), p53, estrogen receptor, and progesterone receptor expression in uterine smooth muscle tumors. *Hum Pathol.* 2001;32:984–7.
12. Bodner K, Bodner-Adler B, Kimberger O, Czerwenka K, Mayerhofer K. Estrogen and progesterone receptor expression in patients with uterine smooth muscle tumors. *Fertil Steril.* 2004;81:1062–6.
13. Bodner-Adler B, Nathe A, Bodner K, Czerwenka K, Kimberger O, Leodolter S, et al. Expression of thrombospondin 1 (TSP 1) in patients with uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical study. *Gynecol Oncol.* 2006;103:186–9.
14. Mayerhofer K, Lozanov P, Bodner K, Bodner-Adler B, Kimberger O, Czerwenka K. Ki-67 expression in patients with uterine leiomyomas, uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP) and uterine leiomyosarcomas (LMS). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:1085–8.
15. Bodner-Adler B, Bodner K, Czerwenka K, Kimberger O, Leodolter S, Mayerhofer K. Expression of p16 protein in patients with uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical analysis. *Gynecol Oncol.* 2005;96:62–6.
16. Ünver NU, Acikalin MF, Öner Ü, Ciftci E, Ozalp SS, Colak E. Differential expression of P16 and P21 in benign and malignant uterine smooth muscle tumors. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284:483–90.
17. Atkins KA, Arronte N, Darus CJ, Rice LW. The use of p16 in enhancing the histologic classification of uterine smooth muscle tumors. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:98–102.
18. O'Neill CJ, McCullage WG. p16 expression in the female genital tract and its value in diagnosis. *Adv Anat Pathol.* 2006;13:8–15.
19. Koivisto-Korander R, Butzow R, Koivisto AM, Leminne A. Immunohistochemical studies on uterine carcinosarcoma, leiomyosarcoma, and endometrial stromal sarcoma: expression and prognostic importance of ten different markers. *Tumour Biol.* 2011;32:451–9.
20. Layfield LJ, Liu K, Dodge R, Barsky SH. Uterine smooth muscle tumors: utility of classification by proliferation, ploidy, and prognostic markers versus traditional histopathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:221–7.
21. Guntupalli SR, Ramirez PT, Anderson ML, Milam MR, Bodurka DC, Malpica A. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: a retrospective analysis. *Gynecol Oncol.* 2009;113:324–6.
22. Ng JS, Han A, Chew SH, Low J. A clinicopathologic study of uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP). *Ann Acad Med Singapore.* 2010;39:625–8.
23. Shapiro A, Ferenczy A, Turcotte R, Bruchim I, Gotlieb WH. Uterine smooth-muscle tumor of uncertain malignant potential metastasizing to the humerus as a high-grade leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2004;94:818–20.
24. Urdampilleta AE, Arrue Gabilondo M, Rivero Torrejón B, Ruiz E, Oyarzabal Urkiola A, Murgiondo de Saracho A, et al. Leiomyosarcoma retroperitoneal tras tumor de músculo liso de potencial maligno incierto. *Prog Obstet Ginecol.* 2009;52:524–8.
25. Hye SW, Hoo GC, Kyungji L. Retroperitoneal smooth muscle tumor of uncertain malignant potential after hysterectomy: a case report. *J Med Case Rep.* 2011;5:214.
26. Peters III WA, Howard DR, Andersen WA, Figge DC. Uterine smooth-muscle tumors of uncertain malignant potential. *Obstet Gynecol.* 1994;83:1015–20.
27. Sánchez-Jiménez JM, Pérez-Sánchez C, Silvaa V, Melchorc A, Muñoz L. Tumor mixto de la estroma endometrial y del músculo liso: recurrencia atípica. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 2006;33:230–3.
28. Berretta R, Rolla M, Merisio C, Giordano G, Nardelli GB. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: a three-case report. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18:1121–6.