



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



CASO CLÍNICO

Tumores mesenquimales de músculo liso de potencial maligno incierto (STUMP): revisión de un caso clínico

M. Guzmán Muñoz^a, V. García-Pineda^a, F. Aranz^a, E. Martínez-Gómez^{a,*},
C. Díez-Corral^b y Á. Zapico^a

^a Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

Recibido el 26 de enero de 2011; aceptado el 12 de mayo de 2011

Disponible en Internet el 3 de agosto de 2011

PALABRAS CLAVE

STUMP;
Tumores mesenquimales de
músculo liso uterino
de potencial de
malignidad incierta;
Tumores
uterinos

Resumen Las tumores mesenquimales de músculo liso uterino de potencial de malignidad incierta son hallazgos poco frecuentes en la clínica habitual. La Organización Mundial de la Salud los definió como aquellos tumores uterinos de músculo liso que no podían ser histológicamente clasificados como benignos o malignos. Presentamos un caso clínico de una mujer de 41 años, que consultó por aumento del perímetro abdominal y dolor en la región abdominal. Se solicitaron pruebas de imagen, que pusieron de manifiesto la presencia de una gran masa abdominal (20 cm). Ante tales hallazgos, se realizó exéresis quirúrgica de la tumoración y posterior histerectomía. El estudio anatomopatológico reveló el diagnóstico de tumoración muscular lisa de bajo grado de malignidad de potencial maligno incierto. Actualmente, la paciente se encuentra asintomática.

Conclusión: Las tumores mesenquimales de músculo liso uterino de potencial de malignidad incierta son poco frecuentes. Su diagnóstico anatomopatológico es complicado y por ello varios estudios exponen técnicas de inmunohistoquímica que ayudan a esclarecer el diagnóstico definitivo. Algunos autores los clasifican según sus características histológicas, basándose en éstas para establecer el comportamiento y pronóstico de estos tumores. El tratamiento quirúrgico de elección no está definido y el seguimiento ha de ser estrecho por el riesgo de recurrencia existente.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

STUMP;
Uterine smooth
muscle tumors of
uncertain malignant
potential;
Uterine tumors

Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential: a clinical case review

Abstract Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP) are rare findings in routine clinical practice. STUMP are defined by The World Health Organization as tumors that cannot be histologically diagnosed as benign or malignant.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emartinezgo@sego.es (E. Martínez-Gómez).

We present the case of a 41-year-old woman who consulted for abdominal distension and pain. Imaging tests showed the presence of a large abdominal mass (20 cm). The mass was surgically excised followed by hysterectomy. The histopathological diagnosis was uterine STUMP of low-grade malignancy. The patient is currently asymptomatic.

Conclusion: STUMP are rare. Pathological diagnosis is difficult and several studies describe immunohistochemical techniques that could help to confirm the final diagnosis. Some authors classify these tumors by their histological features, which are then used to establish their behavior and prognosis. The surgical treatment of choice has not been defined and close follow-up must be performed due to the risk of recurrence.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las tumoraciones mesenquimales del músculo liso uterino comprenden una gran variedad de neoplasias, tanto benignas como malignas. Éstas engloban leiomiomas y sus subtipos, tumoraciones mesenquimales de músculo liso de potencial maligno incierto (*smooth muscle tumors of uncertain malignant potential* o STUMP) y leiomiosarcomas. La clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud indica que un tumor mesenquimal uterino que no puede ser inequívocamente diagnosticado histológicamente como benigno o maligno se ha de clasificar como STUMP.

Los STUMP representan un grupo heterogéneo de tumores infrecuentes que han sido objeto de pocos estudios. Estas tumoraciones suponen un desafío para el facultativo por su comportamiento incierto aunque, según la literatura, la mayoría de ellos tiene un curso clínico benigno y un tratamiento satisfactorio con miomectomía o histerectomía¹. El diagnóstico histopatológico también resulta difícil y por ello, recientemente, se ha propuesto el estudio inmunohistoquímico como un método útil y adyuvante al anterior para conseguir un diagnóstico definitivo.

Caso clínico

Presentamos a una paciente de 41 años, de raza blanca, que consultó por aumento del perímetro abdominal y dolor tipo pinchazo. Se solicitó una ecografía abdominal que puso de manifiesto una masa abdominal de 20 cm. Como antecedentes personales presentaba quistectomía ovárica por laparotomía media a los 16 años, apendicectomía y un parto eutócico. En la exploración ginecológica se detectó un útero aumentado de tamaño, similar a 18 semanas de gestación, lateralizado a la derecha y fijo. Los anejos no eran palpables. Se realizó ecografía complementaria que fue informada como masa heterogénea de 226 × 121 × 230 mm dependiente de fondo y canto uterino izquierdo, sugestivo de mioma subseroso. Los anejos se visualizaban normales. Ante tales hallazgos ecográficos se realizó una TAC abdominal que confirmó la imagen descrita anteriormente. Con el diagnóstico de mioma uterino gigante, se decidió realizar histerectomía con anexectomía unilateral o bilateral en función de los hallazgos quirúrgicos por laparotomía media. Tras su ingreso en la Unidad de Ginecología del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, se operó a la paciente por laparotomía infraumbilical y supraumbilical, en la que se objetivó una tumoración pediculada, dependiente del

cuerno uterino izquierdo de 350 × 300 mm, anejo izquierdo con pequeño quiste endometriósico y trompas normales. Se realizó tumorectomía y se remitió la pieza para estudio anatomopatológico. A continuación, se practicó histerectomía total, conservando anejos. En el anejo izquierdo se identificó un pequeño quiste, realizándose quistectomía. El estudio anatomopatológico reveló la presencia de una proliferación mesenquimal fusocelular en fascículos entrecruzados compuesta por células de citoplasma eosinófilo y núcleo alargado de borde romo prácticamente carentes de atipias; se visualizaron áreas de hialinización y otras de aspecto plexiforme compuesta por células redondeadas, con un único foco de necrosis coagulativa y tasa mitótica de 1/10HPF (*high power fields*). Todo lo anterior fue compatible con el diagnóstico de STUMP. Actualmente tras 10 meses desde la intervención, la paciente se encuentra asintomática, con revisiones regladas cada 6 meses.

Discusión

Los tumores mesenquimales de célula muscular lisa son el tipo más común de neoplasia uterina y engloban un conjunto muy amplio de distintos subtipos histológicos, entre los que se encuentran los tumores mesenquimales de célula muscular lisa de potencial maligno incierto. Éstos representan una subcategoría pobremente definida de los tumores uterinos de célula muscular lisa. Aunque la gran mayoría de estas tumoraciones mesenquimales son neoplasias benignas, algunas muestran características atípicas o patrones de crecimiento que obligan a hacer el diagnóstico diferencial con el leiomiosarcoma o con tumores del estroma endometrial².

La Organización Mundial de la Salud clasificó estos tumores como un grado intermedio entre los leiomiomas benignos y los sarcomas malignos. Si los criterios histológicos de malignidad no están claramente definidos porque el tipo de necrosis o el índice mitótico es ambiguo y el tumor tampoco puede ser clasificado de mioma benigno, éste debe de ser clasificado de STUMP. Comparado con los sarcomas, tienen mejor pronóstico pero su potencial biológico es incierto, ya que la diseminación linfática y hematológica del tumor es posible hasta muchos años después^{1,3}.

Una forma para diagnosticarlos es por exclusión, al no poder ser clasificados en otras de las categorías que engloban los tumores uterinos de célula muscular lisa (STUMP). El diagnóstico anatomopatológico de lesiones benignas y malignas en los tumores uterinos de músculo liso se basa en la combinación de varios criterios: atipia celular, índice

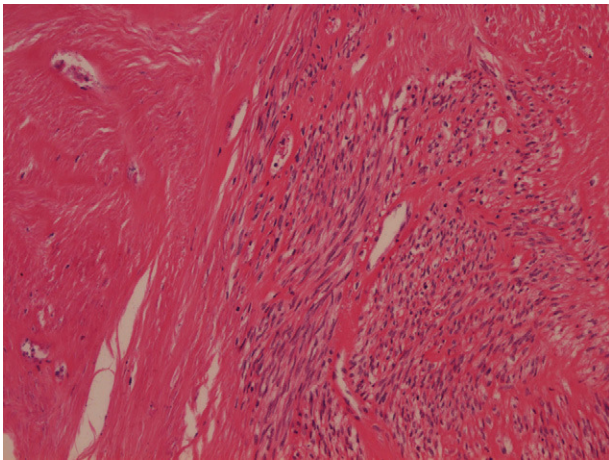


Figura 1 Áreas normales y áreas de necrosis. Hematoxilina-eosina, 20x.

mitótico y presencia o ausencia de necrosis en las células tumorales. El diagnóstico de malignidad (leiomyosarcoma) incluye al menos dos de los siguientes criterios: atipia citológica difusa, necrosis tumoral y $\geq 10 \text{ MF}/10 \text{ HPF}$ (*mitotic figures* contadas en HPF) y el diagnóstico de benignidad (leiomioma) se caracteriza por ausencia de atipia y necrosis tumoral y $\leq 4 \text{ MF}/10 \text{ HPF}$. Algunas variantes de leiomioma incluyen > 5 y $< 19 \text{ MF}/10 \text{ HPF}$ (leiomioma mitóticamente activo) o atipia citológica sin necrosis tumoral y $< 10 \text{ MF}/10 \text{ HPF}$ (leiomioma atípico); aquellas lesiones que no cumplen estas características se clasifican como STUMP⁴.

En las publicaciones previas de Bell et al se propuso que los tumores de células musculares lisas que cumplan alguno de los siguientes criterios deben ser diagnosticados como STUMP: 1) tumores con necrosis celular, sin atipias y con un índice mitótico menor de 10 mitosis por campo (fig. 1); 2) tumores con atipias difusas, sin necrosis celular y un índice mitótico menor de 10 mitosis por campo; 3) tumores sin necrosis celular, sin atipia y con un índice mitótico mayor de 20 mitosis por campo (fig. 2); 4) celularidad y un índice mitótico mayor de 4 por campo (fig. 3); 5) Márgenes irregulares o invasión vascular en la periferia del tumor⁵.

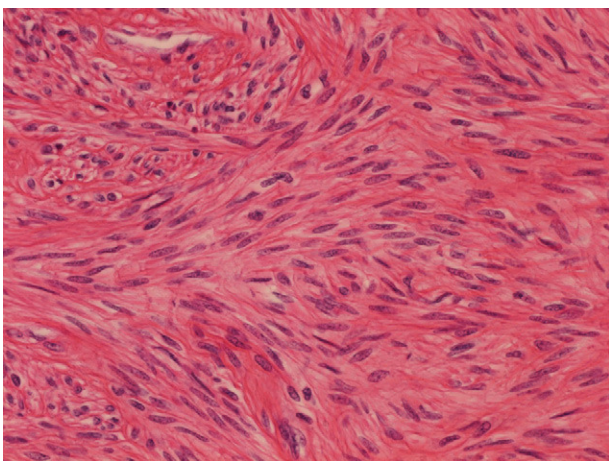


Figura 2 Zona de celularidad normal, sin atipia. Hematoxilina-eosina, 40x.

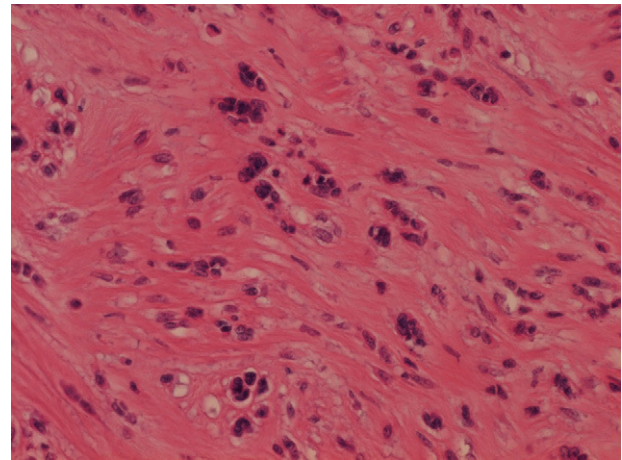


Figura 3 Zona de pleomorfismo celular. Hematoxilina-eosina, 40x.

Según los estudios previos, anteriormente mencionados, de Bell et al, los STUMP fueron clasificados en los siguientes subgrupos en función de las características histopatológicas: 1) *atypical leiomyoma with limited experience* que contiene atipia citológica severa y focal, $< 20 \text{ MF}/10 \text{ HPF}$ y ausencia de necrosis de células tumorales; 2) *atypical leiomyoma with low risk of recurrence* que incluye atipia citológica moderada-severa y difusa, $< 10 \text{ MF}/10 \text{ HPF}$ y ausencia de necrosis de células tumorales; 3) *smooth muscle tumors of low malignant potential* con necrosis de células tumorales, $< 10 \text{ MF}/10 \text{ HPF}$ y atipia celular ligera o ausente^{1,6}. Generalmente la combinación de un índice mitótico de $10 \text{ MF}/10 \text{ HPF}$, atipia citológica difusa y necrosis coagulativa tumoral se asocia con metástasis. La presencia de necrosis tumoral es un hallazgo importante dado que está presente en el 80% de los leiomyosarcomas. En ausencia de necrosis tumoral, el factor que determina la conducta en tumores con atipia focal, multifocal o difusa es el índice mitótico donde los más clínicamente agresivos son aquellos que constan de $> 10 \text{ MF}/10 \text{ HPF}$. Bell et al establecen que los tumores con esta atipia y $< 10 \text{ MF}/10 \text{ HPF}$ son *atypical leiomyoma with low risk of recurrence* dado que sólo hubo recurrencia en uno de sus 46 casos¹.

El recuento de mitosis celulares resulta dificultoso por la presencia de núcleos picnóticos que pueden llevar a error. Se ha demostrado que existe una fuerte correlación entre la fosforilación de la histona H3 y la organización mitótica cromosómica, por ello el anticuerpo antifosfohistona H3 (anti-PHH3) podría representar un marcador específico de mitosis. Dada la importancia de lograr un correcto índice mitótico se ha demostrado que el uso del anti-PHH3 facilita la rápida y correcta identificación de figuras mitóticas en algunos tipos de tumores, siempre en colaboración con el recuento convencional con H&E⁷.

El diagnóstico inmunohistoquímico ha demostrado ser eficaz en el diagnóstico de benignidad vs malignidad en adyuvancia con el estudio histopatológico. Los resultados más fiables se han relacionado con la sobreexpresión de p16, p53 y MIB-1 y la baja expresión de receptores de progesterona (PR). La sobreexpresión de p16 se observa frecuentemente en leiomyosarcomas y no en leiomiomas o miometrio normal, aunque la positividad focal de p16 se ha

visto en algunos leiomiomas (pero nunca difusa, > 66%). Además puede ser útil para disminuir la incertidumbre en la clasificación de STUMP, sobre todo en casos que sólo presentan necrosis tumoral⁸. En cuanto a la sobreexpresión de p53, es típica en leiomiomas, pero no en leiomiomas, aunque su ausencia no excluye el diagnóstico del primero. Algunos estudios muestran que cuando la sobreexpresión de p53 en STUMP resulta negativa, débil o focal, todas las pacientes tienen un curso clínico benigno. Por otro lado, cuando existe una positividad difusa > 66% existe un riesgo alto de conducta maligna del tumor¹. El incremento de MIB-1 lo presentan los leiomiomas. Algunos estudios muestran una mayor expresión de MIB-1 en STUMP que en leiomiomas con diferencias estadísticamente significativas, aunque en menor medida que en leiomiomas⁹. En cuanto a los PR, los STUMP muestran positividad difusa para éstos en el 71% de los casos¹. Con respecto a los receptores estrogénicos (ER) la diferencia entre leiomioma y STUMP no es significativa¹. En general, el leiomioma presenta sobreexpresión de p16, p53, MIB-1 y baja expresión de PR y ER⁹. En el caso de los STUMP, algunos estudios sugieren que la combinación de sobreexpresión de p53 y p16 es útil para identificar los clínicamente agresivos¹⁰. Estos hallazgos inmunohistoquímicos pueden ser usados para evaluar casos de STUMP con hallazgos histológicos ambiguos o *borderline*. Por tanto, podemos establecer que los estudios inmunohistoquímicos en este tipo de tumores son algo limitados, pero se ha visto que la expresión del Ki-67, p53 y p16 es mayor que en los subtipos benignos y ayudan en el diagnóstico de los STUMP clínicamente más agresivos¹⁰. Así pues deberían usarse conjuntamente con la clínica y hallazgos microscópicos y macroscópicos para concluir un diagnóstico definitivo.

El tratamiento de estos tumores no está establecido con claridad, ya que no se han visto diferencias significativas en el pronóstico ni en la supervivencia entre un tratamiento u otro, siendo válido desde una tumorectomía hasta una histerectomía con doble anexectomía⁴.

Diferentes estudios han concluido que no existen diferencias entre razas o etnias en cuanto a la evolución y recurrencia de este tipo de tumores, excepto en el caso de los leiomiomas, que algunos autores han observado que tienen una mayor incidencia en las mujeres africanas⁴.

La recurrencia de estos tumores no está clara y se necesita un mayor número de estudios para su correcta evaluación. Las pacientes con este tipo de neoplasias tienen un mejor pronóstico que aquellas que presentan sarcomas, con supervivencias muy altas. Algunos autores indican que una minoría de estas tumoraciones podrían llegar a ser clínicamente malignas, en función de las características histológicas del tumor. En ausencia de necrosis celular, el factor que determina el comportamiento del tumor es el

índice mitótico. Otros factores pronósticos menos importantes incluyen la infiltración de bordes quirúrgicos, pacientes posmenopáusicas y tamaño tumoral > 3 cm⁶. Varios estudios han intentado determinar con fiabilidad el pronóstico de estos tumores en función de estos factores, pero no ha sido posible establecer con exactitud su relación con el pronóstico del paciente, por no existir formas de evaluaciones consensuadas.

El seguimiento de las pacientes con diagnóstico de STUMP ha de ser estrecho, con revisiones semestrales-anuales, ya que se han dado casos de recurrencia con metástasis a distancia⁶. No obstante, basándonos en la literatura, la mayoría de estos tumores tiene un curso clínico benigno y es tratada con éxito mediante miomectomía o histerectomía.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. 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.
2. Maia Brik L, Gómez Tébar E, Cazorla Amorós SR. Variantes histológicas infrecuentes del leiomioma uterino. *Acta Ginecológica*. 2007;64:35–44.
3. Clauss S, Höller S, Hegi L, Blum R, Hösl I. STUMP (smooth muscle tumor of uncertain malignant potential), a tumour of the uterus in pregnancy—a diagnostic and therapeutic challenge. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2010;214:74–7.
4. Guntupalli SR, Ramírez 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.
5. Bell SW, Klempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:535–58.
6. 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.
7. Veras E, Malpica A, Deavers MT, Silva EG. Mitosis-specific Marker Phospho-histone H3 in the Assessment of Mitotic Index in Uterine Smooth Muscle Tumors: A Pilot Study. *Int J Gynecol Pathol*. 2009;28:316–21.
8. 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.
9. 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.
10. Petrovic D, Babic D, Forko JL, Martinac I. Expression of Ki-67, P53 and progesterone receptors in uterine smooth muscle tumors. Diagnostic value. *Coll Antropol*. 2010;34:93–7.