



Tumores mesenquimales de músculo liso uterino de pronóstico incierto (STUMP)

María Cristina López Garrido

Marzo 2022

DEFINICION

Los tumores mesenquimales de músculo liso uterino son los tumores más frecuentes del tracto genital femenino, los cuales incluyen neoplasias tanto benignas como malignas.

El término STUMP es usado para referirse a un grupo heterogéneo de tumores uterinos de músculo liso que no se pueden clasificar como leiomiomas ni como sarcomas. Actualmente hay pocos datos a cerca de cuál debe ser el manejo clínico de esta clase de tumores.

En 1994, Bell et al¹ publicaron una serie de 213 casos de tumores caracterizados por un incierto potencial maligno ya que aún siendo tumores infrecuentes suponían un desafío clínico dado su comportamiento impreciso.

HISTOLOGÍA Y CLASIFICACION DE LOS TUMORES MESENQUIMALES DE MÚSCULO LISO

Los tumores del músculo liso se clasifican por sus características histológicas en benignos, malignos o potencial incierto.

Las principales características histológicas son:

- Índice mitótico (contado por 10 campos de alta potencia)
- Grado de atipia citológica (graduada en leve, moderada, severa)
- Presencia de necrosis de células tumorales

Los miomas clásicos o fusiformes se caracterizan por tener:

- Índice mitótico de menos de cinco figuras por 10 campos
- Atipia citológica leve

- Ausencia de necrosis coagulativa.

Para un diagnóstico de leiomioma se requieren al menos dos de las siguientes:

- Índice mitótico de >10 figuras/campo
- Atipia citológica moderada-severa
- Presencia de necrosis en células tumorales.

Estos son los llamados "Parámetros Stanford" que describió Bell et al. en su estudio. Sin embargo, cada uno de estos parámetros puede ser focal, multifocal o difuso, el tipo de necrosis a veces puede ser incierto y varias otras alteraciones no incluidas en los parámetros de Stanford pueden complicar aún más el diagnóstico. Como resultado, el potencial maligno de varias lesiones aún no se puede definir, y estos tumores se etiquetan como "tumor de músculo liso con potencial maligno incierto" (STUMP).

Posteriormente al estudio de Stanford, se han descrito varias variantes de leiomiomas benignos con características inusuales, lo que reduce el espectro de lesiones etiquetadas como STUMP². Además, no está claro si los criterios de Stanford, incluso equívocos o focales, pueden estratificar el riesgo de recurrencia y, por lo tanto, el potencial maligno de STUMP.

Por ello Tragvalino, realizó un metaanálisis con 14 estudios y 219 pacientes.

De ellos, 34 (15,5%) STUMP no mostraron ninguno de los parámetros de Stanford (diagnosticados en base a criterios menores como la morfología celular, mitosis atípicas o bordes tumorales); 6 (2,7%) mostraron alto índice mitótico solo; 96 (43,8%) presentaron atipia significativa sola; 58 (26,5%) mostraron necrosis de células tumorales únicamente; y 25 (11,4%) presentaron al menos dos parámetros de Stanford.

En general, el riesgo de recurrencia fue del 5,9 % en el caso de ninguno de los parámetros de Stanford, del 0 % en el caso de índice mitótico alto solo, del 18,7 % en el caso de atipia significativa sola, del 17,2 % en el caso de necrosis de células tumorales solo y 32% en el caso de al menos dos parámetros de Stanford.

Este estudio mostró que la mayoría de los STUMP (alrededor del 70 % de los casos) se diagnostican en base a atipia significativa o necrosis de células tumorales con un riesgo de recurrencia de casi el 20 % en ambos casos.

El índice mitótico alto por sí solo es una característica rara en los STUMP y parece no tener riesgo de recurrencia. La presencia de al menos dos parámetros de Stanford conduce a un riesgo de recurrencia de más del 30%.

También se encontró que la mayoría de los diagnósticos de STUMP (43,8%) se realizaron en base a la presencia de atipia significativa, en ausencia de índice mitótico alto o necrosis. En la serie de Bell et al., los tumores que presentaban estas características se etiquetaron como "leiomiomas atípicos con bajo riesgo de recurrencia". En general, en su serie, solo el 2% de los tumores en este grupo recurrieron. Mientras que en este análisis el 18,7 % de los pacientes de este grupo presentó una recidiva pélvica o a distancia, sin diferencias significativas en función de si la atipia era focal/multifocal o difusa (19,4 % y 18,3 %, respectivamente). El menor riesgo de recurrencia en el estudio de Bell et al podría deberse a la inclusión de leiomiomas con núcleos atípicos.

El segundo grupo más común entre los STUMP fue el que se caracterizó por necrosis de células tumorales, en ausencia de índice mitótico alto o atipia significativa. En esta serie, el riesgo de recurrencia en este grupo (17,2%) fue similar al del grupo con atipia significativa sola (18,7%).

Por último, el grupo con al menos dos parámetros de Stanford juntos se asoció con el mayor riesgo de recurrencia (32%). Según Bell et al., la presencia de al menos dos parámetros debería justificar el diagnóstico de leiomiosarcoma.

El riesgo de recurrencia en su serie (63,3%) fue muy superior al observado en el análisis de Tragvalino. Puede ser debido a que los estudios incluidos solo seleccionaron casos en los que no se pudo hacer un diagnóstico definitivo de malignidad porque los parámetros de Stanford eran equívocos o estaban poco representados (p. ej., necrosis incierto o focal, atipia focal significativa, índice mitótico alrededor de 10 figuras/campo). Por otro lado, se excluyeron los casos con características malignas manifiestas, de ahí el menor riesgo de recurrencia. Sin embargo, un riesgo de recurrencia del 32% aún podría ser suficiente para respaldar un diagnóstico de leiomiosarcoma en estos casos.

OTROS MIOMAS CON CARACTERÍSTICAS ESPECIALES

Una vez conocemos las características histológicas de los sarcomas y de los miomas clásicos y fusiformes, es de utilidad conocer aquellas variantes de los miomas que tienen un curso benigno ya el diagnóstico de STUMP el cual sería un diagnóstico de exclusión, siendo de importancia para el diagnóstico diferencial.

- Mioma celular: mioma que presenta un aumento de la celularidad y es importante su diagnóstico diferencial con sarcoma endometrial de bajo grado.
- Mioma núcleos atípicos: presenta una atipia citológica grave focal. Por este motivo es importante hacer un diagnóstico diferencial con sarcoma y STUMP. Si presenta un índice mitótico de 10 o más se clasificaría como sarcoma. Si presenta menos de 10 pero con un recuento cercano al umbral como STUMP.
- Mioma mitóticamente activo: Este mioma tiene un índice mitótico aumentado (>10 mitosis por 10 campos). Si presenta > 15 deben clasificarse como STUMP. La progesterona tiene un papel en esto, aumentando el número de mitosis durante la fase secretora del ciclo menstrual.
- Leiomioma mixoide: tiene una gran matriz extracelular. Para ser diagnosticado de mioma precisa atipia citológica leve, sin necrosis y < 2 figuras mitóticas/campo.
- Leiomioma epiteliode: presentan células epitelioides en el 50% del tumor. Presisan para ser diagnosticado de mioma atipia citológica leve, sin necrosis y < 3 figuras mitóticas/campo.

Los tumores que no satisfacen los criterios de miomas y sus variantes o sarcomas entran en la clasificación STUMP. El diagnóstico siempre es anatómo-patológico, siendo las pruebas de imagen muy inespecíficas como veremos posteriormente.

En 2020, la OMS⁴ realizó una categorización de los tumores de cuerpo uterino, que corresponden a la tabla (1).

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN MIOMAS TIPO STUMP

Hay pocas referencias bibliográficas a cerca del comportamiento de los STUMPs en las diferentes pruebas de imagen.

Según Castañón⁵ et al, publicado en la revista de la Sociedad española de Radiología médica en 2018, los principales hallazgos que harían informar de un posible mioma tipo STUMP en las pruebas de imagen (RM), serían:

- Secuencias T1: masas bien definidas miometriales isointensas al miometrio. Un comportamiento similar a los miomas.
- Secuencias T2: Señal heterogénea con zonas entremezcladas de alta señal y otras de señal similar al miometrio normal.
- Tras contraste: realce variable. Lo más frecuente realce heterogéneo con captación en fase arterial, objetivándose zonas focales en su interior que no captan contraste y que corresponden a zonas de degeneración quística y/o áreas de isquemia hemorrágica.
- Estudio de difusión: zonas sólidas muestran restricción con valores de ADC bajos, que se corresponden con alta celularidad en el estudio histológico. De la misma forma los sarcomas y los miomas de alta celularidad producirían este mismo comportamiento.

La SERAM remarca la inespecificidad de estos hallazgos, solo siendo útil su uso para una aproximación pre-quirúrgica de cara a modificar especialmente los tiempos de espera antes de una eventual cirugía.

CLÍNICA

Clínicamente los STUMP tienen un comportamiento prácticamente indistinguible de los miomas. Presentan: sangrado menstrual abundante, masa pélvica, dolor pélvico, anemia.

En un estudio retrospectivo⁶ Guntupalli et al describieron la no influencia de la etnia en la incidencia de mioma vs STUMP. La media de edad de aparición son los 50 años, en consonancia con la media de edad en miomas y leiomiomas. Diversos estudios si han encontrado diferencias en la edad media de las pacientes que sufrían una recaída tumoral vs las pacientes que tenían un seguimiento favorable siendo las recaídas tumorales más frecuentes en pacientes mas jóvenes.

ACTITUD TERAPÉUTICA

Dado que el diagnóstico de STUMP es principalmente antomo-patológico la actitud terapéutica suele estar limitada por la actitud quirúrgica que se haya adoptado previamente.

No hay guías estandarizadas a cerca del manejo de este tipo de tumores y la estrategia de manejo es controvertida actualmente.

La histerectomía es considerada el gold estándar siendo de primera elección en pacientes con deseos gestacionales cumplidos, siendo la miomectomía la opción para aquellas pacientes que desean conservar su fertilidad.

La decisión debe tomar en cuenta los posibles riesgos/beneficios y si se opta por miomectomía es necesario informar de que conlleva un seguimiento estrecho.

En 2012, Vilos et al⁷ realizaron una revisión bibliográfica con los hallazgos de 14 artículos que analizaban el seguimiento post miomectomía de 76 pacientes. Los resultados fueron que 5 de 76 (6,6%) pacientes que optaron por la miomectomía experimentaron una recaída, con un seguimiento que varió de 1 a 216 meses. Además, 1 de los 76 pacientes (1,3%) falleció a causa de la recurrencia de STUMP, lo que sugiere nuevamente la naturaleza heterogénea de la enfermedad y la dificultad para determinar el verdadero potencial maligno de STUMP.

Seguimiento

La mayoría de las recaídas están descritas a los cinco años del diagnóstico de STUMP. Ip et al⁸ propone períodos de seguimiento cada seis meses en los primeros 5 años, seguidos de vigilancia anual los cinco años posteriores (independientemente del tratamiento utilizado).

No hay consenso sobre como se debe hacer este seguimiento.

Dado que las metástasis pulmonares suelen ser las más frecuentes, algunos autores plantean la realización de una radiografía de tórax anual y, finalmente, una tomografía computarizada de tórax en el caso de pacientes sintomáticos.

Lin et al⁹ definieron la resonancia magnética con contraste como la técnica que puede proporcionar información más útil en el diagnóstico, así como en la identificación de la recurrencia pélvica.

Tratamiento de la recaída

La tasa de recurrencia de STUMP informada oscila entre el 8,7 % y el 11 %, y las recaídas pueden ser histológicamente consistentes con el diagnóstico de STUMP o como leiomiomas.

Aunque no se dispone de pautas estándar para el tratamiento, la estrategia estándar para la recurrencia sigue siendo el tratamiento quirúrgico⁸

Pese a que el tratamiento quimioterápico no se encuentra estandarizado, los esquemas con doxorubicina y el cisplatino son los agentes quimioterapéuticos más utilizados en la literatura, tanto en entornos adyuvantes como paliativos⁶.

Una de las publicaciones más recientes¹⁰ de las 46 pacientes que tuvieron una recidiva, 15 de ellas experimentó recaída local, siendo la pelvis la única zona afectada.

Se encontró que los sitios metastásicos distantes más comunes fueron pulmón (15/46, 33%), hueso (7/46), hígado y peritoneo. Un paciente presentó metástasis en intestino delgado y otro recidivó en colon. Se notificó un caso de metástasis cerebrales. En 40 pacientes, la recurrencia fue confirmada por examen histológico, y en 11 de 40 pacientes (25% de los casos), la histología fue compatible con leiomiomas.

En otra publicación de 2020 donde se realizó una revisión sistemática¹⁶, de un total de 287 pacientes, se observó recurrencia de la enfermedad en 36 (12,5 %): 21 de 165 que se habían sometido a histerectomía (12,7 %) y 15 de 122 a las que se había sometido a miomectomía (12,3 %) como cirugía inicial.

La recurrencia se presentó inicialmente como STUMP en 26 de 33 pacientes, de los cuales ninguno mostró metástasis a distancia. Ocho pacientes presentaron recurrencia en forma de leiomiocarcinoma en abdomen, pelvis o retroperitoneo, y dos liposarcoma. Solo cuatro mujeres murieron a causa de la enfermedad.

INMUNOHISTOQUÍMICA

Desafortunadamente, hasta la fecha no existen marcadores pronósticos validados para predecir el comportamiento de STUMP. Recientemente, Croce et al. propuso un sistema de estratificación¹¹ de pronóstico de STUMP basado en el perfil del genoma no obstante no es un recurso disponible en la mayoría de los centros. Es por este motivo que el uso de la inmunohistoquímica ha tomado gran validez para intentar predecir el comportamiento de este tipo de tumores. Los principales marcadores inmunohistoquímicos utilizados son el ki67, p53 y p16.

El Ki67¹² es un marcador de proliferación presente en los núcleos de las células en división. En la literatura existe una amplia superposición entre las lesiones malignas y benignas pese a que se pone un punto de corte alto (>10%). Se encuentra en alrededor del 65-70% de los leiomiocarcinomas uterinos, el 10% de los STUMP y el 20% de las variantes del leiomioma.

El valor del p53 está en asociación con el gen TP53, uno de los genes supresores de tumores más importantes y que su mutación está implicada en el desarrollo de muchas de las neoplasias malignas conocidas.

Las mutaciones de TP53 conducen a una expresión anormal de p53, con fuerte positividad en los núcleos de casi todas las células tumorales. En los tumores del músculo liso uterino, la expresión anormal de p53 se ha descrito como un marcador de malignidad¹³. Sin embargo, se ha descrito un patrón anormal de p53 en un porcentaje variable de leiomiocarcinomas uterinos (30-60%), en

alrededor del 20% de los STUMP y en casi el 10% de las variantes del leiomioma.

De manera similar, p16 es una proteína supresora de tumores codificada por el gen CDKN2A. Actuando como un inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina, p16 tiene un papel crucial en la regulación del ciclo celular¹⁴. Un defecto en la función de p16 puede ser responsable de muchos tipos de cáncer y puede provocar una acumulación de la proteína en el núcleo y el citoplasma de las células tumorales; esto se puede observar en inmunohistoquímica como una positividad fuerte y difusa para p16.

Al igual que p53, p16 se ha estudiado desde hace mucho tiempo como un marcador de malignidad en los tumores del músculo liso uterino. La expresión difusa de p16 se ha descrito en un porcentaje muy variable de leiomiomas uterinos (20-90%), en alrededor del 25% de los STUMP y en más del 30% de las variantes de leiomiomas.

Dada la variabilidad en su expresión, pareció necesario cuantificar la precisión de la inmunohistoquímica de p53 y p16, para definir su utilidad en la práctica común.

Tragavalino et al¹⁵, realizaron en 2021 un metaanálisis donde incluyeron 7 estudios con un total de 171 pacientes.

Los resultados de dicho estudio fueron:

- Expresión anormal de p53 (HR=7.35; 95% CI, 2.78–19.43; p < 0.0001)
- Expresión difusa de p16 (HR=8.75, 95% CI 3.13–24.47; p < 0.0001)
- No con Ki67 >10% (HR=1.127, 95% CI 0.138–9.207; p = 0.911)

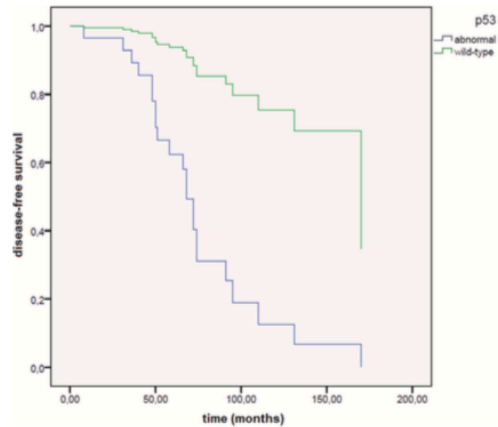


Fig. 1. Disease-free survival curves of STUMP cases according to p53 immunohistochemistry.

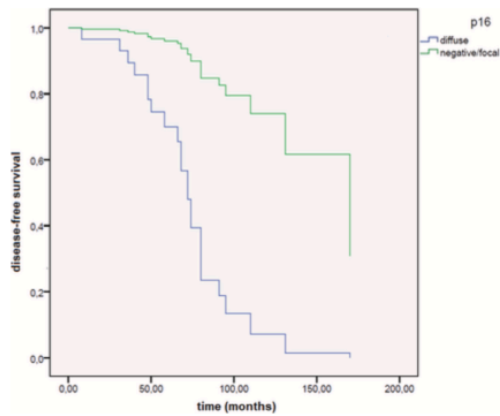


Fig. 2. Disease-free survival curves of STUMP cases according to p16 immunohistochemistry.

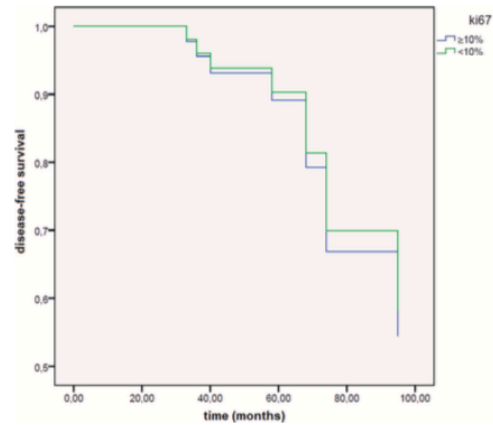


Fig. 3. Disease-free survival curves of STUMP cases according to ki67 immunohistochemistry.

Este estudio mostró que una expresión alterada del p53 o del p16 poseían una precisión moderada como marcadores pronósticos inmunohistoquímicos en STUMP, con una probabilidad de recurrencia $>50\%$ en el caso de patrones alterados y $<10\%$ en el caso de patrones normales.

Por otro lado el valor pronóstico del Ki 67 no pudo ser demostrado.

EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Hemos revisado las pacientes intervenidas de leiomiomas desde abril de 2019 hasta marzo de 2022. De un total de 276 pacientes intervenidas, 15 pacientes tenían sospecha prequirúrgica de STUMP, mediante RMN.

Se revisó la anatomía patológica de estas 15 pacientes con los siguientes resultados:

-Miomas sin atipias: 10 pacientes

-Sarcoma: 2 pacientes.

-Mioma con pérdida de la fumarato hidratasa: se le realizó un estudio genético de HLRCC.

-Tumor borderline mesofrenoide y de los cordones sexuales

-STUMP: 1 paciente

De los pacientes con sospecha prequirúrgica de mioma encontramos:

-Una paciente presentaba atipia citológica que no se podía clasificar con criterios de malignidad pero tampoco podía ser clasificada en el grupo de los STUMP. Se le realizó ki-67, p16, p53 y fumarato hidratasa.

-Una paciente con STUMP no sospechado mediante pruebas de imagen.

Casos de pacientes con STUMP diagnosticados por AP:

Caso 1: Paciente de 45 años en seguimiento por cáncer de tiroides. Entre sus otros antecedentes presentaba obesidad mórbida y era fumadora. En prueba PET-TAC realizada por ese motivo se observa una captación a nivel uterino por lo que se deriva a Ginecología. La paciente tenía RMN de año previo dentro de la normalidad.

Se le pide nueva RMN que informa:

Varios miomas. El de mayor tamaño ocupa todo el fundus uterino, sin clara diferenciación con la zona de unión que aparece adelgazada, con unas medidas aproximadas de 6.6 x 7.5 x 6cm. Muestra una señal heterogénea, con restricción en la secuencia de DW y realce precoz tras la administración de CIV, observando lavado en fases más tardías y áreas de necrosis que no estaban presentes en estudio previo.

Concluyendo: Útero polimomatoso con un leiomioma de características atípicas por RM que plantea diagnóstico diferencial entre leiomioma celular o STUMP (tumor mesenquimal de músculo liso de potencial maligno incierto). Aunque no

se ha modificado en tamaño respecto a estudio previo sí que se ha modificado presentando en la actualidad necrosis interna.

La paciente es propuesta para: Histerectomía total abdominal + salpinguectomía bilateral vía laparotómica ya que tiene deseos genésicos cumplidos (FO 64222). El postoperatorio cursa sin incidencias.

Resultados de anatomía patológica informan: STUMP de 55 mm de diámetro con:

- Leve atipia nuclear
- Áreas de necrosis tumoral difícil de categorizar
- Menos de 5 mitosis por 50 campos
- p16: lo expresan 30% de las células
- Ki67 inferior al 5%
- p53 y ciclina D1: negativos
- Fumarato hidratasa intacta

Actitud: Dado que se había realizado una cirugía completa se desestiman otras acciones más allá de revisión en consulta a los 6 meses de la cirugía, tras lo cual la paciente es dada de alta del seguimiento.

Caso 2: Paciente de 46 años sin antecedentes de interés derivada de su Médico de atención primaria por metrorragia. En la exploración se palpa un tumor que alcanza a tres dedos sobre el ombligo, duro, poco móvil y doloroso.

Se realiza ecoTV: Útero en anteversión, muy irregular, e hipertrófico: 110 x 90, a expensas de varios miomas, cuento al menos 3 de estirpe IM, uno en cara anterior de 5 cm, otro junto a este de 3,4 cm y otro en cara posterior enfrenteado al primero de 3,4 cm, y la cavidad está comprimida entre estos dos miomas, sin que me parezca que se afecta o se infiltra. Anejos normales.

La paciente es propuesta para: Histerectomía total + doble salpinguectomía vía laparotómica. El postoperatorio cursa sin incidencias.

Resultados de anatomía patológica informan: Tumor tipo STUMP con patrón fusocelular.

-Atipia celular leve con focos de atipia moderada

-Máximo número de mitosis 2-3

-Múltiples focos de necrosis

-Ki67: 1-10%.

-p53: negativo

Actitud: Dado que se había realizado una cirugía completa se desestiman otras acciones más allá de revisión en consulta a los 6 meses de la cirugía, tras lo cual la paciente es dada de alta del seguimiento.

CONCLUSIONES

- La clínica de los STUMP es similar a los leiomiomas fusocelulares pero su evolución es incierta.
- La RMN es inespecífica, solo sirviendo para priorizar a las pacientes en lista de espera si hay posibilidad de STUMP. En cualquier caso su sensibilidad es mayor que su especificidad.
- La actitud terapéutica debe individualizarse a cada paciente
- La inmunohistoquímica (ya utilizada en nuestro centro), es de ayuda en la actitud a tomar.
- Parece razonable establecer pautas de seguimiento en las consultas más prolongadas (5 años), con respecto a las que estamos realizando.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. Am J Surg Pathology. 1994;18:535-58
2. Kurman R, Carcangiu M, Herrington C. World Health Organisation Classification of Tumors of Female Reproductive Organs, 4th edn. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press; 2014.
3. Travaglino A, Raffone A, Santoro A. Prognostic significance of atypical mitotic figures in smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP) of the uterus and uterine adnexa. APMIS. 2021 Apr;129(4):165-169
4. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/34> (Acceso mayo 2022)
5. Iglesias Castañón, A., Arias González, M., Fernández Blanco, M. STUMP: hallazgos en RM y correlación patológica. SERAM (2018)

6. Guntupalli SR, Ramirez PT, Anderson ML : Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: a retrospective analysis. *Gynecol Oncol* 113(3): 324-326, 2009.
7. Vilos GA, Marks J, Ettler HC, Vilos AG: Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential: diagnostic challenges and therapeutic dilemmas. Report of 2 cases and review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 19(3): 288-295, 2012.
8. Ip PPC, Tse KY and Tam KF: Uterine smooth muscle tumors other than the ordinary leiomyomas and leiomyosarcomas: a review of selected variants with emphasis on recent advances and unusual morphology that may cause concern for malignancy. *Adv Anat Pathol* 17(2): 91-112, 2010.
9. Lin G, Yang L-Y, Huang Y-T: Comparison of the diagnostic accuracy of contrast-enhanced MRI and diffusion-weighted MRI in the differentiation between uterine leiomyosarcoma/smooth muscle tumor with uncertain malignant potential and benign leiomyoma. *J Magn Reson Imaging* 43(2): 333-342, 2016.
10. Rizzo A, Ricci AD, Saponara M. Recurrent Uterine Smooth-Muscle Tumors of Uncertain Malignant Potential (STUMP): State of The Art. *Anticancer Res.* 2020 Mar;40(3):1229-1238
11. S.Croce,A.Ducoulombier,A.Ribeiro,T.Lesluyes. Genome profiling is an efficient tool to avoid the STUMP classification of uterine smooth muscle lesions: a comprehensive array-genomic hybridization analysis of 77 tumors, *Mod. Pathol.* 31 (5) (2018) 816–828.
12. C.H. Lee, D.A. Turbin, Y.C. Sung, I. Espinosa, K. Montgomery, M. van de Rijn, C. B. Gilks, A panel of antibodies to determine site of origin and malignancy in smooth muscle tumors, *Mod. Pathol.* 22 (12) (2009) 1519–1531.
13. C.J. O'Neill, H.A. McBride, L.E. Connolly, W.G. McCluggage, Uterine leiomyosarcomas are characterized by high p16, p53 and MIB1 expression in comparison with usual leiomyomas, leiomyoma variants and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential, *Histopathology* 50 (7) (2007) 851–858.
14. T.Nobori,K.Miura,D.J.Wu,A.Loiz: Deletions of the cyclin-dependent kinase-4 inhibitor gene in multiple human cancers, *Nature* 368 (6473) (1994) 753–756.

15. Travaglino A, Raffone A, Gencarelli A, Neola D: p53, p16 and ki67 as immunohistochemical prognostic markers in uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP). *Pathol Res Pract.* 2021 Oct;226:153592
16. Shim JI, Han AKW, Jeon HJ, Kim ML. Clinical experience of uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential in two gynecological centers: Oncological and obstetrical aspects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Mar;246:7-13.