

P R A C E O R Y G I N A L N E
ginekologia

Guz gładkomięśniowy o nieokreślonym potencjale złośliwości (STUMP) – analiza kliniczno-patomorfologiczna przypadków oraz przegląd piśmiennictwa

Smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP)
– clinico-pathomorphological analysis of the cases and literature review

Dańska-Bidzińska Anna¹, Bakuła-Zalewska Elwira², Nasierowska-Guttmejer Anna³,
Kowalewska Magdalena⁴, Barnaś Edyta⁵, Sobiczewski Piotr⁶, Bidziński Mariusz^{7,8}

¹ II Klinika Położnictwa i Ginekologii WUM, Warszawa, Polska

² Zakład Patologii Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej – Curie w Warszawie, Polska

³ Zakład Patologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Zakład Patomorfologii CSK MSWiA w Warszawie, Polska

⁴ Zakład Biologii Molekularnej Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej – Curie w Warszawie, Polska

⁵ Zakład Opieki Ginekologicznej Instytutu Położnictwa i Ratownictwa Medycznego Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego, Polska

⁶ Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej – Curie w Warszawie, Polska

⁷ Oddział Kliniczny Położnictwa i Ginekologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, Polska

⁸ Zakład Epidemiologii Nowotworów Narządu Rodnego Instytutu Położnictwa i Ratownictwa Medycznego Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego, Polska

Streszczenie

Cel pracy: Rzadkie występowanie guzów mięśniowych o nieokreślonym potencjale złośliwości (STUMP) skłania do przeprowadzania analizy zarówno klinicznej jak i histopatologicznej celem dokładniejszego określenia przebiegu i rokowania w tym nowotworze.

Materiał i metody: Materiał do analizy stanowiło 10 chorych, u których rozpoznanie pooperacyjne brzmiało STUMP. Dokonano retrospektywnej analizy czynników zarówno klinicznych, jak i histopatologicznych.

Wyniki: Średni wiek chorych wyniósł 41 lat (25-56 lat). Wszystkie kobiety przed operacją miały stwierdzone guzy w macicy. Średnica ich wahała się od 3 do 29 cm. Drugim co do częstości objawem choroby były krwawienia z narządu rodowego. U trzech chorych wykonano wyluszczenie guza a u pozostałych wycięto macicę. W toku obserwacji trwającej średnio 16 m-cy (4 – 29) nie odnotowano nawrotu nowotworu. Badaniem mikroskopowym, we wszystkich guzach stwierdzono liczbę figur podziału <10 w 10 DPW, średnią lub dużą atypiąją jądrową oraz w trzech przypadkach ogniskową martwicę. U połowy chorych wykryto immunohistochemiczną ekspresję białka TP53, a MIB 1 wahał się od 2 do 35%.

Adres do korespondencji:

Anna Dańska-Bidzińska
II Klinika Położnictwa i Ginekologii WUM
Polska, 00-315 Warszawa, ul. Karowa 2
tel.: +22 828 79 75, fax: +22 828 6335
e-mail: bidzinski.m@gmail.com

Otrzymano: 12.01.2012
Zaakceptowano do druku: 14.05.2012

Wnioski: STUMP wymaga doświadczenia w diagnostyce histopatologicznej, gdyż guzy te są rozpoznawane często jako mięsaki. Leczenie oszczędzające może być zalecane u kobiet pragnących zachować funkcje prokreacyjne.

Słowa kluczowe: **guzy gładkomięśniowe macicy / diagnostyka / histopatologia / leczenie /**

Summary:

Objectives: This retrospective study was designed to evaluate the clinical and pathological features and outcomes of patients diagnosed with uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP).

Material and methods: Ten patients diagnosed with uterine STUMP and seen between 2008 and 2011 at the Memorial Cancer Center – Institute of Oncology in Warsaw were identified using the institution databases. Variables of interest included histopathological details, age at diagnosis, types of treatment and recurrence rate.

Results: The mean age at diagnosis was 41 years (range 25–56 years). The mean follow-up time was 16 months (range 4–29 months). Diameter of the tumors ranged from 3 to 29 cm. Uterine bleeding was the second most frequent symptom observed in this cohort. In three cases conservative procedure was performed, whereas in other patients hysterectomy was performed. No recurrence was observed during the follow-up period. In all tumors mitoses were less than 10 per 10/hpf, atypia of middle or severe type, and in 3 cases necrosis was observed. In half of the tumors expression of TP53 was found, and value of MIB 1 was estimated at 2-35%.

Conclusions: STUMP should be diagnosed by experienced pathologists due to the fact that they are often misdiagnosed as leiomyosarcomas. Clinical behavior of these tumors allows to consider a conservative management in patients wishing to preserve fertility.

Key words: **smooth muscle tumors / histopathology / diagnosis / treatment /**

Wstęp

Guz gładkomięśniowy o nieokreślonym potencjale złośliwości (ang. *Smooth muscle tumors of uncertain malignant potential – STUMP*) jest rzadko występującym nowotworem macicy, niekiedy rozpoznawany bywa nieprawidłowo jako mięsak gładkomięśniowy (*leiomyosarcoma*). Z uwagi na dyskusyjne kryteria diagnostyczne, stanowi on zawsze trudny i niejednoznaczny przypadek dla patomorfologa. Wymaga on zawsze różnicowania z mięśniakiem i mięsakiem gładkomięśniowym. Rozpoznanie histopatologiczne mięsaka gładkomięśniowego opiera się na trzech cechach mikroskopowych: atypii jądrowej, znaczącej liczbie figur podziału – FP (powyżej 10 w 10 dużych polach widzenia, DPW) oraz martwicy skrzepowej [1, 2].

W przypadkach guzów niespełniających wszystkich wyżej wymienionych kryteriów, jak również niewykazujących cech klasycznego lub atypowego mięśniaka, stosowany jest termin guza gładkomięśniowego o nieokreślonym potencjale złośliwości. Pomocne w diagnostyce różnicowej w tych przypadkach mogą być badania immunohistochemiczne oceniające stan receptora progesteronowego i akumulację białka TP53 [3]. Wysoka ekspresja receptora progesteronowego charakterystyczna jest dla mięśniaków klasycznych, atypowych lub guzów typu STUMP, natomiast niska lub jej brak stwierdzana jest w mięsakiach gładkomięśniowych. Brak akumulacji białka TP53 występuje zwykle w łagodnych nowotworach lub guzach typu STUMP, natomiast wysoka zawartość w mięsakiach.

Przy prawidłowym rozpoznaniu nowotworu jest istotne, gdyż przebieg kliniczny STUMP wyraźnie odbiega od mięsaka gładkomięśniowego i wymaga innego postępowania terapeutycznego.

Materiał kliniczny obejmujący ten typ nowotworu, nawet w dużych ośrodkach onkologicznych, jest zazwyczaj niewielki. Postępowanie w przypadkach rozpoznania tego guza wymaga rozwagi i stosownej wiedzy. W polskiej literaturze ukazała się dotąd jedna praca pogładowa określająca kryteria diagnostyczne STUMP [4]. Do tej pory jednak nikt w piśmiennictwie polskim nie przeprowadzał studium klinicznego tych nowotworów, a zatem jest to według naszej wiedzy pierwsza polska publikacja analizująca zagadnienia kliniczne dotyczące tych rzadko występujących guzów gładkomięśniowych.

Cel pracy

Celem pracy była retrospektywna analiza klinicznego przebiegu guzów typu STUMP wraz z ich diagnostyką histopatologiczną oraz przeglądem dostępnego w tym temacie piśmiennictwa.

Materiał i metodyka

Materiał niniejszej pracy stanowi 10 przypadków guzów typu STUMP rozpoznanych u chorych leczonych lub konsultowanych w okresie od grudnia 2008 do września 2011 w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii w Warszawie. W omawianej grupie pacjentek dokonano retrospektywnej analizy zarówno objawów klinicznych, jak i zastosowanych metod leczniczych. Rozpoznanie ostateczne ustalono we wszystkich przypadkach w wyniku ponownej konsultacji, opierając się na obrazie mikroskopowym preparatów barwionych hematoksyliną i eozyną oraz badaniach immunohistochemicznych wybranych markerów.

Guz gładkomięśniowy o nieokreślonym potencjale złośliwości (STUMP) – analiza kliniczno-patologiczna przypadków...

Wszystkie preparaty były ocenione przez dwóch patomorfologów (ANG i EBZ) na podstawie uzgodnionego rozpoznania, celem zmniejszenia ryzyka błędu diagnostycznego. W każdym przypadku zbadano obecność ognisk martwicy oraz jej typ, liczbę figur podziału i stopień atypii jądrowej.

Celem potwierdzenia rozpoznania guza mięśniowego wykonywano badania immunohistochemiczne z użyciem następujących przeciwciał: aktywny mięśni gładkich – SMA, Caldesmonu H, Desminy, keratyny - CK AE 1/3 oraz CD 10. Dodatkowo, aby określić potencjał złośliwości guzów, zbadano immunohistochemiczną akumulację białka TP 53 i indeks proliferacyjny Ki67 przy użyciu przeciwciała MIB1.

Wyniki

W analizowanym okresie leczono i konsultowano 10 chorych, u których ostatecznie rozpoznano STUMP. Cztery chore poddano terapii pierwotnie w Centrum Onkologii, zaś pozostałe sześć pacjentek było wcześniej operowanych w innym ośrodku klinicznym. W czterech przypadkach po konsultacji zmieniono rozpoznanie pierwotne na STUMP, u dwóch kobiet z mięsaka gładkomięśniowego (*leiomyosarcoma* G1) i u dwóch z guza podścieliskowego o niskiej złośliwości (*sarcoma stromale low grade*). Tabela I przedstawia dane demograficzne i kliniczne w analizowanej grupie chorych.

Średni wiek chorych w badanej grupie wyniósł 41 lat (25-56 lat). Objawy, które występowały u chorych, to intensywne krwawienia miesięczkowe i międzymiesiączkowe (6/10) oraz bóle w podbrzuszu (3/10). U wszystkich kobiet w badaniu klinicznym i/lub ultrasonograficznym rozpoznano guzy w obrębie macicy. U sześciu kobiet w wywiadzie odnotowano leczenie hormonalne stosowane przed operacją. Jedna chora otrzymywała analogi gonadoliberyny przez 4 miesiące, a pozostałe progesteron od 10 do 24 miesięcy. U ośmiu chorych leczenie rozpoczęto od zabiegu chirurgicznego, z powodu rozpoznanego mięśniaka macicy. Jedynie u dwóch kobiet na podstawie obrazu ultrasonograficznego podejrzewano guzy macicy o charakterze mięsaka. Badanie ultrasonograficzne wykazało u nich bogate unaczynienie guzów, liczne naczynia niskooporowe i obszary hipoechogenne mogące sugerować obszary martwicy wewnątrz guza. U 3 chorych wykonano zabiegi wyluszczenia nowotworu, zaś pozostałym wycięto macicę z lub bez przydatków. W toku trwającej średnio 16 miesięcy obserwacji (4-29 miesięcy) u żadnej z chorych nie stwierdzono nawrotu choroby.

W tabeli II przedstawiono cechy histopatologiczne guzów w analizowanej grupie chorych.

W zbadanym materiale, średnica 10 guzów typu STUMP wahała się od 3 do 29 centymetrów. Przeważały nowotwory wrzecionowatokomórkowe. W żadnym przypadku nie stwierdzono wartości wskaźnika mitotycznego >10 FP w 10 DPW. Liczba mitoz wahała się od 1 do 6 FP w DPW. W czterech przypadkach rozpoznano atypię jądrową dużego stopnia, zaś w 6 średniego stopnia. W siedmiu przypadkach nie obserwowano ognisk martwicy, a u 3 chorych zauważono rozproszone pola martwicy tkanek guza. Immunohistochemiczną akumulację białka TP 53 stwierdzono u 5 chorych.

Wskaźnik proliferacji MIB 1 u większości, tj. siedmiu chorych, nie przekraczał 10%, natomiast w dwóch przypadkach wyniósł 15%, a w jednym przypadku 35%.

Dyskusja

Guzy macicy pochodzenia gładkomięśniowego mają dość specyficzną charakterystykę kliniczną i mogą należeć do grupy guzów łagodnych jak i złośliwych. Nie wszystkie jednak udaje się jednoznacznie sklasyfikować pod względem histologicznym i przewidzieć ich przebieg kliniczny. Zatem wyodrębniono grupę nowotworów, która została potraktowana jako guzy o nieokreślonym potencjale złośliwości. Po raz pierwszy Bell i wsp. w 1994 roku wprowadzili następujące kryteria mikroskopowe w diagnostyce STUMP: brak martwicy lub ogniskowo obecność martwicy skrzepowej, średnią lub dużą atypię jądrową oraz liczbę FP <10 w 10 DPW [5].

Kryteria te zostały nazwane mianem *Stanford criteria*. Podzieliły one STUMP na kilka podgrup w zależności od nasilenia poszczególnych cech:

1. *atypical leiomyoma with low risk of recurrence* – charakteryzuje się rozległą średnią lub dużą atypią, liczbą mitoz <10 FP w DPW i brakiem ognisk martwicy skrzepowej,
2. *atypical leiomyoma but limited experience* – wykazujące ogniskowo średnią lub dużą atypię, liczbą mitoz <20 FP w DPW i brak ognisk martwicy skrzepowej,
3. *smooth muscle tumors of low malignant potential* – zawierające ogniska martwicy skrzepowej, z liczbą mitoz poniżej 10 FP w DPW a komórki atypowe nie występują lub atypia ma średni stopień.

Spośród wyżej wymienionych cech mikroskopowych największą uwagę Bell i wsp. przywiązali do martwicy, która wydała się mieć największe znaczenie rokownicze. Podobne zasady zastosowali wcześniej O'Connor i Norris przyjmując za kryterium rozpoznania STUMP małą atypię jądrową oraz 5 do 9 FP w 10 DPW [6]. Według obecnie zalecanych zasad diagnostyki STUMP, istotne znaczenie ma liczba FP <10 w 10 DPW, natomiast dopuszczalna jest ogniskowa martwica [1, 2].

Z danych piśmiennictwa wynika, iż najczęściej mamy do czynienia z incydentami nawrotów wśród guzów z ogniskami martwicy [7]. Występują one od 0 do 27% przypadków [8-12]. Przerzuty mogą mieć charakter zarówno guzów typu STUMP jak i mięsaków gładkomięśniowych [8]. Lokalizacja nawrotów jest różnorodna, zarówno może być stwierdzana w miednicy małej, jak i w narządach mięszsowych, takich jak płuca czy wątroba. Badania kontrolne powinny zatem uwzględniać wykonywanie badań obrazowych jamy brzusznej oraz płuc.

Ze względu na tak trudny do przewidzenia przebieg kliniczny guzów typu STUMP, próbuje się poszukiwać innych czynników prognostycznych, które pomogą ocenić ryzyko ich nawrotu. Najczęściej wymieniane są: ekspresja białka p16, akumulacja białka TP53, indeks proliferacji Ki67, a także obecność receptorów progesteronowych [3]. Atkins i wsp. wykazali akumulację p16 w 38% STUMP. W tej grupie chorych u 2 kobiet stwierdzono nawrót choroby [13]. W grupie chorych opracowanych przez Ip i wsp., nawroty choroby stwierdzono u 2 kobiet, u których stwierdzono immunohistochemiczną akumulację p16 w ponad 66% komórek guza [11]. Pozostałe 5 kobiet, u których barwienia na p16 wykazano w mniej niż 33% komórek, żyły bez objawów choroby. Podobne wyniki uzyskali Bodner – Adler i wsp. [14]. Stwierdzili oni, iż gromadzenie p16 w mniej niż 33% komórek w guzach typu STUMP korelowała z przeżyciem bez cech nawrotu nowotworu. W niniejszym opracowaniu nie uwzględniono badania immunohistochemicznej akumulacji białka p16.

Tabela I. Dane demograficzne i kliniczne w analizowanej populacji chorych z rozpoznaniem STUMP.

Lp	Inicjały	Wiek	Krwawienia	Bóle	Guz macicy	Leczenie hormonalne	Typ zabiegu	Obserwacja (miesiące)
1	SB	40	+	-	+	P	UMZP	25
2	PH	56	+	-	+	P	UMZP	27
3	TS	34	-	-	+	P	MIOM	14
4	KI	25	+	+	+	-	MIOM	11
5	AL	51	-	-	+	-	UMZP	8
6	ŁT	54	-	-	+	-	UMZP	10
7	PP	25	+	+	+	P	UMBP	23
8	MM	40	+	-	+	GnRH	UMBP	29
9	NE	41	+	-	+	-	MIOM	4
10	MJ	49	-	+	+	P	UMZP	7

P – progesteron; GnRH – analogi gonadoliberyny, UMZP – wycięcie macicy z przydatkami, UMBP – wycięcie macicy bez przydatków, MIOM – wyłuszczenie guza

Tabela II. Cechy histopatologiczne oraz immunohistochemiczna ekspresja wybranych markerów w guzach typu STUMP.

LP	Inicjały	Lokalizacja	Wielkość guza	Typ komórki guza	Atypia jądrowa	Liczba mitoz na 10HPV	Martwica (%)	MIB 1 (%)	P 53	Rozpoznanie pierwotne
1	SB	M	5	W	Ś	5	30	10	+	STUMP
2	PH	M	8	W	Ś	5	0	3	-	SSL
3	TS	M	8	W/P	D	4	5	9	+	LMS G1
4	KI	M	12	W/P	D	2	0	9	-	STUMP
5	AL	M	5	W	Ś	1	0	2-15	+	STUMP
6	ŁT	M	4	W/P	D	5	0	10	+	STUMP
7	PP	M	13	W	Ś	6	5	15	-	STUMP
8	MM	M	29	W	Ś	1	0	2	+	LMS G1
9	NE	E	3	W	Ś	2	0	5	BD	SSL
10	MJ	ME	15	W	Ś	3-4	0	20-35	-	STUMP

M – mięsień, E – endometrium, SSL – guz podścieliskowy o niskiej złośliwości (*stromal sarcoma low grade*), LMS – mięsak gładkomięśniowy (*leiomyosarcoma*), W – komórki wrzecionowate, P – komórki pleomorficzne D – atypia jądrowa duża, Ś – atypia jądrowa średnia, BD – brak danych

Kolejnym, badanym w STUMP markerem prognostycznym, jest akumulacja białka TP53. W większości nowotworów litych kojarzy się ona z gorszym rokowaniem. W przypadku mięsaków gładkomięśniowych nadmierne gromadzenie białka TP53 stwierdza się od 13 do 56,5%. Jest ona czynnikiem determinującym gorsze rokowanie chorych [11, 15, 16].

W przypadku STUMP rozległe i intensywne barwienie TP53 w więcej niż 66% komórek rozpoznano w guzach, które w toku obserwacji dały nawroty. Z kolei, u kobiet z ogniskowymi dodatnimi odczynami w mniej niż 33% komórek nie obserwowano wznowy lub przerzutów choroby [11]. Z kolei Petrović i wsp. wykazali znamienne różnice w barwieniach na TP53 pomiędzy mięśniakami, a STUMP [17].

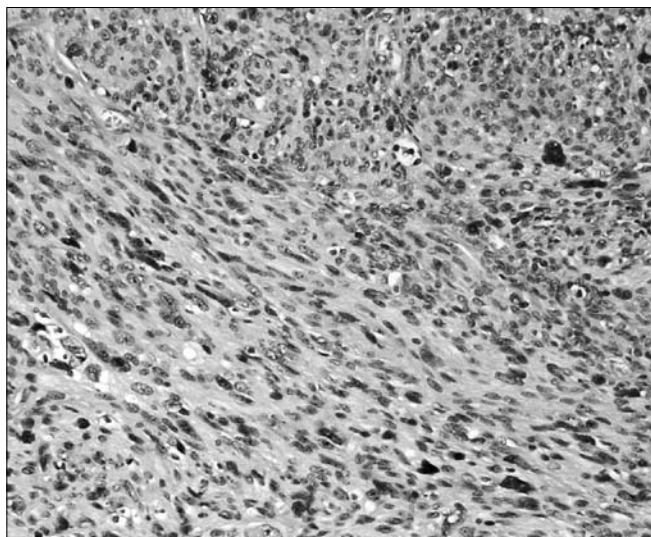
W analizowanym przez tych badaczy materiale stwierdzono dodatnie barwienia u 5/17 kobiet z rozpoznaniem STUMP. W naszym materiale w połowie przypadków stwierdzono ogniskowo

dodatnie barwienia immunohistochemiczne na obecność białka TP53. Chore w naszej grupie mają stosunkowo krótki okres obserwacji zatem na wyciągnięcie ostatecznych wniosków odnośnie wartości prognostycznej TP53 należy jeszcze poczekać.

Aktywność proliferacyjna Ki67/MIB1 w większości nowotworów ma znaczenie rokownicze. W materiale niniejszej pracy MIB 1 wyniósł w większości przypadków 10% komórek i poniżej, w pozostałych trzech przypadkach wahała się od 15 do 35%. W publikowanych pracach nie wykazano znaczenia rokowniczego tego markera w odniesieniu do guzów STUMP [14, 19, 21, 22]. Podobny wniosek część autorów prezentuje w odniesieniu do obecności receptorów progesteronowych [11, 20].

Jednak zgodnie z ostatnio opublikowaną pracą, stan receptora progesteronowego może okazać się przydatny w diagnostyce. Zgodnie z obserwacjami autorów niniejszej pracy, wskazane są dalsze badania w tym kierunku [3].

Guz gładkomięśniowy o nieokreślonym potencjale złośliwości (STUMP) – analiza kliniczno-patymorfologiczna przypadków...



Rycina 1. Preparat HE guza o typie STUMP.

Analizując przebieg kliniczny STUMP można stwierdzić, iż jest on bardzo podobny do mięśniaków. Trudno jest więc odróżnić oba guzy i jedynie doświadczenie lekarza może nasuwać podejrzenie guza mięśniowego o nieokreślonym potencjale złośliwości. Krwawienia i powiększenie macicy to najczęstsze objawy w obu przypadkach. W naszym materiale u 6 chorych oprócz powiększenia macicy występowały obfite i/lub nieregularne krwawienia. Podobne obserwacje mają inni autorzy [8, 11-14].

Niestety, do dziś ze względu na rzadkość występowania STUMP nie opracowano jednolitego sposobu postępowania terapeutycznego. Zwraca uwagę, iż w większości przypadków problem ten dotyczy kobiet przed menopauzą, co skłania do poszukiwania metod leczenia oszczędzającego narząd rodny. W naszym materiale średnia wieku chorych wyniosła 41 lat, a trzy chore nie przekroczyły 35 roku życia. Wydaje się oczywistym, że alternatywną metodą do leczenia operacyjnego i ze względu na występowanie receptorów progesteronowych, zastosowanie terapii hormonalnej może być skutecznym postępowaniem w przypadku leczenia oszczędzającego narząd rodny. Jak dotąd jedynie analogi GnRH były stosowane w leczeniu guzów mięśniowych, w tym mięśniaków gładkokomórkowych [18].

Jednak rutynowym postępowaniem jest leczenie chirurgiczne. U kobiet pragnących zachować płodność, wyłuszczenie guza może być akceptowalną metodą postępowania. Według Guntupali i wsp. wyniki leczenia chorych, u których stosowano leczenie oszczędzające nie różniły się od wyników terapii kobiet poddanych zabiegowi usunięcia macicy [8]. O możliwości oszczędzającego postępowania w guzach nowotworowych pochodzenia mięśniowego pisał również Madej i wsp. [22].

Wszystkie chore leczone w sposób oszczędzający w naszym ośrodku do tej pory nie miały cech nawrotu choroby, a jedna jest aktualnie w ciąży.

Należy zatem podkreślić, że STUMP to guzy o dobrym rokowaniu i ich terapia może być prowadzona z możliwością zachowania funkcji rozrodczych kobiety.

Wnioski

Diagnostyka wymaga bardzo dużego doświadczenia patymorfologów oraz posługiwania się poza rutynowymi barwieniami preparatów, dodatkowymi badaniami immunohistochemicznymi. Szczególną uwagę należy zwrócić w diagnostyce różnicowej STUMP z mięśniakami i mięsakami gładko mięśniowymi na immunohistochemiczną ekspresję p16, TP53, MIB1 i stan receptora progesteronowego. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne, a także nadzór nad chorymi ze STUMP powinny być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach klinicznych.

Praca częściowo sfinansowana z grantu KBN NN 407125937

Piśmiennictwo

1. Oliva E. Pure mesenchymal and mixed millerian tumors of the uterus. In: *Gynecologic Pathology*. Eds. Nucci M, Oliva E. Elsevier Churchill Livingstone. 2009, 261-329.
2. Zaloudek C, Hendricson M, Soslow R. Mesenchymal tumors of the uterus. In: *Blaustein's Pathology of the Female Tract*. Eds. Kurman R, Ellenson L, Ronnet B. Springer. 2011, 453-528.
3. Hewedi I, Radwan N, Shash L. Diagnostic value of progesterone receptor and p53 expression in uterine smooth muscle tumors. *Diagn Pathol*. 2012, 7, 1-6.
4. Nasierowska-Guttmejer A, Bakula-Zalewska E. Podstawy diagnostyki histopatologicznej mięśniaków macicy. *Gin Onkol*. 2007, 5, 54-60.
5. Bell S, Kempson R, Hendrickson M. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol*. 1994, 18, 535-558.
6. O'Connor D, Norris H. Mitotically active leiomyomas of the uterus. *Hum Pathol*. 1990, 21, 223-227.
7. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol*. 2010, 116, 131-139.
8. Guntupalli S, Ramirez P, Anderson M, [et al.]. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: a retrospective analysis. *Gynecol Oncol*. 2009, 113, 324-326.
9. Peters W 3rd, Howard D, Andersen W, Figge D. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential. *Obstet Gynecol*. 1994, 83, 1015-1020.
10. Ng J, Han A, Chew S, Low J. A clinico-pathologic study of uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP). *Ann Acad Med Singapore*. 2010, 39, 625-628.
11. Ip P, Cheung A, Clement P. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): a clinicopathologic analysis of 16 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009, 33, 992-1005.
12. Deodhar K, Goyal P, Rekhi B. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential and atypical leiomyoma: a morphological study of these grey zones with clinical correlation. *Indian J Pathol Microbiol*. 2011, 54, 706-711.
13. Atkins K, Arronte N, Darus C, Rice L. The use of p16 in enhancing the histologic classification of uterine smooth muscle tumors. *Am J Surg Pathol*. 2008, 32, 98-102.
14. Bodner-Adler B, Bodner K, Czerwenka K, [et al.]. Expression of p16 protein in patients with uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical analysis. *Gynecol Oncol*. 2005, 96, 62-66.
15. Blom R, Guerrieri C, Stal O, [et al.]. Leiomyosarcoma of the uterus: a clinico pathologic, DNA flow cytometric, p53, and mdm-2 analysis of 49 cases. *Gynecol Oncol*. 1998, 68, 54-61.
16. Hall K, Teneriello M, Taylor R, [et al.]. Analysis of Ki-ras, p53, and MDM2 genes in uterine leiomyomas and leiomyosarcomas. *Gynecol Oncol*. 1997, 65, 330-335.
17. Petrović D, Babić D, Ilić J, Martinać F. Expression of Ki-67, P53 and Progesterone Receptors in Uterine Smooth Muscle Tumors. Diagnostic Value. *Coll Antropol*. 2010, 1, 93-97.
18. O'Neill C, McBride H, Connolly L, [et al.]. Uterine leiomyosarcomas are characterized by high p16, p53 and MIB1 expression in comparison with usual leiomyomas, leiomyoma variants and smooth muscle tumors of uncertain malignant potential. *Histo pathology*. 2007, 50, 851-858.
19. Mayerhofer K, Lozanov P, Bodner K, [et al.]. Ki 67 expression in patients with uterine leiomyomas, uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP) and uterine leiomyosarcomas (LMS). *Acta Obstet Gynaecol Scand*. 2004, 83, 1085-1088.
20. Mittal K, Demopoulos R. MIB-1 (Ki-67), p53, estrogen receptor, and progesterone receptor expression in uterine smooth muscle tumors. *Hum Pathol*. 2001, 32, 984-987.
21. Lee W, Tzeng C, Chou C. Uterine leiomyosarcomas coexistent with cellular and atypical leiomyomata in a young woman during the treatment with luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Gynecol Oncol*. 1994, 52, 74-79.
22. Madej J, Bocian J, Basta A. W sprawie możliwości zachowawczego leczenia operacyjnego leiomyosarcoma u kobiet młodych. *Ginekol Pol*. 1985, 56, 9-12.