

Alcance

Este conjunto de datos ha sido elaborado para el informe anatomopatológico de los carcinomas primarios de cuello uterino. Las muestras incluyen las obtenidas por excisión con asa/conización, traquelectomías, histerectomías total y radical, y exenteraciones. El conjunto de datos es aplicable a las neoplasias epiteliales solamente y no a las muestras biópsicas pequeñas.

Nota 1 - Tratamiento previo (recomendado)

Razón/datos de respaldo

La aplicación previa de quimioterapia, quimiorradioterapia y radioterapia puede modificar significativamente el tamaño del tumor original. Las pacientes con cáncer de cuello uterino de estadio IB2 a IIB habitualmente reciben quimioterapia, radioterapia o quimiorradioterapia, seguidas por la histerectomía en algunas instituciones.¹⁻⁶ Los estudios han mostrado que el tumor de cuello uterino desaparece completamente en la mayor parte de los casos, y solamente un tercio de las muestras de histerectomía contienen tumor residual tras la quimiorradioterapia neoadyuvante. La quimioterapia, la quimiorradioterapia o la radioterapia también pueden provocar cambios histológicos que no estaban presentes en el tumor no tratado, como la aparición de células tumorales gigantes multinucleadas y degeneración nuclear. Los carcinomas metastásicos pueden simular una neoplasia cervical primaria, por lo que es importante conocer los antecedentes de cáncer de la paciente para el proceso diagnóstico (inmunohistoquímica o estudios moleculares) ante una neoplasia maligna cervicouterina nueva. Finalmente, los hallazgos histológicos (tamaño tumoral, tipo y grado histológico, y a veces otros parámetros) en un excisión con asa o conización cervicouterinas previas puede ser importante para la estadificación y gradación finales en una muestra de histerectomía. En pacientes en las que se realizó previamente una excisión con asa, se debe tomar en consideración el tamaño del tumor en este procedimiento original para determinar el tamaño total del tumor (ver la sección **DIMENSIONES DEL TUMOR**).¹⁻⁶

 [Regresar](#)

Nota 2 - Muestra(s) recibidas(s) (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

El tipo de procedimiento quirúrgico que se haya realizado, por ejemplo histerectomía total o radical, es decisión del cirujano. Una traquelectomía radical o una histerectomía radical incluyen la parametrectomía con resección del tejido parauterino que contiene ganglios linfáticos. Si bien el tipo de muestra(s) remitida(s) para la evaluación anatomopatológica puede en general deducirse del procedimiento quirúrgico, en algunos casos se podría recibir tejido incompleto o que incluye más componentes de los esperados, y por consiguiente la especificación de las estructuras anatómicas incluidas en la(s) muestra(s) proporciona información complementaria y la confirmación de que el o los órganos completos han sido resecados y enviados.

El ginecólogo oncólogo habitualmente divide los ganglios linfáticos en subgrupos anatómicos y esto debe documentarse en el informe.

 [Regresar](#)

Nota 3 - Dimensiones de las muestras (obligatorio y recomendado)

Razón/datos de respaldo

Las muestras de cuello uterino incluyen excisiones con asa/conizaciones, histerectomías total y radical, traquelectomías total y radical, y exenteraciones pélvicas. La geometría cilíndrica del cuello uterino y los diversos procedimientos quirúrgicos para su resección dificultan la aplicación de un enfoque convencional para la medición del tamaño del cérvix en 3 dimensiones. Otra complicación para la medición surge de las diferencias entre laboratorios en cuanto a los procedimientos de fijación y examen macroscópico de las muestras. En las excisiones con asa/conización y las traquelectomías, el diámetro del exocérvix (dos dimensiones) y la profundidad (espesor) de la muestra deben registrarse en milímetros (mm). El método de medición debe ser preciso y reproducible, por su posible importancia para fines de documentación, diagnóstico y pronóstico, y para la toma de decisiones terapéuticas.

Las longitudes craneocaudal mínima y máxima de la cúpula vaginal, si está presente, deben medirse en mm. Si se ha realizado una parametrectomía, se debe registrar en la medición, en milímetros, desde el lado del útero hasta el borde lateral de cada parametrio no estirado (extensión lateral). El parametrio disecado quirúrgicamente (parametrectomía formal) no es parte de una muestra de histerectomía total. En los cortes del cuello uterino obtenido en una histerectomía total puede haber fragmentos de tejido blando paracervical/parametrial.

Algunos anatomopatólogos podrían enviar este tejido como muestra paracervical/parametrial obtenida por afeitado. Aunque pueda estar presente el tejido paracervical/parametrial, esto no significa que se trate formalmente de una parametrectomía.

 [Regresar](#)

Nota 4 - Aspecto macroscópico del tumor o tumores (recomendado)

Razón/datos de respaldo

La documentación del aspecto macroscópico de los tumores cervicouterinos permite la correlación con las evaluaciones clínicas y radiológicas del tumor. El estadio de los cánceres cervicouterinos clínicamente visibles es, por definición, por lo menos IB1 (FIGO, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia).⁷

Los carcinomas exofíticos/polipoides pueden tener un patrón de crecimiento con muy poca o incluso ninguna invasión del estroma subyacente, mientras que los tumores ulcerados pueden sustituir todo o casi todo el epitelio superficial. En ambos casos, podría ser necesario medir el «espesor» del tumor más que la «profundidad de la invasión», y es útil documentar el aspecto macroscópico para proporcionar contexto y explicación del uso de mediciones alternativas. Con los tumores circunferenciales grandes existe el riesgo de sobreestimar la extensión horizontal máxima del tumor (ver la sección **DIMENSIONES DEL TUMOR**). Con los tumores cervicouterinos voluminosos (≥ 4 cm) con forma de barril, la supervivencia global y la supervivencia sin cáncer fueron significativamente inferiores en un estudio, mientras que con tumores cervicouterinos exofíticos voluminosos, la morbilidad quirúrgica, así como la supervivencia global y sin cáncer fueron iguales a la de los tumores cervicouterinos no voluminosos.⁸

El aspecto macroscópico del tumor influye sobre cómo se obtendrán las muestras tumorales. En los casos en que, por un procedimiento quirúrgico o tratamiento previos, no haya un tumor macroscópico visible, deben obtenerse bloques de todo el cuello uterino. En los casos de tumores grandes visibles, no es necesario obtener bloques de todo el tumor; debe en cambio realizarse una adecuada elección de bloques para garantizar el muestreo representativo del tumor, la evaluación precisa de los márgenes y extensión tumoral. Los bloques se obtendrán de manera que incluyan el o los márgenes más cercanos y muestren la máxima profundidad de la invasión estromal. En los establecimientos con capacidad para procesar bloques de gran tamaño se puede obtener una buena descripción general del tumor y de los márgenes de resección. En los

establecimientos que no cuentan con esta capacidad, podría ser necesario subdividir los bloques grandes; en tales casos, se debe documentar claramente la relación entre los bloques.

 [Regresar](#)

Nota 5 - Localización macroscópica del tumor (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Debe documentarse la localización macroscópica de los tumores cervicouterinos en todas las muestras de resección, incluidas las muestras de histerectomías y traquelectomías. Además de proporcionar las dimensiones del tumor (ver más abajo la sección **DIMENSIONES DEL TUMOR**) y la proximidad del tumor a los márgenes de resección quirúrgica, se debe documentar la relación con las estructuras anatómicas locales, tales como la cúpula vaginal, el tejido del parametrio extirpado (si estuviera presente), así como el compromiso del segmento uterino inferior y del cuerpo del útero. Puesto que en los casos con invasión tumoral del cuerpo uterino el riesgo de diseminación a los ganglios linfáticos paraaórticos⁹ y el índice de metástasis ováricas pueden ser más altos¹⁰, es obligatorio registrar la presencia de compromiso macroscópico del cuerpo uterino.

Debe indicarse la localización anatómica exacta del tumor (por ejemplo, labio cervical anterior o posterior, lateral derecho o izquierdo, exocérvix o endocérvix) y puede ser útil proporcionar la localización precisa en términos de la posición de las agujas del reloj para tumores localizados, o detallar la presencia de compromiso cervical circunferencial si corresponde. La especificación de la localización exacta permite la comparación detallada con los datos radiológicos y también facilita la selección cuidadosa de bloques y la inclusión de cortes de tejido con respecto a los márgenes de resección. En ocasiones, cuando se ha realizado anteriormente una excisión con asa o se ha administrado previamente quimioterapia, quimiorradioterapia o radioterapia, no es posible visualizar macroscópicamente el tumor en la muestra de histerectomía o traquelectomía. En el caso de que no sea posible la subcategorización del sitio del tumor en el plano lateral o anteroposterior (por ejemplo, en una muestra de traquelectomía sin orientación), se registrará solamente el sitio principal/primario (exocérvix, endocérvix, etc.).

 [Regresar](#)

Nota 6 - Clave de identificación de los bloques (recomendado)

Razón/datos de respaldo

Debe registrarse el origen/designación de todos los bloques de tejido. Idealmente, esta información también se documentará en el informe anatomopatológico final, puesto que tiene suma importancia si surgiera la necesidad de realizar una revisión interna o externa. El revisor necesitará contar con información precisa sobre el origen de cada bloque para poder dar una opinión fundamentada como especialista. Si esta información no se incluye en el informe anatomopatológico final, deberá estar disponible en el sistema informático del laboratorio y ser remitida al anatomopatólogo a cargo de la revisión. En algunos casos, puede ser útil tener, en formato digital, imágenes de la muestra y el registro del origen de los bloques de tejido tumoral.

El registro del origen/designación de los bloques de tejido también facilita la recuperación de los bloques para un posterior análisis inmunohistoquímico o molecular, para estudios de investigación o ensayos clínicos.

 [Regresar](#)

Nota 7 - Dimensiones del tumor (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Razones para la medición precisa del tumor

La medición de las dimensiones del tumor en los carcinomas cervicouterinos es importante para posibilitar la estadificación precisa con el sistema FIGO de los cánceres cervicales en etapa temprana, así como para el manejo y pronóstico de la paciente. Los tumores deben medirse en milímetros en tres dimensiones, a saber: dos mediciones de la extensión horizontal y una medición de la profundidad de la invasión (figura 1). La medición de los tumores cervicouterinos plantea diversos problemas que se analizan en detalle en esta sección. Además, podría no ser posible proporcionar las dimensiones precisas del tumor en el caso de muestras fragmentadas o que presentan daños térmicos. En los casos en los que el tumor se extienda hasta los márgenes de resección, cuando se informen sus dimensiones debe utilizarse el término «por lo menos» para indicar que las mediciones podrían no indicar el tamaño tumoral verdadero/final.

La mayoría de los conjuntos de datos requieren mediciones macroscópicas y microscópicas por separado, lo cual puede dar lugar a confusión si se proporcionan diferentes mediciones. En algunos tumores (especialmente los grandes) es más precisa la medición macroscópica, mientras que en otros (especialmente los tumores más pequeños y algunos tumores grandes con un patrón de infiltración difuso o fibrosis tumoral marcada) puede ser más precisa la medición microscópica (o la única posible). Este conjunto de datos no especifica mediciones macroscópicas y microscópicas separadas, sino que requiere un conjunto de mediciones basadas en una correlación de las características macroscópicas y microscópicas, con mayor importancia de las primeras en algunos casos y de las segundas en otros. Otros puntos en los que se hace hincapié son:

1. Al proporcionar las dimensiones finales del tumor, deberán tenerse en cuenta las mediciones efectuadas en muestras anteriores, por ejemplo en muestras de excisión con asa/conización. Aunque pueda dar lugar a una sobreestimación de la extensión horizontal máxima, para calcular la extensión horizontal final se recomienda sumar la medición horizontal máxima en diferentes muestras. La profundidad de la invasión puede considerarse aquella dada por la máxima profundidad de invasión en dos muestras diferentes. Las mismas indicaciones son pertinentes si se reciben excisiones con asa/conizaciones en más de una pieza, cuando se pueda descartar un tumor multifocal.
2. Muchos carcinomas cervicouterinos de gran tamaño o de estadio avanzado reciben quimiorradioterapia, sin resección quirúrgica, tras haberse confirmado el diagnóstico con una muestra biopsica pequeña. En tales casos, las dimensiones del tumor se derivarán del examen clínico y de las imágenes radiológicas. Como se mencionó anteriormente, este conjunto de datos solamente es aplicable a las muestras de excisión/resección y no a las muestras biopsicas pequeñas.
3. Ocasionalmente, se realizan resecciones después de la quimiorradioterapia del carcinoma cervicouterino. En esos casos, podría no haber tumor residual o podrían quedar solamente focos microscópicos, con la consiguiente imposibilidad de evaluar las dimensiones tumorales. En tales casos, para la estadificación se deberán usar las dimensiones del tumor que se hayan registrado clínicamente o radiológicamente antes del tratamiento.

Situaciones específicas en las que las mediciones del tumor son importantes

Estas incluyen:

1. Carcinomas pequeños en los que la medición precisa es esencial para distinguir entre los estadios neoplásicos IA1, IA2 e IB1 de la FIGO.⁷ Además de proporcionar una estadificación precisa, esto podría ser indispensable para el manejo de la paciente. Por ejemplo, las neoplasias IA1 de la FIGO a menudo se tratan con excisión local, cuidando de asegurar que los márgenes estén libres de lesiones preinvasoras e invasoras, mientras que las neoplasias IA2 y

- IB1 habitualmente se tratan con cirugía radical (histerectomía o traquelectomía radicales).
2. En las pacientes con tumores de estadio IB de la FIGO tratados con histerectomía radical, el tamaño del tumor es a menudo uno de los parámetros utilizados (junto con la diferenciación del tumor, presencia o ausencia de invasión linfovascular y distancia con respecto a los márgenes) para evaluar la necesidad de tratamiento adyuvante.
 3. Las mediciones del tumor pueden ser importantes para decidir entre una histerectomía radical y una traquelectomía radical; a veces se usa un valor de 2 cm como punto de corte para la traquelectomía radical, pero algunos cirujanos aun realizarían este procedimiento con lesiones más grandes. Después de la traquelectomía radical, la tasa de recurrencia es estadísticamente mayor para los tumores de más de 2 cm de tamaño y las tasas de tratamiento adyuvante son más altas.^{11,12} También hay una tendencia a usar cirugía más conservadora (histerectomía total en vez de radical) en las pacientes con tumores de menos de 2 cm, pues la probabilidad de infiltración del parametrio es muy baja.
 4. Varios estudios han mostrado que en el estadio IB1 de la FIGO de los carcinomas cervicales, un umbral de tamaño de 2 cm puede tener valor pronóstico.^{13,14}
 5. Un umbral de 4 cm tiene similar importancia pronóstica en la distinción entre las neoplasias IB1 y IB2, y entre las neoplasias IIA1 y IIA2 del sistema FIGO.^{7,15}

Medición de la extensión horizontal del tumor (figuras 1 y 2)

La extensión horizontal (dos dimensiones: la longitud y la anchura del tumor, mediciones «b» y «c» en la figura 1) debe medirse en todos los casos. Como ya se mencionó, en los tumores grandes la mejor forma de hacerlo es macroscópicamente si no se cuenta con medios para el procesamiento de bloques grandes, porque en muchos casos será necesario remitir estas neoplasias en varias cajas y la dimensión máxima del tumor podría no estar bien representada en un solo preparado. Si en los tumores circunferenciales grandes no se realiza una medición macroscópica, se corre el riesgo de sobreestimar la extensión horizontal máxima del tumor. Esto puede ocurrir cuando se procede a «abrir» un tumor circunferencial y se lo envía en varias cajas secuenciales. En esta situación, calcular la otra dimensión horizontal (la tercera dimensión) sumando los cortes secuenciales (ver más abajo) podría dar lugar a una medida artificialmente mayor a la que es exacta.

En neoplasias de menor tamaño, la extensión horizontal se determina mejor histológicamente (figura 2). Una de las dimensiones es la medición que se obtiene en el preparado individual que presente la mayor extensión de invasión (medición «e», figura 2). Si el foco invasor está representado solamente en 1 bloque, las otras dimensiones horizontales se considerarán dadas por el espesor del bloque (por lo general 2,5-3 mm, o según la estimación que se indica más abajo). En algunos casos, podría ser necesario calcular la extensión horizontal máxima del modo que se indica a continuación si dicha extensión no está representada en una sola sección, sino que ocupa varias secciones adyacentes (medición «c», figura 1). Si el carcinoma invasor está presente en varias secciones adyacentes del tejido y los focos invasores tienen la misma localización en las secciones, la extensión horizontal del carcinoma debe calcularse mediante la estimación del espesor de los bloques, que se determina a partir de las dimensiones macroscópicas de la muestra y del número de bloques obtenidos. No obstante, el anatomopatólogo debe tener presente que el espesor de los bloques grandes o muy grandes puede variar de bloque a bloque, en comparación con los bloques de tamaño habitual. Si bien se reconoce que las mediciones obtenidas a partir del espesor de los bloques pueden ser algo imprecisas, en algunos casos será la única manera de determinar la extensión horizontal máxima, valor que puede influir sobre la estadificación, especialmente en tumores pequeños. A continuación se enumeran algunos puntos relacionados con la extensión horizontal de los tumores:

1. En el caso en que se observe una sola proyección de invasión estromal en continuidad con el epitelio de origen (superficial o glandular), la anchura de foco de invasión único se mide a través de la proyección invasora.
2. Cuando se presentan focos de invasión estromal agrupados, muy cercanos unos de otros, con origen en una cripta individual o en el epitelio superficial displásico, como grupos celulares separados de la cripta/epitelio, la extensión horizontal máxima debe comprender todos los focos de invasión en el área inmediata y debe medirse desde el borde en el que

comienza a observarse la invasión hasta el borde más distante en el que se identifique invasión.

3. Cuando se presentan varios focos de invasión en una misma pieza de tejido cervicouterino como focos de invasión separados, pero en cercana proximidad (ver más adelante la sección **MEDICIÓN DE CARCINOMAS MULTIFOCALES**), ya sea como «proyecciones» de invasión contiguas o como grupos epiteliales separados, la extensión horizontal máxima se mide desde el borde en el que se comienza a observar invasión hasta el borde más distante en el que se identifique invasión. La pequeña cantidad de tejido intermedio sin invasión (generalmente con neoplasia in situ) se incluye en la medición.

Medición de la profundidad de la invasión (figura 2)

En todos los casos debe medirse la profundidad máxima de la invasión. Esta medición se hace desde la base del epitelio (superficie o cripta) en la cual aparece el carcinoma hasta el punto más profundo de invasión, como se especifica en la clasificación FIGO.⁷ Si el punto más profundo de invasión compromete el margen profundo de la muestra, se deberá comentar en el informe la posibilidad de subestimación de la profundidad de la invasión; esto es especialmente pertinente para las muestras obtenidas con asa/conización. Cuando el foco invasor presenta continuidad con el epitelio displásico del cual se origina, esta medición es sencilla. Si el foco o los focos invasores no son continuos con el epitelio displásico, la profundidad de la invasión debe medirse desde la base del tumor (el foco más profundo de invasión tumoral) hasta la base de la cripta displásica o epitelio superficial displásico más cercanos (figura 2, mediciones «a» y «c»). Si no hay un origen epitelial evidente, pese a disponerse de varios niveles del bloque de tejido, la profundidad se mide desde la base del tumor (el foco más profundo de invasión tumoral) hasta la base del epitelio superficial más cercano, sin importar si es displásico o no (figura 2, medición «d»).

Hay algunas situaciones en las que es imposible medir la profundidad de la invasión. En estos casos, puede medirse el espesor del tumor, lo cual deberá especificarse claramente en el informe anatomopatológico, con las razones por las que se proporciona el espesor en lugar de la profundidad de la invasión. En tales casos, el anatomopatólogo y el médico deben considerar como equivalentes el espesor del tumor y la profundidad de la invasión a los efectos de la estadificación y del manejo de la paciente.

En ciertas situaciones, como las siguientes, podría ser necesario medir el espesor del tumor en lugar de la profundidad de la invasión:

1. En algunas lesiones glandulares podría ser imposible medir con precisión dónde termina el adenocarcinoma in situ (AIS) y dónde comienza el adenocarcinoma invasor. Esto se debe a que, en general, la identificación de la invasión en una lesión glandular es más difícil que en una lesión escamosa, y en esta situación puede ser valiosa la opinión del especialista. En algunos casos, cuando se mide el espesor (desde la superficie epitelial hasta el punto más profundo del tumor) porque es imposible establecer el punto de origen, podría sobreestimarse la profundidad de la invasión.
2. En los tumores ulcerados sin origen evidente en el epitelio de revestimiento, podría ser necesario medir el espesor. En esta situación, la medición del espesor del tumor podría subestimar la profundidad de la invasión.
3. Excepcionalmente, los carcinomas escamosos, los adenocarcinomas y otros subtipos morfológicos son polipoides y presentan un patrón de crecimiento exofítico exclusivo o predominante. En tales casos, el carcinoma puede protruir de la superficie, con poca o incluso ninguna invasión del estroma subyacente. Estas no deben considerarse lesiones in situ, y también en estos casos debe medirse el espesor del tumor (desde la superficie del tumor hasta el punto más profundo de invasión). En estos casos no se debe proporcionar la profundidad de la invasión (es decir, la extensión de la infiltración por debajo del nivel del epitelio de origen) pues puede no representar verdaderamente el potencial biológico de estos tumores.

Evítese el uso del término «carcinoma microinvasor»

El término «carcinoma microinvasor» no aparece en el sistema de estadificación de la FIGO para el cáncer de cuello

de útero.⁷

Más aún, el uso del término «carcinoma microinvasor» tiene diferentes connotaciones en diferentes regiones geográficas. Por ejemplo, en el Reino Unido, carcinoma microinvasor se consideraba sinónimo de enfermedad en estadio IA1 y IA2 de la FIGO en la mayoría de las instituciones, pero no en todas (en algunas se utilizaba el término «carcinoma microinvasor» para designar solamente a los tumores de estadio IA1 de la FIGO). En Estados Unidos de América y en Canadá, donde se adoptaron las recomendaciones de la terminología anogenital inferior escamosa (LAST, Lower Anogenital Squamous Terminology)¹⁶, se utiliza el término carcinoma escamoso superficialmente invasor (SISCCA, superficially invasive squamous cell carcinoma) para describir los tumores de estadio IA1 de la FIGO con márgenes negativos, y el término «carcinoma escamoso microinvasor» ha dejado de utilizarse como terminología habitual. Para mayor confusión, la Sociedad Estadounidense de Oncología Ginecológica (SGO, American Society of Gynecologic Oncology) tiene su propia definición de tumores de estadio IA, cuyo límite no es solamente la profundidad de la invasión tumoral, sino también, a diferencia de las clasificaciones FIGO y TNM, la ausencia de invasión linfovascular.¹⁷ Según la SGO, los cánceres que invaden menos de 3 mm pero en los que hay compromiso linfovascular se clasifican como de estadio IB1 de la FIGO. Por lo tanto, para evitar confusiones, se recomienda no utilizar el término «carcinoma microinvasor» para ninguno de los subtipos morfológicos, y se recomienda usar el estadio FIGO específico.

Medición de los carcinomas multifocales

Los carcinomas de cuello uterino tempranamente invasores, especialmente los escamosos, a veces son multifocales, lo que comprende tumores que muestran múltiples focos de invasión que se originan en lugares diferentes en el cuello uterino, separados por tejido cervical sano. Específicamente, debe diagnosticarse un tumor multifocal si los focos de invasión están:

- separados por bloques de tejido cervicouterino sano (es necesario seccionar niveles para confirmar esto),
- localizados en labios cervicales distintos, con tumor discontinuo, sin compromiso de la curvatura del canal cervical,
- situados con amplia separación unos de otros en la misma sección (ver más abajo).

Los focos individuales de invasión estromal pueden estar unidos al epitelio del que se originan o pueden presentar discontinuidad con respecto a él. Los carcinomas multifocales no deben confundirse con la situación en la que las lenguas o brotes invasores se originan en más de un lugar en una única zona de epitelio transformado y que, con el tiempo, se fusionarán para formar un único tumor invasor que representa una neoplasia unifocal (y que deberá medirse como se indicó anteriormente, en tres dimensiones).

Se ha comunicado que la frecuencia de multifocalidad en los carcinomas escamosos cervicales de estadio IA1 de la FIGO es de entre el 12 y el 25%¹⁸⁻²⁰, aunque la multifocalidad en los tumores más grandes avanzados es poco común. Existen pocas directrices (y algunas ya desactualizadas) sobre la medición de los carcinomas multifocales. Si bien puede haber enfermedad preinvasora, cuando los focos de invasión estromal surgen en lugares separados o están separados por tejido cervical sin invasión (después de que se hayan cortado niveles/secciones más profundas para confirmarlo), dichos focos de invasión deben medirse separadamente, en 3 dimensiones, como se describió más arriba, y deben estadificarse según las dimensiones del tumor más grande/mayor; además, esto debe acompañarse de una clara especificación de que el tumor es multifocal. Sin embargo, en la última de las situaciones mencionadas arriba (focos de invasión estromal situados en localizaciones distantes unos de otros en la misma sección), la medición de una neoplasia multifocal es problemática. Las opciones incluyen medir desde el borde de un foco invasor hasta el borde del foco invasor más lejano según las directrices FIGO (con independencia de la distancia entre los focos invasores), sumar la extensión horizontal máxima de cada foco invasor (lo cual, claramente, no refleja el potencial biológico de los focos invasores individuales) o considerar los focos que están muy separados como zonas independientes de invasión.¹⁸⁻²² En el caso de los tumores con invasión de poca profundidad (hasta 3 mm), la evaluación y medición de la lesión multifocal tiene implicancias para la estadificación. Es en el contexto de estos tumores incipientes de poca profundidad en las excisiones con asa/conización que el manejo clínico puede verse afectado significativamente si la extensión horizontal máxima se toma desde el borde de un foco invasor

hasta el borde del foco invasor más distante, cuando los focos invasores se encuentran separados entre ellos. Esto podría elevar la estadificación de un carcinoma invasor superficial pequeño a un estadio IB1 de la FIGO, y muchas veces inclinar la decisión hacia una cirugía radical (histerectomía o traquelectomía radicales) en pacientes que son jóvenes y desean conservar la fertilidad. Una perspectiva alternativa es que, cuando se encuentran muy distantes unos de otros, estos focos de invasión podrían considerarse como focos separados de una neoplasia IA1, que puede tratarse con excisión local o con histerectomía total.

El ensayo clínico SHAPE²³ se propone abordar esta cuestión problemática. Sin embargo, dos estudios recientes han considerado esas lesiones como focos múltiples de invasión (carcinomas multifocales IA1 de la FIGO) si los focos de invasión están claramente separados. No obstante, no se ha definido una distancia de separación como criterio y la FIGO no proporciona orientación al respecto. En los 2 estudios se aplicó una distancia mínima arbitraria de 2 mm entre cada foco invasor separado.^{18,19} El seguimiento de las pacientes en los dos estudios, que incluyó un total combinado de 46 casos de «carcinomas escamosos cervicouterinos multifocales IA1» tratados con métodos de excisión local (con asa/conización) con márgenes libres de lesiones premalignas y malignas, ha mostrado ausencia de signos de recidiva de enfermedad premaligna o maligna, con medianas de períodos de seguimiento de 45 meses y 7 años, respectivamente.^{18,19} Además, uno de los estudios también mostró que las prevalencias de enfermedad preinvasora (20%) e invasora (5%) residual al repetir la excisión eran comparables a los datos de los casos de estadio IA1 de la FIGO.¹⁹ Estos estudios incluyeron casos que habrían sido considerados de estadio IB1 de la FIGO si se hubiera medido la extensión horizontal desde el borde de uno de los focos invasores hasta el borde del foco invasor más distante tal como lo indican las directrices FIGO. A pesar de la limitación dada por el número de casos relativamente pequeño y la selección de una distancia arbitraria de separación de 2 mm, los resultados respaldan la hipótesis de que, en lo que respecta a la estadificación del tumor y el manejo clínico, podría ser adecuado considerar los focos de invasión superficiales que están muy separados entre ellos como lesiones multifocales, medir cada foco por separado y determinar el estadio FIGO en función del foco invasor que tenga el estadio más alto/máximo en la clasificación FIGO. Por cierto, la posibilidad de que tales lesiones se comporten como tumores IA1 de la FIGO puede reflejar la escasa profundidad de la invasión, algo que los médicos parecen no tener en cuenta con tumores cuya máxima extensión horizontal es de 7 mm o más, y se plantea la sospecha de un tumor IB1 de la FIGO.

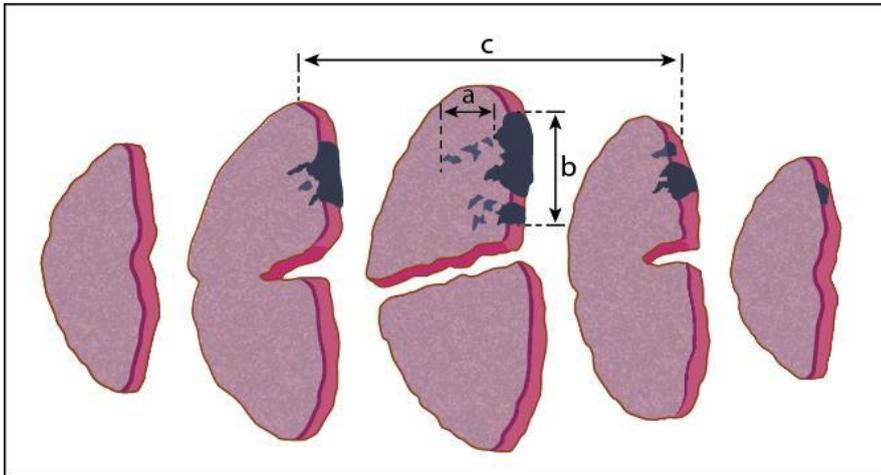
Si bien la ICCR no tiene autoridad para decidir la implementación de un enfoque basado solamente en 2 estudios con 46 pacientes en total, la ICCR recomienda considerar y discutir este enfoque en las reuniones del comité para tumores/equipo multidisciplinario (MDT), a fin de evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias en pacientes jóvenes que desean conservar la fertilidad en esta situación clínica específica. Este enfoque requiere verificación mediante nuevos estudios y ensayos de colaboración de mayor escala. También se enfatiza que, en tales casos, se deben obtener cortes representativos del mismo nivel del tumor, tanto de los bloques de tejido que contienen los focos invasores como de los bloques intermedios, para confirmar que los focos invasores están realmente separados y garantizar que no hay invasión estromal oculta en las zonas intermedias. Si se adopta este enfoque, el informe de anatomopatología debe indicar claramente cómo se obtuvieron las mediciones para arribar al diagnóstico de invasión multifocal, debe proporcionar las dimensiones de los focos de invasión separados e indicar cómo se determinó el estadio FIGO. Es posible que sea necesario remitir estos casos a centros de referencia en cáncer para su revisión y, como se indicó antes, los casos deben ser analizados individualmente en la reunión del comité para tumores/MDT. No se han realizado estudios similares sobre los adenocarcinomas multifocales, pero los datos informales indican que son menos comunes que los carcinomas escamosos multifocales, y hasta que se disponga de más datos, se recomienda utilizar un enfoque similar.

Medición del volumen tumoral

En la mayor parte de los estudios, el tamaño tumoral se basa en mediciones de dos dimensiones; sin embargo, en algunos estudios se ha demostrado que el volumen tumoral (basado en las tres dimensiones tumorales medidas) predice el pronóstico de manera más fiable que las mediciones en una sola o en dos dimensiones. Algunos estudios más antiguos han sugerido que el volumen tumoral es un factor de pronóstico fiable en el caso de tumores en estadios tempranos: se ha sugerido que un volumen menor a 420 mm³ no se asocia con metástasis en ganglios linfáticos.²⁴⁻²⁶ Esta es una de las razones principales para recomendar que se informen las tres dimensiones de los tumores (dos de extensión horizontal y una

de profundidad de la invasión o espesor del tumor). Sin embargo, solo unos pocos centros aún utilizan como rutina el volumen tumoral para el manejo de la paciente.

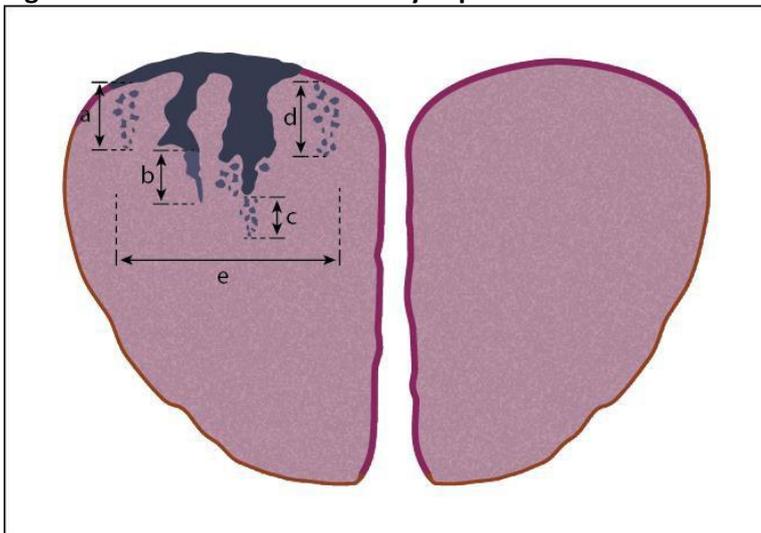
Figura 1: Medición de los tumores cervicouterinos en tres dimensiones



NIC3 con compromiso de criptas glandulares endocervicales representado por áreas de color azul oscuro. El epitelio escamoso no displásico está representado en color rosado y los focos de invasión estromal en color gris. En la enfermedad unifocal se miden la profundidad de la invasión y la anchura/dimensión horizontal del tumor (b).

Tercera dimensión: cuando hay invasión estromal en tres o más bloques consecutivos procedentes de una biopsia con asa o de una conización, la tercera dimensión del tumor (c) puede exceder los 7 mm, es decir que el carcinoma puede tener un estadio superior al IA2 de la FIGO. Esta dimensión se determina calculando el espesor del bloque (ordinariamente 2,5 - 3,0 mm) a partir de las dimensiones macroscópicas de la muestra y multiplicando este valor por el número de bloques secuenciales a través de los cuales se extiende la lesión invasora.

Figura 2: Medición de la anchura y la profundidad de la invasión en los tumores cervicouterinos



Las áreas de color azul oscuro representan una NIC3 con compromiso de las criptas glandulares endocervicales, mientras que el epitelio escamoso no displásico se representa en color rosado y los focos de invasión estromal en color gris.

Profundidad de la invasión: cuando la invasión se origina en el epitelio de la superficie (a) o en las criptas glandulares (b y c), la profundidad de la invasión se mide desde la base del epitelio desde el cual el carcinoma aparece hasta el foco de invasión más profundo, como se especifica en la clasificación FIGO. Las mediciones se realizan del mismo modo, sin importar si los focos invasores permanecen unidos a la cripta glandular (b) o no (c). Cuando se produce invasión, sin que se observe un origen epitelial superficial (o de criptas) evidente, la profundidad de la invasión se mide desde el foco más profundo de invasión tumoral

hasta la base del epitelio superficial no neoplásico más cercano (d).

Dimensión horizontal/anchura en tumores unifocales (e): se mide en el corte de tejido en el cual se observa la mayor anchura (desde el borde en el que se comienza a observar la invasión hasta el borde más distante en el que se identifique invasión), en secciones en las que los focos de invasión se presentan muy cercanos unos de otros, incluso si estos focos están separados por tramos cortos de epitelio normal.

↑ Regresar

Nota 8 - Tipo histológico del tumor (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Todos los carcinomas de cuello uterino deben tipificarse según la clasificación de la OMS de 2014.²⁷ También se incluye al carcinosarcoma porque, a pesar de que pertenece a la categoría de tumores mixtos epiteliales y mesenquimatosos, es básicamente un carcinoma que ha sufrido diferenciación/metaplasia sarcomatosa. Los subtipos principales de carcinoma de cuello de útero son el carcinoma escamoso (CE), el adenocarcinoma (de varios subtipos), el carcinoma adenoescamoso y los tumores neuroendocrinos. Si bien la descripción en detalle del aspecto morfológico de diferentes tumores está fuera del alcance de este documento, se señalan algunos puntos.

Con raras excepciones, casi todos los CE son causados por el virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo^{28,29} y la OMS los subclasifica según su patrón de crecimiento histológico y la presencia de queratinización. Sin embargo, la subclasificación del CE parece tener poca o ninguna relación con el comportamiento clínico, por lo que no se considera necesario especificar el subtipo (queratinizante, papilar, basaloide, condilomatoso, verrugoso, etc.).

No obstante, puede ser útil registrar subtipos inusuales, por ejemplo los similares a linfopitelioma, pues el comportamiento de estos tumores no se conoce bien.

Hay varios subtipos de adenocarcinoma de cuello uterino, de los cuales el más común es el de tipo usual que, en la mayoría de los casos, se asocia con VPH de alto riesgo. Los otros subtipos, menos comunes (tipo gástrico, mesonefrítico, de células claras y otros), generalmente no se asocian con infección por el VPH y tienen aspectos histológicos diferentes y característicos. Aunque hay poca información sobre el comportamiento clínico de los subtipos de adenocarcinomas, en la actualidad está bien establecido que los adenocarcinomas cervicouterinos de tipo gástrico (el adenoma maligno o variante mucinosa del adenocarcinoma con mínima desviación representa el extremo del espectro del adenocarcinoma de tipo gástrico morfológicamente bien diferenciado) tienen un comportamiento especialmente agresivo y mal pronóstico, incluso en las etapas tempranas de la enfermedad.³⁰⁻³² Por consiguiente, es sumamente importante, tanto desde el punto de vista pronóstico como del etiológico y epidemiológico (en vista de los muy difundidos programas de vacunación para el VPH) identificar correctamente estos subtipos de tumores. El uso generalizado y dependencia de la inmunohistoquímica de p16 para el diagnóstico del adenocarcinoma del cuello uterino puede ocasionar problemas diagnósticos en los tumores negativos para VPH, ya que estos no presentan la característica inmunorreactividad difusa en bloque de los tumores relacionados con el VPH (ver sección **ESTUDIOS AUXILIARES**).^{33,34} Además, en la era de la caracterización molecular y los tratamientos dirigidos a dianas específicas, la importancia de una correcta identificación de los subtipos tumorales será aún más crucial para comprender la biología del tumor y descubrir las posibles dianas terapéuticas.

Los carcinomas adenoescamosos (definidos en el Libro Azul de 2014 de la OMS como un tumor epitelial maligno que abarca al adenocarcinoma y al carcinoma escamoso²⁷) habitualmente están relacionados con el VPH de alto riesgo. Para hacer el diagnóstico de carcinoma adenoescamoso, los componentes malignos escamosos y glandulares deben ser identificables en cortes ordinarios con tinción de hematoxilina y eosina. La demostración de focos de mucina intracitoplasmática mediante la tinción para mucina en un carcinoma que por otra parte presente las características típicas de una neoplasia escamosa no debe dar lugar a un diagnóstico de carcinoma adenoescamoso. Los carcinomas que no presentan características de diferenciación escamosa (puentes intercelulares, queratinización), pero que tienen abundantes células

productoras de mucina, deben diagnosticarse como adenocarcinomas poco diferenciados. El adenocarcinoma adenoescamoso también debe distinguirse de la presencia ocasional de carcinoma escamoso y adenocarcinoma separados espacialmente. Mientras que algunos estudios han indicado resultados menos favorables, en comparación con los adenocarcinomas y los carcinomas escamosos puros, no hay pruebas convincentes que confirmen estas observaciones.^{35,36}

El carcinoma seroso primario de cuello uterino es extremadamente raro y hay quienes dudan de que exista, aunque está incluido en la clasificación de la OMS de 2014. La mayoría de los casos informados como carcinoma seroso primario de cuello uterino probablemente representen una metástasis procedente del cuerpo uterino o desde localizaciones extrauterinas, o un adenocarcinoma usual relacionado con el VPH con marcada atipia nuclear. Antes de diagnosticar un carcinoma seroso primario de cuello uterino, se debe descartar que sea una metástasis. Los adenocarcinomas de tipo usual pueden presentar un patrón de crecimiento papilar y mostrar un grado alto de atipia nuclear, lo cual puede emular un carcinoma seroso. No está resuelto en la actualidad si existe un verdadero carcinoma seroso de cuello uterino asociado a mutación de p53.

Mientras el adenocarcinoma de tipo endometriode de cuello uterino es un subtipo mencionado en la clasificación de la OMS de 2014, en el pasado hubo un exceso de uso de esta categoría diagnóstica y no faltan quienes incluso dudan de su existencia como neoplasia primaria del cuello de útero. La mayoría de los adenocarcinomas clasificados en la literatura como adenocarcinomas endometrioides primarios de cuello uterino representan el tipo usual de adenocarcinoma cervicouterino con depleción de mucina. Estos difieren de los verdaderos adenocarcinomas de tipo endometriode del cuerpo uterino o de los anexos, los cuales son estimulados por hormonas y no se asocian al VPH. Si un adenocarcinoma endometriode se presenta como neoplasia primaria cervicouterina, es muy probable que ello ocurra en el contexto de una endometriosis, y tendrá el mismo perfil histológico e inmunohistoquímico que los adenocarcinomas endometrioides del cuerpo uterino o del ovario. Al igual que con el carcinoma seroso, se deben extremar los cuidados antes de diagnosticar un adenocarcinoma endometriode primario de cuello uterino.

Los carcinomas neuroendocrinos (CNE) (carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y de células grandes) son infrecuentes, pero se han descrito claramente en el cuello uterino y pueden presentarse en forma pura o asociados con otro tipo tumoral, típicamente un adenocarcinoma, carcinoma escamoso o carcinoma adenoescamoso. El Libro Azul de la OMS de 2014 se refiere a estos como carcinomas neuroendocrinos de grado alto. El término «carcinoma neuroendocrino de células pequeñas» es preferente al término «carcinoma de células pequeñas», puesto que existe una variante de células pequeñas del carcinoma escamoso, de modo que la omisión de la palabra «neuroendocrino» puede crear confusión. Cuando aparece mezclado con otro tipo de tumor, se debe especificar el porcentaje del componente neuroendocrino. Cualquiera sea el porcentaje de CNE, se recomienda informar el tumor como mixto, pues todos los tumores con un componente de CNE tienen muy mal pronóstico y tal componente podría ser subestimado en una muestra limitada.³⁷ Varios estudios de carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas del cuello uterino han mostrado que la quimioterapia adyuvante tras la cirugía en la neoplasia en etapa temprana proporciona un beneficio clínico significativo en comparación con la cirugía sola y, por consiguiente, es extremadamente importante diagnosticar correctamente cualquier componente de CNE que pueda estar presente. Además, en muchas instituciones no se practica la resección quirúrgica de un CNE, incluso en una etapa inicial de la neoplasia, sino que se administra quimioterapia.

El diagnóstico de un CNE o de un componente de CNE puede ser difícil, especialmente en muestras pequeñas, pero se ha demostrado la utilidad de la combinación de sinaptofisina, cromogranina, CD56, TTF1 y p63 para distinguir entre un CNE y neoplasias distintas al CNE pero poco diferenciadas (ver sección **ESTUDIOS AUXILIARES**).^{38,39}

Clasificación de la OMS de los tumores de cuello de útero

Tumores epiteliales

Tumores escamosos y sus precursores

Lesiones intraepiteliales escamosas

Lesión intraepitelial escamosa de grado alto 8077/2

Carcinoma escamoso, sin otra especificación 8070/3

Queratinizante 8071/3

No queratinizante 8072/3

Papilar 8052/3

Basaloide 8083/3

«Warty» (condilomatoso) 8051/3

Verrugoso 8051/3

Escamotransicional 8120/3

Similar a linfoepitelioma 8082/3

Tumores glandulares y sus precursores

Adenocarcinoma in situ 8140/2

Adenocarcinoma 8140/3

Adenocarcinoma endocervical, tipo usual 8140/3

Carcinoma mucinoso, sin otra especificación 8480/3

Tipo gástrico 8482/3

Tipo intestinal 8144/3

En anillo de sello 8490/3

Carcinoma villoglandular 8263/3

Carcinoma endometriode 8380/3

Carcinoma de células claras 8310/3

Carcinoma seroso 8441/3

Carcinoma mesonefrico 9110/3

Adenocarcinoma con carcinoma neuroendocrino 8574/3

Otros tumores epiteliales

Carcinoma adenoescamoso 8560/3

Carcinoma de células vidriadas («glassy») 8015/3

Carcinoma adenoide basal 8098/3

Carcinoma adenoide quístico 8200/3

Carcinoma indiferenciado 8020/3

Tumores neuroendocrinos

Tumor neuroendocrino de grado bajo

Tumor carcinoide 8240/3

Tumor carcinoide atípico 8249/3

Carcinoma neuroendocrino de grado alto

Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas 8041/3

Carcinoma neuroendocrino de células grandes 8013/3

Tumores mixtos epiteliales-mesenquimatosos

Carcinosarcoma 8980/3

Los códigos para la morfología pertenecen a la Clasificación Internacional de las Enfermedades para Oncología (CIE-O). El comportamiento se codifica de la siguiente forma: /0 para tumores benignos; /1 para los no especificados, los «borderline» o de comportamiento incierto; /2 para carcinoma in situ y neoplasia intraepitelial de grado III, y /3 para tumores malignos.

© Organización Mundial de la Salud/Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC). Reproducido con autorización.

 **Regresar**

Nota 9 - Grado histológico del tumor (recomendado)

Razón/datos de respaldo

Gradación del carcinoma de cuello de útero

El grado del tumor se incluye ordinariamente en los informes de histopatología del carcinoma escamoso (CE) y del adenocarcinoma (AC) del cuello uterino. Sin embargo, en la actualidad ningún sistema de gradación ha conseguido una aceptación universal, y el valor clínico de la gradación sigue siendo dudoso.⁴⁰⁻⁴² Por ejemplo, el grado no está entre los factores que se consideran para determinar la puntuación del Grupo de Oncología Ginecológica (GOG, Gynecology Oncology Group) que se utiliza para evaluar la necesidad de tratamiento adyuvante después de la cirugía en los carcinomas de estadio bajo del cuello uterino.⁴³ No es infrecuente que los estudios que evalúan el grado como posible variable para el pronóstico no proporcionen ninguna información sobre el sistema de gradación empleado, y esto también es así en las grandes investigaciones multicéntricas, tales como los análisis del programa SEER.^{44,45} Por estas y otras razones (analizadas más abajo), la gradación del tumor no se menciona como obligatoria, sino como un elemento recomendado. Aún más, no se recomienda ningún sistema de gradación en particular para el carcinoma escamoso o el adenocarcinoma.

Consideraciones generales

1. Como ocurre con los tumores que se originan en otras localizaciones anatómicas, la gradación de los carcinomas cervicouterinos supone un considerable componente subjetivo y esto explica, al menos en parte, la proporción variable de tumores bien diferenciados, moderadamente diferenciados y poco diferenciados que se informan en diferentes estudios. Sin embargo, algunos investigadores han demostrado un razonable acuerdo en las observaciones intraindividuales e interindividuales mediante el uso de esquemas de gradación multifactoriales más complejos para el CE (analizados más adelante).
2. Casi todos los CE cervicales están asociados al VPH, y en vista de que tales carcinomas muy comúnmente tienen una morfología «basaloide» con mínima queratinización, son por lo general poco diferenciados.
3. El tratamiento de la mayor parte de los carcinomas cervicales clínicamente avanzados consiste en quimiorradioterapia, no en cirugía, y el muestreo histológico puede verse limitado a una biopsia diagnóstica pequeña. Así, la muestra puede no ser totalmente representativa debido a la heterogeneidad del tumor y podría causar confusión en cuanto a la diferenciación o el grado del tumor.⁴⁰ Esto podría ser particularmente relevante puesto que las características de menor diferenciación aparente del tumor pueden localizarse más profundamente, hacia el margen invasor.⁴¹
4. Hay una correlación implícita entre el subtipo y el grado del tumor en ciertos carcinomas cervicouterinos y, por consiguiente, el grado por sí solo puede no ser aplicable. Por ejemplo, un AC villoglandular puro del cuello uterino es por definición una neoplasia de grado bajo, mientras que el carcinoma seroso y el de células claras, al igual que en el endometrio, se consideran de grado alto por defecto. Análogamente, el AC cervicouterino de «tipo gástrico» y los CNE son clínicamente agresivos, cualquiera sea su patrón histológico y, por lo tanto, lo mejor es considerarlos sistemáticamente de grado alto.^{30,31} No se ha publicado un sistema de gradación para los AC mesonéfricos del cuello uterino. También se reconocen varias formas de CE del cuello uterino, aunque la mayoría no difiere del CE convencional en cuanto al pronóstico ni en cuanto al tratamiento.⁴⁶
5. No se sabe con certeza si un carcinoma cervicouterino verdaderamente «indiferenciado» debería considerarse un subtipo tumoral independiente análogo, por ejemplo, a tumores similares que aparecen en el endometrio.
6. Es probable que la gradación de los carcinomas muy pequeños invasores en superficie

(«tempranos») de tipo escamoso o glandular no sea posible ni relevante.

Gradación del CE cervicouterino

Históricamente, la gradación de los CE cervicouterinos se realizó con el sistema de Broder o sus modificaciones, basado en el grado de queratinización, atipia citológica y actividad mitótica. En algunos esquemas, el patrón de invasión (expansivo vs. infiltrante) también se tuvo en cuenta. Tradicionalmente, los CE también han sido subclasificados en las categorías queratinizante de células grandes, no queratinizantes de células grandes y no queratinizantes de células pequeñas, y estas categorías a veces se han considerado aproximadamente equivalentes a bien diferenciados, moderadamente diferenciados y poco diferenciados, respectivamente. Como se ha señalado anteriormente, esto plantea la cuestión de si dicha categorización representa un subtipo de tumor (posiblemente sin gradación adicional) o un grado dentro de un espectro de un mismo tipo de tumor. Debe observarse que algunos estudios han encontrado que la variante de CE queratinizante de células grandes tiene en realidad peor pronóstico que la variante no queratinizante, un hallazgo aparentemente paradójico si se considera a la queratinización como un signo de mejor diferenciación. Es también incierto qué proporción de «CE de células pequeñas» informados en la literatura más antigua serían hoy clasificados como CNE de grado alto (CNE de células pequeñas), y esto podría sesgar la presunta mala evolución de esta categoría de tumor.

En el carcinoma de cuello uterino, principalmente el CE, se han evaluado sistemas de gradación multifactoriales (SGM) más complejos que incluyen parámetros del tumor y del huésped/estroma.⁴⁷⁻⁵¹ Por ejemplo, el sistema empleado por Stendahl et al.,⁴⁷ basado en el que se utiliza para el CE de cabeza y cuello, comprendió 8 características, 4 de las cuales se relacionaban con el tumor (patrón de crecimiento, diferenciación, pleomorfismo y mitosis) y las otras 4 se relacionaban con el estroma (patrón de invasión, estadio/profundidad de la invasión, invasión vascular y reacción inflamatoria). Cada factor tenía una puntuación de 1 a 3, por lo que el rango de puntuación del SGM era de 8 a 24 puntos. También se han descrito versiones simplificadas del SGM, como los sistemas que se centran selectivamente en el borde invasor del tumor o el patrón de invasión tumoral.⁵²⁻⁵⁵ Sin embargo, el «valor de corte» para el grado del tumor ha variado en distintos estudios y no todos han demostrado una correlación con el pronóstico.^{41,56,57} Al presente, ninguno de estos sistemas de gradación ha sido adoptado ampliamente en la práctica diagnóstica corriente.

Gradación del AC cervicouterino

Al igual que con el CE, sigue siendo materia de controversia si en el AC la gradación tiene valor pronóstico independiente. Aunque se ha comunicado una correlación entre un grado tumoral más alto y resultados adversos,⁵⁸⁻⁶² esto no ha sido un resultado universal, al menos en el caso de los tumores poco diferenciados.^{63,64} También debe señalarse que algunos estudios han incluido una proporción variable de subtipos histológicos menos comunes de carcinoma, como el adenoescamoso, mesonéfrico, de tipo gástrico y de células claras^{58,61,62}, y a menudo no se proporciona información sobre el tumor. En consecuencia, no está claro si los datos de gradación comunicados son aplicables al AC cervicouterino de tipo usual o si están sesgados por la inclusión de otros subtipos más agresivos de tumores (por ejemplo, AC de tipo gástrico).

La mayoría de los sistemas de gradación del AC cervicouterino se han basado en la proporción relativa de diferenciación glandular, por lo general, siguiendo la modalidad del sistema FIGO con respecto al adenocarcinoma endometriode endometrial (AEE). Sin embargo, la máxima extensión permitida de crecimiento sólido para el AC cervicouterino de grado 1 ha sido especificada, de manera variable, como 5%^{65,66} o 10%.^{62,67} Al igual que con el AEE, se ha sugerido ajustar el grado hacia arriba para aquellos tumores que exhiben atipia citológica más notable. No obstante, es pertinente mencionar que el AC cervicouterino de tipo usual por lo general presenta atipia nuclear, actividad mitótica y apoptótica más marcadas que los AEE estructuralmente similares.⁶⁸ No hay sistemas de gradación separados para los diversos AC cervicouterinos no relacionados con el VPH.

Recientemente, se ha desarrollado un sistema de evaluación del AC cervicouterino basado en el patrón de crecimiento invasor, y se ha demostrado que es reproducible entre los anatomopatólogos y que se correlaciona con el riesgo de metástasis ganglionares y la evolución de las pacientes.⁶⁹⁻⁷² Si estos resultados

se confirman en otros estudios, cabría analizar si este sistema podría considerarse un complemento, o incluso una alternativa, de la gradación convencional. Esta última se ha basado tradicionalmente en el patrón citoarquitectónico de la neoplasia en sí, pero, como se mencionó antes, en los esquemas de gradación más antiguos del CE cervicouterino se han incluido las relaciones entre el tumor y el estroma, entre ellas el patrón de invasión estromal.

Gradación del carcinoma adenoescamoso cervicouterino

Si bien se ha sugerido que la gradación de los carcinomas adenoescamosos se basa en el grado de diferenciación tanto del componente glandular como del componente escamoso, no hay un sistema de gradación bien establecido para estas neoplasias que se haya demostrado que tenga valor pronóstico.

 **Regresar**

Nota 10 - Invasión linfovascular (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

La invasión linfovascular (ILV) no influye en la estadificación FIGO ni en la TNM (por ejemplo, si hay ILV en tejidos fuera del cérvix pero el tumor en sí está limitado al cérvix, sigue siendo estadio I de la FIGO), pero esto se deberá documentar claramente en el informe anatomopatológico. La significación de la ILV en el carcinoma cervicouterino ha sido motivo de debate durante décadas en lo que respecta a la predicción de la supervivencia global (SG), el intervalo sin cáncer (ISC), la supervivencia sin recurrencia (SSR) y las metástasis en los ganglios linfáticos regionales. A pesar de los resultados contradictorios de los estudios, hay acuerdo general en que la ILV es un predictor independiente de resultados clínicos adversos.^{41,73-82} Los primeros estudios indicaron que la ILV era un predictor independiente de ISC, y uno de los estudios comunicó una tasa de recurrencia 1,7 veces mayor en las pacientes con ILV en comparación con aquellas sin ILV en el carcinoma cervicouterino de estadio bajo.⁷⁵ Esto ha sido confirmado en estudios posteriores, particularmente en el carcinoma cervicouterino de estadio bajo (estadio IB de la FIGO).⁴¹ La significancia de la ILV en el carcinoma escamoso superficialmente invasor (SISCCA) no es clara, probablemente por la muy escasa frecuencia de manifestaciones adversas, entre ellas las metástasis ganglionares en el SISCCA. Los estudios han demostrado que la ILV no predice las metástasis ganglionares en los casos de SISCCA que presentan una profundidad de invasión de ≤ 3 mm.⁸³⁻⁸⁶

La falta de criterios normalizados y la gran variabilidad para el reconocimiento de la ILV han producido, sin duda, resultados contradictorios en los estudios previos. La retracción por fijación alrededor de los grupos de células tumorales es un artefacto bien conocido que emula una ILV. Entre las características que podrían ayudar a reconocer una ILV están la presencia de un nido tumoral en el interior de un espacio asociado con otras estructuras vasculares, la presencia de revestimiento endotelial, la adherencia de grupos de células tumorales a los lados del espacio, el contorno del componente intravascular coincidente con el vaso y la presencia de fibrina adherida. La demostración inmunohistoquímica de revestimiento celular endotelial puede ayudar, pero no se realiza rutinariamente. El uso de D2-40 (reconoce el endotelio linfático) y CD31 y CD34 (reconocen el endotelio linfático y el vascular sanguíneo) puede ser útil para confirmar la presencia de ILV.⁸⁷⁻⁹⁰

En situaciones excepcionales, cuando las muestras han sufrido traumatismo marcado o efectos diatérmicos, podría sospecharse una ILV, pero podría no ser posible determinar con certeza si está o no presente. En estas circunstancias, se debe registrar «indeterminado» en la guía para informes, si bien es de esperar que esta sea una respuesta muy infrecuente.

La mayoría de los estudios que han evaluado la significancia de la ILV en el carcinoma cervicouterino no han distinguido entre invasión linfática y de los vasos sanguíneos, y hay pocas pruebas que respalden la distinción de estos tipos de invasión, especialmente porque la tinción con hematoxilina y eosina no resulta fiable para este propósito. Algunos estudios ocasionales han encontrado que la invasión de los vasos sanguíneos tiene peor pronóstico que la invasión linfática y que es un predictor de compromiso ovárico.⁹¹

Sin embargo, las pruebas no son suficientes para justificar la inclusión de los vasos sanguíneos y la invasión linfática como elementos distintos en el conjunto de datos.

 [Regresar](#)

Nota 11 - Patología coexistente (obligatorio y recomendado)

Razón/datos de respaldo

Los carcinomas cervicouterinos a menudo se asocian con lesiones precursoras premalignas, mayormente de tipo escamosas o glandulares. Su patología está bien descrita e ilustrada en la Clasificación de los tumores de los órganos reproductivos femeninos de 2014 de la OMS y en una serie de revisiones publicadas.^{27,92,93} Asimismo, hay numerosas lesiones benignas escamosas o glandulares que pueden clasificarse ampliamente como inflamatorias, metaplásicas y neoplásicas. Su importancia radica en el reconocimiento de las lesiones como benignas, porque pueden imitar lesiones premalignas o lesiones malignas glandulares o escamosas, y dar lugar a diagnósticos falsos positivos.

Es importante informar las lesiones premalignas coexistentes y documentar si afectan los márgenes de resección, pues esto puede influir sobre el manejo y seguimiento de la paciente. Todas las lesiones premalignas claramente definidas están causadas por el VPH. La terminología para las lesiones escamosas premalignas asociadas al VPH fue revisada en 2014 por la OMS, y se adoptó el término de lesión intraepitelial escamosa (LIE).⁹⁴ El cambio coincide también con el sistema de Bethesda para el informe de anomalías citológicas en frotis cervicales. Las lesiones intraepiteliales escamosas se dividen en LIE de grado bajo, que es una infección viral con alta tasa de resolución espontánea, y en LIE de grado alto, que es una lesión premaligna verdadera que puede evolucionar a CE. Los términos correspondientes de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) pueden incluirse entre paréntesis.

El adenocarcinoma in situ (AIS) es la lesión precursora asociada al VPH del adenocarcinoma cervicouterino relacionado con el VPH. La neoplasia intraepitelial glandular cervical (NIGC) de grado alto es una terminología alternativa utilizada en algunas jurisdicciones.⁹⁵ La lesión intraepitelial estratificada productora de mucina (LIEPM) es una lesión premaligna con características morfológicas entre la LIE y el AIS. En la revisión de la OMS de 2014, se la considera una variante del AIS (y debe codificarse como tal), pero otros la consideran una forma de displasia de las células de reserva de grado alto y la informan por separado.^{96,97}

Las lesiones precursoras de los adenocarcinomas cervicouterinos no relacionados con el VPH no están bien definidas, pero la hiperplasia glandular lobular endocervical (HGLE), la hiperplasia glandular lobular endocervical atípica (HGLEA) y el adenocarcinoma in situ de tipo gástrico han sido propuestos como probables lesiones precursoras del adenocarcinoma de tipo gástrico del cuello uterino.⁹⁸

 [Regresar](#)

Nota 12 - Extensión de la invasión (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Debe documentarse el compromiso de cualquier estructura extracervical por el tumor invasor. La documentación del compromiso de diversos tejidos extracervicales tiene significancia pronóstica y es importante para la estadificación de la neoplasia. El compromiso de la pared lateral de la pelvis, vagina, ovario, trompa de Falopio, parametrio, recto y vejiga implican una mayor categorización en la estadificación. Se ha demostrado que el compromiso del cuerpo uterino, si bien no es parte formal de la estadificación FIGO o TNM, también tiene importancia para el pronóstico.⁹⁹ La documentación de la extensión de la invasión es además importante para la correlación con los hallazgos clínicos y radiológicos.

El **parametrio** está formado por tejido fibroso que rodea la porción supravaginal del cuello uterino y la separa de la vejiga, por delante, y del recto, por detrás. El tejido fibroso parametrial se extiende sobre los lados del cérvix supravaginal y entre las capas de los ligamentos anchos. El tejido conjuntivo fibroso alrededor del istmo, es decir en la unión del cuello con el segmento uterino inferior, debe considerarse parte del parametrio e incluirse en la toma de muestras del tejido parametrial. Los ganglios linfáticos y los vasos sanguíneos uterinos y los vasos linfáticos que riegan y drenan el cuello uterino están contenidos en el tejido fibroso del parametrio.

El **cuerpo uterino** incluye tanto las estructuras endometriales (glandular/estromal) como las miometriales.

Si hay compromiso de la **vejiga o el recto**, el anatomopatólogo debe notificar en qué compartimientos hay infiltración neoplásica; en particular, si la mucosa vesical o rectal están afectadas, esto implica que el estadio del tumor es IVA como mínimo.

La invasión linfovascular (ILV) debe documentarse en todos los casos en que se la identifique, pero las estructuras anatómicas en las que hay *solamente* ILV sin infiltración directa del estroma deben registrarse como libres de afectación por el tumor, y la presencia de ILV no debe alterar el estadio FIGO.

↑ Regresar

Nota 13 - Estado de los márgenes (obligatorio y recomendado)

Razón/datos de respaldo

Debe registrarse el estado de todos los márgenes de resección quirúrgica (ectocervical, endocervical, radial/estromal profundo y cúpula vaginal). Durante el procesamiento macroscópico de la muestra, puede ser útil pintar con tinta de diferentes colores los distintos márgenes de resección para facilitar su reconocimiento.

El registro de la afectación de los márgenes por el tumor es un elemento de datos OBLIGATORIO. Cuando un carcinoma invasor está cerca de un margen quirúrgico, se RECOMIENDA documentar la distancia al margen. No se dispone de datos para indicar el margen óptimo libre de tumor en las muestras para biopsia de histerectomía total, traquelectomía, biopsias con asa o conización. El registro sistemático de la distancia a los márgenes permitirá la obtención de datos prospectivos que servirán como base para la práctica futura. Un pequeño número de estudios retrospectivos han evaluado el impacto de los márgenes cercanos sobre la recurrencia local y global en pacientes sometidas a histerectomía radical por cáncer de cuello uterino.¹⁰⁰ La tasa bruta de recurrencia local fue del 20% en 284 pacientes con carcinomas de estadio IB de la FIGO con márgenes «cerca» (se definió «cerca» como <1 cm) en un estudio.¹⁰¹ En el mismo estudio, en las pacientes con márgenes negativos, definidos como un margen libre de ≥ 1 cm, la tasa bruta de recurrencia fue del 11%. En otro estudio de los márgenes quirúrgicos cercanos después de la histerectomía radical en el cáncer cervicouterino en etapas tempranas¹⁰² se encontró que los márgenes cercanos, definidos como de ≤ 5 mm, se asociaron con tasas de recurrencia del 24% en comparación con las tasas de solo 9% en pacientes con márgenes negativos. En el mismo estudio, los márgenes cercanos se asociaron de manera significativa con ganglios linfáticos positivos, compromiso del parametrio, mayor tamaño tumoral, invasión estromal más profunda e invasión linfovascular.

En los casos ocasionales en los que sea imposible determinar el compromiso tumoral de un margen por alguna razón (artefacto de procesamiento, múltiples piezas de tejido u orientación incorrecta del tejido), el estado del margen debe especificarse como «no puede evaluarse» y se debe explicar la razón. En las muestras de histerectomía o traquelectomía, el margen radial lateral puede consistir en tejido blando parametrial, que debe medirse (ver sección sobre **DIMENSIONES DE LAS MUESTRAS**), en función del examen macroscópico, y debe incluirse en el cálculo de la evaluación del margen. En contraste, el margen radial/estromal profundo anterior y posterior en una muestra de histerectomía consistirá en tejido estromal cervical.

La presencia de afectación del margen por LIE de grado alto, AIS o LIEPM debe documentarse (elemento

OBLIGATORIO); si no hay compromiso, la distancia hasta el margen de resección es un elemento RECOMENDADO, aunque al igual que con los tumores invasores, no se dispone de datos para indicar un margen óptimo libre de tumor. En las muestras de histerectomía con carcinomas de estadio IA o carcinomas pequeños IB, debe evaluarse histológicamente todo el cuello uterino para garantizar una medición precisa de la extensión de la neoplasia y de los márgenes quirúrgicos.¹⁰³⁻¹⁰⁶

 [Regresar](#)

Nota 14 - Metástasis a distancia confirmadas por la anatomía patológica (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

La documentación de la enfermedad metastásica es una parte importante del informe de anatomía patológica, como lo es para la estadificación del tumor, el manejo de la paciente y el pronóstico. Tal información, si se cuenta con ella, debe registrarse con el máximo detalle posible, y se incluirán los sitios afectados y se hará referencia a todas las muestras previas pertinentes de patología quirúrgica o citopatología.

 [Regresar](#)

Nota 15 - Estudios auxiliares (recomendado)

Razón/datos de respaldo:

Pruebas para el VPH

Hay acuerdo universal de que el virus de papiloma humano (VPH) tiene un papel etiológico en la carcinogénesis del cuello uterino. El VPH se detecta en más del 95% de los carcinomas cervicouterinos preinvasores e invasores, y los tipos 16 y 18 de VPH son los más frecuentes.¹⁰⁷ Las pruebas moleculares para el VPH pueden ocasionalmente ser útiles en el contexto diagnóstico.

Por ejemplo, puede ser útil en el diagnóstico primario para diferenciar entre neoplasias cervicouterinas relacionadas con el VPH y no relacionadas con el VPH, o para la confirmación de una neoplasia metastásica relacionada con el VPH.

Inmunohistoquímica

La revisión detallada del inmunofenotipo de las neoplasias cervicouterinas está fuera del alcance de este documento, pero se señalarán algunas cuestiones.

Inmunohistoquímica de p16

La inmunorreactividad difusa (nuclear y citoplásmica) de p16 es un marcador indirecto de lesiones premalignas de grado alto o lesiones malignas asociadas con infección por VPH de alto riesgo.¹⁰⁸ En las lesiones escamosas premalignas de grado alto, esto se denomina inmunorreactividad «en bloque» («block type»). El AIS y los cánceres de cuello uterino asociados al VPH de alto riesgo también muestran una tinción difusa intensa de núcleos y citoplasma para p16. Sin embargo, debe recordarse que otras lesiones malignas ginecológicas, por ejemplo el carcinoma seroso uterino y el carcinoma seroso de grado alto del ovario/trompa de Falopio típicamente exhiben esta intensa inmunorreactividad difusa para p16. Es preciso diferenciar entre lo mencionado y la tinción focal/en parches (llamada «en mosaico»), que no conforma con una neoplasia asociada con el VPH de alto riesgo.

Inmunohistoquímica: Adenocarcinoma cervical y endometrial

La inmunohistoquímica puede ser útil para el diagnóstico diferencial entre un adenocarcinoma cervicouterino y un adenocarcinoma endometrial.¹⁰⁹ En la distinción del origen cervical o endometrial de un adenocarcinoma, qué paneles de marcadores serán útiles depende del subtipo morfológico y no solo de la localización de origen. En la distinción entre un adenocarcinoma cervicouterino relacionado con el VPH de alto riesgo (de tipo usual) y un adenocarcinoma endometrial de grado bajo, los marcadores inmunohistoquímicos más útiles son los de p16 y de receptores hormonales (receptor de estrógeno [RE] y receptor de progesterona [RP]): los adenocarcinomas cervicales presentan tinción difusa para p16 y por lo general son negativos o solo focalmente positivos para los receptores hormonales. En contraste, los adenocarcinomas endometrioides endometriales de grado bajo usualmente muestran positividad difusa y exhiben tinción en parches («en mosaico») para p16. Incluso cuando los adenocarcinomas endometrioides endometriales exhiben positividad difusa para p16, por lo general sigue siendo una positividad en parches, con áreas alternantes positivas y negativas. También pueden ser útiles las marcaciones para vimentina (usualmente positiva en el adenocarcinoma endometrioide endometrial de grado bajo, y negativa en el adenocarcinoma cervical) y para ACE (antígeno carcinoembrionario; usualmente positiva en el adenocarcinoma cervical, y negativa en el adenocarcinoma endometrioide endometrial de grado bajo). De cualquier modo, debe hacerse hincapié en que puede haber reacciones de tinción positiva y negativa con cualquiera de los marcadores. Las pruebas para el VPH serán útiles en esos casos.

En la distinción entre un adenocarcinoma cervical relacionado con el VPH de alto riesgo (tipo usual) y un adenocarcinoma endometrial de grado alto, tanto p16 como los receptores hormonales suelen tener poco valor, mientras que sí podrían ser útiles en esta situación la inmunohistoquímica para p53 y las pruebas para el VPH. La mayor parte de los carcinomas serosos uterinos y muchos otros carcinomas endometriales de grado alto exhiben tinción para p53 de tipo mutante («tinción de todo o nada») y son negativos para el VPH. La expresión de p53 de «tipo mutante» es extremadamente rara, si alguna vez ocurre, en los adenocarcinomas cervicales relacionados con el VPH de alto riesgo.

Inmunohistoquímica de adenocarcinomas cervicouterinos no relacionados con el VPH

Los adenocarcinomas cervicales no relacionados con el VPH tienen un inmunofenotipo diferente al de los adenocarcinomas relacionados con el VPH. Tienden a ser negativos o solo focalmente positivos para p16, y algunos, como los adenocarcinomas de tipo gástrico, pueden presentar tinción de tipo mutante para p53.¹¹⁰ Los adenocarcinomas de tipo gástrico por lo general son positivos para marcadores gástricos como MUC6 y HIK1083 y son claramente negativos para receptores hormonales.¹¹⁰ No hay un marcador inmunohistoquímico específico para los adenocarcinomas mesonéfricos, pero tienden a ser claramente negativos para los receptores hormonales y podrían presentar tinción para CD10 y GATA3.^{111,112} Los carcinomas de células claras por lo general son negativos para los receptores hormonales, exhiben marcación para p53 tipo silvestre y pueden ser positivos para napsina A y el factor nuclear 1-beta de hepatocitos.

Inmunohistoquímica de los carcinomas neuroendocrinos cervicouterinos

Los carcinomas cervicales neuroendocrinos muestran positividad variable para los marcadores neuroendocrinos cromogranina, CD56, sinaptofisina y PGP9.5. De estos, CD56 y sinaptofisina son los más sensibles, pero CD56 carece de especificidad. La cromogranina es el marcador neuroendocrino más específico, pero carece de sensibilidad, con positividad de solo un 50% de las neoplasias aproximadamente.³⁹ La positividad para cromogranina es a menudo muy focal en los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas, con inmunoreactividad citoplasmática puntiforme que solamente es visible con microscopía de gran aumento. El diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas se puede hacer en ausencia de positividad para marcadores neuroendocrinos si las características morfológicas son típicas. El carcinoma neuroendocrino de células pequeñas solo puede ser focalmente positivo (a menudo con tinción citoplasmática puntiforme) o incluso negativo con citoqueratinas de amplio espectro. El diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de células grandes requiere positividad para marcadores neuroendocrinos y la mayoría de estas neoplasias muestran positividad difusa con citoqueratinas de amplio espectro.

Un alto porcentaje de los carcinomas neuroendocrinos cervicouterinos primarios son positivos para TTF1, incluidos algunos con inmunorreactividad difusa, y este marcador no tiene utilidad para la distinción de las metástasis pulmonares.³⁹ La mayoría de los carcinomas neuroendocrinos cervicouterinos exhiben positividad difusa para p16 secundaria a la presencia del VPH de alto riesgo.³⁹ La positividad nuclear difusa para p63 es útil para confirmar la variante de células pequeñas del carcinoma escamosos frente a un carcinoma neuroendocrino de células pequeñas. Sin embargo, ocasionalmente, los carcinomas neuroendocrinos cervicales exhiben inmunorreactividad nuclear para p63.³⁹

↑ Regresar

Nota 16 - Estado de los ganglios linfáticos (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

El estado de los ganglios linfáticos es uno de los factores pronósticos de la supervivencia más importantes en las pacientes con cáncer cervicouterino.¹¹³ La tasa de supervivencia a 5 años disminuye de 85% a 50% cuando se detectan metástasis en los ganglios linfáticos.¹¹⁴

La histerectomía o la traquelectomía radicales y la linfadenectomía pélvica representan la norma de tratamiento en la mayoría de los centros para los carcinomas cervicouterinos de estadio IB1 y IIA1 de la FIGO, y en algunos centros para los de estadio IA2. Hay una tendencia creciente a adoptar un enfoque más conservador, como la excisión con asa/conización, para el tratamiento de los carcinomas de estadio IA2 y los carcinomas IB1 pequeños de la clasificación FIGO, particularmente si no hay factores de riesgo adicionales, tales como la invasión linfovascular. En estos casos, a menudo se realiza una linfadenectomía. La linfadenectomía también podría efectuarse ocasionalmente en el caso de metástasis ganglionares voluminosas (>2 cm) que son resistentes a radioterapia y/o quimioterapia; se ha señalado que la cirugía citorreductora («debulking») de los ganglios linfáticos pélvicos disminuye el riesgo de recurrencia pélvica pero sin beneficio en términos de supervivencia.^{115,116}

Los elementos de datos obligatorios en relación con el estado de los ganglios linfáticos se limitan al número de ganglios identificados en las distintas localizaciones y al número de ganglios afectados por el tumor. No obstante, pueden registrarse algunos otros parámetros que se mencionan a continuación si en función del acuerdo local y el registro de estos parámetros (tamaño de las metástasis ganglionares, diseminación extracapsular, cociente ganglionar) pueden ser útiles para investigaciones futuras.

Los ganglios linfáticos resecados se categorizan como ganglios regionales (paracervicales, parametrales y distintos grupos ganglionares pélvicos, incluidos los obturadores, los ilíacos internos, comunes o externos, los presacros y los sacros laterales) o ganglios no regionales (paraaórticos e inguinales y otros).¹¹⁷ El sistema de estadificación FIGO no incluye el estado de los ganglios linfáticos (ver sección sobre **ESTADIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA**). Sin embargo, el estado de los ganglios linfáticos es parte de la estadificación TNM. Cuando se aplica la estadificación TNM, las metástasis en los ganglios regionales contribuyen a la categoría N, mientras que el compromiso de los ganglios distantes se considera metástasis a distancia. De acuerdo con la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC, International Cancer Control), una muestra de linfadenectomía pélvica ordinariamente consta de 6 o más ganglios linfáticos, pero si no se cumple con esta cantidad de ganglios y al ser investigados son negativos, el carcinoma debe clasificarse como pN0. La media o mediana del número de ganglios linfáticos extirpados en la linfadenectomía pélvica varía ampliamente en distintos estudios, con un rango de 13 a 56 ganglios. Además del número mínimo arbitrario de ganglios propuesto por la UICC, no hay un número mínimo aceptado internacionalmente en cuanto a la cantidad de ganglios linfáticos que es necesario reseca como parte de la linfadenectomía en el cáncer cervicouterino. Un estudio de Inoue et al. comunicó que el número de ganglios positivos tenía más significancia pronóstica que la presencia de metástasis ganglionar sola¹¹⁸, y un estudio más reciente mostró que el número de ganglios linfáticos con metástasis es un factor de riesgo independiente para la reducción de la supervivencia en pacientes con cáncer cervical.¹¹⁹

En muchos centros, la biopsia del ganglio centinela se implementa en la actualidad en pacientes con sospecha de carcinoma cervicouterino en estadio temprano.^{104,120,121} En general, en el cáncer cervical de estadio I, la incidencia de metástasis ganglionares es aproximadamente del 10%¹²² y si el ganglio centinela es negativo, esto evita la morbilidad asociada con una linfadenectomía pélvica completa en el 90% de las pacientes, es decir, la biopsia de ganglio centinela es valiosa para reducir la necesidad de linfadenectomía completa con su consecuente morbilidad en una población de pacientes con bajo riesgo de metástasis ganglionares. En cuanto a la cuestión de las «micrometástasis» (que deben estadificarse como pN1) y el uso de inmunohistoquímica (habitualmente citoqueratina AE1/AE3), un estudio de Juretzka et al. encontró micrometástasis por detección inmunohistoquímica en el 8,1% de las pacientes en las que se informó inicialmente ganglios «negativos» (esto comprendió 4 de 976 o el 0,41% de los ganglios pélvicos examinados).¹²³ Las micrometástasis detectadas por inmunohistoquímica fueron más frecuentes en tumores con invasión linfovascular. Otro estudio mostró que las micrometástasis detectadas por inmunohistoquímica fueron un factor de riesgo para la recurrencia del tumor.¹²⁴ Otros estudios han mostrado tasas más elevadas de micrometástasis ganglionares en los carcinomas cervicales de estadios tempranos, por ejemplo 10,1% de los casos en un estudio de Cibula et al.¹²⁵ y 15% en un estudio de Lentz y colaboradores.¹²⁶ El estudio mencionado en segundo término también mostró que las micrometástasis eran más probables en las pacientes a quienes se les extirpó un número mayor de ganglios linfáticos. Un estudio de Horn et al. reveló que las micrometástasis en los ganglios linfáticos tuvieron importancia para el pronóstico; las pacientes con micrometástasis tuvieron una tasa de supervivencia a 5 años más baja que las pacientes con ganglios negativos, pero tuvieron mejores resultados que las pacientes con macrometástasis.¹²⁷ En el estudio de Cibula et al.¹²⁵ se detectaron células tumorales aisladas (CTA) en el 4,5% de los casos, y este hallazgo no tuvo significancia pronóstica. Si se realiza la biopsia del ganglio centinela, debe registrarse la cantidad de ganglios examinados y el número de ganglios positivos. Debe señalarse que en los distintos estudios la definición de micrometástasis y CTA ha sido en general la misma que la utilizada más comúnmente para el cáncer de mama. Nótese que las micrometástasis se consideran afectación ganglionar y pN1. Las CTA, al igual que lo que se acostumbra en la estadificación TNM de otros tumores, no se consideran como compromiso ganglionar (pN0(i+)). Se reconoce que hay pocos datos publicados sobre las CTA en el cáncer cervicouterino, y hasta que se disponga de más datos se recomienda describirlas en los informes del mismo modo que las CTA de otras localizaciones.

En un estudio se ha reportado que el tamaño de los ganglios linfáticos con carcinoma metastásico es un factor pronóstico; las pacientes con ganglios >15 mm en el diámetro del eje corto tuvieron peores tasas de supervivencia que quienes tenían ganglios más pequeños.¹²⁸

Se ha evaluado el cociente ganglionar (CG, la proporción entre ganglios positivos y negativos) en una gran variedad de neoplasias malignas. La significación del CG en el carcinoma cervicouterino ha sido evaluada muy recientemente y no hay suficientes pruebas como para incluirlo como elemento en el presente conjunto de datos. No obstante, en el cáncer cervicouterino en etapas tempranas, el CG permite identificar a las pacientes con positividad ganglionar que tienen peor pronóstico¹²⁹, y se encontró que es un indicador pronóstico independiente de la supervivencia global y de la supervivencia sin cáncer en las pacientes con CE.¹³⁰

Los estudios que han evaluado la significancia de la diseminación extracapsular/extraganglionar del carcinoma cervicouterino son muy pocos, y este elemento no se incluyó en el presente conjunto de datos. Un estudio mostró que la diseminación extracapsular se correlaciona con el estadio avanzado de la enfermedad, el número de ganglios afectados y el tamaño de los depósitos metastásicos.¹³¹ En otro estudio, las pacientes con diseminación ganglionar extracapsular tuvieron una tasa significativamente menor de supervivencia sin recurrencia a los 5 años en comparación con las pacientes cuyos ganglios no presentaban diseminación extracapsular.¹³²

Los parámetros relacionados con los ganglios linfáticos que se consideraron en los tres últimos párrafos no han sido incluidos como elementos de datos específicos debido a la falta de datos de respaldo. De cualquier manera, como se indicó anteriormente, cada anatomopatólogo o las instituciones pueden decidir incluir algunos o todos estos elementos en sus propios protocolos. Esto podría representar una acumulación de datos prospectivos útiles.

Nota 17 - Estadificación anatomopatológica provisional previa a la MDTM (obligatorio y recomendado)

Razón/datos de respaldo

Existen varias dificultades inherentes a la estadificación del carcinoma de cuello uterino: (i) La estadificación FIGO no incluye el estado de los ganglios linfáticos, (ii) existen dificultades para la obtención de medidas precisas de los tumores en la enfermedad de etapas tempranas (IA e IB de la FIGO), (iii) la estadificación clínica, tal como la recomienda la FIGO, puede sub o sobreestimar la verdadera extensión anatómica de la enfermedad, ya que no incluye información obtenida de las muestras posquirúrgicas ni de técnicas radiológicas/quirúrgicas, lo cual puede no ser aceptable universalmente. Depender de la estadificación clínica es algo que tiende a ocurrir en países subdesarrollados o con pocos recursos, en los que los centros de cirugía y las investigaciones auxiliares (p. ej., radiología y anatomía patológica) pueden ser limitados. En los países desarrollados, el manejo de la paciente tiende a basarse en la máxima extensión anatómica registrada de la enfermedad, lo cual se basa en información quirúrgica, anatomopatológica y radiológica, y no necesariamente en la etapa clínica. Cuando sea posible, por lo tanto, los anatomopatólogos deben proporcionar evaluaciones precisas y completas de la extensión anatomopatológica de la enfermedad a fin de colaborar a un óptimo manejo de la paciente. El término «estadificación anatomopatológica» en este conjunto de datos se usa para indicar que los datos específicos de estadificación proporcionados representan solo un componente del proceso complejo de estadificación (que se lleva a cabo en la reunión del comité para tumores/equipo multidisciplinario) y puede no representar el estadio final del tumor, ni tampoco el estadio clínico de la FIGO.

Puesto que muchos carcinomas cervicouterinos no se tratan quirúrgicamente, el estado de los ganglios linfáticos no puede realizarse como un examen histológico habitual. En cambio, usualmente se utilizan técnicas de imágenes (exploraciones de TC, de PET o de RM) para detectar ganglios linfáticos que presuntamente puedan contener metástasis del carcinoma. Puesto que muchas regiones del mundo carecen de estas tecnologías avanzadas de imágenes, el estado de los ganglios linfáticos no se incluye en la estadificación FIGO actual.¹³³ Por lo tanto, se podría considerar que una paciente está en estadio I de la FIGO, con independencia de si tiene o no metástasis ganglionares. La estadificación FIGO actual no contempla diferencias significativas en el pronóstico y el tratamiento dentro del mismo grupo de estadificación en función de la presencia o ausencia del estado de los ganglios linfáticos. Dado esto, es OBLIGATORIO incluir en el informe anatomopatológico tanto la estadificación FIGO como la categoría pN TNM cuando se conoce el estado de los ganglios linfáticos.

Otros parámetros TNM no son obligatorios, como es el caso de otros cánceres ginecológicos en los que la estadificación FIGO es un elemento obligatorio mientras que la TNM no lo es.

Las dificultades para obtener dimensiones precisas de los tumores de estadio I han sido analizadas en la sección **DIMENSIONES DEL TUMOR**.

 **Regresar**

Referencias

- 1 Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L and Mangioni C (1997). Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 350(9077):535-540.
- 2 Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, Ngan HY and Pecorelli S (2003). Carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 83 Suppl 1:41-78.
- 3 Mabuchi S, Isohashi F, Yoshioka Y, Temma K, Takeda T, Yamamoto T, Enomoto T, Morishige K, Inoue T and Kimura T (2010). Prognostic factors for survival in patients with recurrent cervical cancer previously treated with radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 20(5):834-840.
- 4 McCluggage WG, Hurrell DP and Kennedy K (2010). Metastatic carcinomas in the cervix mimicking primary cervical adenocarcinoma and adenocarcinoma in situ: report of a series of cases. *Am J Surg Pathol* 34(5):735-741.
- 5 Monnier L, Touboul E, Darai E, Lefranc JP, Lauratet B, Ballester M and Huguet F (2016). [Stage IB2, IIA and IIB cervical carcinoma without lymph node extension treated with neoadjuvant chemoradiotherapy]. *Bull Cancer* 103(2):164-172.
- 6 Musaeu A, Guzel AB, Khatib G, Gulec UK, Vardar MA, Altintas A and Gumurdulu D (2015). Assessment of primary radical hysterectomy and neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy in Stage IB2, IIA bulky cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 36(5):579-584.
- 7 Pecorelli S, Zigliani L and Odicino F (May 2009). Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet*. 105(2):107-108. Epub 2009 Apr 2001.
- 8 Trimpos JB, Lambeek AF, Peters AA, Wolterbeek R, Gaarenstroom KN, Fleuren GJ and Kenter GG (2004). Prognostic difference of surgical treatment of exophytic versus barrel-shaped bulky cervical cancer. *Gynecol Oncol* 95(1):77-81.
- 9 Mileshekin L, Paramanathan A, Kondalsamy-Chennakesavan S, Bernshaw D, Khaw P and Narayan K (2014). Smokers with cervix cancer have more uterine corpus invasive disease and an increased risk of recurrence after treatment with chemoradiation. *Int J Gynecol Cancer* 24(7):1286-1291.
- 10 Kato T, Watari H, Takeda M, Hosaka M, Mitamura T, Kobayashi N, Sudo S, Kaneuchi M, Kudo M and Sakuragi N (2013). Multivariate prognostic analysis of adenocarcinoma of the uterine cervix treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *J Gynecol Oncol* 24(3):222-228.
- 11 Plante M, Gregoire J, Renaud MC and Roy M (2011). The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol* 121(2):290-297.
- 12 Park JY, Joo WD, Chang SJ, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT and Nam JH (2014). Long-term outcomes after fertility-sparing laparoscopic radical trachelectomy in young women with early-stage cervical cancer: an Asan Gynecologic Cancer Group (AGCG) study. *J Surg Oncol* 110(3):252-257.

- 13 Turan T, Yildirim BA, Tulunay G, Boran N and Kose MF (2010). Prognostic effect of different cut-off values (20mm, 30mm and 40mm) for clinical tumor size in FIGO stage IB cervical cancer. *J Surg Oncol* 19(2):106-113.
- 14 Horn LC, Bilek K, Fischer U, Einkenkel J and Hentschel B (2014). A cut-off value of 2 cm in tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage IB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 134(1):42-46.
- 15 Horn LC, Fischer U, Raptis G, Bilek K and Hentschel B (2007). Tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage II cervical cancer. *Gynecol Oncol* 107(2):310-315.
- 16 Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC and Members of LAST Project Work Groups (2012). The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 136(10):1266-1297.
- 17 Girardi F, Burghardt E and Pickel H (1994). Small FIGO stage IB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 55(3 Pt 1):427-432.
- 18 McIlwaine P, Nagar H and McCluggage WG (2014). Multifocal FIGO stage 1A1 cervical squamous carcinomas have an extremely good prognosis equivalent to unifocal lesions. *Int J Gynecol Pathol* 33(3):213-217.
- 19 Day E, Duffy S, Bryson G, Syed S, Shanbhag S, Burton K, Lindsay R, Siddiqui N and Millan D (2016). Multifocal FIGO Stage IA1 Squamous Carcinoma of the Cervix: Criteria for Identification, Staging, and its Good Clinical Outcome. *Int J Gynecol Pathol*.
- 20 Reich O, Pickel H, Tamussino K and Winter R (2001). Microinvasive carcinoma of the cervix: site of first focus of invasion. *Obstet Gynecol* 97(6):890-892.
- 21 Reich O and Pickel H (2002). Multifocal Stromal Invasion in Microinvasive Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: How to Measure and Stage these Lesions. *Int J Gynecol Pathol* 21:416-417.
- 22 Hirschowitz L, Nucci M and Zaino RJ (2013). Problematic issues in the staging of endometrial, cervical and vulval carcinomas. *Histopathology* 62(1):176-202.
- 23 Cancer Research UK (2015). *A trial looking at surgery for cervical cancer (SHAPE)*. Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/a-trial-looking-at-surgery-for-cervical-cancer-shape>. (Accessed 11th May 2016).
- 24 Burghardt E, Baltzer J, Tulusan AH and Haas J (1992). Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer* 70(3):648-655.

- 25 Trattner M, Graf AH, Lax S, Forstner R, Dandachi N, Haas J, Pickel H, Reich O, Staudach A and Winter R (2001). Prognostic factors in surgically treated stage ib-iiB cervical carcinomas with special emphasis on the importance of tumor volume. *Gynecol Oncol* 82(1):11-16.
- 26 Burghardt E and Holzer E (1977). Diagnosis and treatment of microinvasive carcinoma of the cervix uteri. *Obstet Gynecol* 49(6):641-653.
- 27 Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS and Young RH (2014). *WHO classification of tumours of the female reproductive organs*. IARC press, Lyon.
- 28 Casey S, Harley I, Jamison J, Moliyn A, van den Munckhof H and McCluggage WG (2015). A rare case of HPV-negative cervical squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 34(2):208-212.
- 29 Rodriguez-Carunchio L, Soveral I, Steenbergen RD, Torne A, Martinez S, Fuste P, Pahisa J, Marimon L, Ordi J and del Pino M (2015). HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis. *Bjog* 122(1):119-127.
- 30 Kojima A, Mikami Y, Sudo T, Yamaguchi S, Kusanagi Y, Ito M and Nishimura R (2007). Gastric morphology and immunophenotype predict poor outcome in mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Surg Pathol* 31(5):664-672.
- 31 Karamurzin YS, Kiyokawa T, Parkash V, Jotwani AR, Patel P, Pike MC, Soslow RA and Park KJ (2015). Gastric-type Endocervical Adenocarcinoma: An Aggressive Tumor With Unusual Metastatic Patterns and Poor Prognosis. *Am J Surg Pathol* 39(11):1449-1457.
- 32 Park KJ, Kiyokawa T, Soslow RA, Lamb CA, Oliva E, Zivanovic O, Juretzka MM and Pirog EC (2011). Unusual endocervical adenocarcinomas: an immunohistochemical analysis with molecular detection of human papillomavirus. *Am J Surg Pathol* 35(5):633-646.
- 33 Howitt BE, Herfs M, Brister K, Oliva E, Longtine J, Hecht JL and Nucci MR (2013). Intestinal-type endocervical adenocarcinoma in situ: an immunophenotypically distinct subset of AIS affecting older women. *Am J Surg Pathol* 37(5):625-633.
- 34 Vang R, Gown AM, Farinola M, Barry TS, Wheeler DT, Yemelyanova A, Seidman JD, Judson K and Ronnett BM (2007). p16 expression in primary ovarian mucinous and endometrioid tumors and metastatic adenocarcinomas in the ovary: utility for identification of metastatic HPV-related endocervical adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 31(5):653-663.
- 35 Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson DL, Averette HE, Major FJ, Alvarez RD, Homesley HD and Zaino RJ (1996). An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 63(3):304-311.
- 36 Lea JS, Coleman RL, Garner EO, Duska LR, Miller DS and Schorge JO (2003). Adenosquamous histology predicts poor outcome in low-risk stage IB1 cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 91(3):558-562.

- 37 Horn LC, Hentschel B, Bilek K, Richter CE, Eienenkel J and Leo C (2006). Mixed small cell carcinomas of the uterine cervix: prognostic impact of focal neuroendocrine differentiation but not of Ki-67 labeling index. *Ann Diagn Pathol* 10(3):140-143.
- 38 Ganesan R, Hirschowitz L, Dawson P, Askew S, Pearmain P, Jones PW, Singh K, Chan KK and Moss EL (2016). Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix: Review of a Series of Cases and Correlation With Outcome. *Int J Surg Pathol* 24(6):490-496.
- 39 McCluggage WG, Kennedy K and Busam KJ (2010). An immunohistochemical study of cervical neuroendocrine carcinomas: Neoplasms that are commonly TTF1 positive and which may express CK20 and P63. *Am J Surg Pathol* 34(4):525-532.
- 40 Benda JA (1996). Histopathologic prognostic factors in early stage cervical carcinoma. *J Natl Cancer Inst Monogr*(21):27-34.
- 41 Zaino R, Ward S, Delgado G, Bundy B, Gore H, Fetter G, Ganjei P and Fraumeni E (1992). Histopathologic Predictors of the Behavior of Surgically Treated Stage IB Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 69(7):1750-1758.
- 42 Tiltman AJ (2005). The pathology of cervical tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 19(4):485-500.
- 43 Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT and Major F (1990). Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 38:352-357.
- 44 Vinh-Hung V, Bourgain C, Vlastos G, Cserni G, De Ridder M, Storme G and Vlastos AT (2007). Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study. *BMC Cancer* 7:164.
- 45 Macdonald OK, Chen J, Dodson M, Lee CM and Gaffney DK (2009). Prognostic significance of histology and positive lymph node involvement following radical hysterectomy in carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol* 32(4):411-416.
- 46 Stoler M, Bergeron C and Colgan TJ et al (2014). Squamous cell tumours and precursors. In: *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th ed.*, Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS and Young RH (eds), IARC, Lyon, 172-182.
- 47 Stendahl U, Eklund G and Willen R (1983). Prognosis of invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a comparative study of the predictive values of clinical staging IB--III and a histopathologic malignancy grading system. *Int J Gynecol Pathol* 2(1):42-54.
- 48 Bichel P and Jakobsen A (1985). Histopathologic grading and prognosis of uterine cervical carcinoma. *Am J Clin Oncol* 8(3):247-254.

- 49 Kristensen GB, Abeler VM, Risberg B, Trop C and Bryne M (1999). Tumor size, depth of invasion, and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 74(2):245-251.
- 50 Lindahl B, Ranstam J and Willen R (2007). Prospective malignancy grading of invasive squamous carcinoma of the uterine cervix. Prognostic significance in a long-term follow-up. *Anticancer Res* 27(4c):2829-2832.
- 51 Eggen T, Arnes M, Moe B, Straume B and Orbo A (2007). Prognosis of early cervical cancer (FIGO Stages IA2, IB, and IIA) in northern Norway predicted by malignancy grading score and objective morphometric image analysis. *Int J Gynecol Pathol* 26(4):447-456.
- 52 Stendahl U, Eklund G and Willen R (1981). Invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. IV. Analysis of a histopathologic malignancy grading system and construction of a partial index. *Acta Radiol Oncol* 20(5):289-284.
- 53 Graflund M, Sorbe B, Hussein A, Bryne M and Karlsson M (2002). The prognostic value of histopathologic grading parameters and microvessel density in patients with early squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 12(1):32-41.
- 54 Horn LC, Fischer U, Raptis G, Bilek K, Hentschel B, Richter CE, Braumann UD and Einkenkel J (2006). Pattern of invasion is of prognostic value in surgically treated cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 103(3):906-911.
- 55 Horn LC, Hentschel B and Braumann UD (2008). Malignancy grading, pattern of invasion, and juxtatumoral stromal response (desmoplastic change) in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 27(4):606-607.
- 56 Crissman JD, Budhreja M, Aron BS and Cummings G (1987). Histopathologic prognostic factors in stage II and III squamous cell carcinoma of the uterine cervix. An evaluation of 91 patients treated primarily with radiation therapy. *Int J Gynecol Pathol* 6(2):97-103.
- 57 Samlal RA, van der Velden J, Schilthuis MS, Gonzalez Gonzalez D, Ten Kate FJ, Hart AA and Lammes FB (1997). Identification of high-risk groups among node-positive patients with stage IB and IIA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 64(3):463-467.
- 58 McLellan R, Dillon MB, Woodruff JD, Heatley GJ, Fields AL and Rosenshein NB (1994). Long-term follow-up of stage I cervical adenocarcinoma treated by radical surgery. *Gynecol Oncol* 52(2):253-259.
- 59 Goodman HM, Buttlar CA, Niloff JM, Welch WR, Marck A, Feuer EJ, Lahman EA, Jenison EL and Knapp RC (1989). Adenocarcinoma of the uterine cervix: prognostic factors and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol* 33(2):241-247.
- 60 Lea JS, Sheets EE, Wenham RM, Duska LR, Coleman RL, Miller DS and Schorge JO (2002). Stage IIB-IVB cervical adenocarcinoma: prognostic factors and survival. *Gynecol Oncol* 84(1):115-119.

- 61 Eifel PJ, Morris M, Oswald MJ, Wharton JT and Delclos L (1990). Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognosis and patterns of failure in 367 cases. *Cancer* 65(11):2507-2514.
- 62 Baalbergen A, Ewing-Graham PC, Hop WC, Struijk P and Helmerhorst TJ (2004). Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 92(1):262-267.
- 63 Alfsen GC, Kristensen GB, Skovlund E, Pettersen EO and Abeler VM (2001). Histologic Subtype Has Minor Importance for Overall Survival in Patients with Adenocarcinoma of the Uterine Cervix. A Population-Based Study of Prognostic Factors in 505 Patients with Nonsquamous Cell Carcinomas of the Cervix. *Cancer* 92(9):2471–2483.
- 64 Leminen A, Paavonen J, Forss M, Wahlstrom T and Vesterinen E (1990). Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 65(1):53-59.
- 65 Silverberg SG and Ioffe OB (2003). Pathology of cervical cancer. *Cancer J* 9(5):335-347.
- 66 D'Angelo E and Prat J (2014). Cervical glandular neoplasia. In: *Pathology of the Female Reproductive Tract, 3rd edition*, Mutter GL and Prat J (eds), Churchill Livingstone, 251-289.
- 67 Lawrence WD, Abdul-Karim FW, Crum C and Fu Y-S (2000). Recommendations for the Reporting of Surgical Specimens Containing Uterine Cervical Neoplasms. *Mod Pathol* 13(4):1029-1033.
- 68 Young RH and Clement PB (2002). Endocervical adenocarcinoma and its variants: their morphology and differential diagnosis. *Histopathology* 41:185-207.
- 69 Roma AA, Diaz De Vivar A, Park KJ, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, Chanona-Vilchis JG, Mikami Y, Hong SR, Teramoto N, Ali-Fehmi R, Rutgers JK, Barbuto D and Silva EG (2015). Invasive endocervical adenocarcinoma: a new pattern-based classification system with important clinical significance. *Am J Surg Pathol* 39(5):667-672.
- 70 Diaz De Vivar A, Roma AA, Park KJ, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, Chanona-Vilchis JG, Mikami Y, Hong SR, Arville B, Teramoto N, Ali-Fehmi R, Rutgers JK, Tabassum F, Barbuto D, Aguilera-Barrantes I, Shaye-Brown A, Daya D and Silva EG (2013). Invasive endocervical adenocarcinoma: proposal for a new pattern-based classification system with significant clinical implications: a multi-institutional study. *Int J Gynecol Pathol* 32(6):592-601.
- 71 Roma AA, Mistretta TA, De Vivar AD, Park KJ, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, Chanona-Vilchis JG, Mikami Y, Hong SR, Teramoto N, Ali-Fehmi R, Barbuto D, Rutgers JK and Silva EG (2016). New pattern-based personalized risk stratification system for endocervical adenocarcinoma with important clinical implications and surgical outcome. *Gynecol Oncol* 141(1):36-42.
- 72 Rutgers JK, Roma AA, Park KJ, Zaino RJ, Johnson A, Alvarado I, Daya D, Rasty G, Longacre TA, Ronnett BM and Silva EG (2016). Pattern classification of endocervical adenocarcinoma: reproducibility and review of criteria. *Mod Pathol* 29(9):1083-1094.

- 73 Benson WL and Norris HJ (1977). A critical review of the frequency of lymph node metastasis and death from microinvasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 49(5):632-638.
- 74 Maiman MA, Fruchter RG, DiMaio TM and Boyce JG (1988). Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 72(3 Pt 1):399-403.
- 75 Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, Jr., Stehman FB, Sevin B, Creasman WT, Major F, DiSaia P and Zaino R (1989). A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 35(3):314-320.
- 76 Copeland LJ, Silva EG, Gershenson DM, Morris M, Young DC and Wharton JT (1992). Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 45(3):307-312.
- 77 Buckley SL, Tritz DM, Van Le L, Higgins R, Sevin BU, Ueland FR, DePriest PD, Gallion HH, Bailey CL, Kryscio RJ, Fowler W, Averette H and van Nagell JR, Jr. (1996). Lymph node metastases and prognosis in patients with stage IA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 63(1):4-9.
- 78 Obermair A, Wanner C, Bilgi S, Speiser P, Reisenberger K, Kaider A, Kainz C, Leodolter S, Breiteneker G and Gitsch G (1998). The influence of vascular space involvement on the prognosis of patients with stage IB cervical carcinoma: correlation of results from hematoxylin and eosin staining with results from immunostaining for factor VIII-related antigen. *Cancer* 82(4):689-696.
- 79 Morimura Y, Nishiyama H, Hashimoto T, Fujimori K, Yamada H, Yanagida K and Sato A (1999). Re-assessment of stage I uterine cervical carcinoma according to revised JSGO (1997) staging. *Fukushima J Med Sci* 45(2):109-116.
- 80 Elliott P, Coppleson M, Russell P, Liouros P, Carter J, MacLeod C and Jones M (2000). Early invasive (FIGO stage IA) carcinoma of the cervix: a clinico-pathologic study of 476 cases. *Int J Gynecol Cancer* 10(1):42-52.
- 81 Morice P, Piovesan P, Rey A, Atallah D, Haie-Meder C, Pautier P, Sideris L, Pomel C, Duvillard P and Castaigne D (2003). Prognostic value of lymphovascular space invasion determined with hematoxylin-eosin staining in early stage cervical carcinoma: results of a multivariate analysis. *Ann Oncol* 14(10):1511-1517.
- 82 Singh N and Arif S (2004). Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer - a review. *Int J Gynecol Cancer*. 14(5):741-750.
- 83 Benedet JL (1997). Cervical cancer staging systems: the endless debate. *Gynecol Oncol* 65(1):6-7.
- 84 Lee SW, Kim YM, Son WS, You HJ, Kim DY, Kim JH, Kim YT and Nam JH (2009). The efficacy of conservative management after conization in patients with stage IA1 microinvasive cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 88(2):209-215.
- 85 Ostor AG and Rome RM (1994). Micro-invasive squamous cell carcinoma of the cervix: a clinico-pathologic study of 200 cases with long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 4(4):257-264.

- 86 Robert ME and Fu YS (1990). Squamous cell carcinoma of the uterine cervix--a review with emphasis on prognostic factors and unusual variants. *Semin Diagn Pathol* 7(3):173-189.
- 87 Birner P, Obermair A, Schindl M, Kowalski H, Breitenecker G and Oberhuber G (2001). Selective immunohistochemical staining of blood and lymphatic vessels reveals independent prognostic influence of blood and lymphatic vessel invasion in early-stage cervical cancer. *Clin Cancer Res* 7(1):93-97.
- 88 Alexander-Sefre F, Singh N, Ayhan A, Salveson HB, Wilbanks G and Jacobs IJ (2003). Detection of tumour lymphovascular space invasion using dual cytokeratin and CD31 immunohistochemistry. *J Clin Pathol* 56(10):786-788.
- 89 Urabe A, Matsumoto T, Kimura M, Sonoue H and Kinoshita K (2006). Grading system of lymphatic invasion according to D2-40 immunostaining is useful for the prediction of nodal metastasis in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Histopathology* 49(5):493-497.
- 90 Lim CS, Alexander-Sefre F, Allam M, Singh N, Aleong JC, Al-Rawi H and Jacobs IJ (2008). Clinical value of immunohistochemically detected lymphovascular space invasion in early stage cervical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 15(9):2581-2588.
- 91 Sakuragi N, Takeda N, Hareyama H, Fujimoto T, Todo Y, Okamoto K, Takeda M, Wada S, Yamamoto R and Fujimoto S (2000). A Multivariate Analysis of Blood Vessel and Lymph Vessel Invasion as Predictors of Ovarian and Lymph Node Metastases in Patients with Cervical Carcinoma. *Cancer* 88:2578-2583.
- 92 McCluggage WG (2013). Premalignant lesions of the lower female genital tract: cervix, vagina and vulva. *Pathology* 45(3):214-228.
- 93 Nucci MR (2014). Pseudoneoplastic glandular lesions of the uterine cervix: a selective review. *Int J Gynecol Pathol* 33(4):330-338.
- 94 Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC and Members of LAST Project Work Groups (2012). The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol* 32:76-115.
- 95 McCluggage WG (2013). New developments in endocervical glandular lesions. *Histopathology* 62(1):138-160.
- 96 Park JJ, Sun D, Quade BJ, Flynn C, Sheets EE, Yang A, McKeon F and Crum CP (2000). Stratified mucin-producing intraepithelial lesions of the cervix: adenosquamous or columnar cell neoplasia? *Am J Surg Pathol* 24(10):1414-1419.
- 97 Boyle DP and McCluggage WG (2015). Stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE): report of a case series with associated pathological findings. *Histopathology* 66(5):658-663.

- 98 Mikami Y and McCluggage WG (2013). Endocervical glandular lesions exhibiting gastric differentiation: an emerging spectrum of benign, premalignant, and malignant lesions. *Adv Anat Pathol* 20(4):227-237.
- 99 Narayan K, Fisher R and Bernshaw D (2006). Significance of tumor volume and corpus uteri invasion in cervical cancer patients treated by radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 16:623-630.
- 100 Khanna N, Rauh LA, Lachiewicz MP and Horowitz IR (2016). Margins for Cervical and Vulvar Cancer. *J Surg Oncol* 113:304-309.
- 101 Viswanathan AN, Lee H, Hanson E, Berkowitz RS and Crum CP (2006). Influence of margin status and radiation on recurrence after radical hysterectomy in Stage IB cervical cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 65(5):1501-1507.
- 102 McCann GA, Taeye SK, Boutsicaris CE, Phillips GS, Eisenhauer EL, Fowler JM, O'Malley DM, Copeland LJ, Cohn DE and Salani R (2013). The impact of close surgical margins after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 128(1):44-48.
- 103 Tanquay C, Plante M, Renauld M-C, Roy M and Tetu B (2004). Vaginal radical trachelectomy in the treatment of cervical cancer: the role of frozen section. *Int J Gynecol Pathol* 23:170-175.
- 104 Andikyan V, Khoury-Collado F, Denesopolis J, Park KJ, Hussein YR, Brown CL, Sonoda Y, Chi DS, Barakat RR and Abu-Rustum NR (2014). Cervical conization and sentinel lymph node mapping in the treatment of stage I cervical cancer: is less enough? *Int J Gynecol Cancer* 24(1):113-117.
- 105 Tierney KE, Lin PS, Amezcua C, Matsuo K, Ye W, Felix JC and Roman LD (2014). Cervical conization of adenocarcinoma in situ: a predicting model of residual disease. *Am J Obstet Gynecol* 210(4):366.e361-365.
- 106 Lea JS, Shin CH, Sheets EE, Coleman RL, Gehrig PA, Duska LR, Miller DS and Schorge JO (2002). Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 87(1):129-132.
- 107 Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE, Key CR, Quint WG and Castle PE (2009). Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. *J Natl Cancer Inst* 101(7):475-487.
- 108 Kalof AN and Cooper K (2006). p16INK4a immunoeexpression: surrogate marker of high-risk HPV and high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Adv Anat Pathol* 13(4):190-194.
- 109 Castrillon DH, Lee KR and Nucci MR (2002). Distinction between endometrial and endocervical adenocarcinoma: an immunohistochemical study. *Int J Gynecol Pathol* 21:4-10.

- 110 Carleton C, Hoang L, Sah S, Kiyokawa T, Karamurzin YS, Talia KL, Park KJ and McCluggage WG (2016). A Detailed Immunohistochemical Analysis of a Large Series of Cervical and Vaginal Gastric-type Adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 40(5):636-644.
- 111 Howitt BE, Emori MM, Drapkin R, Gaspar C, Barletta JA, Nucci MR, McCluggage WG, Oliva E and Hirsch MS (2015). GATA3 Is a Sensitive and Specific Marker of Benign and Malignant Mesonephric Lesions in the Lower Female Genital Tract. *Am J Surg Pathol* 39(10):1411-1419.
- 112 Kenny SL, McBride HA, Jamison J and McCluggage WG (2012). Mesonephric adenocarcinomas of the uterine cervix and corpus: HPV-negative neoplasms that are commonly PAX8, CA125, and HMGA2 positive and that may be immunoreactive with TTF1 and hepatocyte nuclear factor 1-beta. *Am J Surg Pathol* 36(6):799-807.
- 113 Uno T, Ito H, Itami J, Yasuda S, Isobe K, Hara R, Sato T, Minoura S, Shigematsu N and Kubo A (2000). Postoperative radiation therapy for stage IB-IIb carcinoma of the cervix with poor prognostic factors. *Anticancer Res* 20(3b):2235-2239.
- 114 Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W, Jr. and Alberts DS (2000). Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 18(8):1606-1613.
- 115 Cheung TH, Lo KW, Yim SF, Yau SH, Yu MM and Yeung WK (2011). Debulking metastatic pelvic nodes before radiotherapy in cervical cancer patients: a long-term follow-up result. *Int J Clin Oncol* 16(5):546-552.
- 116 Yaegashi N, Sato S, Inoue Y, Noda K and Yajima A (1994). Conservative surgical treatment in cervical cancer with 3 to 5 mm stromal invasion in the absence of confluent invasion and lymph-vascular space involvement. *Gynecol Oncol* 54(3):333-337.
- 117 Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C and International Union against Cancer (eds) (2009). *TNM Classification of Malignant Tumours*, Wiley-Blackwell, Chichester, UK and Hoboken, New Jersey.
- 118 Inoue T and Morita K (1990). The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. *Cancer* 65(9):1923-1927.
- 119 Park JW and Bae JW (2016). Prognostic significance of positive lymph node number in early cervical cancer. *Mol Clin Oncol* 4(6):1052-1056.
- 120 Gortzak-Uzan L, Jimenez W, Nofech-Mozes S, Ismiil N, Khalifa MA, Dube V, Rosen B, Murphy J, Laframboise S and Covens A (2010). Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard? *Gynecol Oncol* 116(1):28-32.
- 121 van de Lande J, Torrenge B, Raijmakers PG, Hoekstra OS, van Baal MW, Brolmann HA and Verheijen RH (2007). Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 106(3):604-613.

- 122 Steed H, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, De Petrillo D and Covens A (2004). A comparison of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy and radical abdominal hysterectomy in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 93(3):588-593.
- 123 Juretzka MM, Jensen KC, Longacre TA, Teng NN and Husain A (2004). Detection of pelvic lymph node micrometastasis in stage IA2-IB2 cervical cancer by immunohistochemical analysis. *Gynecol Oncol* 93(1):107-111.
- 124 Colturato LF, Signorini Filho RC, Fernandes RC, Gebrim LH and Oliani AH (2016). Lymph node micrometastases in initial stage cervical cancer and tumoral recurrence. *Int J Gynaecol Obstet* 133(1):69-75.
- 125 Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, Zikan M, Zaal A, Sevcik L, Kenter GG, Querleu D, Jach R, Bats AS, Dyduch G, Graf P, Klat J, Lacheta J, Meijer CJ, Mery E, Verheijen R and Zweemer RP (2012). Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 124(3):496-501.
- 126 Lentz SE, Muderspach LI, Felix JC, Ye W, Groshen S and Amezcua CA (2004). Identification of micrometastases in histologically negative lymph nodes of early-stage cervical cancer patients. *Obstet Gynecol* 103(6):1204-1210.
- 127 Horn LC, Hentschel B, Fischer U, Peter D and Bilek K (2008). Detection of micrometastases in pelvic lymph nodes in patients with carcinoma of the cervix uteri using step sectioning: Frequency, topographic distribution and prognostic impact. *Gynecol Oncol* 111(2):276-281.
- 128 Song S, Kim JY, Kim YJ, Yoo HJ, Kim SH, Kim SK, Lim MC, Kang S, Seo SS and Park SY (2013). The size of the metastatic lymph node is an independent prognostic factor for the patients with cervical cancer treated by definitive radiotherapy. *Radiotherapy and oncology* 108(1):168-173.
- 129 Fleming ND, Frumovitz M, Schmeler KM, dos Reis R, Munsell MF, Eifel PJ, Soliman PT, Nick AM, Westin SN and Ramirez PT (2015). Significance of lymph node ratio in defining risk category in node-positive early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 136(1):48-53.
- 130 Li C, Liu W and Cheng Y (2016). Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in squamous cell carcinoma of the cervix. *Onco Targets Ther* 9:3791-3797.
- 131 Horn L-C, Hentschel B, Galle D and Bilek K (2008). Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases is of prognostic value in carcinoma of the cervix uteri. *Gynecologic Oncology* 108:63-67.
- 132 Metindir J and Bilir Dilek G (2008). Evaluation of prognostic significance in extracapsular spread of pelvic lymph node metastasis in patients with cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 29(5):476-478.
- 133 FIGO Committee on Gynecologic Oncology (2014). FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 125(2):97-98.