

RECOMENDACIONES DEL CLUB DE GINECOPATOLOGÍA DE LA SEAP

Introducción

Rosa Guarch Troyas

Correspondencia: rosa.guarch.troyas@cfnavarra.es

La realización de protocolos o guías anatomoclínicas de cáncer ginecológico que ahora se presentan, constituye la actualización de un trabajo realizado por miembros del club de patología ginecológica publicado hace más de 10 años.

Estas guías están dirigidas a los patólogos, tanto generales como a los dedicados a la patología ginecológica, y se conciben como una herramienta muy útil para lograr la estandarización de un diagnóstico que integra, tanto datos clínicos, como morfológicos, inmunohistoquímicos y moleculares. Pero al mismo tiempo que se conciben como un instrumento para el diagnóstico, en el sentido de seguir instrucciones y aportación de datos comunes ("check list"), hay que resaltar y dejar claro, que no deben sustituir al acto de pensamiento en el diagnóstico.

Estos protocolos se conciben como guías de actuación útiles para la práctica diaria y se han obtenido con un alto grado de consenso entre los profesionales, pero su alcance y contenido varía de unas a otras. Las guías que ahora se presentan corresponden a las siguientes áreas: cáncer de vulva, cáncer de cérvix, prevención de cáncer de cuello uterino, endometrio, sarcomas uterinos y ovario, trompa de falopio y peritoneo.

Algunas de ellas, incluyen protocolos de inclusión de la pieza quirúrgica, otras más resumidas, contienen únicamente elementos de consenso. La de prevención de cáncer de cuello uterino, basada en algoritmos correspondientes a las recomendaciones y conducta ante resultados anormales de cribado de cáncer de cervix. Todas ellas recomiendan la realización del diagnóstico lo más preciso posible (los mínimos imprescindibles), que deben figurar en un informe de anatomía patológica, incluidos preferentemente los que contengan aquellos datos de significación pronóstica, fundamentales para el tratamiento posterior de los pacientes.

Por último mi agradecimiento sincero a los participantes, miembros del club de patología ginecológica, por su esfuerzo desinteresado y su rápida contestación que han hecho posible la presentación de estas guías, así como especialmente a la doctora Isabel Guerra por su apoyo y dedicación, y a la SEAP por su trabajo de promoción, edición y difusión.

GUÍAS ANATOMOCLINICAS DE CÁNCER GINECOLÓGICO

ÍNDICE

- INTRODUCCIÓN
- PATOLOGÍA NEOPLÁSICA DE LA VULVA
- GUÍA DE CERVIX UTERINO
- GUÍA DE PREVENCIÓN DE CÁNCER DE CUELLO DE UTERO
- GUÍA DE CÁNCER DE ENDOMETRIO
- INFORME DE SARCOMAS UTERINOS

Patología Neoplásica de la Vulva

Angel García, Josep Castellví

Hospital Vall d'Hebron. UAB, Barcelona

I. TIPOS DE CARCINOMA y CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE VULVA

Tabla 1. Tipos Histológicos de los tumores de vulva:

TUMORES EPITELIALES:

Tumores escamosos, tumores relacionados y precursores

- *Neoplasia escamosa intraepitelial / Neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) 3/ Carcinoma in situ de células escamosas*
- *Carcinoma de células escamosas sin otra especificación*
 - Queratinizante, diferenciado o tipo simple
 - No queratinizante
 - Basaloide
 - Condilomatoso o Bowenoide
 - Verrucoso o condiloma gigante de Buschke-Lowenstein
 - Queratoacantoma-like
 - Variante con células tumorales gigantes
 - Otros
- *Carcinoma basocelular*
- *Lesiones escamosas benignas:*
 - Condiloma acuminado
 - Papiloma vestibular
 - Queratosis seborreica
 - Queratoacantoma

Tumores glandulares

- *Enfermedad de Paget*
- *Tumores de glándula de Bartholino*
 - Adenocarcinoma
 - Carcinoma de células escamosas
 - Carcinoma adenoide quístico
 - Carcinoma adenoescamoso
 - Carcinoma de células transicionales

- Carcinoma de células pequeñas
- *Tumores procedentes de glándulas anogenitales similares a las mamas*
 - Adenocarcinoma de tipo mamario
 - Tumor Filodes maligno
- *Adenocarcinoma de la glándula de Skene*
- *Adenocarcinomas de glándulas sudoríparas*
- *Adenocarcinoma de tipo intestinal*

Tumores benignos y quistes:

- Hidradenoma papilar
- Tumor mixto
- Fibroadenoma
- Adenoma
- Adenomioma
- Quiste de glándula Bartholino
- Hiperplasia nodular de glándula de Bartholino
- Otros quistes de glándulas vestibulares
- Otros quistes

Tumores Neuroendocrinos

- *Carcinoma neuroendocrino de alto grado*
 - Carcinoma neuroendocrino de célula pequeña
 - Carcinoma neuroendocrino de célula grande
- *Tumor de Células de Merkel*

TUMORES NEUROECTODÉRMICOS

- *Sarcoma de Ewing*

TUMORES DE PARTES BLANDAS

- *Tumores Benignos*
 - Lipoma
 - Pólipo fibroepitelial estromal
 - Angiomixoma superficial
 - Miofibroblastoma superficial
 - Angiofibroma celular
 - Angiomiofibroblastoma
 - Angiomixoma agresivo
 - Leiomioma
 - Tumor de células granulares
 - Otros tumores benignos
- *Tumores Malignos*
 - Rabdomyosarcoma
 - a) Embrionario
 - b) Alveolar
 - Leiomyosarcoma
 - Sarcoma epiteliode
 - Sarcoma alveolar de partes blandas
 - Otros Sarcomas:
 - a) Liposarcoma

- b) Tumor maligno de vaina de nervio periférico
- c) Sarcoma de Kaposi
- d) Fibrosarcoma
- e) Dermatofibrosarcoma protuberans

TUMORES MELANOCÍTICOS:

- *Nevus melanocítico*
 - a) Nevus melanocítico congénito
 - b) Nevus melanocítico adquirido
 - c) Nevus azul
 - d) Nevus melanocítico de tipo genital atípico
 - e) Nevus melanocítico displásico
- *Melanoma maligno*

TUMORES GERMINALES:

- *Tumor del seno endodérmico*

TUMORES LINFOIDES Y MIELOIDES:

- *Linfomas*
- *Neoplasias Mieloides*

TUMORES SECUNDARIOS

Referente a la histología, el carcinoma de células escamosas es el tumor maligno más frecuente, representando cerca del 90% de todos los cánceres primarios de la vulva, del que se distinguen principalmente dos formas diferenciadas atendiendo a presentación y posible relaciones etiológicas (tabla 2).

Tabla 2. Tipos de Carcinoma escamoso de la vulva:

	BASALIOIDE y OTROS	DIFERENCIADO
EDAD	Jóvenes (<55 años)	Mayores (7ª década)
Asociación VPH	Frecuente; HPV 16, 18 (alto riesgo)	Raro; en ocasiones HPV 5, 6 (bajo riesgo)
Asociación con VIN	Frecuente. Tipo Basaloide. Baja frecuencia de infiltración.	Raro. Tipo Bien diferenciado. Frecuente evolución a infiltración.
Incidencia	20 % y en aumento	80% Estable
Subtipos histológicos más frecuentes	Condilomatoso y basaloide	Escamoso bien diferenciado, queratinizante
Frecuencia de afectación vaginal y cervical	Mayor	Menor
Asociación a liquen escleroso y distrofas	Raro	Frecuente
Mutación P16	Frecuente	Rara
Mutación P53	Rara	Frecuente

- Existen diversas variantes histológicas del carcinoma de células escamosas de entre las que destacan:
- Carcinoma escamoso queratinizante, bien diferenciado.** Es el más frecuente. Aparece como lesión única en uno de los labios en mujeres postmenopáusicas. Puede asociarse a lesiones preinvasoras de la vecindad y a liquen, en las que a menudo se encuentran mutaciones de p53.
 - Carcinoma escamoso basalioide.** Constituido por nódulos, usualmente de menor tamaño que la variante queratinizante, y no son raras las formas multifocales. Aparece en mujeres jóvenes habiendo una relación directa con la infección previa de HPV, especialmente con serotipos de alto riesgo como el 16.
 - Carcinoma escamoso no queratinizante fusocelular,** caracterizado por su escasa o nula diferenciación queratínica y más indiferenciado.
 - Carcinoma escamoso de tipo condilomatoso o Bowenoide.** Es un tumor propio de mujeres jóvenes, asociado a infecciones de HPV 16, 18 y 33. Aparece como grandes lesiones polipoides de superficie es verrugosa, asemejándose al carcinoma verrucoso. En el estrato escamoso presenta células individualizadas con atipia coilocítica. A diferencia del carcinoma verrucoso pueden existir focos de invasión más allá de la basal. El pronóstico es ligeramente peor que el carcinoma verrucoso pero mejor que la variante queratinizante, bien diferenciada.
 - Carcinoma escamoso de tipo verrucoso o condiloma gigante de Buschke-Lowenstein.** Conocido también como carcinoma de Ackerman. Es un carcinoma escamoso extraordinariamente bien diferenciado. Aparece en forma de masas polipoides verrugosas, de base amplia, asociadas frecuentemente a infecciones de HPV tipo 1, 2, 6, 11 y 18.
 - Carcinoma escamoso similar al queratoacantoma,** variedad rara de carcinoma escamoso queratinizante muy bien diferenciado que aparece en los labios en mujeres de edades avanzadas.
 - Carcinoma escamoso con células gigantes,** variedad extremadamente rara de carcinoma escamoso acompañado de células gigantes que pueden confundirse con un melanoma maligno.

Tabla 3: ESTADIO FIGO DEL CÁNCER DE VULVA:

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
0	Carcinoma in situ (carcinoma preinvasivo o VIN III)
I	Tumor limitado a vulva o vulva y perineo sin metástasis ganglionares
IA	Lesiones ≤ 2 cm con invasión estromal ≤ 1,0 mm*
IB	Lesiones > 2 cm o con invasión estromal >1,0 mm*
II	Tumor de cualquier tamaño con extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior de uretra, 1/3 inferior vagina, ano) con ganglios negativos
III	Tumor de cualquier tamaño con o sin extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior de uretra, 1/3 inferior vagina, ano) con ganglios inguino-femorales positivos
IIIA	(i) Con 1 ganglio linfático metastático (≥ 5 mm)
IIIB	(ii) 1-2 ganglio(s) linfático(s) metastático(s) (< 5 mm).
IIIC	(i) Con 2 ó más ganglios linfáticos metastáticos (≥5mm) (ii) 3 ó más ganglios linfáticos metastáticos (<5mm) Con ganglios positivos con extensión extracapsular
IV	Tumor que invade otras estructuras regionales (2/3 superiores uretra, 2/3 superiores vagina), o a distancia
IVA	Tumor invade cualquiera de las siguientes:
IVB	(i) mucosa de uretra superior, mucosa vaginal superior, mucosa vesical, mucosa rectal o está fijo a hueso pélvico (ii)Ganglios inguino-femorales fijados o ulcerados Cualquier metástasis a distancia incluyendo ganglios linfáticos pélvicos

* La profundidad de la invasión se define como la medida del tumor desde la unión epitelio-estroma o la papila dérmica más superficial adyacente y el punto más profundo de invasión.

Tabla 4: CLASIFICACIÓN TNM y EQUIVALENCIAS CON FIGO:

Tumor primario (T)

- TX No se puede evaluar el tumor primario.
- T1 Lesiones ≤ 2 cm de diámetro, localizadas en vulva o periné y con invasión estromal ≤ 0.1 cm*.
- T2 Lesiones > 2 cm de diámetro o de cualquier tamaño con invasión estromal >0.1 cm, localizadas en vulva o periné.
- T3 Lesiones de cualquier tamaño con extensión a estructuras perineales adyacentes (1/3 distal de uretra, 1/3 distal de vagina, afectación anal).
- T4 Tumores que infiltran alguna de estas estructuras: 2/3 proximales de uretra, 2/3 proximales de vagina, mucosa vesical, mucosa rectal o fijado al hueso pélvico.

Ganglios linfáticos regionales (N)

- NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- N0 No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.
- N1 Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos < 0.5 cm o metástasis en un ganglio linfático ≥ 0.5 cm.
- N2 Metástasis en 3 o más ganglios linfáticos < 0.5 cm o metástasis en 2 o mas ganglios linfáticos ≥ 0.5 cm.
- N3 Metástasis en ganglio/s linfático/s con extensión extra capsular.
- N4 Ganglios linfáticos inguino-femorales fijados o ulcerados.

Metástasis a distancia (M)

- M0 No hay metástasis
- M1 Metástasis a distancia (incluyendo metástasis en ganglios linfáticos pélvicos)

Estadificación FIGO y sus correspondencias en el TNM (UICC)

FIGO	T	N	M
Estadio I	T1-T2	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio II	T3	N0	M0
Estadio III	T1-T3	N1-N3	M0
Estadio IIIA	T1-T3	N1	M0
Estadio IIIB	T1-T3	N2	M0
Estadi IIIC	T1-T3	N3	M0
Estadio IVA	T4	cualquier N	M0
Estadio IVA	cualquier T	N4	M0
Estadio IVB	cualquier T	cualquier N	M1

- Se debe especificar el subestadio « i » de la FIGO
- La designación "T" se refiere a un tumor primario que no ha sido tratado previamente.
- El símbolo "p" se refiere a la clasificación patológica del TNM y está basada en el estudio macroscópico y microscópico de la lesión.
- El prefijo "y" se refiere a un tumor con tratamiento quimioterápico o radioterápico previo.
- pT supone una resección del tumor primario o una biopsia adecuada para evaluar la categoría pT mas alta.
- pN supone la obtención de ganglios linfáticos adecuados para validar metástasis ganglionares.
- pM implica el estudio microscópico de las lesiones distantes.
- La clasificación clínica (cTNM) es la realizada por el clínico antes del tratamiento durante la evaluación inicial de la paciente o cuando la clasificación patológica no es posible.

- Microscópicamente, los criterios para la estadificación patológica han sido satisfechos sin la extirpación total del tumor primario.

II. ESTUDIO DE LAS PIEZAS QUIRÚRGICAS

Las piezas quirúrgicas a ser sometidas a estudio son las de resección vulvar con el tumor y la de los ganglios linfáticos de drenaje. Los datos de mayor relevancia a valorar, ya que deben ser reflejados en los informes son los recogidos en la tabla 5.

Tabla 5: parámetros morfológicos a valorar en el carcinoma de vulva.

Localización del tumor en la vulva
Tamaño del tumor
Grosor del tumor y profundidad *
Tipo histológico.
Grado de diferenciación histológica.
Estado de márgenes de resección y distancia del tumor al margen de resección más próximo.
Invasión de espacios linfovascuales.
Histología de vulva preservado: lesiones preinvasoras; liquen, etc.
Otros hallazgos: Tumor múltiple
Ganglios linfáticos (localización; número total; número de ganglios afectados, tamaño; presencia o ausencia de extensión extra capsular)

* se entiende como grosor de la lesión la distancia entre de la porción más superficial del tumor (sin tener en cuenta la capa córnea) y el nivel máximo de profundidad de infiltración, En cuanto a la profundidad recoge la distancia entre la unión dermo-epidérmica más alta dentro del tumor y el nivel máximo de profundidad de invasión.

Estudio microscópico de la pieza quirúrgica:

- Descripción microscópica de la lesión.
- Tipo histológico: variedad de carcinoma, según la clasificación OMS (Tabla 1).
- Grado de diferenciación histológica: 1: bien diferenciado; 2: moderadamente diferenciado; 3: escasamente diferenciado.
- Grosor del tumor: se obtiene midiendo la distancia (en mm) que existe entre la parte más superficial del tumor, sin tener en cuenta la capa córnea o queratínica, hasta el nivel máximo de profundidad de la lesión.
- Nivel máximo de profundidad: se obtiene en la zona de infiltración del tumor midiendo la distancia (usualmente en mm) que existe en la cresta de unión dérmico-epidérmica más alta y el nivel máximo de profundidad de la lesión. Este punto es complejo y dificultoso, ya que depende de una previa buena orientación del corte histológico y que coincida con el máximo grado de infiltración del tumor.
- Bordes del tumor: expansivos o infiltrantes.
- Presencia o ausencia de invasión de espacios linfovascuales
- Estado de los márgenes quirúrgicos.
- Histología de la mucosa vulvar preservada; indicando si existe lesión preinvasora (VIN), liquen u otras alteraciones.
- Los estudios de inmunohistoquímica deberán quedar reflejados en el informe.
- Las piezas de linfadenectomía inguinal son el resultado de una exéresis de todo el paquete inguino-femoral.

Guía de Cérvix Uterino

Jaume Ordi ⁽¹⁾, Irmgard Costa Trachel ⁽²⁾, Iñaki Arias-Camisón ⁽³⁾

(1) Hospital Clínic, Barcelona

(2) Corporació Sanitària i Universitària Parc Tauli, Sabadell

(3) Instituto Oncológico, San Sebastián

I. PROTOCOLOS DE INCLUSIÓN PARA LESIONES PREMALIGNAS Y CÁNCER DE CÉRVIX

a) Biopsias diagnósticas y legrado endocervical

- Se incluyen en su totalidad.

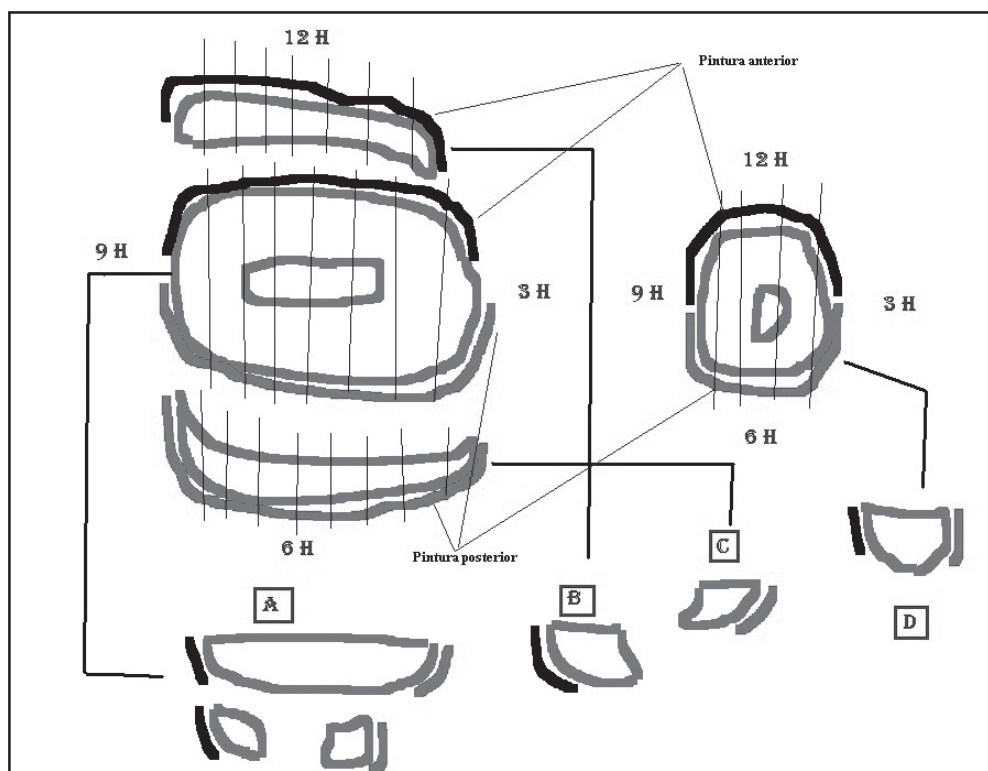
b) Tratamiento de las lesiones intraepiteliales: conización con asa de diatermia o, excepcionalmente, conización fría

- Suelen recibirse orientadas sobre cartón (fijadas con aguja) o marcadas con un punto de sutura que indica las 12 h (labio anterior).
- Pintar el margen anterior con tinta azul y el posterior con tinta negra.
- Realizar cortes paralelos desde la comisura derecha (9 horas) hasta la izquierda e incluir todo el cérvix (no más de dos cortes por cápsula (labio anterior y labio posterior en la misma)
- En caso de existir ampliaciones (endocérvix, labio anterior, labio posterior), repetir la operación.

Fig. 1: Cortes de piezas de conización por lesión intraepitelial



Fig. 2: Inclusión de piezas de conización por lesión intraepitelial.



c) Tratamiento del cáncer de cérvix

1. Histerectomía total convencional o histerectomía radical

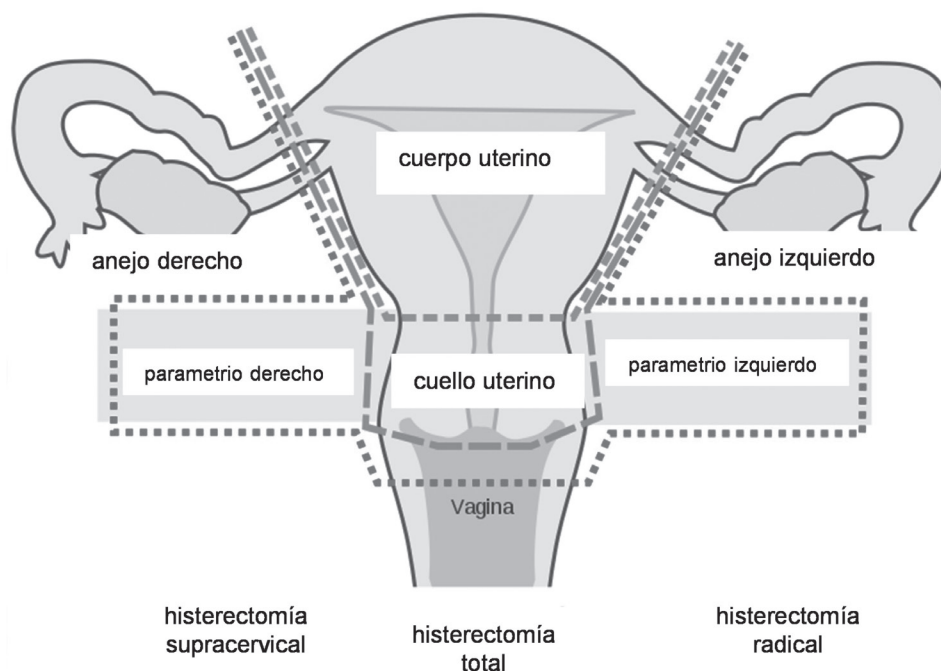
La histerectomía radical tipo III (Tipo C) ha sido, clásicamente, el procedimiento indicado para el tratamiento quirúrgico del carcinoma de cérvix FIGO IB--IIA (<4 cm). Actualmente se acepta que la histerectomía tipo B (tipo II) es igualmente efectiva pero con una disminución significativa de la morbilidad, especialmente en las complicaciones urinarias. Más recientemente, un estudio aleatorizado evidencia que en el tratamiento de las pacientes con estadio IB--IIA, la histerectomía extrafascial (tipo I) y la radical (tipo III) no ofrecen diferencias en cuanto al porcentaje de recurrencias o la supervivencia global. Además, diferentes estudios retrospectivos evidencian que la invasión paracervical (anterior, posterior o lateral) es prácticamente ausente en casos seleccionados (tumores menores de 2 cm y con ausencia de afectación ganglionar). Estos datos confirman la necesidad de adaptar la extensión de la resección a las características de la neoplasia cervical y abren nuevas vías en los próximos protocolos que incluyan una conducta más conservadora en estos tumores.

Protocolo de inclusión. Bloques

- Tumor:

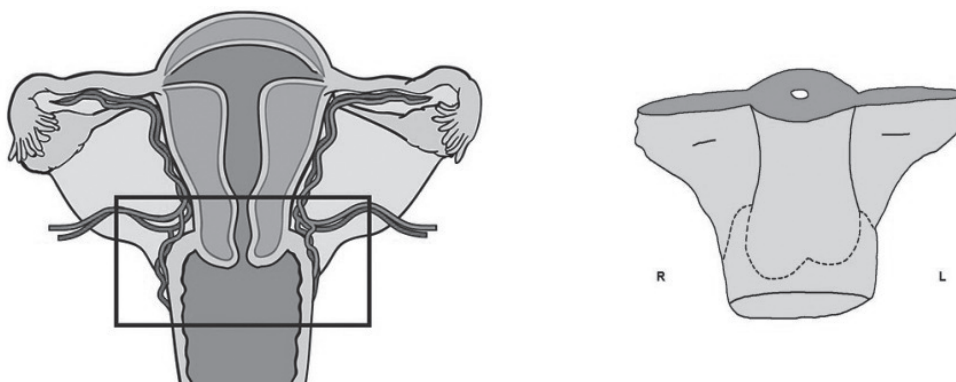
- Si se identifica macroscópicamente: 4 secciones
 - 2 de la máxima infiltración
 - 2 del límite tumor - cérvix normal
- Si no se identifica macroscópicamente el tumor (o si hi hay dudas) incluir todo el cérvix como si fuera una conización
- Si viene con rodete vaginal: incluir todo el rodete paralelo al margen.
- En caso de histerectomía radical con parametrios: 1-2 bloques de cada, dependiendo de si caben o no en una cápsula.
- Resto como histerectomía convencional (2 bloques endometrio-miometrio, 1 miometrio serosa, 1 de cada anexo, 1 de lesiones adicionales -pólipos, miomas, etc., si hubiera).
- Si se reciben ganglios, diseccionarlos e incluir una sección de cada uno (corte siguiendo el eje mayor)

Fig. 3: Tipos de histerectomía



2. Traquelectomía

Exéresis quirúrgica del cérvix por debajo de la arteria uterina. La traquelectomía radical: incluye colpectomía superior y exéresis del tejido paravaginal y parametrial por debajo del nivel de la arteria uterina. Requiere de disección del segmento distal del uréter. (Las especificaciones sobre la radicalidad hechas para la histerectomía radical son igualmente válidas para la traquelectomía).



Bloques

- Margen de resección endocervical (sección transversal).
- Margen de resección vaginal: Incluir todo el rodete vaginal en cortes transversales.
- Parametrios: 1-2 bloques de cada) dependiendo de si caben o no en una cápsula).
- Incluir todo el cérvix en secciones paralelas.
- Si se reciben ganglios disecarlos e incluir una sección de cada uno (corte siguiendo el eje mayor).

II. RECOMENDACIONES GENERALES PARA LA REDACCIÓN DE UN DIAGNÓSTICO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA PATOLOGÍA MALIGNA Y PREMALIGNA DEL CÁNCER DE CÉRVIX

a) Biopsias diagnósticas y legrado endocervical

De acuerdo con las recomendaciones de consenso del Colegio Americano de Patólogos y la Sociedad Americana de patología cervical y colposcopia, recientemente adoptados por la OMS (2014) se recomienda utilizar la terminología en dos grados para estas lesiones: 1) lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL en sus siglas en inglés) y 2) lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL en sus siglas en inglés). Esta terminología unitaria puede completarse de forma adicional con la terminología clásica de Richart en tres grados: CIN1, 2 y 3). Esta terminología unitaria debe ser utilizada nos solo para las lesiones del cérvix uterino, sino también para las lesiones relacionadas con el virus del papiloma humano de la vagina, la vulva, el ano, la región perianal y el pene.

Los laboratorios de Anatomía Patológica deberían considerar las recomendaciones para la utilización de p16 indicados por el Colegio de Patólogos Americano (CAP): a) lesiones dudosas en las que el diagnóstico diferencial incluya lesión de alto grado (atrofia, metaplasia escamosa inmadura, etc.); b) discrepancias entre patólogos; c) diagnóstico diferencial entre LSIL y HSIL (CIN2 en nomenclatura de Richart; y 4) casos con citología de HSIL y biopsia <HSIL.

a) Conización con asa de diatermia o, excepcionalmente, conización fría, para lesiones intraepiteliales

DIAGNÓSTICO:

- Tipo de intervención (1):
- Lesión histológica (2):
- Extensión de la lesión (3):
- Presencia de relleno glandular:
- Afectación de fragmentos de ampliación (4):
- Márgenes de resección (5):

En caso de carcinomas invasores

- Tamaño de la lesión en superficie (6): x mm
- Profundidad de la infiltración (7):mm
- Invasión vascular: No/Si
- Márgenes de resección (8):

(1) Tipo de intervención:

Conización con asa diatérmica, excepcionalmente conización fría.

(2) Tipo histológico:

- Lesiones escamosas: SIL-alto o SIL-bajo grado. Especificar también CIN (1,2,3). Carcinoma invasivo
- Lesiones glandulares: Adenocarcinoma in situ

(3) Extensión de la lesión: Especificar la localización (labio anterior o posterior) y el número de cuadrantes afectados (1 a 4), Afectación de los fragmentos de ampliación, en exéresis con asa diatérmica,

(4) Especificar si la lesión se extiende o no a los fragmentos de ampliación (labio anterior, labio posterior, endocérvix)

(5) Márgenes de resección: Se refiere a los márgenes de resección verdaderos de la exéresis (es decir, incluyendo las ampliaciones).

(6) Tamaño de la lesión en superficie. Solamente del componente invasor (es necesario medir en milímetros)

(7) Profundidad de la infiltración. Medir en milímetros desde la basal adyacente. Si la invasión se origina en un relleno glandular, medir desde la glándula próxima , origen de la invasión, no desde la basal superficial

(8) Márgenes de resección en relación al componente invasor y al componente intraepitelial

b) Histerectomía o traquelectomía por cáncer de cérvix

DIAGNOSTICO:

- Tipo de muestra (1)
- Diagnóstico: tipo histológico (2)
- Localización del tumor (opcional)
- Dimensiones del tumor en superficie (3)
- Grosor máximo de la invasión de la pared (4)
- Grado histológico (5)
- Extensión del tumor (especificar) (6)
- Parametrios (7)
- Márgenes de resección (vagina y parametrios)
- Invasión vascular
- Lesión premaligna acompañante (especificar si afectación glandular)
- Ganglios linfáticos
- Otros hallazgos

De forma opcional se puede incluir el pTNM en el informe.

(1) Tipo de muestra: Conización, histerectomía total simple, Histerectomía radical (con ampliación de parametrios), histerectomía total con anexectomía uni /bilateral, histerectomía radical (con ampliación de parametrios) con anexectomía uni /bilateral, traquelectomía

(2) Diagnóstico (tipo histológico) (OMS 2014).

- Carcinoma Escamoso: queratinizante (M80713), no queratinizante (M80723); papilar (M80523); basaloide (M80833); condilomatoso (Warty) (M80513); verrucoso (M80513); escamotransicional (M80203); tipo linfoepitelioma (M80823)
- Adenocarcinoma (81403): Endocervical de tipo usual (M81403); Mucinoso (M84803); de tipo gástrico (M84823); Intestinal (M81443); Celulas en Anillo de Sello (M84903); Villoglandular (M82633); Endometrioide (M83803); de células claras (M83103); Seroso (M84413); Mesonéfrico (M91103); Adenocarcinoma con componente neuroendocrino (M85743)
- Otros tumores epiteliales: Carcinoma adenoescamoso (M85603); Carcinoma de células vítreas (glassy cell) (M80153); Carcinoma adenoide basal (M80983); Carcinoma adenoide quístico (M82003); Carcinoma indiferenciado (M80203)
- Tumores neuroendocrinos: Tumores neuroendocrinos bien diferenciados: Carcinoide (M82403); Carcinoide Atípico (82493); Carcinomas neuroendocrinos de alto grado: Carcinoma neuroendocrino de célula pequeña (M80423); Carcinoma neuroendocrino de célula grande (M82413)
- Tumores mesenquimales: Leiomiocarcinoma (M88903); Rabdomiocarcinoma (M89103); Sarcoma alveolar de partes blandas (M95813); Tumor maligno de vainas nerviosas periféricas (M95403); Liposarcoma (M88503); Sarcoma endocervical indiferenciado (M88053); Sarcoma de Ewing (M93643)
- Tumores mixtos epiteliales-mesenquimales: Adenosarcoma (M89333); Carcinosarcoma (M89803)
- Tumores melanocíticos: Melanoma (M87203)
- Tumores de células germinales: Tumor del saco vitelino

(3) Tamaño del tumor: especificar en milímetros

(4) Grosor máximo de la invasión de la pared en mm desde la basal

(5) Grado histológico: La gradación de los tumores cervicales no se basa en criterios objetivos universalmente aceptados. Se recomienda, no obstante, dar una idea del grado histológico del tumor, teniendo en cuenta que siempre se tratará de una impresión subjetiva.

(6) Extensión del tumor: Vagina, Cuerpo Uterino, Trompa Derecha o izquierda, Ovario derecho o izquierdo

III. ESTATIFICACIÓN DE LA FIGO PARA CÁNCER DE CÉRVIX. CORRELACIÓN CON TNM

FIGO		TNM
	Tumor primario que no puede ser comprobado	TX
	No evidencia de tumor primario	T0
(^a)	Carcinoma in situ	Tis
I	Carcinoma confinado al cérvix (la extensión al cuerpo uterino debe ser ignorada)	T1
IA	Carcinoma invasor microscópico (invasión del estroma de menos de 5 mm de profundidad desde la base del epitelio y con extensión horizontal de 7 mm o menos)	T1a ^(b)
IA1	Carcinoma invasor de menos de 3 mm en profundidad y con extensión horizontal de 7 mm o menos	T1a1
IA2	Carcinoma invasor de más de 3 y menos de 5 mm de profundidad y con extensión horizontal de 7 mm o menos	T1a2
IB	Mayor de IA2, confinado al cérvix	T1b
IB1	Menor o igual de 4 cm	T1b1
IB2	Mayor de 4 cm	T1b2
II	Tumor que invade el más allá del útero sin afectación de pared pélvica ni de tercio inferior de vagina	T2
IIA	Sin afectación de parametrios	T2a
IIB	Con afectación de parametrios	T2b
III	Afectación de pared pélvica y/o tercio inferior de vagina	T3
IIIA	Afectación de tercio interno de vagina sin afectación de pared pélvica	T3a
IIIB	Afectación de pared pélvica y/o presencia de hidronefrosis o riñón no funcionando	T3b
IVA	Afectación de mucosa de vejiga urinaria o recto o extensión más allá de la pelvis	T4a
IVB	Metástasis a distancia.	M1

La profundidad de la invasión se mide desde la base del epitelio o de la glándula desde la que se origina. La invasión vascular no afecta el estadio

(^a) La clasificación de la FIGO no incluye ya el estadio o (Tis);

(^b) Para TNM todos los tumores macroscópicamente visibles son Ib independientemente de su tamaño

AGRUPACION DE LOS ESTADIOS

FIGO	UICC		
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a1	N0	M0
IA2	T1a2	N0	M0
IB1	T1b1	N0	M0
IB2	T1b2	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a	N1	M0
	T3b	Cualquier N	M0
IVA	T4	Cualquier N	M0
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M0

BIBLIOGRAFÍA

1. Stoler M, Bergeron C, Colgan TJ, Ferenczy A, Herrington S, Kim KR, et al. Tumours of the uterine cervix. Squamous cell tumours and precursors. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon: International Agency of Research on Cancer (IARC); 2014. p. 169-206.
2. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. 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 2012 Oct;136(10):1266-97.

Guía de prevención de Cáncer de Cuello de Útero

Aureli Torné, Marta del Pino, Maite Cusidó, Francesc Alameda, Daniel Andia, Xavier Castellsagué, Xavier Cortés, Rosario Granados, Rosa María Guarch, Belén Lloveras, Amina Lubrano, Juan Carlos Martínez-Escoriza, Jaume Ordi, Luis M. Puig-Tintoré, Mar Ramírez, Silvia de Sanjosé, Rafael Torrejón

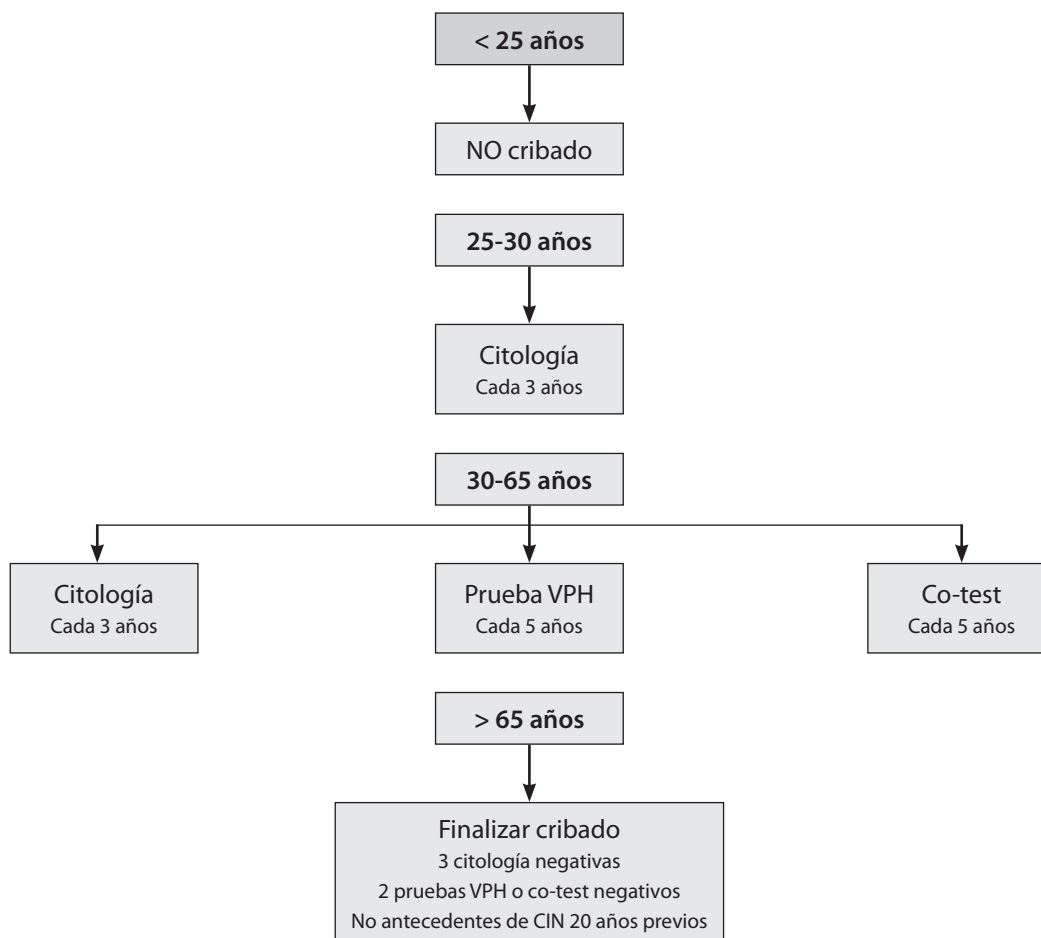
Basado en la guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. Rev Esp Patol. 2014;47(1):1-43

ÍNDICE:

- I. Recomendaciones de cribado
- II. Conducta ante resultados anormales de las pruebas de cribado
 - II.1. Citología negativa y prueba de VPH positiva
 - II.2. Citología no satisfactoria.
 - II.3. Atipia en células escamosas de significado incierto (ASC-US)
 - II.4. Atipia en células escamosas que no permite descartar lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H)
 - II.5. Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL)
 - II.6. Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL)
 - II.7. Citología de atipia de células glandulares (ACG)
- III. Conducta ante resultados histológicos anormales
 - III.1. Conducta ante el diagnóstico histológico de LSIL/CIN1
 - III.1.1. Diagnóstico histológico LSIL/CIN1 precedido de citología ASC-US, LSIL, o VPH persistente
 - III.1.2. Diagnóstico histológico LSIL-CIN1 precedido de citología HSIL, ASC-H o ACG
 - III.1.3. Diagnóstico histológico LSIL/CIN1 endocervical
 - III.1.4. Diagnóstico histológico LSIL/CIN1 en poblaciones especiales
 - III.2. Conducta ante el diagnóstico histológico HSIL/CIN 2-3
 - III.3. Conducta ante el diagnóstico citológico o histológico de adenocarcinoma in situ (AIS)
- IV. Seguimiento post-tratamiento

I. RECOMENDACIONES DE CRIBADO

Población diana y estrategia de cribado		Niveles de evidencia	Recomendación
Mujeres que han iniciado su actividad sexual y con edad comprendida entre los 25 y 65 años de edad		Moderado	Fuerte a favor
El cribado, independientemente de la prueba utilizada, debería garantizar una propuesta de base poblacional con mecanismos de evaluación de cobertura		Moderado	Fuerte a favor
Edad	Prueba de cribado		
Antes de los 25 años	Ninguna prueba de cribado	Moderado	Fuerte a favor
Entre 25 y 30 años	Citología cervical cada 3 años	Alto	Fuerte a favor
Entre 30 y 65 años	• Prueba VPH cada 5 años	Alto	Fuerte a favor
	• Co-test cada 5 años	Bajo	Débil a favor
	• Citología cervical cada 3 años	Moderado	Débil a favor
A partir de los 65 años	Finalizar el cribado No cribado previo adecuado y negativo (10 años) y no CIN o CCU (20 años)	Moderado	Fuerte a favor
Histerectomía (No CIN ni CCU previos)	Ninguna prueba de cribado	Alto	Fuerte a favor
Antecedente de CIN2+	Cribado al menos 20 años	Moderado	Fuerte a favor
Inmunodeprimidas	• Citología a partir de los 21 años	Bajo	Fuerte a favor
	• Co-test a partir de los 30 años	Bajo	Fuerte a favor
Obtención de muestras para cribado			
Citología en medio líquido			Preferente
Citología, extensión en portaobjetos			Aceptable
Pruebas moleculares, otros medios			Aceptable
Actuación ante una prueba de cribado anormal			
Prueba VPH	Citología "réflex" si medio líquido		
Citología	Prueba VPH o Colposcopia (Protocolo específico)		



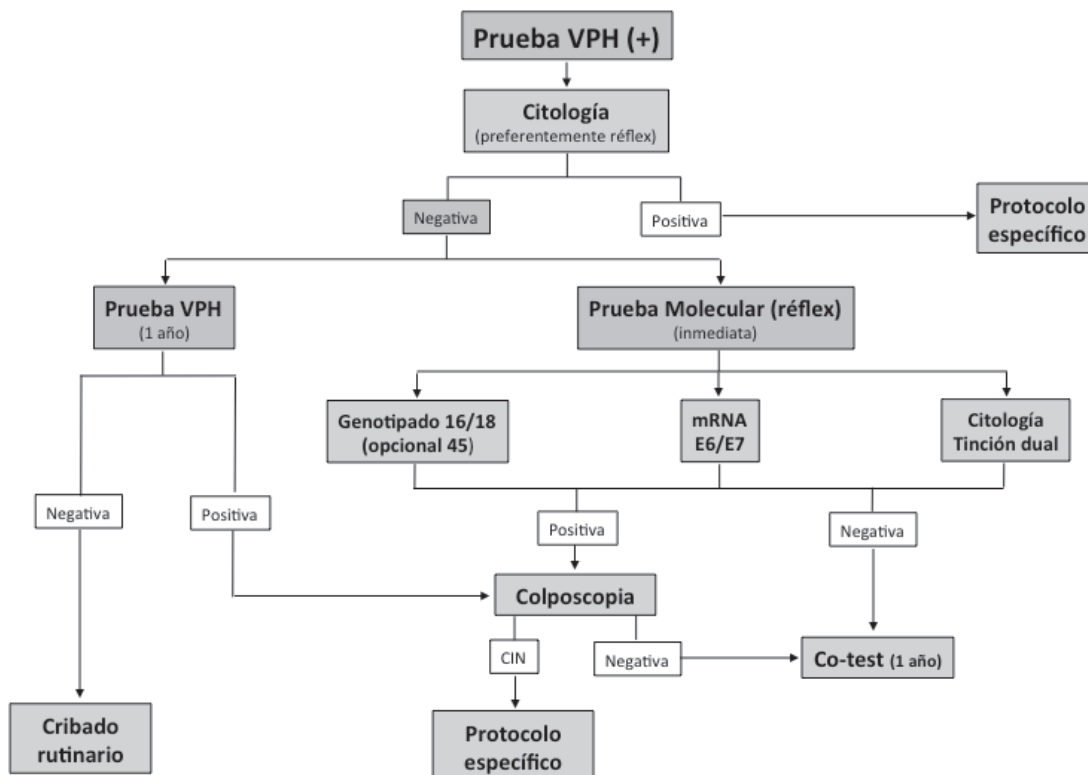
* Aunque la citología cervical exclusiva en el cribado primario continúa vigente, siempre que se cumplan los controles de calidad preceptivos, la transición a cribado con prueba VPH debería ser un objetivo alcanzable en el plazo de 3-5 años para todos los ámbitos del cribado primario de cáncer de cuello uterino. Esta recomendación se justifica en base a la ganancia en calidad y validez del cribado.

** Globalmente, prueba de VPH y citología (co-test) no añade mayor rendimiento y eficacia a la prueba de VPH-AR como método único y conlleva un mayor gasto de recursos. La elección del co-test debe tener una finalidad transitoria mientras se incorpora e implementa la tecnología para la detección del VPH.

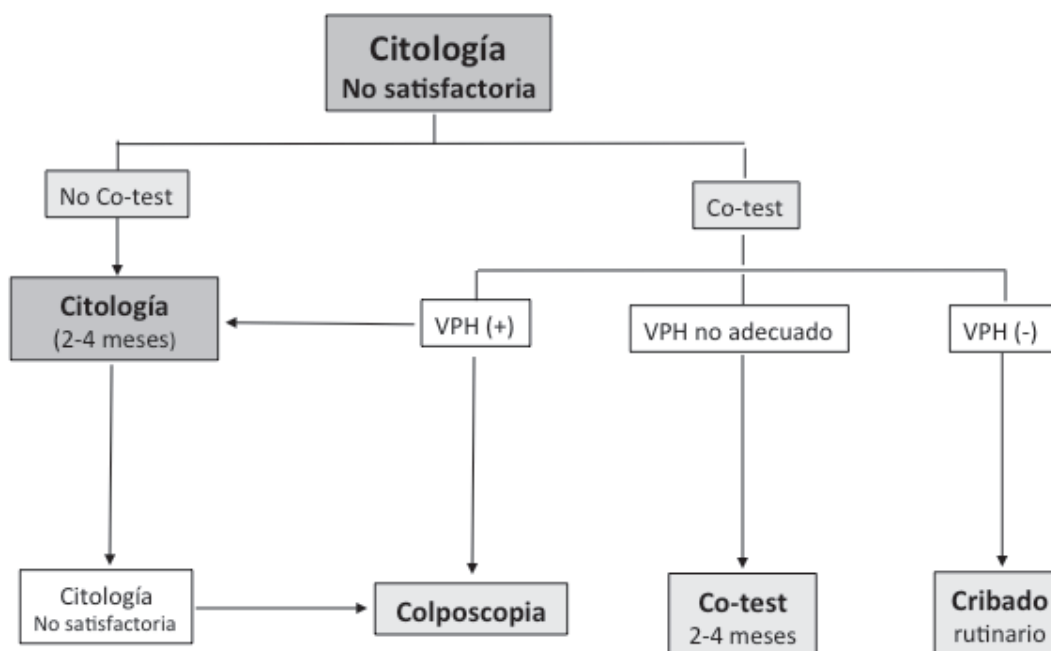
CIN: neoplasia cervical intraepitelial; VPH: virus del papiloma humano.

II. CONDUCTA ANTE RESULTADOS ANORMALES DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO

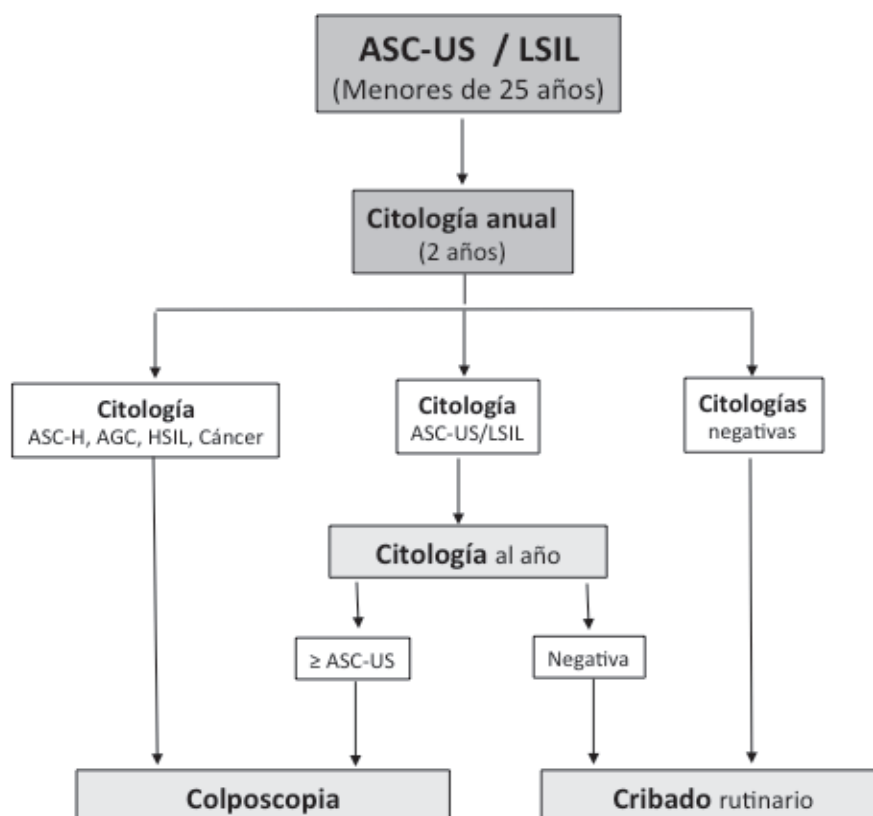
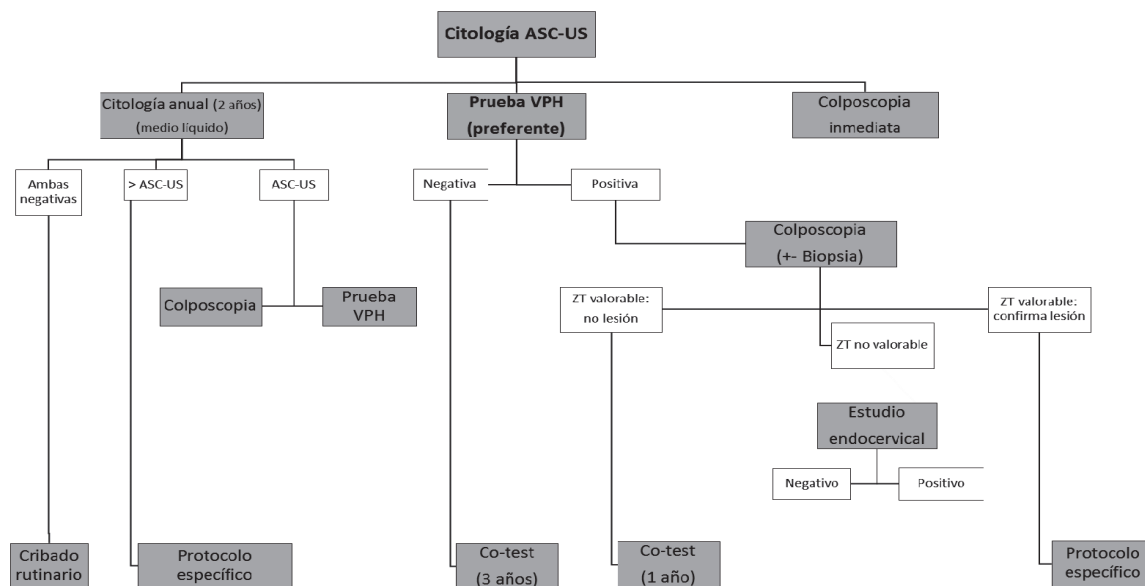
II.1. Citología negativa y prueba de VPH positiva



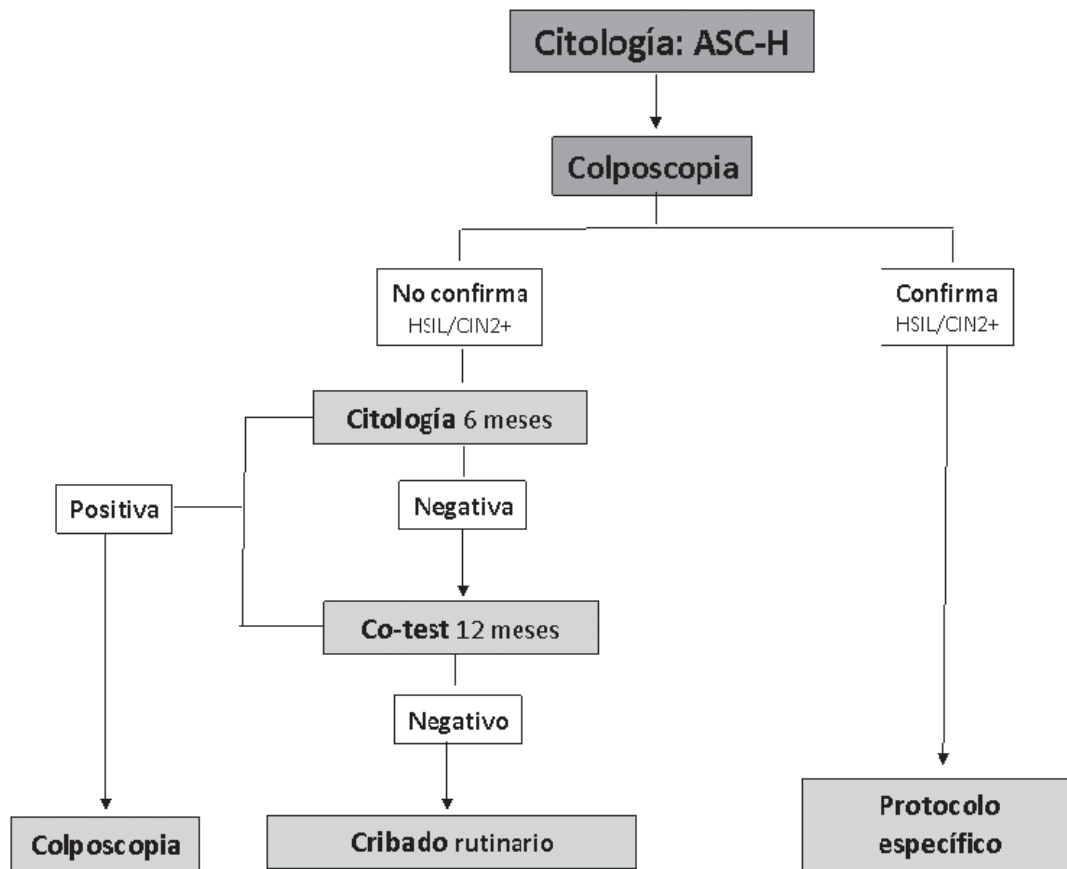
II.2. Citología no satisfactoria



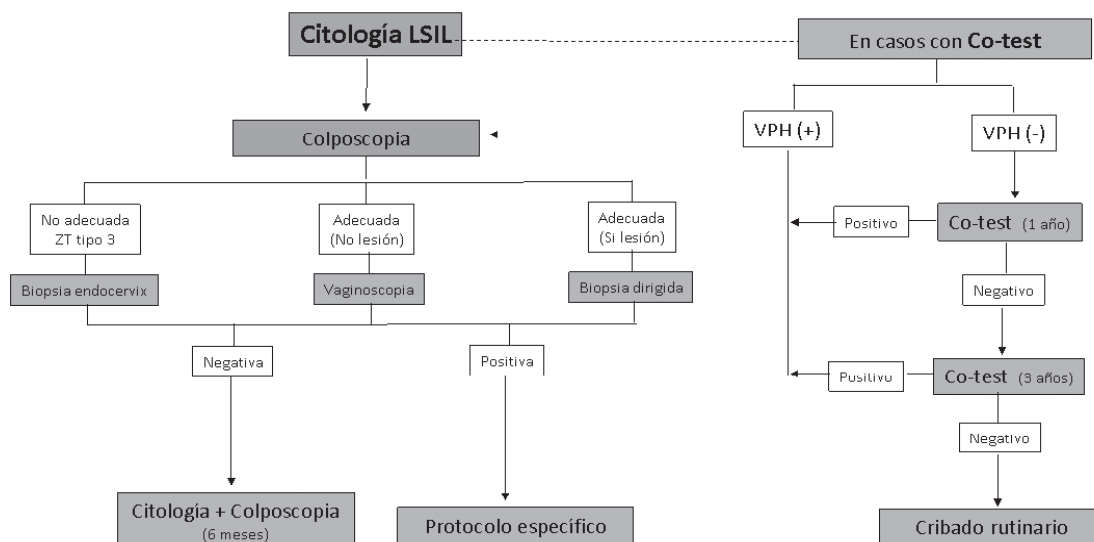
II.3. Atipia en células escamosas de significado incierto (ASC-US)

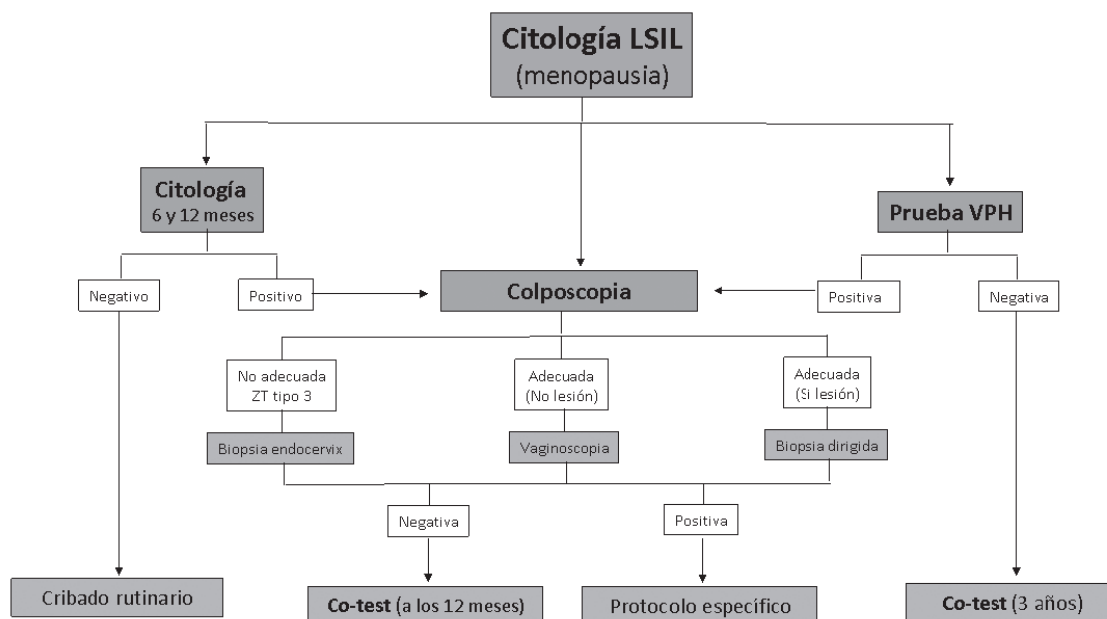


II.4. Atipia en células escamosas que no permite descartar lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H)

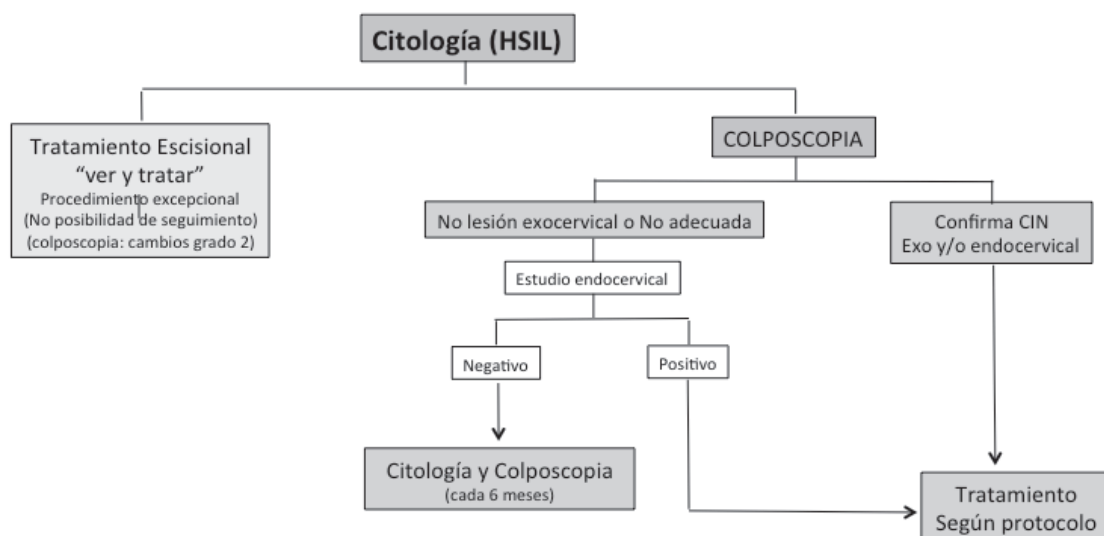


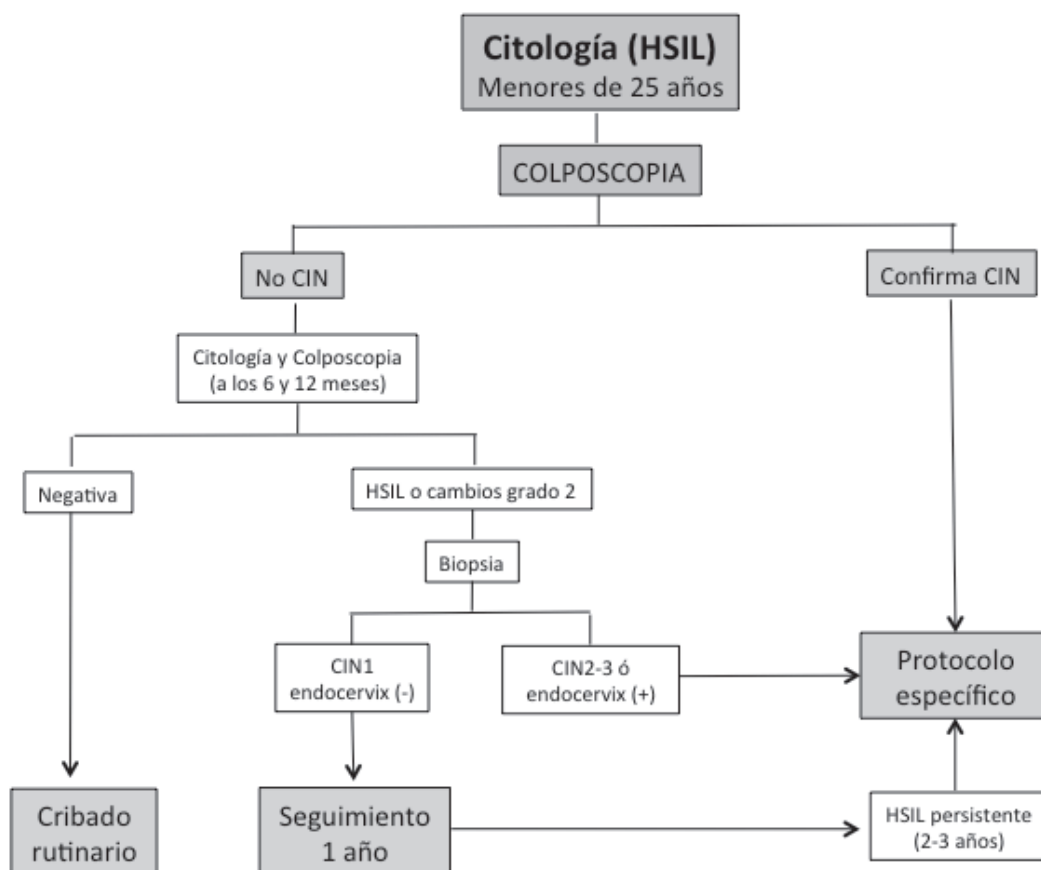
II.5. Lesion escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL)



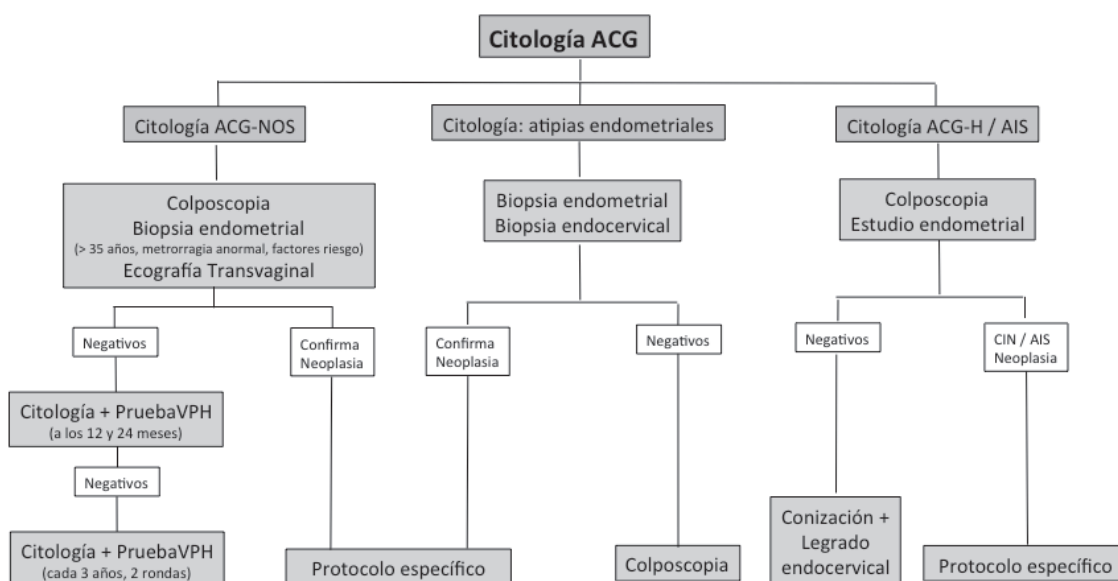


II.6. Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL)





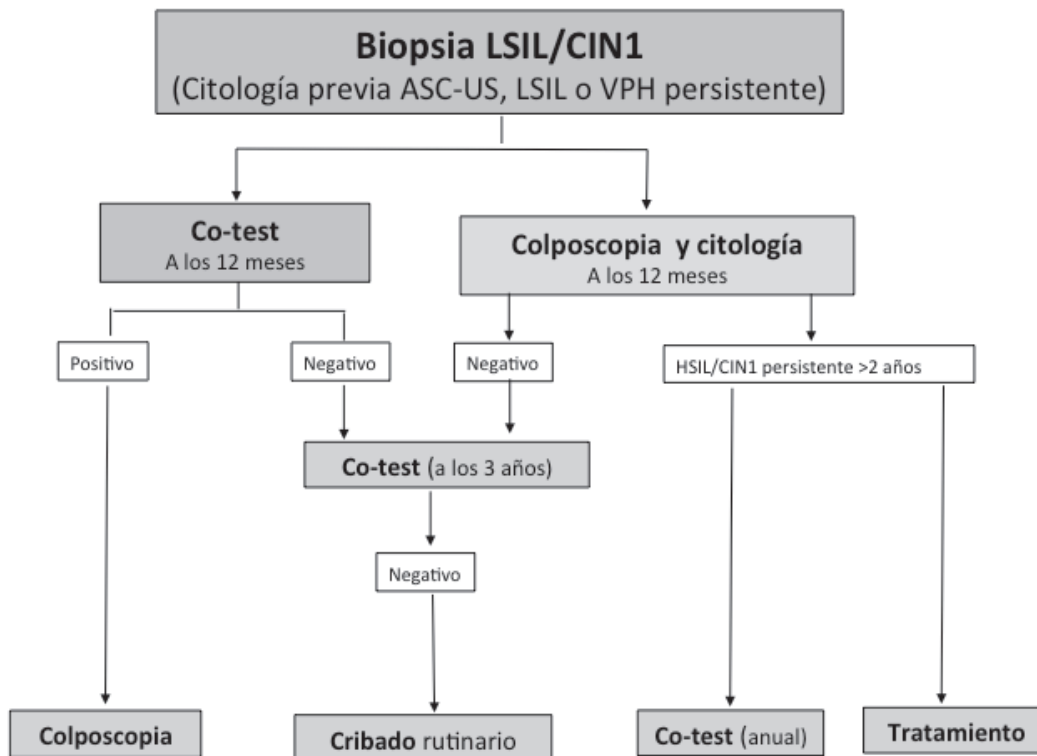
II.7. Citología de atípia de células glandulares (ACG)



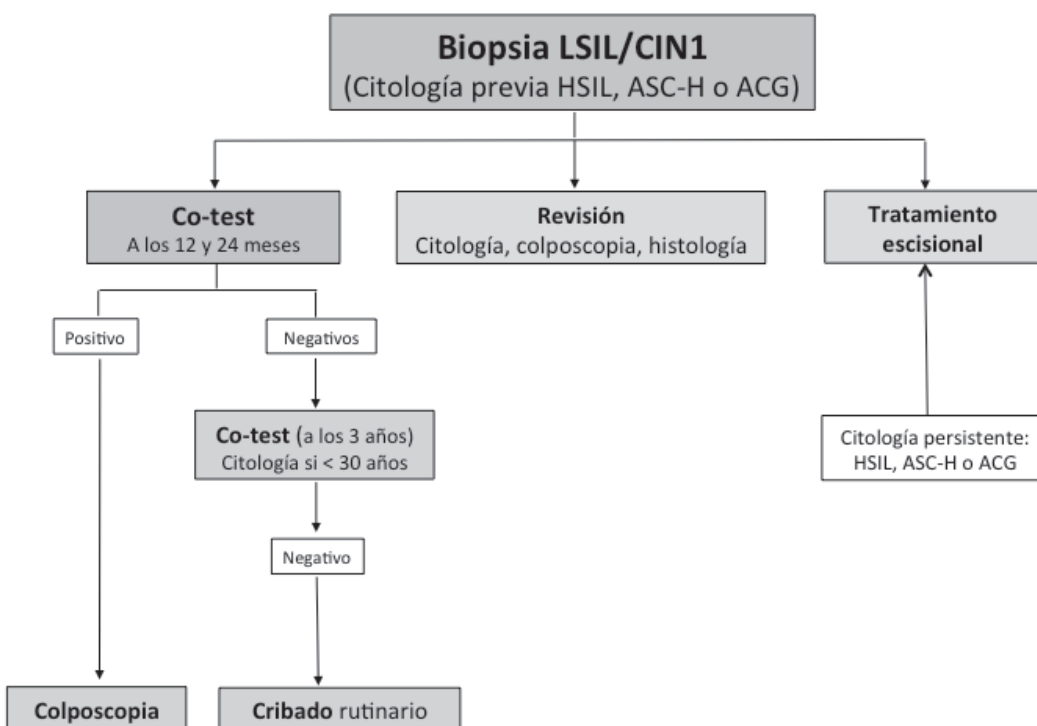
III. CONDUCTA ANTE RESULTADOS HISTOLÓGICOS ANORMALES

III.1. Conducta ante el diagnóstico histológico de LSIL/CIN1

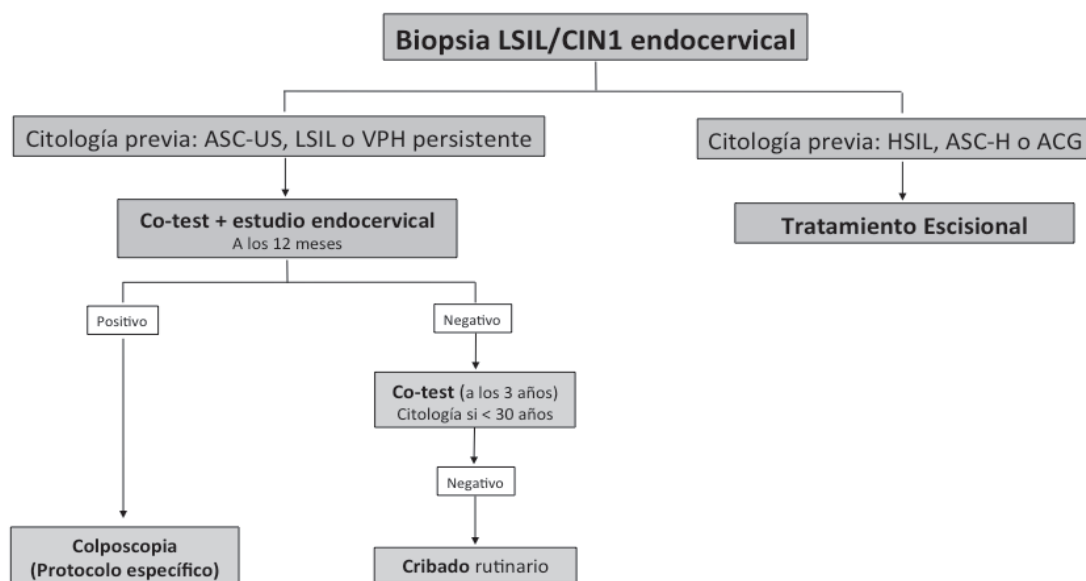
III.1.1. Diagnóstico histológico LSIL/CIN1 precedido de citología ASC-US, LSIL, o VPH persistente



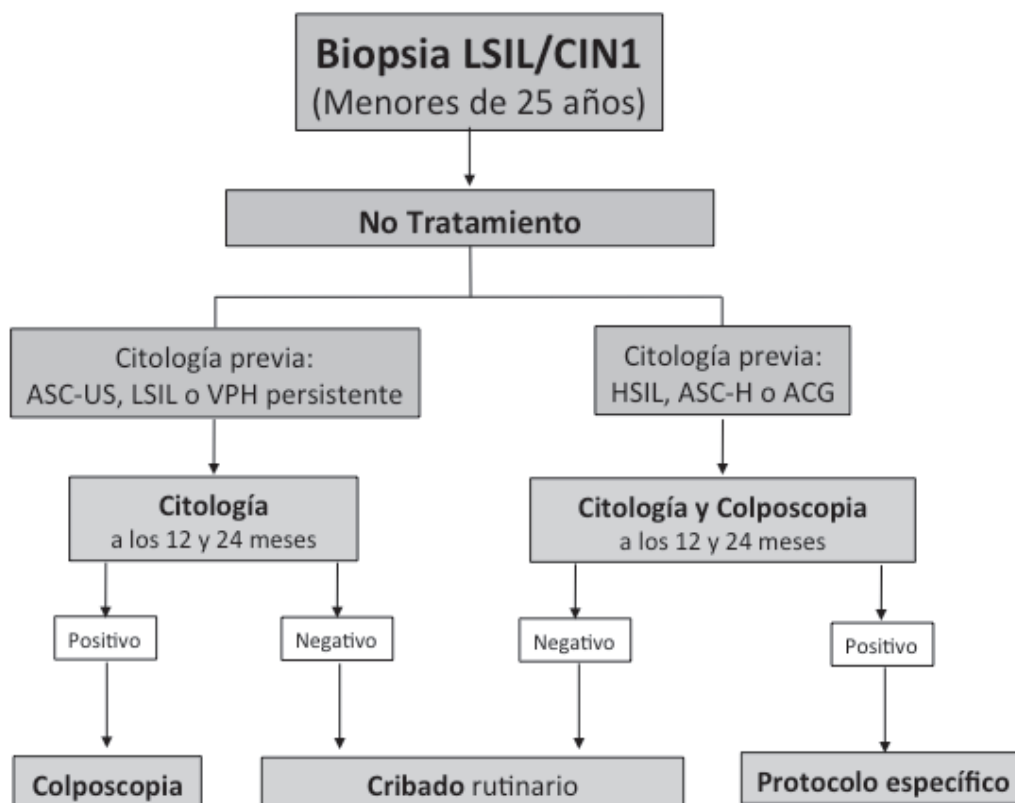
III.1.2. Diagnóstico histológico LSIL-CIN1 precedido de citología HSIL, ASC-H o ACG



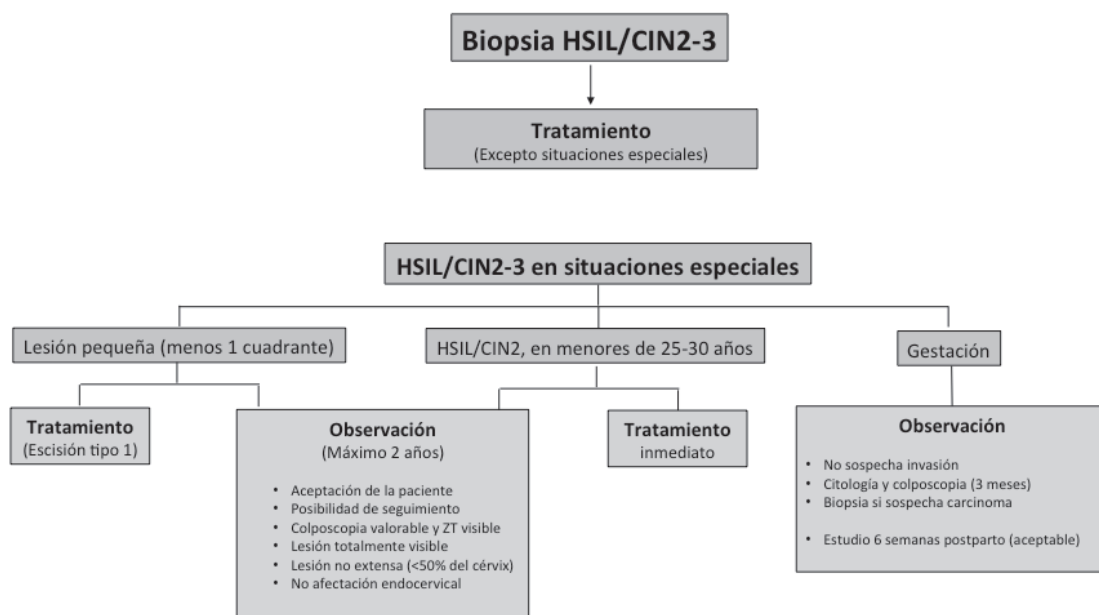
III.1.3. Diagnóstico histológico LSIL/CIN1 endocervical



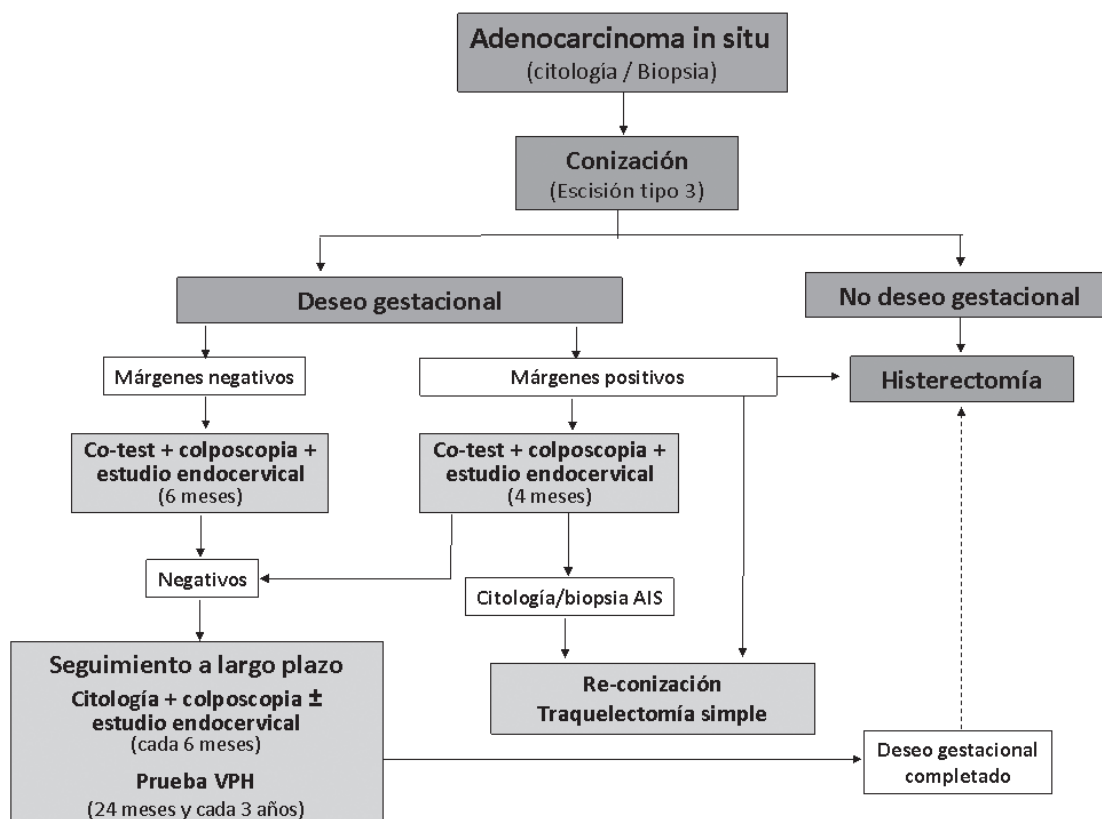
III.1.4. Diagnóstico histológico LSIL/CIN1 en poblaciones especiales



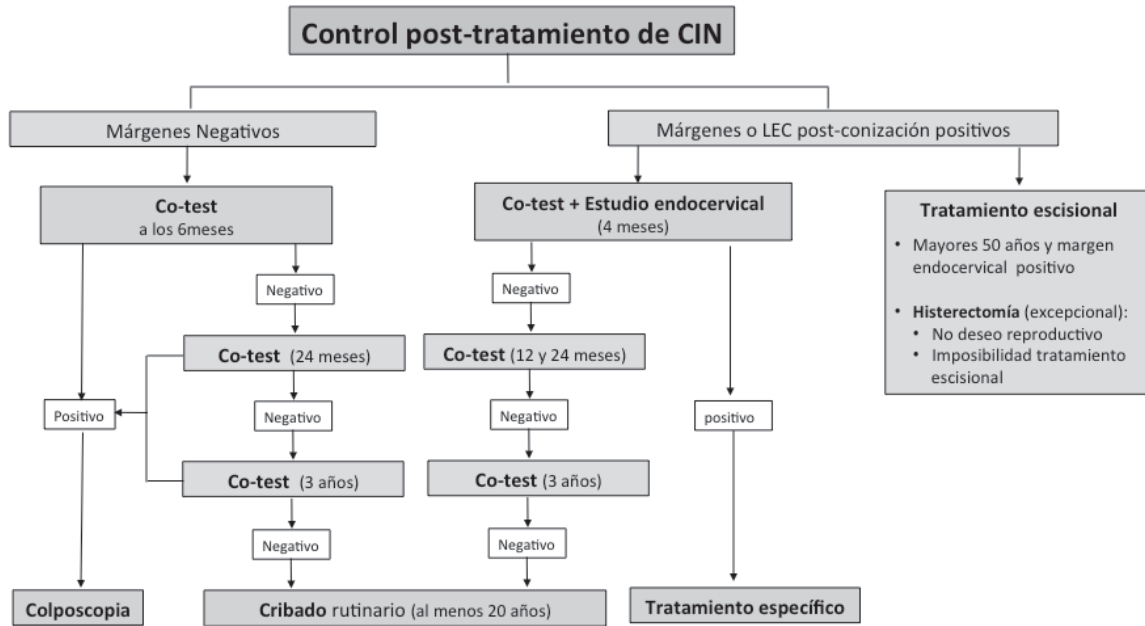
III.2. Conducta ante el diagnóstico histológico HSIL/CIN 2-3



III.3. Conducta ante el diagnóstico citológico o histológico de adenocarcinoma in situ (AIS)



IV. SEGUIMIENTO POST-TRATAMIENTO



Guía de Cáncer de Endometrio

Xavier Matias-Guiu (1), Esther Oliva (2), María Merino (3)

(1) *Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Universitat de Lleida, IRBLleida, Lleida,*

(2) *Massachusetts General Hospital, Boston*

(3) *National Cancer Institute, Bethesda*

Basado en la propuesta de la International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR), *Int J Gynecol Pathol* 2013, 32:45-65, y en la clasificación OMS 2014.

I. RECOMENDACIONES GENERALES PARA LA REDACCIÓN DE UN INFORME DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DE CÁNCER DE ENDOMETRIO

El Informe Patológico ha de incluir como **elementos imprescindibles**:

Macroscópicos:

1. Tipos de muestra (Tipo de biopsia o de pieza quirúrgica)
2. Estructuras anatómicas adheridas
3. Piezas acompañantes

Microscópicos:

1. Tipo histológico (OMS, 2014)
2. Grado histológico FIGO
3. Invasión miometrial
4. Invasión vascular, linfática o perineural
5. Invasión del estroma cervical
6. Afectación vaginal
7. Afectación de la serosa uterina
8. Afectación parametrial
9. Afectación anexial
10. Afectación de epiplon
11. Afectación peritoneal
12. Metástasis ganglionares
13. Metástasis a distancia
14. Estadío FIGO provisional

El Informe Patológico puede incluir como **elementos recomendables**:

Macroscópicos:

1. Localización del tumor
2. Tamaño del tumor
3. Clave de secciones de bloques de parafina

Diagnóstico:

1. Porcentaje de Componentes en los tumores mixtos
2. Porcentaje de Componentes en los carcinosarcomas
3. Afectación del epitelio cervical
4. Distancia de los márgenes de resección cervicales
5. Distancia de la serosa uterina
6. Porcentaje de invasión miometrial
7. Presencia de lesiones en el endometrio no tumoral
8. Presencia de células tumorales en el lavado peritoneal
9. numero de ganglios linfáticos afectados en relación a los identificados
10. afectación extracapsular en ganglios linfáticos
11. Mención de las técnicas inmunohistoquímicas que se han realizado
12. Estadío pTNM provisional

II. CLASIFICACION HISTOLOGICA DE LOS TUMORES EPITELIALES DEL CUERPO UTERINO (OMS, 2014)

A. CARCINOMA DE ENDOMETRIO

1. CARCINOMA ENDOMETRIOIDE DE ENDOMETRIO (USUAL Y VARIANTES)
2. ADENOCARCINOMA MUCINOSO
3. ADENOCARCINOMA SEROSO
4. ADENOCARCINOMA DE CELULAS CLARAS
5. TUMORES NEUROENDOCRINOS
6. ADENOCARCINOMA MIXTO
7. CARCINOMA INDIFERENCIADO Y DESDIFERENCIADO

Comentarios:

Existe una corriente de opinión creciente de considerar a los Tumores Mülllerianos Mixtos Malignos (Carcinosarcomas) como carcinomas que presentan una transformación morfológica hacia sarcoma. En la mayoría de los casos, estos tumores se originan de carcinomas no-endometrioides, pero pueden originarse también de carcinomas endometrioides. Existen evidencias moleculares que sugieren que estos tumores son carci-

nomas endometrioides en los que el componente sarcomatoso ha adquirido las características moleculares de la transición epitelio-mesenquima. Aunque en la clasificación de la OMS de 2014, los carcinosarcomas no aparecen entre los carcinomas de endometrio, las biopsias y piezas quirúrgicas con carcinosarcomas deberían informarse siguiendo los mismos criterios que los expuestos para los carcinomas de endometrio.

B. LESIONES PRECANCEROSAS ENDOMETRIALES

1. HIPERPLASIA NO-ATÍPICA
2. HIPERPLASIA ATÍPICA/NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ENDOMETRIOIDE

C. GRADO FIGO (% DE TUMOR SÓLIDO):

- G1-BIEN DIFERENCIADO (<5% TUMOR SÓLIDO)
- G2-MODERADAMENTE DIFERENCIADO (6-50% TUMOR SÓLIDO)
- G3-POCO DIFERENCIADO (>50% DE TUMOR SÓLIDO)

Comentarios:

El componente escamoso no se contabiliza como componente sólido. Cuando la atipia citológica es desproporcionada a la complejidad arquitectónica, el grado se incrementa en un punto. En los carcinomas no-endometrioides (serosos, células claras) el grado se realiza por el aspecto de los núcleos y son G3.

Recomendaciones generales para la redacción de un informe de Anatomía Patológica de Sarcomas Uterinos

Xavier Matías Guiu

Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Universitat de Lleida, IRBLleida, Lleida

El Informe Patológico ha de incluir:

Tipos de muestra (Tipo de biopsia o de pieza quirúrgica)

Diagnóstico:

1. Tipo histológico
2. Tamaño del tumor
3. Localización
4. Invasión miometrial en el caso de adenosarcoma
5. Presencia o Ausencia de invasión vascular, linfática o perineural
6. Afectación anexial
7. Márgenes de resección
8. Afectación de tejidos pélvicos
9. Afectación de tejidos abdominales extrapélvicos
10. Otras lesiones
11. Estadío
12. Mención de las técnicas inmunohistoquímicas que se han realizado (Receptores de hormonas esteroideas, CD10, marcadores musculares, Ki-67, ciclina D1)
13. Mención de los estudios moleculares que se hayan realizado (translocaciones específicas)

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES MESENQUIMALES DEL CUERPO UTERINO (OMS, 2014)

TIPO DE TUMOR	CÓDIGO
1. LEIOMIOMA • LEIOMIOMATOSIS INTRAVASCULAR • LEIOMIOMA METASTATIZANTE	8890/0 8890/1 8898/1
2. TUMOR MUSCULAR DE POTENCIAL MALIGNO INCIERTO	8897/1
3. LEIOMIOSARCOMA • EPITELIOIDE • MIXOIDE	8890/3 8891/3 8896/3
4. TUMORES DEL ESTROMA ENDOMETRIAL Y RELACIONADOS • SARCOMA DEL ESTROMA ENDOMETRIAL DE BAJO GRADO • SARCOMA DEL ESTROMA ENDOMETRIAL DE ALTO GRADO • SARCOMA UTERINO INDIFERENCIADO	8931/3 8930/3 8805/3
5. TUMORES MESENQUIMALES MISCELANEOS • RABDOMIOSARCOMA • PECOMA MALIGNO • OTROS	8900/3
6. TUMORES MIXTOS EPITELIALES Y MESENQUIMALES • ADENOSARCOMA	8933/3
7. TUMORES MESENQUIMALES MISCELANEOS	

Comentarios:

1. La clasificación se basa en la última clasificación de la OMS, publicada en 2014, limitada a los tumores mesenquimales malignos. Se han excluido los tumores mesenquimales benignos.
2. Los leiomiomas son tumores benignos. Existen, sin embargo, dos variedades que pueden asociarse a extensión tumoral más allá del útero, que son la leiomiomatosis intravascular, y el leiomioma metastatizante.
3. Los tumores musculares de potencial maligno incierto son tumores que no cumplen todos los criterios de leiomioma, y plantean un cierto temor a un comportamiento maligno. En la tabla que sigue se definen los principales criterios:

Necrosis	Atipia	Mitosis por 10 campos de gran aumento	Promedio de mitosis en casos recidivados	Porcentaje de recidivas
No	Focal/multifocal	< 10	4	13.6
No	Difusa	< 10	4.3	10.4
Si	No	< 10	2.8	26.7
No	No	>	-	0

4. Los leiomiosarcomas generalmente son fusocelulares o tener áreas epitelioides o mixoides.
5. Los leiomiosarcomas fusocelulares son tumores generalmente de alto grado histológico, con pleomorfismo, alto índice mitótico y necrosis, aunque una pequeña proporción pueden tener rasgos citológicos muy inocentes.
6. Los leiomiosarcomas epitelioides están predominantemente constituidos por células epitelioides. El índice mitótico es generalmente superior a 3 mitosis por 10 campos de gran aumento.

7. Los leiomiomas mixoides están predominantemente constituidos por áreas mixoides.
8. Los sarcomas del estroma endometrial de bajo grado están constituidos por células que simulan las células estromales del endometrio proliferativo. Generalmente muestran un índice mitótico inferior a 5 mitosis por diez campos de gran aumento. Pueden tener diferenciación muscular, fibromixoide, de tipo cordones sexuales o incluir glándulas endometriales. Suelen ser positivos para CD10. Suelen expresar receptores de estrógenos y progesterona y WT-1. Tienen translocaciones específicas (JAZF1-SUZ12, PHF1-JAZF1, EPC1-PHF1 y MEAF6-PHF1), cuya detección puede ser de utilidad en algunos casos.
9. Los sarcomas del estroma endometrial de alto grado, son tumores de alto grado, células redondas, ocasionalmente asociados con un componente fusocelular de bajo grado. Generalmente muestran un índice mitótico superior a 10 mitosis por diez campos de gran aumento. El componente de alto grado suele ser negativo para CD10, y receptores de estrógenos y progesterona, pero suele ser intensamente positivo para ciclina D1. Tienen una translocación específica (YWHAE-FAM22), cuya detección confirma el diagnóstico.
10. Los sarcomas uterinos indiferenciados son tumores de alto grado que no muestran ningún tipo específico de diferenciación.
11. Los tumores uterinos que simulan tumores ováricos de los cordones sexuales han sido excluidos porque la mayoría se comporta de forma benigna
12. Los Pecomias (Tumores de células epitelioideas perivasculares) pueden ser benignos o malignos. Se caracterizan por mostrar diferenciación muscular y melanocítica
13. Los Adenosarcomas son tumores mixtos, con un componente epitelial benigno, y un componente mesenquimal maligno de bajo grado. Cuando al menos un 25% del tumor muestra un componente sarcomatoso de alto grado, el tumor debe ser denominado Adenosarcoma con sobrecrecimiento sarcomatoso.
14. Los carcinosarcomas no se incluyen en este apartado. Actualmente se consideran carcinomas de endometrio con diferenciación sarcomatoide y han de ser estadiados como cánceres de endometrio.

ESTADIAJE FIGO PARA SARCOMAS UTERINOS (2009):

1. LEIOMIOSARCOMAS Y SARCOMAS ESTROMALES ENDOMETRIALES

Estadio I: Tumor limitado al útero

IA: Tamaño menor o igual a 5 cm

IB: Tamaño mayor de 5 cm

Estadio II: Tumor extendido más allá del útero, pero limitado a la pelvis:

IIA: Afectación anexial

IIB: Afectación de otros tejidos pélvicos

Estadio III: Tumor invade tejidos abdominales

IIIA Afectación de un sitio

IIIB Afectación de más de un sitio

IIIC Metástasis a ganglios linfáticos pélvicos y paraórticos

Estadio IV

IVA Tumor invade vejiga urinaria o recto

IVB Metástasis a distancia

2. ADENOSARCOMAS

Estadio I: Tumor limitado al útero

IA: Tumor limitado a endometrio o endocervix, sin invasión miometrial

IB: Invasión miometrial en menos o igual al 50%

IC: Invasión miometrial en más del 50%

Estadio II: Tumor extendido más allá del útero, pero limitado a la pelvis:

IIA: Afectación anexial

IIB: Afectación de tejidos pélvicos extrauterinos

Estadio III: Tumor invade tejidos abdominales

IIIA Afectación de un sitio

IIIB Afectación de más de un sitio

IIIC Metástasis a ganglios linfáticos pélvicos y paraórticos

Estadio IV

IVA Tumor invade vejiga urinaria o recto

IVB Metástasis a distancia

FIGO GUIDELINES

2013 Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum

Jaime Prat ⁽¹⁾; for the FIGO Committee on Gynecologic Oncology ⁽²⁾

(1) *Hospital Sant Pau, Barcelona*

(2) *Committee members: H. Belhadj (Switzerland), A. Bermudez (Argentina), N. Bhatla (India), J. Cain (USA), L. Denny (Chair; South Africa), K. Fujiwara (Japan), N. Hacker (Australia), E. Åvall-Lundqvist (Sweden), D. Mutch (USA), F. Odicino (Italy), S. Pecorelli (Italy), J. Prat (Spain), M. Quinn (Co-chair; Australia), M.A-F. Seoud (Lebanon), S.K. Shrivastava (India).*

Over the past quarter of a century, several scientific developments have challenged traditional concepts in ovarian cancer. First, it was recognized that ovarian cancer is not a homogeneous disease, but rather a group of diseases—each with different morphology and biological behavior. Approximately 90% of ovarian cancers are carcinomas (malignant epithelial tumors) and, based on histopathology, immunohistochemistry, and molecular genetic analysis, at least 5 main types are currently distinguished: high-grade serous carcinoma (HGSC [70%]); endometrioid carcinoma (EC [10%]); clear-cell carcinoma (CCC [10%]); mucinous carcinoma (MC [3%]); and low-grade serous carcinoma (LGSC [$<5\%$]) [1,2]. These tumor types (which account for 98% of ovarian carcinomas) can be reproducibly diagnosed by light microscopy and are inherently different diseases, as indicated by differences in epidemiologic and genetic risk factors; precursor lesions; patterns of spread; and molecular events during oncogenesis, response to chemotherapy, and prognosis [2, 3]. Much less common are malignant germ cell tumors and potentially malignant sex cord-stromal tumors. The biomarker expression profile within a given histotype is consistent across stages. Ovarian cancers differ primarily based on histologic type.

In the era of personalized cancer medicine, reproducible histopathologic diagnosis of tumor cell type is a *sine qua non* for successful treatment. Different tumor histotypes respond differently to chemotherapy. The Committee unanimously agreed that histologic type should be designated at staging.

The finding of high-grade serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC), in patients with *BRCA* mutation undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO), [4] influenced the new FIGO staging. Although STIC is capable of metastasizing and, therefore, cannot be considered carcinoma *in situ*, compelling evidence for a tubal origin of *BRCA*-positive HGSC has accumulated over the past decade [5,6]. The relative proportion of HGSCs of ovarian and tubal derivation is unknown, mainly because tumor growth in advanced-stage cancers conceals the primary site. Even in cases involving *BRCA* mutation, evidence of a tubal origin of HGSCs is incomplete and a multicentric origin of these tumors cannot be excluded. Whereas asymptomatic *BRCA*+ women undergoing RRSO have been found to have STIC in 6% of cases, symptomatic rapidly progressive

BRCA+ tumors discovered at advanced stage in younger patients are less likely to be associated with STIC. This paradox questions the effectiveness of salpingectomy alone in preventing HGSC in *BRCA*+ women [7].

The above findings suggest that the fallopian tube is linked to only some HGSCs and that the remaining cases originate from the nearby peritoneum/ovarian surface epithelium. Recently, it has been hypothesized that cytokeratin7-positive embryonic/stem cells would be capable of mullerian differentiation in cortical epithelial inclusion cysts resulting from ovarian surface epithelium (mesothelium) invaginations. [8] Primary peritoneal cancer and primary fallopian tube cancer are rare malignancies but share many similarities with the most common type of ovarian cancer and the prototype tumor occurring in women with *BRCA1* or *BRCA2* germline mutations; i.e., high-grade serous carcinoma (in the past, referred to as “papillary serous carcinoma”). Clinically, these 3 cancers are managed in a similar manner [9]. The putative tubal or peritoneal origin applies exclusively to HGSCs and not to the vast majority of ECs and CCCs, which are thought to arise in the ovary from endometriosis.

The process of the proposed changes to the staging of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer started 3 years ago under the leadership of the Chair of the FIGO Committee on Gynecologic Oncology, Professor Lynette Denny. The proposal was sent to all relevant gynecologic oncology organizations and societies worldwide. The new staging was reached by consensus of those participating in the FIGO meeting held in Rome, Italy, on October 7, 2012 and approved 2 weeks later [10].

The following is the consensus agreement that resulted from these efforts and represents new criteria for staging of these gynecologic cancers.

2013 Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum

I Tumor confined to ovaries or fallopian tube(s)

T1-NO-M0

IA Tumor limited to one ovary (capsule intact) or fallopian tube, no tumor on ovarian or fallopian tube surface. No malignant cells in the ascites or peritoneal washings

T1a-NO-M0

IB Tumor limited to both ovaries (capsules intact) or fallopian tubes. No tumor on ovarian or fallopian tube surface. No malignant cells in the ascites or peritoneal washings

T1b-NO-M0

IC Tumor limited to one or both ovaries or fallopian tubes, with any of the following

T1c1-NO-M0

T1c2-NO-M0

T1c3-NO-M0

IC1 Surgical spill

IC2 Capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface

IC3 Malignant cells in the ascites or peritoneal washings

II Tumor involves one or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension (below pelvic brim) or primary peritoneal cancer

T2-NO-M0

IIA Extension and/or implants on the uterus and/or fallopian tubes and/or ovaries

T2a-NO-M0

IIB Extension to other pelvic intraperitoneal tissues

T2b-NO-M0

III Tumor involves one or both ovaries, fallopian tubes, or primary peritoneal cancer, with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes

T1/T2-N1-M0

IIIA1 Positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically proven)

IIIA1 (i) Metastasis \leq 10 mm in greatest dimension

IIIA1 (ii) Metastasis $>$ 10 mm in greatest dimension

IIIA 2 Microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes

T3a2-N0/N1-M0

IIIB Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis 2 cm or less in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes

T3b-N0/N1-M0

IIIC Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis more than 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes (Note 1)

T3c-N0/N1-M0

[Note 1: includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ]

IV Distant metastasis excluding peritoneal metastases

Stage IVA: Pleural effusion with positive cytology

Stage IVB: Parenchymal metastases and metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of abdominal cavity)

Any T, Any N, M1

Notes

The primary site i.e. ovary, fallopian tube or peritoneum, should be designated where possible. In some cases, it may not be possible to clearly delineate the primary site and these should be listed as 'undesigned'

MAIN CHANGES

The **primary site** (i.e. ovary, fallopian tube, or peritoneum) should be designated where possible. In some cases, it might not be possible to delineate the primary site clearly; such cases should be listed as "undesigned." The histologic type should be recorded.

The following is the consensus agreement that resulted from these efforts and represents new criteria for staging of these gynecologic cancers.

Stage I ovarian or fallopian tube cancer is confined to the ovaries or the fallopian tubes and peritoneal fluid/washings. Tumor rupture, surface involvement by tumor cells or presence of malignant cells in the ascites or peritoneal washings warrants a stage of IC. It is not possible to have stage I peritoneal cancer.

Stage II ovarian cancer comprises a small and heterogeneous group making up less than 10% of ovarian cancers. It is defined as extension or metastasis to extraovarian/extratubal pelvic organs and may include curable tumors that have directly extended to adjacent organs but have not yet metastasized, as well as tumors that have seeded the pelvic peritoneum by metastasis and, therefore, have a poor prognosis. The Committee felt that subdividing this small category further into IIB1 and IIB2 (i.e. microscopic and macroscopic pelvic peritoneal metastases) was not based on evidence/biology. All stage II disease is treated with adjuvant chemotherapy, so subclassification is not essential. Also, the old substage IIC (i.e. IIA or IIB but with tumor on surface, capsule ruptured, or ascites or positive peritoneal washing) was considered redundant and eliminated.

Most ovarian cancers are HGSCs that usually present in **stage III**, with the vast majority (84%) stage IIIC [11]. These tumors characteristically spread along peritoneal surfaces involving both pelvic and abdominal peritoneum. Less than 10% of ovarian carcinomas extend beyond the pelvis with exclusively retroperito-

neal lymph node involvement. Evidence in the literature indicates that these cases have a better prognosis than that of tumors with abdominal peritoneal involvement [12-18]. The new staging includes a revision of stage III patients and assignment to stage IIIA1 based on spread to the retroperitoneal lymph nodes without intraperitoneal dissemination. Stage IIIA1 is further subdivided into IIIA1(i) (metastasis ≤ 10 mm in greatest dimension) and IIIA1(ii) (metastasis > 10 mm in greatest dimension), even if there are no retrospective data supporting quantification of the size of metastasis in IIIA1. Involvement of retroperitoneal lymph nodes must be proven cytologically or histologically.

Stage IV is defined as distant metastasis and includes patients with parenchymal liver/splenic metastases and extra-abdominal metastases; 12%–21% of patients present with stage IV disease [11]. Extension of tumor from omentum to spleen or liver (stage IIIC) should be differentiated from isolated parenchymal metastases (stage IVB).

REFERENCES

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. (4th edition). IARC: Lyon 2014. (Chapter 1: Tumours of the ovary).
2. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinico-pathological features. *Virchows Arch* 2012;460:237–249.
3. Gilks CB, Prat J. Ovarian carcinoma pathology and genetics: recent advances. *Hum Pathol* 2009;40:1213–1223.
4. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 2001;195:451–456.
5. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2007;25:3985–3990.
6. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31:161–169.
7. Meserve EE, Howitt BE, Conner JR, Schulte S, Garber J, Crum CP. Does BRCA+ pelvic serous cancer have a dual pathogenesis? The paradox of tubal intraepithelial carcinoma (TIC), early and advanced disease. *Mod Pathol* 2014; 27:296A (Abstract 1225).
8. Crum CP, Herfs M, Ning G, Bijron JG, Howitt BE, Jimenez CA, Hanamornroongruang S, McKeon FD, Xian W. Through the glass darkly: intraepithelial neoplasia, top-down differentiation, and the road to ovarian cancer. *J Pathol*. 2013;231:402-412.
9. Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian Cancer, Fallopian Tube Carcinoma, and Peritoneal Carcinoma. In: De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *De Vita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Ninth Edition. Philadelphia: Lippincott, Williams, Wilkins; 2011:1368–1391.
10. Prat J. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet* 2014;124:1-5.

11. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2006;95 Suppl 1:S161–192.
12. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Mishima M, Nakagawa S, Yamada M, et al. Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage III after systematic lymphadenectomy have similar survival to Stage I/II patients and superior survival to other Stage III patients. *Cancer* 1998;83:1555–1560.
13. Kanazawa K, Suzuki T, Tokashiki M. The validity and significance of substage IIIC by node involvement in epithelial ovarian cancer: impact of nodal metastasis on patient survival. *Gynecol Oncol* 1999;73:237–241.
14. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:560–566.
15. Cliby WA, Aletti GD, Wilson TO, Podratz KC. Is it justified to classify patients to Stage IIIC epithelial ovarian cancer based on nodal involvement only? *Gynecol Oncol* 2006;103:797–801.
16. Ferrandina G, Scambia G, Legge F, Petrillo M, Salutari V. Ovarian cancer patients with “node-positive-only” Stage IIIC disease have a more favorable outcome than Stage IIIA/B. *Gynecol Oncol* 2007;107:154–156.
17. Baek SJ, Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Stage IIIC epithelial ovarian cancer classified solely by lymph node metastasis has a more favorable prognosis than other types of stage IIIC epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2008;19:223–228.
18. Bakkar R, Gershenson D, Fox P, Vu K, Zenali M, Silva E. Stage IIIC ovarian/peritoneal serous carcinoma: a heterogeneous group of patients with different prognoses. *Int J Gynecol Pathol* 2014; 33:302-308.