

3.3

Clasificación histológica
y molecular
del cáncer de cérvix*M. Andújar Sánchez, A. Lubrano Rosales y V. Benito Reyes***CONTENIDOS**

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

LESIONES PRECURSORAS DEL CARCINOMA INVASOR DE CÉRVIX

- Lesiones precursoras del epitelio escamoso
- Histopatología de las lesiones precursoras del epitelio escamoso
- Lesiones precursoras del epitelio glandular
- Histopatología de las lesiones precursoras del epitelio glandular

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DEL CÉRVIX

- Carcinoma de células escamosas de cérvix superficialmente invasivo
- Carcinoma de células escamosas infiltrante de cérvix

ADENOCARCINOMA DE CÉRVIX

- Adenocarcinoma microinfiltrante (invasión incipiente)
- Adenocarcinoma endocervical de tipo usual
- Adenocarcinoma mucoso
- Adenocarcinoma villoglandular
- Adenocarcinoma endometriode
- Carcinoma de células claras
- Carcinoma seroso
- Carcinoma mesonéfrico

OTROS TUMORES EPITELIALES DE CÉRVIX

- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma (epitelioma) basal adenoideo
- Carcinoma adenoide quístico
- Carcinoma indiferenciado
- Tumores neuroendocrinos

CLASIFICACIÓN MOLECULAR Y ASPECTOS MOLECULARES DEL CÁNCER DE CÉRVIX

PUNTOS CLAVE

BIBLIOGRAFÍA



OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Dominar los aspectos más importantes sobre la clasificación y descripción histopatológica del cáncer de cérvix y sus lesiones precursoras, las alteraciones moleculares más prevalentes, su clasificación molecular y las posibles implicaciones en tratamientos de futuro. Estos aspectos son los siguientes:

- Lesiones precursoras del carcinoma invasor de cérvix.
- Tipos histológicos del carcinoma invasor de cérvix.
- Clasificación molecular del cáncer de cérvix.

LESIONES PRECURSORAS DEL CARCINOMA INVASOR DE CÉRVIX

Lesiones precursoras del epitelio escamoso

El carcinoma invasor de cérvix se desarrolla a partir de lesiones precursoras. Esta idea fue inicialmente una brillante hipótesis propuesta a principios del siglo pasado por algunos investigadores del momento, que observaron lesiones intraepiteliales muy similares a la lesión infiltrante, circundantes a esta última. Describieron entonces lo que posteriormente se ha denominado CIN III (displasia intensa-carcinoma *in situ*). El empleo de los programas de detección precoz del cáncer cervical dio la posibilidad de reconocer otras lesiones no tan agresivas, pero que dejadas a su evolución natural también podían progresar a carcinoma invasor: se les denominó displasias. Se propuso en los años setenta la idea de un espectro o continuo lesional que se llamó CIN (*cervical intraepithelial neoplasia*).

Se comprobó que estas lesiones displásicas (CIN) cuando no fueron tratadas tenían capacidad para progresar a carcinoma invasor. El ejemplo más claro y desafortunado está en el estudio realizado en los años setenta del siglo pasado en Auckland (Nueva Zelanda), en el que se manejó de manera conservadora a todas las mujeres a través de lo que en aquel entonces se denominaba carcinoma *in situ* (AIS); el resultado fue que un 22 % desarrollaron carcinoma invasor (en relación con un 1,5 % del grupo control), y fallecieron por esta causa poco más de un tercio de ellas.

De los estudios epidemiológicos y clínico-patológicos de las lesiones displásicas y el carcinoma de cérvix se desprenden los siguientes hechos:

- Que las lesiones escamosas intraepiteliales surgen como lesiones de bajo grado (displasia leve, CIN I).
- Que, aproximadamente, un 60 % de los CIN I desaparecen, el 30 % persisten como tales, el 10 % progresa a CIN III y el 1 % a carcinoma invasor.
- Que un 40 % de los CIN II desaparecen, otro 40 % persisten, un 20 % progresan a CIN III y un 5 % a carcinoma invasor.
- Que un 34 % de los CIN III desaparecen, un 30-50 % persisten y un 16%-36 % de los progresan a carcinoma invasor.
- Que el periodo de latencia estimado entre una lesión displásica (CIN) y un carcinoma invasor puede ser de 12-13 años, y que este periodo de latencia es mayor en pacientes de edad joven y se acorta con pacientes de más edad.

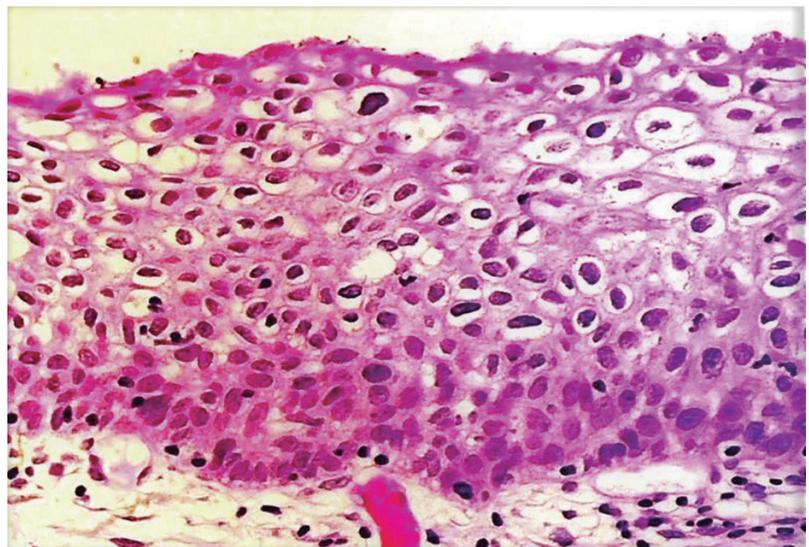
Otro aspecto bastante discutido, aunque generalmente aceptado sobre la historia natural de las lesiones displásicas, es la posible regresión de un porcentaje importante de estas. La tasa de regresión aportada por diferentes estudios varía entre en 6 % y 80 %, y son las lesiones de menor grado y en mujeres más jóvenes las que se dan más frecuentemente.

Histopatología de las lesiones precursoras del epitelio escamoso

La publicación en el año 2012 del proyecto de estandarización terminológica CAP-ASCCP LAST (*Low Anogenital Squamous Terminology*), en adelante estudio LAST, ha redefinido y fijado las categorías diagnósticas para todo tipo de lesiones escamosas relacionadas con el virus del papiloma humano (VPH) en el área anogenital. La intención de este nuevo consenso terminológico con base científica y diagnóstica es mejorar el manejo clínico de las pacientes y la comunicación entre patólogos y clínicos.

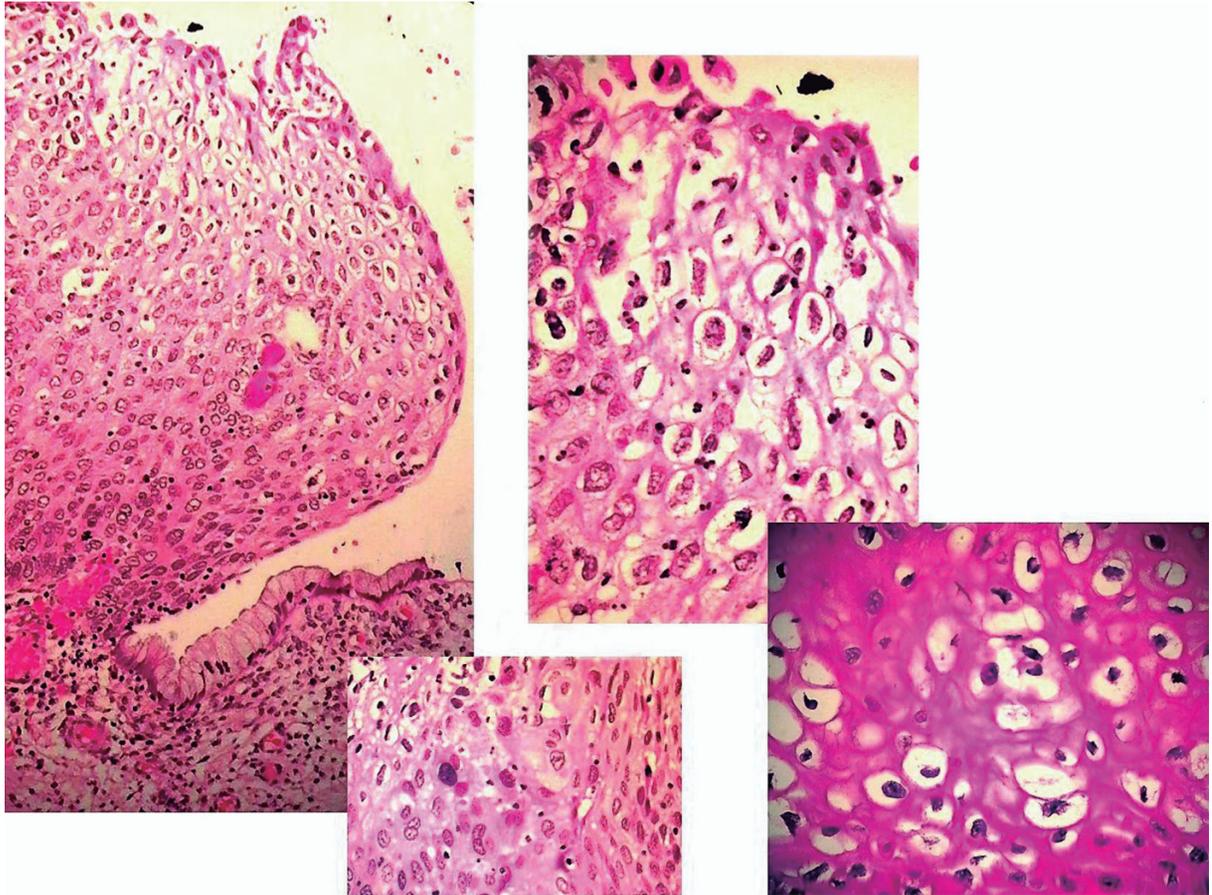
El estudio LAST establece una clasificación dicotómica para las lesiones escamosas atendiendo a la biología del VPH, de manera que las infecciones activas y transitorias se relacionan con lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL), y las infecciones persistentes con alteraciones moleculares específicas se vinculan con las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL), que tienen el potencial de llegar a producir una lesión infiltrante. Esta clasificación dicotómica se ha incluido en la última clasificación de la *Agency for Research on Cancer* (IARC/Organización Mundial de la Salud (OMS) de tumores del aparato genital femenino.

- Las características histopatológicas de las lesiones de bajo grado (LSIL) (Fig. 3.3-1) pueden resumirse en los siguientes apartados:
 - Alteraciones nucleares: incremento del tamaño nuclear, irregularidad de la membrana nuclear, incremento de la relación núcleo-citoplasma.
 - Ausencia de maduración citoplasmática en el tercio inferior del epitelio escamoso.
 - Mitosis limitadas al tercio inferior.
 - Presencia de «coilocitos» que puede mostrar multinucleación, incremento del tamaño nuclear y pleomorfismo (Figs. 3.3-2 y 3.3-3), acompañado de halos perinucleares y en ausencia de características de las lesiones de alto grado.
 - Condiloma acuminado: una lesión papilar con características citopáticas por el VPH.
- Las características histopatológicas de las lesiones de alto grado (HSIL) (Figs. 3.3-4 y 3.3-5) pueden resumirse en los siguientes apartados:
 - Alteraciones nucleares: incremento del tamaño nuclear, irregularidad de la membrana nuclear, incremento de la relación núcleo-citoplasma.
 - Ausencia de maduración citoplasmática que alcanza los dos tercios más superficiales.
 - Mitosis que se presenta en los dos tercios superiores.
 - Presencia de «coilocitos» que puede mostrar multinucleación, incremento del tamaño nuclear y pleomorfismo, acompañado de halos perinucleares y en ausencia de características de las lesiones de alto grado.



CIN: neoplasia intraepitelial cervical, del inglés, *cervical intraepithelial neoplasia*.

► **Figura 3.3-1.** Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (CIN I). Se observa atipia en el tercio inferior y coilocitos en la superficie.

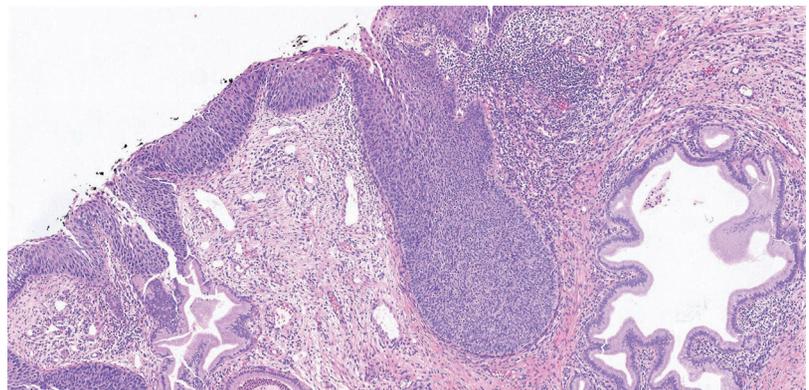


▲ Figura 3.3-2. Coilocitos. Células con membrana celular nítida con halo perinuclear con núcleo picnótico con membrana nuclear irregular (núcleos «arrugados»).



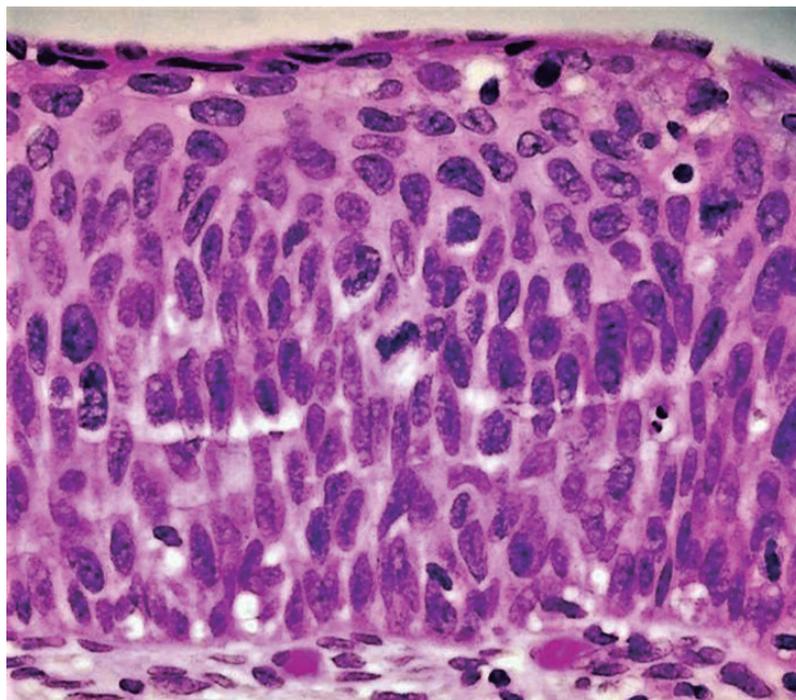
◀ Figura 3.3-3. Coilocitos en citología cervicovaginal; halo claro en célula binucleada.

► Figura 3.3-4. Panorámica de lesión escamosa intraepitelial de alto grado con extensión intra-glandular.



CIN: neoplasia intraepitelial cervical, del inglés, *cervical intraepithelial neoplasia*.

► **Figura 3.3-5.** Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (CIN III). Se observa falta de maduración en todo el espesor del epitelio con núcleos atípicos con cromatina en grumos y mitosis en estratos altos.



- Situaciones especiales:
 - Mitosis anómalas y atipia nuclear importante: hay situaciones en que una lesión aparentemente de bajo grado, que presenta una atipia nuclear muy marcada en el tercio inferior del epitelio, con mitosis atípicas a cualquier altura del epitelio, se considera lesión de alto grado.
 - Lesión intraepitelial «delgada»: se trata de una lesión intraepitelial inmadura de menos de 10 células de espesor y que se considerará lesión de alto grado cuando hay una proliferación basal inmadura importante o hay mitosis por encima de este estrato basal.

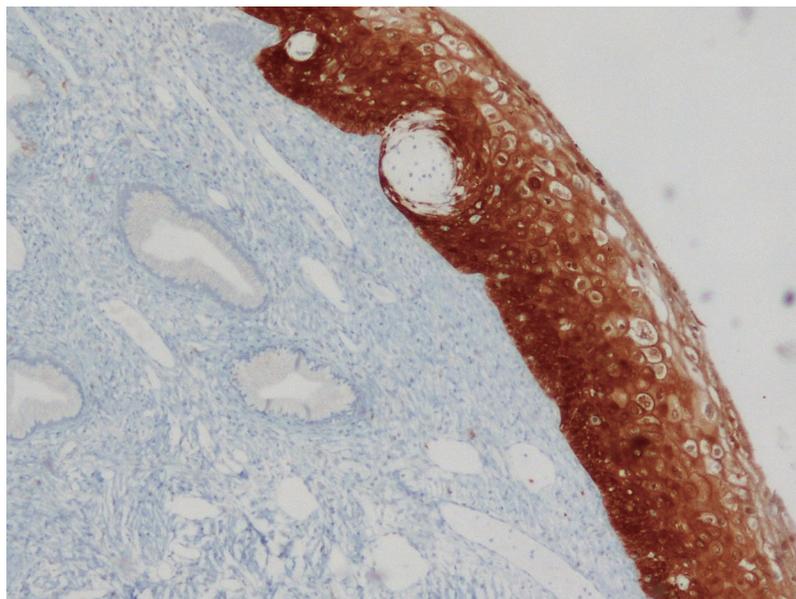
Dentro del estudio LAST se han realizado recomendaciones específicas para la utilización de biomarcadores en este tipo de patología. En este sentido, se reconoce que solo p16 es el biomarcador que presenta suficiente evidencia científica para poder usarse en este contexto. Se sabe que el uso de p16 incrementa la precisión diagnóstica de las lesiones de alto grado y en algunos estudios aumenta la sensibilidad del diagnóstico de las lesiones de alto grado junto con una disminución de la especificidad. Se recomienda el uso de la técnica inmunohistoquímica para la detección de p16 (Fig. 3.3-6) en lesiones preinvasoras en las siguientes situaciones:

- Cuando el diagnóstico diferencial entre una lesión del alto grado y lesiones no neoplásicas, como son la atrofia, cambios reparativos o defectos de orientación de la muestra (cortes tangenciales). Para considerar una tinción positiva se debe encontrar lo que se denomina *tinción en bloque*, que se define como una tinción fuerte y continua tanto citoplasmática como nuclear en la capa basal del epitelio y que puede extenderse hasta los estratos más superficiales y llegar a teñirlos totalmente.
- En la categorización dicotómica de las lesiones anteriormente consideradas como displasia moderada (CIN 2). En estos casos, una tinción intensa o difusa se considera HSIL (CIN 3), mientras que una tinción negativa se considera LSIL (CIN 1).
- Cuando hay discrepancias en la interpretación histológica de una lesión que pudiera ser de alto grado.

Lesiones precursoras del epitelio glandular

De forma similar a lo descrito con las lesiones escamosas, el AIS fue descrito como una lesión acompañante a adenocarcinoma invasor. El AIS es la lesión precursora del adenocarcinoma de cérvix, y este hecho se

► **Figura 3.3-6.** Tinción de p16 en bloque, nuclear y citoplasmática en lesión escamosa intraepitelial de alto grado.



basa en la coexistencia antes mencionada, de que los tipos virales encontrados en estas lesiones (principalmente los tipos VPH 16 y 18) se dan en proporción similar a lo encontrado en los adenocarcinomas invasores; la media de edad del AIS es de 37 años y la del adenocarcinoma invasor, de 43 años, y que alteraciones moleculares y de expresión de p16 y otras moléculas se dan en ambos tipos de lesiones pero no en el epitelio glandular normal.

El AIS representa el 10-20% de los adenocarcinomas endocervicales y es menos frecuente que su contrapartida escamosa en una relación de 99 a 1; sin embargo, en los últimos años se ha experimentado un incremento de su detección en citología cervicovaginal, debido, entre otras razones, a una escasa representación del epitelio glandular en las tomas convencionales y en la insuficiente capacidad del observador en la detección de las alteraciones citológicas propias de esta entidad. La inclusión de técnicas para la detección y tipificación del VPH han incrementado la sensibilidad en la detección de estas lesiones. El diagnóstico diferencial con otras lesiones endocervicales (reparación y cambios reactivos, endometriosis, metaplasia tubárica, mucosa endometrial de zona ístmica, menstruación) hacen que, en muchas ocasiones, se puedan interpretar de forma errónea. Por ello, la utilización de p16 como biomarcador positivo en este tipo de lesiones es de gran utilidad.

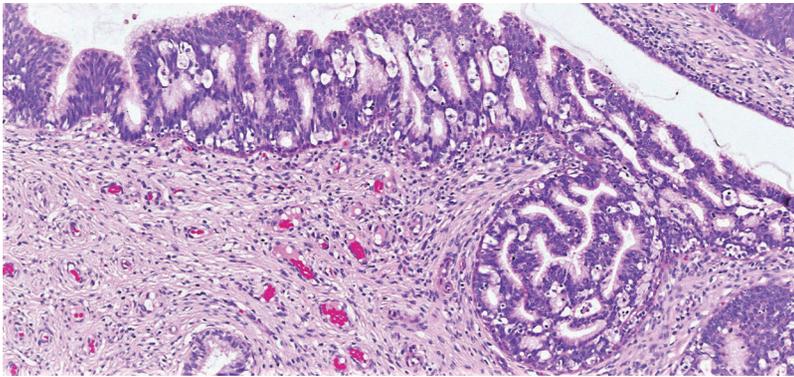
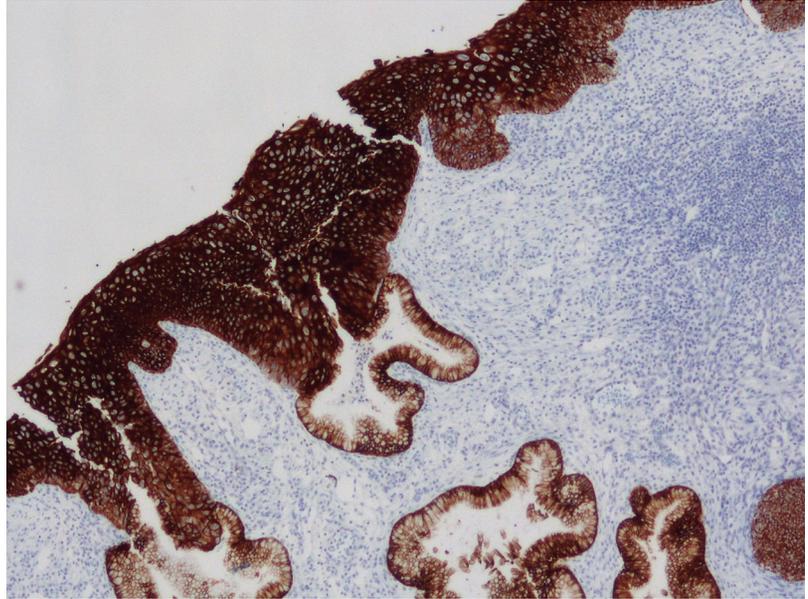
La lesión, que suele ser asintomática, afecta a la zona de transformación cervical en el 65% de las ocasiones y suele ser focal, aunque puede extenderse hasta 3 cm por el canal endocervical y no es infrecuente (entre un 24% y un 75%) que aparezca de forma simultánea con una lesión escamosa de alto grado (Fig. 3.3-7).

Histopatología de las lesiones precursoras del epitelio glandular

El AIS se define como una lesión intraepitelial con epitelio glandular de características citológicas malignas sin evidencia de infiltración del estroma circundante ni desmoplasia.

La lesión de tipo AIS endocervical o usual presenta un patrón que respeta la conformación lobular de las glándulas, reemplaza el epitelio glandular y se observa, en muchas ocasiones, la transición desde el epitelio glandular normal al epitelio atípico, presenta pseudoestratificación nuclear, pérdida del moco citoplásmico, núcleos hiper cromáticos con cromatina gruesa, figuras de apoptosis y mitosis muy frecuentes; en ocasiones muestra diferenciación a epitelio intestinal con presencia de células caliciformes, diferenciación neuroendocrina o células de Paneth. Se han descrito cuatro subtipos: el endocervical, intestinal, endometriode y adenoescamoso (Figs. 3.3-8, 3.3-9 y 3.3-10).

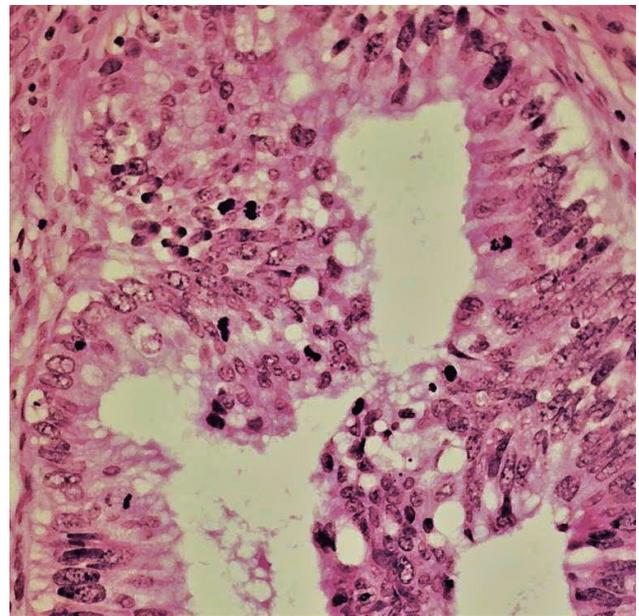
► **Figura 3.3-7.** Tinción de p16 en bloque, nuclear y citoplasmática en lesión escamosa intraepitelial de alto grado y en adenocarcinoma *in situ* subyacente.



◀ **Figura 3.3-8.** Adenocarcinoma *in situ*. Proliferación glandular con patrón cribiforme sin evidencia de infiltración del estroma.



▲ **Figura 3.3-9.** Adenocarcinoma *in situ*. Proliferación glandular con patrón cribiforme sin evidencia de infiltración del estroma.



▲ **Figura 3.3-10.** Adenocarcinoma *in situ*. Epitelio glandular con pseudoestratificación, núcleos atípicos con abundantes mitosis y pérdida de contenido mucoso citoplasmático.

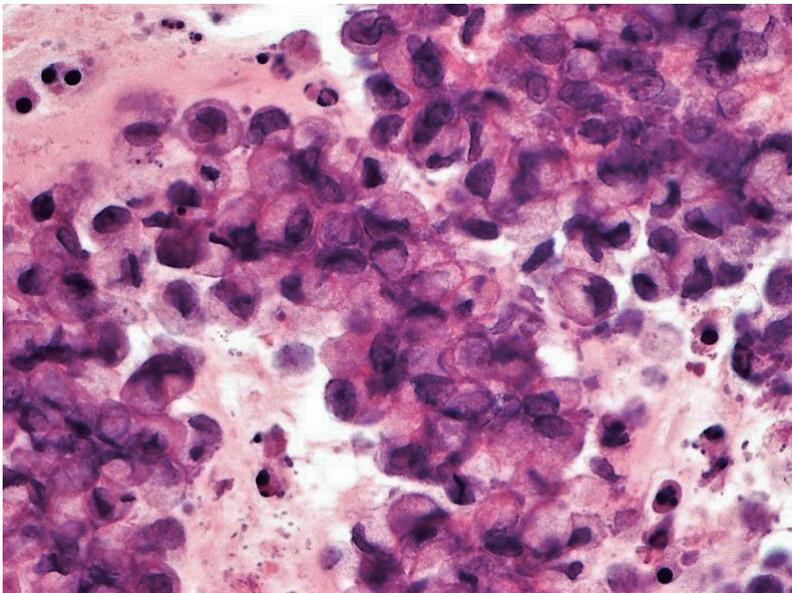
Se describe una variante de este tipo usual o endocervical denominada *lesión intraepitelial estratificada productora de moco* (SMILE) (Figs. 3.3-11 y 3.3-12) en la que lo característico es que el citoplasma muestra vacuolas de moco o es un citoplasma claro con pseudoestratificación.

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DEL CÉRVIX

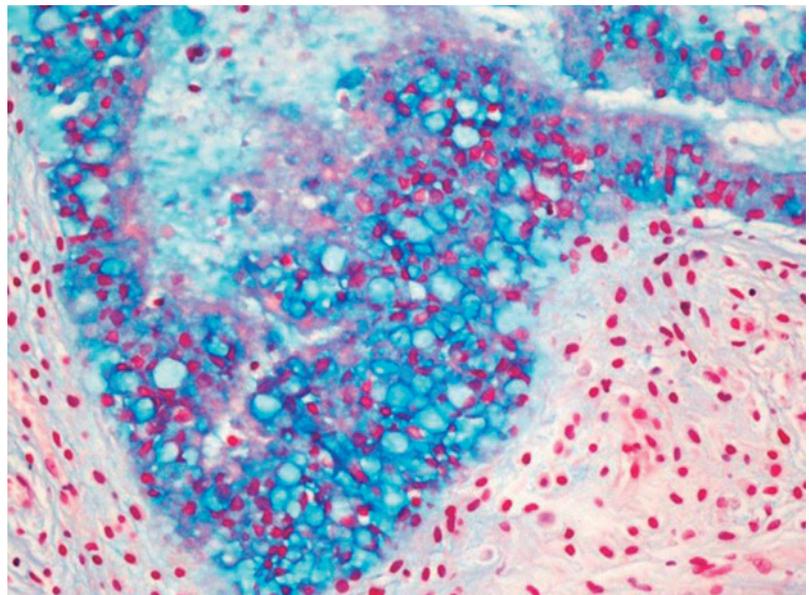
Se define como un tumor maligno infiltrante, compuesto por células escamosas con distinto grado de diferenciación. La actual clasificación histológica es la versión de 2014 de la OMS (Tabla 3.3-1) y recogida en la monografía de esta organización, titulada *WHO clasificación of tumours of female reproductive organs*. 4ª edición. Lyon: IARC; 2014 (véase la bibliografía).

Carcinoma de células escamosas de cérvix superficialmente invasivo

El carcinoma de células escamosas de cérvix superficialmente invasivo (SISCCA) es una categoría que hace referencia a lo que anteriormente se denominaba *carcinoma microinfiltrante de cérvix* y que desde la



◀ Figura 3.3-11. Lesión intraepitelial estratificada productora de moco (SMILE); el citoplasma muestra vacuolas de moco o es un citoplasma claro con pseudoestratificación.



▶ Figura 3.3-12. Lesión intraepitelial estratificada productora de moco (SMILE). Azul alcian.

TABLA 3.3-1. Clasificación histológica y molecular

Clasificación de los carcinomas del cérvix uterino (adaptada de la clasificación de la OMS 2014)				Código ICD-O	
Tumores de células escamosas y sus precursores	Lesión escamosa intraepitelial	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado		8077/0	
		Lesión escamosa intraepitelial de alto grado		8077/2	
	Carcinoma de células escamosas	NOS (sin otra especificación)		8070/3	
		Queratinizante		8071/3	
		No queratinizante		8072/3	
		Papilar		8052/3	
		Basaloide		8083/3	
		Verrucoso		8051/3	
		Condilomatoso (<i>warty</i>)		8051/3	
		Escamotransicional		8120/3	
		Tipo linfoepitelioma		8082/3	
		Tumores de células glandulares y sus precursores	Adenocarcinoma <i>in situ</i>		8140/2
Adenocarcinoma	Tipo endocervical/usual			8140/3	
	Adenocarcinoma mucoso NOS (sin otra especificación)		Tipo gástrico		8480/3
			Tipo intestinal		8482/3
			Tipo células en anillo de sello		8144/3
			Tipo células en anillo de sello		8490/3
	Adenocarcinoma villoglandular			8263/3	
	Adenocarcinoma endometriode			8380/3	
	Carcinoma de células claras			8310/3	
	Carcinoma seroso			8441/3	
	Carcinoma mesonéfrico				
Adenocarcinoma mixto con carcinoma neuroendocrino		8574/3			
Otros tumores epiteliales	Carcinoma adenoescamoso			8560/3	
		Tipo células esmeriladas (<i>glassy cell carcinoma</i>)		8015/3	
	Carcinoma basal adenoideo			8098/3	
	Carcinoma adenoide quístico			8200/3	
	Carcinoma indiferenciado			8020/3	
	Tumores neuroendocrinos	Tumores neuroendocrinos de bajo grado	Tumor carcinoide		8240/3
			Tumor carcinoide atípico		8249/3
		Carcinoma neuroendocrino de alto grado	Carcinoma neuroendocrino de célula pequeña		8041/3
Carcinoma neuroendocrino de célula grande				8013/3	

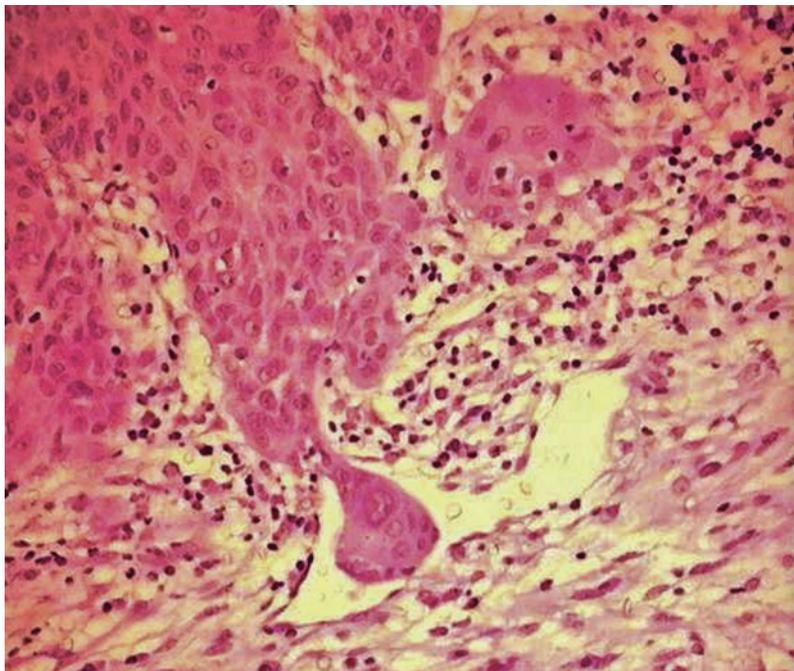
OMS: Organización Mundial de la Salud; NOS: sin otra especificidad.

publicación del estudio LAST se unifica bajo el término de superficialmente invasivo (*Superficial invasive squamous cell carcinoma-SISCCA*). En su definición, este tumor presenta una invasión del estroma cervical ≤ 3 mm desde la membrana basal donde se origina y una extensión horizontal de ≤ 7 mm. El dato de la infiltración en profundidad es el más importante en cuanto al pronóstico de la enfermedad, ya que aquellos que infiltran < 1 mm muy rara vez se han asociado con metástasis ganglionares y, por tanto, pueden ser tratados de modo conservador. Cuando la invasión es mayor, las posibilidades de afectación ganglionar aumentan; así, hasta 3 mm, la probabilidad de metástasis alcanza 1-2%. En cuanto a la extensión superficial, se ha comprobado que aquellos tumores con mayor extensión presentan tasas de recurrencia mayores. La presencia de invasión linfovascular (Fig. 3.3-13) en estas lesiones es un dato controvertido en lo que se refiere al pronóstico. Aquellos que infiltran < 1 mm presentan invasión vascular de 0-10%, y los que lo hacen entre 1-3 mm la presentan en un 3-30%. Este tumor se traduce en la clasificación de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) como IA1, y en la *Pathological tumor-node-metastasis* (pTNM) y la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 8ª edición, como pT1a1.

Histológicamente, la invasión se observa como pequeñas yemas de epitelio escamoso maligno que infiltran el estroma rompiendo la membrana basal. En ocasiones guardan relación con la lesión de alto grado suprayacente de la que se originan; y, otras veces, aparecen como islotes separados sin conexión aparente, lo que representa, algunas veces, un verdadero reto para diferenciarlos de extensiones intraglandulares de una lesión escamosa de alto grado, hecho este no infrecuente. Las características que pueden ayudar a diagnosticar la verdadera naturaleza infiltrante de la lesión radican en la presencia de límites irregulares, rasgados (deshilachados) u ondulados, una mayor maduración celular (citoplasma eosinófilo y queratinización anómala) de este foco en comparación con la lesión de alto grado, núcleos de cromatina laxa con evidente nucléolo y una reacción desmoplásica periférica con infiltrado inflamatorio crónico linfocitario (Figs. 3.3-14, 3.3-15 y 3.3-16). Este tipo de lesiones suelen diagnosticarse en toda su extensión en las piezas de conización y de histerectomía, en las que se pueden examinar un gran número de secciones del tejido cervical para una valoración global de territorio afectado.

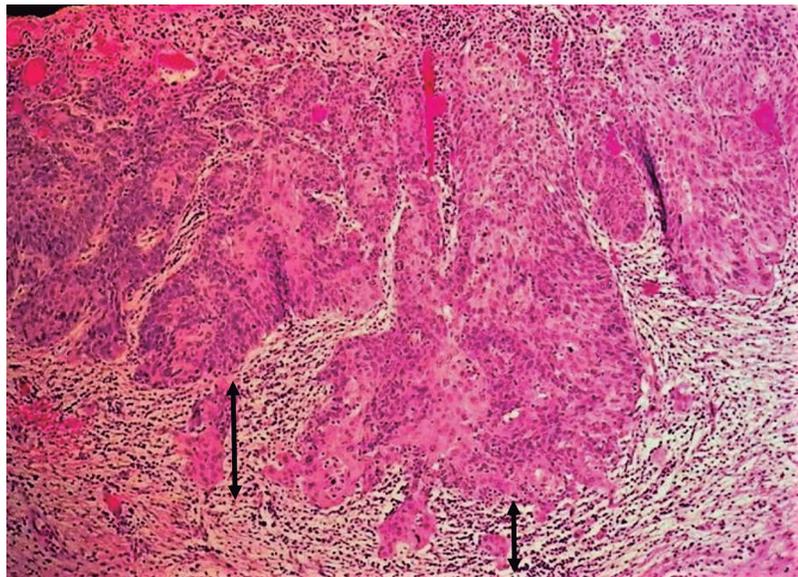
Carcinoma de células escamosas infiltrante de cérvix

En el nivel macroscópico, el carcinoma de cérvix se presenta muy frecuentemente como una masa friable, exofítica, enrojecida y sangrante (Fig. 3.3-17). En algunas ocasiones, cuando la tumoración es exofítica,

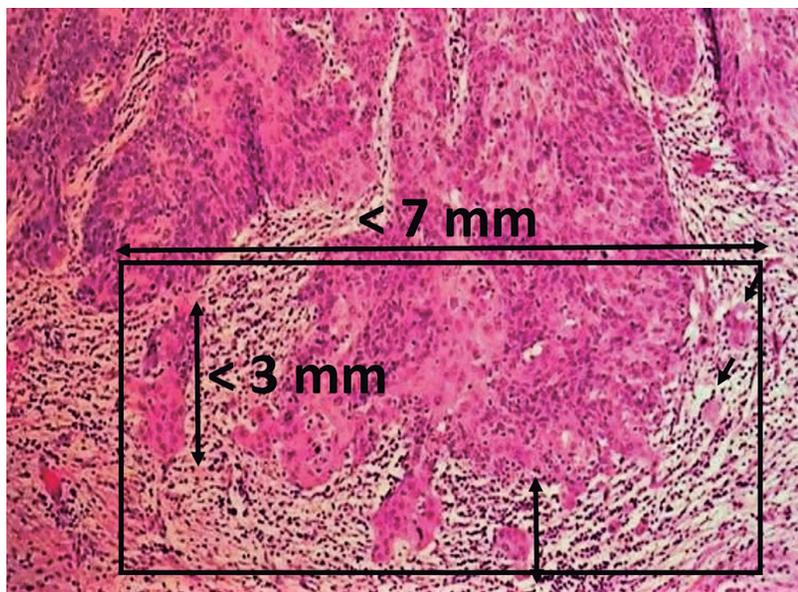


◀ **Figura 3.3-13.** Carcinoma escamoso superficialmente invasivo con invasión vascular.

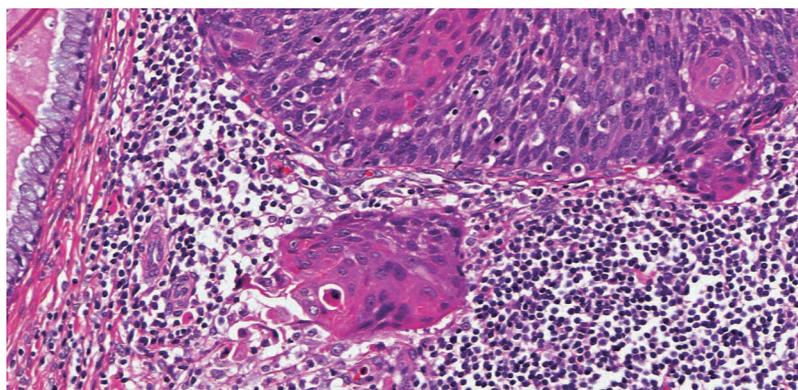
► **Figura 3.3-14.** Carcinoma escamoso superficialmente invasivo. Las flechas indican las zonas de infiltración incipiente.



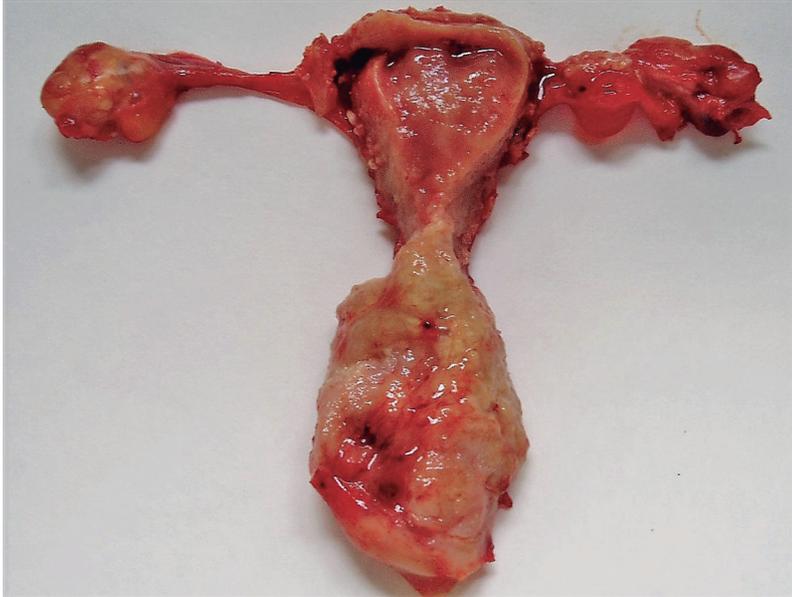
► **Figura 3.3-15.** Carcinoma escamoso superficialmente invasivo. Las flechas indican las medidas establecidas para el diagnóstico.



► **Figura 3.3-16.** Carcinoma escamoso superficialmente invasivo. Nido con diferenciación escamosa infiltrante.

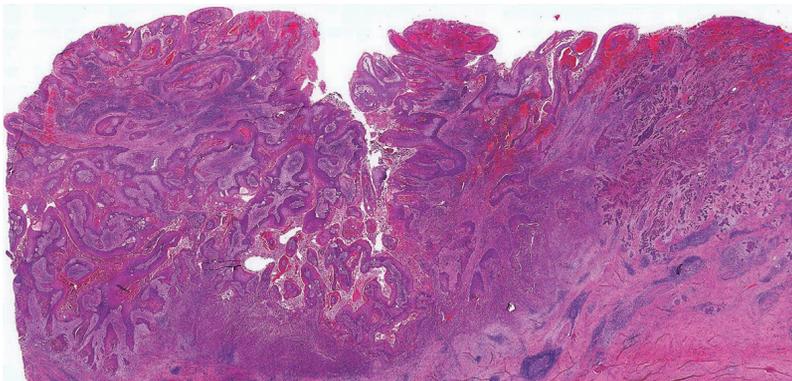


puede presentar un patrón polipoideo o papilaroide; por último, puede formar menos frecuentemente una tumoración endofítica, lo que no la hace visible en la exploración colposcópica y, en muchas ocasiones, no se manifiesta en los estudios citológicos.

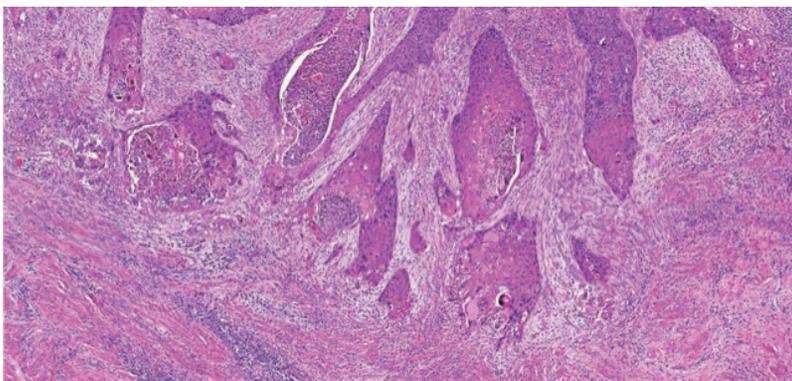


◀ Figura 3.3-17. Imagen macroscópica de lesión cervical tipo barril (*barrel*).

Histológicamente el carcinoma de células escamosas está compuesto por bandas y cordones de células interconectadas entre sí que infiltran el estroma subyacente, con contornos irregulares y desflecados; en otras ocasiones, la infiltración se da en pequeños grupos e incluso de células aisladas. En las masas infiltrantes se puede presentar necrosis central o extensa queratinización con la formación de perlas córneas. Las células son poligonales u ovoideas, con citoplasma eosinófilo y una membrana celular prominente, que se identifican, a veces, con las espigas intercelulares, un marcador patognomónico de naturaleza escamosa de la lesión. Los núcleos pueden presentar distinto grado de pleomorfismo, con cromatina gruesa en grumos y presencia de abundantes mitosis, incluso atípicas, y nucléolo. Todo ello en el espesor de un estroma desmoplásico con áreas edematosas y contenido mixoide e infiltrado inflamatorio linfocitario (Figs. 3.3-18 y 3.3-19).



◀ Figura 3.3-18. Panorámica de carcinoma de células escamosas infiltrante.



◀ Figura 3.3-19. Carcinoma de células escamosas infiltrante; área infiltrante con desmoplasia.

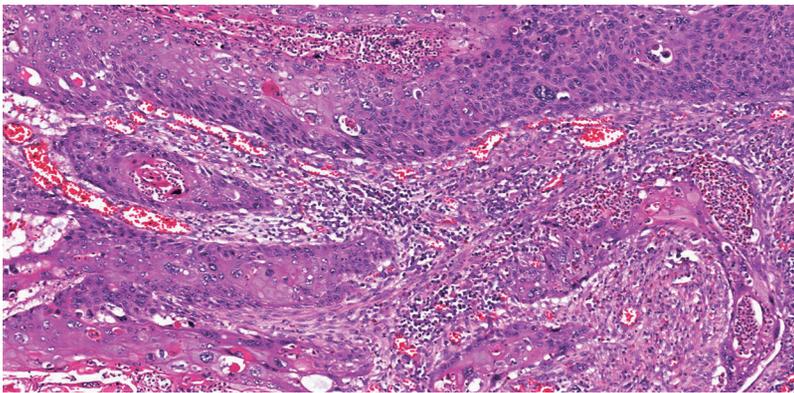
Carcinoma de células escamosas queratinizante y no queratinizante

En la forma queratinizante, que representa la sexta parte de todos los carcinomas, se requiere para su diagnóstico que las bandas y nidos tumorales presenten perlas córneas, que son borlas de epitelio escamoso con nidos centrales llenos de láminas de queratina acelular, con epitelio circundante maduro con citoplasmas amplios, eosinófilos, puentes intercelulares (espinas). Los núcleos pueden ser grandes, hiper-cromáticos con cromatina en grumos, aspecto borroso y, generalmente, no tienen nucléolo ni un número significativo de mitosis (Fig. 3.3-20).

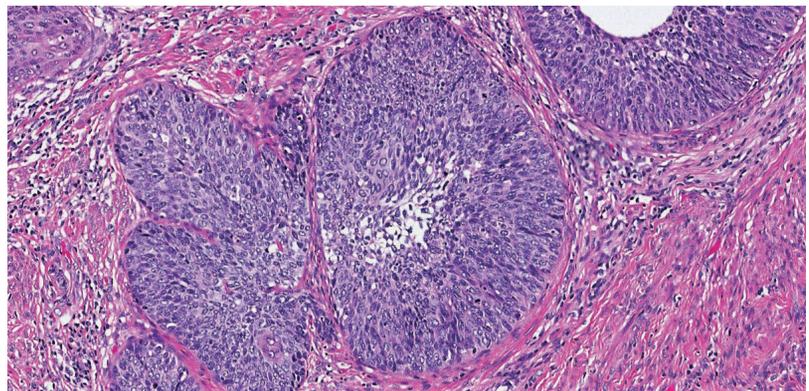
En el subtipo no queratinizante, que representa las dos terceras partes de los carcinomas, las células son claramente poligonales, que pueden tener puentes intercelulares, crecen en nidos grandes o sábanas, pero no presentan perlas córneas. Muestran mayor grado de pleomorfismo y mayor grado histológico, y las mitosis son numerosas, incluyendo mitosis atípicas (Fig. 3.3-21). Los núcleos son muy atípicos, hiper-cromáticos, con cromatina densa, hendiduras de la membrana nuclear y nucléolos evidentes. Pueden darse células multinucleadas. En los casos en que la relación núcleo-citoplasma es muy alta, con células de pequeño tamaño, hay que hacer el diagnóstico diferencial con el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, que presenta diferenciación neuroendocrina, a diferencia del carcinoma escamoso.

Carcinoma de células escamosas basaloide

Este tipo tumoral, de comportamiento agresivo, representa una sexta parte de los carcinomas. Está compuesto por nidos o masas de células escamosas de forma basaloide con escaso citoplasma, que recuerdan a la celularidad de una lesión del alto grado (Fig. 3.3-21). De forma característica, presenta necrosis tipo comedo y, aunque pueda presentar focos de queratinización, no presenta perlas córneas. Los núcleos son generalmente uniformes, de pequeño tamaño, hiper-cromáticos con abundantes mitosis. Carece de marcadores neuroendocrinos, lo que permite su diagnóstico diferencial con el carcinoma de células pequeñas. Se considera un tumor de alto grado y se describe dentro del espectro de lesiones basaloides del cérvix en



◀ **Figura 3.3-20.** Carcinoma de células escamosas infiltrante queratinizante; se observan citoplasmas eosinófilos y perlas córneas.



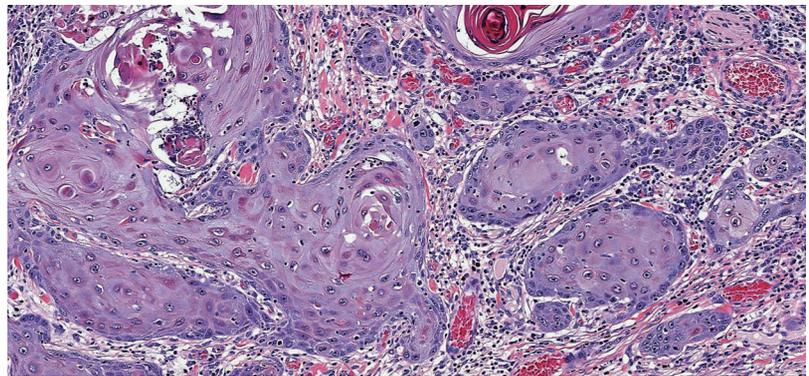
▶ **Figura 3.3-21.** Carcinoma de células escamosas infiltrante no queratinizante; no se observan citoplasmas eosinófilos ni perlas córneas.

cuyo extremo del espectro está el carcinoma (epitelioma) basal adenoideo de comportamiento benigno, que es un tumor de bajo grado (v. [Carcinoma \[epitelioma\] basal adenoideo](#)).

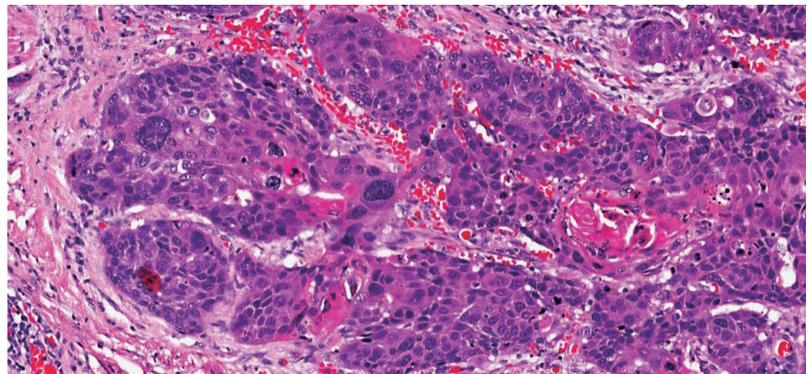
El grado de diferenciación de los carcinomas de células escamosas ha sido una característica que tradicionalmente se ha asignado al diagnóstico histopatológico siguiendo los clásicos criterios de Broder que consideran el grado de queratinización, la atipia celular y la actividad mitótica. Esta categorización establece tres grados:

- Bien diferenciado (grado 1): contiene perlas córneas, mitosis en los bordes de los nidos tumorales, y las células tienen citoplasma eosinófilo con disqueratosis ([Fig. 3.3-22](#)).
- Moderadamente diferenciado (grado 2): tumor más pleomórfico con bordes celulares a menudo no definidos, citoplasmas más pequeños, escasas perlas córneas, núcleos más atípicos y mayor número de mitosis que el grado 1 ([Fig. 3.3-23](#)).
- Pobrementemente diferenciado (grado 3): células muy atípicas, con escaso citoplasma, núcleos hipercromáticos ovoides o grandes y pleomórficos, con abundantes mitosis, necrosis y queratinización muy escasa ([Fig. 3.3-24](#)); pueden darse formas fusiformes.

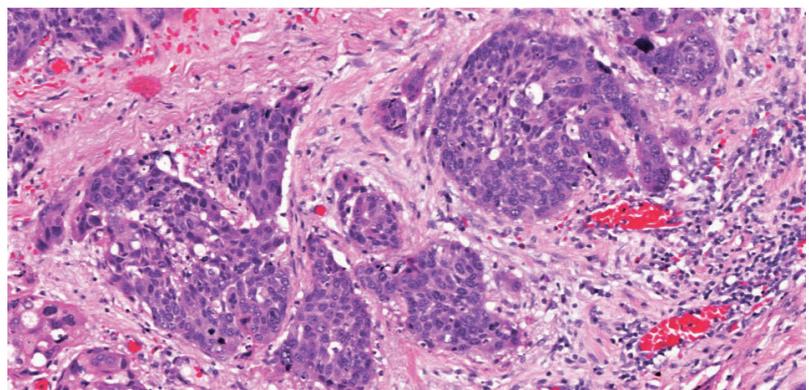
Aunque el grado de diferenciación presenta una reproducibilidad aceptable entre distintos patólogos y se incluye de forma habitual en los protocolos de informes patológicos, no parecen tener un impacto significativo como factor pronóstico en la supervivencia de las pacientes.



► [Figura 3.3-22](#). Carcinoma de células escamosas infiltrante queratinizante bien diferenciado (G1).



► [Figura 3.3-23](#). Carcinoma de células escamosas infiltrante queratinizante moderadamente diferenciado (G2).

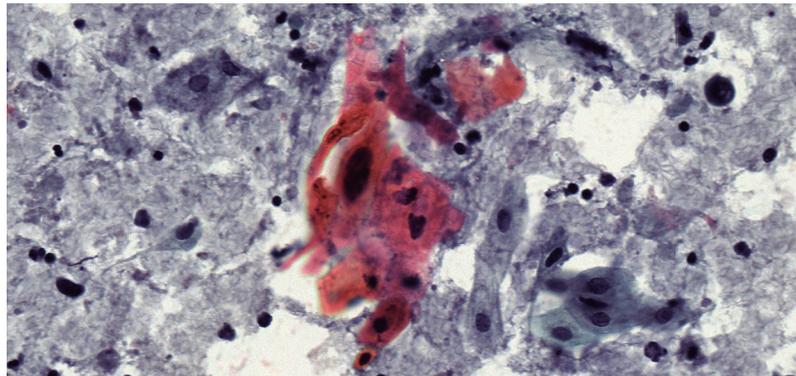
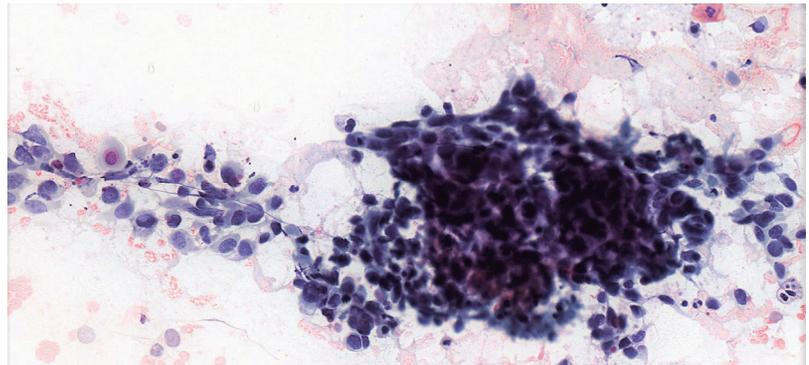


► [Figura 3.3-24](#). Carcinoma de células escamosas infiltrante queratinizante pobrementemente diferenciado (G3).

Los carcinomas de células escamosas tienen su traducción citopatológica en los siguientes hallazgos: celularidad atípica abundante que forma pequeñas masas sincitiales, núcleos propios de lesiones de alto grado con alta relación núcleo-citoplasma, nucléolos, forma disqueratósica, algunas de forma fusiforme intensamente eosinofílicas («renacuajos») sobre un fondo de detritus celulares (Figs. 3.3-25 y 3.3-26).

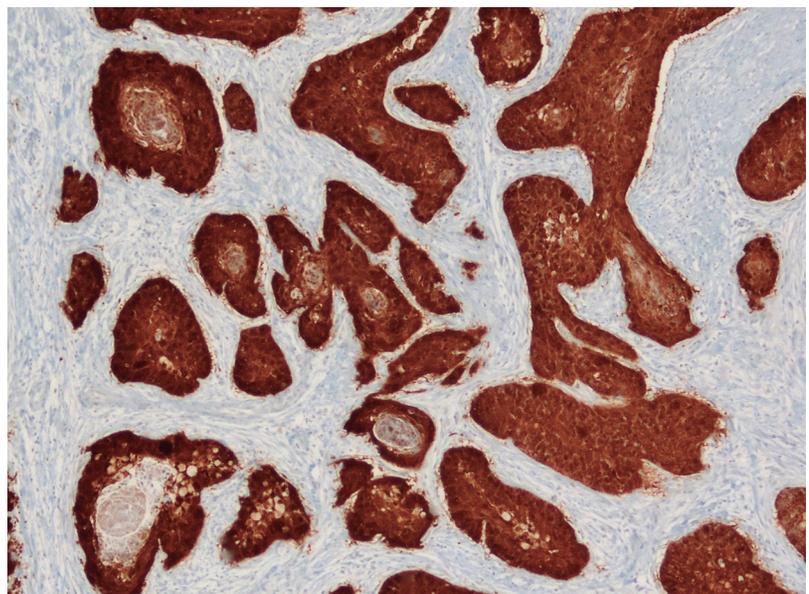
Este tipo de carcinomas se pueden caracterizar mediante técnicas inmunohistoquímicas, ya que son positivos para citoqueratinas de amplio espectro (CK AE1/AE3) (Fig. 3.3-27), antígeno epitelial de membrana (EMA), citoqueratina 7 (CK 7) (Fig. 3.3-28), p63 (Fig. 3.3-29), p40 y p16 (Fig. 3.3-30); por el contrario, son negativos para el receptor de estrógenos (RE), receptor de progesterona (RP), antígeno carcinoembrionario (CEA) y vimentina (VIM).

► **Figura 3.3-25.** Carcinoma de células escamosas infiltrante. Extendido citológico con placas atípicas con incremento de la relación núcleo-citoplasma y cromatina en grumos.

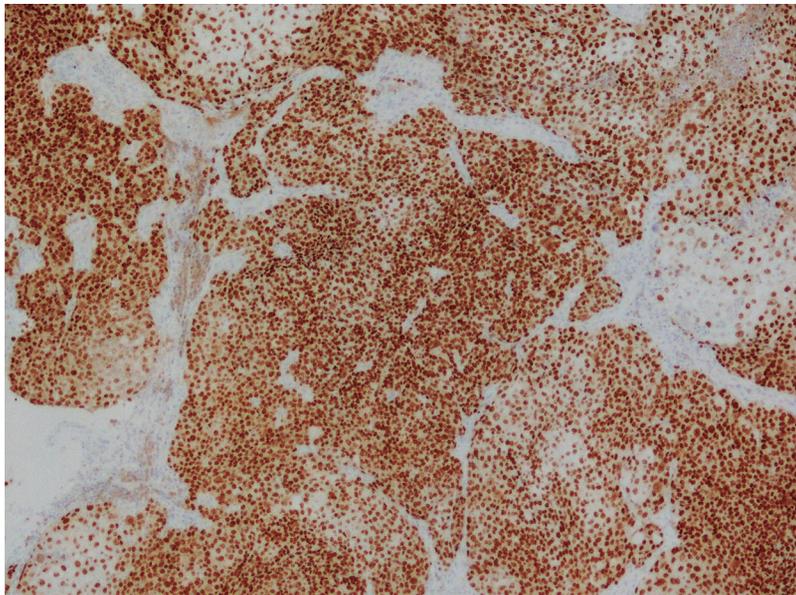
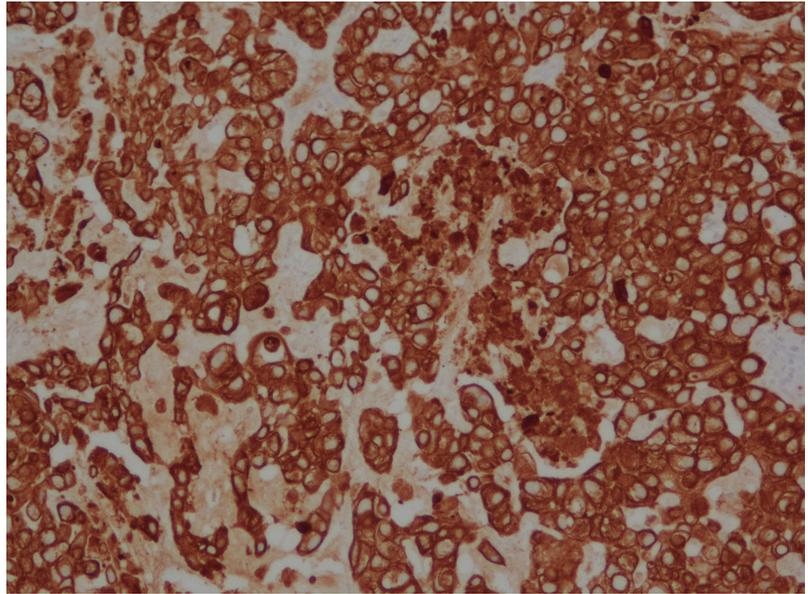


◀ **Figura 3.3-26.** Carcinoma de células escamosas infiltrante. Extendido citológico células muy atípicas con disqueratosis intensa.

► **Figura 3.3-27.** Carcinoma de células escamosas infiltrante. Expresión de citoqueratinas (AE1/AE3).

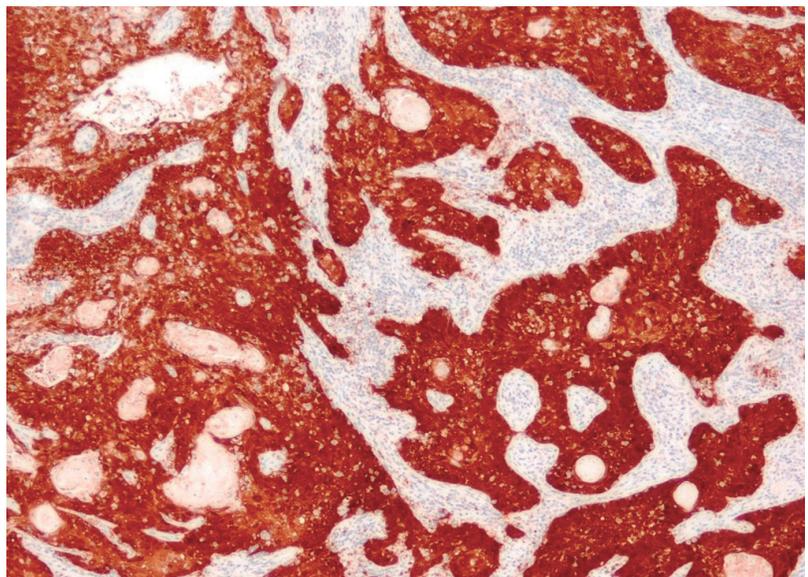


► **Figura 3.3-28.** Carcinoma de células escamosas infiltrante. Expresión de citoqueratina 7.



◀ **Figura 3.3-29.** Carcinoma de células escamosas infiltrante. Expresión de p63.

► **Figura 3.3-30.** Carcinoma de células escamosas infiltrante. Expresión de p16.



Carcinoma verrucoso

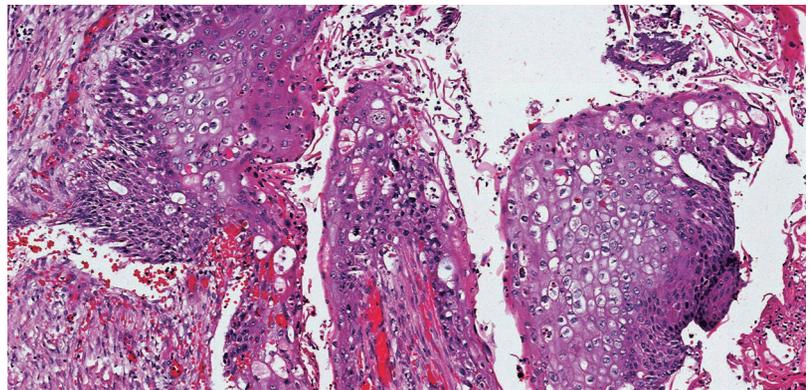
Esta rara variante de carcinoma escamoso ha sido previamente designado como el condiloma acumulado gigante o tumor de Buschke-Lowenstein (TBL). Son tumores de gran tamaño, exofíticos, fungosos, compuestos por papilas gruesas de células escamosas con muy alto grado de diferenciación, con borlas de láminas de queratina, escasas mitosis en los estratos basales y que suelen crecer de forma pujante, no presentan desmoplasia y se acompañan de infiltrado inflamatorio crónico en su base. Suelen asociarse, al contrario del resto de carcinomas escamosos, con tipos virales de bajo riesgo oncogénico y aunque no suelen metastatizar, se describen recidivas locales y, en ocasiones, la infiltración de estructuras pélvicas profundas. Se diferencian del condiloma acumulado por sus papilas gruesas carentes de eje fibrovascular y ausencia de coilocitosis.

Carcinoma de células escamosas condilomatoso (*warty*)

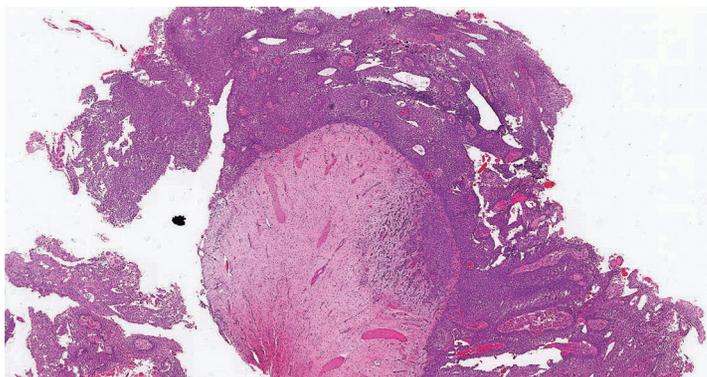
Es una variante bien diferenciada del carcinoma escamoso de cérvix, que presenta una estructura de condiloma con un extenso cambio coilocítico y que en su frente de invasión infiltrativo presenta queratinización franca (Figs. 3.3-30 y 3.3-31).

Carcinoma de células escamosas de tipo papilar

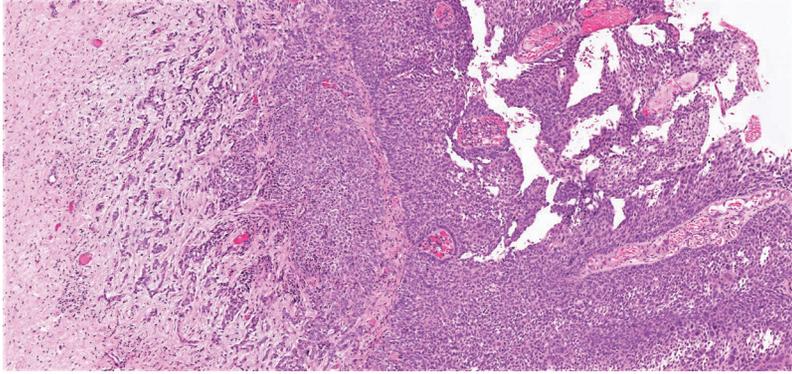
Este tumor está conformado por papilas de distinto grosor, con eje conjuntivo vascular recubierto por varias capas de epitelio. Se parece al de las lesiones del alto grado en que, en ocasiones, puede ofrecer un aspecto de carcinoma de tipo transicional, aunque en el papilar presenta queratinización franca. Esta lesión, que tiene capacidad infiltrativa, puede no detectarse al realizar una biopsia superficial, por lo que, muchas veces, se pone de manifiesto con la realización de una conización (Figs. 3.3-32 y 3.3-33).



► **Figura 3.3-31.** Carcinoma de células escamosas infiltrante de tipo condilomatoso (*warty*) con componente extenso de coilocitos.



◀ **Figura 3.3-32.** Carcinoma de células escamosas de tipo papilar. Panorámica con componente papilar superficial.



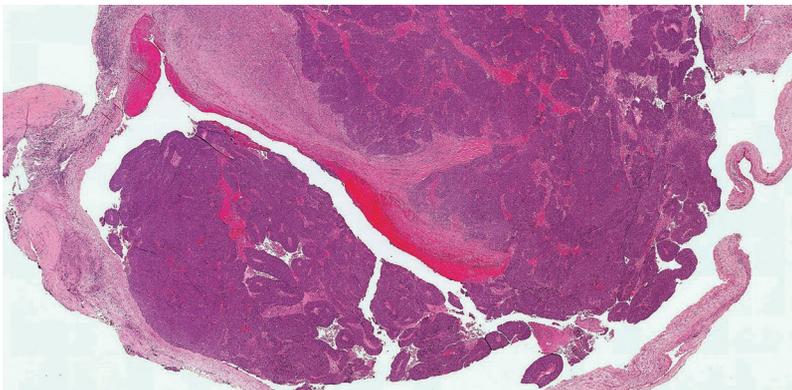
◀ **Figura 3.3-33.** Carcinoma de células escamosas de tipo papilar. Panorámica con componente papilar superficial y componente infiltrante.

Carcinoma escamotransicional

Esta variedad, poco frecuente, es superponible al carcinoma de la vejiga urinaria, se presenta en estadios avanzados y suele dar metástasis y recurrencias pélvicas. Presenta una arquitectura de papilas con un eje conjuntivo vascular y un epitelio de múltiples capas que recuerdan la citología de las lesiones de alto grado con algún foco de queratinización (Figs. 3.3-34 y 3.3-35). Son citoqueratina 7 positivos y, ocasionalmente, (<10% de los casos) positivos para citoqueratina 20, como lo hace el epitelio transicional vesical, aunque la tinción positiva para p16 sirve para el diagnóstico diferencial.

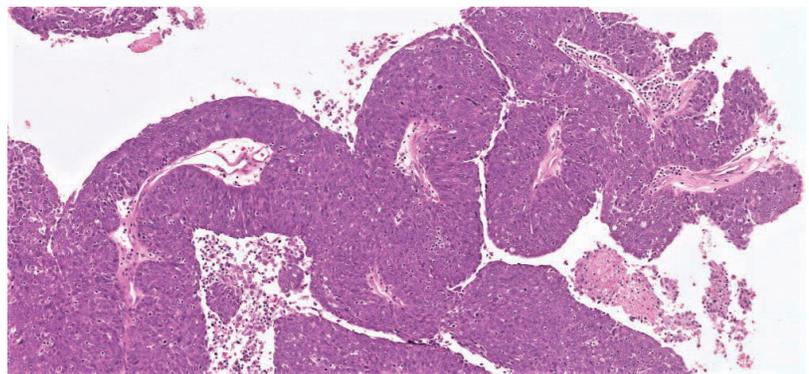
Carcinoma de células escamosas parecido al linfoepitelioma

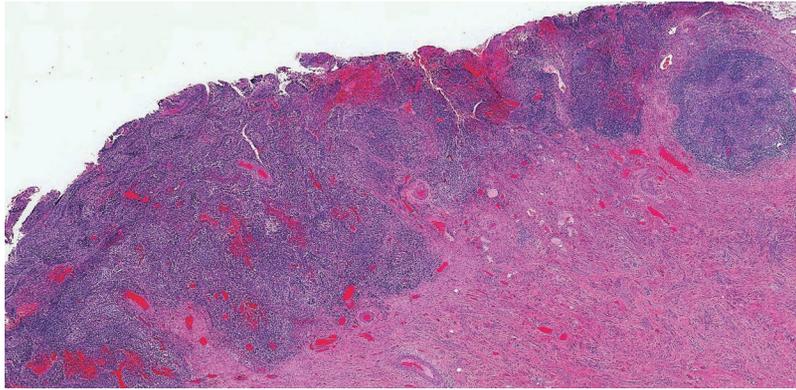
Otra rara variante de carcinoma de cérvix, muy parecido al carcinoma que se da en nasofaringe, presenta un componente escamoso maligno compuesto por islotes de células escamosas indiferenciadas que forman un soncito con núcleos uniformes y vesiculosos con prominente nucléolo y escaso citoplasma eosinofílico en el seno de un estroma, con intenso componente inflamatorio crónico (Figs. 3.3-36, 3.3-37 y 3.3-38).



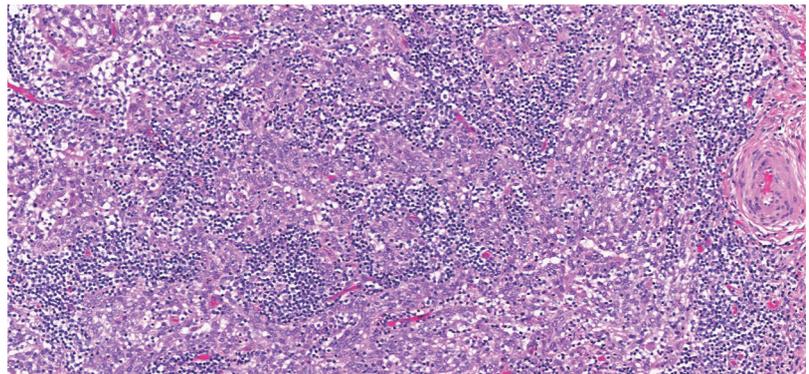
◀ **Figura 3.3-34.** Carcinoma de células escamosas de tipo escamosotransicional. Panorámica forma papilaroides gruesas en superficie y en el componente infiltrante.

▶ **Figura 3.3-35.** Carcinoma de células escamosas de tipo escamosotransicional. Formas papilares gruesas con epitelio tipo displasia intensa con intensa atipia.

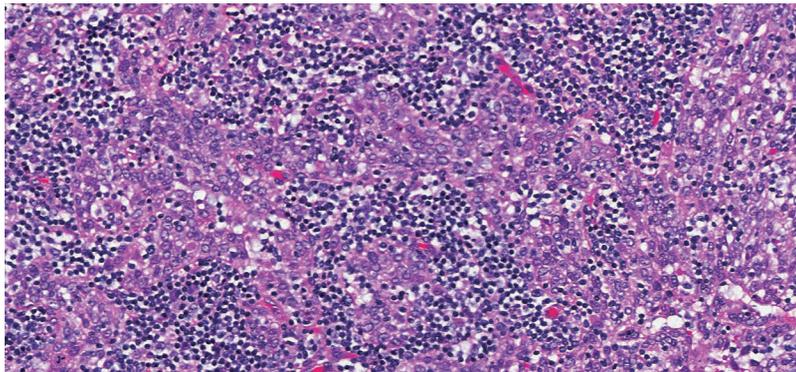




◀ Figura 3.3-36. Carcinoma de células escamosas de tipo linfoepitelial. Panorámica.



▶ Figura 3.3-37. Carcinoma de células escamosas de tipo linfoepitelial. Nidos epiteliales rodeados por componente inflamatorio.



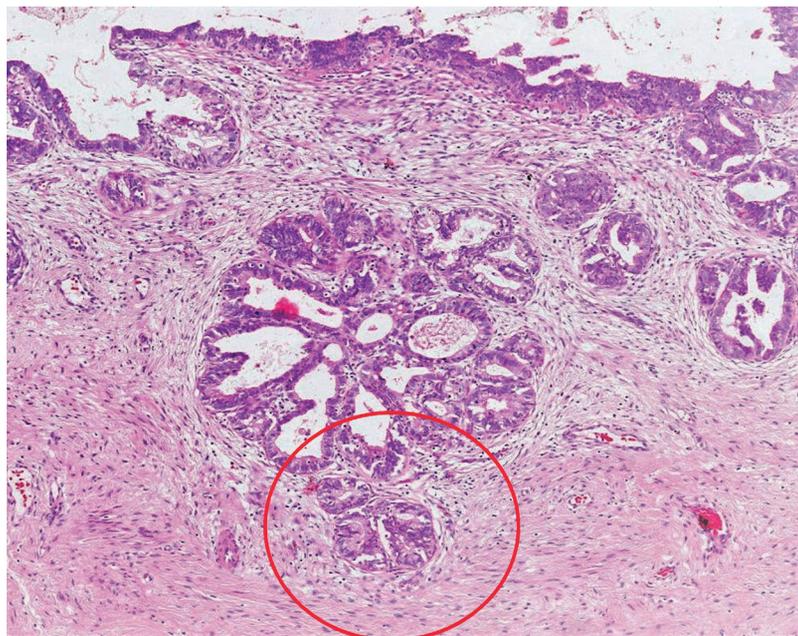
◀ Figura 3.3-38. Carcinoma de células escamosas de tipo linfoepitelial. Nidos epiteliales tipo sincitiales rodeados por componente inflamatorio.

Relacionados con el VPH, a diferencia de la contrapartida nasofaríngea, no presenta relación con el virus de Epstein-Barr. Su pronóstico es favorable y presenta una tasa de metástasis ganglionar baja.

ADENOCARCINOMA DE CÉRVIX

Adenocarcinoma microinfiltrante (invasión incipiente)

Esta entidad, que no ha sido incluida en la última clasificación de la OMS de 2014, se engloba en la clasificación de la FIGO para los estadios IA y se aplica también para esta forma de adenocarcinoma. Debe diferenciarse del AIS, ya que supone un paso más en el proceso de malignización de la lesión glandular, sin embargo, en algunas ocasiones, esta distinción se convierte en un verdadero reto del diagnóstico anatomopatológico (AP). Se sabe que aquellos tumores que no infiltran más de 5 mm el estroma cervical y los márgenes de la pieza quirúrgica, estudiada en su totalidad, están libres de lesión, y su tratamiento debe ser conservador. A pesar de ello, el trabajo ya clásico de Ostör (2000) estima que hasta un 2% de este tipo de pacientes presentan metástasis ganglionares, un 3,4% presentarán recidiva local y un 1,4% morirán de la



◀ **Figura 3.3-39.** Adenocarcinoma microinfiltrante. Círculo detalle de infiltración incipiente con desmoplasia y patrón cribiforme incipiente.

enfermedad. La profundidad de invasión se mide desde la superficie epitelial, no desde la glándula de la que se origina, y esta medición no está exenta de cierta controversia.

Los criterios histológicos (Fig. 3.3-39) de esta entidad son:

- Invasión estromal franca por lengüetas de tumor que surgen de las glándulas afectadas por AIS o pequeños grupos celulares sueltos con citoplasma eosinófilo en el estroma desmoplásico.
- Obliteración de las criptas glandulares con pérdida de la configuración lobular.
- Patrón de crecimiento cruciforme o en papilas.
- Edema estromal, inflamación y desmoplasia.
- Extensión de la lesión más allá del margen histológicamente normal de las glándulas endocervicales.
- Cuando la distancia entre las glándulas neoplásicas y vasos sanguíneos de pared gruesa es menor que la mitad del grosor de dichos vasos, se interpreta como un signo altamente sospechoso.

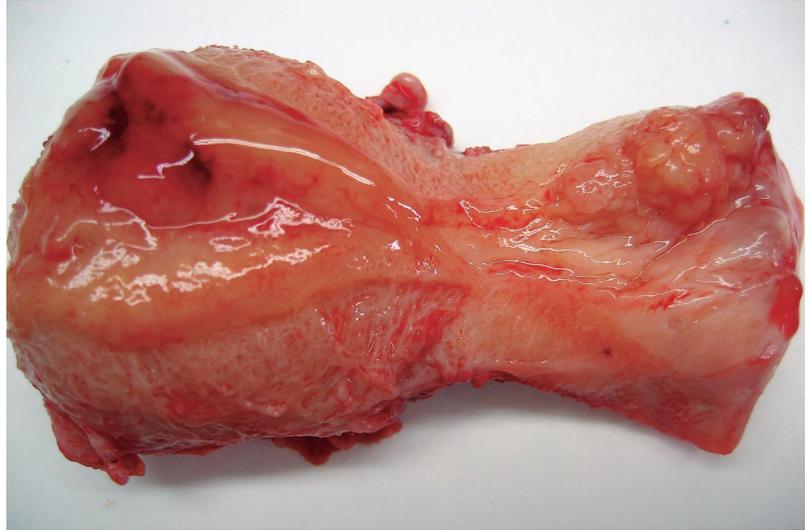
Adenocarcinoma endocervical de tipo usual

Se define como una neoplasia infiltrante del estroma cervical que rememora el epitelio glandular endocervical normal con variable presencia de material mucoso en su citoplasma. Representa el 80% de todos los adenocarcinomas cervicales.

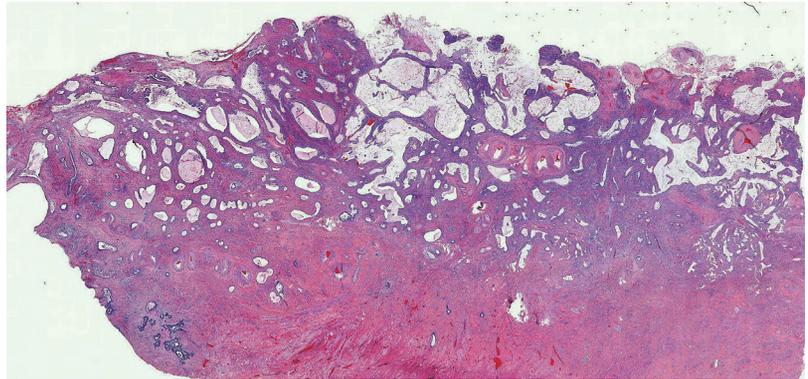
En el nivel macroscópico pueden presentarse como masas exófitas (el 50%), nodulares, polipoides (Fig. 3.3-40) o papilaroides, pero pueden hacer un crecimiento endófitico (Fig. 3.3-41) en todo el espesor de la pared. Histológicamente están compuestos por glándulas con arquitectura cribriforme, papilar o sólida de epitelio pseudoestratificado con escaso contenido mucoso, núcleos elongados e hiper cromáticos con numerosas mitosis (que dan la impresión de estar «flotando» sobre el epitelio) y figuras de apoptosis (Figs. 3.3-42 y 3.3-43). En muchas ocasiones el material mucoso provoca una reacción inflamatoria aguda, como en otras patologías. El grado de diferenciación se aplica de igual forma que en el adenocarcinoma de endometrio y de ovario, de tal manera que serán bien diferenciados aquellos que presenten menos de un 5% de áreas sólidas; los moderadamente diferenciados presentan áreas sólidas entre el 5-50%, y los pobremente diferenciados están compuestos por áreas sólidas en más del 50% del tumor.

En la prueba citológica se presentan con abundante celularidad glandular con formas tridimensionales, superpuestas, formación de papilas con bordes irregulares (*feathering*) y núcleos con cromatina en grumos, con espacios claros y abundantes mitosis; en el fondo hay hemorragia y detritus celulares (Figs. 3.3-44 y 3.3-45).

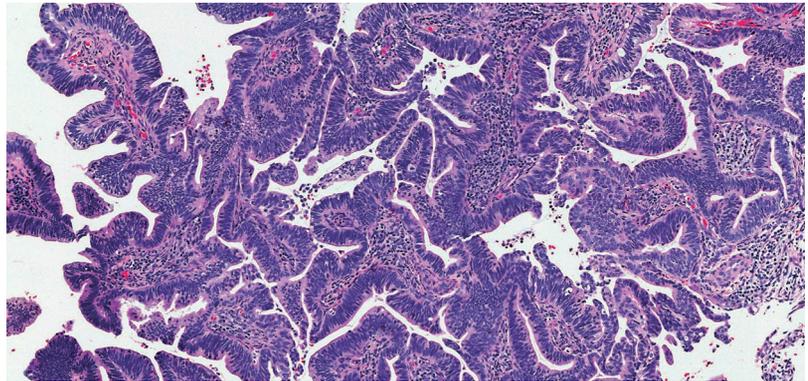
► **Figura 3.3-40.** Imagen macroscópica de tumoración exofítica en el endocérvix.



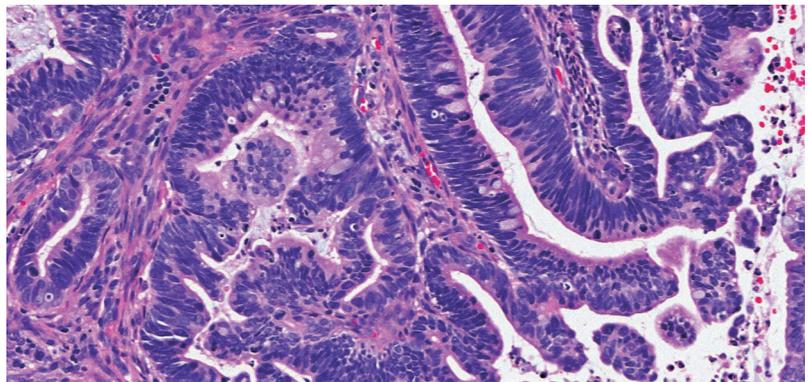
► **Figura 3.3-41.** Panorámica de adenocarcinoma con crecimiento endofítico.



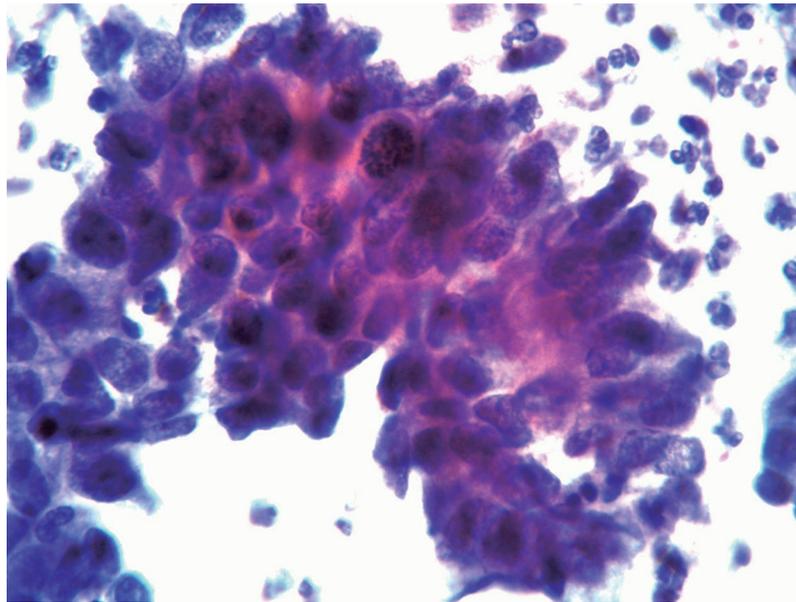
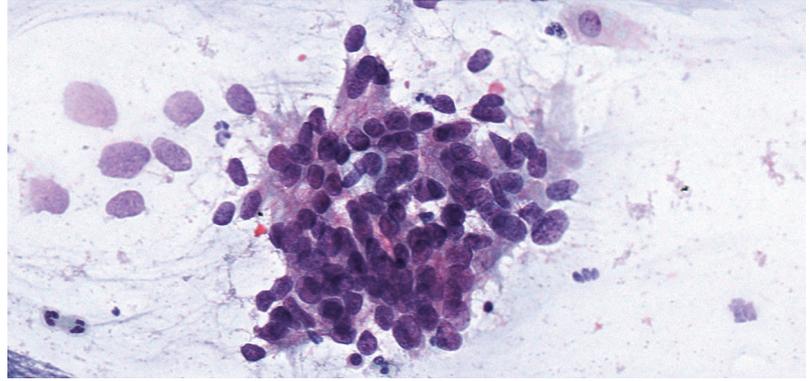
► **Figura 3.3-42.** Adenocarcinoma de tipo usual. Formación de papilar y patrón cribriforme.



► **Figura 3.3-43.** Adenocarcinoma de tipo usual. Atipia nuclear, pseudoestratificación y mitosis.



► **Figura 3.3-44.** Adenocarcinoma de tipo usual. Citología con estructura morular, superposición e incremento de la relación núcleo-citoplasma.



◀ **Figura 3.3-45.** Adenocarcinoma de tipo usual. Citología con estructura morular, superposición e incremento de la relación núcleo-citoplasma y mitosis atípicas.

El adenocarcinoma endocervical, teniendo en cuenta técnicas inmunohistoquímicas, es positivo para p16 (90% de los casos) con una tinción difusa (moderada-intensa) de distribución nuclear y citoplasmática; es positivo para PAX8; suele ser positivo para el antígeno carcinoembrionario (CEA) y negativo para los receptores de progesterona, receptor de estrógenos (aunque pocos casos pueden ser débilmente positivos), PAX2 y vimentina. Este perfil permite diferenciar una tumoración endometrial que infiltra el endocérvix de un tumor primario cervical. El adenocarcinoma endometrial es positivo para los receptores de estrógenos y progesterona, positivo para vimentina y negativo para p16 y para CEA (salvo aquellos que tengan diferenciación mucosa).

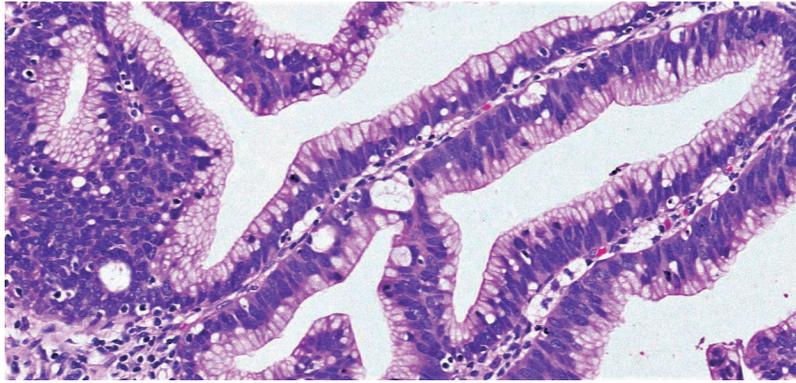
Adenocarcinoma mucoso

Adenocarcinoma mucoso (sin otra especificidad)

Adenocarcinoma mucoso invasivo que no presenta las características de ninguno de los tipos específicos de adenocarcinoma cervical (usual, intestinal o de células en anillo de sello).

Adenocarcinoma mucoso de tipo intestinal

Este tumor recuerda al adenocarcinoma de intestino grueso y presenta focalmente células caliciformes, células argentafines y células de Paneth. Puede alcanzar el 8% de todos los adenocarcinomas cervicales. Las glándulas presentan pseudoestratificación y contiene escasa cantidad de moco intracelular (Fig. 3.3-46).



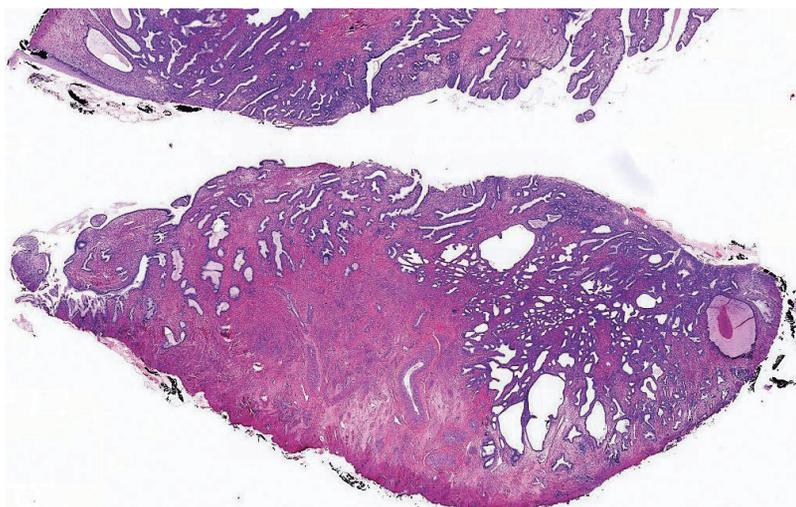
◀ Figura 3.3-46. Adenocarcinoma mucoso intestinal.

El diagnóstico diferencial puede orientarse con la ayuda de marcadores inmunohistoquímicos, ya que el adenocarcinoma primario del cérvix es positivo para citoqueratina 7 y PAX8, y negativo para citoqueratina 20, CDX2 y villina.

Adenocarcinoma mucoso de tipo gástrico

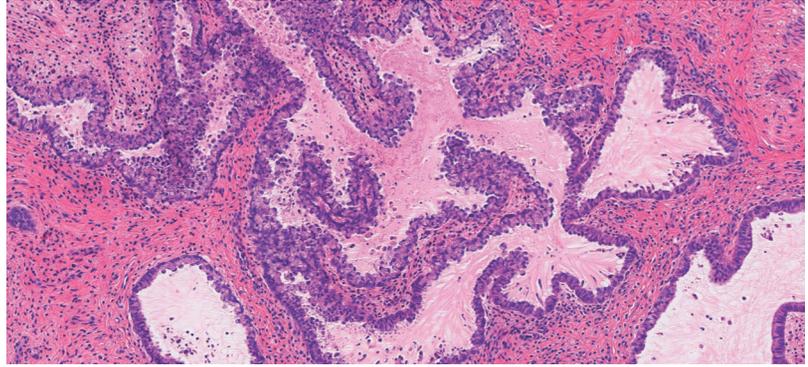
En esta categoría se incluyen los tipos anteriormente clasificados como adenocarcinoma de desviación mínima o adenoma maligno, que hoy se consideran la misma entidad y una forma muy bien diferenciada del adenocarcinoma mucoso gástrico. Representa entre el 1-3 % de los adenocarcinomas de cérvix, suele darse en mujeres de 42 años de edad, con manifestación clínica de sangrado vaginal o secreción mucosa. Macroscópicamente son tumores grandes con cérvix indurado («tipo barril») que al corte desprenden sangre o moco. Algunos casos se han asociado al síndrome de Peutz-Jeghers, y la mutación del gen *STK11* asociada a este síndrome aparece en más de la mitad de los casos esporádicos.

Histológicamente el tumor está compuesto por glándulas de tamaño variable anguladas y quísticas, con algún área sólida o pequeñas papilas que pueden fusionarse y forman un patrón cribiforme. El epitelio glandular, poco atípico, está compuesto por una sola capa de células columnares con citoplasma voluminoso claro o eosinófilo, membranas celulares discernibles y núcleo uniforme basal con nucléolo no destacable y presencia de mitosis (Figs. 3.3-47 y 3.3-48). Suelen presentar una reacción desmoplásica o edematosa del estroma circundante aunque esta característica no siempre se muestra. La característica más importante para valorar el carácter maligno de este tumor es la disposición irregular y azarosa de las glándulas, que superan en su infiltración el nivel histológico de las glándulas normales (7 mm).



◀ Figura 3.3-47. Adenocarcinoma gástrico. Panorámica con infiltración profunda de la pared cervical.

► **Figura 3.3-48.** Adenocarcinoma gástrico.



Este tumor suele ser negativo para p16 o focal y débilmente positivo, su índice de proliferación (Ki67) es bajo, pero muestra positividad para marcadores de diferenciación de la mucosa pilórica, como son HIK1083 (75 % de los casos) y MUC6 (65 % de los casos) y un 40% presenta mutaciones de p53.

Por último, hay que destacar que esta variedad tiene peor pronóstico (30% de supervivencia a los 5 años) que el tipo usual (74% supervivencia a los 5 años).

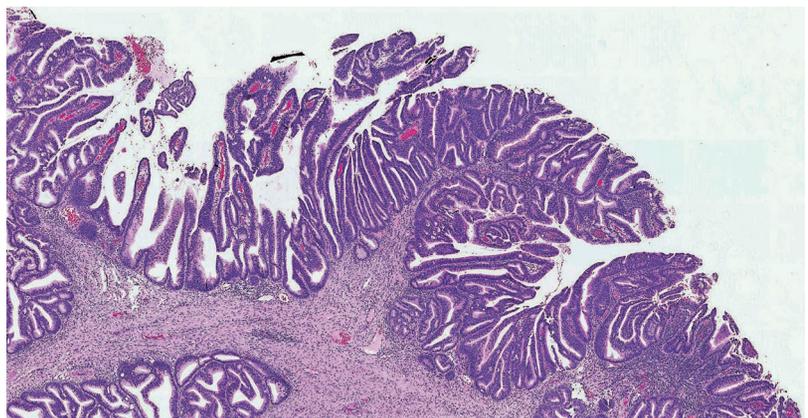
Adenocarcinoma mucoso de tipo células en anillo de sello

Este es un tumor poco frecuente, compuesto de forma focal (forma parte de un adenocarcinoma pobremente diferenciado) o difusa por células en anillo de sello: citoplasma amplio cargado de moco que desplaza el núcleo hacia la periferia celular. Pueden ser positivos o no para p16.

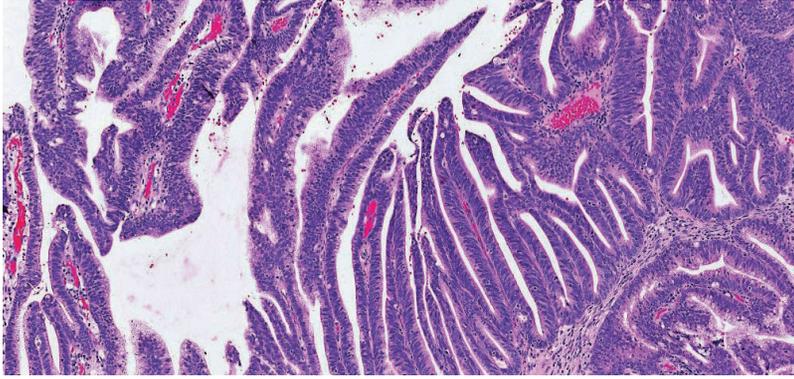
Adenocarcinoma villoglandular

Esta poco frecuente variedad representa del 3-6 % de los adenocarcinomas cervicales y presenta un patrón bien diferenciado, exofítico con vellosidades y estructuras papilaroides que recuerdan al adenoma vellosito colónico. Se da, típicamente, en mujeres más jóvenes (35 años de edad) que el tipo usual y se ha relacionado con la toma de anticonceptivos orales.

Suelen ser tumores exofíticos, friables y polipoides en las piezas quirúrgicas. El examen histológico presenta las áreas superficiales con múltiples papilas de distinto grosor, tapizadas por células columnares endocervicales altas, con pseudoestratificación, citoplasma con escaso moco o sin él y mitosis. Los ejes conjuntivos de las papilas, que pueden tener distinto grosor, contienen un estroma fibroso fusiforme, que a veces presenta inflamación aguda y crónica (Figs. 3.3-49 y 3.3-50). Cuando presenta componente infiltrante del estroma subyacente se observan glándulas ramificadas separadas por estroma celular desmoplásico, mixoide o edematoso, y no superan en la mayoría de los casos el tercio superior de la pared cervical.



► **Figura 3.3-49.** Adenocarcinoma villoglandular. Panorámica. Vellosidades en superficie y componente infiltrante subyacente.



◀ **Figura 3.3-50.** Adenocarcinoma villoglandular. Vellosidades con pseudoestratificación y atipia con reducción del contenido mucoso.

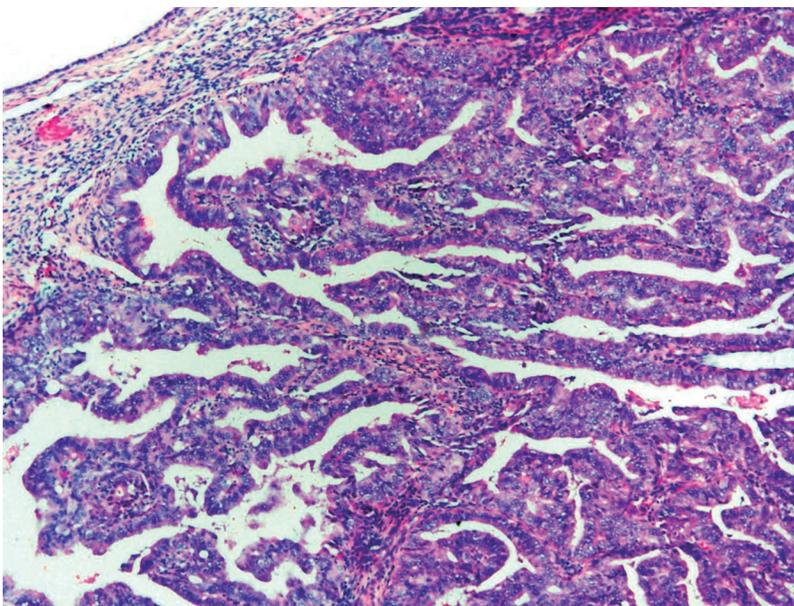
Aunque pueda tener componente infiltrante superficial, el pronóstico es muy bueno con muy pocos casos de metástasis ganglionares. En casos de componente superficial, ausencia de invasión linfovascular y grado histológico bien diferenciado, se recomienda tratamiento conservador.

Adenocarcinoma endometriode

Este tumor se encuentra en el 5% de los adenocarcinomas cervicales y tiene las mismas características histopatológicas que el primario de endometrio. Se cree que se origina de metaplasia tuboendometrial del cérvix o desde focos de endometriosis. Su manifestación clínica es similar a la del tipo usual y, en muchas ocasiones, se confunde histológicamente con él y se requiere para su diagnóstico que presente escaso citoplasma eosinofílico sin moco intracelular (Fig. 3.3-51). Más raro aún es el subtipo denominado *adenocarcinoma endometriode de desviación mínima* que, por extensión, presenta una arquitectura similar al de tipo gástrico (de desviación mínima) anteriormente expuesto, pero con una citología de tipo endometriode con presencia de cilios. Algunos estudios sugieren un mejor pronóstico que el de tipo usual. El diagnóstico diferencial debe realizarse con un carcinoma endometriode primario que afecta el endocérvix, comentado anteriormente en el [subapartado Adenocarcinoma endocervical de tipo usual](#).

Carcinoma de células claras

Esta es otra variedad poco frecuente de adenocarcinoma cervical que puede darse en el 2-4% de los casos. Su incidencia muestra un pico bimodal. Inicialmente se había descrito en mujeres jóvenes cuyas

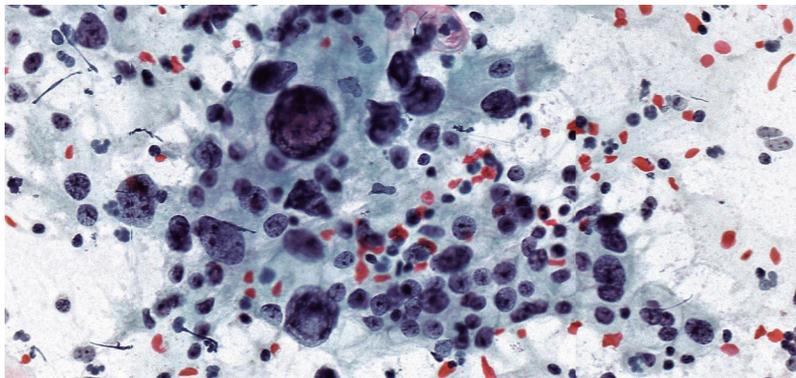


◀ **Figura 3.3-51.** Adenocarcinoma endometriode.

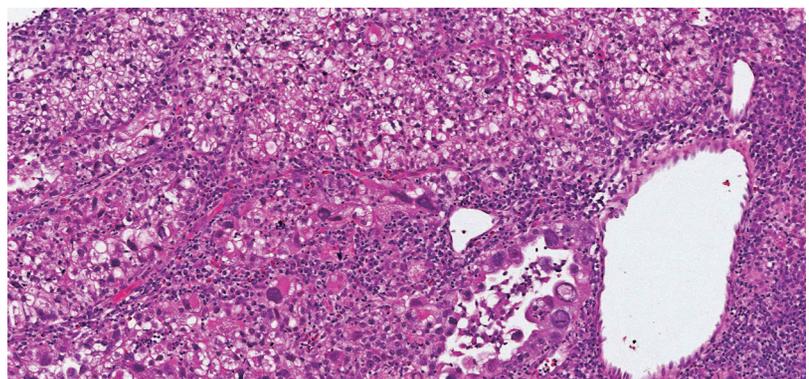
madres habían sido tratadas con dietilestilbestrol durante el embarazo, y se trataba de tumores de localización exocervical; el segundo pico se da en mujeres posmenopáusicas, y su localización es endocervical. Este comportamiento bimodal se sigue dando en la actualidad aunque la exposición al dietilestilbestrol ha desaparecido, y es mucho más frecuente en el grupo de mujeres posmenopáusicas. Es histológicamente similar a los que se presentan en el endometrio y ovario, con patrones papilar, túbulo-quísticos y sólidos. Sus células son de citoplasma claro por acúmulo de glucógeno, o granular eosinófilo con núcleos excéntricos que se proyectan en la luz y parecen desbordar el límite de la membrana celular (células en tachuela; en inglés, *hobnail cell*) y presenta escasas mitosis aunque focalmente puede presentar gran pleomorfismo (Figs. 3.3-52 y 3.3-53). De manera similar a los encontrados en el endometrio y ovario, presenta positividad para el factor nuclear hepatocitario 1 β (HNF-1 β) y para napsina A, y es negativo para receptores hormonales, CEA y p63. Aunque no suele relacionarse con el VPH, sí presenta una tinción positiva de focal a difusa para p16. Se ha descrito en el grupo de pacientes posmenopáusicas una sobreexpresión de EGFR (75 % de los casos) y de HER2/NEU (25 % de los casos) junto con activación de la vía PI3K-AKT en la mitad de los casos. La supervivencia a 10 años es del 57 %, y llega al 90% en los estadios I.

Carcinoma seroso

Este tumor es histológicamente similar al encontrado en el endometrio y ovario y se da en un 3 % del total de casos de adenocarcinomas cervicales. Su diagnóstico se basa en el reconocimiento de sus características histopatológicas y la exclusión de un origen metastásico. Al igual que el carcinoma de células claras, tiene un pico bimodal de edad de presentación, y es el del grupo de edad más joven relacionado con el VPH y el de las pacientes mayores con mutaciones de p53. Histológicamente muestra una estructura papilar compleja o grandes formaciones glandulares con luces de tipo hendidura, de forma similar al carcinoma seroso intraepitelial endometrial, con gran pleomorfismo nuclear, abundante mitosis, algunas de ellas atípicas, células en tachuela y, ocasionalmente, cuerpos de psamoma; aproximadamente, en la mitad de los casos se identifica un segundo componente, y el villoglandular es el más frecuente. Suele ser positivo para p16



◀ Figura 3.3-52. Adenocarcinoma de célula claras. Citología cervicovaginal.



▶ Figura 3.3-53. Adenocarcinoma de células claras.

en el grupo de mujeres jóvenes, y para p53 en el grupo de mujeres mayores; en ocasiones es positivo para CEA, a diferencia de su contrapartida endometrial. La supervivencia a 5 años es de un 60%.

Carcinoma mesonéfrico

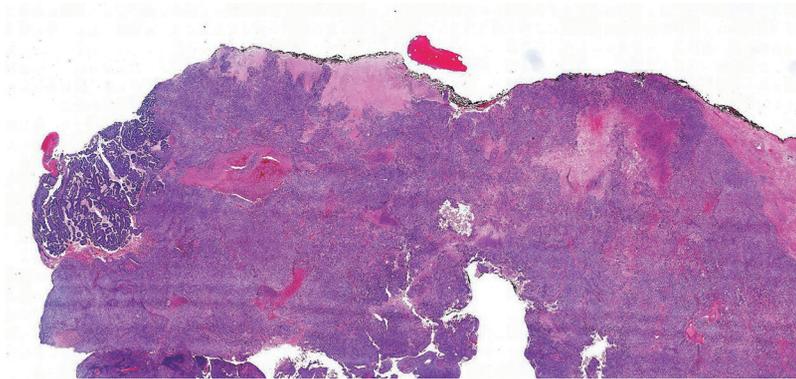
Originado de los restos mesonéfricos cervicales situados en las porciones laterales del cérvix, este rarísimo tumor no está asociado con el VPH. Puede presentar distintos patrones arquitecturales: túbulo-glandular con células no mucosas y contenido eosinofílico en la luz, restiforme con hendiduras glandulares ramificadas, sólido, papilar, ductal o de células fusiformes. Es frecuentemente positivo para citoqueratinas de bajo peso molecular, calretinina, vimentina, EMA y para CD10 (apical y luminal); ocasionalmente es positivo para PAX8, TTF1 y p16, y negativo para CEA y receptores hormonales. Estudios recientes describen mutaciones de *KRAS* en el 81 % de los casos y en el 62 % para genes del grupo de *ARID1A*. De las pocas series descritas parece tener un mejor comportamiento que el resto de adenocarcinomas a igual estadio clínico.

OTROS TUMORES EPITELIALES DE CÉRVIX

Carcinoma adenoescamoso

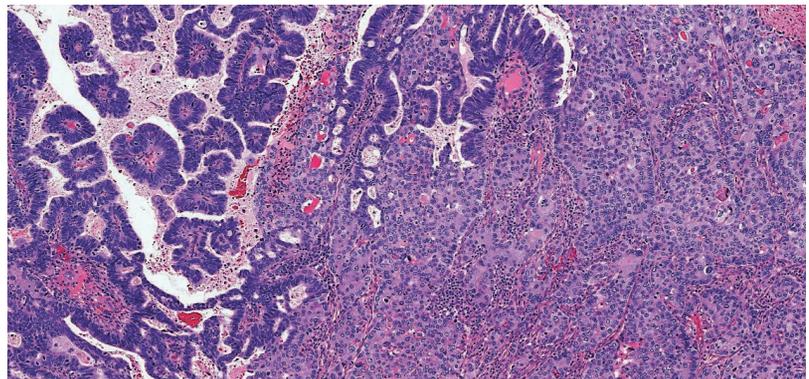
Se define este tumor como aquel en el que se puede diferenciar claramente un componente glandular y escamoso en el examen histopatológico convencional sin la ayuda de técnicas especiales (Figs. 3.3-54, 3.3-55 y 3.3-56). Representa el 4% de todos los carcinomas cervicales, está relacionado con el VPH y pierde la expresión de *ARID1A*. Histológicamente se observa una mezcla de los dos componentes, y es el glandular más frecuentemente del tipo endocervical, con menos casos de tipo mucoso o de células en anillo de sello. Se ha descrito una variante de células claras en la que los citoplasmas claros de las células escamosas tienen abundante glucógeno.

Hay que tener en cuenta que algunos carcinomas escamosos pueden presentar un componente con diferenciación mucosa focal, hallazgo insuficiente para llamarlos adenoescamosos. En algunos textos, los

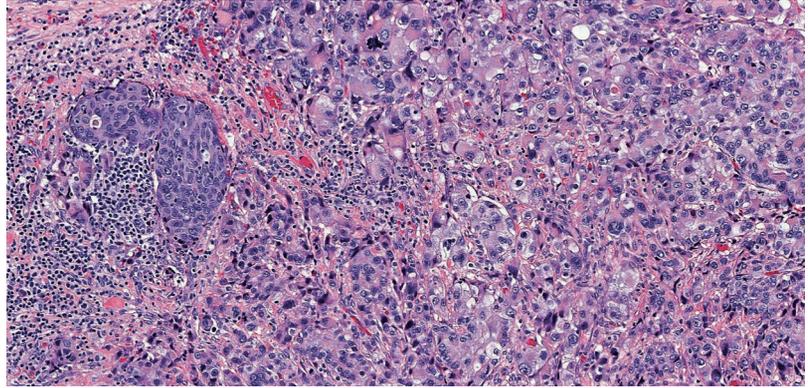


◀ Figura 3.3-54. Adenocarcinoma adenoescamoso. Panorámica.

▶ Figura 3.3-55. Adenocarcinoma adenoescamoso. Componente glandular a la izquierda y escamoso pobremente diferenciado a la derecha de la imagen.



► **Figura 3.3-56.** Adenocarcinoma adenoescamoso. Componente glandular a la izquierda y escamoso pobremente diferenciado a la derecha de la imagen.



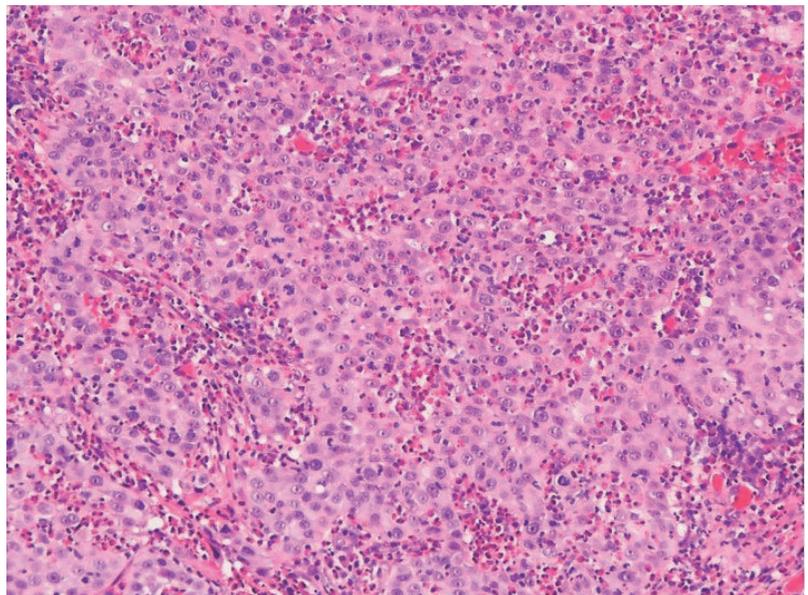
carcinomas que presentan componentes escamosos, mucoide y de células intermedias, aparecen bajo la denominación de *carcinoma mucoepidermoide*, término que no aparece recogido en la clasificación de la OMS de 2014 como una entidad independiente y que presenta una traslocación t(11;19) con la fusión de los genes *CRTC1-MAML2* que no se encuentra en el carcinoma adenoescamoso, por lo que algunos autores lo consideran como un tipo tumoral genuino, parecido a los de la glándula salival. Sin embargo, otros ponen en entredicho la singularidad de este tipo tumoral.

El comportamiento de este tipo tumoral parece controvertido. Algunos estudios encuentran un peor pronóstico que el resto de adenocarcinomas cuando se trata de estadios II-IV de la clasificación FIGO, no así en el estadio I. Sin embargo, esto no se ha corroborado en otras series publicadas.

Carcinoma de células vidriosas (glassy o esmeriladas)

De todos los carcinomas de cérvix, el de células vidriosas supone el 1-2% y se da en mujeres más jóvenes que el resto de los carcinomas y adenocarcinomas. Tiene un crecimiento rápido, suele presentar masas grandes, se acompaña frecuentemente de metástasis en el momento del diagnóstico y está muy relacionado con el VPH 18.

Es una forma pobremente diferenciada de carcinoma adenoescamoso, que se caracteriza por estar compuesto por unas células de membrana celular bien definida, citoplasma vidrioso o esmerilado eosinófilo con núcleos grandes de nucléolo prominente. Una característica de este tumor es el importante componente inflamatorio de polimorfonucleares eosinófilos y células plasmáticas (Fig. 3.3-57) en el estroma

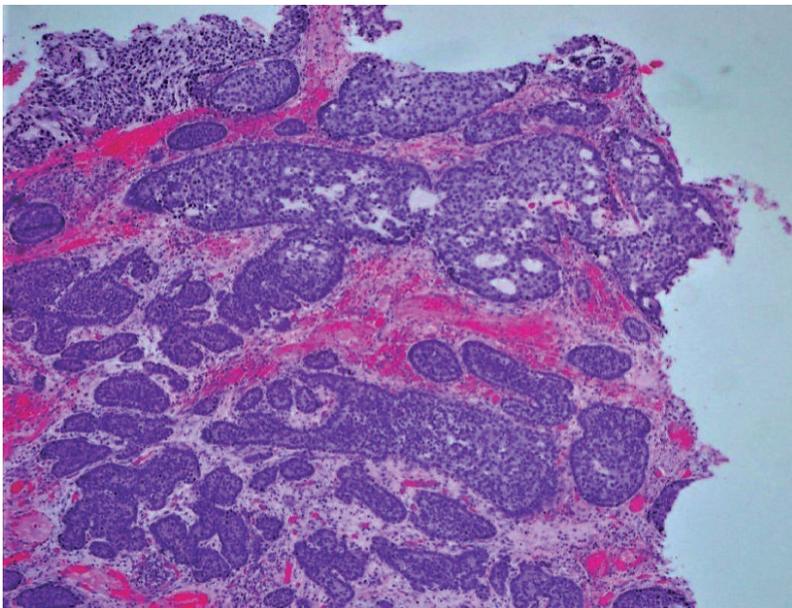


► **Figura 3.3-57.** Carcinoma de células vidriosas (*glassy cell carcinoma*).

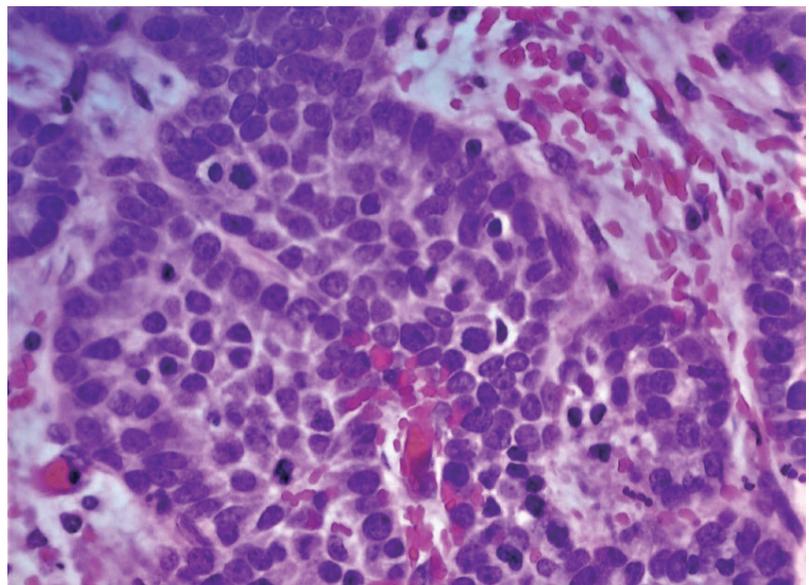
que rodea los nidos tumorales. Sus células son positivas para un marcador de material mucoide como es el MUC2. Su pronóstico parece incierto en comparación con otros tumores cervicales, ya que hay estudios que suponen peor pronóstico, mientras que otros no encuentran diferencias.

Carcinoma (epitelioma) basal adenoideo

También se le conoce como *epitelioma basal adenoideo* y representa menos del 1% de todos los cánceres cervicales. Se da en mujeres posmenopáusicas y, generalmente, es un hallazgo incidental en piezas quirúrgicas por otra patología o en pacientes intervenidas con conización por lesiones escamosas de alto grado. Parece originarse en las células basales y se relaciona con el VPH 16 y 33. Histológicamente está compuesto por nidos o nódulos redondeados, bien diferenciados, compuestos por células basaloideas similares a las que se dan en los carcinomas basocelulares cutáneos. Estos nidos infiltran de forma azarosa el estroma cervical sin producir desmoplasia y sí edema e infiltrado inflamatorio linfocitario; en ocasiones muestra necrosis central o presenta diferenciación glandular o escamosa, y el número de mitosis es escaso (Figs. 3.3-58 y 3.3-59). Su comportamiento es benigno, sin metástasis ganglionares, recidivas ni extensión



◀ **Figura 3.3-58.** Carcinoma (epitelioma) basal adenoideo. Nidos redondeados infiltrantes con empalizada periférica.



▶ **Figura 3.3-59.** Carcinoma (epitelioma) basal adenoideo. Nidos redondeados infiltrante con empalizada periférica y mitosis.

a distancia, por lo que se tratan de forma conservadora. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la hiperplasia de células basales adenoidea y con el carcinoma adenoide quístico.

Carcinoma adenoide quístico

Este raro tumor recuerda su contrapartida de glándula salival. Suele presentarse macroscópicamente como una gran masa tumoral, a veces polipoide y exofítica. Microscópicamente está compuesta de células basaloides moderadamente atípicas que forman nidos, cordones, cribas, trabéculas y áreas sólidas. En la forma cribiforme, típicamente contiene material eosinofílico de membrana basal y secreción eosinofílica o mucoide en las luces de la criba. Produce reacción desmoplásica y es un tumor muy agresivo.

Carcinoma indiferenciado

Se denomina *carcinoma indiferenciado* a aquel que está compuesto por áreas en sábana de células que no muestran ni diferenciación escamosa ni glandular. Hay que descartar carcinomas escamosos pobremente diferenciados que son p63 positivos o tumores neuroendocrinos que marcan con marcadores propios; la p16 sirve para diferenciarlos de los metastásicos.

Tumores neuroendocrinos

Tumores neuroendocrinos de bajo grado

Dentro de los tumores neuroendocrinos de bajo grado hay que diferenciar dos tipos: el tumor carcinoide típico y el tumor carcinoide atípico. Sus características se describen a continuación.

Tumor carcinoide típico

También llamado *tumor neuroendocrino de bajo grado*, grado 1; es el menos frecuente de los tumores neuroendocrinos, tiene aspecto organoide y está compuesto por islotes, trabéculas o nidos de células con abundante citoplasma, núcleo pequeño y regular con cromatina en grumos y nucléolo evidente. Las mitosis no superan las 3 en 10 campos de gran aumento.

Tumor carcinoide atípico

Se diferencia del tipo anterior en que tiene mayor grado de atipia nuclear, más de 3 mitosis y menos de 10 por 10 campos de gran aumento y porque, generalmente, presenta necrosis de tipo comedo. En este tipo de patología no se aplica la cuantificación del Ki67 para su clasificación, como se recomienda en los tumores neuroendocrinos del tubo digestivo.

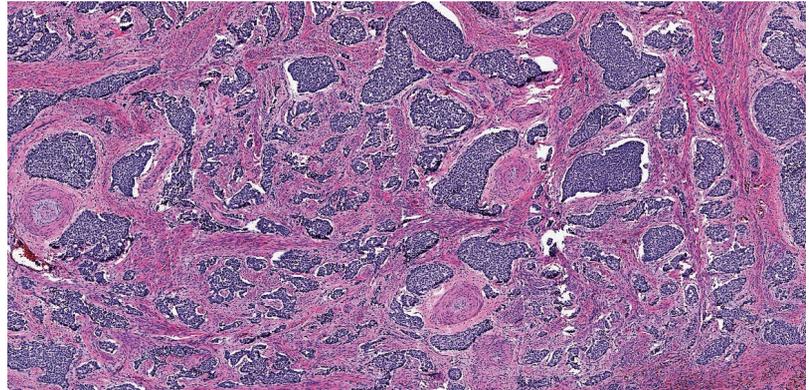
Carcinoma neuroendocrino de alto grado

Los carcinomas neuroendocrinos de alto grado son de dos tipos: carcinoma neuroendocrino de célula pequeña y carcinoma neuroendocrino de célula grande, que se describen a continuación.

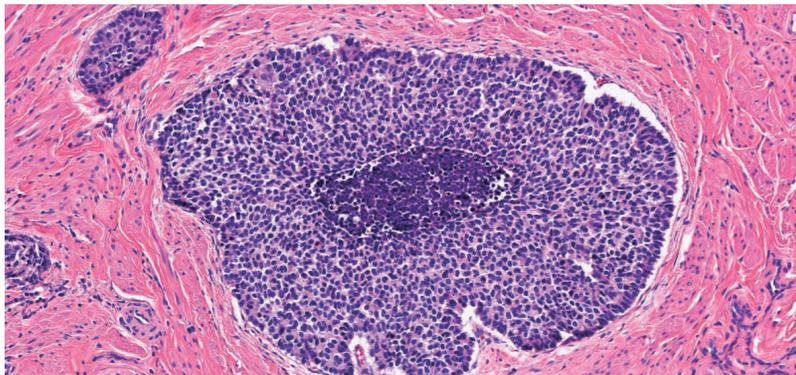
Carcinoma neuroendocrino de célula pequeña

Es el tumor neuroendocrino del cérvix más frecuente y representa algo menos del 5% de los carcinomas. Las células son de pequeño tamaño, de forma redondeada o fusocelulares, con alta relación núcleo-citoplasma, núcleo hipercrómico sin nucléolo, con moldeamiento nuclear, artefacto de extensión, múlti-

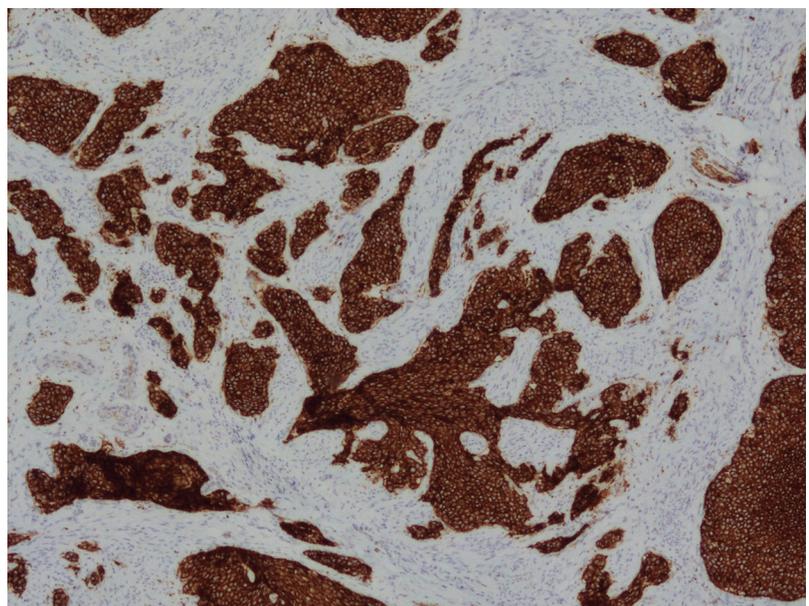
ples mitosis y figuras de apoptosis y necrosis (Figs. 3.3-60 y 3.3-61). Suele presentar invasión linfovascular. Expresa marcadores neuroendocrinos, como cromogranina, enolasa neuronal específica, sinaptofisina (Fig. 3.3-62) o CD56, y son estos dos últimos los más sensibles; además, es difusamente positivo para p16, hasta en un 87 % positivos para TTF1, y puede ser positivo para p63. Para el diagnóstico definitivo se exige la expresión de marcadores neuroendocrinos con una histología adecuada, lo que los diferencia de los carcinomas escamosos pobremente diferenciados, de los linfomas y de los tumores neuroectodérmicos primitivos. La determinación de VPH o de su marcador, p16, es un elemento siempre negativo en estos últimos. Es un tumor muy agresivo que produce metástasis y presenta una supervivencia a los 5 años del 30%.



► **Figura 3.3-60.** Carcinoma neuroendocrino de célula pequeña. Panorámica con patrón infiltrativo.



◀ **Figura 3.3-61.** Carcinoma neuroendocrino de célula pequeña. Nido con necrosis central.



► **Figura 3.3-62.** Carcinoma neuroendocrino de célula pequeña. Positividad para sinaptofisina.

Carcinoma neuroendocrino de célula grande

Es el segundo tumor neuroendocrino cervical más frecuente y llega al 0,6% de todos los carcinomas. Al igual que el tipo anterior, se suele dar en pacientes jóvenes (edad media de 37 años). Comparte con el de célula pequeña muchas características y se diferencia de él en que las células tienen un citoplasma más amplio, nucléolo evidente y áreas más extensas de necrosis geográfica. Su pronóstico es igualmente malo.

CLASIFICACIÓN MOLECULAR Y ASPECTOS MOLECULARES DEL CÁNCER DE CÉRVIX

Uno de los primeros estudios en los que se ha utilizado las modernas estrategias de secuenciación masiva para la caracterización molecular del cáncer de cérvix fue publicado en año 2014 por el grupo de Ojesina et al (2014). Con una muestra de 115 carcinomas de cérvix (79 carcinomas escamosos, 24 adenocarcinomas y 12 de otras categorías) y su contrapartida de tejido sano, se secuenciaron cerca de 200.000 exones en ambas muestras. En los carcinomas escamosos se encontraron mutaciones en *EP300* (16%), *FBXW7* (15%), *PIK3CA* (14%), *TP53* (9%), *HLA-B* (9%), *E322K* de *MAPK1* (8%), *PTEN* (6%), *ERBB2* (5%), *STK11* (4%) y *NFE2L2* (4%), y son de nueva descripción las de *FBXW7*, *MAPK1*, *HLA-B*, *EP300*, *NFE2L2* y *ELF3*.

Los carcinomas escamosos tuvieron una mayor tasa de mutaciones somáticas en los dinucleótidos TpC que en los adenocarcinomas. Se observó, igualmente, una mayor expresión génica de los locus de integración en aquellos carcinomas que sí la presentaban en comparación con aquellos tumores que carecían de ella, hallazgo que corrobora la importancia de la integración viral como activador y/o inductor de la carcinogénesis cervical tanto en lesiones infiltrantes como en lesiones precursoras. Tres de las seis mutaciones de *ERBB2* (*S310F*, *S310Y* y *V842I*) con dianas terapéuticas en cáncer de pulmón y de mama. En adenocarcinomas se encontraron mutaciones de *PIK3CA* (16%), *ELF3* (13%) relacionados con *ERBB2*, en *CFBF* (8%) y *KRAS* (8%). En conjunto, se encuentran mutaciones recurrentes en el gen *MAKP1* en carcinomas escamosos que hasta entonces no se habían descrito, y se encuentran evidencias de potencial activación de *ERBB2*, ya sea por mutaciones, amplificaciones o alteraciones debidas a la integración viral en determinados locus. En ambos casos, estas alteraciones son susceptibles de ser tratadas con inhibidores de estos genes en ensayos clínicos.

En un estudio parecido al anterior, Xiang et al (2018) detectaron mutaciones somáticas de *ERBB2* en el 3,15% de las pacientes. La tasa de mutación *ERBB2* fue significativamente mayor en adenocarcinoma (4,52%), carcinoma adenoescamoso (7,59%) y carcinoma neuroendocrino (10,34%) que en el carcinoma escamoso (2,14%). Además, el 18,75% de los pacientes portadores de mutaciones *ERBB2* concomitantemente albergaban mutaciones *PIK3CA* o *KRAS*. Los pacientes con carcinomas con mutación en *ERBB2* tendían a tener un peor pronóstico que aquellos mutados en *PIK3CA*, pero con un mejor pronóstico que aquellos mutados con *KRAS*.

En el estudio de Spaans et al (2018) se analizaron 137 tumores, de los cuales el 48% presentaron 95 mutaciones. *PIK3CA* fue el gen mutado con mayor frecuencia (24%), seguido de *FBXW7* (7%), *CTNNB1* (6%) y *PTEN* (6%). En los carcinomas escamosos se detectaron con mayor frecuencia mutaciones múltiples por muestra, más *PIK3CA* y *CTNNB1* en comparación con los adenocarcinomas. Las mutaciones *PIK3CA* se asociaron con positividad para VPH 16 y para el VPH 52, mutaciones *CDKN2A* y, curiosamente, mutaciones de *PTEN*, con negatividad para VPH. Esta recurrencia en las mutaciones de la vía *PIK3CA* ha conducido a ensayos clínicos bastante alentadores en pacientes con enfermedad metastásica portadoras de esta mutación.

Pero parece que ha sido el proyecto *Cancer Genome Atlas Research Network*, publicado en 2017, es el que ha realizado el trabajo más completo para la caracterización molecular del cáncer de cérvix hasta el momento. En un trabajo colaborativo se analizaron 192 piezas tumorales y su contrapartida de sangre periférica. En estos estudios se realizan análisis de secuenciación completa de los exones,

estudios de metilación, de microARN y de proteínas. Se identificaron mutaciones hasta el momento no descritas en *SHKBP1*, *ERBB3*, *CASP8*, *HLA-A* y *TGFBR2* y se confirmaron las ya conocidas de *PIK3CA*, *EP300*, *FBXW7*, *HLA-B*, *PTEN*, *NFE2L2*, *ARID1A*, *KRAS* y *MAPK1*. Se describieron nuevos fenómenos de amplificación génica no descritos anteriormente e identificados en 7p11.2 (*EGFR*, 17%), 9p24.1 (*CD274*, *PDCD1LG2*, 21%), 13q22.1 (*KLF5*, 18%) y 16p13.13 (*BCAR4*, 20%) y se confirmaron los que ocurrieron en 3q26.31 (*TERC*, *MECOM*, 78%), 3q28 (*TP63*, 77%), 8q24.21 (*MYC*, *PVT1*, 42%), 11q22.1 (*YAP1*, *BIRC2*, *BIRC3*, 17%) y 17q12 (*ERBB2*, 17%). Igualmente se describen nuevas deleciones en 3p24.1 (*TGFBR2*, 36%) y 18q21.2 (*SMAD4*, 28%), junto a otras previamente identificadas en 4q35.2 (*FAT1*, 36%) y 10q23.31 (*PTEN*, 31%). Se detectó un área con altas alteraciones en el número de copias, principalmente en carcinomas escamosos que propiciaban amplificaciones de 11q22 (*YAP1*, *BIRC2*, *BIRC3*) y 7p11.2 (*EGFR*), mientras que el grupo que contiene bajas variaciones en el número de copias incluía principalmente a los adenocarcinomas y se dio en tumores con deleciones en *TGFBR2* y *SMAD4*, y ganancias en *ERBB2* y *KLF5*. Un hecho relevante para ambos grupos es que tenían amplificaciones en las que estaban involucrados los genes *CD274* (*PD-L1*) y *PDCD1LG2* (*PD-L2*), que correlacionaron significativamente con expresión de dos genes clave en la respuesta inmunitaria citolítica, como son granzima A y perforin 18, que confirman los hallazgos ya realizados en algunas series de tumores, lo que supone un gran potencial para la aplicación de estrategias inmunoterapéuticas para un subconjunto de cánceres de cuello uterino (CCU).

Por último, se han encontrado reordenamientos que tienen como resultado la fusión del exón 1 del gen *ZC3H7A* al último exón del gen *BRCAR4*, lo que provoca una duplicación en tándem y una ganancia en el número de copias de *BRCAR4* en el cromosoma 16p13.13. Esta alteración constituye una diana terapéutica con fármacos ya conocidos en el tratamiento del cáncer de mama, como es el lapatinib.

La integración de todos los hallazgos del estudio (variaciones en el número de copias, metilación, mRNA [ácido ribonucleico mensajero; del inglés, *messenger ribonucleic acid*], microRNA dio como resultado la conformación de tres grupos, y las mutaciones se asociaron a ellos de forma significativa, dando lugar a mutaciones de *KRAS*, *ERBB3* y *HLA-A* con distinta distribución:

- Un grupo de tumores escamosos con una sobreexpresión de genes de la familia de las queratinas (*keratin high*), donde se dan mutaciones de *ERBB3* y *HLA-A*. Además, se encuentran sobreexpresados los genes *ARID1A*, *NFE2L2*, *SPPR3*, *SPPR1*, *ADH7*, *TMPRSS11D* y *SPPR2* con diferencias significativas frente a los siguientes grupos.
- Otro grupo de tumores escamosos con una disminución de genes de la familia de las queratinas (*keratin low*), donde se dan mutaciones de *KRAS*, *ERBB3* y *HLA-A*.
- Y un tercero que se corresponde con los adenocarcinomas, donde se dan mutaciones de *KRAS*, *ERBB3* y sobreexpresión de *FUT6* significativamente superior a los grupos anteriores.

Hay un dato muy interesante relacionado con los carcinomas negativos para VPH, caracterizados por mutaciones en *KRAS*, *ARID1A* y *PTEN*. Las proteínas de *PTEN* y, potencialmente, las de *ARID1A* son las que pudieran servir como dianas terapéuticas. Es importante destacar que más del 70% de los cánceres de cuello uterino presentaron alteraciones genómicas en una o ambas vías de señalización de *PI3K-MAPK* y *TGFβ* que podrían servir para tratamientos dirigidos a la inactivación de estas vías.



PUNTOS CLAVE

- Teniendo en cuenta la prevalencia mundial, el carcinoma de cérvix es el segundo cáncer más frecuente en la mujer. El establecimiento de los programas de cribado ha tenido un gran impacto en la detección de las lesiones precursoras, como se ha detallado en este tema. No obstante, el cáncer infiltrante sigue siendo un problema clínico que requiere, en primer lugar, un manejo clínico inicial adecuado y un diagnóstico anatomopatológico preciso. Para ello se siguen las clasificaciones actuales (estudio LAST para las lesiones iniciales y microinvasivas) y la clasificación de la OMS de 2014.
- El carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma son los dos grandes grupos. El primero de ellos es el más prevalente. En el segundo se ha incrementado de forma progresiva la detección y el diagnóstico. Existen variedades de especial agresividad, poco frecuente, pero en general, el pronóstico depende de variables clínicas y patológicas clásicas (tamaño del tumor, invasión vascular, grado de diferenciación según algunos estudios, infiltración del estroma cervical y otros).
- La relación del carcinoma de cérvix con la infección de VPH desempeña un papel fundamental en la carcinogénesis, así como en las alteraciones moleculares de los tumores. Estas alteraciones están recibiendo en los últimos años especial atención, ya que utilizan tecnologías de análisis molecular muy potentes y están poniendo de manifiesto rutas y alteraciones moleculares que pueden ser dianas terapéuticas, y que, en estudios recientes, se presentan muy prometedoras.



BIBLIOGRAFÍA

- Albores-Saavedra J, Gersell D, Gilks CB, Henson DE, Lindberg G, Santiago H. Terminology of endocrine tumors of the uterine cervix: results of a workshop sponsored by the College of American Pathologists and the National Cancer Institute. *Arch Pathol Lab Med.* 1997;121:34-9.
- Bumrunghai S, Munjal K, Nandekar S et al. Epidermal growth factor receptor pathway mutation and expression profiles in cervical squamous cell carcinoma: therapeutic implications. *J Transl Med.* 2015;13:244.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature.* 2017;543:378-84.
- Chen JL, Cheng JC, Kuo SH, Chen CA, Lin MC, Huang CY. Outcome analysis of cervical adenosquamous carcinoma compared with adenocarcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(10):1158-66.
- Clement PB, Young RH, Keh P, Ostör AG, Scully RE. Malignant mesonephric neoplasms of the uterine cervix. A report of eight cases, including four with a malignant spindle cell component. *Am J Surg Pathol.* 1995;19:1158-71.
- Cusano E, Myers V, Samant R et al. Prognostic Significance of Lymphovascular Space Invasion in the Absence of Lymph Node Metastases in Early-Stage Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28:890-94.
- Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT 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;136:1266-97.
- Embry JR, Kelly MG, Post MD, Spillman MA. Large cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: prognostic factors and survival advantage with platinum chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2011;120:444-8.
- Falcón O, García R, Lubrano A, Morín JC, Andújar M. Successful term delivery following conservative management for villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix: A case report. *Gynecol Oncol.* 2006;101:168-71.
- Farley JH, Hickey KW, Carlson JW, Rose GS, Kost ER, Harrison TA. Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advanced-stage, but not early-stage, cervical carcinoma. *Cancer.* 2003;97:2196-202.
- Fujiwara H, Mitchell MF, Arseneau J, Hale RJ, Wright TC Jr. Clear cell adenosquamous carcinoma of the cervix. An aggressive tumor associated with human papillomavirus-18. *Cancer.* 1995;76:1591-600.
- Gilks CB, Young RH, Gersell DJ, Clement PB. Large cell neuroendocrine [corrected] carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 12 cases. *Am J Surg Pathol.* 1997;21(8):905-14.

- Grayson W, Cooper K. A reappraisal of "basaloid carcinoma" of the cervix, and the differential diagnosis of basaloid cervical neoplasms. *Adv Anat Pathol.* 2002;9:290-300.
- Guitarte C, Alagkiozidis I, Mize B, Stevens E, Salame G, Lee YC. Glassy cell carcinoma of the cervix: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2014;133:186-91.
- Hasegawa K, Nagao S, Yasuda M, Millan D, Viswanathan AN, Glasspool RM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the uterine corpus and cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24:S90-5.
- Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:252-58.
- Hou MM, Liu X, Wheler J et al. Targeted PI3K/AKT/mTOR therapy for metastatic carcinomas of the cervix: A phase I clinical experience. *Oncotarget.* 2014;5:11168-79.
- Howitt BE, Nucci MR. Mesonephric proliferations of the female genital tract. *Pathology.* 2018;50(2):141-150.
- Howitt BE, Sun HH, Roemer MG, Kelley A, Chapuy B, Aviki E. Genetic Basis for PD-L1 Expression in Squamous Cell Carcinomas of the Cervix and Vulva. *JAMA Oncol.* 2016;2:518-22.
- Jones MW, Silverberg SG, Kurman RJ. Well-differentiated villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: a clinicopathological study of 24 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1993;12:1-7.
- Kerdran O, Cornélius A, Farine MO, Boulanger L, Wacrenier A. Adenoid basal hyperplasia of the uterine cervix: a lesion of reserve cell type, distinct from adenoid basal carcinoma. *Hum Pathol.* 2012;43:2255-65.
- Koenig C, Turnicky RP, Kankam CF, Tavassoli FA. Papillary squamotransitional cell carcinoma of the cervix: a report of 32 cases. *Am J Surg Pathol.* 1997;21:915-21.
- Kojima A, Mikami Y, Sudo T et al. Gastric morphology and immunophenotype predict poor outcome in mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(5):664-72.
- Koyfman SA, Abidi A, Ravichandran P, Higgins SA, Azodi M. Adenoid cystic carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2005;99:477-80.
- Martorell MA, Julian JM, Calabuig C, García-García JA, Pérez-Vallés A. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126:1501-5.
- McCusker ME, Coté TR, Clegg LX, Tavassoli FJ. Endocrine tumors of the uterine cervix: incidence, demographics, and survival with comparison to squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2003;88:333-9.
- McIndoe WA, McLean MR, Jones RW, Mullins PR. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol.* 1984;64:451-58.
- Mezache L, Paniccia B, Nyinawabera A, Nuovo GJ. Enhanced expression of PD L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers. *Mod Pathol.* 2015;28:1594-602.
- Ojesina AI, Lichtenstein L, Freeman SS et al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas. *Nature.* 2014;506:371-5.
- Ostör AG. Early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol.* 2000;19:29-38.
- Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993;12:186-92.
- Parra-Herran C, Herfs M, Doria M, Crum CP, Nucci MR. Giant condyloma of the cervix: an uncommon entity associated with low-risk human papilloma virus infection. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:300-4.
- Reich O, Tamussino K, Lahousen M, Pickel H, Haas J, Winter R. Clear cell carcinoma of the uterine cervix: pathology and prognosis in surgically treated stage IB-IIb disease in women not exposed in utero to diethylstilbestrol. *Gynecol Oncol.* 2000;76:331-5.
- Reynolds EA, Tierney K, Keeney GL et al. Analysis of outcomes of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix by treatment type. *Obstet Gynecol.* 2010;116:1150-7.
- Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1969;105:386-93.
- Russell MJ, Fadare O. Adenoid basal lesions of the uterine cervix: evolving terminology and clinicopathological concepts. *Diagn Pathol.* 2006;1:18.
- Spaans VM, Nyoman Bayu Mahendra I, Purwoto G et al. The landscape of somatic mutations in Indonesian cervical cancer is predominated by the PI3K pathway. *Gynecol Oncol.* 2018;148:189-96.
- Spaans VM, Trietsch MD, Peters AA et al. Precise Classification of Cervical Carcinomas Combined with Somatic Mutation Profiling Contributes to Predicting Disease Outcome. *PLoS One.* 2015; 10(7):e0133670.
- Stoler M, Bergeron C, Colgan TJ et al. Squamous cell tumors and precursors. En: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editores. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4ª ed. Lyon: IARC; 2014. Pág. 172-82.
- Stolnicu S, Barsan I, Hoang L et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): A New Pathogenetic Classification for Invasive Adenocarcinomas of the Endocervix. *Am J Surg Pathol.* 2018;42:214-26.
- Tempfer CB, Tischoff I, Dogan A et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. *BMC Cancer.* 2018;18(1):530.

Tema 3: Clasificación histológica y molecular del cáncer de cérvix

- Togami S, Kasamatsu T, Sasajima Y et al. Serous adenocarcinoma of the uterine cervix: a clinicopathological study of 12 cases and a review of the literature. *Gynecol Obstet Invest* 2012;73:26-31.
- Tornesello ML, Annunziata C, Buonaguro L, Losito S, Gregg S, Buonaguro FM. TP53 and PIK3CA gene mutations in adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and high-grade intraepithelial neoplasia of the cervix. *J Transl Med*. 2014;12:255.
- Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M et al. p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2009;35:210-20.
- van Oortmarssen GJ, Habbema JDF. Epidemiologic evidence for age-dependent regression of pre-invasive cervical cancer. *Br J Cancer*. 1991;64:559-65.
- Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV Jr, Devesa S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer*. 2004;100:1035-44.
- Wheeler DT, Kurman RJ. The relationship of glands to thickwall blood vessels as a marker of invasion in endocervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2005;24:125-30.
- Wong WS, Ng CS, Lee CK. Verrucous carcinoma of the cervix. *Arch Gynecol Obstet*. 1990;247:47-51.
- Xiang L, Jiang W, Ye S et al. ERBB2 mutation: A promising target in non-squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2018;148:311-6.
- Zhou J, Wu SG, Sun JY et al. Clinicopathological features of small cell carcinoma of the uterine cervix in the surveillance, epidemiology, and end results database. *Oncotarget*. 2017;8(25):40425-40433.