

4^a Jornada de Actualización en Cáncer Ginecológico

Bilbao · 20 – 21 de mayo 2026

Organizado por
ASONMEC

PAPEL DE LA PATÓLOGA EN EL CÁNCER GINECOLÓGICO

Dra Leire Andrés-Servicio de Anatomía Patológica-Hospital
Universitario Cruces

Coordinación científica

Dr. Joan Manel Mañé

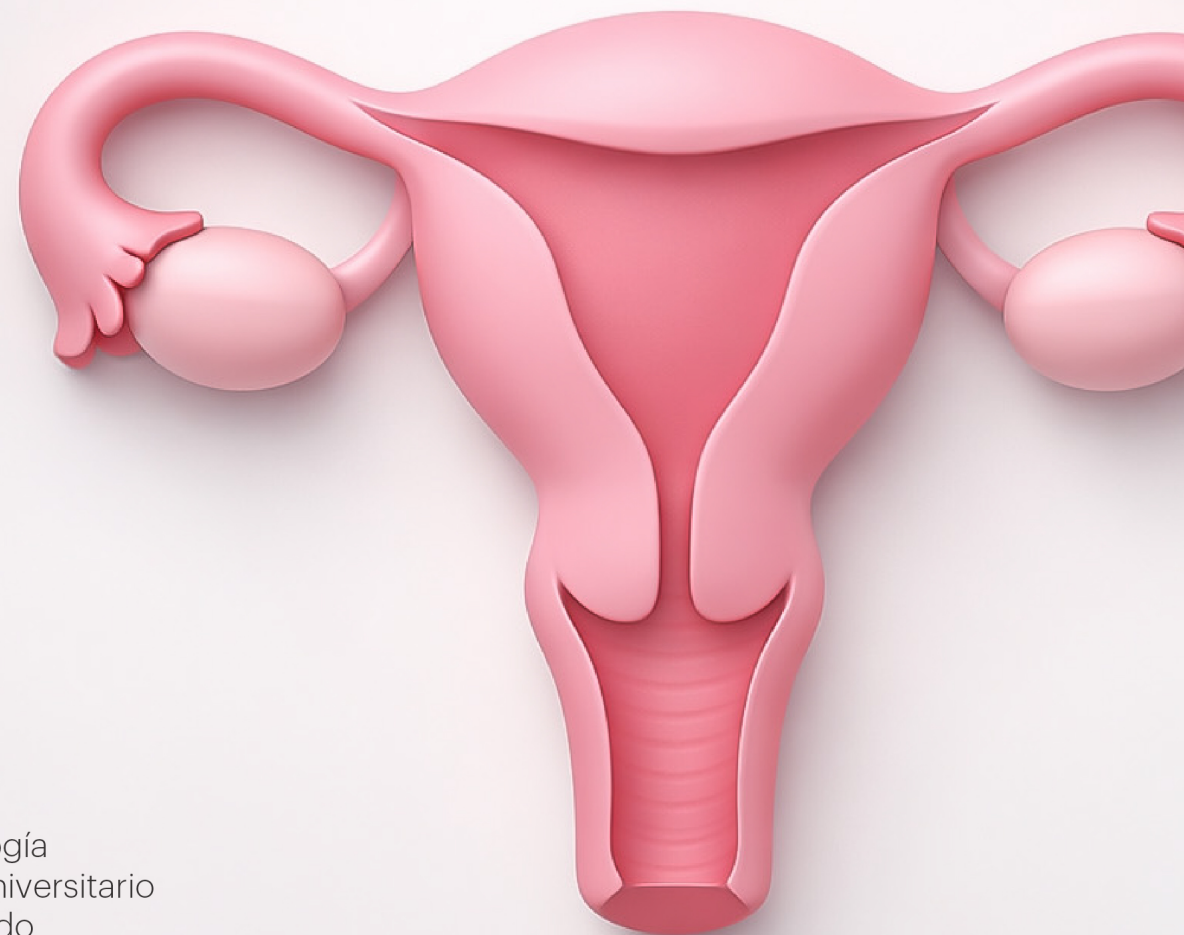
Servicio de Oncología
Médica Hospital Universitario
de Cruces, Barakaldo

Dra. Eluska Iruarrizaga

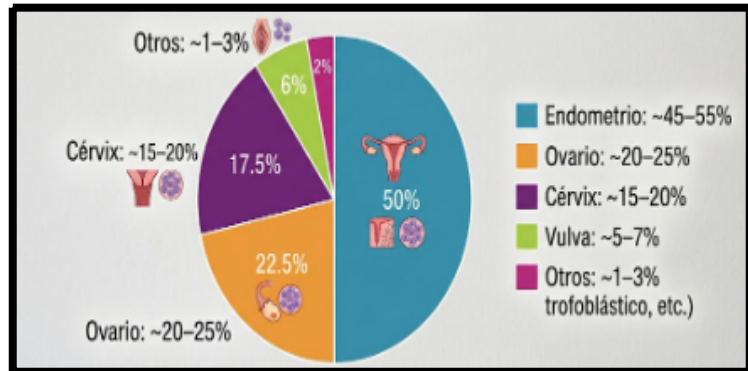
Servicio de Oncología
Médica Hospital Universitario
de Cruces, Barakaldo

Dra. Estibaliz Iza

Servicio de Oncología
Médica Hospital Universitario
de Cruces, Barakaldo



De la morfología a la medicina de precisión...



Rol de la patóloga **especializada** en cáncer ginecológico

1. Diagnóstico histológico
2. Biomarcadores predictivos y pronósticos
3. Informe patológico estandarizado
4. Identificar síndromes hereditarios (Lynch en endometrio).
5. Participación en el comité multidisciplinar
6. Valoración de la respuesta al tratamiento
7. Manejo de casos complejos
 1. Subtipos raros poco comunes con DD complejos
 2. Biopsias pequeñas: Limitaciones para biomarcadores



**COSAS COTIDIANAS DE LA VIDA
DE LA PATÓLOGA QUE NO SON
SENCILLAS PERO QUE TIENEN
IMPLICACIONES
PRONÓSTICAS/CONDICIONAN LA
ACTITUD TERAPÉUTICA**



Empezó sencillo, lo hemos ido complicando...



- Desarrollo de biomarcadores
- Definición de nuevos grupos pronósticos
- Avances en diagnóstico molecular
- Otros

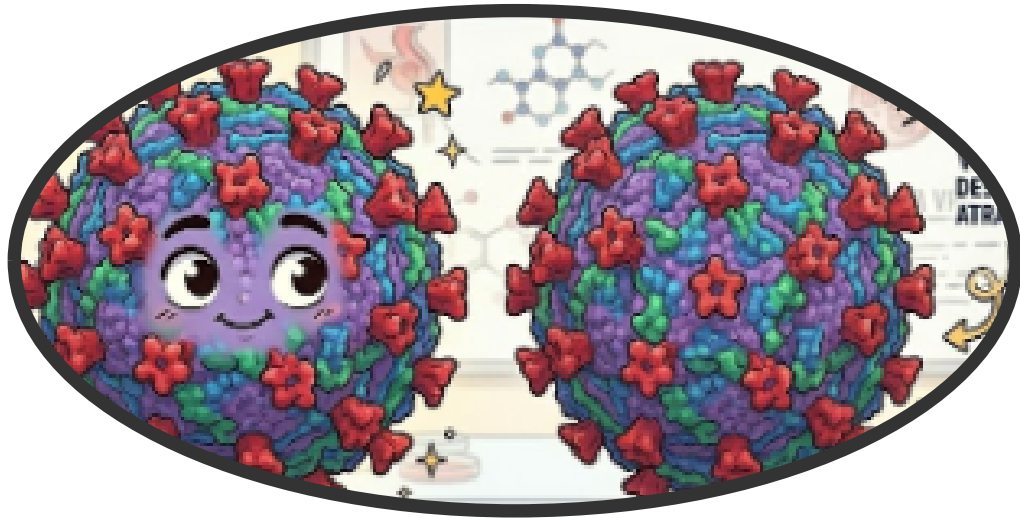


4ª Jornada de Actualización en Cáncer Ginecológico

Bilbao · 20 – 21 de mayo 2026



Distinción vías HPV y status p53



Por qué?

Pronóstico: Los tumores HPV-negativos y los p53abn tienen mayor recurrencia y peor supervivencia.

Tratamiento: Futuros protocolos contemplarán desescalada en HPV+ y terapias dirigidas en HPV-.

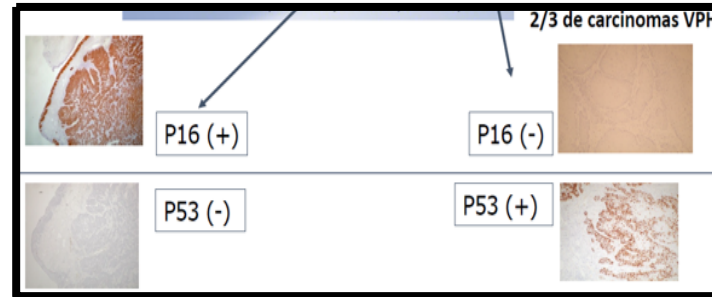
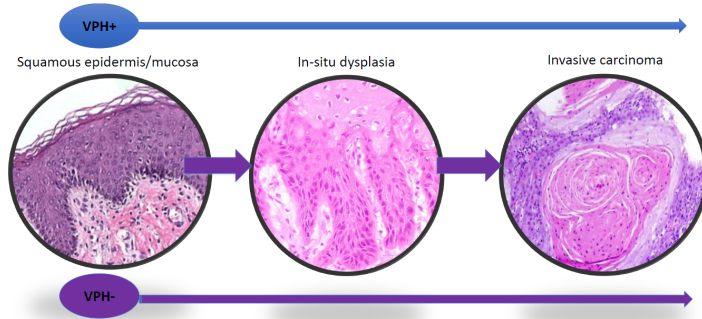
Como? Por inmunohistoquímica +/- técnicas moleculares

4ª Jornada de Actualización en Cáncer Ginecológico

Bilbao · 20 – 21 de mayo 2026

Relación con HPV y diferentes grupos pronósticos

Dos vías etiopatogénicas

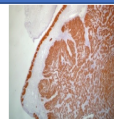


OMS 4ª Edición



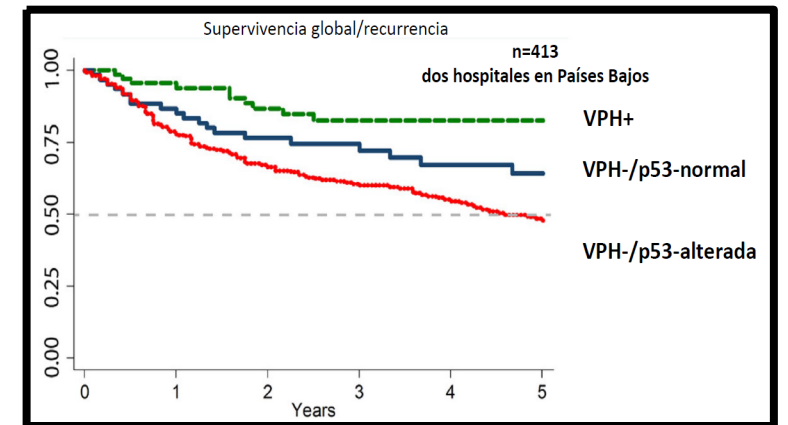
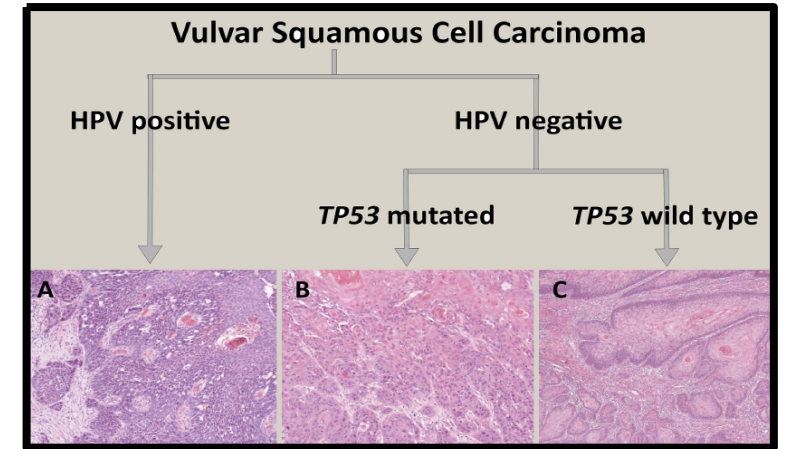
OMS 5ª Edición

Cáncer de vulva
VPH-asociado



p16 IHQ

Cáncer de vulva
VPH-independiente



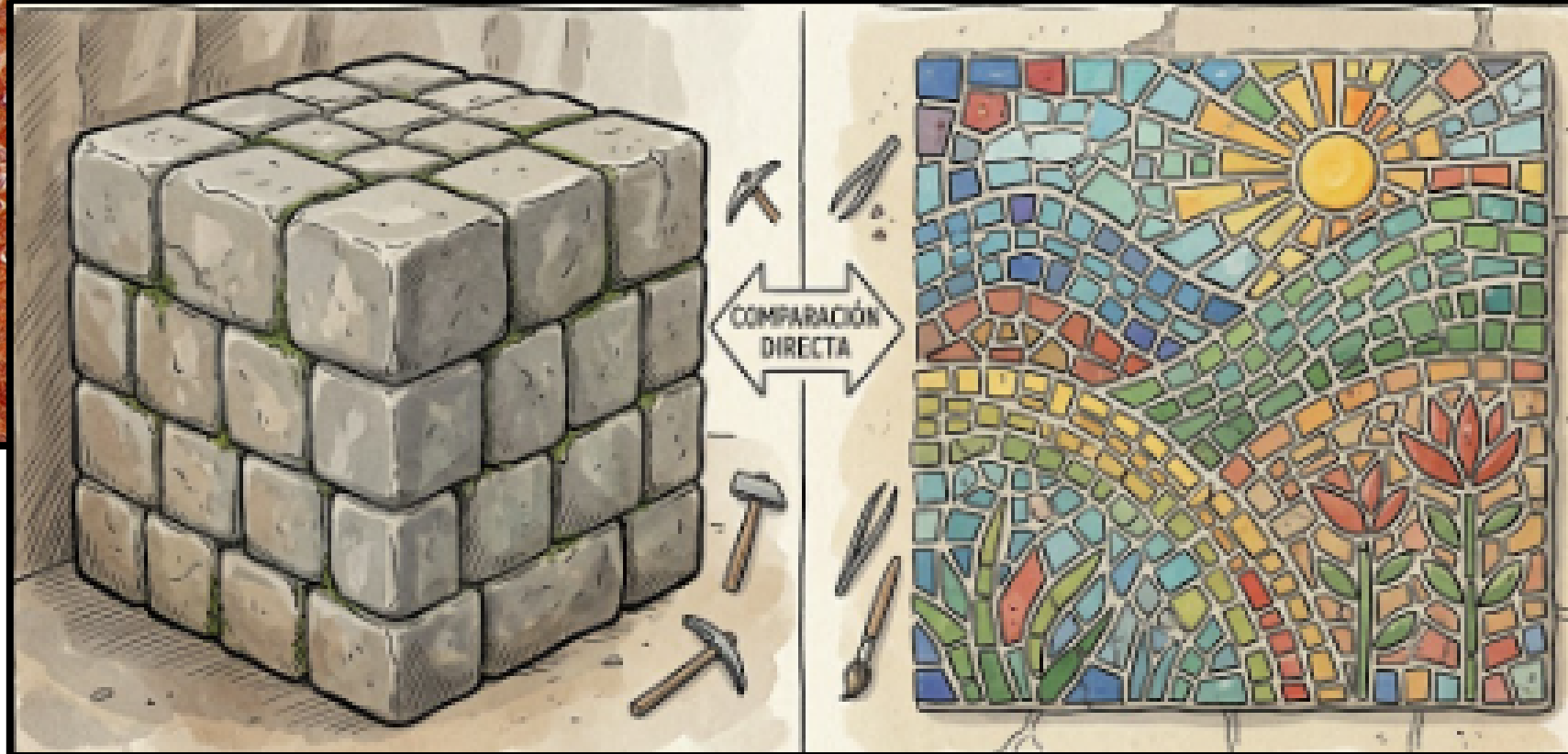
4ª Jornada de Actualización en Cáncer Ginecológico

Bilbao · 20 – 21 de mayo 2026

NO TODO LO QUE TIÑE VALE!!!!!!!!!!!! NO ES CUÁNTO, ES COMO!!!!!!!!!!!!

Según el consenso LAST (*Lower Anogenital Squamous Terminology*), los criterios

COLLEGE of AMERICAN
PATHOLOGISTS



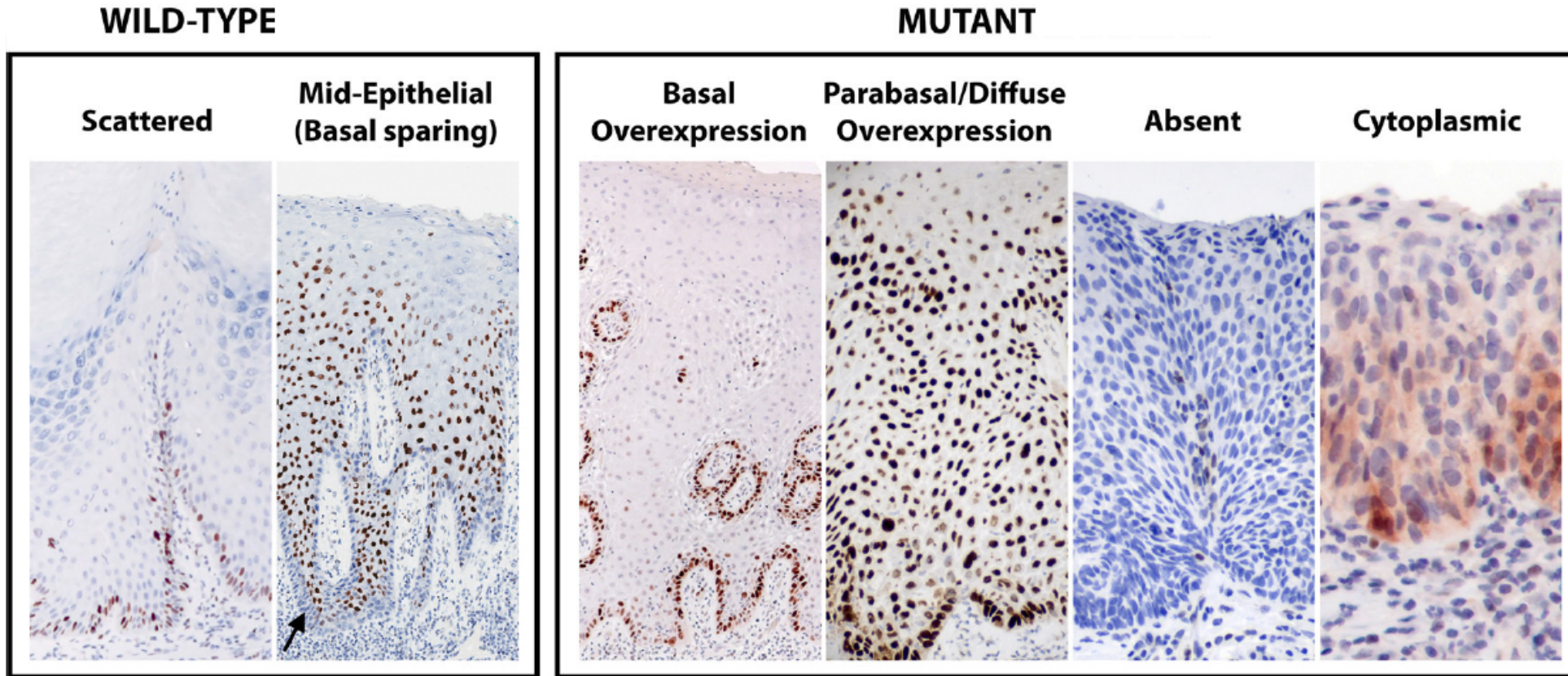
Pathology | February 2015
Lower Anogenital Squamous
Terminology Standardization
Associated Findings and
Recommendations
American Pathologists and
Gynecology and Cervical

escamosa o lesiones de bajo grado (LSIL).

- **Positividad de la capa basal aislada:** Una línea muy fina de células positivas solo en la base, común en epitelio normal o reactivo.

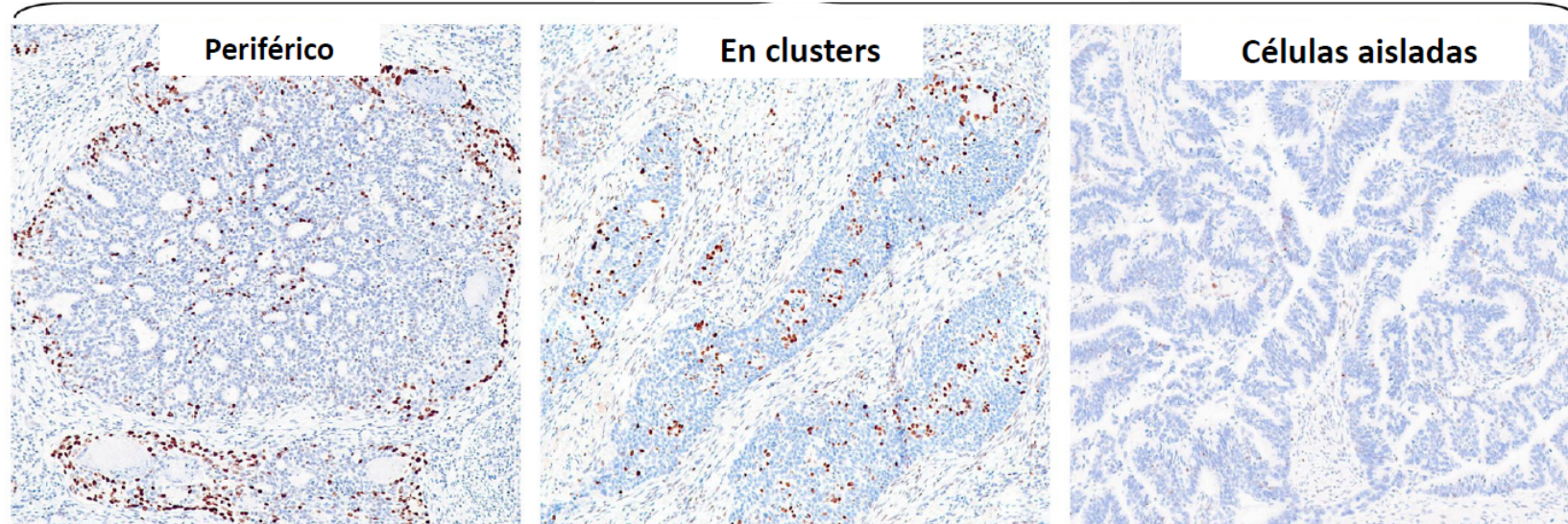


NO TODO LO QUE TIÑE VALE!!!!!!!!!!!!!! NO ES CUÁNTO, ES COMO!!!!!!!!!!!!!!



Tessier-Cloutier B, et al. Major p53 immunohistochemical patterns in in situ and invasive squamous cell carcinomas of the vulva and correlation with TP53 mutation status. *Mod Pathol.* 2020 Aug;33(8):1595-1605

Otros patrones wild-type de p53 en carcinomas VPH-asociados



Thompson EF, et al. p53 Immunohistochemical patterns in HPV-related neoplasms of the female lower genital tract can be mistaken for TP53 null or missense mutational patterns. *Mod Pathol.* 2020 Sep;33(9):1649-1659

**NO TODO LO QUE TIÑE VALE!!!!!!!!!!!! NO ES CUÁNTO, ES
COMO!!!!!!!!!!!!**

Profundidad de invasión



Por que?

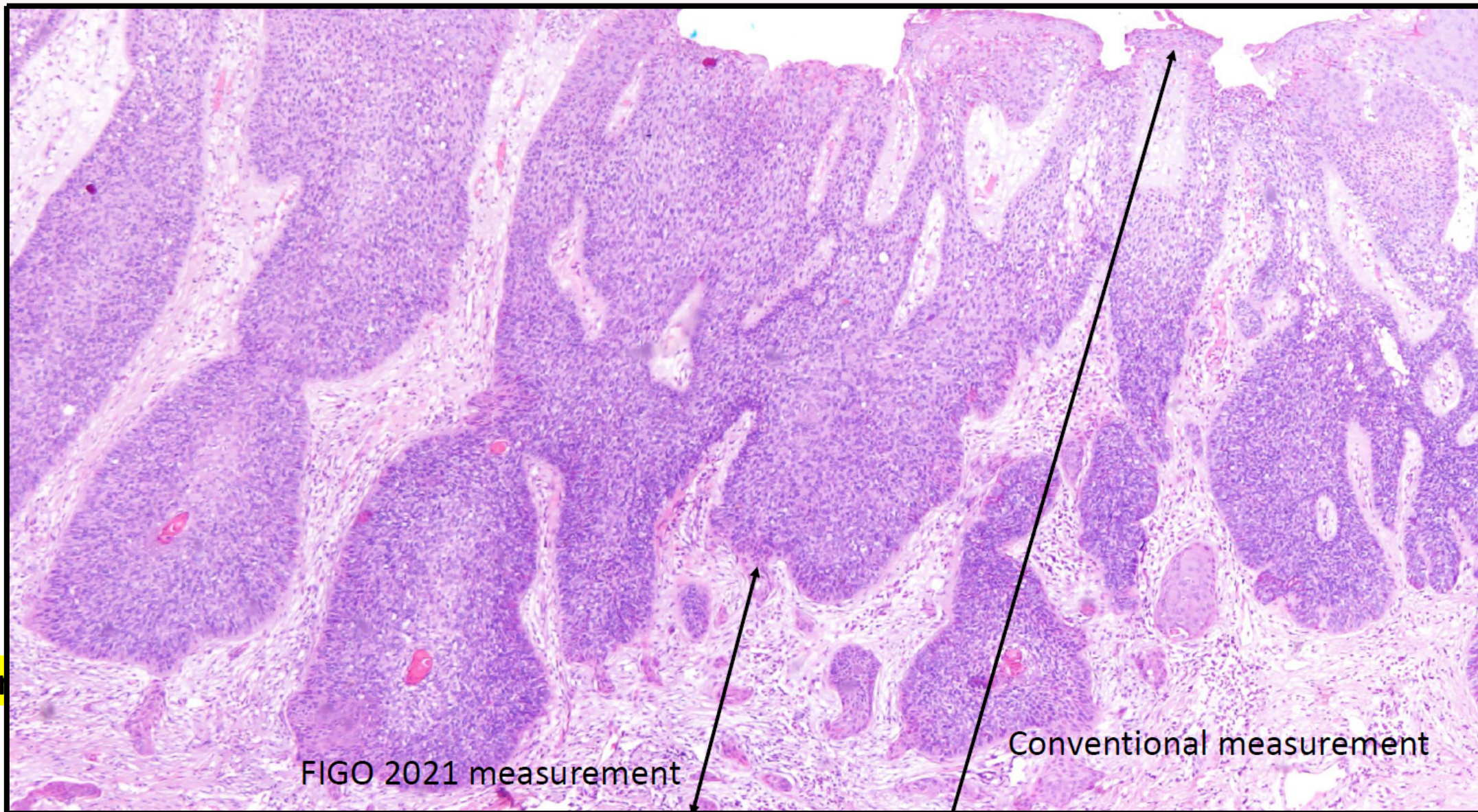
Pronóstico: Riesgo de metástasis ganglionar

Tratamiento: Definición del Tipo de Cirugía; Planificación de Terapias Adyuvantes

Como? Por morfología clásica

4ª Jornada de Actualización en Cáncer Ginecológico

Bilbao · 20 – 21 de mayo 2026



IB a IA:

r por

n den

d

(-302)

s de

taban

on

al

v Genit

(265-71)

datos

o

es para

etodo

s

Precursores



Por que?

Pronóstico: Las lesiones precursoras HPV-negativas tiene riesgo de progresión elevado y rápido

Tratamiento y vigilancia post tratamiento

Como? Morfología e inmunohistoquímica

Volvemos al p16 y p53...

VULVAR SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA		
HPV-ASSOCIATED VULVAR INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA High Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL)	HPV-INDEPENDENT p53 MUT VULVAR INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA Differentiated VIN (dVIN)	HPV-INDEPENDENT p53 WT VULVAR INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA Verruciform/Acanthotic VIN (vaVIN)
<ul style="list-style-type: none"> ● Atypia extending to upper layers ● Large hyperchromatic nuclei ● Loss of polarity and organization ● Loss of maturation with basaloid appearance & brisk mitotic activity with extension beyond basal layers 	<ul style="list-style-type: none"> ● Atypia often confined to the basal layer ● Large nuclei with open chromatin ● Prominent nucleoli ● Retained but abnormal maturation with elongated and/or fused rete ridges, acantholysis & dyskeratotic cells 	<ul style="list-style-type: none"> ● No cytologic atypia ● Verruciform acanthosis with flat (VAAD) or exophytic growth pattern (DEVIL) ● Retained but altered maturation with hypogranulosis & cytoplasmic pallor (VAAD/DEVIL) or hypergranulosis (vLSC)
p16 = Overexpressed * p53 = Wild type (mid-epithelial) **	p16 = Negative or patchy p53 = Mutant pattern **	p16 = Negative or patchy p53 = Wild type (scattered) **

REVIEW ARTICLE

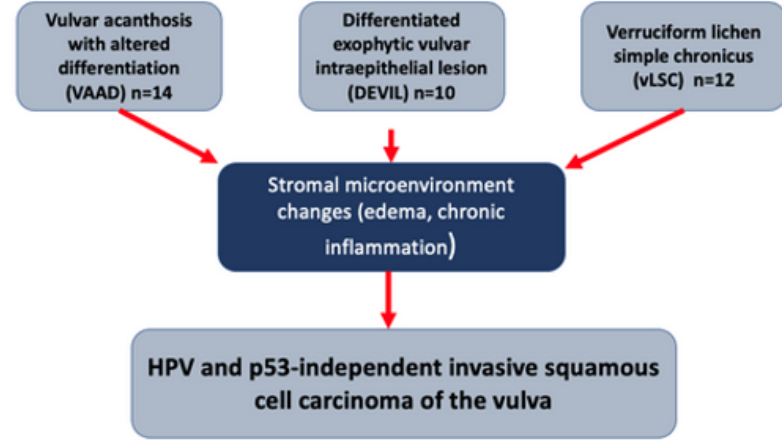
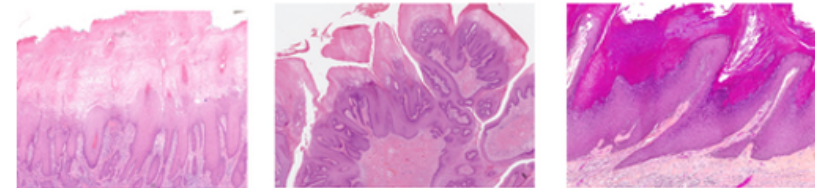
[Check for updates](#)

HPV-independent, p53-wild-type vulvar intraepithelial neoplasia: a review of nomenclature and the journey to characterize verruciform and acanthotic precursor lesions of the vulva

Carlos Parra-Herran^{1,2,5}, Marisa R. Nucci¹, Naveena Singh², Natalia Rakislova³, Brooke E. Howitt⁴, Lynn Hoang², C. Blake Gilks², Tjalling Bosse⁵ and Jaclyn C. Watkins⁶

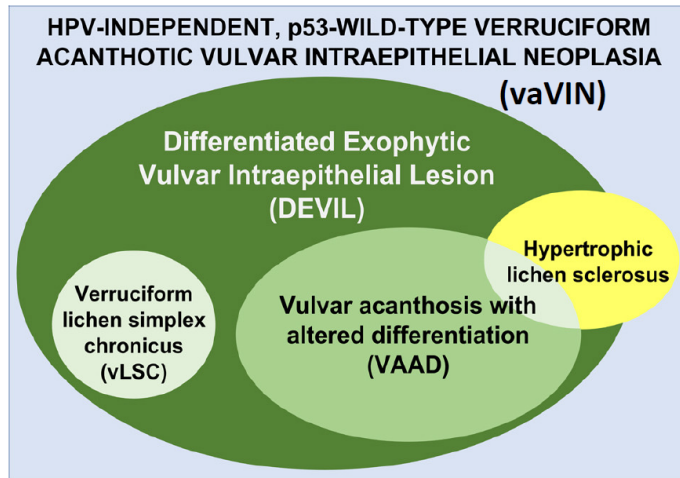
© The Author(s), under exclusive licence to United States & Canadian Academy of Pathology 2022

Verruciform vulvar intraepithelial neoplasia negative for p16 and p53 immunohistochemistry



CAP

El término de vaVIN



Precursors of HPV-independent, p53-wild-type squamous cell carcinoma are still poorly understood.^{4,5} However, vulvar lesions with altered squamous maturation and verruciform acanthosis have previously been described using various terms such as vulvar acanthosis with altered differentiation (VAAD), differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesion (DEVIL), vulvar aberrant maturation (VAM) and verruciform lichen simplex chronicus (vLSC), among others.^{4,5} Although the available data are limited, a subset of these lesions may harbor recurrent alterations in oncogenes such as *PIK3CA*, *HRAS*, and *NOTCH1*² and they have been shown to be associated with significant rates of recurrence and/or progression to carcinoma.¹⁰ The term VAM was proposed by the International Society of the Study of Vulvovaginal Diseases (ISSVD) Difficult Pathologic Diagnoses Committee and defined as “an umbrella term for HPV-independent lesions combining aberrant maturation with minimal nuclear atypia”.⁴ In part to harmonize the nomenclature with the current World Health Organization (WHO) classification, an alternative term - HPV-independent, p53-wild-type verruciform acanthotic VIN (HPV(p53wt) vaVIN) - has been proposed.⁸



Guías

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA CERVICAL Y COLPOSCOPIA

LESIONES PREINVASIVAS DE LA VULVA 2024

3.4.3 Otras neoplasias escamosas preinvasivas independientes de VPH: lesión intraepitelial vulvar exofítica diferenciada (DEVIL) y acantosis vulvar con diferenciación alterada (VAAD)

Recientemente se han descrito un grupo de lesiones precursoras VPH-independientes distintas al VIN diferenciado denominadas VAAD y DEVIL. Como el resto de las lesiones independientes de VPH, son más frecuentes en mujeres mayores de 60 años. El aspecto macroscópico suele ser el de una lesión en forma de placa única. El comportamiento clínico de estas lesiones es poco conocido, aunque algunos estudios señalan que podrían ser altamente recurrentes⁶⁴. Ambas lesiones se caracterizan por un crecimiento exofítico, una arquitectura verrucosa y/o acantótica, junto con ausencia de atipia significativa en la capa basal. Las lesiones de tipo VAAD muestran un aclaramiento en capas medias y superficiales, a diferencia de DEVIL. Inmunohistoquímicamente, estas lesiones son negativas para p16 y muestran un patrón de tinción dispersa (wild type) con p53⁶⁵. Existe evidencia de que estas lesiones podrían ser precursoras del carcinoma verrucoso, un subtipo de cáncer de vulva de comportamiento poco agresivo⁶⁶.

Puesto que los rasgos histológicos de ambas lesiones se solapan con los de las lesiones reactivas benignas de la vulva (liquen simple crónico verruciforme y liquen escleroso hipertrófico)⁶⁴, se ha propuesto recientemente agrupar las lesiones de DEVIL, VAAD, junto con otras lesiones reactivas con rasgos similares bajo el término vaVIN (acrónimo inglés de verruciform acanthotic vulvar intraepithelial neoplasia)⁶⁷. Este término aún no está mencionado en la clasificación de la OMS de 2020, pero es probable que se considere su introducción en su próxima revisión.

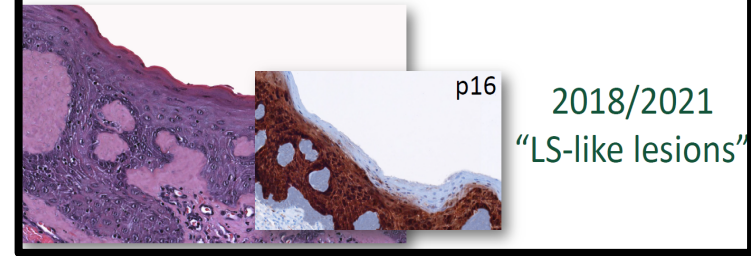


Rakislova N, et al. Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia-like and Lichen Sclerosus-like Lesions in HPV-associated Squamous Cell Carcinomas of the Vulva. *Am J Surg Pathol*. 2018

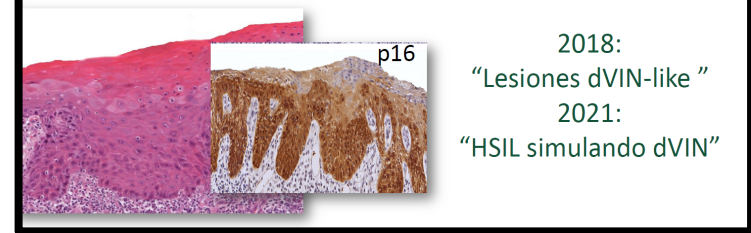
Ordi J, et al. HPV-negative vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) with basaloid histologic pattern: an unrecognized variant of simple (differentiated) VIN. *Am J Surg Pathol*. 2009

Griesinger LM, et al Expanding the Morphologic, Immunohistochemical, and HPV Genotypic Features of High-grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Vulva With Morphology Mimicking Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia and/or Lichen Sclerosus. *Int J Gynecol Pathol*. 2021

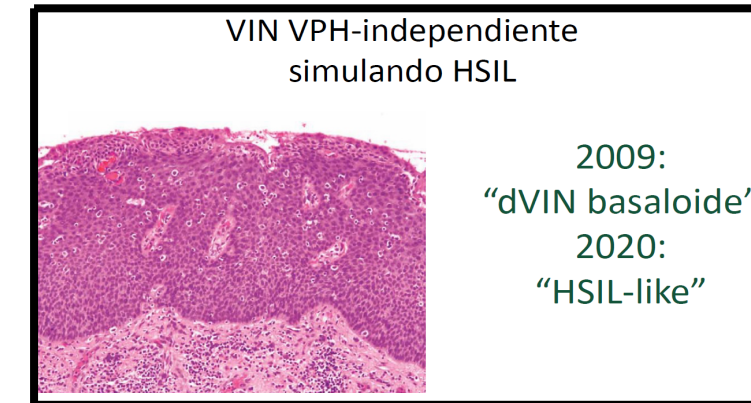
Lesiones VPH-asociadas
simulando liquen escleroso



Lesiones VPH-asociadas
simulando dVIN



VIN VPH-independiente
simulando HSIL

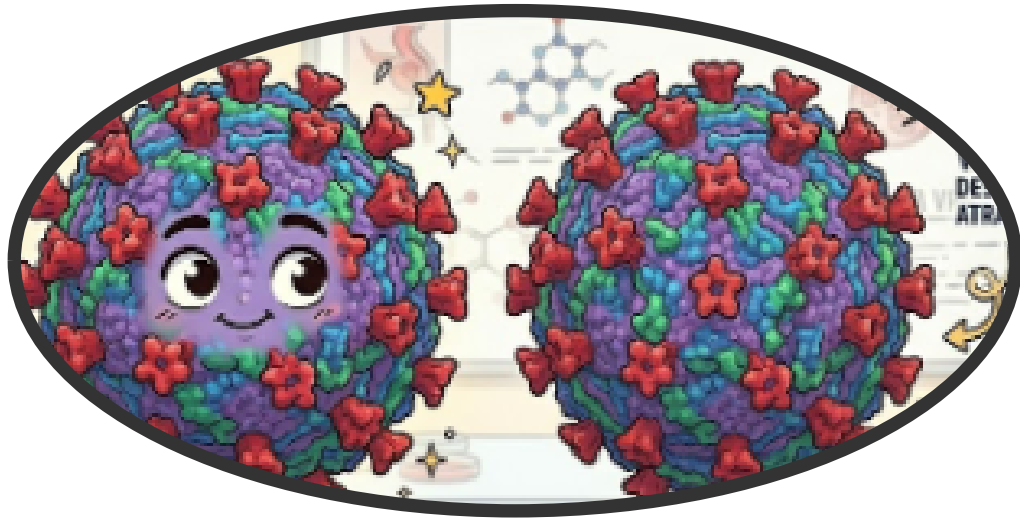


4ª Jornada de Actualización en Cáncer Ginecológico

Bilbao · 20 – 21 de mayo 2026



Distinción vías HPV y status pd1

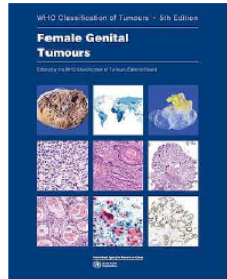
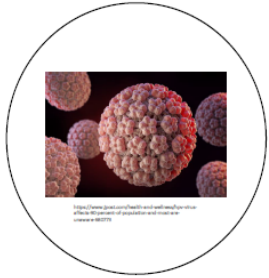


Por qué?

Pronóstico: Los tumores HPV-negativos tienen mayor afectación ganglionar, diagnóstico en estadios avanzados y menor supervivencia

Tratamiento: inmunoterapia en cáncer de cuello uterino
Como? Por inmunohistoquímica +/- técnicas moleculares

OMS 2020: clasificación cáncer de cérvix



Carcinomas HPV-dependientes

Carcinomas HPV-independientes

Subtipos histológicos

- Carcinoma escamoso
- Adenocarcinoma:
 - Usual
 - Mucinoso

- Carcinoma escamoso
- Adenocarcinoma:
 - Gástrico
 - Células Claras
 - Mesonéfrico

Características histológicas

No características distintivas en los carcinomas escamosos
Adenocarcinomas: distintos subtipos

Clínica

No características clínicas distintivas
Mismo patrón de expansión y metástasis

Pronóstico

Según estadio al diagnóstico

Peor pronóstico
Mayor afectación ganglionar y
estadio avanzado

- **Determinación viral (HIS vs PCR):** DNA-viral, mRNA E6/E7
- **Sobreexpresión IHQ p16** (surrogado infección HPV)

Patrones morfológicos y grado de diferenciación NO tienen implicaciones pronósticas en ca escamoso cervical

4ª Jornada de Actualización en Cáncer Ginecológico

Bilbao · 20 – 21 de mayo 2026

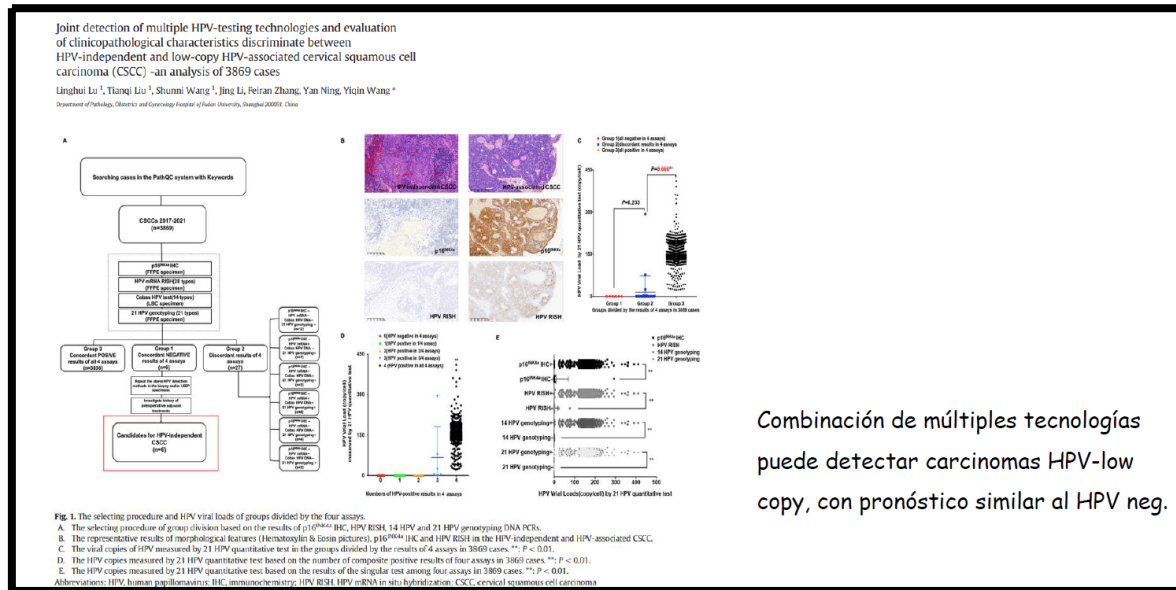
Esa “pequeña” minoría...



p16 Negativo

VPH Positivo

Possible carcinoma con "baja carga viral" o integración viral compleja que ha perdido la expresión de p16.



Combinación de múltiples tecnologías puede detectar carcinomas HPV-low copy, con pronóstico similar al HPV neg.

www.impactjournals.com/oncotarget/ Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 8), pp: 13375-13386

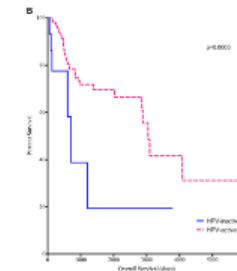
Research Paper

Identification and characterization of HPV-independent cervical cancers

Carolyn E. Banister¹, Changlong Liu¹, Lucia Pirisi², Kim E. Creek¹, Phillip J. Buckhaults¹

8% ca HPV-DNA + ⇒ no transcritos ⇒ **HPV inactivo**

- Diferencias en:
 - expresión génica.
 - perfiles metilación
 - mutaciones no sinónimas
- Más similitud con carcinomas HPV-independientes



P16(-)...Testing HPV?

Current and Emerging Immunotherapies for Recurrent Cervical Cancer

Marisa C. Liu, MD, MPH, and Krishnansu S. Tewari, MD, FACOG, FACS, FRSM
The University of California, Irvine

Enhanced expression of PD L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers

Louisa Mezache¹, Bernard Paniccia¹, Angélique Nyinawabera¹ and Gerard J Nuovo^{1,2}

¹Phylogeny Inc., Powell, OH, USA and ²OSU Comprehensive Cancer Center, Columbus, OH, USA

European Journal of Cancer 174 (2022) 299–309



Original Research

EMPOWER CERVICAL-1: Effects of cemiplimab versus chemotherapy on patient-reported quality of life, functioning and symptoms among women with recurrent cervical cancer³⁶

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer

N. Colombo, C. Dubot, D. Lorusso, M.V. Caceres, K. Hasegawa, R. Shapira-Frommer, K.S. Tewari, P. Salman, E. Hoyos Usta, E. Yañez, M. Gümüş, M. Olivera Hurtado de Mendoza, V. Samouelian, Y. Castonguay, A. Arkhipov, S. Toker, K. Li, S.M. Keefe, and B.J. Monk, for the KEYNOTE-826 Investigators*



Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens from Patients with Carcinoma of Gynecologic Origin

Version: 1.3.0.0

Protocol Posting Date: September 2025

The use of this protocol is recommended for clinical care purposes but is not required for accreditation purposes.

Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors can be effective in patients with cervical and endometrial carcinomas.^{1,2,3,4} Based on the results of KEYNOTE 158 (NCT02628067) trial, in 2018 the Food and Drug Administration (FDA) approved pembrolizumab for PD-L1 expressing recurrent or metastatic cervical cancer with disease progression on or after chemotherapy.



Table 6. Reporting Results of PD-L1 Testing by Immunohistochemistry (IHC)

Result	Criteria	Comments
PD-L1 expression	CPS ≥1	<ul style="list-style-type: none"> CPS (Combined Positive Score) = Total number of PD-L1 positive cells (tumor cells and immune cells, including lymphocytes and macrophages) divided by the total number of viable tumor cells, multiplied by 100. Evaluate a minimum of 100 viable tumor cells in a slide. Evaluate and average PD-L1 staining in the entire tumor area (instead of hot spots). Use 20x objective. Count tumor cells with membrane staining of any intensity and immune cells with either membrane or cytoplasmic staining. Count only tumor associated (either intra- or peritumoral, including lymphoid aggregates) immune cells. Exclude stromal cells, neutrophils and plasma cells.
No PD-L1 expression	CPS <1	

la patóloga como "Gatekeeper" de la Inmunoterapia

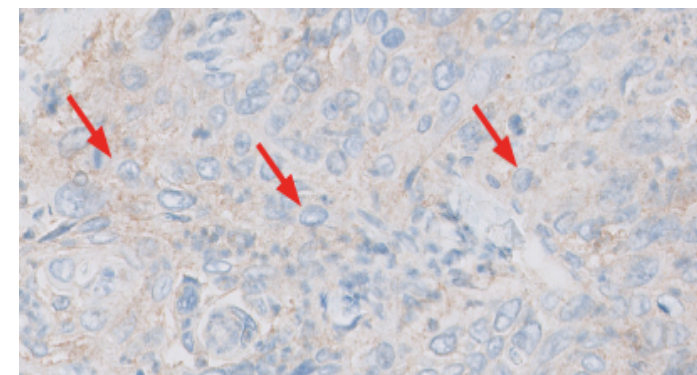
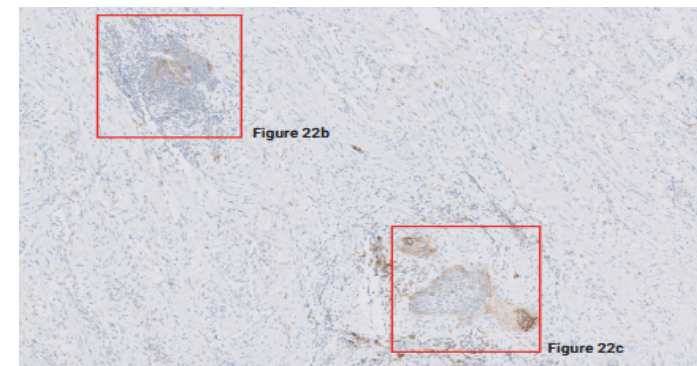
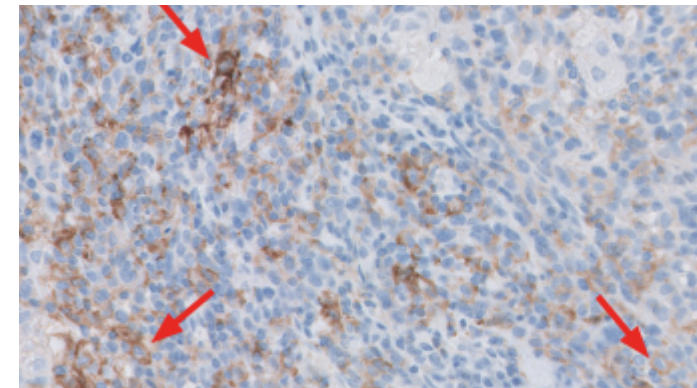
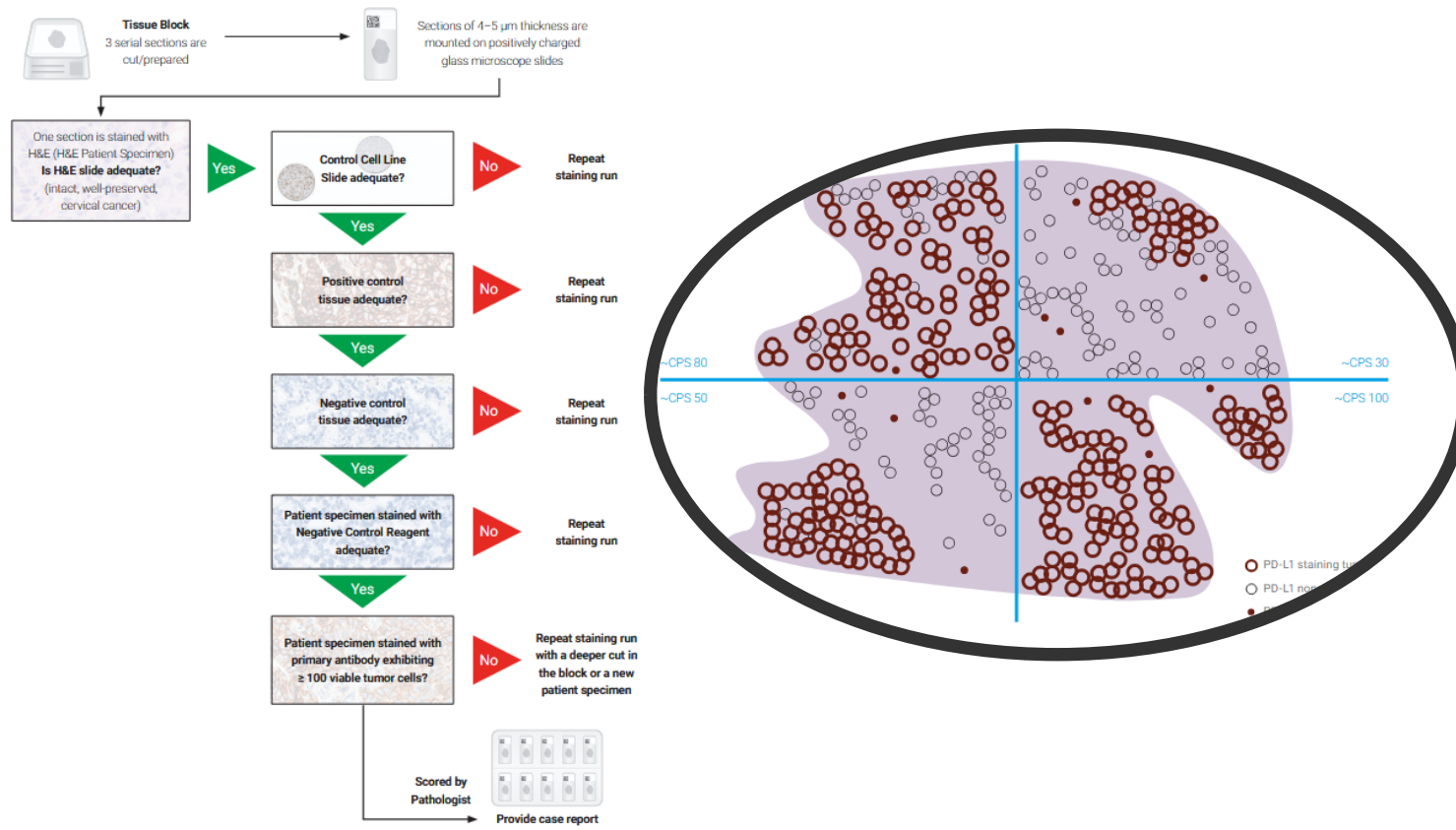
PDL1 22C3- inmunohistoquímica



- **Qué contamos:**
 - Membrana tumoral (parcial o completa).
 - Células inmunes asociadas al tumor (macrófagos, linfocitos) en el estroma o nidos.
- **Qué excluimos:** Células inmunes en áreas de necrosis, células estromales (fibroblastos), moco y detritus.



Slide Evaluation Flowchart



Patrones de invasión de Silva en adc de cervix



Por qué?

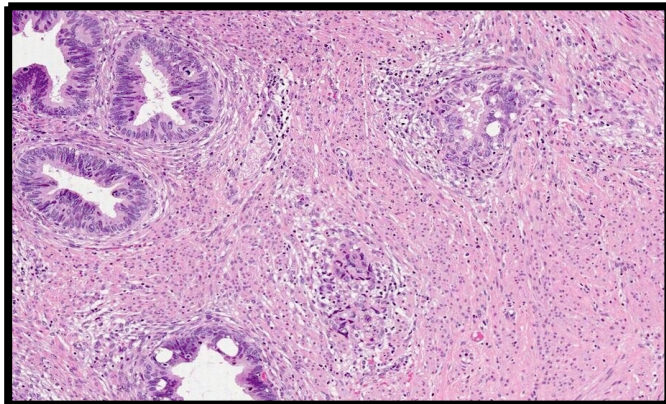
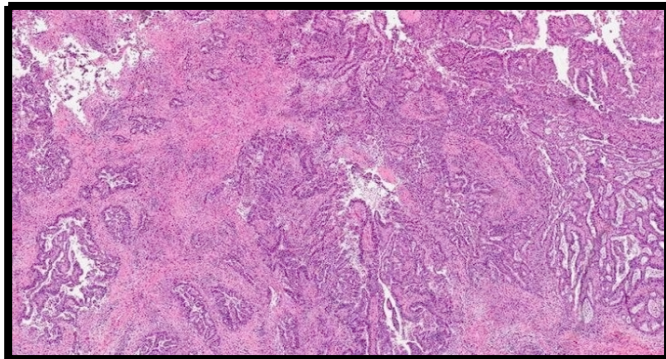
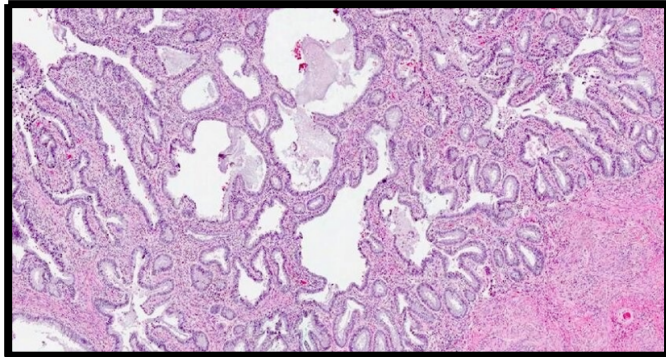
Pronóstico: Patrón A se comporta prácticamente como un *adenocarcinoma in situ* en términos de pronóstico, a pesar de tener una arquitectura infiltrativa histológicamente.

Tratamiento: Evitar sobretratamiento




Como? Por morfología

4ª Jornada de Actualización en Cáncer Ginecológico

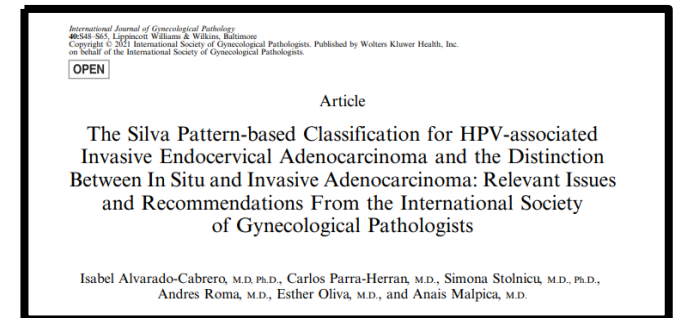
Bilbao · 20 – 21 de mayo 2026



PATRONES DE INVASIÓN DE SILVA

Patrón	Descripción Morfológica	Riesgo de Metástasis LN	Manejo Clínico Sugerido
A 	Invasión no destructiva. Glándulas bien formadas, redondeadas, sin respuesta desmoplásica.	~0%	Conización o histerectomía simple (evitar linfadenectomía)
B 	Invasión destructiva "temprana". Focos localizados (<5mm) de células sueltas o glándulas anguladas con desmoplasia.	<1%	Seguimiento estrecho; bajo riesgo pero requiere vigilancia.
C 	Invasión destructiva difusa. Crecimiento confluyente, sólido o en sábana, con respuesta desmoplásica extensa.	~24%	Tratamiento radical (histerectomía radical + linfadenectomía)

Más allá del estadio: El mapa del patólogo para evitar cirugías radicales innecesarias.





Característica	Extensión Glandular (In Situ)	Carcinoma Invasor Real
Contorno de los nidos	Lisos, redondeados, "empujantes".	Irregulares, angulados, en forma de "puntas".
Relación con glándulas	Se ve el contorno de la glándula original.	Los nidos están sueltos en el estroma.
Reacción del tejido	El estroma alrededor es normal.	Reacción desmoplásica (estroma fibroso, inflamado o laxo).
Células aisladas	Ausentes.	Presencia de células individuales o pequeños grupos.

Profundidad de invasión

Causa de Error	Tipo de Falso	Explicación Técnica
Necrosis / Detritos	Positivo	Tinción inespecífica que se confunde con membrana.
Uso de Cauterío	Negativo	Desnaturalización térmica de la proteína PD-L1.
Muestra de Citología	Negativo	Al no haber arquitectura (estroma), no se puede calcular un CPS fiable.
Macrófagos distantes	Positivo	El CPS solo debe incluir células inmunes asociadas al tumor, no las que están a kilómetros de distancia en tejido sano.

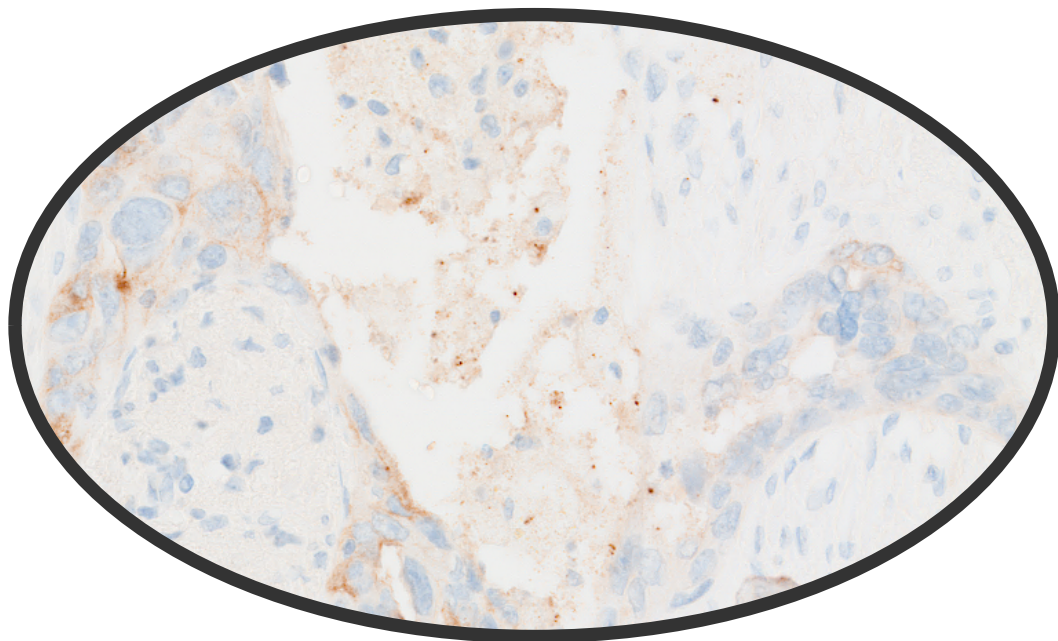
PDL1

4ª Jornada de Actualización en Cáncer Ginecológico

Bilbao · 20 – 21 de mayo 2026



Status FOLR1



Biomarker / Test	Recommendation	ESGO/ESMO/ESP Consensus recommendations ¹ (2024)	NCCN Guidelines ² (2025)
BRCA1/2	Test upon diagnosis for high-grade non mucinous ovarian carcinoma regardless of stage	✓	✓
HRD	Consider testing to inform 1L maintenance decisions, especially in BRCA-wt patients	✓	✓
MMR	Test to identify LS-related ovarian EC and CCC	✓	✓
ERa	Test to inform targeted treatment decisions at recurrence	—	✓
HER2	Test to inform targeted treatment decisions	✓ In mucinous carcinoma	✓

Por qué?

Tratamiento: terapias dirigidas

Como? Por inmunohistoquímica

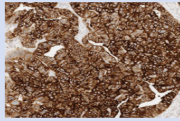
VENTANA

VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) Rx/Dx Assay

REF 741-5076

07163020001

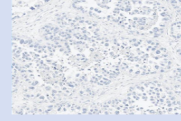
IVD 50



Positivo para FOLR1

+

≥ 75% de las células viables con tinción de membrana moderada (2+) y/o intensa (3+)



Negativo para FOLR1

-

< 75% de las células viables con tinción de membrana moderada (2+) y/o intensa (3+)

Se suman los porcentajes de células con tinción de membrana moderada (2+) y/o intensa (3+)

NEGATIVO: Tinción débil en cualquier porcentaje de células.

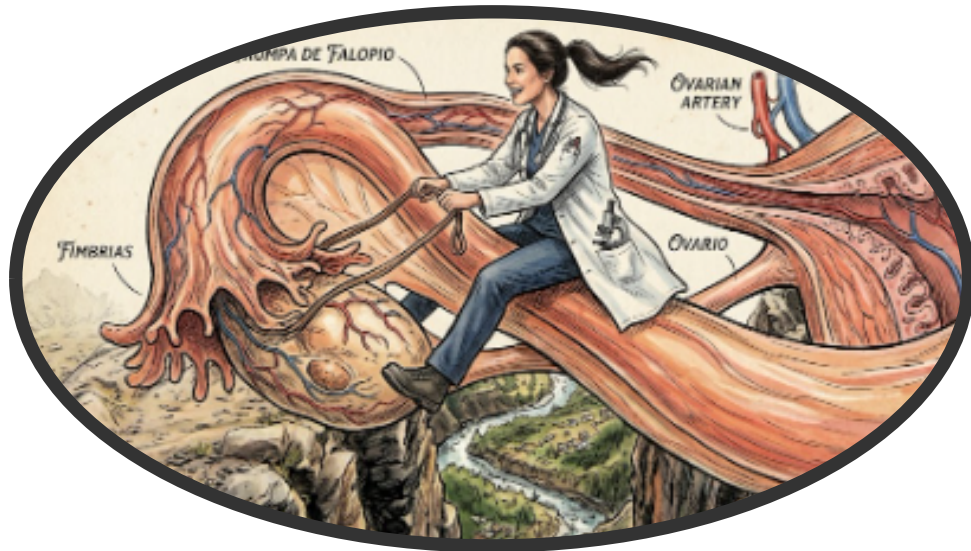
NEGATIVO: Ausencia total de tinción.

1. Elahere (mirvetuximab soravtansine) European Medicines Agency Summary of Product Characteristics. Accessed 10.06.2025 from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elahere-epar-product-information_en.pdf. 2. Ventana Medical Systems, Inc. and Roche Diagnostics International, Inc. VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) Rx/Dx Assay. Document 1015088US Rev A. Accessed 19.05.2025 from: <https://www.oncozone.com/wp-content/uploads/2023/06/P220006C.pdf>.

CCC, clear cell carcinoma; DNA, deoxyribonucleic acid; EC, endometrial carcinoma; ESGO, European Society of Gynaecological Oncology; ESMO, European society for medical oncology; HER2, Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2; ESP, European Society of Pathology HRD, homologous recombination deficiency (HRD); LS, lynch syndrome; MMR, mismatch repair deficiency; MSI, microsatellite instability; NCCN, national comprehensive cancer network; OC, ovarian cancer.

1. Ledermann JA, et al. Ann Oncol. 2024;35(3):248-266. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, v.3.2025.

Originando el caos: La patóloga en la Trompa de Falopio



Por que?

Lesión precursora: **STIC** (Carcinoma Tubárico Intraepitelial Seroso).

Como? Protocolo macro, Morfología, Inmunohistoquímica (p53)(Ki-67):

4ª Jornada de Actualización en Cáncer Ginecológico

Bilbao · 20 – 21 de mayo 2026

- Mujeres con mutaciones *BRCA* o antecedentes familiares importantes de carcinoma de ovario.
- La evaluación morfológica cuidadosa es clave para el diagnóstico
 - [inmunohistoquímica](#) (p53 y MIB1) es sólo de apoyo
- El protocolo macroscópico (sección y examen exhaustivo de la fimbria)
 - La amputación y el corte longitudinal del infundíbulo y el segmento de la fimbria (2 cm distales) permite una exposición máxima de las plicas tubáricas
 - Istmio y la ampolla se cortan transversalmente a intervalos de 2 - 3 mm

Espectro de alteraciones del epitelio tubárico

- Crecimientos de células secretoras (SCOUT): tinción de p53 de tipo salvaje
 - expansión de células secretoras con [ciliación](#) variable
 - tipo 1 / diferenciación [tubárica](#)
 - tipo 2 / diferenciación [endometriode](#)
- Firma p53: p53 mutante
 - epitelio histológicamente normal (al menos 12 células)
 - índice de proliferación bajo (MIB1) <10 %
- Lesión intraepitelial tubárica serosa (STIL): p53 mutante
 - histología anormal (N/C alta pero polaridad conservada)
 - MIB1 variable
 - STIL se considera una lesión de significado incierto y las características de diagnóstico no alcanzan a STIC
- Carcinoma intraepitelial tubárico seroso (STIC): p53 mutante
 - histología anormal (N/C alto, pérdida de polaridad, falta de células ciliadas)
 - índice de proliferación alto (MIB1)

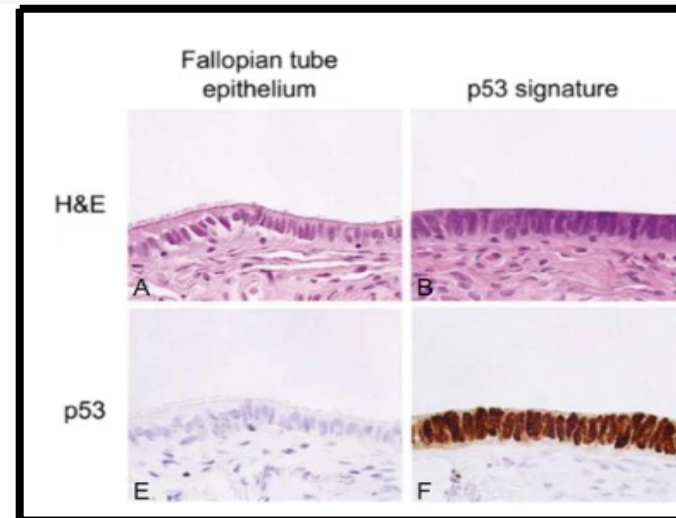


Tabla 4. Algoritmo para el diagnóstico del STIL y STIC

Morfología	IHO	Diagnóstico
No equivoco para SITC	p53 (+). Ki 67: alto	STIC
	p53 (+). Ki 67: bajo	STIL
	p53 (-). Ki 67: alto	STIL
	p53 (-). Ki 67: bajo	STIL
Sospecha para SITC	p53 (+). Ki 67: alto	STIC
	p53 (+). Ki 67: bajo	STIL
	p53 (-). Ki 67: alto	STIL
	p53 (-). Ki 67: bajo	Normal/Reactivo
No sospechoso para SITC	p53 (+). Ki 67: alto	STIL
	p53 (+). Ki 67: bajo	p53 signature
	p53 (-). Ki 67: alto	Normal/Reactivo
	p53 (-). Ki 67: bajo	Normal/Reactivo

Tabla adaptada de la referencia: Munakata S, Yamamoto T. Incidence of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) by algorithm classification in serous ovarian tumor associated with PAX8 expression in tubal epithelia: a study of single institution in Japan. *Int J Gynecol Pathol.* 2015 Jan;34(1):9-18.

[American Journal of Surgical Pathology. 2006;30\(2\):230-236.](#)
[Mod Pathol 2017;30:710](#)
[Adv Anat Pathol 2010;17:293](#)

Las guías que se cuentan...

NCCN (National Comprehensive Cancer Network)

- Especifica que las trompas deben ser procesadas mediante el protocolo **SEE-FIM**.
- Establece que, ante cualquier hallazgo de atipia citológica o sospecha de STIC, se debe realizar **inmunohistoquímica para p53 y Ki-67** para confirmar la lesión preneoplásica.

CAP (College of American Pathologists)

- En las notas diagnósticas sobre especímenes profilácticos (RRSO), el CAP incluye el **p53** como un estudio "especial" fundamental para la identificación de STIC.
- Define los patrones de tinción (sobrexpresión vs. ausencia total) como criterios diagnósticos core.

Consenso de la ESGO-ESMO-ESP (Europa)

- Recomienda explícitamente el uso de biomarcadores (p53) en el examen de las trompas en pacientes BRCA.
- Subraya que la "firma de p53" es un biomarcador de utilidad clínica para detectar la inestabilidad genómica temprana en el epitelio tubárico.

Clasificación de la OMS (Female Genital Tumours)

- Define formalmente el **STIC** como una lesión que requiere tres criterios:
 - 1) Arquitectura/morfología atípica
 - 2) **Inmunofenotipo de p53 mutado**
 - 3) Índice de proliferación **Ki-67 elevado**.
- Sin el p53, el diagnóstico de STIC según la OMS no es definitivo

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. (Sección: Principles of Focus on Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy).
2. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Tumors of the Ovary, Fallopian Tube, or Peritoneum. (Versión vigente 2023-2024).
3. Colombo N, Sessa C, et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. **Annals of Oncology**.
4. WHO Classification of Tumours: Female Genital Tumours. 5th Edition (2020).

¿Es obligatorio reportarlo?

Según la **OMS (Clasificación de Tumores Ginecológicos)** y los protocolos del **CAP (College of American Pathologists)**:

- **STIC**: Es de reporte **obligatorio**. Si aparece, se diagnóstica como una lesión neoplásica.
- **Firma de p53**: Se considera un "hallazgo de importancia biológica" pero **no es una lesión maligna per se**. Las guías no exigen su reporte obligatorio en el informe final porque, a día de hoy, no hay una guía clínica que diga que una paciente con "p53 signature" deba recibir quimioterapia o un seguimiento distinto al que ya tiene por ser BRCA+.

¿Qué pasa si se encuentra una "Firma de p53"?

No cambia el estadio: La paciente sigue siendo estadio 0.

Valor pronóstico: Solo indica que el epitelio de esa paciente ya estaba iniciando la vía de la carcinogénesis serosa.

El dilema: Dado que la "Firma de p53" ocurre en células que se ven **morfológicamente normales** bajo el microscopio, si el patólogo solo hace p53 cuando ve algo "raro", nunca encontrará las firmas de p53.

La recomendación experta: Muchos centros académicos de referencia realizan p53 de forma **sistemática** (en todos los bloques de la fimbria) aunque la morfología sea normal, precisamente para no omitir lesiones precursoras.

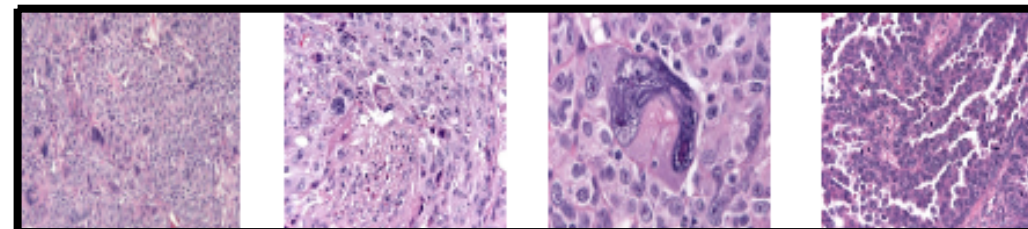
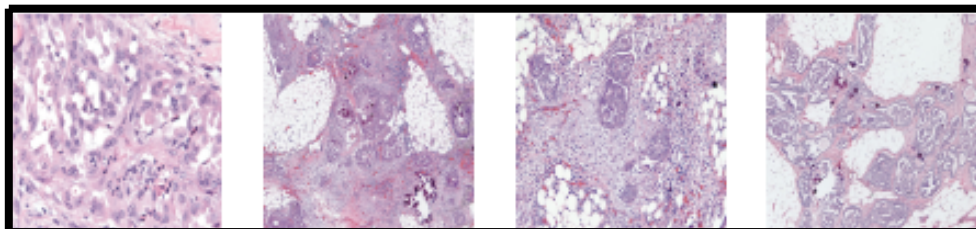
Carcinoma Seroso: El Abismo entre el Alto y Bajo Grado



Característica	Alto Grado (HGSC)	Bajo Grado (LGSC)
Respuesta a Quimioterapia	Muy alta inicialmente (basada en Platino/Taxano), aunque suele recaer.	Baja quimiosensibilidad. Solo el 4-10% de los casos responden bien a la quimioterapia estándar.

PROBLEMAS PARA EL PATÓLOGO

- Arquitectura y atipia: a veces un bajo grado puede tener áreas con mayor proliferación que dificulta el DD
- Muestras pequeñas pueden reflejar una parte del todo
- p53 casos grises donde la interpretación es más subjetiva.



4ª Jornada de Actualización en Cáncer Ginecológico

Bilbao · 20 – 21 de mayo 2026

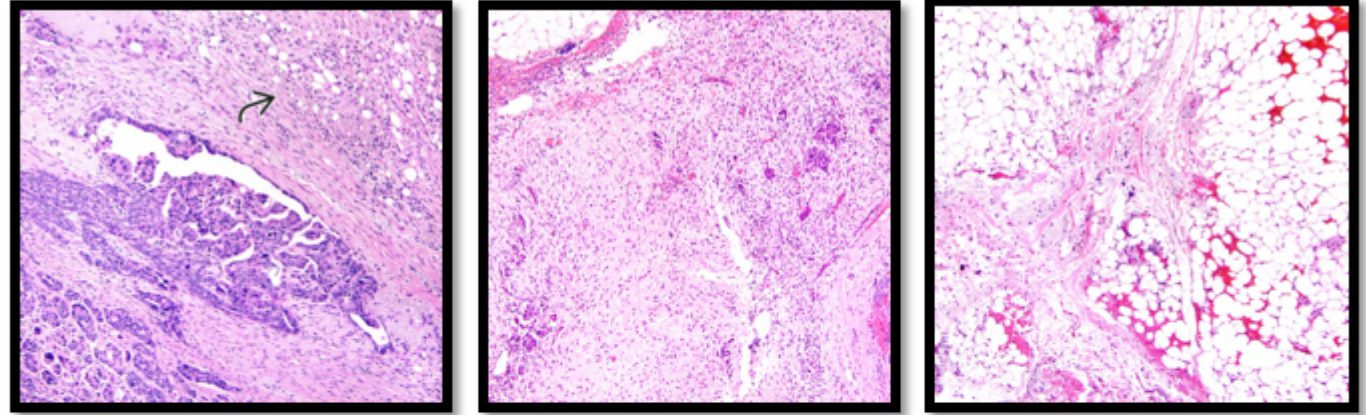


Valor pronóstico real

Decisión de terapias de mantenimiento

Diseño de ensayos clínicos

Valoración de Respuesta a Tratamiento



- **CRS 1 (Respuesta mínima/nula):** Hay mucho tumor viable y poca evidencia de regresión (fibrosis o inflamación).
- **CRS 2 (Respuesta parcial):** Se observa una mezcla de tejido cicatricial y focos de tumor claramente visibles.
- **CRS 3 (Respuesta completa o casi completa):** No hay tumor o solo quedan focos

•Böhm, S., et al. (2015). "Biomarker Assessment in Ovarian Cancer: Standardizing the Chemotherapy Response Score (CRS) in the Omental Context". *The Lancet Oncology*.

•Singh, N., & Gilks, C. B. (2024). "Reporting of Neoadjuvant Chemotherapy Response in High-Grade Serous Ovarian Carcinoma: From Böhm to Digital Pathology". *International Journal of Gynecological Pathology*.



4ª Jornada de Actualización en Cáncer Ginecológico

Bilbao · 20 – 21 de mayo 2026



4ª Jornada de Actualización en Cáncer Ginecológico

Bilbao · 20 – 21 de mayo 2026

Clasificación molecular; la era ProMisE



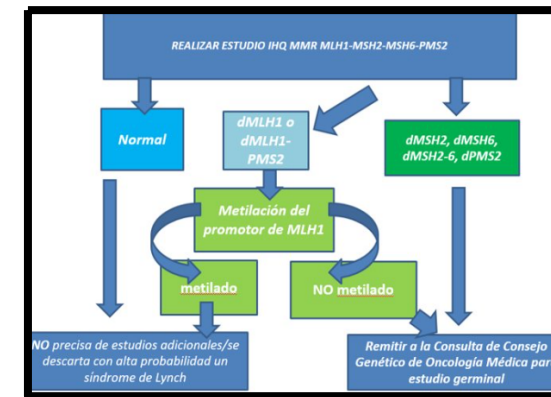
Por que?

Pronóstico y tratamiento

Como? Por inmunohistoquímica, técnicas moleculares sin olvidar la morfología clásica

Prognostic risk groups²

Stage	POLE	dMMR Endometrioid	NSMP Endometrioid	dMMR / NSMP* Serous, undifferentiated carcinosarcoma	P53abn*
IA Low grade LVSI neg/focal	Low	Low		High	High
IA High grade LVSI neg/focal		Intermediate†			
IB Low grade LVSI neg/focal		High intermediate			
IB High grade LVSI any		High intermediate			
Any I with LVSI					
II					
III‡					
IVA‡			High		



POLE

Pathogenic POLE mutations

High TMB (> 100 mut/Mb), Very low SCNAs, MSS

Often high-grade endometrioid, ambiguous morphology with scattered tumour giant cells, prominent TILs

NGS

Excellent Frequent stage I (> II-IV)

Lower body mass index (BMI) Observation/De-escalation Candidates to immunotherapy

MMR

MMR deficiency

TMB (10–100 mut), Low SCNAs, MSI

Often high-grade endometrioid, prominent TILs, mucinous differentiation, MELF-type invasion, LVSI

MMR-IHC, MSI assay, NGS for MMR genes

Intermediate (I > II-IV)

Lynch syndrome-associated Candidates to immunotherapy Radiation

4ª Jornada de Actualización en Cáncer Ginecológico

Bilbao · 20 – 21 de mayo 2026

ORIGINAL ARTICLE

Vascular "Pseudo Invasion" in Laparoscopic Hysterectomy Specimens: A Diagnostic Pitfall

Sanjay Logani, MD,* Anne V. Herdman, MD,* James V. Little, MD,† and Karen A. Moller, MD‡

ORIGINAL ARTICLE

Vascular Pseudoinvasion in Laparoscopic Hysterectomy Specimens for Endometrial Carcinoma: A Grossing Artifact?

Sumire Kitahara, MD,* Christine Walsh, MD,‡ Michael Framowitz, MD,‡ Anaís Malpica, MD,§ and Elvio G. Silva, MD*§

- Profundidad de invasión del miometrio
- Invasión estromal cervical
- Invasión de anejos
- Afectación de serosa uterina
- Status ganglionar
- ILV

FIGO staging of endometrial cancer: 2023

Jonathan S. Berek¹ | Xavier Matias-Guiu² | Carien Creutzberg³ | Christina Fotopoulou⁴ | David Gaffney⁵ | Sean Kehoe⁶ | Kristina Lindemann⁷ | David Mutch⁸ | Nicole Concin^{9,10} | Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee

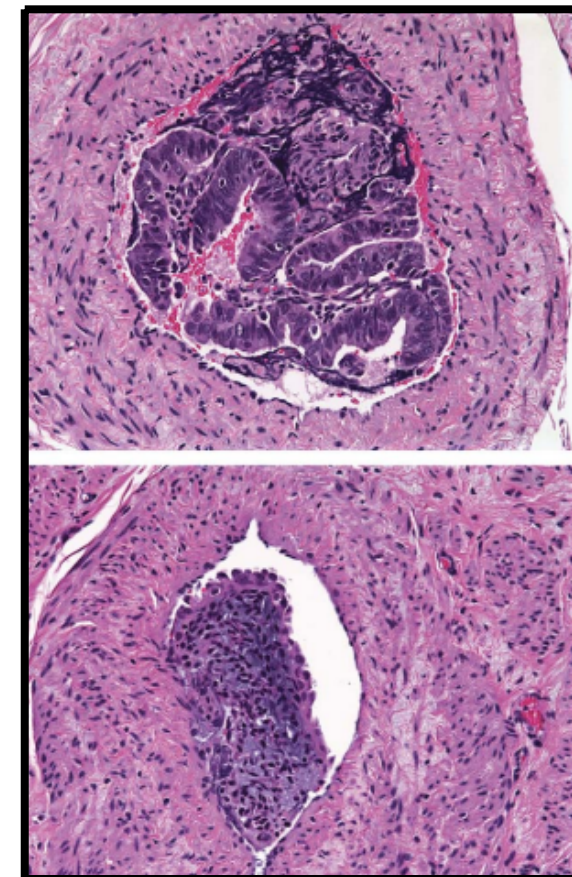
Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer

Justine M. Brier¹, Harry Holtens², Natalic Rociak³, Jan G. Ashley⁴, Marisa J.E. Morais⁵, Klara A. von Thoe⁶, Elisabeth Pira⁷, H. Marka Boezen⁸, Ana G.L. van der Zee⁹, Hans W. Nijman¹⁰

¹Department of Gynecology, Oregon Health & Science University Medical Center, OR, USA; ²OR, USA; ³Department of Gynecology, The Netherlands; ⁴Department of Pathology, Oregon Health & Science University Medical Center, Oregon, The Netherlands; ⁵Department of Pathology, Oregon Health & Science University Medical Center, Oregon, The Netherlands; ⁶Department of Pathology and Surgery, Oregon Health & Science University Medical Center, Oregon, The Netherlands

Un "patodetallito" muy molesto

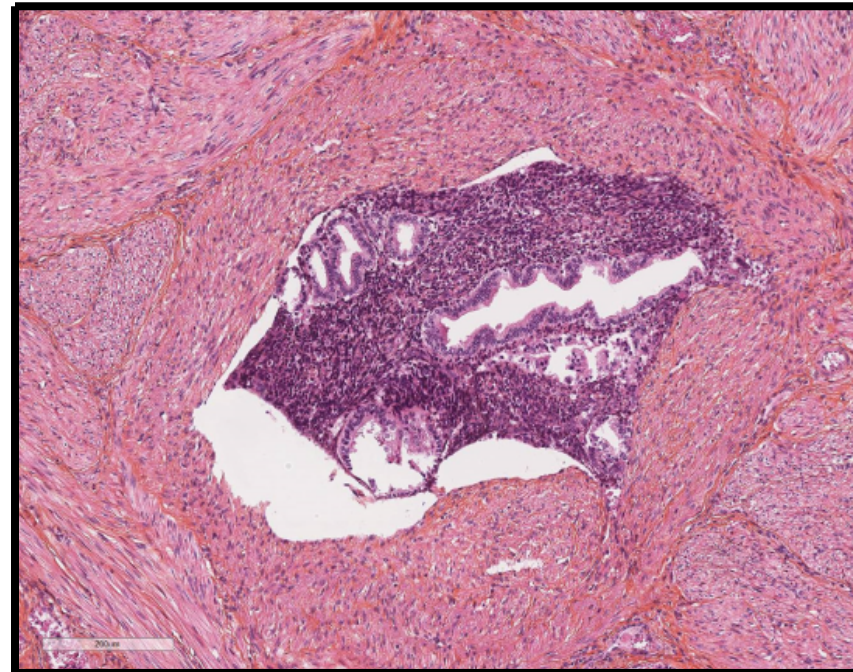
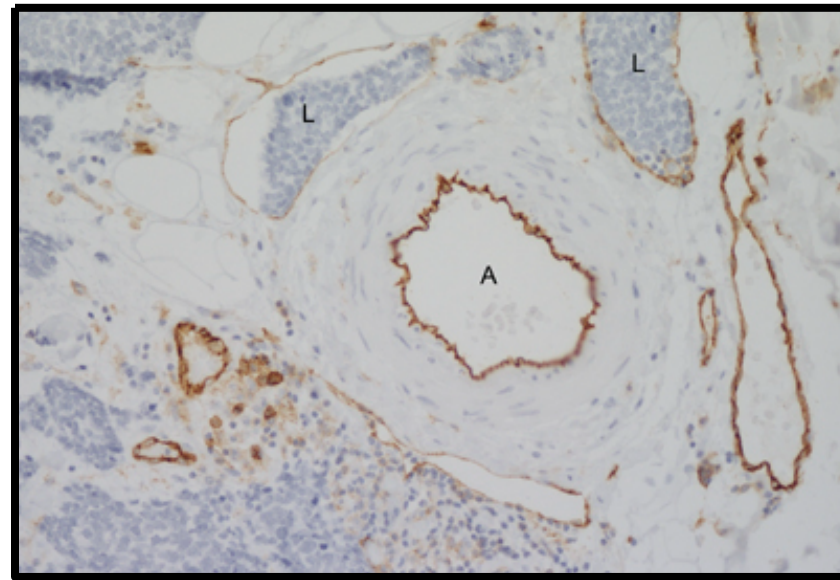
- **Efecto de "arrastre" (Carry-over):** Al cortar la pieza con el bisturí o al procesar el bloque, grupos de células epiteliales se desplazan físicamente hacia las luces vasculares.
- **Manipuladores uterinos:** El uso de estos dispositivos durante la histerectomía laparoscópica aumenta la presión intrauterina y puede "empujar" fragmentos de tumor y estroma hacia los vasos.



Característica	ILV Verdadera	Pseudoinvasión (Artefacto)
Adhesión	El nido tumoral está adherido a la pared endotelial.	Las células flotan libremente en el espacio vascular.
Contorno	El nido suele tener la forma del vaso (moldeado).	Fragmentos angulados, irregulares o "deshilachados".
Acompañamiento	Solo hay células tumorales.	A menudo se acompaña de estroma periglandular, moco o detritus.
Localización	Generalmente en el frente de invasión o fuera de él.	Puede aparecer en cualquier lugar, incluso lejos del tumor.
Respuesta	Puede haber trombos de fibrina asociados.	Ausencia de fibrina o respuesta inflamatoria.

Prognostic risk groups²

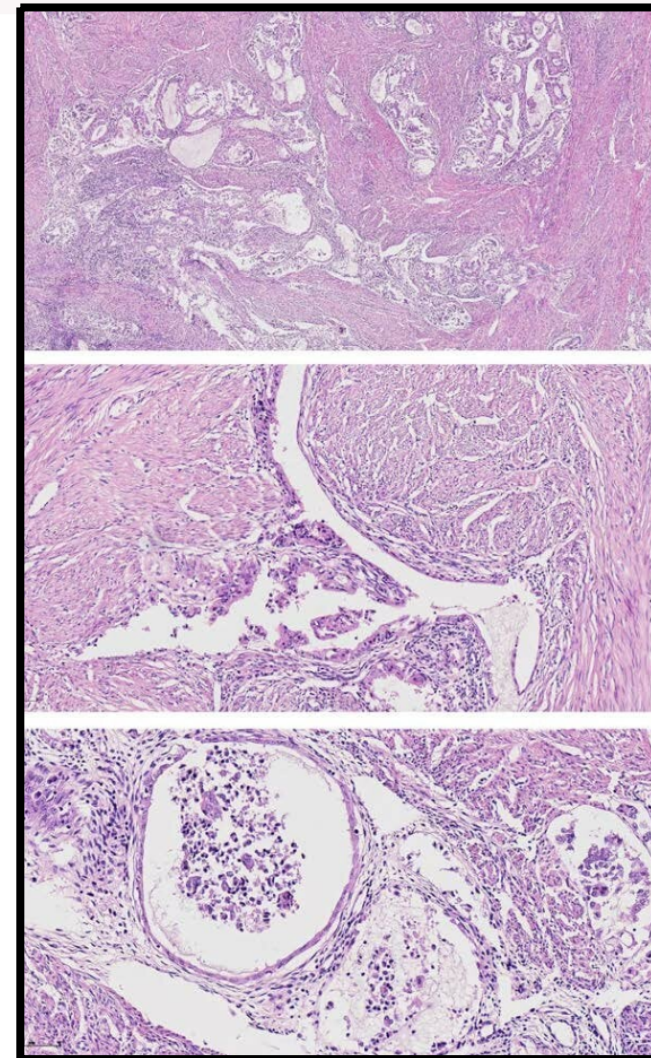
Stage	POLE	dMMR Endometrioid	NSMP Endometrioid	dMMR / NSMP* Serous, undifferentiated carcinosarcoma	P53abn*
IA Low grade LVSI neg/focal	Low	Low		High	High
IA High grade LVSI neg/focal		Intermediate†			
IB Low grade LVSI neg/focal		High intermediate			
IB High grade LVSI any		High intermediate			
Any I with LVSI		High intermediate			
II	High intermediate		High	High	
III‡	High				
IVA‡	High				



¿Puede un tumor que invade solo 2 mm del miometrio tener un riesgo de metástasis ganglionar similar al de un estadio IB?"



- **La Respuesta del Patólogo: Sí, si presenta patrón MELF (Microquístico, Elongado y Fragmentado).**
- Este patrón de invasión es "engañoso" porque las glándulas parecen inofensivas o incluso cambios inflamatorios.
- Sin embargo, el MELF está íntimamente ligado a micrometástasis ganglionares



<https://doi.org/10.1007/s00262-020-02004-4>
Patrón MELF de infiltración miometrial en el adenocarcinoma endometrioides del endometrio. Revisión de 70 casos
MELF pattern in myometrial infiltration in endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. A retrospective study of 70 cases
Francisco Tresserras, María Ángela Pascual, Mireia Arenas, Claudia Blancafort, María Ángeles Martínez-Lanao, Ignacio Rodríguez, Raia Fábregas
Comité de Mastología y Ginecología Oncológica, Hospital Universitario Dexeus, Grupo Quirón Salud, Barcelona, España

Invasión del patrón MELF en el carcinoma endometrial: asociación con tumores endometrioides mioinvasivos de bajo grado, diferenciación mucinosa focal e invasión vascular.

CJR Stewart, BA Brennan, YC Leung, L Pequeño

Afilaciones + expandir

PMID: 19900084 DOI: 10.1080/00313020903041135

How to approach the many faces of endometrioid carcinoma

Anais Malpica

Department of Pathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

ORIGEN MÜLLERIANO:

tejido proviene de las estructuras que se formaron a partir de los **conductos de Müller**

- Las trompas de Falopio.
- El cuerpo del útero (tanto el endometrio como el miometrio)
- El cérvix (cuello uterino).
- La parte superior de la vagina.

PAX8



IHQ NO CONCLUYENTE: lo que esperábamos no ha seguido el guion.

Pérdida de Antigenicidad (El factor pre-analítico)

- **Fijación deficiente:** Si la muestra (por ejemplo, un útero grande) no se abrió a tiempo o estuvo poco tiempo en formol, las proteínas se degradan.
- **Sobre-fijación:** Demasiado tiempo en formol crea demasiados puentes de hidrógeno, "enmascarando" el epítipo. El anticuerpo no encuentra dónde pegarse.

2. Expresión Heterogénea o "Patchy"

3. Solapamiento de Linajes (Falta de Especificidad)

- A veces, el tumor es tan indiferenciado que pierde sus marcadores típicos o empieza a expresar cosas que no debería.

4. Interferencia por el Tratamiento

"La IHQ es un apoyo diagnóstico, no un oráculo. Cuando los controles internos fallan o la expresión es errática, la morfología (el H&E) debe volver a mandar".

MATERIAL INSUFICIENTE

"la muestra no cumple con los **criterios mínimos de calidad o cantidad** para garantizar un resultado seguro.

- **Riesgo de Falsos Negativos:** La lesión podría estar a milímetros de donde entró la aguja o la pinza. "No ver células malignas" no es igual a "Ausencia de malignidad" si la muestra no es representativa.
- **Imposibilidad de realizar Técnicas Complementarias:** Sin tejido suficiente, no podemos hacer Inmunohistoquímica (IHQ) ni estudios moleculares indispensables para la oncología moderna.
- **Sesgo de Muestreo:** En tumores heterogéneos, una biopsia mínima puede mostrar solo el componente benigno o estromal, ocultando el foco invasor.



HOY NO TOCA METERSE EN BERENJENALES PERO...



SARCOMAS UTERINOS...
TUMORES DE CORDONES SEXUALES...
TUMORES GERMINALES...
TUMORES TROFOBLÁSTICOS...



4ª Jornada de Actualización en Cáncer Ginecológico

Bilbao · 20 – 21 de mayo 2026



- Necesidad de patólogas especializadas en oncoginecología
- La morfología es la brújula, la inmunohistoquímica el mapa
 - No diagnosticar con la IHQ de manera aislada
 - Reconocer “imágenes” que tengan trascendencia
 - Atención a los “imitadores”
- IHQ: Interpretar "Patrones", no solo "Positivos o Negativos"
 - p53,
 - FOLR1
 - PDL-1
- Subtipos histológicos
- Correcta selección de la muestra
- La patóloga como consultora dinámica.

ESKERRIK ASKO!



Barrio de Zuazo, Barakaldo , 1947