



SPOLEČNOST
ČESKÝCH PATOLOGŮ

Karcinom endometria

DOPORUČENÝ POSTUP PRO BIOPTICKÉ VYŠETŘENÍ

Autor: Pavel Dunder

Oponenti za SČP: Kristýna Němejcová, Jan Laco

Oponent za SČGP: Filip Frühauf



© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2022
ČESKO-SLOVENSKÁ PATOLOGIE a SOUDNÍ LÉKAŘSTVÍ
Registrační značka MK ČR E4905. ISSN 1210-7875.

VYDÁNO ZA PODPORY MINISTERSTVA ZDRAVOTNICTVÍ ČESKÉ REPUBLIKY

Vydává: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně ve spolupráci s Českou patologií, o.s. **DTP studio:** Tiskárna Prager – LD s.r.o. **Vychází:** 4krát ročně. **Předplatné:** roční 544,00 Kč (SR – 20,80 €), jednotlivé číslo 136,00 Kč (SR – 5,20 €). **Informace o předplatném:** NTS ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805, 602 377 675, e-mail: nto@cls.cz a www.CSpatologie.cz. **Inzerce:** Česká patologie o.s., tel.: 602 377 675, e-mail: tiskarnaprager@prager-print.cz. **Tiskne:** Tiskárna Prager – LD s.r.o. **Rozšiřuje** v ČR: Nakladatelství Olympia Praha; v SR: Mediaprint-Kapa Pressegross, a.s., e-mail: objednavky@ipredplatne.sk; do zahraničí (mimo SR): MyrisTrade s.r.o., e-mail: myris@myris.cz. **Vydavatel získává otiskem příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití.** Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent.

Karcinom endometria

DOPORUČENÝ POSTUP PRO BIOPTICKÉ VYŠETŘENÍ

Autor: Pavel Dundr

Oponenti za SČP: Kristýna Němejcová, Jan Laco

Oponent za SČGP: Filip Frühauf

OBSAH

A. Úvod

B. Klinické údaje

1. Anamnestické údaje (doporučené)
2. Charakter chirurgického zákroku (závažné)

C. Bioptické vyšetření

1. Makroskopický popis (závažné)
2. Identifikace dodaného materiálu (závažné)
3. Doporučený rozsah a způsob vyšetření tkáně
 - 3.1. Značení tuší
 - 3.2. Postup při přikrojení resekátu
 - 3.3. Doporučený rozsah vyšetření
4. Stanovení lokalizace nádoru (doporučené)
5. Měření velikosti nádoru (doporučené)
6. Stanovení histologického typu nádoru (závažné)
 - 6.1. Endometroidní karcinom
 - 6.2. Serózní karcinom

- 6.3. Světlobuněčný karcinom
- 6.4. Mezonefrický a „mesonephric-like“ adenokarcinom
- 6.5. Nediferencovaný a dediferencovaný karcinom
- 6.6. Smíšený karcinom
- 6.7. Karcinosarkom
- 6.8. Neuroendokrinní nádory
7. Grading (závažné)
8. Hloubka invaze do myometria (závažné), postižení serózy (závažné) a charakter invaze (doporučené)
9. Lymfovaskulární invaze (LVSI) (závažné)
10. Cervikální invaze (závažné)
11. Postižení adnex (závažné)
12. Postižení parametrií (závažné)
13. Postižení pochvy (závažné)
14. Stav resekčních okrajů (závažné)

15. Lymfatické uzliny (závažné)
16. Vyšetření omenta (závažné)
17. Peritoneální biopsie (závažné)
18. Peritoneální cytologie

D. Stanovení stádia onemocnění (závažné)

E. Imunohistochemické vyšetření

1. Diagnostické IHC vyšetření
2. Vyšetření stavu MMR systému / mikrosatelitové instability

F. Molekulární klasifikace karcinomu endometria

G. Literatura

H. Odkazy

A. Úvod

Následující text představuje doporučený postup pro vyšetřování a reportování výsledků bioptického vyšetření karcinomů endometria. Postup se primárně týká vyšetřování a reportování resekátů (hysterektomie), nicméně některé aspekty zejména histologické klasifikace nádorů jsou platné i pro malé bioptické vzorky (kyretáže). Neepitelové nádory nejsou součástí tohoto doporučení. Jednotlivé položky jsou děleny na závažné a doporučené a vychází z mezinárodních platných guidelines, která plně akceptují – zejména z guideline ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting) z roku 2021 (4. edice), jsou však pojaty širěji s praktickými doporučeními reflektujícími stávající situaci. Staging zohledňuje FIGO 2009 a 8. vydání TNM klasifikace z roku 2016. Uvedena jsou i základní doporučení týkající se využití imunohistochemických metod a molekulární klasifikace karcinomů endometria. Přílohou guideline je synoptický report ICCR pro karcinomy endometria (příloha 1), který je v hypertextové podobě volně dostupný na webových stránkách ICCR.

Seznam použitých zkratk

dMMR – deficiencie mismatch repair systému

LVSI – lymfovaskulární invaze

MELF – „microcystic, fragmented and elongated“

MMR – mismatch repair

NET – neuroendokrinní tumor

SEE-FIM – „sectioning and extensively examining the fimbriated end“

SLN – sentinelová uzlina

B. Klinické údaje

Kromě obecných požadavků na zdravotnickou dokumentaci a požadavkový list jsou požadovány následující informace:

1. Anamnestické údaje (doporučené)

Zahrnuje předchozí (neoadjuvantní) terapii (včetně hormonální). Důležité je i uvedení anamnestických dat týkajících se případné jiné malignity. Doporučováno je uvést i anamnestická data týkající se výskytu nádorových onemocnění v rodině či hereditárních nádorových syndromů (zejména Lynchova, ale i dalších)

- Výskyt nádorových onemocnění či hereditárních nádorových syndromů v rodině, *specifikuj*
- Předchozí nádorová anamnéza, *specifikuj*
- Předchozí terapie, *specifikuj*
- Jiné, *specifikuj*
- Informace neposkytnuty

2. Charakter chirurgického zákroku (závazné)

Komentář: Uvedení typu/rozsahu operace a typu vzorku odeslaného na bioptické vyšetření je informace nezbytná pro správné makroskopické zhodnocení včetně posouzení, že uvedený orgán(y) byl opravdu celý resekován a dodán k vyšetření.

- Hysterektomie
 - Prostá
 - Prostá supracervikální / subtotální
 - Radikální hysterektomie (prováděná pouze výjimečně dle klinické indikace)
- Jiné, *specifikuj*
- Informace neposkytnuty

C. Bioptické vyšetření

1. Makroskopický popis (závazné)

Makroskopický popis je nezbytnou součástí bioptického protokolu. Typ operačního zákroku je určen chirurgem. Materiál dodaný k vyšetření lze obvykle odvodit z typu operačního zákroku, v některých případech však může být inkompletní či naopak obsahovat více anatomických struktur, a proto makroskopické zhodnocení a popis poskytuje dodatečnou informaci a potvrzení, že celý orgán(y) byly resekovány a dodány k vyšetření.

2. Identifikace dodaného materiálu (závazné)

Děložní tuba

- pravá
- levá
- laterální nespecifikována

Ovarium

- pravé
- levé
- laterální nespecifikována

Parametrium

- pravé
- levé
- laterální nespecifikována

Poševní manžeta

Omentum

Peritoneální biopsie

Peritoneální tekutina (výpotek nebo výplach)

Lymfatické uzliny

Sentinelová uzlina

- pravá
- levá
- laterální nespecifikována

Regionální uzliny pánevní

- pravé
- levé
- laterální nespecifikována

Regionální uzliny paraaortální

Neregionální uzliny inguinální

- pravé
- levé
- laterální nespecifikována

Další lymfatické uzliny, *specifikuj*

3. Doporučený rozsah a způsob vyšetření tkáně

3.1. Značení tuší

Značení tuší je doporučováno, jako závazné je u radikální hysterektomie. Není však jednoznačně definovaný jednotný postup. Správné značení je nápomocné při orientaci, hodnocení patologických změn ve vztahu k lokalizaci a hodnocení okrajů resekátu (parametria, poševní manžeta či exocervikální resekční okraj). Možnosti značení jsou:

- označení serózy jednou barvou a označení neperitonealizovaného povrchu jinou barvou
- označení pouze oblasti patologicky změněné serózy či neperitonealizovaného povrchu
- označení pouze parametria a poševní manžety (či exocervikálního resekčního okraje)

Vhodné je použití více barev, které umožní následnou přesnou orientaci.

3.2. Postup při přikrojení resekátu

Základem je správná orientace resekátu s rozlišením ventrální a dorsální strany. Jako orientační body slouží úpon peritonea (ventrálně výše než dorzálně) a úpon ligamentum teres uteri (ventrálně před tubou, dorsálně není patrný). Při pohledu na ventrální plochu je tedy pořadí úpon ligamentum teres uteri – děložní tuba – ovarium (obr. 1A) a dorsálně ovarium – děložní tuba (obr. 1B). Většinou je doporučováno rozstřížení dělohy laterálně (u č. 3 a 9) ve frontální rovině s tím, že tento způsob umožní nejlepší vizualizaci endometria. Následně se vyšetřují sagitální řezy od dolního

děložního segmentu k fundu a transverzální řezy v přechodu dolního děložního segmentu v hrdlo.

Tento způsob přikrojení je však podle našich zkušeností na fixované tkáni problematický. V praxi lze použít i následující způsob přikrojení:

- děložní hrdlo se oddělí transverzálně v oblasti přechodu dolního děložního segmentu. Vyšetří se několik transverzálních řezů (obvykle 3 úrovně) a oblast exocervixu s přechodem v endocervix se vyšetří v několika řezech podobně orientovaných jako při zpracování konizátu děložního hrdla
- děloha se rozřízne sagitálně a vyšetří se celý sagitální řez (zpracovaný ve více jednotlivých blocích)
- obě laterální části dělohy se následně vyšetří v transverzálních řezech, včetně oblasti děložních rohů

3.3. Doporučený rozsah vyšetření

Nádorové ložisko, endometrium, myometrium

- obvykle se doporučuje vyšetření 1 bloku na 10 mm největšího rozměru nádoru
- někdo doporučuje alespoň 4 bloky
- někdo doporučuje nádory ≤ 30 mm zpracovat celé
- u nádorů či atypické hyperplazie / endometriální intraepiteliální neoplazie diagnostikovaných v předchozí biopsii, které nejsou makroskopicky patrné, se doporučuje zpracování celé oblasti endometria s přilehlým myometriem
- při náhodném záchytu makroskopicky neidentifikovaného karcinomu v hysterektomii z jiných příčin se doporučuje zpracování celé oblasti endometria s přilehlým myometriem



Obrázek 1A, 1B

- okolní endometrium - není doporučení, vhodná je při absenci makroskopicky patrných změn alespoň orientační excize
- myometrium – pokud lze (tenká stěna), doporučuje se zablokovat řez s nádorem vždy s celou šíří myometria. Pokud toto není možné, řez celou šíří se dělí do 2 či více bloků (event. lze využít histotopogram). V ostatních případech záleží na makroskopii (není doporučení)
- u adenomyózy se doporučuje více řezů

Děložní hrdlo

- při absenci makroskopicky patrných změn alespoň 2 řezy celou šíří (přední a zadní pysk) a alespoň 1 transverzální řez (záleží na způsobu zpracování resekátu)
- nádory v dolním děložním segmentu – více řezů (počet není stanoven)
- při makroskopicky patrném postižení alespoň 2 řezy (s exocervikálním okrajem či poševní manžetou)

Děložní tuby

- zpracování v celém rozsahu podle SEE-FIM protokolu (někdo používá SEE-FIM protokol pouze u serózního karcinomu a karcinosarkomu), alternativně lze zpracovat celé fimbrie a ostatní oblasti tuby vyšetřit pouze v orientačních excizích

Ovaria

- při makroskopicky patrné lézi se zaměřit na vyšetření oblasti léze
- v případě absence makroskopického postižení doporučeno zpracovat celé ve 2-3mm lamelách kolmých k dlouhé ose
- někdo doporučuje zpracovat celé pouze u serózního karcinomu a karcinosarkomu

- minimální rozsah vyšetření jsou 2 řezy z každého ovaria

Parametria

- oddělit od dělohy před otevřením dutiny děložní (riziko arteficiálního zavlečení nádorové tkáně)
- zpracovat celé

4. Stanovení lokalizace nádoru (doporučené)

Stanovení místa nádoru může mít význam zejména v případě nádoru lokalizovaného v oblasti istmu / dolního děložního segmentu. Tyto nádory jsou častěji spojeny s deficiencí mismatch repair proteinů, u časných nádorů této lokality je častější výskyt metastáz do lymfatických uzlin a celkově se jedná o nepříznivý prognostický faktor. Popsáno by mělo být i makroskopické šíření nádoru lokalizovaného v oblasti děložního těla do istmu / dolního děložního segmentu.

- Istmus / dolní děložní segment
- Fundus
- Tělo
- Jiné, *specifikuj*

5. Měření velikosti nádoru (doporučené)

Jedná se o nezávazný parametr, měl by být uveden největší rozměr nádoru, lze však uvést všechny 3 rozměry. Stanovení největšího rozměru nádoru může mít prognostický význam, některé studie ukazují u „větších“ nádorů častější výskyt lymfovaskulární invaze (LVSI), postižení lymfatických uzlin a vyšší riziko rekurence. Není však jednoznačně definována hranice pro „větší“ nádor (rozmezí je v jednotlivých studiích od ≥ 20 mm až po ≥ 50 mm, ESGO doporučené postupy uvádějí ≥ 20 mm). Stanovení největšího rozměru nádoru může být provedeno makroskopicky, mikroskopicky, či kombinací obou postupů.

6. Stanovení histologického typu nádoru (závažné)

Histologický typ nádoru je důležitý parametr, který ovlivňuje rozsah chirurgického zákroku i následné použití adjuvantní léčby a všechny karcinomy endometria musí být s ohledem na histologický typ klasifikovány podle WHO klasifikace nádorů ženského genitálu z roku 2020 (5. edice) (Tabulka 1). Karcinomy endometria představují heterogenní skupinu nádorů a jejich klasifikace může být v některých případech problematická. Nejčastější je endometroidní karcinom (asi 80-90 % nádorů), zbylé nádory představují asi 10-20 % případů. Součástí diagnostiky je v určitých případech využití imunohistochemických metod, které může být pro dosažení správné diagnózy nezbytné. Důležitou problematiku představuje molekulární klasifikace karcinomů endometria, které je podle WHO klasifikace z roku 2020 zčásti integrována do stanovení histologického typu nádoru (endometroidní karcinomy jsou děleny podle molekulárního typu do 4 kategorií), jedná se však o problematiku komplexnější, která může mít význam i u dalších histologických typů karcinomu endometria. Pro karcinomy endometria platí, že histologický typ a grade nádoru vždy s jistotou nepredikuje jeho chování a molekulární subtyp může být v tomto kontextu zásadní (např. endometroidní karcinom grade 3 může mít v případě prokázané *POLE* mutace velmi dobrou prognózu). Naopak karcinomy s mutací *TP53* či dalšími definovanými rysy jsou nádory obvykle agresivní. Současná doporučení pro management pacientek s karcinomem endometria upřednostňují molekulární klasifikaci, která lépe odráží klinickou prognózu. Nutná je však vždy korelace s morfológií nádoru a interpretace výsledků všech vyšetření v celkovém kontextu, neboť aberantní exprese / mutace *TP53* může být například sekundární u *POLE* mutace či deficience mismatch repair (MMR) systému (dMMR) a v těchto případech

je prognostický význam dán primární aberací (*POLE* mutací nebo dMMR) a nikoliv mutací *TP53*.

V rámci tohoto doporučení je zmíněn pouze základní popis histologických typů nádorů včetně základů možného využití imunohistochemických metod a principy molekulární klasifikace. Podrobnější popis uvedené problematiky je nad rámec doporučení a odkazujeme na relevantní literaturu.

6.1. Endometroidní karcinom

Low grade endometroidní karcinom (grade 1 a 2) je nádor charakterizovaný glandulární, viloglandulární či komplexní papilární a glandulární úpravou s tvorbou anastomozujících prostor. Jedná se však o nádor architektonicky heterogenní a může se vyskytovat i úprava mikroglandulární, papilární, sertoliformní a tzv. „corded and hyalinized“. Vzácněji se vyskytují sex cord-like formace a vřetenobuněčné oblasti, které je nutné odlišit od bifázické úpravy karcinosarkomu. Nádorové buňky obvykle vykazují mírné či střední jaderné atypie s nezřetelnými jádérky. Počet mitóz je velmi heterogenní a nemá samostatný význam. Časté jsou známky specifické diferenciaci, zejména skvamózní (10-25 % případů), ciliární, sekreční a mucinózní – tyto však již oproti minulým klasifikacím nepředstavují samostatné subtypy a jedná se tedy pouze o morfológickou variabilitu v rámci endometroidního karcinomu. Mucinózní karcinom, dříve problematicky definovaný rozsahem mucinózní diferenciaci, má stejné imunohistochemické, molekulární a pravděpodobně i klinické charakteristiky jako endometroidní karcinom a je v současné době bez ohledu na rozsah mucinózní komponenty klasifikován jako endometroidní karcinom. Samostatně je však nově uveden gastrointestinální typ mucinózního karcinomu endometria.

High grade endometroidní karcinom (grade 3) je nádor obvykle charakterizovaný solidní úpravou. Nádorové buň-

Tabulka 1. Histologická klasifikace epitelových nádorů dělohy a jejich prekurzorů (WHO 2020).

	Histologický typ	M kód
Atypická hyperplazie endometria / endometriální intraepiteliální neoplazie (EIN)		8380/2
Endometroidní adenokarcinom NOS		8380/3
Varianty endometroidního karcinomu (podle molekulární klasifikace)	Pole ultramutovaný	
	mismatch repair deficientní	
	p53 mutovaný	
	s nespécifickým molekulárním profilem	
Serózní karcinom		8441/3
Světlobuněčný karcinom		8310/3
Nediferencovaný / dediferencovaný karcinom		8020/3
Smišený adenokarcinom		8323/3
Mezonefrický karcinom		9110/3
„Mesonephric-like“ karcinom		9111/3
Dlaždicobuněčný karcinom		8070/3
Mucinózní karcinom, intestinální typ		8144/3
Karcinosarkom		8980/3

ky mají nejčastěji jaderné atypie středního stupně, mitózy jsou četné. Diagnostika je poměrně komplikovaná s nízkou diagnostickou shodou, odlišení zejména od serózního karcinomu endometria je v určitých případech problematické a v některých případech není s jistotou možné. V rámci molekulární klasifikace karcinomů endometria se ukázalo, že jde o heterogenní skupinu nádorů, a molekulární klasifikace má v těchto případech zásadní význam.

6.2. Serózní karcinom

Serózní karcinom je na cytologické úrovni charakterizován přítomností výrazných (high grade) jaderných atypií, jádra jsou nepravidelná s prominentními jádérky. Mitózy, včetně atypických, jsou četné. Architektonika je heterogenní, nádor je obvykle komplexní papilární a glandulární úpravy, ale může být i solidní. V solidních oblastech jsou často šterbinovité prostory. Serózní endometriální intraepiteliální karcinom (SEIC), který byl v minulosti nahlížen jako prekurzor serózního karcinomu endometria, se v současné době bere jako léze s maligním potenciálem a nejedná se tedy o lézi prekurzorovou. Někteří autoři doporučují používat termín „minimální serózní karcinom“ zahrnující SEIC a serózní karcinom velikosti do 10 mm, nicméně toto není obecně akceptováno. Každopádně by se SEIC měl hodnotit jako léze maligní, dle TNM pT1a (FIGO IA).

6.3. Světlobuněčný karcinom

Světlobuněčný karcinom endometria je vzácný nádor, při jehož diagnostice je nutné dodržení striktních diagnostických kritérií. Světlobuněčná přeměna se často vyskytuje v jiných nádorech, zejména serózních a endometroidních, a přítomnost vodojasné cytoplazmy tedy není diagnostická. Světlobuněčný karcinom je obvykle charakterizován přítomností alespoň fokálních výrazných jaderných atypií, jádra jsou v těchto oblastech podobná jako u serózního karcinomu, včetně prominentních jáderek. Cytoplazma je světlá či eozinofilní. Častý je výskyt dvočkovitých („hobnail“) buněk, ty však nejsou specifické a mohou se vyskytovat např. i v serózním karcinomu. Architektonika je často heterogenní, zahrnující solidní, tubulární, cystické a papilární oblasti. Stroma je často alespoň fokálně hyalinizované.

6.4. Mezonefrický a „mesonephric-like“ adenokarcinom

V nové WHO klasifikaci z roku 2020 jsou uvedeny obě jednotky s tím, že mezonefrický karcinom vzniká z mezonefrických reziduí, a „mesonephric-like“ adenokarcinom připomíná mezonefrickou diferenciaci. V případě mezonefrického karcinomu je doporučováno vyloučení šíření z oblasti děložního hrdla, nicméně rozlišení mezi mezonefrickým a „mesonephric-like“ karcinodem je arbitrární, v nádorech prokazatelně lokalizovaných v těle děložním se spíše jedná o „mesonephric-like“ adenokarcinomy. Jedná se o vzácné nádory, které jsou však pravděpodobně poddiagnostikovány, což je s ohledem na jejich agresivní chování a záměnu obvykle s low grade endometroidním karcinodem problematické. Nádory jsou charakterizovány architektonickou heterogenitou, typický je výskyt drobných glandulárních či tubulárních formací v lumen s eozinofilním materiálem, dále se variabilně vyskytují oblasti papilární, kribriformní, retiformní, solidní a větvenité. Morfologicky je v některých

oblastech léze obtížně odlišitelná od endometroidního karcinomu. Důležité je imunohistochemické vyšetření, léze je typicky GATA3 pozitivní, častý je výskyt CD10 a TTF1 pozitivitivity. Estrogenové a progesteronové receptory jsou obvykle negativní.

6.5. Nediferencovaný a dediferencovaný karcinom

Nediferencovaný karcinom je z definice karcinom bez známek specifické diferenciaci. Dediferencovaný karcinom vykazuje komponentu jiného, definovaného typu nádoru, obvykle low grade endometroidního karcinomu, ale může se jednat i o high grade karcinom. Nediferencovaný / dediferencovaný karcinom je charakterizován malými či středně velkými často dyskohezivními buňkami, které vytvářejí splývající plochy. Nádorové buňky mohou mít rabdoidní morfologii. Mitózy jsou četné. Znamky glandulární či trabekulární úpravy nejsou vyjádřeny. Častá je u těchto nádorů ztráta exprese SMARCA4 nebo SMARCB1 proteinu. Asi polovina nádorů je mikrosatelitově instabilní.

6.6. Smíšený karcinom

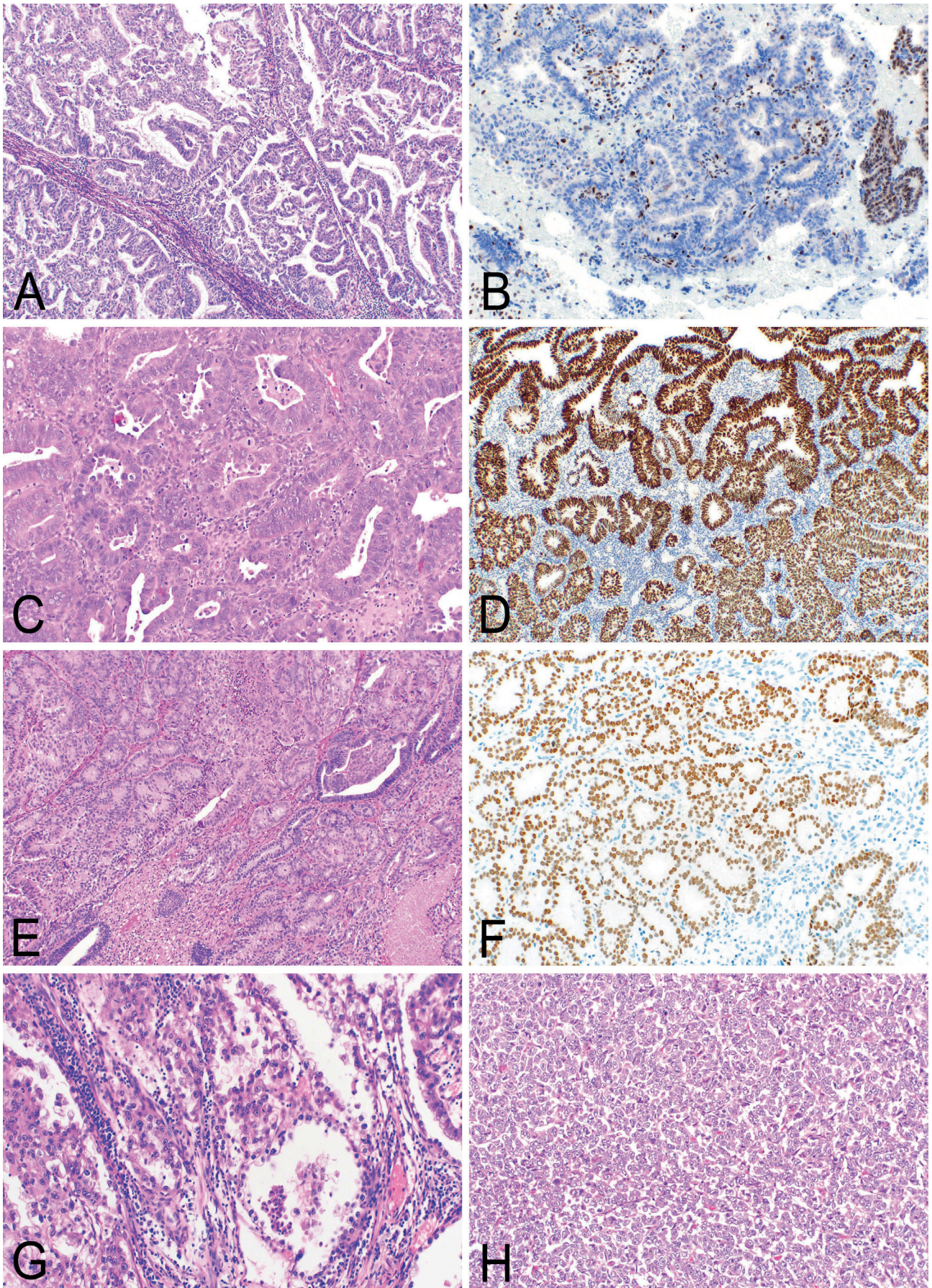
Smíšené karcinomy jsou vzácné. Z definice se jedná o nádory, které mají alespoň dvě na morfologické a IHC úrovni odlišné komponenty, přičemž alespoň jednu složku musí tvořit serózní nebo světlobuněčný karcinom. Obvykle se jedná o kombinaci endometroidního a serózního karcinomu, méně častý je výskyt endometroidního a světlobuněčného karcinomu či jiných komponent. Jakákoliv komponenta high grade karcinomu (bez ohledu na její rozsah) je důvodem klasifikovat karcinom jako smíšený.

6.7. Karcinosarkom

Karcinosarkom byl dříve nahlížen jako smíšený nádor, v současné době se ale bere jako samostatná varianta karcinomu endometria. Jedná se o tumor bifázické úpravy. Epitelová komponenta je tvořena high grade karcinodem obvykle charakteru serózního, endometroidního či smíšeného karcinomu, nebo jde o high grade karcinom s nejednoznačnými rysy. Sarkomatózní komponenta je buď homologní (nediferencovaný blíže nezařaditelný sarkom, leiomyosarkom či endometriální stromální sarkom), nebo se jedná o složku s diferenciací ve směru tkáně, která se normálně v děloze nevyskytuje (rabdomyosarkom, chondrosarkom, osteosarkom, liposarkom a další). Doporučeno je reportovat procentuální rozsah epitelové a sarkomatózní komponenty a definovat, jestli jde o sarkomatózní složku homologní nebo heterologní.

6.8. Neuroendokrinní nádory

Neuroendokrinní nádory jsou podle současné WHO klasifikace klasifikovány pro všechny oblasti vnitřního genitálu jednotně. Jedná se o skupinu dobře diferencovaných neuroendokrinních nádorů zahrnující neuroendokrinní tumor (NET) grade 1 (synonymum karcinoid) a NET grade 2 (synonymum atypický karcinoid). NET grade 3 není pro oblast ženského genitálu definován. Dále jde o nádory málo diferencované, klasifikované jako neuroendokrinní karcinomy (malobuněčný a velkobuněčný). Poslední kategorií je smíšený neuroendokrinní a non-neuroendokrinní karcinom, tedy nádor obsahující kromě neuroendokrinní komponenty i složku adenokarcinomu či dlaždicobuněčného karcinomu.



Obrázek 2. Dobře diferencovaný endometrioidní karcinom (A) (100x) se ztrátou exprese MLH1 (B) (200x). Serózní karcinom endometria (C) (200x) s aberrantním typem exprese p53 (D) (200x). „Mesonephric-like“ karcinom endometria (E) (200x) s difúzní expresí TTF1 (F) (200x). Světlobuněčný karcinom endometria (G) (200x). Nediferencovaný karcinom endometria (H) (200x).

7. Grading (závažné)

Grading karcinomů endometria je závažný a důležitý parametr, který ovlivňuje stratifikaci pacientek do rizikových skupin, rozsah chirurgického zákroku a adjuvantní léčbu. Serózní karcinom, světlóbněčný karcinom, neuroendokrinní karcinomy, dediferencovaný / nediferencovaný karcinom a karcinosarkom jsou high grade nádory z definice a grading u nich není v pravém slova smyslu definován. Grading endometroidního karcinomu se musí provádět v malé (diagnostické) biopsii (kyretáži) i v resekátu. Jedná se o grading (vycházející z definice FIGO 2009) založený primárně na hodnocení architektiky a sekundárně na přítomnosti jaderných atypií. Grade 1 jsou nádory s $\leq 5\%$, grade 2 s $6-50\%$ a grade 3 s $> 50\%$ solidních oblastí. Přítomnost výrazných jaderných atypií ve $> 50\%$ nádorových buněk zvyšuje grade o 1 stupeň, důležité je ale dodržení tohoto kvantitativního kritéria, výskyt fokálních high grade jaderných atypií není důvodem ke zvýšení grade. Současná WHO klasifikace a doporučení International Society of Gynecological Pathologists (2020) doporučují klasifikaci endometroidního karcinomu ve 2 kategoriích – low grade (G1, G2) a high grade (G3). V určitých situacích však může mít rozlišení mezi G1 a G2 klinický význam a je nadále vhodné používat třístupňovou škálu. Vzácně jsou situace, že grade nelze stanovit – v tom případě by se měl uvést důvod (např. kvůli chybné fixaci či pokročilé autolýze, která znemožní hodnocení architektiky). V případě diskrepance mezi gradem v hysterektomii a kyretáži by se měla zrevidovat kyretáž a finální grading se stanovuje po zhodnocení jak kyretáže, tak hysterektomie. Toto lze doporučit mj. také v případě, kdy byla vydatnou kyretáží odstraněna podstatná porce nádoru a v hysterektomii jsou pouze drobná rezidua.

8. Hloubka invaze do myometria (závažné), postižení serózy (závažné) a charakter invaze (doporučené)

Hodnocení hloubky invaze je zásadní pro správnou klasifikaci nádoru (v kategorii TNM i FIGO) a u karcinomů I. stádia představuje prognosticky významný parametr. Způsobů hodnocení je více, závažné je však stanovení rozsahu invaze v kategorii nepřítomna nebo $< 50\%$ (TNM pT1a; FIGO IA) nebo $\geq 50\%$ (TNM pT1b; FIGO IB). Jako doporučený parametr lze uvést % šíře myometria infiltrovaného nádorem. Další možné způsoby hodnocení jsou hloubka invaze měřená jako absolutní hodnota od endomyometriální junkce a vzdálenost mezi serózou a vlastním invazivním nádorem („tumor free distance“) – tyto způsoby hodnocení jsou doporučené, nikoliv závažné, a jejich prognostický význam aktuálně není jednoznačný. Kritéria invaze (pro odlišení od nepravidelné endomyometriální junkce) zahrnují nepravidelné žlásky obklopené myometriem bez endometriálního stromatu, nepravidelné infiltrativní okraje a dezmozplazii. Nepravidelná endomyometriální junkce (definovaná jako alespoň jedna undulace měřící 2-3 mm v magnitudě) má hladké, téměř vždy oválné okraje.

Měření hloubky invaze je obvykle jednoduché, v určitých situacích však může být problematické. Problematické či sporné situace u měření hloubky invaze jsou zejména:

1) **Stanovení invaze v adenomyóze.** Pokud nádor postihuje adenomyózu, ze které invaduje do okolí, doporučuje se měřit hloubku invaze bez ohledu na přítomnost ade-

nomyózy. V těchto případech by se však mělo uvést, že hloubka invaze může být nadhodnocena a klinický význam není jednoznačný (zejména jde o nádory, které mají adenomyózu v zevní polovině myometria a jsou na podkladě jejího postižení a invaze z této oblasti klasifikovány jako pT1b / FIGO IB). Pokud nádor postihuje adenomyózu bez invaze do okolního myometria, ICCR guideline se k této situaci nevyjadřují, podle některých doporučení by se však tyto případy neměly hodnotit jako invaze a prognóza nádorů je stejná, jako pouze při postižení endometria (literární data jsou však v tomto ohledu poměrně limitovaná).

- 2) **Nádory kompletně stírající endomyometriální junkci bez možnosti stanovení její hranice.** K orientaci se doporučuje použít *plexus arcuatus*. Invaze do plexu či přes něj obvykle znamená invazi $\geq 50\%$. Pokud nádor zasahuje do plexu jen hraničně, lze jako orientační měřítko pro šíři myometria použít protější stěnu (v případě absence patologických změn).
- 3) **Exofytické nádory a nádory vznikající v polypu.** V těchto případech může být hodnocení invaze problematické vzhledem k možné přítomnosti myomatózního stromatu, které však nepředstavuje myometrium. Platí, že hloubka invaze má být měřena od endomyometriální junkce a tloušťka (šíře) nádoru není ekvivalentní hloubce invaze. Invaze do stromatu polypu může být popsána, ale její hloubka se neměří.
- 4) **Postižení děložního rohu.** Vzhledem k tomu, že myometrium je v této oblasti nejtenčí, by se hloubka invaze měla měřit z jiných oblastí nádoru. Výjimkou jsou situace, kdy je v oblasti děložního rohu postižena seróza, nebo je nádor lokalizován pouze v oblasti děložního rohu.
- 5) **Nádor lokalizovaný v oblasti dolního děložního segmentu.** Tyto nádory se měří stejným způsobem jako v jiných lokalitách.
- 6) **Nádory infiltrující leiomyomy.** V této situaci se leiomyom počítá jako součást myometria a měl by tedy být započítán do jeho šíře.
- 7) **Lymfovaskulární invaze (LVSI).** LVSI se do měření hloubky invaze nezapočítává.

Hodnocení charakteru invaze do myometria je pouze doporučený parametr, prognostický význam má zejména přítomnost tzv. MELF typu invaze („microcystic, fragmented and elongated“). Tento typ invaze je charakterizován přítomností jednotlivých nádorových buněk či jejich drobných skupin, provazci buněk či mikrocystickými žlázkami lemovanými oploštěnými buňkami s eozinofilní či skvamoidní cytoplazmou. Typická je stromální reakce v podobě fibromyxoidního stromatu se smíšenou zánětlivou celulizací. Znalost a rozpoznání tohoto typu invaze je důležitá nejen s ohledem na nepříznivý prognostický význam, ale i fakt, že může být snadno přehlédnuta, a tím může být podhodnocen celkový rozsah invaze. Kromě toho může být zaměněna za LVSI. Další typy invaze zahrnující infiltrativní, expanzivní, „adenoma malignum-like“ (nádorové žlásky šířící se myometriem bez patrné stromální reakce) a „adenomyosis-like“ invazi (způsob šíření při malém zvětšení připomínající adenomyózu) nemají prokázaný prognostický význam, jejich znalost je však důležitá pro správné hodnocení nádoru.

Postižení serózy je závažný prognosticky nepříznivý parametr, který ovlivňuje staging (pT3a, FIGO IIIA). Jako postižení serózy se hodnotí případy, kdy nádor prostoupí celou šíří myometria a zasahuje do submezoteliální fibrovaskulární tkáně či mezotelové vrstvy. Nádorové struktury tedy nemusí být přítomny na serózním povrchu dělohy. V případech s vystupňovanou dezmozplastickou stromální reakcí může být rozlišení mezi submezoteliální tkání a dezmozplastickým stromatem v myometriu obtížné – v těchto případech je doporučováno stanovit si úroveň hranice mezi myometriem a submezoteliální oblastí z okolní nepostižené tkáně a tu pak aproximovat na oblast nádoru.

9. Lymfovaskulární invaze (LVSI) (závažné)

Hodnocení přítomnosti LVSI je závažný parametr, který má prokázaný prognostický význam. Důležitá je i klasifikace s ohledem na rozsah postižení (fokální a podstatná LVSI), klinicky významná je podstatná LVSI. V některých případech může být problematické odlišení od artefaktů, které mohou LVSI napodobovat. Zejména se jedná o arteficiální zavlečení nádorových buněk do cévních prostor, které může vzniknout např. při robotickém zákroku anebo při zpracovávání autolyzovaného nádoru. Dále jsou to retrakční artefakty v okolí hnízd nádorových buněk, jejichž rozlišení od pravé LVSI může být pomocí imunohistochemického vyšetření. Dalším možným napodobitelem LVSI je MELF typ invaze diskutovaný výše. LVSI mohou napodobovat i skupiny zánětlivých elementů v lumen cév. V některých případech není stanovení LVSI s jistotou možné, tyto případy by měly být klasifikovány jako indeterminovaná LVSI s uvedením důvodu (jedná se však o případy raritní a tato kategorie by neměla být zneužívána / nadužívána).

Klasifikace LVSI (dle ESGO-ESTRO-ESP a WHO 2020 doporučení)

Hodnocení LVSI se provádí v okolí nádoru (tedy mimo vlastní karcinom) s dělením do následujících stupňů:

- nepřítomná („absent“)
- fokální („focal“): 1-4 cévních prostor
- podstatná („substantial“): ≥ 5 cévních prostor

10. Cervikální invaze (závažné)

Hodnocení invaze do cervikálního stromatu je závažný prognosticky nepříznivý parametr asociovaný se zvýšeným rizikem rekurence a postižením lymfatických uzlin, který ovlivňuje klasifikaci nádoru v kategorii TNM i FIGO. Charakter invaze může být infiltrativní nebo expanzivní. Hodnocení infiltrativní invaze je obvykle jednoduché, hodnocení expanzivní invaze však může být s ohledem na stanovení invazivity procesu a odlišení od neinvazivního postižení krypt problematické. U čistě expanzivní invaze bez patrné stromální reakce je doporučováno hodnocení na podkladě srovnání architektiky s okolní sliznicí – v případě alterace architektury s přítomností kribriformních a mikroacinárních formací je pravděpodobnější expanzivní invaze před postižením krypt. Důležité je také rozlišení mezi postižením dolního děložního segmentu a invazí do děložního hrdla – jako arbitrární hranice se bere výskyt nejvíce proximálně uložených benigních endocervikálních krypt.

S ohledem na stanovení rozsahu invaze je doporučeno měření její absolutní hloubky a procentuálního postižení s ohledem na celkovou šíři cervikálního stromatu.

Postižení povrchového cervikálního epitelu či epitelu krypt bez invaze do stromatu neovlivňuje stádium, nadále se jedná o stádium pT1a nebo pT1b, mělo by však být reportováno (jako doporučený parametr). Toto postižení představuje potenciální rizikový faktor lokoregionální rekurence a může v určitých případech hrát roli v rozhodování o adjuvantní radioterapii.

11. Postižení adnex (závažné)

Hodnocení postižení adnex je závažný element, který ovlivňuje staging (pT3a, FIGO IIIA). V popisu musí být uvedeno, jestli se jedná o postižení ovaria (ovarií) či děložní tuby (tub), a v případě postižení tuby i lokalita postižení. LVSI vyskytující se v oblasti adnex bez stromální invaze neovlivňuje stádium onemocnění. Přítomnost acelulárního keratinového materiálu, který se vzácně může u endometroidních karcinomů vyskytnout v oblasti adnex, se nebere jako postižení adnex a nijak neovlivňuje prognózu. Nutný je však v těchto případech extenzivní sampling k vyloučení přítomnosti nádorových struktur.

Postižení ovarii u high grade karcinomů se bere jako metastatické, i když vzácně je možná koincidence např. serózního karcinomu endometria a high grade serózního karcinomu ovaria či děložní tuby (v těchto případech může pomoci imunohistochemické vyšetření a zpracování děložní tuby podle protokolu SEE-FIM). Asi u 5 % endometroidních karcinomů dělohy se současně vyskytuje endometroidní karcinom ovaria a pokud jde v obou lokalitách o low grade karcinomy, prognóza onemocnění je dobrá. Problematické je však v těchto případech hodnocení stádia onemocnění. Teoreticky se může jednat o vzájemně nesouvisející nádory, nebo jde o metastázu karcinomu endometria do ovaria, nebo o metastázu karcinomu ovaria do endometria. Molekulární vyšetření jsou v tomto kontextu nepřínosná a prokázala, že se v naprosté většině případů jedná o vzájemně klonálně příbuzné nádory (s výjimkou vzácných případů nesouvisejících nádorů vyskytujících se převážně u pacientek s Lynchovým syndromem). Podle současné WHO klasifikace nádorů mohou být tyto nádory léčeny konzervativně s možným vynecháním adjuvantní chemoterapie (jako vzájemně nesouvisející nádory) v případě, že splní kritéria zařazující je do kategorie nízkého rizika. V opačném případě se jedná o nádory vysokého rizika, které mají špatnou prognózu a hodnotí se jako metastázy.

Kritéria pro hodnocení nádoru jako nízké rizikový (dva vzájemně nesouvisející nádory, nikoliv metastatické postižení):

1. jedná se v obou lokalitách o low grade endometroidní karcinom.
2. přítomna je pouze superficiální invaze do myometria či je nádor omezen na endometrium. Nádorové struktury nejsou na povrchu ovaria.
3. není přítomna LVSI.
4. nevyskytují se vzdálené metastázy.

V případě postižení děložní tuby je nutné zohlednit vztah ke sliznici a stěně. Přítomnost nádorových elementů, které nesouvisí se sliznicí a jsou volně v lumen děložní tuby, se pro účely stagingu nebere jako postižení děložní tuby. Šíření nádoru pouze ve sliznici děložní tuby (intraepitelálně) bez postižení stromatu by mělo být hodnoceno jako postižení adnex, prognostický význam však není jednoznačný. V případě low grade nádorů se diskutuje možný stejný přístup jako u synchronního postižení endometria a ovaria, nicméně v praxi se toto zatím nijak neprojevuje.

12. Postižení parametří (závažné)

Hodnocení postižení parametří je závažný parametr. Většina hysterektomií pro karcinom endometria jsou však prosté hysterektomie bez resekce parametří – ta se provádí pouze u případů s podezřením na významné postižení stromatu děložního hrdla za účelem dosažení zdravého okraje.

13. Postižení pochvy (závažné)

Postižení pochvy v době diagnózy je vzácné, vyskytuje se v souvislosti s přímým šířením nádoru či diseminací lymfaticky. Jedná se o závažný parametr důležitý pro staging (pT3b; FIGO IIIB). Častější je postižení pochvy při rekurenci (jedná se o nejčastější místo rekurence).

14. Stav resekčních okrajů (závažné)

Hodnocení stavu resekčních okrajů je závažný parametr. Postižení resekčních okrajů se hodnotí v oblasti paracervikálních měkkých tkání, kde se i u prosté hysterektomie obvykle odstraní malá část parametří. Dále se hodnotí oblast exocervikálního resekčního okraje či poševní manžety (pokud byla odebrána). Doporučeno jako nezávažný parametr je hodnocení vzdálenosti od okrajů (v milimetrech).

15. Lymfatické uzliny (závažné)

Stav lymfatických uzlin je zásadní parametr pro stanovení stádia a určení vhodné adjuvantní léčby. Metastatické postižení lymfatických uzlin zvyšuje stádium onemocnění (pánevní uzliny – FIGO IIIC1, paraaortální uzliny – FIGO IIIC2). Regionální uzliny pro účely stagingu zahrnují uzliny obturatorové, iliacké, presakrální a paraaortální. Postižení neregionálních uzlin (inguinálních a dalších) se bere jako vzdálené metastázy.

Všechny lymfatické uzliny odebrané během lymfadenektomie by měly být zpracovány celé – pokud mají velikost do 2 mm, zablokují se celé, pokud jsou > 2 mm, měly by se krájet kolmo k dlouhé ose ve 2mm lamelách a zablokovány v celém rozsahu.

V případě sentinelové uzliny (SLN) se postupuje stejně, tedy zpracovává se celá ve 2mm lamelách. Doporučován je u SLN ultrastaging, který však nemá přesně stanovená kritéria a jednotný protokol není definován. V obecné úrovni se doporučuje (v případě negativity prvního HE řezu) prokrájení uzliny ve 4-5 úrovních ve vzdálenosti 50-250 μ m, vždy se 2 řezy, jeden barvený HE a jeden pro případné imunohistochemické vyšetření k průkazu cytokeratinů.

Definice rozsahu postižení lymfatických uzlin

- Izolované nádorové buňky (ITC): jednotlivé nádorové buňky nebo jejich skupiny v největším rozměru velikosti 0,2 mm. Jako doplňující kritérium je u karcinomu prsu uveden počet buněk – skupina < 200 buněk v jednom histologickém řezu. U karcinomu endometria není počet buněk definován. ITC nevykazují známky metastatické aktivity, jako je stromální reakce či penetrace stěny cévních a lymfatických sinů. Klasifikovány jsou jako pN0(i+).
- Mikrometastáza: ložisko > 0,2 mm – 2 mm. V případě výskytu pouze mikrometastáz je možno v závorce za kategorií N uvést (pN1(mi)).
- Metastáza: ložisko > 2 mm.

16. Vyšetření omenta (závažné)

Omentektomie je v současné době prováděna na většině pracovišť u high grade karcinomu endometria. Omentum musí být důkladně makroskopicky zrevidováno, prokrájeno nejvíce v 5 mm lamelách. Pokud jsou makroskopicky patrné léze, tak se vyšetří (stačí 1 či 2 bloky), pokud nikoliv, mají se vyšetřit alespoň 4 náhodné bloky (podle některých studií je při makroskopicky normální omentu senzitivita mikroskopického postižení při vyšetření 10 bloků až 95 %). Šíření karcinomu endometria do omenta se hodnotí jako vzdálená metastáza (pM1, FIGO IVB).

17. Peritoneální biopsie (závažné)

Hodnocení peritoneálního postižení je v případě odebrání biopsií peritonea závažný parametr. Nutné je zohlednit lokalitu odběru, které při pozitivním nálezu ovlivňuje stádium onemocnění (pT3a/FIGO IIIA při postižení pánevního peritonea a pT4b/FIGO IVB při postižení suprapelvickeho abdominálního peritonea).

18. Peritoneální cytologie

Positivní nález v cytologii peritonea v současné době neovlivňuje staging, jedná se však o prognosticky nepříznivý faktor (u serózního karcinomu nezávisle bez ohledu na stádium), který je v případě jejího provedení doporučeno reportovat u všech nádorů. Podle současných doporučených postupů se však již výplach pánve v rámci stagingového výkonu u karcinomu endometria neprovádí.

D. Stanovení stádia onemocnění (závažné)

Stanovení stádia onemocnění je závažný parametr. Používané systémy zahrnují TNM klasifikaci a FIGO staging. Použití systému závisí na lokální dohodě, obecně platí, že je snaha o vzájemnou kompatibilitu s tím, že TNM obvykle s určitou časovou prodlevou implementuje změny, které se primárně vyskytnou ve FIGO klasifikaci. Patologická klasifikace představuje provizorní staging, definitivní je nutné provést v rámci multidisciplinárního týmu se zohledněním klinických a radiologických nálezů. Pro účely klasifikace je vhodné zdůraznit následující situace, které nejsou ve stávajících stagingových systémech definovány:

- postižení pánevního peritonea (cul-de-sac, seróza močového měchýře a seróza colon sigmoideum) se klasifikuje jako stádium IIIA
- postižení omenta a abdominálního peritonea se klasifikuje jako stádium IVB

E. Imunohistochemické vyšetření

Podrobný popis významu imunohistochemického vyšetření u karcinomu endometria je nad rámec tohoto sdělení. Principiálně jde o 3 základní indikace, které se mohou vzájemně překrývat.

1. IHC vyšetření v diagnostické indikaci sloužící k rozlišení jednotlivých histologických typů nádorů.
2. Vyšetření stavu mismatch repair (MMR) systému / mikrosatelitové instability.
3. Prognostické a / nebo prediktivní IHC vyšetření, zahrnující vyšetření HER2, prognostických markerů jako je LTCAM, stanovení exprese hormonálních receptorů či již zmíněné vyšetření mikrosatelitové instability.

1. Diagnostické IHC vyšetření

IHC metody mohou být nápomocné ve více indikacích, důležitá je však vždy korelace s morfologií, diagnóza by neměla být založena pouze na výsledcích IHC vyšetření. V rámci diferenciální diagnostiky je obvykle nutné použít panel více protilátek, existují doporučení, které protilátky v jaké indikaci, ale tato doporučení nejsou nijak závazná a v reálné praxi je spektrum protilátek vždy na indikujícím patologovi. Pro podrobnější popis problematiky využití IHC metod v diferenciální diagnostice karcinomů endometria odkazujeme na naši práci v Česko-slovenské patologii. Očekávané výsledky IHC vyšetření u spektra nejčastěji používaných protilátek jsou uvedeny v tabulce 2. Základní indikace využití IHC metod jsou uvedeny níže. Je však nutné počítat s tím, že imunohistochemický profil jednotlivých typů nádorů vykazuje variabilitu a zejména endometroidní karcinom může mít u minority případů aberantní imunofenotyp.

1. **Rozlišení mezi endometroidním karcinomem a serózním karcinomem.** Často používané protilátky jsou MMR proteiny, PTEN a ARID1A, které u endometroidního karcinomu mohou vykazovat ztrátu exprese. U serózního karcinomu se ve většině případů vyskytuje aberantní typ exprese p53, ten však může být přítomen i u endometroidního karcinomu (zejména high grade). Interpretace exprese p53 je uvedena v tabulce 3. Difúzní (bloková) pozitivita p16 je častá u serózního karcinomu, vyskytuje se však i u karcinomu endometroidního.
2. **Rozlišení mezi světlobuněčným karcinomem a jiným typem nádoru se světlobuněčnou přeměnou** (zejména endometroidní a serózní karcinom). Nejčastěji používané protilátky v této indikaci jsou napsin A, AMACR, HNF1B, ER a PR. Napsin A je z uvedených markerů nejvíce specifický, nevyskytuje se však u všech případů a jeho exprese je často pouze fokální. HNF1B má nejnižší specificitu, jeho exprese se může vyskytovat i u jiných typů nádorů, zejména endometroidního karcinomu (u světlobuněčného karcinomu však bývá obvykle difúzní a silná). AMACR je s ohledem na senzitivitu a specificitu mezi napsinem A a HNF1B. Pouze minorita světlobuněčných karcinomů vykazuje expresi hormonálních receptorů. Využití dalších protilátek je vázané na konkrétní diferenciální diagnostiku – v tomto kontextu je nutné si uvědomit, že část světlobuněčných karcinomů může mít ztrátu exprese PTEN a ARID1A a využití těchto protilátek v diferenciální diagnostice proti endometroidnímu karcinomu nemá praktický význam.

3. **Smišený karcinom endometria.** Z definice by se mělo jednat o nádor, který obsahuje alespoň dvojí komponentu, alespoň jedna je high grade a odlišná na morfologické a IHC úrovni. IHC vyšetření je tedy v diagnostice pomocné, typ protilátek záleží na konkrétní situaci.
4. **Diagnostika mezonefrického („mesonephric-like“) karcinomu endometria.** Tento nádor je charakterizován pozitivitou PAX8, variabilně CD10, GATA3 a TTF1 (často vzájemně inverzní), a ve většině případů negativitou ER a PR.
5. **Diagnostika nediferencovaného / dediferencovaného karcinomu.** Imunohistochemický profil tohoto nádoru může být poměrně heterogenní a často je nutné použití širšího spektra protilátek. Obecně platí, že u části nádorů se vyskytuje ztráta exprese SMARCA4 (Brg1) nebo SMARCB1 (INI1). Většina případů je PAX8 negativní, vykazuje pozitivitu cytokeratinů, CK8/18 a EMA (obvykle pouze fokální). Častá je MMR deficiencia a ztráta exprese PTEN a ARID1A. Hormonální receptory jsou exprimovány pouze u minority případů. Část nádorů může vykazovat expresi neuroendokrinních markerů.
6. **Diagnostika neuroendokrinních karcinomů.** Vždy je nutná korelace s morfologií, exprese neuroendokrinních markerů se může vyskytovat i u jiných typů nádorů a sama o sobě není pro diagnózu neuroendokrinního nádoru dostačující. Neexistuje přesné doporučení na požadovaný rozsah exprese a počet pozitivních markerů. V obecné úrovni by měla být pro potvrzení diagnózy zastížena exprese alespoň 1 markeru (rozsah není definován, někdo udává alespoň v 10 % či 20 % nádorových buněk. Nejčastěji používané markery jsou synaptofyzin, chromogranin a INSM1. CD56 je v této indikaci marker diskutabilní, jeho specifita je nízká a praktické využití limitované.
7. **Rozlišení mezi primárním serózním karcinomem endometria a sekundárním postižením endometria při high grade serózním karcinomu ovaria či děložního tuby.** Nejčastěji používaným markerem je v této indikaci WT1. Tento marker vykazuje silně intenzivní difúzní expresi u většiny HGSC, může však být pozitivní i u části serózních karcinomů endometria (obvykle však pouze fokálně). Nutná je vždy klinicko-patologická korelace.
8. **Rozlišení mezi primárním karcinomem endometria a děložního hrdla.** Toto rozlišení může být v některých případech obtížné, má však značný klinický význam. Spektrum použitých protilátek se bude lišit podle subtypu endometriálního karcinomu a adenokarcinomu děložního hrdla, který je předmětem diferenciální diagnostiky. Nastavení algoritmů pro každou možnou diferenciální diagnózu je nad rámec tohoto sdělení. V obecné úrovni lze konstatovat, že pro rozlišení endometroidního karcinomu a adenokarcinomu děložního hrdla je v současné době nejčastěji doporučováno použití p16 a hormonálních receptorů (oproti dříve doporučované kombinaci vimentinu a CEA). Endometroidní karcinom vykazuje mozaikový typ exprese p16 a je obvykle ER a PR pozitivní, HPV asociovaný adenokarcinom je difúzně (blokově) p16 pozitivní a ve většině případů ER a PR negativní, a HPV independentní adenokarcinom děložního hrdla je p16 negativní či vykazuje mozaikový typ exprese a neexprimuje hormonální receptory.

Tabulka 2. Přehled literárních dat týkajících se výsledků IHC vyšetření v jednotlivých typech karcinomů endometria (v % pozitivitu)

Protilátka	Typ exprese	Hodnocení	EC vše	EC LG	EC HG	SC	CCC	UC/DC
PAX8	jaderná	pozitivní	87	-	-	96	100	15
WT-1	jaderná	pozitivní	11	-	11	52	5	-
ER	jaderná	pozitivní	76	89	79	42	10	24
PR	jaderná	pozitivní	77	92	65	37	6	42
ARID1	jaderná	úplná ztráta	27	25	38	9	29	51
PTEN	jádra i cytoplazma	úplná ztráta	58	59	56	3	51	40
IMP2	cytoplazma	ztráta > 25 %	99	-	-	11	-	-
IMP3	cytoplazma	pozitivní	20	13	32	89	54	-
MMR	jaderná	ztráta alespoň 1 markeru (dMMR)	35	31	48	7	12	49
HMGA2	jaderná	pozitivní	29	-	-	70	-	-
p53	viz text	aberrantní	17	9	34	89	29	32
p16	jádra i cytoplazma	difuzní (bloková) pozitivita	15	1	24	82	50	42
HNF1B	jaderná	pozitivní	45	-	-	24	78	-
napsin A	cytoplazma	pozitivní	4	-	-	12	81	-
AMACR	cytoplazma	pozitivní	22	-	-	14	76	-
beta-catenin	normálně cytoplazma	jaderná exprese	15	-	-	2	0	-
TTF1	jaderná	pozitivní	8	4	13	10	11	-
TTF3	cytoplazma	pozitivní	68	-	-	9	11	-
SMARCA4(Brg1)	jaderná	úplná ztráta	0	-	-	0	25	21
SMARCB1(INI1)	jaderná	úplná ztráta	0	-	-	0	0	6
synaptofyzin	cytoplazma	pozitivní	21	-	-	7	8	28
chromogranin	cytoplazma	pozitivní	52	-	-	28	0	26
E-cadherin	membrána	ztráta exprese	-	-	-	-	-	56
CD56	membrána	pozitivní	12	-	-	30	8	26
SALL4	jaderná	pozitivní	58	-	-	-	0	36
claudin 4	membrána	ztráta (pozitivní < 5 %)	0	-	-	-	-	87
cytokeratiny AE1/3	cytoplazma	pozitivní	-	-	-	-	-	82*
cytokeratin 8/18	cytoplazma	pozitivní	-	-	-	-	-	80*
EMA	membrána i cytoplazma	pozitivní	-	-	-	-	-	73*

* vždy pouze fokální exprese

EC – endometroidní karcinom; SC – serózní karcinom endometria; CCC – světlobuněčný karcinom; UC/DC – nediferencovaný / dediferencovaný karcinom

Tabulka 3. Typy exprese p53 a interpretace výsledků

Výsledek IHC	Charakter exprese	Interpretace	Mutační stav
wild-type	jakákoliv pozitivita > 0 a < silně intenzivní pozitivita v 75 % (80 %), může být pozitivita až 100 % buněk, ale ne silná	wild-type (normální)	bez mutace NEBO trunkační mutace*
overexpres	silně intenzivní jaderná pozitivita > 75 % (80 %)	abnormální / aberrantní / mutovaný typ	missense mutace
absence	zcela negativní, může být slabé zbarvení jader v souvislosti s pozadím (nutné odlišit!)	abnormální / aberrantní / mutovaný typ	loss of function mutace
cytoplazmatická pozitivita	variabilní pozitivita cytoplazmy (a variabilní pozitivita jader)	abnormální / aberrantní / mutovaný typ	loss of function mutace s poruchou domény jaderné lokalizace

* jedná se o minoritu případů (< 5 %), u kterých mutace není doprovázená aberrantním typem exprese p53

Tabulka 4. Hodnocení exprese MMR proteinů

Typ exprese MMR proteinů	Metylace promotoru MLH1	Interpretace
Zachovalá exprese všech proteinů	NA	Expres vyšetřených MMR proteinů v nádorové tkáni je zachovaná. Pravděpodobnost nestability mikrosatelitů (MSI) je tedy nízká.
Ztráta exprese MLH1 a PMS2	přítomna	Ztráta exprese proteinů MLH1 a PMS2 v nádorové tkáni svědčí pro nestabilitu mikrosatelitů (MMR deficienci; dMMR). Vzhledem k prokázané přítomnosti hypermetylace promotoru MLH1 se nejspíše jedná o dMMR u sporadického nádoru a pravděpodobnost souvislosti s Lynchovým syndromem je nízká.
	neprokázána	Ztráta exprese proteinů MLH1 a PMS2 v nádorové tkáni svědčí pro nestabilitu mikrosatelitů (MMR deficienci; dMMR). Hypermetylace promotoru MLH1 nebyla prokázána a nález je suspektní z nádoru asociovaného s Lynchovým syndromem. Doporučujeme další vyšetření pacienta ve spolupráci s klinickým genetikem.
Ztráta exprese MSH2 a MSH6	NA	Ztráta exprese proteinů MSH2 a MSH6 v nádorové tkáni svědčí pro nestabilitu mikrosatelitů (MMR deficienci; dMMR) a nález je suspektní z nádoru asociovaného s Lynchovým syndromem. Doporučujeme další vyšetření pacienta ve spolupráci s klinickým genetikem.
Izolovaná ztráta PMS2 nebo MSH6	NA	Izolovaná ztráta exprese proteinu PMS2 nebo MSH6 v nádorové tkáni svědčí pro nestabilitu mikrosatelitů (MMR deficienci; dMMR) a nález je suspektní z nádoru asociovaného s Lynchovým syndromem. Doporučujeme další vyšetření pacienta ve spolupráci s klinickým genetikem.

2. Vyšetření stavu MMR systému / mikrosatelitové instability

Toto vyšetření má 4 základní indikace:

1. diagnostické využití (zejména odlišení endometroidního a serózního karcinomu, či karcinomu děložního hrdla),
2. screening Lynchova syndromu,
3. součást molekulární klasifikace karcinomu endometria,
4. prediktivní význam – biomarker odpovědi na imunoterapii.

Podle aktuálního doporučení ISGyP by mělo být hodnocení stavu MMR / mikrosatelitové instability provedeno u všech karcinomů endometria v rámci screeningu Lynchova syndromu. Důvodem je mj. fakt, že asi 75 % pacientek s karcinomem endometria a Lynchovým syndromem nesplňuje revidovaná Bethesda kritéria a ta jsou tedy u této diagnózy v praxi nepřínosná. Doporučováno je použití IHC metod, které detekují deficienci exprese MMR, a tím nepřímo mikrosatelitovou instabilitu. Optimálně by se měly použít všechny 4 protilátky (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6). Sporné nebo neprůkazné výsledky IHC vyšetření je nutné verifikovat jinou metodou (PCR s fragmentační analýzou, nebo může být hodnocení mikrosatelitové instability součástí vyšetření metodou NGS).

I když v ČR v tuto chvíli neprobíhá imunohistochemický screening Lynchova syndromu, každé pracoviště, které testování mikrosatelitové instability provádí z jiných indikací, musí mít nastavený algoritmus, jak postupovat u dMMR případů s ohledem na možnou souvislost s tímto syndromem (zahrnující hodnocení metylace promotoru MLH1) a formulovat možnou souvislost v závěru vyšetření. Doporučení na interpretaci výsledků exprese MMR proteinů vycházející ze studií zaměřených na problematiku screeningu Lynchova syndromu je uvedeno v tabulce 4.

F. Molekulární klasifikace karcinomu endometria

Molekulární klasifikace karcinomu endometria se stala důležitou součástí diagnostického procesu s přímými léčebnými dopady. Recentní mezinárodní doporučené po-

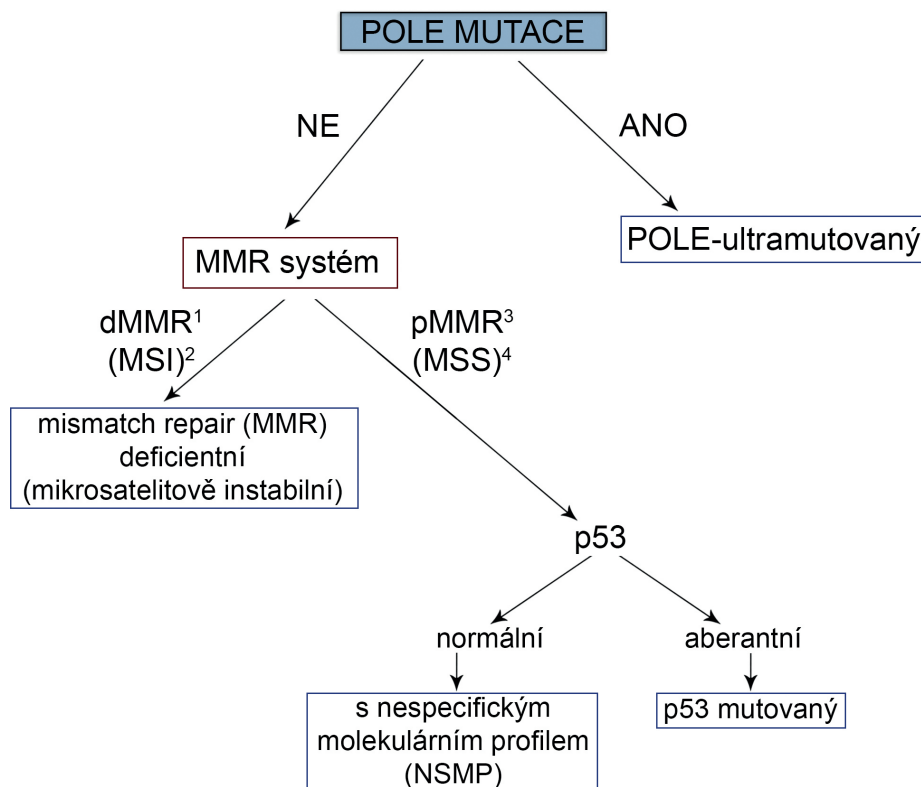
stupy včetně společného doporučení ESGO-ESTRO-ESP proto zahrnují molekulární klasifikaci do standardních diagnostických algoritmů, stejně tak je molekulární testování doporučováno i podle poslední (5. edice) WHO klasifikace nádorů ženského genitálu z roku 2020, ve kterém je uvedena subklasifikace endometroidního karcinomu do čtyř samostatně vyčleněných molekulárních subtypů. Molekulární klasifikace je podle WHO možná a doporučovaná nejen u endometroidního karcinomu, ale i u ostatních histologických typů karcinomu endometria, nicméně tam má určité nedořešené aspekty, které limitují praktické využití, jsou však nad rámec tohoto sdělení. Indikační kritéria pro molekulární testování jsou řešena na úrovni mezinárodních guidelines, recentně jde např. o společné doporučení ESGO-ESTRO-ESP z roku 2020. Podle tohoto doporučení je optimální testování všech karcinomů endometria, nicméně testování karcinomů ze skupiny nízkého ("low") a středního ("intermediate") rizika (podle stratifikace do rizikových skupin dle ESGO kritérií) má v současnosti menší význam pro indikaci adjuvantní léčby. Největší význam klasifikace je u high grade endometroidního karcinomu a karcinomů s nejednoznačnými rysy (u kterých není rozlišení mezi high grade endometroidním a serózním karcinomem s jistotou možné). V ČR jsou principy a indikace molekulárního testování definovány v rámci Společného doporučení ČOS, onkogynekologické sekce ČGPS, SROBF a SČP ČLS JEP. Toto konsenzuální doporučení bylo projednáno s plátcí a molekulární testování má u karcinomů endometria v současné době úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění, musí však být dodržena pravidla indikace, která jsou následující:

- indikace musí být onkologem nebo onkogynekologem z Komplexního onkologického centra nebo Onkogynekologického centra
- testování se provádí u pacientek, které spadají do rizikové skupiny vyššího středního rizika („high-intermediate risk“) a vysokého rizika („high-risk“) u kterých je v případě příznivého molekulárního profilu předpoklad deeskalace z kombinované RT na sledování bez adjuvantní léčby

V rámci molekulárního testování probíhá hodnocení následujících parametrů:

- p53 exprese / mutační stav *TP53* (imunohistochemicky případně v kombinaci s výsledky NGS)
- mikrosatelitová instabilita (primárně imunohistochemicky, jako sekundární metoda PCR s fragmentační analýzou)
- *POLE* mutace (metodou NGS, hodnotí se i mutační stav *TP53*)

Algoritmus testování je uveden na obr. 3. S ohledem na dostupnost testování a laboratoří, které mohou testování provádět, byl při jednání s plátcí názor SČP takový, že testování by mohla provádět jakákoliv laboratoř, která je součástí zařízení s Komplexním onkologickým centrem nebo Onkogynekologickým centrem. Reálná situace se však odvíjí od smluvní politiky plátců a přehled o tom, kde je testování dostupné, SČP nemá.



1. MMR deficientní
2. mikrosatelitově instabilní
3. MMR proficientní (exprese proteinů zachovaná)
4. mikrosatelitově stabilní

Obrázek 3

G. LITERATURA

- Cancer Genome Atlas Research Network, C. Kandoth, N. Schultz, A. D. Cherniack, R. Akbani, Y. Liu, H. Shen, A. G. Robertson, I. Pashtan, R. Shen, C. C. Benz, C. Yau, P. W. Laird, L. Ding, W. Zhang, G. B. Mills, R. Kucherlapati, E. R. Mardis, and D. A. Levine. 2013. 'Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma', *Nature*, 497: 67-73.
- Concin, N., X. Matias-Guiu, I. Vergote, D. Cibula, M. R. Mirza, S. Marnitz, J. Ledermann, T. Bosse, C. Chargari, A. Fagotti, C. Fotopoulou, A. Gonzalez Martin, S. Lax, D. Lorusso, C. Marth, P. Morice, R. A. Nout, D. O'Donnell, D. Querleu, M. R. Raspollini, J. Sehoul, A. Sturdza, A. Taylor, A. Westermann, P. Wimberger, N. Colombo, F. Planchamp, and C. L. Creutzberg. 2021. 'ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma', *Int J Gynecol Cancer*, 31: 12-39.
- Dundr, P., D. Cibula, M. Dolezel, P. Fabian, J. Finek, T. Jirasek, R. Matej, Lubos, Petruzella, L. Rob, A. Ryska, M. Svajdlr, V. Weinberger, and M. Zikan. 2021. Molekulární testování u karcinomu endometria. Společné doporučení ČOS, Onkogynekologické sekce ČGSP, SROBF a SČP CLS JEP, *Cesk Patol*, 57: 181-87.
- Dundr, P., D. Cibula, L. Foretova, M. Macek, Jr., K. Kopeckova, L. Petruzella, K. Nemejcova, M. Bartu, J. Hojny, N. Hajkova, R. Jakska, P. Janega, and I. Struzinska. 2021., Gynekologické léze u hereditárních nádorových predispozičních syndromů, *Cesk Patol*, 57: 96-104.
- Dundr, P., K. Nemejcova, M. Bartu, R. J. Bennett, H. Skalova, P. Janega, and I. Struzinska. 2021. Význam imunohistochemických metod v diagnostice karcinomu endometria, *Cesk Patol*, 57: 73-85.
- Cho, K. R., K. Cooper, S. Croce, B. Djordjevic, S. Herrington, B. Howitt, P. Hui, P. Ip, M. Koebel, S. Lax, B. J. Quade, P. Shaw, A. Vidal, A. Yemelyanova, B. Clarke, L. Hedrick Ellenson, T. A. Longacre, I. M. Shih, W. G. McCluggage, A. Malpica, E. Oliva, V. Parkash, and X. Matias-Guiu. 2019. 'International Society of Gynecological Pathologists (IS-GyP) Endometrial Cancer Project: Guidelines From the Special Techniques and Ancillary Studies Group', *Int J Gynecol Pathol*, 38 Suppl 1: S114-S22.
- Kahn, R. M., S. Gordhandas, B. P. Maddy, B. Baltich Nelson, G. Askin, P. J. Christos, T. A. Caputo, E. Chapman-Davis, K. Holcomb, and M. K. Frey. 2019. 'Universal endometrial cancer tumor typing: How much has immunohistochemistry, microsatellite instability, and MLH1 methylation improved the diagnosis of Lynch syndrome across the population?', *Cancer*, 125: 3172-83.
- Kobel, M., B. M. Ronnett, N. Singh, R. A. Soslow, C. B. Gilks, and W. G. McCluggage. 2019. 'Interpretation of P53 Immunohistochemistry in Endometrial Carcinomas: Toward Increased Reproducibility', *Int J Gynecol Pathol*, 38 Suppl 1: S123-S31.
- Leon-Castillo, A., H. Britton, M. K. McConechy, J. N. McAlpine, R. Nout, S. Kommoss, S. Y. Brucker, J. W. Carlson, E. Epstein, T. T. Rau, T. Bosse, D. N. Church, and C. B. Gilks. 2020. 'Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma', *J Pathol*, 250: 323-35.
- Luchini, C., F. Bibeau, M. J. L. Ligtenberg, N. Singh, A. Nottage, T. Bosse, R. Miller, N. Riaz, J. Y. Douillard, F. Andre, and A. Scarpa. 2019. 'ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach', *Ann Oncol*, 30: 1232-43.
- Malpica, A., E. D. Euscher, J. L. Hecht, R. Ali-Fehmi, C. M. Quick, N. Singh, L. C. Horn, I. Alvarado-Cabrero, X. Matias-Guiu, L. Hirschowitz, M. Duggan, J. Ordi, V. Parkash, Y. Mikami, M. Ruhul Quddus, R. Zaino, A. Staebler, C. Zaloudek, W. G. McCluggage, and E. Oliva. 2019. 'Endometrial Carcinoma, Grossing and Processing Issues: Recommendations of the International Society of Gynecologic Pathologists', *Int J Gynecol Pathol*, 38 Suppl 1: S9-S24.
- Mills, A. M., S. Liou, J. M. Ford, J. S. Berek, R. K. Pai, and T. A. Longacre. 2014. 'Lynch syndrome screening should be considered for all patients with newly diagnosed endometrial cancer', *Am J Surg Pathol*, 38: 1501-9.
- WHO Classification of Tumors Editorial Board. Female Genital Tumours. 2020, IARC Press (Lyon).

H. ODKAZY

- College of american pathologists (CAP): <http://www.cap.org>
International collaboration on cancer reporting (ICCR): <http://www.iccr-cancer.org/datasets>
Royal college of pathologists UK (RCP): <https://www.rcpath.org/>

Příloha 1



Endometrial Cancer Histopathology Reporting Guide

Family/Last name Date of birth Given name(s) Patient identifiers Date of request Accession/Laboratory number Elements in **black text** are CORE. Elements in **grey text** are NON-CORE. indicates multi-select values indicates single select values

SCOPE OF THIS DATASET

CLINICAL INFORMATION (select all that apply)

- Information not provided
- Family history of cancer or cancer-associated syndrome, *specify*
- Prior history of cancer, *specify*
- Prior therapy, *specify*
- Other, *specify*

OPERATIVE PROCEDURE (select all that apply)

- Not specified
- Hysterectomy
 Simple Radical
 Simple supracervical/subtotal Type not specified
- Other procedure, *specify type*

SPECIMEN(S) SUBMITTED (select all that apply)

- Not specified
- Fallopian tube
 Left Right Laterality not specified
- Ovary
 Left Right Laterality not specified
- Parametrium
 Left Right Laterality not specified
- Vaginal cuff
- Vaginal nodules
- Omentum
- Peritoneal biopsies
- Peritoneal washings//peritoneal fluid
- Lymphadenectomy specimen(s)
 Sentinel node(s)
 Left Right Laterality not specified
- Regional node(s): pelvic
 Left Right Laterality not specified
- Regional node(s): para-aortic
- Non-regional node(s): inguinal
 Left Right Laterality not specified
- Other node group, *specify*
- Other, *specify*

TUMOUR SITE (select all that apply)

- Isthmus/lower uterine segment
- Fundus
- Body
- Other, *specify*

MAXIMUM TUMOUR DIMENSION **OMENTUM DIMENSIONS** x x **BLOCK IDENTIFICATION KEY**

(List overleaf or separately with an indication of the nature and origin of all tissue blocks)

HISTOLOGICAL TUMOUR TYPE (select all that apply)

(Value list based on the World Health Organization Classification of Female Genital Tumours (2020))

- Endometrioid carcinoma
- Serous carcinoma
- Clear cell carcinoma
- Carcinoma, undifferentiated
- Mixed cell carcinoma
- Mesonephric carcinoma
- Squamous cell carcinoma
- Mucinous carcinoma, gastrointestinal type
- Mesonephric-like carcinoma
- Neuroendocrine carcinomas

Specify subtype

Carcinosarcoma NOS → % Epithelial AND % Sarcomatous

- Homologous
- Heterologous

Other, *specify*

HISTOLOGICAL TUMOUR GRADE 

- Not applicable
- Cannot be assessed
- Grade 1 (low)
- Grade 2 (low)
- Grade 3 (high)

MYOMETRIAL INVASION 

- Not identified
- <50%
- ≥50%

Pattern of myometrial invasion, *specify*

Absolute percentage of myometrial wall thickness invaded by carcinoma %

Distance of myoinvasive tumour to serosa mm

LYMPHOVASCULAR INVASION 

- Indeterminate
- Not identified
- Present

Extent of lymphovascular invasion

- Focal
- Extensive/Substantial

CERVICAL SURFACE OR CRYPT 

- Not involved
- Involved

LOWER UTERINE SEGMENT 

- Not involved
- Involved

CERVICAL STROMA 

- Indeterminate
- Not involved
- Involved

Depth of cervical stromal invasion  mm

Percentage of cervical stromal invasion %

PARAMETRIA^a 

- Not involved
- Involved

VAGINA^a 

- Not involved
- Involved

OMENTUM^a 

- Not involved
- Involved

^a If submitted.

PERITONEAL BIOPSIES^a 

- Not involved
- Involved

Site(s) of involvement (select all that apply)

- Pelvic
- Abdominal

Specify site

PERITONEAL CYTOLOGY 

- Positive
- Negative
- Atypical/suspicious

UTERINE SEROSA 

- Not involved
- Involved

ADNEXA^a 

- Not involved
- Involved

Site(s) of involvement (select all that apply)

- Ovary(ies)
 - Left
 - Right
 - Laterality not specified

- Fallopian tube(s)
 - Left
 - Right
 - Laterality not specified

Describe involvement (e.g., mucosal)

^a If submitted.

MARGIN STATUS 

(Applicable only if appropriate anatomical structures submitted)

Paracervical soft tissue margin

- Cannot be assessed
- Not involved

Distance of tumour to closest margin mm

- Involved

Ectocervical/vaginal cuff margin

- Cannot be assessed
- Not involved

Distance of tumour to closest margin mm

- Involved

BACKGROUND ENDOMETRIUM (select all that apply) 

- Cyclical
- Atrophic/inactive
- Hyperplasia without atypia
- Atypical hyperplasia/endometrioid intraepithelial neoplasia
- Other, *specify*

LYMPH NODE STATUS 

- Cannot be assessed
- No nodes submitted or found

Maximum dimension of largest deposit in regional node

mm

Extracapsular spread

- Not identified
- Present

Lymph node type	Laterality	Number of nodes examined ^b	Number of positive nodes ^b	Degree of involvement (0=Negative for tumour, 1=Isolated tumour cells, 2=Micrometastasis, 3=Macrometastasis)
Sentinel node(s)	Left			
	Right			
Regional node(s): Pelvic	Left			
	Right			
Regional node(s): Para-aortic				

^b If the actual number of lymph nodes examined or the number of positive nodes cannot be determined due, for example, to fragmentation, then this should be indicated in the response.

ANCILLARY STUDIES 

- Performed (select all that apply) Not performed

Mismatch repair testing, *specify*

Immunohistochemistry, *specify test(s) and result(s)*

Molecular findings, *specify test(s) and result(s)*

TCGA-based molecular classification, *specify*

Other, *specify test(s) and result(s)*

Representative blocks for ancillary studies, specify those blocks best representing tumour and/or normal tissue for further study

PATHOLOGICALLY CONFIRMED DISTANT METASTASIS 

(Report when tissue submitted for evaluation)

- Not identified
- Present, *specify site(s)*

PROVISIONAL PATHOLOGICAL STAGING 

FIGO (2009 edition)^c

- I Tumour confined to the corpus uteri
 - IA No or less than half myometrial invasion
 - IB Invasion equal to or more than half of the myometrium
- II Tumour invades cervical stroma, but does not extend beyond the uterus^d
- III Local and/or regional spread of the tumour
 - IIIA Tumour invades the serosa of the corpus uteri and/or adnexae^e
 - IIIB Vaginal involvement and/or parametrial involvement^e

FIGO (2009 edition)^c (Cont.)

- IIIC Metastases to pelvic and/or para-aortic lymph nodes^e
 - IIIC1 Positive pelvic nodes
 - IIIC2 Positive para-aortic lymph nodes with/without positive pelvic lymph nodes
- IV Tumour invades bladder and/or bowel mucosa, and/or distant metastases
 - IVA Tumour invasion of bladder and/or bowel mucosa
 - IVB Distant metastases, including intra-abdominal metastases and/or inguinal nodes

^c Reprinted from *Int J Gynaecol Obstet.*, Volume 143(Suppl. 2), Amant F, *Cancer of the corpus uteri*, pages 37-50, 2009, with permission from Wiley.

^d Endocervical glandular involvement only should be considered as Stage I and no longer Stage II.

^e Positive cytology has to be reported separately without changing the stage.

TNM Staging (UICC TNM 8th edition 2016)^f

TNM Descriptors (only if applicable) (select all that apply)

- m - multiple primary tumours
- r - recurrent
- y - post-therapy

Primary tumour (pT)

- TX Primary tumour can not be assessed
- T0 No evidence of primary tumour
- T1 Tumour confined to the corpus uteri^g
 - T1a Tumour limited to endometrium or invading less than half of myometrium
 - T1b Tumour invades one half or more of myometrium
- T2 Tumour invades cervical stroma, but does not extend beyond the uterus
- T3 Local and/or regional spread as specified here:
 - T3a Tumour invades the serosa of the corpus uteri or adnexae (direct extension or metastasis)
 - T3b Vaginal or parametrial involvement (direct extension or metastasis)
- T4 Tumour invades bladder/bowel mucosa^h

Regional lymph nodes (pN)

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0 No regional lymph node metastasis
- N1 Metastasis to pelvic lymph nodesⁱ
- N2 Metastasis to para-aortic lymph nodes with or without metastasis to pelvic lymph nodesⁱ

^f Reproduced with permission. Source: *UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition*, eds by James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind. 2016, Publisher Wiley (incorporating any errata published up until 6th October 2020).

^g Endocervical glandular involvement only should be considered as Stage I.

^h The presence of bullous oedema is not sufficient evidence to classify as T4.

ⁱ Positive cytology has to be reported separately without changing the stage.

Za podporu vydání guideline děkujeme společnostem:

