



SPOLEČNOST
ČESKÝCH PATOLOGŮ

Prekancerózy a karcinomy děložního hrdla

Verze 2 (update 2022)

DOPORUČENÝ POSTUP PRO BIOPTICKÉ VYŠETŘENÍ

Kristýna Němejcová, Pavel Dunder

Oponenti: Jan Laco, Petr Škapa

Oponent za Českou odbornou společnost pro cervikální patologii a kolposkopii, sekce ČGPS: Radovan Turyna



© 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 Pressegrasso, 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.

Prekancerózy a karcinomy děložního hrdla

Verze 2 (update 2022)

DOPORUČENÝ POSTUP PRO BIOPTICKÉ VYŠETŘENÍ

Kristýna Němejcová, Pavel Dunder

Oponenti: Jan Laco, Petr Škařpa

Oponent za Českou odbornou společnost pro cervikální patologii a kolposkopii, sekce ČGPS: Radovan Turyna

OBSAH

A. Úvod

B. Klinické údaje

1. Typ vzorku a rozsah chirurgického zákroku
2. Předchozí terapie a anamnestická data

C. Makroskopický popis

1. Stanovení typu vzorku a rozsahu zákroku
2. Stanovení rozměrů vzorku
3. Zhodnocení makroskopického vzhledu nádoru
4. Makroskopická lokalizace nádoru
5. Identifikace tkáňových bloků

D. Doporučený rozsah vyšetření a zpracování tkáně

E. Měření velikost nádoru

1. Postup při měření horizontálního rozměru nádoru
2. Postup při měření hloubky invaze
3. Měření multifokálních karcinomů

F. Histologická klasifikace

1. Stanovení histologického typu nádoru
2. Stanovení grade
3. Hodnocení lymfovaskulární invaze
4. Hodnocení rozsahu invaze mimo děložní hrdlo
5. Hodnocení stavu resekčních okrajů
6. Hodnocení dalších (koexistujících) patologických změn

G. Lymfatické uzliny

H. Staging

I. Pomocná vyšetření

J. Literatura

K. Odkazy

A. Úvod

Následující text představuje souhrn současných doporučených postupů pro vyšetřování a reportování výsledků bioptického vyšetření prekanceróz a karcinomů děložního hrdla. Ostatní nádory nejsou součástí tohoto guideline. Guideline je zaměřen na problematiku resekčních vzorků, nikoli malých diagnostických biopsií. Jednotlivé položky jsou děleny na závazné a doporučené a vychází z mezinárodně platných guideline, která plně reflektují – zejména z guideline ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting) z roku 2021. Staging zohledňuje FIGO 2019 a TNM 8 (edice 2021). Uvedena jsou i doporučení týkající se využití imunohistochemických metod při hodnocení prekanceróz (dysplázií). Přílohou guideline je synoptický report ICCR pro nádory děložního hrdla (příloha 1), který je v hypertextové podobě volně dostupný na webových stránkách ICCR (<http://www.iccr-cancer.org/>).

Seznam použitých zkratk

- AIS – adenokarcinom in situ
CIN – cervikální intraepiteliální neoplázie
HG CGIN – high grade cervikální glandulární intraepiteliální neoplázie

- ICCR – International Collaboration on Cancer Reporting
IFCPC – International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
HPV – lidský papilomavirus
IECC – International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification
ITC – izolované nádorové buňky (isolated tumor cells)
ISGyP – International Society of Gynecological Pathologists
ISMC – invazivní stratifikovaný mucin produkující karcinom
LAST – Lower Anogenital Squamous Terminology
LEEP – „loop electro-surgical excision procedure“ – elektrochirurgická excize kličkou
LLETZ – Large Loop Excision of the Transformation Zone
LVSI – lymfovaskulární invaze („lympho-vascular space invasion“)
SIL – skvamózní intraepiteliální léze
SLN – sentinelová lymfatická uzlina
SMILE – stratifikovaná mucin produkující intraepiteliální léze
UICC – Union for International Cancer Control
WHO – World Health Organization

B. Klinické údaje

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

1. Typ vzorku a rozsah chirurgického zákroku (závažné)

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.

Komentář klinika k excizním metodám:

K excizním metodám řadíme elektro-radiochirurgické metody pomocí kličky nebo jehly a excize pomocí skalpelu. Terminologii přebíráme z angličtiny. LLETZ a LEEP jsou užívána jako synonyma: anglosaská literatura téměř výhradně uvádí pojem LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone), kdežto v americké literatuře převažuje LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure). Excize provedená jehlou se označuje termínem NETZ (Needle Excision of the Transformation Zone) nebo SWETZ (Straight-wire Excision of the Transformation Zone). Konizace nožem je označována v angličtině jako Cone Biopsy nebo Cold-knife Conization (CKC). V našich podmínkách se často označují nesprávně všechny excizní metody pojmem konizace. Termín se traduje z dob, kdy se výhradně jako excizní metoda používala konizace skalpelem. Výsledný tvar odebrané tkáně byl ideálně ve tvaru kužele. V posledních desetiletích s nástupem elektro-radiochirurgických metod se celkový objem odebrané tkáně zmenšuje a výsledný tvar odebraného vzorku již není vždy ve tvaru konu (kužele). Podle topografie, histologického typu prekancerózy a rozsahu transformační zóny je možné provést excizi i ve tvaru válce (cylindru) nebo ve tvaru v tzv. „cowboy hat“ neboli „top hat“, kdy se odebírají kličkou dva vzorky, první větší z ektocervixu a druhý menší z endocervixu. Pro lepší vzájemnou srozumitelnost budeme označovat v následujícím textu excizní metody LLETZ a LEEP obecným pojmem „loop“ excize.

2. Předchozí terapie a anamnestická data

Zahrnuje předchozí (neoadjuvantní) chemoterapii, radioterapii či chemoradioterapii, dále předchozí chirurgickou léčbu. Důležité je i uvedení anamnestických dat týkajících se případné jiné malignity.

Předchozí zákrok:

- konizace skalpelem
- „loop“ excize
- trachelektomie (prostá / radikální)
- bez předchozího zákroku
- informace neposkytnuta
- jiné (specifikovat)

Předchozí terapie

- chemoterapie
- radioterapie
- chemoradioterapie
- bez předchozí terapie
- informace neposkytnuta
- jiné (specifikovat)

Komentář: Předchozí chemoterapie, radioterapie, nebo chemoradioterapie může: i) ovlivnit původní velikost nádoru. Ve většině případů dokonce nádor zcela vymizí (dle literárních údajů je reziduální nádor přítomen pouze asi u 1/3 případů po neoadjuvantní chemoradioterapii); ii) může způsobit morfologické změny, které se u neléčených nádorů nevyskytují (např. vícejaderné nádorové elementy, degenerativní změny jader). Předchozí chirurgická léčba (konizace; „loop“ excize) a výsledky bioptických vyšetření v těchto vzorcích mohou být důležité pro stanovení konečného stage a grade nádoru v hysterektomii. Velikost nádoru v předchozím konizátu či „loop“ excizi by měla být zohledněna při zhodnocení celkové velikosti nádoru.

C. Makroskopický popis

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. Kromě orgánů a tkání uvedených níže je závažné popsat i všechny další dodané vzorky s ohledem na jejich typ / lokalitu a makroskopicky patrnou infiltraci nádorem. Vhodné je popsat i další makroskopicky patrné změny.

Pro správný makroskopický popis je nutné dodržování jednotné terminologie včetně anatomických struktur.

Definice základních anatomických struktur je:

Děložní hrdlo (synonymum děložní krček, lat. *cervix uteri*) je spodní část dělohy, která v oblasti vnitřní děložní branky (*ostium uteri internum*) přechází v dolní segment těla děložního.

Děložní čípek (čípek, lat. *portio vaginalis cervicis*) je část děložního hrdla, která ční do pochvy.

Exocervix (ektocervix) je označení pro sliznici pokrývající z poševní strany děložní čípek, krytou vrstevnatým dlaždicovým epitelem.

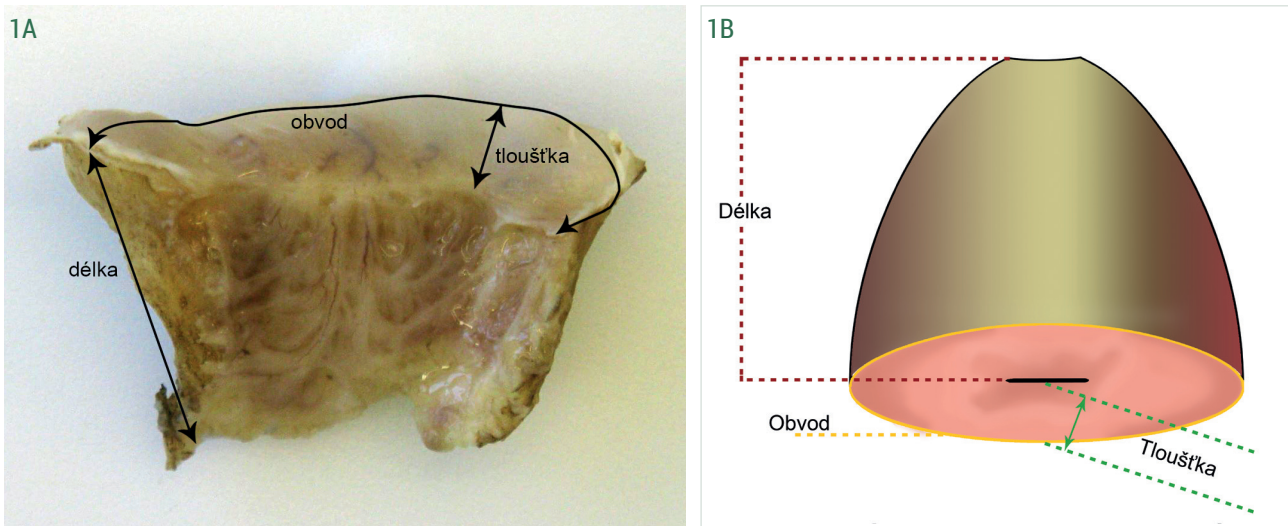
Endocervix je označení pro sliznici vystylající kanál děložního hrdla, krytou cylindrickým mucinózním epitelem.

Skvamokolumnární junkce je hranice mezi dlaždicovým epitelem a žlázovým endocervikálním epitelem.

Transformační zóna je označení pro oblast sliznice, ve které dochází ke vzniku dlaždicobuněčné metaplázie, tedy oblast mezi původní a nově vzniklou skvamokolumnární junkcí.

1. Stanovení typu vzorku a rozsahu zákroku (závažné)

- není určeno
- „loop“ excize (elektro-radiochirurgicky)
- konizace (skalpelem)
- trachelektomie (prostá / radikální / není specifikováno)
- hysterektomie (prostá / radikální / součást exenterace / není specifikováno)
- levá děložní tuba
- levé ovarium
- pravá děložní tuba
- pravé ovarium



Obrázek 1: Terminologie rozměrů excizních vzorků („loop“ excize; konizace skalpelem) podle International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (rozstřížený (1A) a nerozstřížený (1B) vzorek)

- levá parametria
- pravá parametria
- poševní manžeta
- exenterace pánve (močový měchýř / rektum / pochva / sigmoideum / jiné – specifikovat)

2. Stanovení rozměrů vzorku (závazné)

Měření velikosti děložního hrdla ve třech rozměrech je povinný údaj, vlastní měření je však často komplikované vzhledem k variabilitě typu vzorku, ale i v souvislosti s rozdílným zpracováním a způsobem fixace v jednotlivých laboratořích.

V resekátech (trachelektomie; hysterektomie) je doporučeno měřit délku děložního hrdla a jeho průměr (v případě nepravidelného tvaru hrdla měřit jeho 2 příčné rozměry - předozadní a laterolaterální).

Při udávání rozměrů excizních vzorků („loop“ excize; konizace skalpelem) je v rámci standardizace vhodné používat termíny doporučené International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) (obr 1):

- Délka (výška): vzdálenost od zevního (distálního) okraje vzorku k vnitřnímu (proximálnímu) okraji
- tloušťka: vzdálenost mezi radiálním/laterálním (syn. stromálním) okrajem a povrchem excidovaného vzorku
- obvod či příčné rozměry: u rozstřížených vzorků, které jsou před fixací roztaženy a vypnuty, je doporučeno měřit jejich zevní obvod; pokud vzorek není před fixací roztažen a vypnut, tj. je zachován normální cirkulární tvar konu, je vhodnější měřit stejně jako u resekátů jeho průměr (či v případě nepravidelného tvaru jeho 2 příčné rozměry - předozadní a laterolaterální).

Kromě měření rozměrů děložního hrdla je potřeba také změřit minimální a maximální délku (šíři) poševní manžety (je-li přítomna). Doporučené je i měření laterálního rozsahu parametrií (jsou-li přítomna; laterální rozsah je vzdálenost od hrany dělohy k laterálnímu okraji parametria) a specifikovat, jestli byla parametria před fixací vypnuta či nikoliv. Chirurgicky cíleně odstraněná parametria nejsou součástí prosté

hysterektomie – nicméně části parametria mohou být zastíženy i při prosté hysterektomii. Někteří patologové vyšetřují tyto části parametrií po jejich oddělení od těla („parametrial/paracervical shave“), ty však nepředstavují cílenou „parametrectomii“.

„Loop“ excize, konizace

- měření 3 rozměrů – viz výše (délka; tloušťka; obvod či průměr (alternativně 2 příčné rozměry))

v případě fragmentovaného materiálu, který nelze blíže orientovat, uvést počet a rozměry každé částky

Trachelektomie, hysterektomie (prostá / radikální / součást exenterace)

- průměr děložního hrdla či velikost exocervixu ve 2 rozměrech (průměr děložního čípku)
- délka děložního hrdla

Poševní manžeta

- minimální délka (šíře) / maximální délka (šíře)
- NA

Levá parametria (doporučené)

- laterální rozměr
- NA

Pravá parametria (doporučené)

- laterální rozměr
- NA

3. Zhodnocení makroskopického vzhledu nádoru (doporučené)

Zhodnocení makroskopického vzhledu nádoru má význam pro: i) korelaci s klinickým a radiologickým zhodnocením nádoru; ii) měření nádoru; iii) výběr bloků pro vyšetření.

Makroskopický vzhled nádoru může být:

- exofytický / polypoidní
- plošný
- ulcerovaný
- cirkulární („soudkovité“ hrdlo)
- jiný (specifikovat)
- nádor není makroskopicky patrný

ad ii) Některé zejména exofyticky rostoucí nádory vykazují zcela minimální či žádnou invazi do stromatu; některé rozsáhle ulcerované nádory mohou zcela nahradit povrchový epitel. V obou těchto případech je měření hloubky invaze obtížné a terminologicky je vhodnější než „hloubku invaze“ použít „tloušťku nádoru“. Pro použití alternativní terminologie je však vhodné mít zdokumentovaný důvod v podobě makroskopických charakteristik nádoru.

ad iii) Makroskopický vzhled nádoru ovlivňuje rozsah vyšetření.

Pokud není nádor makroskopicky patrný (např. kvůli předchozímu chirurgickému zákroku či prodělané chemoterapii, radioterapii či chemoradioterapii), měl by být čípek/hrdlo zpracován celý.

Pokud je nádor velký a makroskopicky patrný, není nutné jeho zpracování v celém rozsahu, ale stačí výběr bloků umožňujících stanovení maximální hloubky invaze, zhodnocení okrajů a šíření nádoru. V tomto kontextu se jako užitečné nabízí použití histotopogramů („megabloků“), pokud na pracovišti tato možnost je. Pokud nikoliv, je zapotřebí dělení tkáně do více bloků, které by však měly být následně vzájemně topograficky orientovatelné.

4. Makroskopická lokalizace nádoru (závazné)

Makroskopické posouzení lokalizace nádoru a jeho vztahu k okolním strukturám je závazný parametr. Kromě vlastní velikosti nádoru (viz níže) se posuzuje lokalizace nádoru, vztah k chirurgickým resekcími okrajům, vztah k okolním anatomickým strukturám (poševní manžeta, parametria), postižení dolního děložního segmentu a děložního těla (makroskopické postižení děložního těla je spojeno se zvýšeným rizikem postižení paraaortálních lymfatických uzlin a ovaria). Při určení lokalizace nádoru (přední či zadní pysk, pravá či levá komsura, exocervix či endocervix) může být užitečné i přesné určení pomocí pozice na ciferníku hodin (platí pro lokalizované, nikoliv cirkumferenciální nádory).

V některých případech není přesná orientace s ohledem na přední a zadní část a laterální (pravá / levá část) možná (vzorek není operáteřem blíže označen ani nemá jiné atributy umožňující orientaci) – v těchto případech je možné určení pouze základní lokalizace (exocervix / endocervix).

Makroskopická lokalizace nádoru:

- Nádor není makroskopicky patrný
- Nelze jednoznačně určit (specifikovat důvod)
- Lokalizaci lze určit – pak vybrat vše, co je relevantní
 - exocervix (přední / zadní / levý laterální / pravý laterální / cirkumferenciální)
 - endocervix (přední / zadní / levý laterální / pravý laterální / cirkumferenciální)
 - vagina
 - děloha (dolní děložní segment / tělo děložní)
 - parametria (pravá / levá)
 - další tkáně či orgány (specifikovat)

5. Identifikace tkáňových bloků (doporučené)

Doporučeno je, aby každý blok byl identifikovatelný s ohledem na původ / místo odběru – nejlépe přímo z popisu v bioptickém protokolu. Pokud není identifikace možná přímo z bioptického protokolu, měla by být zjištělná na podkladě

dat v LIS (laboratorním informačním systému). Přesná identifikace původu bloků je důležitá zejména pro konzultační vyšetření (interní i externí), revize a výběr bloku pro dodatečná vyšetření.

D. Doporučený rozsah vyšetření a zpracování tkáně

Konizace, „loop“ excize, fragmentované vícečetné malé částky se zpracovávají v celém rozsahu. Doporučuje se značit chirurgické okraje vzorku tuší a zpracovat vždy jednu excizi v jednom bloku (oblast jednotlivých řezů musí být přesně identifikovatelná – viz značení bloků níže).

Pro způsob ošetření materiálu u „loop“ excize či konizace (dále označováno jednotně jako konizát nebo konus) klinikem před vlastní fixací nejsou přesně definovaná kritéria. Obecně platí, že vzorek by měl být vždy označen stehem u čísla 12 (číslo 12 je ve středu předního pysku u ležící pacientky na zádech). Alternativně na některých pracovištích vzorek u čísla 12 naříznou (rozstříhnou) a vypnou na podložku (obvykle je nutné konus vzhledem ke tvaru položit na podložku exocervikální plochou). Tento postup je však nevhodný v případě makroskopicky patrného či známého nádoru, kdy je vhodné konus označit stehem a fixovat bez rozstřížení. Někdy se stává u malých konizátů, že se vzorek rozpadne na jiném čísle než 12, toto by mělo být klinikem zapsáno na žádance k bioptickému vyšetření a případně na vzorku alternativně označeno se snahou o topografickou orientaci.

Postup pro zpracování konizátů není závazně definován – obecně se akceptují 2 základní možnosti:

i) sériové zpracování celého konu ve 2-3 mm lamelách v sagitálních a parasagitálních řezech kolmých k příčné rovině zevního ústí (první řez začíná od č. 3, nebo od č. 9) (Obr. 2A). Tento způsob eliminuje problémy, které mohou nastat v případě lokalizace dysplastického epitelu / nádoru v úzkém okraji (vrcholku) klínovitého řezu při zpracování dle druhého způsobu (viz níže). Usnadněno je také měření malých nádorů. Metoda umožňuje určení lokalizace léze podle pozice hodinových ručiček pouze orientačně. Pro snazší orientaci v histologických řezech se doporučuje značení jednotlivých oblastí vzorku před jeho zpracováním barevnými tušemi.

ii) zpracování konu v radiálních řezech v pořadí podle polohy hodinových ručiček (Obr. 2B). Jednotlivé řezy jsou klínovitého tvaru s vrcholkem v oblasti zevního ústí. Tento způsob umožňuje určení přesné polohy léze.

U trachelektomie a hysterektomie je v případě malých nádorů či nádorů, které nejsou makroskopicky patrné, doporučeno zpracování čípku v celém rozsahu podobným způsobem, jako zpracování konizátu, včetně značení a určení lokalizace léze. U velkých nádorů je doporučeno vyšetřit alespoň 1 blok na 10 mm největšího rozměru nádoru. Vyšetřena musí být oblast nejhlubší invaze zahrnující celou šíři stěny děložního hrdla, pokud možno v přímé kontinuitě s odstupem parametrií. Dále se doporučuje vyšetření příčného řezu z dolního děložního segmentu (celou šíří tkáně) k vyloučení invaze do této oblasti. S výhodou lze při vyšetření nádorů dě-



Obrázek 2: Zpracování konizátu v sagitálních (2A) nebo radiálních řezech (2B)

ložního hrdla využít histotopogramy, pokud je tato metoda na pracovišti dostupná.

V případě poševní manžety záleží na lokálních poměrech. Pokud je manžeta cirkulárně a dlouhá (široká), lze použít transversální řez celým rozsahem chirurgického okraje a proximální úseky poševní manžety u děložního hrdla zpracovávat v kontinuitě s lamelami z čípku. V případě krátké (úzké) manžety či manžety pouze po části obvodu lze manžetu zpracovat spolu s lamelami čípku, včetně chirurgického okraje.

Parametria a paracervikální měkké tkáně by měly být zpracovány celé, metodika se však liší i v závislosti na tom, jestli jsou využívány histotopogramy.

Děloha a děložní adnexa se zpracovávají dle obvyklých protokolů a zvyklostí, s případnými modifikacemi dle individuálních nálezů.

E. Měření velikost nádoru

Měření velikosti nádoru je závazné, může však být v určitých aspektech problematické. Zásadní je zejména při určení FIGO/TNM stage časných karcinomů, význam má ale i v dalších situacích, např. při rozhodování mezi provedením trachelektomie a radikální hysterektomie. Každý nádor by měl být změřen ve 3 rozměrech (dva určující horizontální rozsah, jeden hloubku invaze). Hloubka invaze a tloušťka nádoru se mohou lišit při exofytickém typu růstu anebo při rozsáhlé ulcerované nádoru. Při stanovení rozměrů nádoru je doporučena kombinace makroskopického a mikroskopického měření – zejména větší nádory se lépe a přesněji měří makroskopicky, naopak menší nádory či nádory s difúzní infiltrací lze měřit lépe (či pouze) mikroskopicky.

Při měření je nutné zohlednit následující:

i) Přesné určení rozměrů není možné u fragmentovaných či termicky poškozených vzorků, ani u nádorů, které dosahují do chirurgického okraje. V případech s dosahem do okraje (i v dalších uvedených, pokud lze) se změří rozměry, které lze, s komentářem, že se jedná o velikost „nejméně“ (minimálně) a skutečná (finální) velikost nádoru se může lišit.

ii) V případě, že již byl provedený předchozí zákrok („loop“ excize, konizace ...), by zhodnocení celkové velikosti nádoru mělo zohlednit i výsledky předchozího vyšetření. Doporučováno je při stanovení maximálního horizontálního rozměru sečíst horizontální rozměry v obou vzorcích (s vědomím určitého rizika, že horizontální rozměr bude nadhodnocen). U hodnocení finální hloubky invaze se sčítání neprovádí a je naopak doporučeno hodnotit pouze vzorek s největší hloubkou invaze.

iii) Část nádorů je léčena chemoradioterapií/neoadjuvantně. Pokud je provedena následná chirurgická resekce, nádor nemusí být patrný, či jsou přítomny pouze reziduální struktury.

1. Postup při měření horizontálního rozměru nádoru

FIGO 2019 a TMN (UICC TNM 8th edition 2021) odstranilo horizontální rozměr nádoru z klasifikace FIGO IA, respektive pT1a, vzhledem k tomu, že nebyl prokázán jeho prognostický význam, tj. hodnotí se pouze hloubka invaze. Horizontální rozměr tak má význam pouze u vyšších stádií, při hodnocení celkové velikosti nádoru.

Horizontálně se nádor měří ve 2 rozměrech (longitudinální (kraniokaudální)/délka a cirkumferenciální (mediolaterální)/šířka).

U velkých nádorů se měření lépe provádí makroskopicky, zejména pokud nejsou k dispozici histotopogramy a léze je rozdělena do více tkáňových bloků (pak může být měření méně přesné). Stejně tak např. u cirkumferenciálně rostoucích nádorů, kdy je resekát rozstřížen, vypnut na podložku a zpracovává se v celém rozsahu je měření na histologické úrovni obtížné a nelze použít součet tloušťky sousedních bloků.

U menších nádorů se horizontální rozměry lépe stanovují mikroskopicky (Obr. 3). Jeden horizontální rozměr (longitudinální (kraniokaudální)/délka) se stanoví z řezu s největším rozsahem invaze. Pokud je invaze přítomna pouze v jednom bloku, pak se druhý horizontální rozměr (cirkumferenciální (mediolaterální)/šířka) stanoví jako šíře bloku (obvykle 2–3 mm). Vhodné je v této situaci prokrojení 2 přilehlých (negativních) bloků. Pokud je invaze přítomna

ve více blocích, pak se druhý horizontální rozměr stanoví jako odhadnutá šíře jednotlivého bloku násobená počtem bloků s invazí (šířka bloku lze odhadnout z makroskopických rozměrů vzorku a počtu bloků, ve kterých byl vzorek zpracován). Šíře jednotlivých bloků se může lišit a určení druhého horizontálního rozměru je zatíženo určitou chybou, je to však zejména u malých nádorů jediná možnost, jak tento rozměr stanovit.

S ohledem na měření horizontálních rozměrů dále platí následující pravidla, která však v souvislosti s vyřazením horizontálního rozměru nádoru jakožto parametru používaného v rámci klasifikace FIGO IA a pT1a poněkud ztrácí na významu a uvádíme je pouze pro úplnost:

i) pokud je přítomno jediné invazivní ložisko v řezu, měří se jeho největší horizontální rozměr (délka).

ii) pokud je přítomno více drobných nahlučených ložisek invaze vznikajících z jedné krypty či oblasti povrchového epitelu, měření zahrnuje všechna tato ložiska (měří se od okraje prvního ložiska celý horizontální rozměr až po vzdálenější okraj posledního ložiska).

iii) pokud je v jedné excizi přítomno více oddělených ložisek invaze, které jsou však ve vzájemné blízkosti, měření zahrnuje všechna tato ložiska (měří se od okraje prvního ložiska celý horizontální rozměr až po vzdálenější okraj posledního ložiska). Postup při měření multifokálních karcinomů – viz níže.

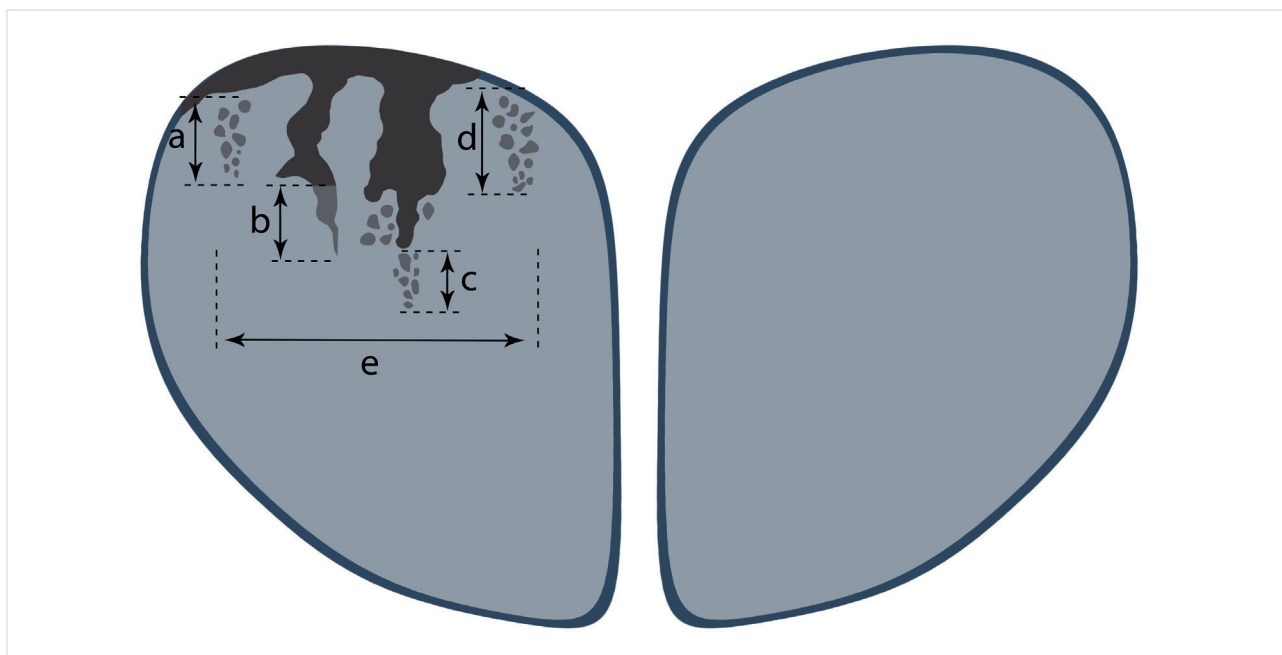
2. Postup při měření hloubky invaze

Hloubka invaze se měří od bazální membrány epitelu (povrchového či krypty), ze kterého invazivní karcinom vniká, k nejhlubšímu bodu invaze (Obr. 3). Pokud invazivní ložisko (či ložiska) souvisí s dysplastickým epitelem, ze kterého vzniká, je situace jednoduchá a měří se od tohoto epitelu. Pokud invazivní ložisko (či ložiska) nesouvisí s dysplastickým epitelem, měří se od bazální membrány nejbližšího dysplastického epitelu (povrchového či krypty). Pokud se ani po prokrojení nezastihne dysplastický epitel, ze kterého invazivní ložisko (či ložiska) vzniká, hloubka invaze se měří od bazální membrány nejbližšího povrchového epitelu, bez ohledu na to, jestli v něm je přítomna dysplázie.

V některých situacích nelze hloubku invaze měřit – v těchto případech se měří tzv. „tloušťka“ nádoru, definovaná jako vzdálenost od povrchu nádoru k místu nejhlubší invaze. V biotickém nálezu (závěru) toto musí být zdůrazněno spolu s důvody, proč nebylo možné hloubku invaze změřit. Pro účely stagingu a managementu pacientek je v odůvodněných případech „tloušťka“ nádoru ekvivalentní hloubce invaze.

Situace, kdy se měří „tloušťka“ nádoru, zahrnují zejména:

i) některé adenokarcinomy, u kterých se nelze s jistotou rozhodnout, kde končí adenokarcinom in situ (AIS) a začíná invazivní adenokarcinom. V některých případech je při měření „tloušťky“ riziko nadhodnocení vlastní hloubky invaze.



Obrázek 3 (modifikováno dle ICCR guideline): Měření horizontálního rozměru a hloubky invaze v řezu

Tmavěšedé oblasti představují HSIL s postižením povrchového epitelu i epitelu krypt

Světlešedé oblasti představují invazivní karcinom

Modré oblasti představují povrchový epitel bez dysplázií

Hloubka invaze: pokud invaze vzniká v oblasti dysplastického povrchového epitelu (a) či dysplastického epitelu krypt (b, c), její hloubka se měří od bazální membrány tohoto epitelu k nejhlubšímu bodu invaze. Měří se stejně bez ohledu jestli invazivní ložiska souvisí s dysplastickým epitelem (b) či nikoliv (c). Pokud je invaze v oblasti bez přítomnosti povrchového epitelu (či epitelu krypt) s HSIL, její hloubka se měří od bazální membrány nejbližšího povrchového epitelu k nejhlubšímu bodu invaze (d). Horizontální rozměr se u unifokálních nádorů měří v excizi s největším rozsahem invaze. Měří se vzdálenost mezi nejbližšími oblastmi invaze (e); v případě přítomnosti vícečetných ložisek invaze ve vzájemné blízkosti se postupuje stejně i v situaci, že jsou tato ložiska oddělena oblastmi tkáně bez invaze – bližší popis viz text.

ii) ulcerované nádory bez jasného místa vzniku. V těchto případech je riziko podhodnocení vlastní hloubky invaze.

iii) vzácné polypoidní karcinomy s výlučným či převažujícím exofytickým růstem. V těchto případech nádor promíňuje nad povrchový epitel s žádnou či minimální invazí do subepiteliálního stromatu (přesto však roste invazivně do stromatu v oblasti polypózní úpravy). Hloubku invaze, tedy z definice rozsah infiltrace pod úroveň epitelu, ze které invazivní karcinom vzniká, nelze v těchto případech stanovit, či neodpovídá aktuálnímu rozsahu invaze.

Termín „mikroinvazivní karcinom“

Termín mikroinvazivní karcinom se doporučuje **nepoužívat**, tento termín není součástí terminologie FIGO / TNM stagingu, není histologicky jednoznačně definován a může tedy být zavádějící.

3. Měření multifokálních karcinomů

Časně invazivní karcinomy (zejména dlaždicobuněčné) mohou být multifokální v podobě více nádorů vznikajících v odlišných oblastech, oddělených nepostíženou tkání děložního hrdla. Udávaná frekvence multifokalita je u časných karcinomů mezi 12–25 %, u pokročilých nádorů je multifokalita vzácná. Nádor by **neměl** být klasifikován jako multifokální v situacích popsaných výše (u měření horizontálního rozměru), tedy v případech, kdy jsou přítomna vícečetná, byť i oddělená ložiska vznikající v oblasti jedné zóny dysplastického epitelu, které by postupem času vedly ke splnutí v jedno invazivní ložisko. Tato ložiska mají být měřena společně dle postupu uvedeného výše. Měření multifokálních nádorů je z některých aspektů diskutabilní, obecně se však dle základních pravidel FIGO/TNM doporučuje nádory měřit (každý ve 3 rozměrech) odděleně a staging provést na podkladě největšího z nich. Nádor by **měl** být klasifikován jako multifokální zejména v případě, že:

i) ložiska invaze jsou oddělena blokem nepostížené tkáně (pro potvrzení se doporučuje tento blok prokrojit)

ii) ložiska invaze jsou na rozdílných pscích čípku (bez postižení laterálních okrajů/komisur)

iii) lokalizované vzdálené od sebe nejméně 2 mm v jednom řezu. Tento bod je s ohledem na měření i definici multifokalit nejvíce problematický. Dvě poměrně recentní studie se problémem zabývaly na celkovém souboru 47 pacientek. Výsledky těchto studií jsou srovnatelné s výsledky studií zaměřených na případy unifokálních karcinomů FIGO IA1. Nicméně jak zdůrazňují v ICCR guideline, na podkladě 2 studií nelze dělat závazné závěry. Doporučení je tedy tyto případy měřit samostatně. Bloky je však nutné prokrojit k vyloučení kontinuity mezi jednotlivými ložisky a ve výsledkovém protokolu by mělo být přesně popsáno, proč byl nádor klasifikován jako multifokální (včetně uvedení vzdálenosti mezi ložisky). Všechny tyto případy by měly být řešeny v rámci multidisciplinárního týmu.

Měření objemu nádoru

Některé studie prokázaly, že měření objemu nádoru je parametr s vyšší výpovědní hodnotou než měření nádoru ve dvou rozměrech (na kterém je založena většina studií). Zejména s ohledem na fakt, že časně nádory s objemem < 420 mm³ podle výsledků těchto studií nejsou spojeny s metastázami

do lymfatických uzlin. V současné době je nicméně v rutinním rozhodování o managementu pacientek tento parametr používán spíše výjimečně pouze v několika málo centrech a uvádění objemu nádoru není standardní součástí bioptického vyšetření.

F. Histologická klasifikace

Histologická klasifikace nádorů je závazná a vychází z poslední platné WHO klasifikace nádorů ženského genitálu z roku 2020. Každý nádor musí být zařazen podle této klasifikace a kódován kódem dle SNOMED.

1. Stanovení histologického typu nádoru

Seznam epitelových nádorů hrdla je uveden v tabulce 1. Hlavní subtypy karcinomů zahrnují dlaždicobuněčný karcinom (SCC), adenokarcinom a adenoskvamózní karcinom. Neuroendokrinní nádory jsou pak uvedeny v samostatné kapitole (neuroendokrinních nádorů ženského genitálního systému). Bližší popis jednotlivých subtypů nádorů je nad rámec tohoto textu, zdůrazněny jsou pouze některé problematické aspekty.

Tabulka 1. Histologická klasifikace epitelových a smíšených epitelových a mezenchymálních nádorů děložního hrdla (WHO 2020).

Nádory děložního hrdla	
Dlaždicobuněčný karcinom	Dlaždicobuněčný karcinom, HPV asociovaný
	Dlaždicobuněčný karcinom, HPV independentní
	Dlaždicobuněčný karcinom, NOS
Adenokarcinom	Adenokarcinom, NOS
	Adenokarcinom, HPV asociovaný
	Adenokarcinom, HPV independentní, gastrický typ
	Adenokarcinom, HPV independentní, clear cell typ
	Adenokarcinom, HPV independentní, mezonefrický typ
	Adenokarcinom, HPV independentní, NOS
	Endometroidní adenokarcinom
Další epiteliální nádory	Karcinosarkom
	Adenoskvamózní karcinom
	Mukoepidermoidní karcinom
	Adenoidně bazální karcinom
	Nediferencovaný karcinom
Neuroendokrinní tumory	Neuroendokrinní nádor (NET) Neuroendokrinní tumor, grade 1 Neuroendokrinní tumor, grade 2
	Malobuněčný neuroendokrinní karcinom
	Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom
Smíšené epitelové a mezenchymální nádory	Adenomyom
	Adenosarkom

Z hlediska etiologie je většina nádoru děložního hrdla je spojena s infekcí high-risk typu HPV, část karcinomů děložního hrdla, zejména adenokarcinomů, však s HPV infekcí asociována není. Karcinomy hrdla bez asociace s HPV infekcí se chovají agresivněji ve srovnání s nádory spojenými s HPV infekcí. V klasifikaci WHO 2020 jsou proto (na rozdíl od předchozí edice) děleny epiteliální nádory a jejich prekuzory na základě asociace s HPV infekcí.

Dlaždicobuněčné karcinomy

Podle WHO 2020 se SCC dělí na HPV-asociované (tvořící naprostou většinu), HPV independentní a SCC jinak nespecifikované (NOS). SCC obecně mají několik různých histomorfologických obrazů, které však nemají žádný či mají zcela minimální význam a od předchozí subklasifikace na jednotlivé morfologicky definované subtypy se proto ustoupilo. Vzhledem k tomu, že pro rozlišení HPV asociovaných a HPV independentních SCC neexistují spolehlivá morfologická kritéria, je dle WHO 2020 doporučováno využít pomocná vyšetření (imunohistochemická exprese p16 a/ nebo testování HPV, viz dále v textu). Pokud tato vyšetření nejsou provedena, měl by být nádor zařazen kategorie SCC, NOS.

Adenokarcinomy

Adenokarcinomy představují heterogenní skupinu nádorů, která byla dříve diagnostikována na základě morfologie, zejména architektiky a přítomnosti intracelulárního hlenu. IECC systém (International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification) založený na morfologii se vztahem k etiologii (navržený 2018) vytvořil základ pro WHO 2020, která dělí adenokarcinomy hrdla do různých typů podle asociace s infekcí high-risk typu HPV. Oproti předchozímu systému vykazuje tento přístup nejen lepší interobservační shodu, ale také lépe koreluje s biologickým chováním nádoru a má tedy praktický klinický význam. IECC systém je založen na identifikaci apikálních (luminálních) mitóz a apoptóz v přehledovém zvětšení (40–100 x) v základním barvení HE. Pokud jsou při tomto zvětšení mitózy a apoptotická tělíska snadno identifikovatelné, je nádor pravděpodobně HPV asociovaný. Pokud chybí nebo jsou obtížně identifikovatelné, jde nejspíše o nádor HPV independentní. Limitací tohoto způsobu hodnocení však je, že ne všechny nádory jsou touto metodou správně klasifikovány.

HPV asociované adenokarcinomy se dělí na karcinomy obvyklého a mucinózního typu. Mají obecně lepší prognózu ve srovnání s nádory HPV independentními, s výjimkou některých dobře definovaných subtypů, jako je mikropapilární varianta a invazivní stratifikovaný mucin produkující karcinom (ISMC).

HPV independentní adenokarcinomy zahrnují gastrický, světlobuněčný, mezonefrický a endometroidní typ a adenokarcinom, NOS.

Primární endometroidní karcinom děložního hrdla je vzácný, pravděpodobně vzniká v terénu endometriózy a měl by mít stejné charakteristiky (morfologické i imunohistochemické) jako endometroidní karcinom těla děložního a jiných primárních lokalit.

Serózní karcinom děložního hrdla byl z WHO 2020 vyjmut, protože jeho primární původ v hrdle nebyl spolehlivě prokázán (v naprosté většině případů se jedná o šíření / metastázy serózního karcinomu děložního těla či extrauterinních oblastí (např. tuboovariální), event. o variantu HPV asociovaného adenokarcinomu děložního hrdla).

Adenoskvamózní karcinom

Podle WHO klasifikace 2020 se jedná z definice o maligní epitelový nádor s maligními komponentami charakteru SCC i HPV asociovaného adenokarcinomu, které mají být zřetelně definované a identifikovatelné z barvení HE. Intracelulární přítomnost mukosubstancí se v jinak typickém SCC může vyskytnout a není pro diagnózu adenoskvamózního karcinomu dostačující. Adenoskvamózní karcinom by také měl být odlišen od ISMC, který postrádá jasné známky dlaždicobuněčné diferenciaci (mezibuněčné můstky, keratinizace). Dále by měl být odlišen současný výskyt SCC a adenokarcinomu – tyto případy se vyskytují, komponenty nádoru jsou však oddělné, a nikoliv vzájemně komplexně prolnuté.

Neuroendokrinní nádory

Neuroendokrinní nádory jsou v hrdle velmi vzácné, většinu případů tvoří nízké diferencované neuroendokrinní karcinomy (NEC), tedy malobuněčný a velkobuněčný neuroendokrinní karcinom. Tyto nádory se mohou vyskytnout samostatně či smíšené s jiným typem karcinomu. V případě smíšených nádorů je doporučeno uvádět rozsah neuroendokrinní komponenty. Bez ohledu na její rozsah je však doporučeno nádory klasifikovat jako smíšené i v případě zcela minoritní neuroendokrinní složky, jelikož tyto nádory mají velmi špatnou prognózu a v limitovaném materiálu může být rozsah neuroendokrinní komponenty podhodnocen. Malobuněčné karcinomy je dle doporučení WHO doporučeno označovat jako „malobuněčné neuroendokrinní karcinomy“ k vyloučení záměny s malobuněčnou variantou SCC.

2. Stanovení grade (doporučené)

Stanovení grade je historicky součástí vyšetření karcinomu děložního hrdla, nicméně klinický význam gradingu je diskutabilní a nebyl nikdy prokázán. V současné době neexistuje jednotný a všeobecně akceptovaný systém, který by byl použitelný pro grading SCC a adenokarcinomů. Podle poslední verze ICCR guideline se nedoporučuje u dlaždicobuněčných karcinomů a HPV independentních adenokarcinomů grade uvádět. Naopak se doporučuje uvádět grade u HPV asociovaných adenokarcinomů děložního hrdla v souladu s recentním doporučením ISGyP (International Society of Gynecological Pathology).

Obecné poznámky ke gradingu:

i) téměř všechny SCC jsou asociované s HPV infekcí – tyto nádory mají velmi často bazaloidní morfologii s minimální keratinizací a jsou často na morfologické úrovni špatně diferencované;

ii) grading z malých vzorků (diagnostické biopsie) je limitovaný, často jsou zastíženy pouze povrchní oblasti nádoru, které bývají lépe diferencované než oblasti z hloubky nádoru směrem k jeho invazivnímu okraji;

iii) grading HPV independentních karcinomů je většinou definován jejich histologickým typem, a tedy provádět grading těchto nádorů na podkladě podrobnějších histologických charakteristik nemá opodstatnění;

iv) grading velmi malých povrchově invadujících karcinomů (SCC i adenokarcinomů) pravděpodobně není možný ani relevantní.

Grading SCC

Historicky byl grading SCC (vycházející z Broderovy klasifikace) založen na hodnocení stupně keratinizace, cytologických atypií a počtu mitóz.

Existují i komplexnější způsoby hodnocení grade, zahrnující nejen hodnocení nádorových elementů, ale i vztahu ke stromatu (typ invaze, hloubka invaze, zánětlivá reakce, přítomnost nádorové lymfangiinvaze). Těchto způsobů a jejich modifikací je několik, s rozdílnými hranicemi pro jednotlivé grade, žádný z nich však v současné době nemá uplatnění v rutinní praxi, a proto se v současné době nedoporučuje u SCC grading provádět.

Grading adenokarcinomů

Stejně jako u SCC je prognostický význam gradingu u adenokarcinomů diskutabilní. Většina způsobů je obdobně jako u endometroidního karcinomu založena na hodnocení procenta nádoru glandulární úpravy (pro grade 1 je však nejednoznačná hranice – někteří používají 5 % a další 10 % solidních oblastí). Dle doporučení ISGyP by se měl grading používat pouze u HPV asociovaných adenokarcinomů, kdy nádory s $\leq 10\%$ solidního růstu jsou grade 1, 11 – 50 % solidního růstu jsou grade 2 a nádory s $> 50\%$ solidního růstu jsou grade 3. Přičemž za solidní jsou považovány i oblasti se splývajícím mikroglandulárním/mikroacinárním typem růstu. Přítomnost výrazných jaderných atypií zvyšuje stejně jako u FIGO gradingu pro endometroidní karcinom grade o 1 stupeň (dle doporučení ISGyP by výrazné jaderné atypie měly být přítomné ve $> 50\%$ nádorových buněk, obdobně jako u endometroidního karcinomu, nicméně není to podpořené dostatkem literárních dat). HPV asociované adenokarcinomy s mikropapilární, prstencitou nebo ISMC komponentou jsou považované za high grade nádory. U HPV independentních adenokarcinomů by se grading neměl provádět a měly by být považovány za high grade bez ohledu na morfolologii.

V nedávné době byl navržen další systém hodnocení v současné době použitelný pro HPV asociované adenokarcinomy (tzv. „Silva system“) založený na jejich rozdělení podle typu invazivního růstu do tří prognostických skupin (A, B a C) (ta-

bulka 2). Klinický význam je dán faktem, že pacientky s invazí typu A nemají metastázy do lymfatických uzlin; s invazí typu B mají metastázy do lymfatických uzlin vzácně – pouze v případech s lymfovaskulární invazí či u recidiv; s invazí typu C mají časté metastázy do lymfatických uzlin (téměř ve 25 %). Tento systém je uveden i ve WHO 2020 a je předpoklad, že mohl by být komplementární ke gradingu HPV asociovaných adenokarcinomů, či jej dokonce nahradit.

3. Hodnocení lymfovaskulární invaze (závazné)

Přítomnost lymfovaskulární invaze (LVSI) neovlivňuje FIGO ani TNM staging (tj. přítomnost LVSI se nezapočítává do rozsahu invaze nádoru), musí však být v bioptickém protokolu jasně zmíněna:

LVSI

- nepřítomna
- přítomna
- indeterminovaná (toto označení je doporučeno používat pouze vzácně, např. při výraznějším termickém poškození tkáně znemožňujícím hodnocení sporných případů)

LVSI je bezpochyby prognosticky nepříznivý faktor, výsledky studií však nejsou jednoznačné. Problémem jsou zřejmě nejednoznačná diagnostická kritéria – obtížné například může být odlišení retrakčních artefaktů či arteficiálního zavlečení nádorových buněk od pravé LVSI. Kritéria při hodnocení LVSI zahrnují přítomnost endotelu, adheze nádorových struktur k endotelové výstelce, přítomnost fibrinu a tvar nádorových struktur odpovídající kontuře cévy. Ve sporných případech také může napomoci imunohistochemické vyšetření (např. s protilátkami proti D2-40, CD31, CD34, ERG). V současné době není opodstatněné rozlišovat mezi postižením krevních a lymfatických cév (to je s určitými limitacemi možné pouze s použitím imunohistochemického vyšetření – D2-40 značí pouze lymfatické cévy) – některé studie sice poukazují na horší prognózu při LVSI postihující krevní cévy, toto zjištění však nelze pokládat za průkazné a chybí další práce, které by ho potvrdily.

Tabulka 2. Hodnocení typů invaze v endocervikálních HPV asociovaných adenokarcinomech („Silva system“)

Typ invaze	Morfologické znaky
A	Dobře ohraničené žlásky, oválný tvar, často ve skupinách Není destruktivní stromální invaze Nejsou jednotlivé disociované nádorové buňky Není LVSI Může být komplexní úprava žlázek (kribriformní, papilární) Nejsou solidní oblasti (architektonicky je nádor nejhůře středně diferencovaný, jaderný grade se nehodnotí) Vztah k velkým cévám či hloubka invaze není pro zařazení do tohoto typu invaze relevantní
B	Lokalizovaná (časná; limitovaná) destruktivní stromální invaze vznikající v invazi typu A Jednotlivé nádorové buňky či jejich skupiny oddělené od oválných žlázek, často dezmozplastické či zánětlivě celulizované stroma (ložiska mohou být jednotlivá, mnohočetná, či lineární při bazi nádoru) Může být LVSI Nejsou solidní oblasti (architektonicky je nádor nejhůře středně diferencovaný, jaderný grade se nehodnotí)
C	Difúzní destruktivní stromální invaze charakterizovaná: - difúzně infiltrující žlásky s dezmozplastickou stromální reakcí - žlásky často nepravidelné s ostrými okraji („angulated“) či kanalikulární úpravy (tj. labyrintovité, vzájemně propojené žlásky), mohou být otevřené (tj. inkompletní žlázkové formace s porušením části obvodu, otevřené do stromatu často doprovázené stromální reakcí) - komplexní splývající žlásky bez stromatu (či pouze ve stromatu papil) či hlenová jezírka, v ložisku velikosti alespoň 5 mm Solidní, málo diferencované oblasti (architektonicky high grade, jaderný grade se nehodnotí) Může být LVSI

4. Hodnocení rozsahu invaze mimo děložní hrdlo (závažné)

Hodnocení rozsahu invaze do struktur mimo děložní hrdlo je závažné a nezbytné pro správný staging a korelaci s výsledky klinických a zobrazovacích vyšetření. Toto hodnocení zahrnuje postižení pánevní stěny, vaginy, ovaria, děložní tuby, parametrií, rekta, močového měchýře a případně patologem ověřené vzdálené metastázy. U rekta a močového měchýře je v případě jejich postižení nutné určit rozsah postižení, zejména jestli je nebo není postižena sliznice.

Postižení děložního těla ani adnex není formální součástí FIGO ani TNM stagingu, ukazuje se však, že má prognostický význam, resp. může modifikovat strategii adjuvantní léčby.

Přítomnost LVSI mimo děložní hrdlo má být zdokumentována, samotná přítomnost LVSI bez stromální infiltrace však neznamená, že je orgán hodnocen jako postižený nádorem.

Rozsah invaze mimo děložní hrdlo

Vagina

- nepostižená
- postižená (horní 2/3; dolní 1/3)
- nelze hodnotit

Dolní děložní segment

- nepostižený
- postižený
- nelze hodnotit

Endometrium

- nepostižené
- postižené
- nelze hodnotit

Myometrium

- nepostižené
- postižené
- nelze hodnotit

Parametrium

- nepostižené
- postižené (pravé / levé)
- nelze hodnotit

Děložní tuba

- nepostižená
- postižená (pravá / levá)
- nelze hodnotit

Ovarium

- nepostižené
- postižené (pravé / levé)
- nelze hodnotit

Močový měchýř

- nepostižený
- postižený (specifikovat oblast)
- nelze hodnotit

Rektum

- nepostižené
- postižené (specifikovat oblast)
- nelze hodnotit

Patologem potvrzené vzdálené metastázy

- nepřítomny
- přítomny (specifikovat oblast a co nejvíce detailů, případně odkázat na relevantní předchozí biotické nálezy, pokud byly)

5. Hodnocení stavu resekcí okrajů (závažné)

Hodnocení stavu všech resekcí okrajů je povinný parametr – hodnotí se dle typu materiálu okraj exocervikální/ poševní manžeta, endocervikální a radiální (laterální)/stromální (laterální pravý / levý a přední / zadní). Pro větší přehlednost je doporučeno před přikrojením materiálu okraje označit tuší.

Stanovení vzdálenosti od okraje je u nádorů lokalizovaných v jeho blízkosti parametr doporučený. V současné době není stanovena optimální minimální vzdálenost nádoru od chirurgického okraje. Pro stanovení přesné hranice optimální vzdálenosti je zapotřebí více dat, která v současné době nejsou dostupná. Za účelem TNM stagingu je přímá mikroskopická infiltrace chirurgického resekcí okraje hodnocena jako parametr R1 a v případě jakékoliv (i zcela minimální) vzdálenosti nádoru od chirurgického resekcí okraje, od kterého je nádor oddělený lem nepostižené tkáně, se uvádí R0.

Obecné komentáře:

i) v případě, že nelze chirurgický okraj hodnotit je nutno toto zmínit v nálezu a uvést příčinu (nejčastěji je to kvůli fragmentaci tkáně, nemožnosti orientace vzorků, či artefaktům vzniklým při odběru nebo zpracování tkáně).

ii) u trachelektomie / hysterektomie může být laterální radiální okraj tvořen parametrií – jejich rozměr (viz popis měření výše) je pak nutno připočíst ke vzdálenosti od okraje.

iii) přední a zadní radiální okraj je u trachelektomie / hysterektomie tvořen stromální tkání děložního hrdla.

iv) v případě přítomnosti prekursorové léze (viz níže – HSIL, AIS, SMILE) je povinné zmínit přítomnost této léze v okraji (nutné je specifikovat okraj: endocervikální; exocervikální; radiální (laterální)/stromální), vhodné je toto uvést i v případě přítomnosti LSIL. Terminologicky je vhodné v případě pozitivního okraje uvést, že léze „dosahuje“ do okraje (nepoužívat tedy termín „přesahuje“ okraj). V případě negativního okraje je doporučeno uvést vzdálenost od okraje – stejně jako u invazivního nádoru však není hranice optimální minimální vzdálenosti definována.

v) nepoužívat terminologii „léze dosahuje do těsné blízkosti resekcí okraje.“ Toto není klinicky relevantní terminologie, v těchto případech je nutné postupovat dle bodu iv) a je doporučeno uvést přesný údaj o minimální vzdálenosti léze od okraje. Pokud nelze minimální vzdálenost nádoru nebo prekursorové léze od chirurgického okraje přesně změřit, je třeba uvést, že chirurgický okraj nelze hodnotit a specifikovat důvod.

6. Hodnocení dalších (koexistujících) patologických změn (závažné)

Karcinom děložního hrdla je často spojen s přítomností prekursorové léze (dlaždicobuněčné či žlázoové). Obecně platí, že prekancerózy musí být přesně popsány a klasifikovány, včetně jejich případného dosahu do okraje chirurgického řezu. Důležité je také odlišení prekursorových lézí od širokého spektra benigních lézí, které je mohou napodobovat (zá- nětlivých, metaplastických i neoplastických).

Podrobný popis a diagnostika těchto lézí je nad rámec stávajícího textu, s ohledem na jejich klasifikaci je nutné dodržovat doporučení WHO 2020. Platná nomenklatura pro

prekurzorové dlaždicobuněčné léze spojené s HPV infekcí je v současné době skvamózní intraepiteliální léze (SIL) s dělením na low-grade a high-grade SIL. Dříve používaná terminologie cervikální intraepiteliální neoplázie (CIN) s uvedením stupně (1, 2, 3) může být uvedena v závorce za SIL jako doplňující údaj.

Prekurzorem invazivního adenokarcinomu spojeného s HPV infekcí je adenokarcinom in situ (AIS), HPV asociovaný, jehož variantou je stratifikovaná mucin produkující intraepiteliální léze (SMILE). Jako alternativní termín může být podle WHO klasifikace použita high-grade cervikální glandulární intraepiteliální neoplázie (HG CGIN), tento termín se však u nás příliš nepoužívá a preferován je termín AIS.

Prekurzorové léze neasociované s HPV infekcí nejsou přesně definované, nicméně jako prekurzor HPV independentního adenokarcinomu gastrického typu je nahlížena lobulární endocervikální glandulární hyperplázie, atypická lobulární endocervikální glandulární hyperplázie a HPV independentní AIS (lze použít i termín gastrický typ adenokarcinomu in situ, gAIS).

G. Lymfatické uzliny

Stav lymfatických uzlin je u pacientek s karcinomem děložního hrdla jeden z nejvýznamnějších prognostických parametrů.

Povinné parametry při hodnocení lymfatických uzlin zahrnují jejich počet, lokalizaci a počet pozitivních uzlin v jednotlivých lokalitách.

Nepovinné parametry, hodnocené v současné době spíše na základě lokální domluvy, zahrnují velikost metastáz, extrakapsulární šíření, poměr pozitivních a negativních uzlin.

Hodnocení stavu lymfatických uzlin je součástí stagingu. V rámci TNM klasifikace jsou regionální lymfatické uzliny klasifikovány v kategorii N, neregionální jsou hodnoceny jako vzdálené metastázy (M). Regionální lymfatické uzliny zahrnují: paracervikální, parametriální a pánevní (obturatorní; ilické – zevní, vnitřní (hypogastrické), společné; presakrální; laterální sakrální). Paraaortální lymfatické uzliny jsou klinicky považovány za vzdálenou metastázu, ale z hlediska klasifikace jsou považovány za regionální. Dle TNM jsou paraaortální uzliny regionální a dle FIGO klasifikace je postižení paraaortálních uzlin klasifikováno jako stadium III, i když v každé klasifikaci odděleně od pánevních uzlin. Neregionální uzliny jsou inguinální a další. Minimální počet lymfatických uzlin je podle UICC (Union for International Cancer Control) alespoň 6, dle TNM je doporučeno alespoň 10. Nicméně i v případě méně uzlin a jejich negativity je kategorie N hodnocena jako pN0.

Vyšetření sentinelové lymfatické uzliny

Vyšetřování sentinelových uzlin (SLN) se ve většině center stává u pacientek s karcinomem děložního hrdla časných stádií běžnou procedurou. Stejně jako u lymfadenektomií platí, že se musí uvést počet lymfatických uzlin a počet pozitivních uzlin. Velikost metastázy se ukazuje být možný prognostický faktor a je doporučeno tuto velikost udávat.

Jednotný protokol použitelný při vyšetřování SLN není dostupný a záleží na každém pracovišti, jak si jej nastaví. Obecně platí, že nepodkročitelné minimum je zpracování uzliny v celém rozsahu ve 2 mm lamelách – to by mělo umožnit detekci všech metastáz. Často se však využívá ultrastaging s prokrojením uzliny ve více úrovních a řezech, často s využitím imunohistochemických metod. Jeden z poměrně často využívaných protokolů zahrnuje prokrojení ve 4 úrovních po 200 µm či 250 µm, v každé úrovni se zhotovením řezu barveného HE a řezu vyšetřeného s protilátkou proti cytokeratinům AE1/3 (či rezervního nebarveného řezu, který se imunohistochemicky vyšetří pouze v případě negativního nálezu v řezech barvených HE). Tento ultrastaging zvyšuje záchytnost mikrometastáz – což je významné, protože mikrometastázy jsou u karcinomů děložního hrdla klasifikovány stejným způsobem jako metastázy (v případě přítomnosti v SLN tedy jako pN1). Význam izolovaných nádorových buněk (ITC) je diskutabilní, prognostický význam zatím nebyl prokázán a ITC se klasifikují v kategorii pN0(i+), i když některá recentní data svědčí pro to, že se jedná o negativní prognostický faktor.

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 děložního hrdla 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. Mikrometastázy jsou u karcinomu děložního hrdla hodnoceny stejným způsobem jako metastázy. V případě výskytu pouze mikrometastáz je možno v závorce za kategorií N uvést (mi).

Metastáza: ložisko > 2 mm.

H. Staging

Hodnocení stádia nádoru (staging) je závazný parametr. Všechny karcinomy musí být klasifikovány podle FIGO nebo TNM stagingu (příloha 2). Stádium určené na podkladě nálezů v biopticky vyšetřeném materiálu (patologický staging) je nezbytnou součástí výsledkového (bioptického) protokolu. Konečný stage však musí být určen na multidisciplinárním týmu na podkladě výsledků všech vyšetření (včetně zobrazovacích metod).

Hodnocení reziduálního nádoru v rámci TNM klasifikace

Pro pathology je hodnocení kategorie R relevantní s ohledem na stav chirurgických resekcí okrajů. Na podkladě stavu těchto okrajů lze usuzovat, že v případě pozitivního okraje je přítomen reziduální nádor a v kategorii R tedy klasifikovat následovně:

- RX – přítomnost reziduálního nádoru nelze hodnotit
- R0 – žádný reziduální nádor
- R1 – mikroskopický reziduální nádor
- R2 – makroskopický reziduální nádor

I. Pomocná vyšetření

Pomocná vyšetření zahrnují zejména testování HPV a imunohistochemická vyšetření. V současné době není závazné doporučení žádný z pomocných testů u karcinomů děložního hrdla či u prekanceróz plošně provádět. U invazivních karcinomů je význam testování HPV a p16 zejména při stanovení histologického typu a případně primárního zdroje nádoru (adenokarcinomy děložního hrdla, karcinom korporálního endometria vs. karcinom děložního hrdla), nutná je však obvykle kombinace s dalšími markery a podrobný popis je nad rámec tohoto textu.

Poněkud odlišná je situace u prekanceróz děložního hrdla, u kterých jsou algoritmy pro testování imunohistochemické exprese zejména proteinu p16 podrobně diskutovány jako jeden z bodů v rámci společného projektu College of American Pathologists (CAP) a American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) z roku 2012. Tento tzv. LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) projekt je zaměřený na standardizaci terminologie HPV asociovaných lézí (viz výše – prekancerózy), nicméně zabývá se i využitím biomarkerů. Doporučení má 4 základní body uvedené níže.

Obecné komentáře k testování:

i) jako pozitivní výsledek imunohistochemického vyšetření exprese p16 je s ohledem na podpoření diagnózy prekancerózy (HSIL; CIN2 či CIN3) brána pouze difúzní silná pozitivita (tzv. bloková). Sporadická pozitivita variabilní intenzity (tzv. mozaikovitá) se může vyskytnout v různých situacích (např. u LSIL) a nelze ji brát jako podpůrnou při stanovení přítomnosti HSIL.

ii) p16 pozitivita se vyskytuje běžně např. u tuboendometroidní metaplázie a pro diagnózu AIS je zapotřebí morfologický korelát AIS v barvení HE

iv) kombinace vyšetření p16 s Ki67 nezvyšuje senzitivitu ani specifitu proti samotné p16

v) pro vyšetřování dalších potenciálních biomarkerů není v tuto chvíli dostatek důkazů

Doporučení k testování exprese p16 podle LAST projektu

i) testování exprese p16 je doporučeno, pokud je diferenciální diagnóza na morfologické úrovni z barvení HE mezi prekancerózou (HSIL; CIN2 či CIN3) a benigní lézí / změnami napodobujícími prekancerózu (např. nezralá dlaždicová metaplázie, atrofie, reparativní změny, tangenciální řez bazálními vrstvami epitelu)

ii) testování exprese p16 je doporučeno, pokud není diagnóza z barvení HE jednoznačná a v diferenciální diagnóze je zvažována LSIL léze (CIN1) a HSIL léze (CIN2). Blokovaná pozitivita p16 silně favorizuje HSIL (CIN2), naopak negativita či sporadická pozitivita svědčí pro LSIL (CIN1)

iii) testování exprese p16 je doporučeno, pokud panuje neshoda v klasifikaci léze mezi patologi a jako jedna z možností je zvažována HSIL (CIN2 či CIN3)

iv) testování exprese p16 **není** doporučeno provádět rutinně u vzorků, u kterých je z barvení HE interpretace nálezu negativní, nebo jde o jednoznačnou diagnózu LSIL (CIN1) či HSIL (CIN3). Výjimku z tohoto pravidla tvoří situace, kdy je bioptické vyšetření negativní či LSIL (CIN1), avšak u pacientky je zvýšené riziko přítomnosti HSIL léze z důvodů předchozího cytologického nálezu (ASC-H, ASCUS/ HR HPV+, HSIL, AGC (NOS)). Toto doporučení vychází z předpokladu, že se použitím p16 sníží riziko přehlédnutí kvantitativně limitovaných oblastí charakteru HSIL. Nadále však platí, že i v případě difúzní/blokové positivity p16 musí být v lézi morfologické známky svědčící pro HSIL.

Přímé HPV testování

Může pomoci v indikovaných případech např. při nejednoznačném výsledku imunohistochemického průkazu markeru p16, u glandulárních lézí s blokovou pozitivitou p16 postrádajících klasickou morfologii, odlišit LSIL versus negativní/reaktivní léze. HPV testování lze provádět metodou HR-HPV in situ hybridizace i metodou i PCR a lze tak stanovovat jak mRNA zejména virových onkoproteinů E6 a E7, tak i HPV DNA.

J. LITERATURA

Bulten J, Horvat R, Jordan J, et al. European guidelines for quality assurance in cervical histopathology. *Acta Oncol* 2011; 50(5): 611-620.

Carleton C, Hoang L, Sah S, et al. A detailed immunohistochemical analysis of a large series of cervical and vaginal gastric-type adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2016; 40(5): 636-644.

Clinton LK, Miyazaki K, Ayabe A, et al. The last guidelines in clinical practice: Implementing recommendations for p16 use. *Am J Clin Pathol* 2015; 144(6): 844-849.

Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for hpv-associated lesions: Background and consensus recommendations from the college of american pathologists and the american society for colposcopy and cervical pathology. *J Low Genit Tract Dis* 2012; 16(3): 205-242.

Day E, Duffy S, Bryson G, et al. Multifocal figo stage ia1 squamous carcinoma of the cervix: Criteria for identification, staging, and its good clinical outcome. *Int J Gynecol Pathol* 2016; 35(5): 467-474.

Díaz De Vivar A, Roma AA, Park KJ, et al. Invasive endocervical adenocarcinoma: Proposal for a new pattern-based classification system with significant clinical implications: A multi-institutional study. *Int J Gynecol Pathol* 2013; 32(6): 592-601.

Djordjevic B, Parra-Herran C. Application of a pattern-based classification system for invasive endocervical adenocarcinoma in cervical biopsy, cone and loop electrosurgical excision (leep) material: Pattern on cone and leep is predictive of pattern in the overall tumor. *Int J Gynecol Pathol* 2016; 35(5): 456-466.

Dundr P, Cibula D, Němejcová K, Tichá I, et al. Pathologic Protocols for Sentinel Lymph

Nodes Ultrastaging in Cervical Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2019 Dec 23. doi: 10.5858/arpa.2019-0249-RA. Epub ahead of print.

Elishaev E, Gilks CB, Miller D, et al. Synchronous and metachronous endocervical and ovarian neoplasms: Evidence supporting interpretation of the ovarian neoplasms as metastatic endocervical adenocarcinomas simulating primary ovarian surface epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(3): 281-294.

Euscher ED, Malpica A, Atkinson EN, et al. Ultrastaging improves detection of metastases in sentinel lymph nodes of uterine cervix squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(9): 1336-1343.

Karamurzin YS, Kiyokawa T, Parkash V, et al. Gastric-type endocervical adenocarcinoma: An aggressive tumor with unusual metastatic patterns and poor prognosis. *Am J Surg Pathol* 2015; 39(11): 1449-1457.

- Kong CS, Beck AH, Longacre TA.** A panel of 3 markers including p16, proex, or hpv ish is optimal for distinguishing between primary endometrial and endocervical adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(7): 915-926.
- Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH.** Who classification of tumours of female reproductive organs ed.). Lyon: IARC; 2014.
- McCluggage WG.** New developments in endocervical glandular lesions. *Histopathology* 2013; 62(1): 138-160.
- McCluggage WG, Hurrell DP, Kennedy K.** Metastatic carcinomas in the cervix mimicking primary cervical adenocarcinoma and adenocarcinoma in situ: Report of a series of cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(5): 735-741.
- McCluggage WG, Judge MJ, Alvarado-Cabrero I, et al.** Data set for the reporting of carcinomas of the cervix: Recommendations from the international collaboration on cancer reporting (iccr). *Int J Gynecol Pathol* 2017; In Press.
- McIlwaine P, Nagar H, McCluggage WG.** Multifocal figo stage 1a1 cervical squamous carcinomas have an extremely good prognosis equivalent to unifocal lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2014; 33(3): 213-217.
- Park KJ, Sun D, Quade BJ, et al.** Stratified mucin-producing intraepithelial lesions of the cervix: Adenosquamous or columnar cell neoplasia? *Am J Surg Pathol* 2000; 24(10): 1414-1419.
- Park K, Roma A, Singh N et al.** Tumor Staging of Endocervical Adenocarcinoma: Recommendations From the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2021 Mar 1;40(Suppl 1):S92-S101.
- Park K, Alvarado-Cabrero I et al.** Carcinoma of the Cervix Histopathology Reporting Guide. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. ISBN: 978-1-922324-24-5.
- Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F.** Revised figo staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105(2): 107-108.
- Reich O, Pickel H.** Multifocal stromal invasion in microinvasive squamous cell carcinoma of the cervix: How to measure and stage these lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21(4): 416-417.
- Roma AA, Diaz De Vivar A, Park KJ, et al.** Invasive endocervical adenocarcinoma: A new pattern-based classification system with important clinical significance. *Am J Surg Pathol* 2015; 39(5): 667-672.
- Ronnett BM, Yemelyanova AV, Vang R, et al.** Endocervical adenocarcinomas with ovarian metastases: Analysis of 29 cases with emphasis on minimally invasive cervical tumors and the ability of the metastases to simulate primary ovarian neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(12): 1835-1853.
- Shain AF, Kwok S, Folkins AK, Kong CS.** Utility of p16 immunohistochemistry in evaluating negative cervical biopsies following high-risk pap test results. *Am J Surg Pathol* 2018; 42(1): 69-75.
- Shain AF, Wilbur DC, Stoler MH, Quade BJ, Kong CS.** Test characteristics of specific p16 clones in the detection of high-grade squamous intraepithelial lesions (hsil). *Int J Gynecol Pathol* 2018; 37(1): 82-87.
- Stolnicu S, Park K J, Kiyokawa T. et al,** Tumor Typing of Endocervical Adenocarcinoma: Contemporary Review and Recommendations From the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2021 Mar 1;40(Suppl 1):S75-S91.
- Talia K L, Oliva E, Rabban J T et al.** Grading of Endocervical Adenocarcinomas: Review of the Literature and Recommendations From the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2021 Mar 1;40(Suppl 1):S66-S74.
- Yemelyanova A, Ji H, Shih le M, et al.** Utility of p16 expression for distinction of uterine serous carcinomas from endometrial endometrioid and endocervical adenocarcinomas: Immunohistochemical analysis of 201 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33(10): 1504-1514.

K. ODKAZY

College of American Pathologists (CAP): <http://www.cap.org>
 International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR): <http://www.iccr-cancer.org/datasets>
 International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy: <http://ifcpc.org/>
 Royal college of pathologists UK (RCP): <https://www.rcpath.org/>



Carcinoma of the Cervix 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
- Previous procedure performed
- Loop excision^a/Cone biopsy
 - Trachelectomy (simple or radical)
- Prior therapy
- Chemotherapy
 - Radiation
- Other, *specify*
-

SPECIMEN(S) SUBMITTED (select all that apply)

- Not specified
- Loop excision^a/Cone biopsy
- Trachelectomy
- Simple Radical Type not specified
- Hysterectomy
- Simple Radical Type not specified
- Fallopian tube
- Left Right Laterality not specified
- Ovary
- Left Right Laterality not specified
- Parametrium
- Left Right Laterality not specified
- Vaginal cuff
- Pelvic exenteration
- Urinary bladder
 - Vagina
 - Uterus
 - Sigmoid colon
 - Other, *specify*
-
- 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*
-

^a Loop excision includes loop electrosurgical excision procedure (LEEP and large loop excision of the transformation zone (LLETZ)).

SPECIMEN DIMENSIONS Cannot be assessedNumber of tissue pieces^b Tissue piece dimensions^b (Note: Record for each piece)

<input type="text" value="mm"/>	x	<input type="text" value="mm"/>	x	<input type="text" value="mm"/>
<input type="text" value="mm"/>	x	<input type="text" value="mm"/>	x	<input type="text" value="mm"/>
<input type="text" value="mm"/>	x	<input type="text" value="mm"/>	x	<input type="text" value="mm"/>

Cervix^cDiameter of ectocervix x Depth of specimen **Vaginal cuff^d** Not applicableMinimum length Maximum length **Left parametrium** Not applicableLateral extent **Right parametrium** Not applicableLateral extent

^b Applicable to loop/cone biopsies only.

^c Applicable to loop/cone biopsies and trachelectomy specimens only.

^d Applicable to trachelectomy and hysterectomy specimens.

MACROSCOPIC APPEARANCE OF TUMOUR(S)

(select all that apply)

- No macroscopically visible tumour
- Exophytic/polypoid
- Flat
- Ulcerated
- Circumferential/barrel shaped cervix
- Other, *specify*

TUMOUR SITE (select all that apply)

- No macroscopically visible tumour
- Ectocervix
 - Anterior
 - Posterior
 - Left lateral
 - Right lateral
 - Circumference of cervix
- Endocervix
 - Anterior
 - Posterior
 - Left lateral
 - Right lateral
 - Circumference of cervix
- Vagina
- Uterus
 - Lower uterine segment
 - Corpus
- Parametrium
 - Left
 - Right
 - Laterality not specified
- Other organs or tissues, *specify*

TUMOUR DIMENSIONS

(If separate tumour foci, specify the dimensions for each)

- Cannot be assessed

Maximum horizontal tumour dimension mm at least^e

Depth of invasion mm at least^e

OR Not assessable

If not assessable record:

Thickness mm

^e It is advisable to include 'at least' for the tumour measurements in loop or cone excisions when tumour is present at a resection margin(s). If not applicable, delete 'at least'.

BLOCK IDENTIFICATION KEY

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

HISTOLOGICAL TUMOUR TYPE

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

- Squamous cell carcinoma, HPV-associated
- Squamous cell carcinoma, HPV-independent
- Squamous cell carcinoma NOS
- Adenocarcinoma, HPV-associated
- Adenocarcinoma, HPV-independent, gastric type
- Adenocarcinoma, HPV-independent, clear cell type
- Adenocarcinoma, HPV-independent, mesonephric type
- Adenosquamous carcinoma
- Small cell neuroendocrine carcinoma
- Carcinoma admixed with neuroendocrine carcinoma
- Other, *specify*

HISTOLOGICAL TUMOUR GRADE

(Applicable to some HPV-associated adenocarcinomas)

- GX: Cannot be assessed
- G1: Well differentiated
- G2: Moderately differentiated
- G3: Poorly differentiated

LYMPHOVASCULAR INVASION

- Indeterminate
- Not identified
- Present

EXTENT OF INVASION

- Not applicable

Vagina

- Not applicable
- Not involved
- Involved
 - Upper two thirds
 - Lower third

Fallopian tube

- Not applicable
- Not involved
- Involved
 - Left
 - Right

Lower uterine segment

- Not applicable
- Not involved
- Involved

Endometrium

- Not applicable
- Not involved
- Involved

Parametrium

- Not applicable
- Not involved
- Involved
 - Left
 - Right

Myometrium

- Not applicable
- Not involved
- Involved

Ovary

- Not applicable
- Not involved
- Involved
 - Left
 - Right

Bladder

- Not applicable
- Not involved
- Involved, *specify compartment*

Rectum

- Not applicable
- Not involved
- Involved, *specify compartment*

Other organs or tissues

- Not applicable
- Not involved
- Involved, *specify*

PATTERN CLASSIFICATION FOR HPV-ASSOCIATED ADENOCARCINOMAS

- A
- B
- C

MARGIN STATUS 

Invasive tumour

HYSTERECTOMY/TRACHELECTOMY SPECIMEN

Margin	Not involved	Involved	Distance of tumour from margin (mm)	Cannot be assessed
Ectocervical/vaginal cuff				
Endocervical ^f				
Radial/deep stromal				
Closest lateral		<input type="radio"/> Left <input type="radio"/> Right		

LOOP/CONE

Margin	Not involved	Involved	Distance of tumour from margin (mm)	Cannot be assessed
Ectocervical				
Endocervical				
Radial/deep stromal				
Unspecified ^g				

Precursor lesions

Margin	HSIL				AIS				SMILE				Margin is not applicable to specimen
	Not involved	Involved	Distance of tumour from margin	Cannot be assessed	Not involved	Involved	Distance of tumour from margin	Cannot be assessed	Not involved	Involved	Distance of tumour from margin	Cannot be assessed	
Ectocervical/vaginal cuff													
Endocervical													
Radial/deep stromal													
Unspecified ^g													

HSIL: High grade squamous intraepithelial lesion
 AIS: Adenocarcinoma in situ
 SMILE: Stratified mucin-producing intraepithelial lesion

^f This is required only for trachelectomy specimens. Distance to endocervical margin is required for trachelectomy specimens as it is often used by surgeons to decide whether to undertake a followup hysterectomy or to remove another portion of the cervix if technically possible.

^g Use for loop/cone biopsies where it is not possible to say whether the margin is ectocervical or endocervical.

LYMPH NODE STATUS 

- Cannot be assessed
- No nodes submitted or found

^h 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.

ⁱ Size of tumour deposit should be recorded for sentinel lymph nodes.

Lymph node type	Laterality	Number of nodes examined ^h	Number of positive nodes ^h	Size of maximum tumour deposit ⁱ
Sentinel node(s)	Left			
	Right			
Regional node(s): pelvic	Left			
	Right			
Regional node(s): para-aortic				
Non-regional node(s): inguinal	Left			
	Right			
Other node group, specify				

COEXISTENT PATHOLOGY/PRECURSOR LESIONS^j 

Squamous intraepithelial lesion (SIL) cervical intraepithelial lesion (CIN)

- Not identified
- Present
 GRADE
 ↓
 Low grade SIL (LSIL) (CIN 1)
 High grade SIL (HSIL) (CIN 2/3)

HPV-associated adenocarcinoma in situ/High grade cervical glandular intraepithelial neoplasia (HG CGIN)

- Not identified
- Present

Stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE)

- Not identified
- Present

Other possible precursor lesions

- Not identified
- Present (select all that apply)
 - Adenocarcinoma in situ of gastric type
 - Lobular endocervical glandular hyperplasia
 - Atypical lobular endocervical glandular hyperplasia
 - Other, specify

ANCILLARY STUDIES 

- Not performed
- Performed (select all that apply)
 - HPV testing, record result(s)
 - Immunohistochemistry, specify test(s) and result(s)
 - 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

^j Core for loop/cone excisions/trachelectomies only; non-core for other specimens.

PATHOLOGICALLY CONFIRMED DISTANT METASTASIS

(Report when tissue submitted for evaluation)



- Not identified
- Present, specify site(s)

PROVISIONAL PATHOLOGICAL STAGING**FIGO (2019 edition)^k**

- I The carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the corpus should be disregarded)
- IA Invasive carcinoma that can be diagnosed only by microscopy with maximum depth of invasion ≤ 5 mm^l
- IA1 Measured stromal invasion ≤ 3 mm in depth
- IA2 Measured stromal invasion > 3 mm and ≤ 5 mm in depth
- IB Invasive carcinoma with measured deepest invasion > 5 mm (greater than stage IA), lesion limited to the cervix uteri^m
- IB1 Invasive carcinoma > 5 mm depth of stromal invasion and ≤ 2 cm in greatest dimension
- IB2 Invasive carcinoma > 2 cm and ≤ 4 cm in greatest dimension
- IB3 Invasive carcinoma > 4 cm in greatest dimension
- II The carcinoma invades beyond the uterus, but has not extended onto the lower third of the vagina or to the pelvic wall
- IIA Involvement limited to the upper two-thirds of the vagina without parametrial invasion
- IIA1 Invasive carcinoma ≤ 4 cm in greatest dimension
- IIA2 Invasive carcinoma > 4 cm in greatest dimension
- IIB With parametrial invasion but not up to the pelvic wall
- III The carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or non-functioning kidney and/or involves pelvic and/or paraaortic lymph nodesⁿ
- IIIA Carcinoma involves lower third of the vagina, with no extension to the pelvic wall
- IIIB Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or non-functioning kidney (unless known to be due to another cause)
- IIIC Involvement of pelvic and/or paraaortic lymph nodes (including micrometastases), irrespective of tumour size and extent (with r and p notations)ⁿ
- IIIC1 Pelvic lymph node metastasis only
- IIIC2 Paraaortic lymph node metastasis
- IV The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved (biopsy proven) the mucosa of the bladder or rectum. A bullous oedema, as such, does not permit a case to be allotted to stage IV
- IVA Spread of the growth to adjacent organs
- IVB Spread to distant organs

^k Reprinted from *Int J Gynaecol Obstet.*, Volume 145(1), Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, Kehoe ST, Konishi I, Olawaiye AB, Prat J, Sankaranarayanan R, Brierley J, Mutch D, Querleu D, Cibula D, Quinn M, Botha H, Sigurd L, Rice L, Ryu HS, Ngan H, Maenpaa J, Andrijono A, Purwoto G, Maheshwari A, Bafna UD, Plante M and Natarajan J, Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri, pages 129-135, 2019, with permission from Wiley.

^l Imaging and pathology can be used, when available, to supplement clinical findings with respect to tumour size and extent, in all stages. Pathological findings supercede imaging and clinical findings.

^m The involvement of vascular/lymphatic spaces does not change the staging. The lateral extent of the lesion is no longer considered.

ⁿ Adding notation of r (imaging) and p (pathology), to indicate the findings that are used to allocate the case to stage IIIC. For example, if imaging indicates pelvic lymph node metastasis, the stage allocation would be Stage IIIC1r and, if confirmed by pathological findings, it would be Stage IIIC1p. The type of imaging modality or pathology technique used should always be documented. When in doubt, the lower staging should be assigned.

TNM Staging (UICC TNM 8th edition 2021)^o**TNM Descriptors** (only if applicable) (select all that apply)

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

Primary tumour (pT)

- TX Primary tumour cannot be assessed
- T0 No evidence of primary tumour
- Tis Carcinoma in situ (preinvasive carcinoma)
- T1 Tumour confined to the cervix (extension to the corpus should be disregarded)^p
- T1a Invasive carcinoma diagnosed only by microscopy; stromal invasion with a maximum depth of 5.0 mm^q
- T1a1 Measured depth of stromal invasion 3.0 mm or less in depth
- T1a2 Measured depth of stromal invasion more than 3.0 mm and not more than 5.0 mm^r
- T1b Lesion confined to the cervix with depth of invasion greater than 5 mm
- T1b1 Lesion 2.0 cm or less in greatest dimension
- T1b2 Lesion more than 2.0 cm in greatest dimension but no more than 4.0 cm in greatest dimension
- T1b3 Lesion more than 4.0 cm in greatest diameter
- T2 Tumour invades beyond uterus but not to pelvic wall or to the lower third of vagina
- T2a Tumour without parametrial invasion
- T2a1 Lesion 4.0 cm or less in greatest dimension
- T2a2 Lesion more than 4.0 cm in greatest dimension
- T2b Tumour with parametrial invasion
- T3 Tumour involves lower third of vagina, or extends to pelvic wall, or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney
- T3a Tumour involves lower third of vagina
- T3b Tumour extends to pelvic wall, or causes hydronephrosis or nonfunctional kidney
- T4 Tumour invades mucosa of bladder or rectum, or extends beyond true pelvis^s

Regional lymph nodes (pN)

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0 No regional lymph node metastasis
- N1 Regional lymph node metastasis to pelvic lymph nodes only^{t,u}
- N2 Regional lymph node metastasis to paraaortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes^{t,u}

^o Reproduced with permission. Source: *UICC TNM Classification for carcinoma of the cervix, Cervix Uteri TNM 2021*, eds by James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind. 2021, Publisher Wiley (incorporating any errata published up until 6th October 2020).

^p Extension to the corpus uteri should be disregarded.

^q Vascular space involvement, venous or lymphatic, does not affect classification.

^r The depth of invasion should be taken from the base of the epithelium, either surface or glandular, from which it originates. The depth of invasion is defined as the measurement of the tumour from the epithelial-stromal junction of the adjacent most superficial papillae to the deepest point of invasion.

^s Bullous oedema is not sufficient to classify a tumour as T4.

^t The suffix (mi) is added if the lymph node metastases is > 0.2 mm but ≤ 2 mm.

^u The suffix (sn) is added if the metastases is identified by sentinel node biopsy.

Klasifikace se používá pouze pro karcinomy.

Patologická klasifikace

TNM (UICC TNM 8. edice 2021)		FIGO Stage 2019	Definice
TX			Primární nádor nelze hodnotit
T0			Bez známek primárního nádoru
Tis			Karcinom in situ (preinvazivní karcinom)
T1		I	Nádor omezený na hrdlo^a
	T1a ^{bc}	IA	Invazivní karcinom diagnostikovaný pouze mikroskopicky. Stromální invaze do maximální hloubky 5 mm
		T1a1	Stromální invaze do hloubky ≤ 3 mm
		T1a2	Stromální invaze hloubky > 3 mm až < 5 mm
	T1b	IB	Invazivní karcinom s hloubkou stromální invaze > 5 mm (více než stadium IA), nádor omezený na hrdlo
		T1b1	Invazivní karcinom ≤ 2 cm v největším rozměru
		T1b2	Invazivní karcinom > 2 cm a ≤ 4 cm v největším rozměru
		T1b3	Invazivní karcinom > 4 cm v největším rozměru
T2		II	Nádor se šíří mimo dělohu, ale ne ke stěně pánevní nebo do dolní třetiny pochvy
	T2a	IIA	Nádor bez šíření do parametrií
		T2a1	Nádor ≤ 4 cm v největším rozměru
		T2a2	Nádor > 4 cm v největším rozměru
	T2b	IIB	Nádor s invazí do parametrií (ne ke stěně pánevní)
T3		III	Nádor postihující dolní třetinu pochvy a/nebo se šířením ke stěně pánevní a/nebo způsobující hydronefrózu či afunkci ledvin (a/nebo s postižením pánevních a/nebo paraaortálních lymfatických uzlin – FIGO)
	T3a	IIIA	Nádor postihující dolní třetinu pochvy
	T3b	IIIB	Nádor se šířením ke stěně pánevní a/nebo způsobující hydronefrózu či afunkci ledvin
		IIIC	Postižení pánevních a/nebo paraaortálních lymfatických uzlin (včetně mikrometastáz), bez ohledu na velikost a rozsah nádoru ^d
		IIIC1	Postižení pelvických lymfatických uzlin
		IIIC2	Postižení paraaortálních lymfatických uzlin
T4		IV	Nádor invaduje sliznici močového měchýře nebo rekta a/nebo s šířením mimo malou pánev^e
		IVA	Šíření / prorůstání do přilehlých orgánů
		IVB	Šíření do vzdálených orgánů

^a Šíření do děložního těla se při hodnocení stage nezohledňuje.

^b Postižení vaskulárních prostor, venózních ani lymfatických nemění nádorový stage.

^c Hloubka invaze má být měřena bazální membrány epitelu (povrchového či glandulárního), ze kterého nádor vzniká. Hloubka invaze je definována velikost nádoru od epitelu-stromální junkce přilehlé nejvíce superficiální papily k nejhlubšímu místu invaze.

^d S přidanou anotací písmeny r (zobrazovací metody) nebo p (patologický nález) indikujících jakým způsobem bylo diagnostikováno postižení uzlin, které vede k zařazení do kategorie IIIC.

^e Bulózní edém nestačí, abychom nádor klasifikovali jako T4.

Regionální lymfatické uzliny

Regionální lymfatické uzliny jsou paracervikální, paracervikální, parametriální a pánevní (obturatorní; ilické – zevní, vnitřní (hypogastrické), společné; pre-sakrální; laterální sakrální). Paraaortální lymfatické uzliny jsou klinicky považovány za vzdálenou metastázu, ale z hlediska klasifikace jsou považovány za regionální. Dle TNM jsou paraaortální uzliny regionální a dle FIGO klasifikace je postižení paraaortálních uzlin klasifikováno jako stadium III, i když v každé klasifikaci odděleně od pánevních uzlin.

TNM pN

NX	Regionální lymfatické uzliny nelze hodnotit
N0	Bez postižení regionálních lymfatických uzlin
N1	Postižení regionálních lymfatických uzlin po pánevní lymfatické uzliny ^a
N2	Postižení regionálních lymfatických uzlin po paraaortální lymfatické uzliny, s nebo bez pozitivních pánevních uzlin

^a Při postižení uzlin velikosti > 0,2 mm až ≤ 2 mm, tedy mikrometastázou, se uvádí přípona (mi)

Vzdálené metastázy

M0	Bez vzdálených metastáz
M1	Vzdálené metastázy (včetně inguinálních lymfatických uzlin a intraperitoneálního postižení). Nezahrnuje šíření do pochvy, na pánevní peritoneum a adnexa.

Stádia (stage)

Stage	0	Tis	N0	M0
Stage	I	T1	N0	M0
Stage	IA	T1a	N0	M0
Stage	IA1	T1a1	N0	M0
Stage	IA2	T1a2	N0	M0
Stage	IB	T1b	N0	M0
Stage	IB1	T1b1	N0	M0
Stage	IB2	T1b2	N0	M0
Stage	II	T2	N0	M0
Stage	IIA	T2a	N0	M0
Stage	IIA1	T2a1	N0	M0
Stage	IIA2	T2a2	N0	M0
Stage	IIB	T2b	N0	M0
Stage	III	T3	N0	M0
Stage	IIIA	T3a	N0	M0
Stage	IIIB	T3b	Jakékoli N	M0
Stage		T1, T2, T3	N1	M0
Stage	IVA	T4	Jakékoli N	M0
Stage	IVB	Jakékoli T	Jakékoli N	M1

Za podporu vydání guideline děkujeme společnostem:

