

Epitelové nádory ovaria, děložní tuby a peritonea

DOPORUČENÝ POSTUP PRO BIOPTICKÉ VYŠETŘENÍ

Pavel Dundr, Kristýna Němejcová

Oponenti: Jan Laco, Petr Škapa

OBSAH

- | | | |
|---|---|--|
| A. Úvod | 4. Makroskopická lokalizace nádoru | 3. Serózní tubární intraepiteliální karcinom (STIC) |
| B. Klinické údaje | 5. Velikost primárního nádoru | 4. Cytologické vyšetření |
| 1. Typ vzorku a rozsah chirurgického zákroku | 6. Makroskopický popis omenta | 5. Mikroskopický popis dalších změn |
| 2. Předchozí chemoterapie | 7. Makroskopický popis lymfatických uzlin | |
| 3. Výsledky předchozího genetického vyšetření, pokud bylo provedeno | D. Doporučený rozsah vyšetření | F. Staging |
| C. Makroskopický popis | 1. Ovarium | G. Hodnocení odpovědi na chemoterapii |
| 1. Stanovení rozsahu zákroku | 2. Děložní tuba | H. Rozlišení mezi primárním a metastatickým nádorem |
| 2. Určení orgánu | 3. Omentum | I. Molekulárně-genetická vyšetření |
| 3. Stanovení integrity | E. Histologická klasifikace | J. Literatura |
| | 1. Karcinomy | K. Odkazy |
| | 2. Borderline nádory | |

A. Úvod

Následující text představuje souhrn současných doporučených postupů pro vyšetřování a reportování výsledků bioptického vyšetření epitelových nádorů ovaria, děložní tuby a peritonea (borderline a karcinomů) a karcinosarkomů – ty představují smíšené epitelové a mezenchymální nádory, histogeneza většiny z nich je však epitelová, a proto jsou řazeny do této skupiny. Ostatní nádory (germinální, sex-cord stromální, smíšené) nejsou součástí tohoto guideline. Jednotlivé položky jsou děleny na závazné a doporučené a vychází z mezinárodně platných guidelines – zejména z guideline ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting) z roku 2015. Staging zohledňuje FIGO 2014 a TNM 8. Kromě toho jsou uvedena i doporučení týkající se využití imunohistochemie a určitých imunohistochemických algoritmů při stanovení histologického typu nádoru, využití molekulárně-biologických metod a dále doporučení týkající se možných postupů při odlišení primárních a metastatických nádorů – všechna tato doporučení jsou nezávazná a jedná se pouze o možné (nikoliv však jediné možné) pomocné postupy při bioptické diagnostice. V tomto kontextu je nutné zdůraznit, že: i) problematika klasifikace nádorů ovaria a významu pomocných metod se neustále vyvíjí a uvedené představuje současný stav poznatků; ii) v rámci hodnocení některých parametrů není jednoznačně platné a obecně akceptované („evidence based“) stanovisko – lze očekávat budoucí změny či upřesnění. Tyto problematické oblasti budou v textu zdůrazněny.

Přílohou guideline je synoptický report ICCR pro nádory děložní tuby/ovaria/peritonea (příloha 1), který je v hyper-

textové podobě volně dostupný na webových stránkách ICCR.

Seznam použitých zkratk

BTO – borderline nádor ovaria
CCC – světlouněčný karcinom
CRS – chemotherapy response score; hodnocení odpovědi na chemoterapii
EC – endometroidní karcinom
LGSC – low grade serózní karcinom
M-BTO – mucinózní borderline nádor ovaria
MC – mucinózní karcinom
HGSC – high grade serózní karcinom
ICCR – International Collaboration on Cancer Reporting
S-BTO – serózní borderline nádor ovaria
SCOUT – secretory cells outgrowth
SEE-FIM – Sectioning and Extensively Examining the Fimbria
SET – solidní - endometroidní - tranzicionální
SCE – secretory cells expansion
STIC – serózní tubární intraepiteliální karcinom
STIL – serózní tubární intraepiteliální léze

B. Klinické údaje

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

1. Typ vzorku a rozsah 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.

2. Předchozí chemoterapie (závazné)

Komentář: Předchozí chemoterapie může zásadně ovlivnit makroskopický i mikroskopický vzhled nádoru a způsobit obtíže při stanovení histologického typu a grade. V některých případech nemusí být přítomen žádný reziduální nádor. V případě nemožnosti stanovení diagnózy z materiálu po chemoterapii je nutná typizace a grading z biotického odběru před chemoterapií (pokud je k dispozici).

U high grade serózního karcinomu je po předchozí chemoterapii doporučeno uvádět skóre odpovědi na chemoterapii (viz níže).

3. Výsledky předchozího genetického vyšetření, pokud bylo provedeno (doporučené)

Komentář: Informace o výsledcích genetického vyšetření (v současné době zejména stavu genu *BRCA1/2*) není pro stanovení histologického typu nádoru a správné vyhodnocení biotického vyšetření zásadní, může však být prospěšná, zejména s ohledem na: i) HGSC asociované s *BRCA1/2* mutací často vykazují tzv. SET rysy (solidní – endometroidní – tranzicionální), výrazné jaderné atypie a tumor infiltrující lymfocyty. Znalost mutačního stavu genů *BRCA* tedy může upozornit na možnost výskytu těchto morfologických rysů; ii) znalost přítomnosti mutace *BRCA1/2* může ovlivnit rozsah vyšetření u makroskopicky normálních tkání (kompletní zpracování děložních tub i ovarií je povinné u pacientek s prokázanou *BRCA1/2* mutací, u některých dalších indikací je jen doporučené – např. při stanovení primárního zdroje HGSC).

C. Makroskopický popis

Makroskopický popis je nezbytnou součástí biotického protokolu. Kromě orgánů a tkání uvedených níže je závazné popsat i všechny další dodané vzorky s ohledem na jejich typ/lokalitu, a makroskopicky patrnou infiltraci nádorem (s měřením alespoň největšího rozměru nádorového ložiska). Vhodné je popsat i další makroskopicky patrné změny.

1. Stanovení rozsahu zákroku

- subtotální/parciální resekce
- odstranění tumoru v částech
- kompletní resekce
- nelze stanovit

2. Určení orgánu

- pravé/levé ovarium
- pravá/levá děložní tuba
- děloha (tělo)
- čípek
- omentum
- biopsie peritonea (specifikovat oblast)
- lymfatické uzliny (specifikovat oblast)
- cytologický vzorek (výplach/ascites) – popsat objem a vzhled
- další (např. apendix, střevo, močový měchýř – specifikovat)
- nelze stanovit

3. Stanovení integrity (závazné v případě, že dodány děložní tuby a/nebo ovaria)

Pravé/levé ovarium

- pouzdro ovaria intaktní
- pouzdro ovaria porušené
- nádor na povrchu ovaria
- fragmentovaný vzorek
- další (specifikovat)

Pravá/levá děložní tuba

- seróza intaktní
- seróza porušená
- nádor na seróze
- fragmentovaný vzorek
- další (specifikovat)

Komentář: Posouzení integrity vzorku a přítomnosti nádoru na povrchu je nezbytné zejména pro stanovení stage u časných nádorů (omezených na orgán). Při porušení pouzdra nádoru by měla být od chirurga dostupná informace, jestli toto porušení vzniklo před či během operace (subklasifikace na FIGO IC1 a IC2 – viz níže staging).

4. Makroskopická lokalizace nádoru (závazné)

Popsat vše, co je relevantní

Pravé/levé ovarium

Pravá/levá děložní tuba

- oblast fimbrií
- jiná oblast tuby

Peritoneum

Indeterminované

Další (specifikovat)

Komentář: Stanovení primárního zdroje nádoru může být problematické (zejména u HGSC), je však nezbytné pro správný staging. Současné poznatky svědčí pro fakt, že většina HGSC s germinální mutací *BRCA1/2* a pravděpodobně i většina sporadických HGSC vzniká primárně v děložní tubě, zejména v oblasti fimbrií. FIGO staging z roku 2014 dělí HGSC na primárně tubární, ovariální, peritoneální, nebo – pokud nelze primární zdroj stanovit – na „neurčené“. Správné určení primárního zdroje je také důležité s ohledem na epidemiologická data, nádorové registry a klinické studie. Současný doporučený postup při stanovení primárního zdroje HGSC již není založen na stanovení objemu/velikosti nádoru, ale primárně na hodnocení přítomnosti/absence serózního tubárního intraepiteliálního karcinomu (STIC) či invazivního HGSC ve sliznici děložní tuby.

Doporučený postup při stanovení místa primárního nádoru u HGSC (ovarium-tuba-peritoneum):

- 1) Děložní tuby by měly být zpracovány celé, nebo alespoň celá oblast fimbrií (a případně 4-6 excizí z dalších oblastí každé tuby).
- 2) Přítomnost serózního tubárního intraepiteliálního karcinomu (STIC) bez invaze či šíření mimo tubu by měla být vzhledem k malignímu potenciálu hodnocena jako FIGO IA (s poznámkou, že nebyla zastížena invaze) – toto však není všeobecně akceptováno.
- 3) Případy pouze se STIC, postižením povrchu ovaria (či jeho parenchymu v ložisku nepřesahujícím 5 mm) a ma-

sivním postižením peritonea, které by byly tradičně klasifikovány jako primárně peritoneální, by měly být hodnoceny jako primárně tubární.

4) Nádory s invazivním HGSC lokalizovaným v oblasti děložní tuby by měly být hodnoceny jako primárně tubární, bez ohledu na rozsah postižení ovaria.

5) Případy, u kterých se i přes veškeré úsilí nepodaří identifikovat děložní tubu či její fimbriální část z důvodů, že je tuba zavzata v nádorovém konvolutu s ovariem, by měly být hodnoceny jako primárně tubární.

6) Případy s dominantním postižením ovaria (ovarií) s průkazem STIC by měly být klasifikovány jako primárně tubární.

7) Případy s dominantním postižením ovaria (ovarií) bez průkazu STIC by měly být klasifikovány jako primárně ovariální.

8) Jako primárně peritoneální by měly hodnoceny případy při splnění konvenčních kritérií pouze při vyloučení STIC či malého HGSC tuby kompletním zpracováním děložních tub. Konvenční kritéria zahrnují: normální velikost ovarii či jejich zvětšení benigním procesem; extraovariální postižení musí být rozsáhlejší než postižení povrchu ovarii; ovaria jsou nepostižena, nebo je nádor pouze na jejich povrchu bez stromální invaze, nebo je postižení stromatu v ložisku menším než 5 x 5 mm.

9) Všechny případy, u nichž nelze na podkladě uvedených kritérií primární zdroj stanovit, by měly být popsány jako tubo-ovariální HGSC (z důvodů odlišení od serózního karcinomu dělohy).

10) Případy HGCS či STIC postihující tubu či HGSC ovaria se současným serózním karcinomem endometria (invazivním či intraepiteliálním) by měly být důkladně zhodnoceny (např. i s využitím IHC vyšetření s protilátkou proti WT1). Většina těchto případů zřejmě představuje adnexální postižení při primárním nádoru endometria.

5. Velikost primárního nádoru (doporučené)

Doporučeno měřit velikost nádoru ve 3 rozměrech. V případě více samostatných nádorových ložisek měřit velikost každého.

Komentář: Velikost primárního nádoru neovlivňuje staging, nemá prognostický vliv ani neovlivňuje způsob léčby. Význam je však zejména v: i) dokumentování, že nádor byl adekvátně vyšetřen (doporučený rozsah vyšetření viz níže); ii) velikost nádoru může být u mucinózních nádorů pomocné kritérium při stanovení primárního zdroje (primární vs. metastatický – viz níže).

6. Makroskopický popis omenta (závazné)

Velikost omenta ve 3 rozměrech. Popis omenta s ohledem na přítomnost nádorových ložisek. V případě přítomnosti nádoru uvést největší rozměr největšího ložiska.

Komentář: Velikost omenta může mít význam při stanovení rozsahu vyšetření s ohledem na počet bloků a může představovat informaci důležitou pro další management pacientek (např. při odstranění pouze části omenta). Stanovení rozměru největšího nádorového ložiska je zásadní pro stanovení stage (viz staging).

7. Makroskopický popis lymfatických uzlin (závazné)

Vždy počet lymfatických uzlin v jednotlivých lokalitách – regionálních (paraortální/pelvicke vpravo/pelvicke vlevo) i neregionálních (vždy uvést přesnou lokalitu). Z protokolu musí vyplývat lokalita – celkový počet lymfatických uzlin v příslušné lokalitě – celkový počet postižených lymfatických uzlin v příslušné lokalitě. Při postižení lymfatických uzlin se měří největší rozměr nádorového ložiska v příslušné lokalitě (v korelaci s mikroskopickým vyšetřením).

Komentář: Hodnocení stavu lymfatických uzlin, lokalizace a velikosti metastáz je nezbytné pro stanovení správného stage. Podle FIGO 2014 je postižení retroperitoneálních lymfatických uzlin (pánevních a paraortálních) při absenci šíření nádoru na peritoneum mimo pánev a vzdálených metastáz hodnoceno jako FIGO IIIA1(i) či FIGO IIIA1(ii) (nodální metastázy ≤ 10 mm nebo > 10 mm). Pozitivní intraabdominální uzliny (mezentrické, omentální) by v případě izolovaného postižení měly být hodnoceny jako FIGO IIIC (intraabdominální onemocnění). Pozitivní extraabdominální uzliny (včetně inguinálních) jsou hodnoceny jako vzdálené metastázy (FIGO IVB).

D. Doporučený rozsah vyšetření

Uvedený doporučený postup s ohledem na rozsah vyšetření je nezávazný, neexistují jednoznačně všeobecně akceptované postupy. Obecně lze vycházet z níže uvedených principů, je však nutno vždy zohlednit aktuální situaci. Např. jasně maligní makroskopicky homogenní nádory stačí vyšetřit v menším rozsahu, heterogenní nádory či nádory s mikroskopicky nejednoznačnými či suspektními rysy naopak v rozsahu větším.

Doporučeno je, aby každý blok byl identifikovatelný s ohledem na původ/místo odběru – nejlépe přímo z popisu v biopstickém protokolu. Pokud není identifikace možná přímo z biopstického 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.

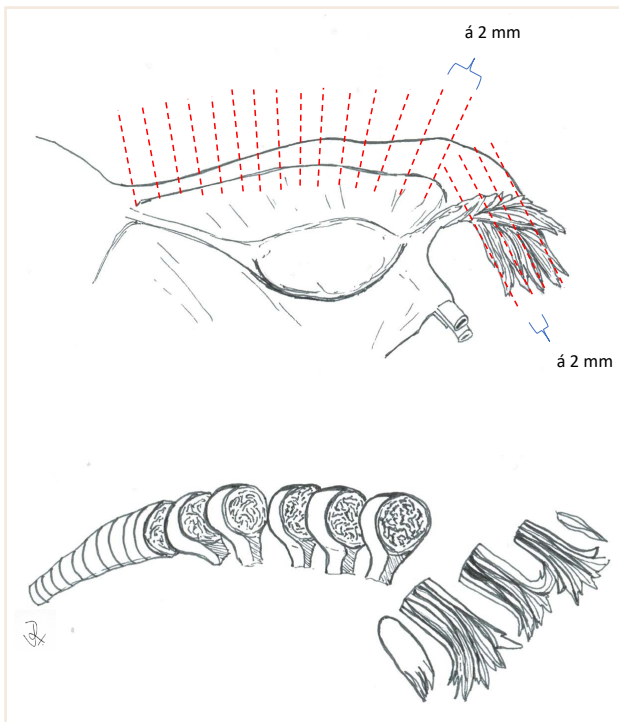
1. Ovarium

- nádory do 2 cm zpracovat celé
- nádory > 2 cm vyšetřit minimálně 1 blok na 1 cm největšího rozměru
- borderline nádory > 10 cm vyšetřit minimálně 2 bloky na 1 cm největšího rozměru

V případě nejasností či výskytu určitých změn (např. mikropapilární varianta S-BTO, mikroinvaze v BTO, intraepiteliální karcinom u M-BTO) je doporučeno vyšetření extenzivnější.

2. Děložní tuba

- pacientky s profylaktickou salpingektomií – zpracovat celé dle protokolu SEE-FIM
- pacientky s HGSC makroskopicky bez patrného postižení děložních tub – zpracovat celé dle protokolu SEE-FIM, či alespoň zpracovat celou oblast fimbrií a orientační excize z ampuly
- pacientky s jiným typem nádoru než HGSC – není doporučení, záleží na posouzení patologa (obvykle je



Obr. 1. Protokol SEE-FIM (Sectioning and Extensively Examining the Fimbria). Oblasti fimbrií, ampuly a přilehlého infundibula tuby jsou transverzálním řezem odděleny a přikrojeny v sagitálních lamelách, zbylé části jsou zpracovány v transverzálních lamelách.

doporučováno vyšetření alespoň 1 excize z fimbrií a infundibula a 1 z ampuly)

Komentář: Protokol SEE-FIM (Sectioning and Extensively Examining the Fimbria) byl vytvořen pro účely maximalizace záchytnosti změn vyskytujících se v oblasti sliznice děložní tuby. Primárně byl používán zejména u pacientek s profylaktickou salpingo-ooforektomií provedenou z důvodů germinální mutace genu BRCA1/2, postupně se však indikace a využití tohoto protokolu rozšířila. Principem protokolu je kompletní zpracování děložních tub ve 2-3 mm intervalech.

Tabulka 1. Přehled nejčastějších typů karcinomu ovaria.

	HGSC	LGSC	Endometroidní karcinom	Světlobuněčný karcinom	Mucinózní karcinom
Procento všech karcinomů ovaria	70	<5	10	10	3
Rizikový faktor (genetický)	mutace <i>BRCA1/2</i>	?	HNPCC (Lynchův syndrom)	HNPCC (Lynchův syndrom)	?
Prekurzor	STIC	S-BTO	atypická endometrióza	atypická endometrióza	M-BTO
Původ	tubární epitel - endosalpingióza - STIC - povrchový epitel (?)	tubární epitel - endosalpingióza - povrchový epitel	endometrióza (až u 40%)	endometrióza (až u 40%)	teratom mucinózní metaplasie ?
Senzitivita k chemoterapii	vysoká	střední	vysoká	nízká	nízká
Prognóza	špatná	střední	dobrá	střední/špatná	dobrá
Molekulární abnormality	<i>TP53</i> (96%) <i>BRCA1/2</i> (22%) chromozomální instabilita <i>NF1</i> <i>RB1</i> <i>CDK12</i>	<i>BRAF</i> (38%) <i>KRAS</i> (19%) <i>NRAS</i> <i>HER2</i> <i>FGFR2</i>	<i>CTNNB1</i> <i>MSI</i> (12-20%) <i>PTEN</i> (20%) <i>ARID1A</i> <i>KRAS</i> <i>PIK3CA</i>	<i>ARID1A</i> (50%) <i>PIK3CA</i> <i>PTEN</i> <i>mTOR</i> <i>KRAS</i>	<i>KRAS</i> <i>HER2</i>

Oblasti fimbrií, ampuly a přilehlého infundibula tuby jsou transverzálním řezem odděleny a přikrojeny v sagitálních lamelách, zbylé části jsou zpracovány v transverzálních lamelách (Obr. 1).

3. Omentum

Makroskopicky patrné postižení omenta u pacientek bez předchozí chemoterapie – pravděpodobně postačuje 1 blok.

Makroskopicky patrné postižení omenta u pacientek po předchozí chemoterapii – 4-6 bloků (je doporučeno hodnocení odpovědi na léčbu, které se provádí z omenta – viz níže).

Makroskopicky normální omentum – 4-6 bloků.

E. Histologická klasifikace

Histologická klasifikace nádorů vychází z poslední platné WHO klasifikace nádorů ženského genitálu z roku 2014. Každý nádor musí být zařazen podle této klasifikace a kódován kódem dle SNOMED.

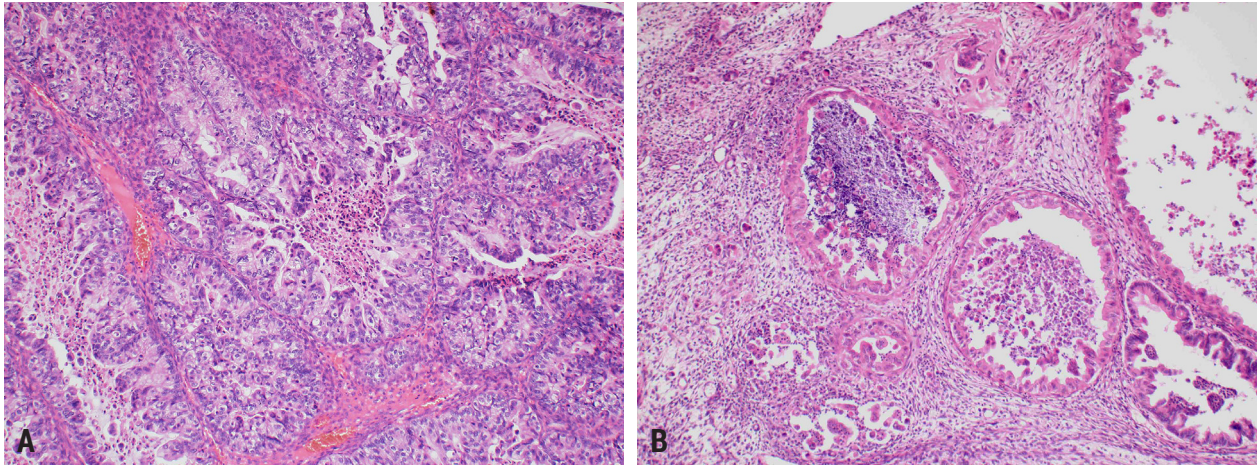
Seznam epitelových nádorů ovaria včetně jejich morfologických kódů je v tabulce 4.

1. Karcinomy

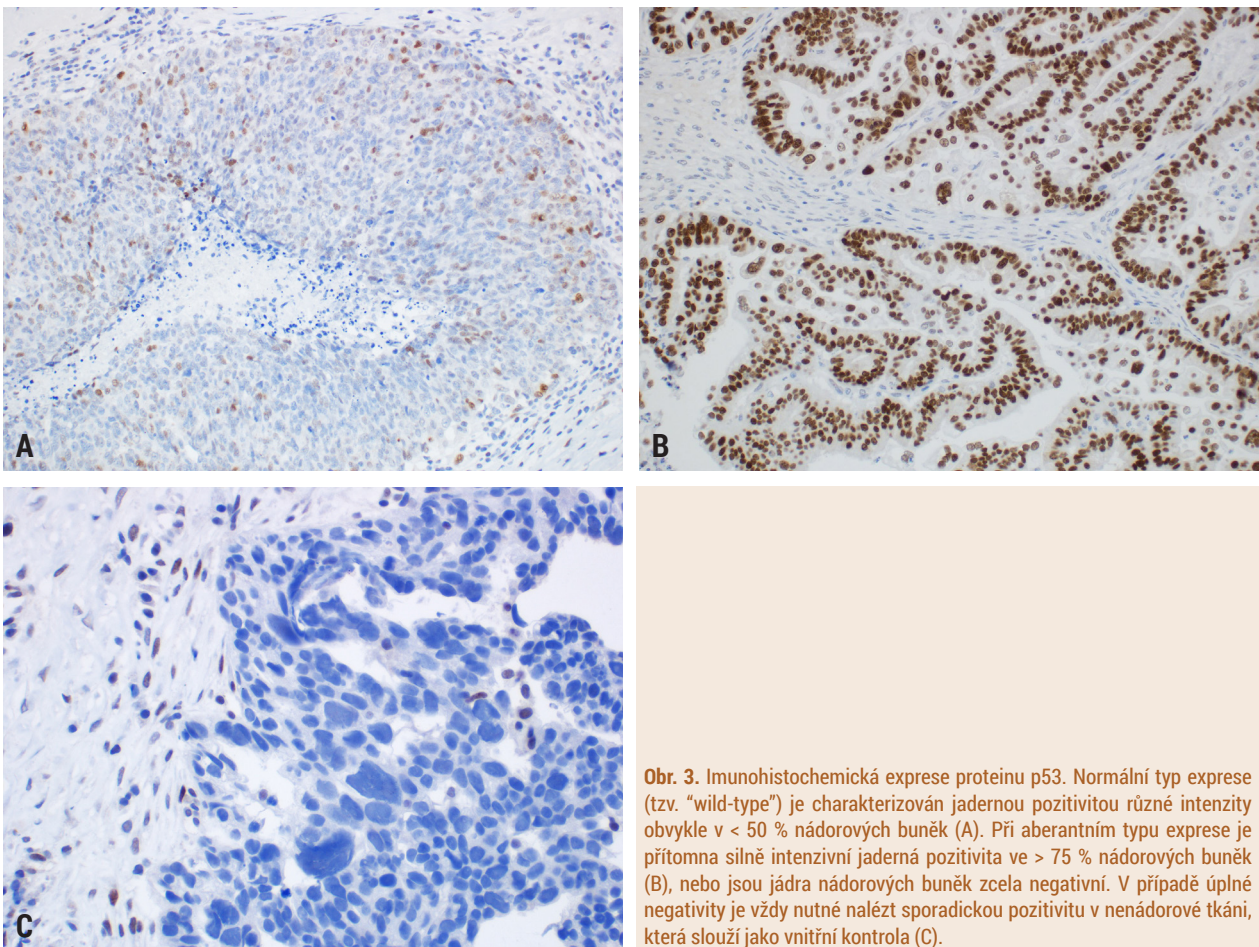
1.1. Stanovení histologického typu nádoru (závažné)

Stanovení histologického typu karcinomu ovaria je nezbytná součástí vyšetření. Význam správné histologické klasifikace narůstá zejména s ohledem na následující: i) jednotlivé typy nádorů mají odlišné prekuzory, prognózu, genetické změny, odpověď na chemoterapii (tabulka 1); ii) narůstá význam cílené léčby; iii) na podkladě histologického typu nádoru lze zvažovat genetické predispozice (mutace *BRCA1/2* u HGSC, Lynchův syndrom u pacientek s endometroidním a/nebo světlobuněčným karcinomem).

Nejčastější karcinomy ovaria jsou high grade serózní karcinom (HGSC) (asi 70 %), endometroidní karcinom (EC) (asi 10 %), světlobuněčný karcinom (CCC) (asi 10 %), low grade serózní karcinom (LGSC) (asi 5%) a mucinózní karcinom (MC) (<3 %).



Obr. 2. Invaze u mucinózního karcinomu. Expanzivní typ invaze je charakterizován ostrým ohraničením nádorových struktur od stromatu a absencí destruktivního infiltrativního růstu (A). Pro infiltrativní (destruktivní) typ invaze je typická neostrá ohraničenost, infiltrace stromatu a často desmoplastická stromální reakce (B).



Obr. 3. Imunohistochemická exprese proteinu p53. Normální typ exprese (tzv. "wild-type") je charakterizován jadernou pozitivitou různé intenzity obvykle v < 50 % nádorových buněk (A). Při aberantním typu exprese je přítomna silně intenzivní jaderná pozitivita ve > 75 % nádorových buněk (B), nebo jsou jádra nádorových buněk zcela negativní. V případě úplné negativity je vždy nutné nalézt sporadickou pozitivitu v nenádorové tkáni, která slouží jako vnitřní kontrola (C).

Ostatní typy jsou velmi vzácné, zahrnují zejména maligní Brennerův nádor, seromucinózní karcinom a nediferencovaný karcinom. Samostatná existence jednotky seromucinózního karcinomu je nicméně v současné době zpochybňována a otázkou je, jestli v příští edici WHO bude zachována. Diagnóza nediferencovaného karcinomu by měla být použita pouze výjimečně, při nemožnosti zařadit nádor do některé z definovaných jednotek.

Smíšené karcinomy nejsou v poslední WHO (2014) klasifikaci uvedeny – tyto nádory však existují, byť i jsou velmi vzácné. V případě smíšeného karcinomu je doporučeno

tento fakt zmínit a uvádět každou komponentu nádoru, bez ohledu na její rozsah (rozsah však zmínit; v předchozí edici WHO bylo kritérium nastaveno alespoň na 10 % minoritní komponenty). Nejčastěji se jedná o smíšené EC a CCC. V minulosti uváděné smíšené HGSC a EC nebo CCC nejspíše představovaly HGSC s pseudoendometroidními oblastmi či světlobuněčnou přeměnou.

U mucinózního karcinomu je doporučeno rozlišovat typ invaze. Expanzivní typ invaze je charakterizován komplexní architektonikou (splývající glandulární formace) bez stromální

Tabulka 2. Expres vybraných imunohistochemických markerů v karcinomech ovaria.

	HGSC	EC	CCC	MC	LGSC
WT1, pozitivní	97	10	1	0,6	98
TP53, aberantní	94	15	12	61	0
P16, bloková	65	8	17	10	3
Napsin A	1,5	8	92	3,5	0
TFF3, difúzní	1,5	37	0	84	4,5
ER, pozitivní	80	77	19	21	87
PR, pozitivní	30	67	8	16	57
ARID1A, absence	1,3	23	41	3	6
Vimentin, difúzní	16	53	20	3	55

destrukce (Obr. 2A). Destruktivní typ invaze je charakterizován infiltrací stromatu často s disociací nádorových buněk a dezmozplastickou stromální reakcí (obr. 2B). Tento typ invaze je méně častý, má horší prognózu než expanzivní typ a zejména v případě bilaterálního postižení ovarii vzbuzuje podezření na metastatický proces.

Komentář: Správné určení histologického typu nádoru může být v některých případech z barvení HE obtížné. Morfologická kritéria jsou uvedena ve WHO klasifikaci a v příslušných monografiích. Obecně při klasifikaci karcinomů ovaria mohou být velmi nápomocné imunohistochemické metody. Doporučený panel protilátek na jednotlivé diagnózy se nicméně může lišit a neexistuje závazný algoritmus. Mezi problematické oblasti patří zejména odlišení mezi EC a HGSC; LGSC a HGSC; EC nebo HGSC se světlobuněčnou přeměnou a CCC; HGSC nebo EC a nediferencovaným karcinomem. Závažná je záměna HGSC bez zjevné invaze za S-BTO. Expres nejčastěji využívaných imunohistochemických markerů v základních typech karcinomu ovaria je uvedena v tabulce 2. Při hodnocení exprese p53 je nutno rozlišit mezi normálním typem („wild type“) exprese, pro který je charakteristická variabilně intenzivní sporadická či disperzní exprese obvykle v < 50 % nádorových buněk (obr. 3A) a aberantním typem exprese („mutation type“), pro který je typická silně intenzivní jaderná exprese ve > 75 % nádorových buněk (obr. 3B), nebo úplná ztráta exprese (musí však být přítomna pozitivní

vnitřní kontrola v podobě sporadické exprese p53 v nenádorových buňkách) (obr. 3C). Vzácně se vyskytuje cytoplazmatická exprese p53, které je také pokládána za aberantní.

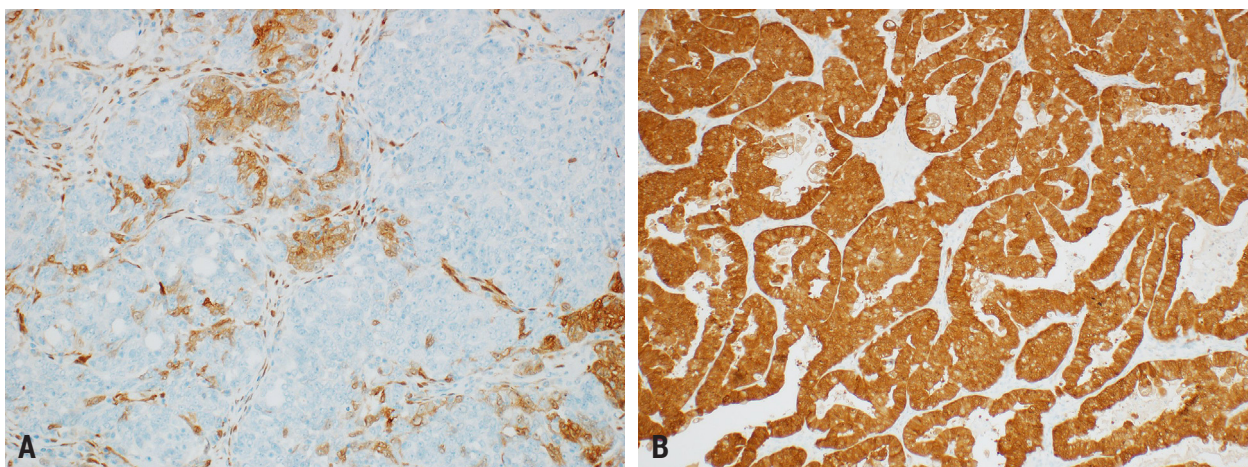
U karcinosarkomů ovaria (na rozdíl od karcinosarkomů těla děložního) nejsou jednoznačné důkazy, že by stanovení typu epitelové a mezenchymální komponenty a jejich rozsahu mělo prognostický význam. Vzhledem k nedostatku dat je však doporučeno uvádět % rozsah epitelové komponenty (specifikovat typy) a % rozsah mezenchymální komponenty (specifikovat typy).

Nejčastější problémy v diferenciální diagnostice (nejde o obecně závazné postupy, pouze možné přístupy k diferenciální diagnostice):

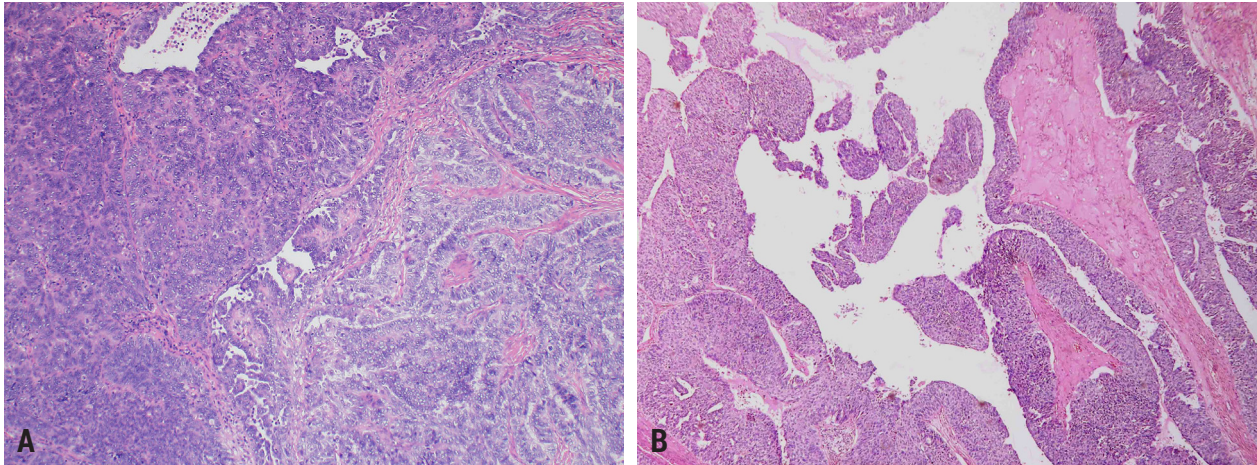
EC vs. HGSC

V praxi nastává zejména u středně a špatně diferencovaných EC. Zejména záměna EC (G2) a HGSC je závažná. Častější je záměna EC (G3) a HGSC - v některých případech se však jedná o nádory s překryvnými rysy a jejich rozlišení není s jistotou možné. Literární data svědčí pro fakt, že značná část EC (G3) jsou ve skutečnosti HGSC (toto je podpořeno i výsledky molekulárně genetických vyšetření, i když mezi těmito 2 typy nádorů existuje překryv).

V případech EC jsou definovány tzv. potvrzující morfologické rysy, které výrazně podporují jeho diagnózu:



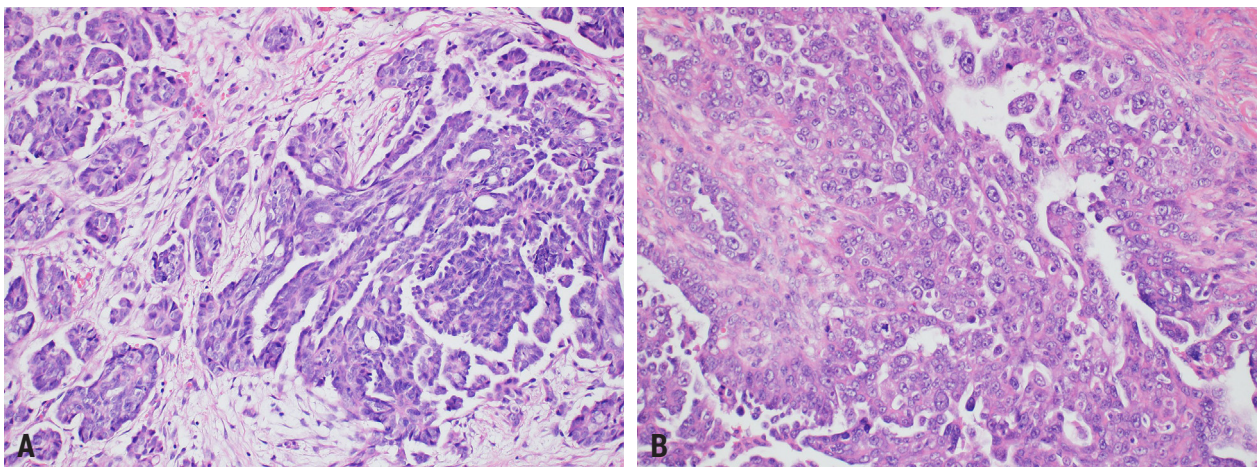
Obr. 4. Imunohistochemická exprese p16. Disperzní (tzv. „mozaikovitá“) exprese u endometrioidního karcinomu grade 3 (A). Difúzní (tzv. „bloková“) pozitivita u HGSC (B).



Obr. 5. HGSC s tzv. SET rysy (solidní – endometroidní – tranzicionální). Oblasti solidní (vlevo) a pseudometroidní úpravy (vpravo) (A). Oblasti tranzicionálního vzhledu (B).

Tabulka 3. Morfologické rysy LGSC a HGSC.

	LGSC	HGSC
Jaderné rysy	Uniformní jádra Většina jader G1 (< 3:1 variabilita velikosti jader, jemný chromatin, drobná jádérka) Mohou být G2 (avšak ne pouze!)	Nepravidelná jádra G2 a G3 Výrazná variabilita ve velikosti a tvaru jader, nepravidelný chromatin, četná prominentní jádérka
Mitózy	< 12 / 10 HPF (obvykle do 3 mitóz / 10 HPF)	≥ 12 / 10 HPF
Vícejaderné buňky	Ne	Časté
Nekrózy	Ne	Časté



Obr. 6. Srovnání LGSC a HGSC. LGSC je charakterizován uniformními poměrně monomorfními jádry a většinou pouze ojedinelými mitózami (A). Pro HGSC jsou typické jaderné pleomorfie s hrubým chromatinem, často prominentními jádérky, mitózami a vícejadernými buňkami (B).

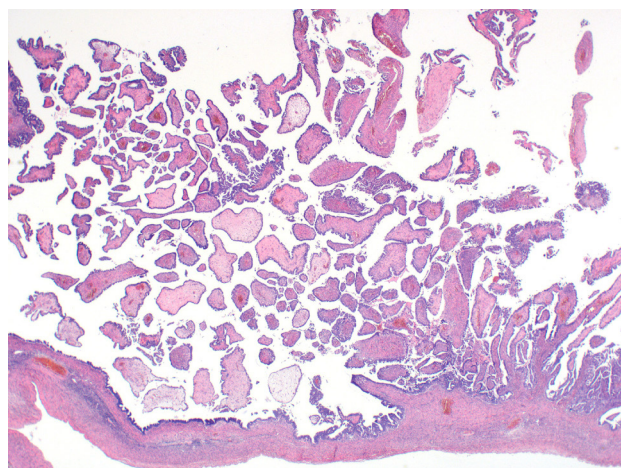
- skvamózní diferenciace
- přítomnost endometriózy
- přítomnost adenofibromatózní komponenty (tubulární či cystické žlázy endometroidního typu obklopené fibrózním stromatem)
- komponenta borderline nádoru (endometroidního či smíšeného Mülleriánského typu)

Další rysy podporující diagnózu EC zahrnují přítomnost komponenty low grade EC a imunohistochemický profil (tabulka 2). I pouhé použití 2 markerů (WT1 a p53) může být přínosné – v případě EC vykazují < 2 % nádorů WT1+/aberrantní exprese p53, naopak asi 92 % HGSC má tento imu-

nofenotyp (tj. WT1+/ aberrantní exprese p53). Obvykle se však kombinují ještě další markery, např. p16 (difúzní tzv. „blokovaná“ pozitivita u HGSC a disperzní tzv. „mozaikovitá“ pozitivita u EC) (obr. 4). Při rozlišení mezi EC (G2) a HGSC hrají důležitou roli jaderné rysy – high grade jaderné atypie se u architektonicky dobře diferencovaných EC vyskytují poměrně vzácně a vždy je nutno v diferenciální diagnóze zvážit možnost HGSC s (pseudo)endometroidními rysy. Tyto rysy se častěji vyskytují u HGSC s tzv. SET rysy (solidní – endometroidní – tranzicionální) (obr. 5). SET rysy jsou častěji u HGSC s mutací BRCA1/2, nejsou však pro přítomnost mutace specifické.

Tabulka 4. Histologická klasifikace epitelových a smíšených epitelových a mezenchymálních nádorů ovaria (WHO 2014).

	Histologický typ	M kód
Serózní nádory	S-BTO / atypicky proliferující serózní nádor	8442/1
	Mikropapilární varianta S-BTO / neinvazivní LGSC	8460/2
	LGSC	8460/3
	HGSC	8461/3
Mucinózní nádory	M-BTO / atypicky proliferující mucinózní nádor	8472/1
	Mucinózní karcinom	8480/3
Endometroidní nádory	E-BTO / atypicky proliferující endometroidní nádor	8380/1
	Endometroidní karcinom	8380/3
Světlobuněčné nádory	Světlobuněčný borderline nádor / atypicky proliferující světlobuněčný nádor	8313/1
	Světlobuněčný karcinom	8310/3
Seromucinózní nádory	Seromucinózní borderline nádor / atypicky proliferující seromucinózní nádor	8474/1
	Seromucinózní karcinom	8474/3
Brennerovy nádory	Brennerův borderline nádor / atypicky proliferující Brennerův nádor	9000/1
	Maligní Brennerův nádor	9000/3
Smíšené epitelové a mezenchymální nádory	Adenosarkom	8933/3
	Karcinosarkom	8980/3



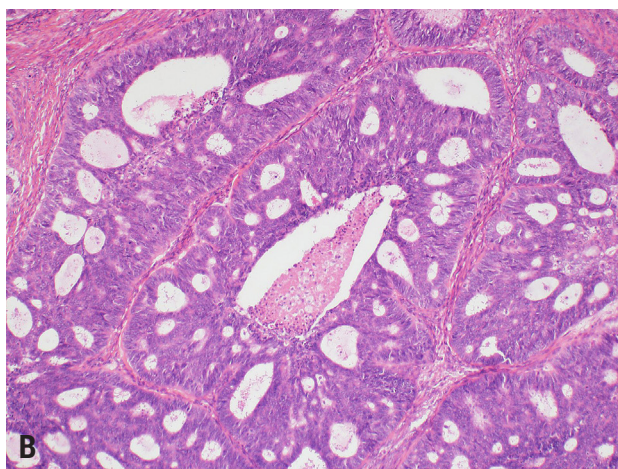
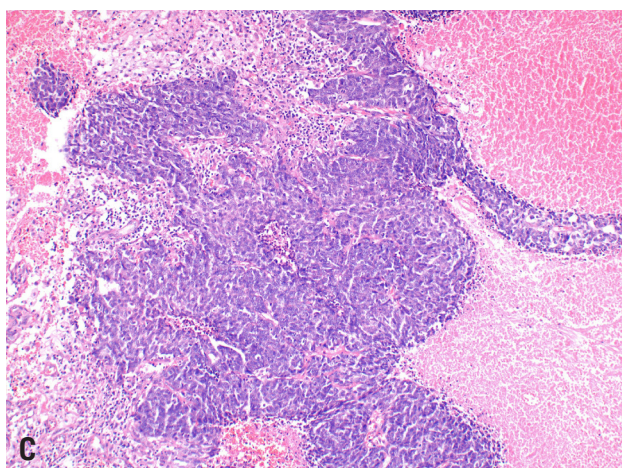
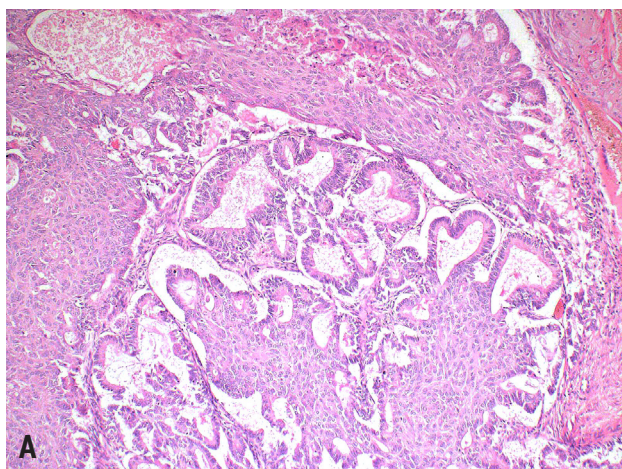
Obr. 7. Intracystický HGSC bez zjevného invazivního růstu.

LGSC vs. HGSC

Rozlišení je dáno na podkladě kombinace morfologických a ve sporných případech i imunohistochemických rysů (tabulka 2, 3)(obr. 6). Zejména lze využít expresi p53 („wild-type“ u LGSC; aberantní typ exprese u HGSC) a expresi p16 (fokální pozitivita u LGSC; difúzní „bloková“ pozitivita u HGSC).

HGSC bez zjevné invaze vs. serózní borderline nádor (S-BTO)

Absence morfologicky prokázaného invazivního růstu nevyklučuje HGSC. V poslední WHO klasifikaci nádorů z roku



Obr. 8. Grading endometroidního karcinomu. Dobře diferencovaný karcinom (G1) s extenzivní dlaždicobuněčnou diferenciací (A). Středně diferencovaný karcinom (G2) se solidními oblastmi přesahujícími 5 % objemu nádoru, avšak nedosahujícími 50 % (B). Špatně diferencovaný karcinom (G3) solidní úpravy s nekrotizací (C).

2014 je zmínka, že: „Velmi malá část HGSC jsou intracystické nádory postrádající zjevnou invazi, které byly v minulosti chybně diagnostikovány jako S-BTO“ (obr. 7). Rozlišení je dáno na podkladě přítomnosti high grade jaderných atypií, které se v S-BTO nevyskytují, a vysoké mitotické aktivity typické pro HGSC. Pomocí může i imunohistochemické vyšetření - ve většině případů HGSC je aberantní typ exprese p53 a častá je difúzní tzv. „blokovaná“ pozitivita p16. Naopak LGSC vykazují „wild-type“ expresi p53 a disperzní, nikoliv však tzv. „blokovanou“ expresi p16.

CCC vs. HGSC či EC se světlobuněčnou přeměnou

Světlobuněčná přeměna se může vyskytovat v různých typech karcinomů, tyto nádory však mají zachované ostatní morfologické znaky příslušné jednotky. Nápomocné je imunohistochemické vyšetření – typická pro světlobuněčné karcinomy je jaderná pozitivita HNF1beta (vysoká senzitivita), exprese napsinu A (vysoká specifita), „wild-type“ exprese p53, častá ztráta exprese estrogenových a progesteronových receptorů a negativita WT1.

1.2. Stanovení grade

Serózní karcinom (závažné) – rozlišení na HGSC a LGSC (viz komentář níže)

Endometroidní karcinom (závažné) – dobře (G1), středně (G2), špatně (G3) diferencovaný; kritéria stejná jako u karcinomu endometria (tabulka 5) (obr. 8)

Světlobuněčný karcinom (závažné) – high grade z definice

Karcinosarkom (závažné) – high grade z definice

Nediferencovaný karcinom (závažné) – high grade z definice

Mucinózní karcinom (doporučené) - dobře (G1), středně (G2), špatně (G3) diferencovaný; doporučuje se používat stejná kritéria jako pro EC; přítomnost uzlu anaplastického karcinomu je automaticky hodnocena jako G3

Komentář: Stanovení grade je nezbytné pro management pacientek a stanovení prognózy. Serózní karcinomy se již negradují na 3 stupně (G1, G2, G3), ale hodnotí se jako HGSC nebo LGSC – současné poznatky nicméně prokázaly, že se jedná o samostatné jednotky, a tedy nikoliv o dobře a špatně diferencovanou variantu jednoho typu nádoru. Vzácně zejména při limitovaných

odběrech nelze s jistotou stanovit, jedná-li se o HGSC či LGSC – tyto případy by měly být komentovány se zdůvodněním, proč tomu tak je. CCC jsou z definice high grade, některé studie poukazují na význam klasifikace na G1, G2, G3 – v současné době však není konsenzus, který by tento grading akceptoval. U seromucinózního karcinomu a maligního Brennerova nádoru nejsou kritéria pro grading. U seromucinózního karcinomu se nicméně doporučuje stejný grading jako u EC.

2. Borderline nádory

2.1. Stanovení histologického typu nádoru (závažné)

Histologická klasifikace borderline nádorů ovaria (BTO) je nezbytná součástí vyšetření (tabulka 4). Současná WHO klasifikace z roku 2014 preferuje termín „borderline nádor“ s možným synonymem „atypicky proliferující nádor“. Označení borderline nádoru jako „nádor s nízkým maligním potenciálem“ již není doporučováno. Serózní borderline nádory (S-BTO) (dříve klasifikované jako klasický a mikropapilární typ) jsou nyní klasifikovány jako S-BTO/atypicky proliferující serózní nádor a mikropapilární varianta S-BTO/neinvazivní low grade serózní karcinom (nLGSC). Nádory s fokální proliferací s rysy S-BTO v rozsahu < 10 % by dle WHO 2014 měly být klasifikovány jako benigní serózní cystadenomy s fokální epiteliální proliferací. Synonymum pro seromucinózní borderline nádor je endocervikální typ mucinózního borderline nádoru/Mülleriánský mucinózní borderline nádor/atypicky proliferující Mülleriánský nádor.

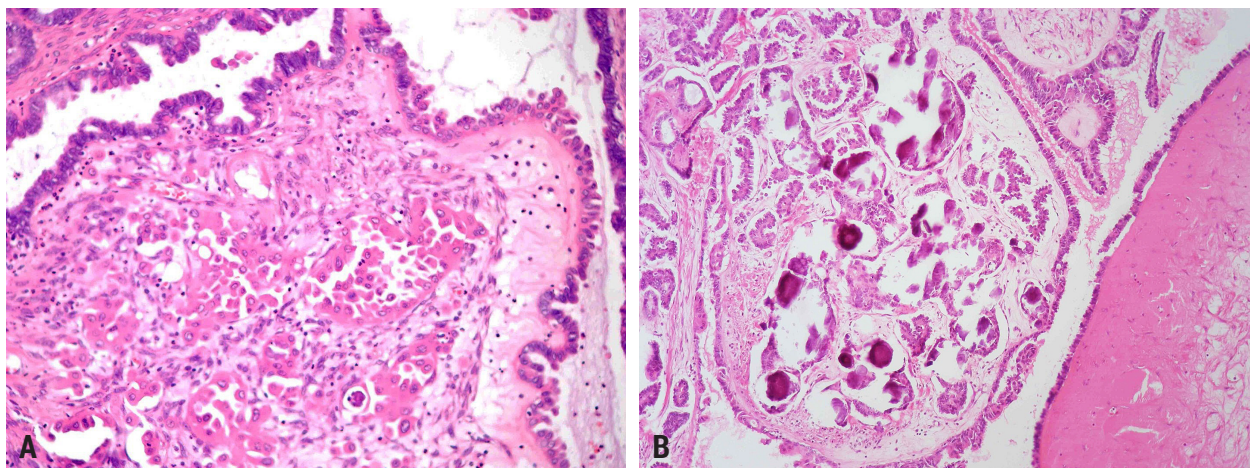
2.2. Hodnocení dalších rysů

2.2.1. Mikropapilární architektura (závažné; S-BTO)

Pro diagnózu S-BTO/nLGSC je zapotřebí dle WHO 2014 přítomnost ložiska mikropapilární úpravy > 5 mm a přítomnost atypií větších než se vyskytují v S-BTO. V případě menších ložisek mohou být nádory klasifikovány jak S-BTO s fokálními mikropapilárními rysy.

2.2.2. Mikroinvaze (závažné; není však všeobecný konsenzus na kritéria)

Jednoznačné kvantitativní kritérium rozlišující S-BTO s mikroinvazí a invazivní LGSC není stanoveno. Literárně jsou



Obr. 9. Mikroinvaze v S-BTO. „Konvenční“ typ tvořený eozinofilními buňkami (někdy označovány jako nedestruktivní typ invaze) (A). Mikroinvaze s morfologickými rysy LGSC (někdy označovaná jako destruktivní typ invaze) (B).

užívané různé hranice (zahrnující největší rozměr ložiska 1 mm, 2 mm, 3 mm, 5 mm nebo plochu 10 mm²). WHO klasifikace 2014 rozlišuje 2 typy stromální invaze: i) „konvenční“ typ tvořený eozinofilními buňkami (někdy označovány jako nedestruktivní typ invaze) (obr. 9A), přítomnost ložiska (či více oddělených ložisek – jejich velikost se nesčítá) tohoto typu < 5 mm se označuje jako „mikroinvaze“; ii) invaze s morfologickými rysy LGSC (někdy označovaná jako destruktivní typ invaze) (obr. 9B). Přítomnost ložiska (či více oddělených ložisek – jejich velikost se nesčítá) tohoto typu se označuje jako „mikroinvazivní karcinom“ – zejména u tohoto typu invaze však není jasně dané kvantitativní kritérium a ve WHO 2014 je zmínka, že není dostatek dat umožňujících stanovení velikostní hranice k rozlišení mezi S-BTO s mikroinvazivním karcinomem a invazivním LGSC vzniklým v S-BTO.

U M-BTO je kvantitativní kritérium pro mikroinvazi dáno hranicí 5 mm (< 5 mm). Někteří autoři navrhují dělení na M-BTO s mikroinvazí a M-BTO s mikroinvazivním karcinomem (na podkladě přítomnosti cytologických atypií, nikoliv typu růstu) – nicméně toto není všeobecně akceptováno.

2.2.3. Intraepiteliální karcinom (doporučené; M-BTO)

V případě přítomnosti výrazných jaderných atypií u M-BTO je doporučeno lézi klasifikovat jako M-BTO s intraepiteliálním karcinomem. Reproducibilita této klasifikace však nebyla nikdy ověřena a prognóza M-BTO s intraepiteliálním karcinomem se dle v současné době dostupných údajů signifikantně neliší od M-BTO bez intraepiteliálního karcinomu.

2.2.4. Implantáty (závazné)

Extra-ovariální implantáty se vyskytují asi u 20 % S-BTO a v případě invazivních implantátů představují významný prognosticky nepříznivý faktor. Neinvazivní implantáty mají prognózu dobrou. Implantáty se mohou vyskytovat i u seromucinózních borderline nádorů. Obecně platí, že implantáty se nevyskytují u mucinózního, endometroidního, světloubuňčného a Brennerova borderline nádoru. V případě přítomnosti „implantátů“ u M-BTO je nutno vyloučit na prvním místě přítomnost metastáz z jiného primárního zdroje (nádorovou duplicitu s M-BTO, případně i ovariální metastázu napodobující M-BTO) nebo mucinózního karcinomu ovaria.

Poslední WHO klasifikace nádorů (2014) změnila terminologii používanou pro implantáty, dříve dělené na neinvazivní a invazivní implantáty (oba typy dále na epiteliální a dezplastický typ), a zavedla dělení na „implantáty“ (dříve neinvazivní implantáty) a „extraovariální LGSC“ (dříve invazivní implantáty). Tedy případy S-BTO s invazivními implantáty by měly být dle WHO klasifikovány jako S-BTO s extraovariálním (invazivním) LGSC. Terminologie dělící implantáty na invazivní a neinvazivní je však nadále v rámci různých studií používána a situace je v tomto ohledu poměrně nepřehledná. Doporučeno je nicméně v souladu s WHO v bioptickém nálezu používat zmíněnou klasifikaci, tedy diagnostikovat tyto nádory jako S-BTO s extraovariálním invazivním LGSC. Pro popisné účely je však nadále možné používat terminologii invazivní a neinvazivní implantátů.

Rozlišení mezi neinvazivními a invazivními implantáty je historicky dáno vztahem k okolní tkáni – v případě destruktivní invaze je léze hodnocena jako invazivní implantát. V někte-

řích případech je však hodnocení vztahu k okolní tkáni obtížné (povrchové biopsie) a kromě klasického kritéria (destruktivní invaze) byla navržena tzv. rozšířená kritéria invazivních implantátů zahrnující přítomnost ložisek sice bez zjevné destruktivní invaze, avšak morfologicky buď mikropapilární úpravy, či tvořených žlázkami/papilami/hnízdy buněk v okolí s opticky prázdny štěrbinami či lakunami. Tato rozšířená kritéria jsou uvedena v poslední WHO klasifikaci (2014), nutno však poznamenat, že nejsou všeobecně akceptována.

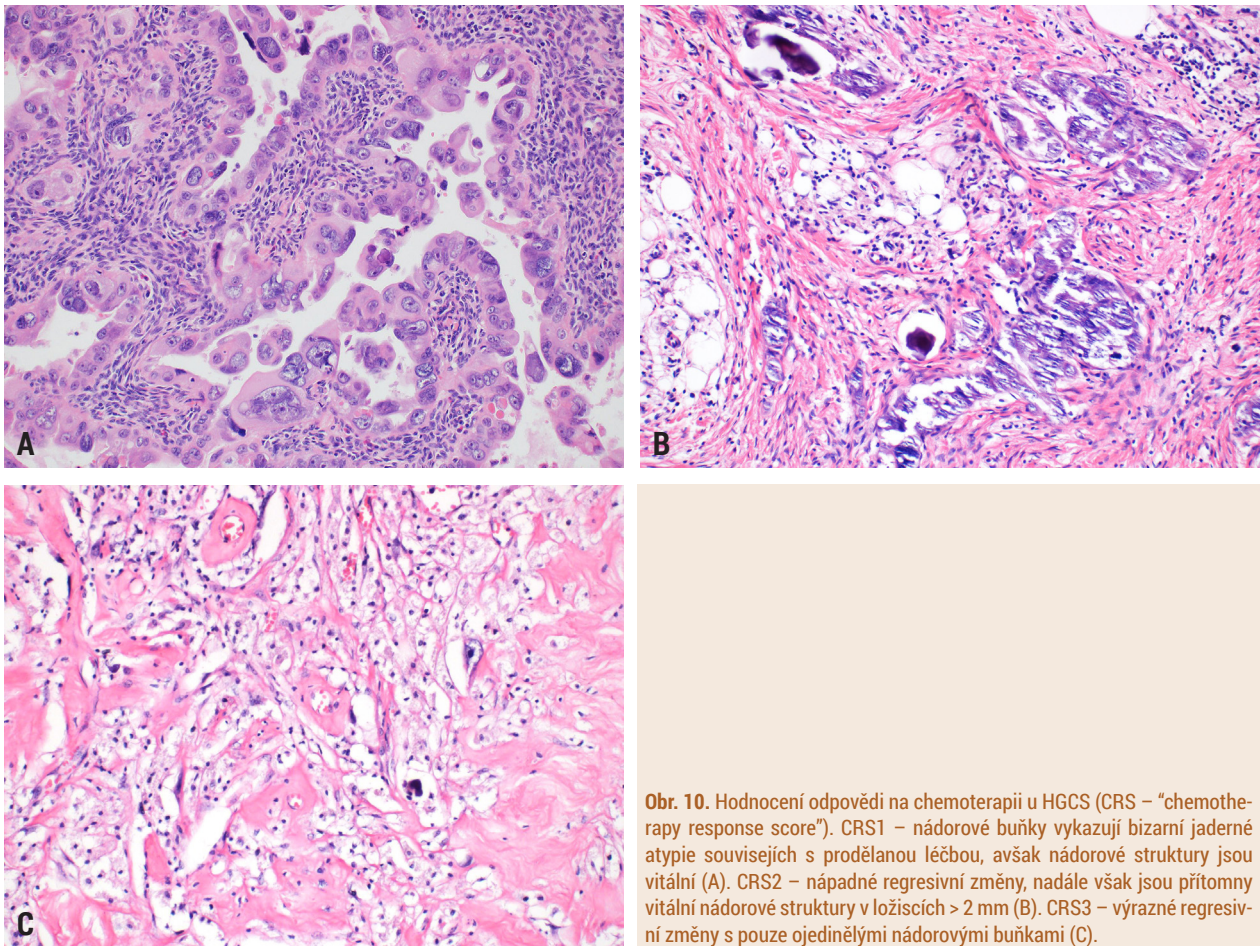
V případě nemožnosti rozhodnout mezi invazivním a neinvazivním implantátem je doporučeno klasifikovat implantát jako „indeterminovaný typ“ – tato situace by však měla být výjimečná, v případě nejasností je doporučeno extenzivnější vyšetření materiálu či konzultace se specialistou na gynekopatologii.

3. Serózní tubární intraepiteliální karcinom (STIC) (závazné)

Role STIC v patogenezi HGSC je v současné době akceptována a STIC představuje prekurzor pravděpodobně většiny HGSC. Význam přítomnosti STIC pro stanovení primárního zdroje HGSC (tubární/ovariální/peritoneální) je zmíněn výše. Jedná se však pouze o doporučení, nikoliv závazný algoritmus. Přítomnost, ale i absence STIC, by měla být vždy zmíněna v bioptickém protokolu.

Komentář:

- I. Kritéria pro diagnostiku STIC se vyvíjejí a v současné době jsou dostupné i algoritmy využívající kombinaci morfologických a imunohistochemických kritérií, nejedná se však o obecně závazné postupy. Morfologická kritéria zahrnují: přítomnost jaderných atypií (hrubý chromatin, prominentní jádérka, mitózy), ztrátu polaritu epitelu, absenci ciliárních buněk. Další možné znaky zahrnují stratifikaci epitelu, drobné disrupce v epitelu, pučení a odlučování drobných skupin atypických buněk. Imunohistochemické vyšetření zahrnuje zejména stanovení proliferační aktivity (Ki-67 index) a typ exprese p53. Kritéria pro proliferační aktivitu nejsou jednoznačná, obecně by však měl být index > 10 %. Typická je pro STIC aberantní exprese p53 (kritéria stejná jako u HGSC, tedy buď úplná ztráta exprese, nebo exprese > 75 % buněk).
- II. Existují hraniční léze, které vykazují suspektní rysy STIC, avšak nesplňují všechna diagnostická kritéria. Tyto léze bývají označovány jako STIL (serózní tubární intraepiteliální léze)/tubární intraepiteliální léze v tranzici či popisně jako léze suspektní, avšak nesplňující všechna diagnostická kritéria STIC. Význam těchto změn je v současné době nejasný a termíny jako je STIL není doporučeno v diagnostické praxi používat. Jako vhodnější se jeví popisné označení s vyjádřením suspekce a zdůrazněním nejasného klinického významu. Léze typu p53 signatur, SCOUT („secretory cell out growth“) či SCE („secretory cells expansion“) by neměly být v bioptickém protokolu vůbec zmíněny.
- III. Postižení děložní trubky, zejména při primárním serózním karcinomu endometria, ale i při nádorech primárně vzniklých mimo genitál, může napodobovat STIC. Diagnostika STIC vždy vyžaduje korelaci s klinickými a dalšími patologickými nálezy.



Obr. 10. Hodnocení odpovědi na chemoterapii u HGCS (CRS – “chemotherapy response score”). CRS1 – nádorové buňky vykazují bizarní jaderné atypie souvisejících s prodělanou léčbou, avšak nádorové struktury jsou vitální (A). CRS2 – nápadné regresivní změny, nadále však jsou přítomny vitální nádorové struktury v ložiscích > 2 mm (B). CRS3 – výrazné regresivní změny s pouze ojedinělými nádorovými buňkami (C).

4. Cytologické vyšetření (závazné)

Výsledek cytologického vyšetření (výplachové cytologie či tekutiny ascitu) je důležité pro subklasifikaci časných karcinomů ovaria (viz staging).

5. Mikroskopický popis dalších změn (doporučené)

Mikroskopické zhodnocení dalších přítomných změn je doporučeno – zejména jde o změny jako je endometrióza, endosalpingióza a další. Vzhledem k rozšiřujícímu se synoptické-

mu reportování bioptických nálezů u nádorových onemocnění může být hodnocení dalších změn u těchto typů protokolů limitované (i v případě synoptických reportů je však obvykle součástí výsledku vyšetření i „popisný“ protokol). Cílem tohoto guideline je zdůraznit aspekty, které jsou nezbytné pro hodnocení epitelových nádorů ovaria a musí být vyhodnoceny v bioptickém protokolu, nikoliv určovat přesnou strukturu bioptického výstupu – to je na zvyklostech každého pracoviště.

Tabulka 6. Hodnocení odpovědi na chemoterapii u HGSC (CRS, chemotherapy response score).

CRS skóre	Kritéria
CRS1: žádná či minimální odpověď	Převážně vitální nádor s žádnými či minimálními s regresí asociovanými fibroinflamatorními změnami omezenými na několik ložisek Poznámka: 1. Fibroinflamatorní změny asociované s regresí jsou charakterizovány fibrózou s makrofágy (včetně pěníých), smíšenou zánětlivou celulizací a případně psammomatózními tělísky. 2. V některých případech je obtížné rozlišit mezi regresí a nádorovou dezmozplazií či zánětlivým infiltrátem v nádoru bez spojitosti s regresí.
CRS2: částečná odpověď	Zřetelné regresivní změny disperzně a pravidelně promísené s oblastmi vitálního nádoru. Poznámka: Případy v rozmezí od multifokální či difúzní regrese s převažujícími vitálními nádorovými strukturami až po extenzivní regresí s multifokálními ložisky vitálního nádoru, která jsou však snadno identifikovatelná.
CRS3: úplná či téměř úplná odpověď	Žádný reziduální nádor nebo minimální nepravidelně distribuovaná reziduální vitální nádorová ložiska – jednotlivé nádorové buňky, jejich skupiny či drobné uzly maximální velikosti 2 mm v největším rozměru. Poznámka: doporučuje se zmínit, jedná-li se o kompletní odpověď (bez reziduálního nádoru) či téměř kompletní odpověď.

F. Staging

Hodnocení stádia nádoru (staging) je závazný parametr. Všechny karcinomy i BTO ovaria, děložní tuby a peritonea musí být klasifikovány podle FIGO 2014 (příloha 2). Stage určený na podkladě nálezů v biopticky vyšetřeném materiálu je nezbytnou být součástí výsledkového (bioptického) protokolu. Konečný stage však musí být určen na multidisciplinárním týmu na podkladě výsledků všech vyšetření (včetně zobrazovacích metod).

Klasifikace dle TNM 8 (příloha 2) a AJCC jsou doporučené.

G. Hodnocení odpovědi na chemoterapii

Hodnocení odpovědi na chemoterapii (CRS; Chemotherapy Response Score) je doporučený, nikoliv závazný parametr. Existuje několik studií používajících různé přístupy, pouze jeden však byl validován s ohledem nejen na prognostický význam, ale i reproducibilitu hodnocení a tento způsob je doporučován ICCR. Pro tento systém hodnocení CRS platí následující principy:

- I. Hodnocení se provádí na jednom preparátu barveném hematoxylin-eozinem, a to pouze z omenta.
- II. Vybere se řez obsahující nádorovou tkáň s nejméně vyjádřenými změnami po chemoterapii (v případě absence vitální nádorové tkáně je CRS skóre 3).
- III. Hodnotí se množství vitální nádorové tkáně, která může, ale nemusí, vykazovat degenerativní změny v podobě jaderných atypií, setření jaderného chromatinu a projasnění cytoplazmy.
- IV. Používá se třístupňový grading (obr. 10) (tabulka 6).

Komentář: Přestože nejde o závazný parametr, hodnocení CRS je často vyžadováno onkology a slouží nejen jako morfologický parametr vyhodnocení odpovědi na chemoterapii a parametr prognostický, ale i jako parametr pomáhající vybrat pacientky, které mohou být vhodné pro zařazení do klinických studií. Doporučovaný systém je navržen a validován na hodnocení CRS z ex-

cize z omenta – nikoliv tedy z primárního nádoru či jiné oblasti. To představuje určitou limitaci a u části pacientek nelze tento systém použít – jedná se o pacientky, které buď nemají postižení omenta (což je u pokročilých nádorů vzácné), nebo prodělaly v minulosti omentektomii z jiných příčin. Celkově je však z hodnocení z uvedených důvodů vyloučeno < 10 % pacientek. Doporučený způsob hodnocení vykazuje výbornou interpersonální shodu při stratifikaci na CRS3 vs. CRS1/2, nikoliv při rozlišení mezi CRS1 a CRS2 - v budoucnosti tedy nelze vyloučit změnu na binární systém.

H. Rozlišení mezi primárním a metastatickým nádorem

Rozlišení mezi primárním a metastatickým nádorem ovaria může být problematické. Stejně jako při stanovení histologického typu pro toto rozlišení neexistují jednoznačná a závazná kritéria – následující přehled tedy představuje pouze možné přístupy k diferenciální diagnostice a vždy je nutná korelace v rámci multidisciplinárního týmu.

Nejčastější problémy při stanovení primárního zdroje zahrnují: i) mucinózní nádory ovaria (MC i M-BTO) vs. metastázy adenokarcinomu jiného primárního zdroje, nejčastěji GIT; ii) EC ovaria vs. metastázy adenokarcinomu jiného primárního zdroje, nejčastěji GIT; iii) synchronní EC ovaria a endometria a rozlišení nezávislých nádorů od metastáz z jedné lokality do druhé; iv) metastázy karcinomu prsu do ovaria; v) metastázy děložního hrdla vs. primární karcinom ovaria.

1. Mucinózní nádory ovaria nádory vs. metastázy adenokarcinomu jiného primárního zdroje

Metastázy zejména z oblasti GIT mohou napodobovat primární MC i M-BTO ovaria. Právě tyto metastázy byly v minulosti příčinou literárně udávané vyšší frekvence MC ovaria a také zřejmě představovaly M-BTO s agresivním chováním. Rozlišení mezi primárním a metastatickým nádorem ovaria však může být velmi obtížné či nemožné a často je nutná korelace s výsledky dalších metod, zejména zobrazovacích. Na

Tabulka 7. Mucinózní nádory ovaria vs. metastázy GIT.

	Primární ovariální mucinózní nádor	Metastázy z GIT			
Lateralita	Jednostranné > 95 %	Často oboustranné (asi 55-60 %)			
Velikost	Průměr kolem 18 - 20 cm	Průměr kolem 10 - 12 cm			
Makroskopické znaky	Multicystický, hladké pouzdro, může mít oblasti solidního vzhledu	Může být multicystický s hladkým pouzdem, ale často nodulární s postižením povrchu			
Mikroskopické znaky	Postižení stromatu M-BTO: dobře diferencovaný mucinózní epitel se známkami zvýšené proliferace, variabilní jaderné atypie; tubulární, vilózní, glandulární, papilární úprava MC: může mít oblasti vzhledu M-BTO, variabilní atypie	Postižení povrchu, povrchního kortexu i stromatu Typicky infiltrativní růst Často noduly v povrchním kortexu Může napodobovat borderline i benigní nádory Často výrazné jaderné atypie			
Imunohistochemický profil		primární (%)	dolní GIT (%)	horní GIT (%)	
		CK7	88	24	88
		CK20	66	84	42
		CDX2	38	100	50
		PAX8	50-70	0 (zcela raritní)	0 (zcela raritní)
Extraovariální postižení	obvykle ne		často		

Tabulka 8. Pomocná kritéria při hodnocení synchronního endometroidního karcinomu ovaria a endometria.

Endometrium primární, ovarium sekundární	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nádory histologicky podobné 2. Větší endometriální – menší ovariální nádor(y) 3. Může být atypická hyperplazie endometria 4. Hluboká invaze do myometria, přítomnost nádorové angioinvasze, přímé šíření na adnexa 5. Šíření do jiných lokalit 6. Ovariální nádor bilaterální či multinodulární 7. Postižení ovariálního hilu, invaze do krevních či lymfatických cév, povrchové implantáty či kombinace uvedeného 8. Absence ovariální endometriózy
Ovarium primární, endometrium sekundární	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nádory histologicky podobné 2. Větší ovariální – menší endometriální nádor 3. Může být ovariální endometrióza 4. Lokalizace v parenchymu ovaria 5. Přímé šíření z ovaria převážně na zevní povrch dělohy 6. Šíření do jiných lokalit 7. Jednostranný nádor ovaria (80-90 %) tvořící jednu masu (není multinodularita) 8. Absence atypické hyperplazie endometria
Nezávislé primární nádory	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nádory morfoloogicky odlišné 2. Žádná či pouze mělká invaze do myometria 3. Žádná vaskulární invaze v myometriu 4. Může být atypická hyperplazie endometria 5. Absence šíření do jiných lokalit 6. Jednostranný nádor ovaria (80-90 %) tvořící jednu masu (není multinodularita) 7. Může být ovariální endometrióza

podkladě znaků, které lze hodnotit v rámci bioptického vyšetření, existuje několik doporučených postupů pomocných při této diferenciální diagnostice, žádný z nich však nemá 100% senzitivitu a specifitu. Obvykle se jedná o kombinaci makroskopického nálezu, mikroskopických znaků a výsledků imunohistochemických vyšetření (tabulka 7). Pro primární nádory spíše svědčí jednostranný nádor ≥ 10 cm; metastatické nádory jsou častěji oboustranné (jakékoliv velikosti) či jednostranné (< 10 cm). Při použití pouze těchto makroskopických kritérií byla v originální studii udávána specifita 90 %. V následné studii při použití stejných kritérií byla specifita pouze 75 % (se zahrnutím exprese PAX8 se zvýšila na 86 %). Imunohistochemická vyšetření mají význam spíše limitovaný, zahrnují zejména použití CK7, CK20, CDX2, CEA, Ca19.9 a PAX8.

2. EC ovaria vs. metastázy adenokarcinomu jiného primárního zdroje

Metastázy adenokarcinomu zejména z GIT, nejčastěji z kolorekta, mohou napodobovat primární EC. V rámci této diferenciální diagnostiky lze obvykle s úspěchem použít kombinaci imunohistochemických markerů zahrnujících CK7, vimentin, PAX8, estrogenové receptory a progesteronové receptory (pozitivní v EC) a cytokeratin 20, CDX2, CEA (pozitivní v kolorektálním karcinomu). I přes možný překryv exprese v jednotlivých markerech je obvykle diagnóza možná.

3. Synchronní EC ovaria a endometria a rozlišení nezávislých nádorů od metastáz z jedné lokality do druhé

Synchronní výskyt EC ovaria a endometria je poměrně častý, udává se až u 5 % karcinomů endometria a 10 % karcinomů ovaria. Rozlišení mezi vzájemně nesouvisejícími nádory a metastázou z jedné do druhé lokality může být velmi obtížné a kritéria pro toto rozlišení nejsou jednoznačně definována. Doporučená kritéria kombinující makroskopické, mikroskopické a další pomocné znaky byla definována již v roce 1998 (tabulka 8). Jedná se však pouze o doporučení a tato

kritéria nelze pokládat za absolutní. Naděje byly vkládány do molekulárně-genetických vyšetření, ukazuje se však, že i nádory v obou lokalitách dobře diferencované a časné mají často klonální původ a molekulárně-genetická vyšetření tedy v tomto kontextu nejsou přínosná. Nutná je v těchto případech klinicko-patologická korelace.

4. Metastázy karcinomu prsu do ovaria

Metastázy karcinomu prsu mohou napodobovat zejména HGSC a EC ovaria. Metastatický lobulární karcinom mléčné žlázy může imitovat i metastatický špatně kohezivní adenokarcinom z oblasti gastrointestinálního traktu. Imunohistochemické markery přínosné v této diagnostice zahrnují PAX8, WT1 a CA125 (obvykle pozitivní u HGSC a negativní u karcinomu prsu), GATA3, mammaglobin a GCDFP15 (obvykle negativní u HGSC a pozitivní u karcinomu prsu). Podobný panel lze použít i při odlišení metastáz karcinomu prsu od EC, nicméně je nutno mít na paměti, že EC je většinou WT1 negativní a část EC může být mammaglobin pozitivní. Stejně tak minorita karcinomů prsu může být WT1 a CA125 pozitivní a vždy je tedy nutné vyhodnocení celého panelu protilátek.

5. Metastázy z oblasti děložního hrdla vs. primární karcinom ovaria

Metastázy karcinomu děložního hrdla mohou vzácně napodobovat primární mucinózní či endometroidní nádory ovaria. V tomto kontextu se jako užitečná jeví zejména difúzní exprese p16, která se u endometroidních i mucinózních nádorů vyskytuje velmi vzácně. Nutná je nicméně korelace s dalšími znaky a vždy záleží na konkrétním případě.

I. Molekulárně-genetická vyšetření

Karcinomy ovaria představují heterogenní skupinu nejen s ohledem na morfoloogické rysy, ale i genetické aberace,

keré se u jednotlivých typů nádorů vyskytují (tabulka 1). Tohoto faktu lze využít ve sporných případech i při diferenciální diagnostice, nicméně u určitých nádorů a genů existuje částečný překryv.

Na podkladě požadavku onkologa je možné vyšetření mikrosatelitové instability (stavu MMR proteinů). Nejčastěji je využívané imunohistochemické hodnocení exprese proteinu MLH1, PMS2, MSH2 a MSH6. Alternativně lze použít např.

fragmentační analýzu využívající různé panely mononukleotidů a dinukleotidů (PromegaCorp., Bethesda panel).

V současné době nabývá také na významu prediktivní vyšetření mutací genu *BRCA1/2* v souvislosti s léčbou PARP inhibitory – jedná se o prediktivní vyšetření, které musí být indikováno onkologem a je vázáno na úhradu příslušného léku. Tato problematika je nad rámec stávajícího guideline.

LITERATURA

1. Ayhan A, Kurman RJ, Yemelyanova A, et al. Defining the cut point between low-grade and high-grade ovarian serous carcinomas: a clinicopathologic and molecular genetic analysis. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1220-1224.
2. Bell KA, Smith Sehdev AE, Kurman RJ. Refined diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors (borderline) and micropapillary serous carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 419-432.
3. Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474: 609-615.
4. Crum CP, Drapkin R, Kindelberger D, et al. Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as an origin for pelvic serous cancer. *Clin Med Res* 2007; 5: 35-44.
5. Folkins AK, Jarboe EA, Saleemuddin A, et al. A candidate precursor to pelvic serous cancer (p53 signature) and its prevalence in ovaries and fallopian tubes from women with BRCA mutations. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 168-173.
6. Hoang LN, McConechy MK, Kobel M, et al. Histotype-genotype correlation in 36 high-grade endometrial carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1421-1432.
7. Kobel M, Bak J, Bertelsen BI, Carpen O, et al. Ovarian carcinoma histotype determination is highly reproducible, and is improved through the use of immunohistochemistry. *Histopathology* 2014; 64: 1004-1013.
8. Kobel M, Kalloger SE, Carrick J, et al. A limited panel of immunomarkers can reliably distinguish between clear cell and high-grade serous carcinoma of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 14-21.
9. Kobel M, Rahimi K, Rambau PF, et al. An Immunohistochemical Algorithm for Ovarian Carcinoma Typing. *Int J Gynecol Pathol* 2016; 35: 430-41.
10. Kurman RJ et al. (Eds.). WHO classification of tumours of female reproductive organs. *IARC*, Lyon, France, 2014.
11. Kurman RJ, Shih Ie M. Seromucinous Tumors of the Ovary. What's in a Name? *Int J Gynecol Pathol* 2016; 35: 78-81.
12. Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1447-1464.
13. Lim D, Ip PP, Cheung AN, Kiyokawa T, Oлива E. Immunohistochemical Comparison of Ovarian and Uterine Endometrioid Carcinoma, Endometrioid Carcinoma With Clear Cell Change, and Clear Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1061-1069.
14. Mafficini A, Simbolo M, Parisi A, et al. BRCA somatic and germline mutation detection in paraffin embedded ovarian cancers by next-generation sequencing. *Oncotarget* 2016; 7: 1076-1083.
15. McKenney JK, Gilks CB, Kalloger S, Longacre TA. Classification of Extraovarian Implants in Patients With Ovarian Serous Borderline Tumors (Tumors of Low Malignant Potential) Based on Clinical Outcome. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 1155-1164.
16. Moschetta M, George A, Kaye SB, Banerjee S. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1449-1455.
17. Said I, Bohm S, Beasley J, et al. The Chemotherapy Response Score (CRS): Interobserver Reproducibility in a Simple and Prognostically Relevant System for Reporting the Histologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tuboovarian High-grade Serous Carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2017; 36: 172-179.
18. Scully RE, Young RH, Philip B, Clement MD. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, Fallopian tube and broad ligament: Atlas of tumor pathology (AFIP, Atlas of tumor pathology, No. 23). Washington D.C., *Am. registry of pathology*, 1999: 125-126.
19. Sieh W, Kobel M, Longacre TA, et al. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 853-862.
20. Skala SL, Hagemann IS. Optimal sampling of grossly normal omentum in staging of gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Pathol* 2015; 34: 281-287.
21. Soslow RA, Han G, Park KJ, et al. Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma. *Mod Pathol* 2012; 25: 625-636.
22. Vang R, Hannibal CG, Junge J, et al. Long-term Behavior of Serous Borderline Tumors Subdivided Into Atypical Proliferative Tumors and Noninvasive Low-grade Carcinomas: A Population-based Clinicopathologic Study of 942 Cases. *Am J Surg Pathol* 2017; 41: 725-737.
23. Vang R, Levine DA, Soslow RA, et al. Molecular Alterations of TP53 are a Defining Feature of Ovarian High-Grade Serous Carcinoma: A Rereview of Cases Lacking TP53 Mutations in The Cancer Genome Atlas Ovarian Study. *Int J Gynecol Pathol* 2016; 35: 48-55.

ODKAZY

Datasety:

International collaboration on cancer reporting (ICCR): <http://www.iccr-cancer.org/datasets>

College of american pathologists (CAP): <http://www.cap.org>

Royal college of pathologists UK (RCP): <https://www.rcpath.org/>

Ovary, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Carcinoma 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 REQUIRED. Elements in **grey text** are RECOMMENDED.

GENETIC STATUS

- BRCA1 Not known
- BRCA2
- Lynch syndrome
- Other

PRIOR CHEMOTHERAPY

- No chemotherapy administered Not known
- Prior chemotherapy administered

SPECIMEN TYPE (select all that apply)

- Right ovary Not specified
- Left ovary
- Right ovarian cystectomy
- Left ovarian cystectomy
- Right fallopian tube
- Left fallopian tube
- Uterus
- Cervix
- Omentum
- Peritoneal biopsies
- Peritoneal washings/ascitic fluid
- Lymph nodes (specify site/s)

- Other eg bowel, bladder, appendix (specify)

SPECIMEN INTEGRITY

Required only if ovary(ies)/fallopian tube(s) are submitted

Right ovary

- Ovarian capsule intact
- Ovarian capsule ruptured
- Tumour on surface
- Fragmented specimen
- Other

Left ovary

- Ovarian capsule intact
- Ovarian capsule ruptured
- Tumour on surface
- Fragmented specimen
- Other

Right fallopian tube

- Serosa intact
- Serosa ruptured
- Tumour on serosal surface
- Fragmented specimen
- Other

Left fallopian tube

- Serosa intact
- Serosa ruptured
- Tumour on serosal surface
- Fragmented specimen
- Other

MACROSCOPIC TUMOUR SITE (select all that apply)

- Left ovary Indeterminate
- Right ovary
- Left fallopian tube
 - Fimbrial
 - Non fimbrial
- Right fallopian tube
 - Fimbrial
 - Non fimbrial
- Peritoneum
- Other (specify)

TUMOUR DIMENSIONS

x x

(Note: If separate tumours specify dimensions for each site)

MACROSCOPIC DESCRIPTION OF OMENTUM

Required only if omentum submitted

Omentum dimensions

x x

Omental involvement

Involved Not involved

Maximum dimension of largest deposit

BLOCK IDENTIFICATION KEY

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

HISTOLOGICAL TUMOUR TYPE

PATTERN OF INVASION (For mucinous carcinomas only)

- Expansile Infiltrative/destructive

CARCINOSARCOMA SUBTYPES

Epithelial

Percentage %

List subtypes

Sarcomatous

Percentage %

Type: Heterologous Homologous

List subtypes

TUMOUR GRADE

Note: If chemotherapy has been administered the grading may need to be based on the pre-chemotherapy biopsy.

Serous carcinomas:

- Low grade Cannot be graded
- High grade

Endometrioid carcinomas:

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

Clear cell carcinomas:

- High grade

Undifferentiated carcinomas:

- High grade

Carcinosarcomas:

- High grade

Mucinous carcinomas:

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

Nodules of anaplastic carcinoma

(For mucinous tumours only)

- Not identified Present

BORDERLINE TUMOUR

- Present Absent

Histological tumour type

BORDERLINE TUMOUR (cont.)**Special features****Micropapillary architecture for serous borderline tumour** (at least 5 mm in one dimension)

- Absent Present

Microinvasion (upper limit 5 mm)

- Absent Present

Intraepithelial carcinoma for mucinous borderline tumour

- Absent Present

Implants for serous & seromucinous borderline tumour Non-invasive implants

- Not identified Present

- Epithelial Desmoplastic

Site(s):

- Pelvic Abdominal

 Invasive implants/Extra-ovarian low grade serous carcinoma

- Not identified Present

Site(s):

- Pelvic Abdominal

 Indeterminate

- Not identified Present

Site(s):

- Pelvic Abdominal

SEROUS TUBAL INTRAEPITHELIAL CARCINOMA (STIC)

Required only if fallopian tube(s) are submitted and applicable to high grade serous carcinoma only

Right FT

- Present - fimbrial
- Present - non-fimbrial
- Not identified
- Cannot be assessed

Left FT

- Present - fimbrial
- Present - non-fimbrial
- Not identified
- Cannot be assessed

HISTOLOGICAL SITES OF TUMOUR INVOLVEMENT **Right ovary**

- Not involved Cannot be assessed
- Involved Not applicable

Left ovary

- Not involved Cannot be assessed
- Involved Not applicable

Right ovarian capsule/surface

- Not involved Cannot be assessed
- Involved Not applicable

Left ovarian capsule/surface

- Not involved Cannot be assessed
- Involved Not applicable

Right fallopian tube

- Not involved Cannot be assessed
- Involved Not applicable

HISTOLOGICAL SITES OF TUMOUR INVOLVEMENT (Cont.)

Left fallopian tube

- Involved
- Not involved
- Cannot be assessed
- Not applicable

Uterus

- Not involved
- Involved
- Cannot be assessed
- Not applicable

Site(s): Myometrium Endometrium Cervix

Omentum

- Not involved
- Involved
- Cannot be assessed
- Not applicable

Level of involvement: Macroscopic Microscopic

Peritoneum (including uterine serosa)

- Not involved
- Involved
- Cannot be assessed
- Not applicable

Sites: Pelvis (specify site(s))

 Abdomen (specify site(s))

Other involved organs(s)/sites(s) (specify)

PERITONEAL CYTOLOGY 

- Negative
- Positive
- Indeterminate
- Not received

RESPONSE TO NEOADJUVANT THERAPY 

- No prior treatment
- Cannot be assessed

LYMPH NODE STATUS 

- Not submitted
- Not involved
- Involved

Regional

Left pelvic

Number of lymph nodes examined**

Number of positive lymph nodes**

****Note:** In some cases it may not be possible to record the actual number of nodes due to fragmentation of the specimen.

LYMPH NODE STATUS (cont.)

Regional

Right pelvic

Number of lymph nodes examined**

Number of positive lymph nodes**

Para-aortic

Number of lymph nodes examined**

Number of positive lymph nodes**

Maximum dimension of largest deposit in regional node mm

Non - regional

Site1:

Number of lymph nodes examined**

Number of positive lymph nodes**

Site2:

Number of lymph nodes examined**

Number of positive lymph nodes**

COEXISTENT PATHOLOGY 

Endometriosis (specify sites)

Other (specify)

ANCILLARY STUDIES

Immunohistochemical markers 

Molecular data 

FIGO (2014 edition) (Copyright permission pending.)

Site of primary tumour

- Primary tumour, ovary (OV)
- Primary tumour, fallopian tube (FT)
- Primary tumour, peritoneum (P)
- Undesignated: site of primary tumour cannot be assessed (X)

Stage

- I Tumour is confined to ovaries or fallopian tube(s)**
- IA** Tumour limited to 1 ovary (capsule intact) or fallopian tube; no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings
- IB** Tumour limited to both ovaries (capsules intact) or fallopian tubes; no tumour on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings
- IC** Tumour limited to 1 or both ovaries or fallopian tubes, with any of the following:
 - IC1 Surgical spill
 - IC2 Capsule ruptured before surgery or tumour on ovarian or fallopian tube surface
 - IC3 Malignant cells in the ascites or peritoneal washings
- II Tumour involves 1 or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension (below pelvic brim) or primary peritoneal cancer**
- IIA** Extension and/or implants on uterus and/or fallopian tubes and/or ovaries
- IIB** Extension to other pelvic intraperitoneal tissues
- III Tumour involves 1 or both ovaries or fallopian tubes, or primary peritoneal cancer, with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes**
- IIIA1** Positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically proven):
 - IIIA1(i) Metastasis up to 10mm in greatest dimension
 - IIIA1(ii) Metastasis more than 10mm in greatest dimension
- IIIA2** Microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes
- IIIB** Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis up to 2cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes
- IIIC** Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis more than 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes (includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ)
- IV Distant metastasis excluding peritoneal metastases**
- IVA** Pleural effusion with positive cytology
- IVB** Parenchymal metastases and metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of the abdominal cavity)

Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Carcinoma

The classification applies to malignant ovarian neoplasms of both epithelial and stromal origin including those of borderline malignancy or of low malignant potential corresponding to common epithelial tumours of the earlier terminology.

TNM Pathological Classification / FIGO

TNM categories		FIGO Stage	Definition
TX			Primary tumour cannot be assessed
T0			No evidence of primary tumour
T1		I	Tumour limited to the ovaries (one or both) or fallopian tube(s)
	T1a	IA	Tumour limited to one ovary; capsule intact, no tumour on ovarian surface or fallopian tube surface; no malignant cells in ascites or peritoneal washings
	T1b	IB	Tumour limited to both ovaries or fallopian tubes; capsule intact, no tumour on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in ascites or peritoneal washings
	T1c	IC	Tumour limited to one or both ovaries or fallopian tubes with any of the following:
		T1c1	Surgical spill
		T1c2	Capsule ruptured before surgery or tumour on ovarian or fallopian tube surface
		T1c3	Malignant cells in ascites or peritoneal washings
T2		II	Tumour involves one or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension (below the pelvic brim) or primary peritoneal cancer
	T2a	IIA	Extension and/or implants on uterus and/or fallopian tube(s) and or ovary(ies)
	T2b	IIB	Extension to other pelvic tissues, including bowel within the pelvis
T3 and/or N1		III*	Tumour involves one or both ovaries or fallopian tubes or primary peritoneal carcinoma with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes
N1		N1a	IIIA1i Lymph node metastasis not more than 10 mm in greatest dimension
		N1b	IIIA1ii Lymph node metastasis more than 10 mm in greatest dimension
	T3a any N	IIIA2	Microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without retroperitoneal lymph node, including bowel involvement
	T3b any N	IIIB	Macroscopic peritoneal metastasis beyond pelvic brim 2 cm, or less in greatest dimension, including bowel involvement outside the pelvis with or without retroperitoneal nodes
	T3c any N	IIIC	Peritoneal metastasis beyond pelvic brim more than 2 cm in greatest dimension and/or retroperitoneal lymph node metastasis (includes extension of tumour to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ)
M1		IV	Distant metastasis (excludes peritoneal metastasis)
	M1a		Pleural effusion with positive cytology
	M1b**		Parenchymal metastasis and metastasis to extra abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside the abdominal cavity)

* Liver capsule metastasis is T3/stage III.

** Liver parenchymal metastasis M1/stage IV.

Regional Lymph Nodes

The regional lymph nodes are the hypogastric (obturator), common iliac, external iliac, lateral sacral, para aortic, retroperitoneal, and inguinal nodes.

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Regional lymph node metastasis		
	N1	IIIA1	Retroperitoneal lymph node metastasis only
	N1a	IIIA1i	Lymph node metastasis no more than 10 mm in greatest dimension
	N1b	IIIA1ii	Lymph node metastasis more than 10 mm in greatest dimension

pN0: Histological examination of a pelvic lymphadenectomy specimen will ordinarily include 10 or more lymph nodes. If the lymph nodes are negative, but the number ordinarily examined is not met, classify as pN0.

Stage

Stage	I	T1	N0	M0
Stage	IA	T1a	N0	M0
Stage	IB	T1b	N0	M0
Stage	IC	T1c	N0	M0
Stage	II	T2	N0	M0
Stage	IIA	T2a	N0	M0
Stage	IIB	T2b	N0	M0
Stage	IIC	T2c	N0	M0
Stage	IIIA1	T1/2	N1	M0
Stage	IIIA2	T3a	N0, N1	M0
Stage	IIIB	T3b	N0, N1	M0
Stage	IIIC	T3c	N0, N1	M0
Stage	IV	Any T	Any N	M1
Stage	IVA	Any T	Any N	M1a
Stage	IVB	Any T	Any N	M1b