



SPOLEČNOST  
ČESKÝCH PATOLOGŮ

# Prekancerózy a karcinomy děložního hrdla

DOPORUČENÝ POSTUP PRO BIOPTICKÉ VYŠETŘENÍ

**Pavel Dundr, Kristýna Němejcová**

Oponenti: Jan Laco, Petr Škapa, Radovan Turyna





# Prekancerózy a karcinomy děložního hrdla

## DOPORUČENÝ POSTUP PRO BIOPTICKÉ VYŠETŘENÍ

**Pavel Dunder, Kristýna Němejcová**

Oponenti: Jan Laco, Petr Škapa

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 resekcí 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 resekcí vzorků, nikoliv malých diagnostických biopsií. Jednotlivé položky jsou děleny na závazné a doporučené a vychází z mezinárodně platných guidelines, která plně reflektují – zejména z guideline ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting) z roku 2017. Staging zohledňuje FIGO 2014 a TNM 8. 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.

### 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 – Federation for Cervical Pathology and Colposcopy

HPV – lidský papilomavirus

ITC – izolované nádorové buňky (isolated tumor cells)

LAST – Lower Anogenital Squamous Terminology

LEEP – „loop electro-surgical excision procedure“ – elektrochirurgická excize klíčkou

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

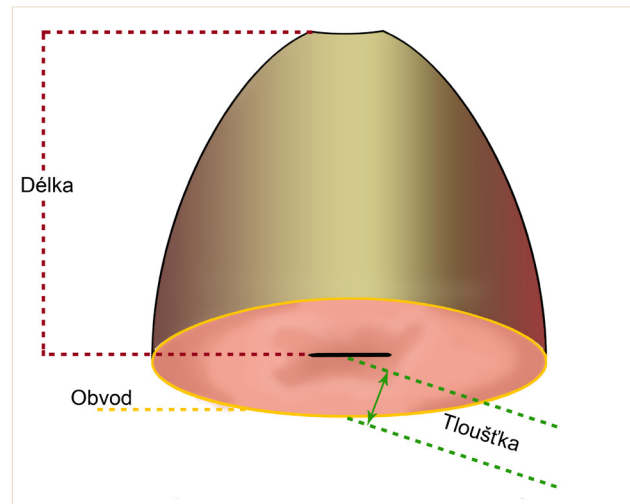
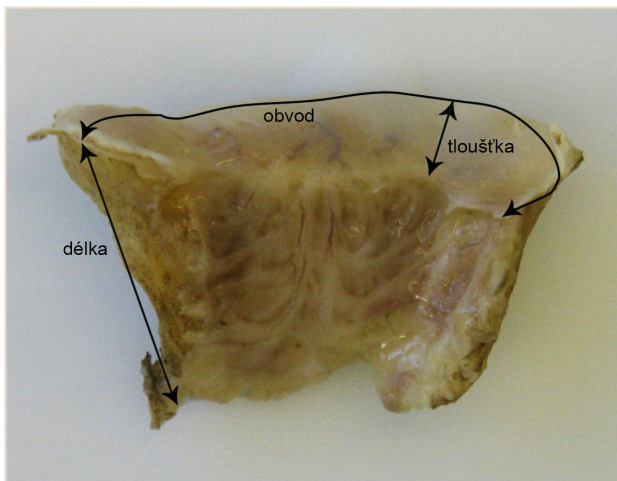
Kromě obecných požadavků na zdravotnickou dokumentaci a požadavkový list jsou požadovány následující informace:

### 1. Typ vzorku a rozsah chirurgického zákroku (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.

### *Komentář klinika k excizním metodám:*

K excizním metodám řadíme elektrochirurgické metody pomocí klíčky 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 Electro-surgical 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



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

(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 elektroradiologických metod se celkový objem odebrané tkáně zmenšuje a výsledný tvar odebraného vzorku již není vždy ve tvaru 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 (doporučené)

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 závazné 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:

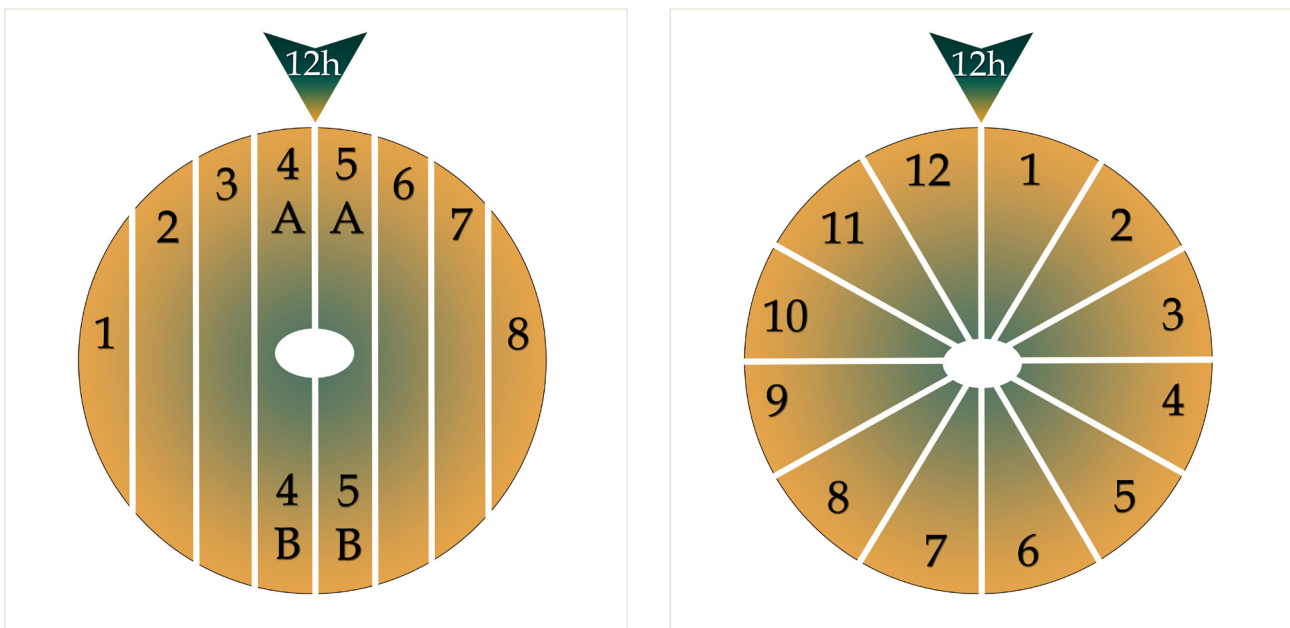
**Děložní hrdlo** (synonymum děložní krček, lat. cervix uteri) je spodní část dělohy, která v oblasti vnitřního děložního ústí (ostium uteri internum) přechází v dolní segment těla děložního.

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

**Exocervix** 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 žlazovým endocervikálním epitelem.



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

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

### 1. Stanovení typu vzorku a rozsahu zákroku (závazné)

- není určeno
- „loop“ excize
- konizace (skalpelem)
- trachelektomie (prostá / radikální / není specifikováno)
- hysterektomie (prostá / radikální / součást exenterace / není specifikováno)
- levá děložní tuba
- levé ovarium
- pravá děložní tuba
- pravé ovarium
- 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: 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 (nepovinný údaj): 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 poševní manžety (je-li přítomna). Doporučené je i měření laterálního rozsahu parametrií (jsou-li přítomna; laterální rozsah je vzdálenost od těla děložního k laterálnímu okraji parametria) a specifikovat, jestli byla parametria před fixací vypnutá 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 „parametrektomii“.

„Loop“ excize, konizace skalpelem

- 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
- délka děložního hrdla

Poševní manžeta

- minimální délka / maximální délka
- 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 rozsáhlé ulcerované nádory mohou zcela nahradit povrchový epitel. V obou těchto případech je měření hloubky invaze obtížné a terminologicky je než „hloubka invaze“ vhodnější použít „tloušťka 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 resekcčním 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, pravý či levý laterální, exocervix či endocervix) může být užitečné i přesné určení pomoci pozice na ciferníku hodin (platí pro lokalizované, nikoliv cirkumferenciální nádory).

V některých případech není přesná orientace s ohledem na přední a zadní část a laterality (pravý / levý) možná (vzorek není operátérem 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 zjistitelná 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.

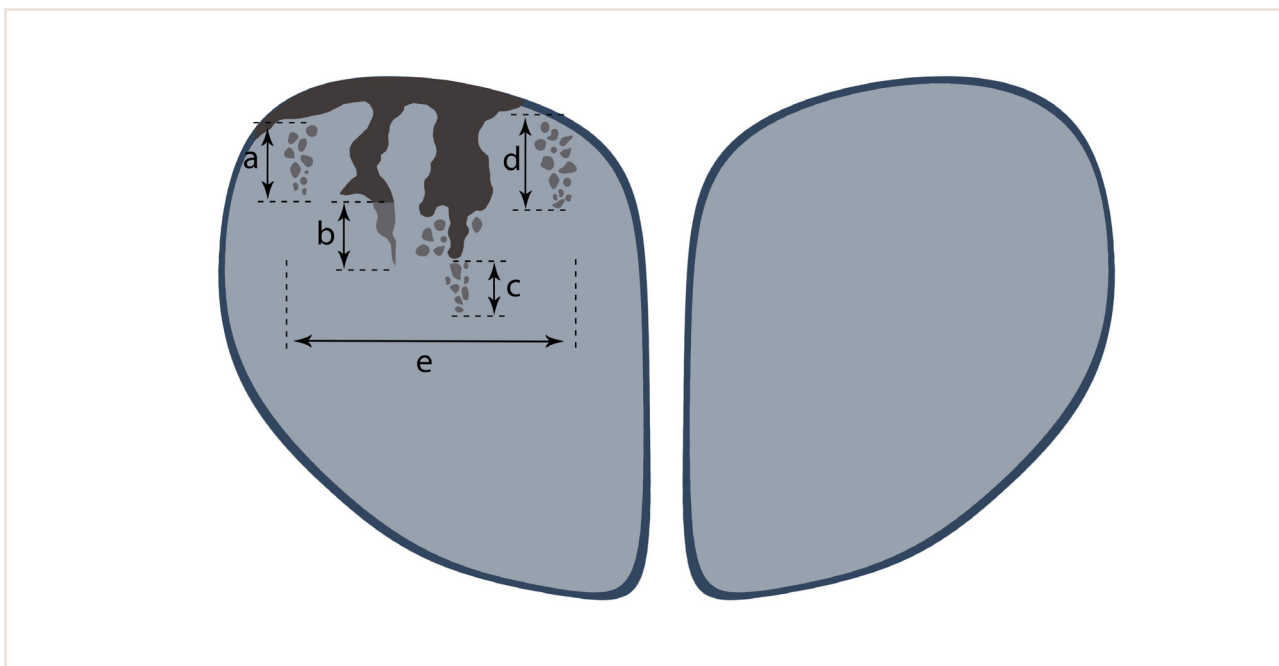
## D. Doporučený rozsah vyšetření a zpracování tkáně

Konizace skalpelem, „loop“ excize, fragmentované vícečetné malé částky se zpracovávají v celém rozsahu. Doporučuje se značit 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 skalpelem 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



**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 dysplazií.

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 oblastech 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.

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 šířku stěny děložního hrdla pokud možno v přímé kontinuitě s odstupem parametrií. Dále se doporučuje vyšetření příčného řezu z dolního děložního segmentu (celou šířku tkáně) k vyloučení invaze do této oblasti. S výhodou lze při vyšetření nádorů děložního hrdla využít histotopogramy, pokud je tato metoda na pracovišti dostupná.

V případě poševní manžety záleží na lokálních poměrech. Pokud je manžeta cirkulárně a dlouhá, lze použít transverzální řez celým rozsahem chirurgického okraje a části u čípku zpracovávat s lamelami z čípku. V případě krátké 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). 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 dosahu-

jí 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“ a pravá (finální) velikost nádoru se může lišit.

ii) V případě, že již byl provedený předchozí zákrok („loop“ excize, konizace skalpelem...), tak by zhodnocení celkové velikosti nádoru mělo zohlednit i výsledky předchozího vyšetření. Doporučováno tedy je při stanovení maximálního

horizontálního rozměru sečíst horizontální rozměry v obou vzorcích (s vědomím určitého rizika, že horizontální rozměr bude nadhodnocen). Stejně tak při stanovení hloubky invaze se doporučuje sečíst maximální hloubku invaze v obou vzorcích – toto je však poněkud diskutabilní a může vést k nadhodnocení hloubky invaze, postup by měl být spíše uplatněn pouze v situaci, kdy se jedná o reziduální invazivní nádor v hloubi stromatu, který v původním vzorku dosaho-

Tabulka 1. Histologická klasifikace epitelových a smíšených epitelových a mezenchymálních nádorů děložního hrdla (WHO 2014).

	Histologický typ		M kód
Dlaždicobuněčné karcinomy a prekurzorové léze	Skvamózní intraepiteliální léze (SIL)		Low-grade SIL
			High-grade SIL
	Dlaždicobuněčný NOS		8070/3
	Rohovějící		8071/3
	Nerohovovějící		8072/3
	Papilární		8052/3
	Bazaloidní		8083/3
	Warty		8051/3
	Verukózní		8051/3
	Skvamotranzicionální		8120/3
	Lymphoepithelioma-like		8082/3
Adenokarcinomy a prekurzorové léze	Adenocarcinoma in situ		8140/2
	Endocervikální, obvyklý typ		8104/3
	Mucinózní karcinom	NOS	8480/3
		Gastrický	8482/3
		Intestinální	8144/3
		Z prstenčitých buněk	8490/3
	Viloglandulární		8263/3
	Endometroidní karcinom		8380/3
	Světlobuněčný karcinom		8310/3
	Serózní karcinom		8441/3
	Mezonefrický karcinom		9110/3
	Adenokarcinom smíšený s neuroendokrinním karcinomem		8574/3
Některé další epitelové nádory	Adenoskvamózní karcinom		8560/3
	Nediferencovaný karcinom		8020/3
Neuroendokrinní tumory	Low grade neuroendokrinní tumory	Karcinoid	8240/3
		Atypický karcinoid	8249/3
	High grade neuroendokrinní tumory	Malobuněčný neuroendokrinní karcinom	8041/3
		Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom	8013/3
Smíšené epitelové a mezenchymální nádory	Adenomyom		8932/0
	Adenosarkom		8933/3
	Karcinosarkom		8980/3



val ke stromálnímu okraji konizátu. Stejný přístup je relevantní i v situacích, kdy je materiál (loop excize, konizace skalpelem) dodán ve více částech, a kdy lze vyloučit multifokální nádor.

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

### 1. Postup při měření horizontálního rozměru nádoru

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

U velkých nádorů se měření lépe provádí makroskopicky, zejména pokud nejsou k dispozici histotopogramy a léze je rozdělena do více kazet (pak může být měření méně přesné). Stejně tak např. u cirkumferenciálních nádorů, kdy se čípek „otevře“ a zpracovává 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 / délka) se stanoví z řezu s největším rozsahem invaze. Pokud je invaze přítomna pouze v jednom bloku, pak se druhý horizontální rozměr (cirkumferenciální / 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 (šíři 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:

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). Mezi jednotlivými ložisky mohou být přítomny oblasti tkáně bez invazivního nádoru, tyto oblasti se však započítají do celkového měření. 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 „tloušťka“ nádoru a nikoliv hloubka 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 „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. Odlišení invazivního nádoru od in situ komponenty je u adenokarcinomů obecně obtížné a je to jedna z oblastí, kde může být vhodné využít konzultaci specialisty na gynekopatologii. V některých případech je při měření „tloušťky“ nádoru (od bazální membrány epitelu k místu nejhlubší invaze) riziko nadhodnocení vlastní hloubky invaze.

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 promínuje 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 stagingu a může být zavádějící, zejména z následujících důvodů:

i) „mikroinvazivní karcinom“ je často nahlížen jako karcinom FIGO IA1 a FIGO IA2, v některých institucích je však takto označován pouze karcinom FIGO IA1.

ii) v USA a Kanadě implementovali do praxe LAST („Lower Anogenital Squamous Terminology“) doporučenou terminologii, která pro nádory FIGO IA1 s negativními okraji používá označení „superficiálně invazivní dlaždicobuněčný karcinom“ („SISCCA“) a termín „mikroinvazivní dlaždicobuněčný karcinom“ se již obecně nepoužívá.

iii) SGO (Society of Gynecologic Oncology) má poněkud zmatečně vlastní definici nádorů FIGO IA, která zahrnuje nejen hloubku invaze, ale také (na rozdíl od FIGO a TNM) i absenci lymfovaskulární invaze (LVSI). Podle této definice jsou i nádory s hloubkou invaze < 3 mm, avšak s LVSI klasifikovány jako FIGO IB1.

### 3. Měření multifokálních karcinomů

Časně invazivní karcinomy (zejména dlaždicobuněčné) mohou být multifokální v podobě více nádorů vznikajících v odlišných oblastech, oddělených nepostiženou tkání cervixu. 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 splynutí 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 doporučuje nádory měřit (každý ve 3 rozměrech) odděleně a staging (FIGO/TNM) provést na podkladě největšího z nich. Nádor by měl být klasifikován jako multifokální zejména v případech, že:

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

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

iii) lokalizované vzdáleně od sebe v jednom řezu. Tento bod je s ohledem na měření i definici multifokality nejvíce problematický. Dvě recentní studie se problémem zabývaly na celkovém souboru 46 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 (ve studiích bylo použito arbitrární kritérium vzdálenosti alespoň 2 mm mezi invazivními ložisky pro jejich klasifikaci jako multifokálních) 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 časné nádory s objemem < 420 mm<sup>3</sup> 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 2014. Každý nádor musí být zařazen podle této klasifikace a kódován kódem dle SNOMED.

### 1. Stanovení histologického typu nádoru

Seznam epitelových nádorů hrdla včetně jejich morfologických kódů je uveden v tabulce 1 (zahrnuty jsou i karcinosarkomy – tyto jsou ve WHO 2014 uvedeny v kategorii smíšených epitelových a mezenchymálních nádorů, jedná se však v podstatě o karcinomy se sarkomatózní diferenciací / metaplázií). Hlavní subtypy karcinomů zahrnují dlaž-

dicobuněčný karcinom (SCC), adenokarcinom (s různými subtypy), adenoskvamózní karcinom a neuroendokrinní nádory. Bližší popis jednotlivých sybtypů nádorů je nad rámec tohoto textu, zdůrazněny jsou pouze některé problematické aspekty.

### Dlaždicobuněčné karcinomy

Naprostá většina těchto nádorů je spojena s infekcí high-risk typu HPV. Podle WHO 2014 je SCC subklasifikován do 8 subtypů se samostatným morfologickým kódem (rohovějící, nerohovějící, papilární, bazaloidní, „warty“, verukózní, skvamotranzicionální, „lymphoepithelioma-like“). Tato subklasifikace však má zcela minimální či žádný význam a není v praxi nezbytná. Výjimkou jsou některé vzácné typy, jako je „lymphoepithelioma-like“ SCC, jehož chování není vzhledem k limitovaným znalostem dobře známé.

### Adenokarcinomy

Nejčastější typ adenokarcinomu je tzv. endocervikální adenokarcinom, obvyklý typ („usual type“). Stejně jako SCC je tento typ ve většině případů spojen s infekcí high-risk typu HPV. Méně časté typy adenokarcinomů zahrnují mucinózní karcinom (NOS, gastrický, intestinální, z prstenčitých buněk), endometroidní karcinom, mezonefrický karcinom, světlobuněčný karcinom, serózní karcinom – tyto typy obvykle nejsou spojeny s HPV infekcí a některé mají agresivní chování i v časných stádiích (např. gastrický typ mucinózního karcinomu).

### Adenoskvamózní karcinom

Podle WHO klasifikace 2014 se jedná z definice o maligní epitelový nádor s maligní komponentou charakteru SCC i adenokarcinomu, která má být identifikovatelná z barvení HE. Intracelulární přítomnost mukosubstancí v jinak typickém SCC se může vyskytnout a není pro diagnózu adenoskvamózního karcinomu dostačující. Solidní nádory s hojnými mukosubstancemi, avšak bez jasných známek dlaždicobuněčné diferenciaci (mezibuněčné můstky, keratinizace), by měly být diagnostikovány jako málo diferencované adenokarcinomy. Adenoskvamózní karcinom by také měl být odlišen od současného výskytu SCC a adenokarcinomu – tyto případy se vyskytují, komponenty nádoru jsou však oddělné, a nikoliv vzájemně komplexně proluté.

### Serózní karcinomy

Primární serózní karcinomy děložního hrdla jsou velmi vzácné, někteří autoři dokonce jejich existenci zpochybňují. Většina nádorů označovaných jako primární serózní karcinomy spíše představují šíření / metastázy z děložního těla či extrauterinních oblastí, event. obvyklý typ adenokarcinomu související s HPV infekcí, s papilární úpravou, deplecí hlenu a výraznými jadernými atypiami.

### Endometroidní karcinomy

Existence primárních endometroidních karcinomů děložního hrdla je diskutabilní, v minulosti byly zřejmě tyto nádory chybně diagnostikovány a většina z nich nejspíše představuje obvyklý typ adenokarcinomu s deplecí hle-

nu. Pokud se endometroidní karcinom v hrdle vyskytne, obvykle vzniká v terénu endometriózy a měl by mít stejné morfologické i imunohistochemické rysy jako endometroidní karcinom těla děložního a jiných primárních lokalit.

### Neuroendokrinní karcinomy

Malobuněčný a velkobuněčný neuroendokrinní karcinom jsou vzácné, nicméně se mohou vyskytnout – ať už v čisté formě, 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 doporučeno označovat jako „malobuněčné neuroendokrinní karcinomy“ k vyloučení záměny s malobuněčnou variantou SCC.

## 2. Stanovení grade (doporučené)

I když je grading podle ICCR guideline parametr pouze doporučený, měl by být standardní součástí bioptického vyšetření karcinomů děložního hrdla. Jeho klinický význam nicméně nebyl jednoznačně prokázán. V současné době neexistuje jednotný a všeobecně akceptovaný systém, který by byl použitelný pro grading SCC a adenokarcinomů a s ohledem na grading těchto nádorů tedy neexistuje jednoznačné doporučení.

### 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 špatně diferencované

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

iii) grading některých nádorů je definován jejich histologickým typem, a tedy provádět grading těchto nádorů na podkladě podrobnějších histologických charakteristik nemá opodstatnění. Z definice high grade nádory jsou zejména serózní a světlouněčný karcinom. Gastrický typ mucinózního karcinomu a neuroendokrinní karcinomy jsou nádory s agresivním chováním a je doporučováno klasifikovat je také jako high grade. Naopak viloglandulární karcinom je z definice low grade.

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

### Grading SCC

Historicky grading SCC vycházel z Broderovy klasifikace a byl založen na hodnocení stupně keratinizace, cytologických atypií a počtu mitóz. Na tomto podkladě se tradičně SCC dělil na velkobuněčný rohovějící (odpovídající grade 1), velkobuněčný nerohovějící (grade 2) a malobuněčný nerohovějící (grade 3). Na podkladě uvedeného vzniká otázka, jestli se jedná o subtypy SCC, u kterých se

pak grading dále neprovádí (je dán histologickým subtypem), nebo spektrum v rámci jednoho subtypu. Diskutabilní je také malobuněčná varianta SCC s ohledem na fakt, že část těchto nádorů uváděných v literatuře v minulosti mohla představovat malobuněčné neuroendokrinní karcinomy. Navíc některé studie poukazují na horší prognózu rohovějících dlaždicobuněčných karcinomů a je tedy sporné, nakolik je rohovění známkou dobré diferencovanosti nádoru.

Existují i komplexnější způsoby hodnocení grade, zahrnující nejen hodnocení nádorových elementů, ale i vztahu ke stromatu (typ invaze, hloubka invaze, zánětlivá reakce, přítomnost nádorové lymfangioinvaze). 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.

### 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 % solidních oblastí stejně jako u endometroidního karcinomu, jiní 10 %). Přítomnost výrazných jaderných atypií zvyšuje stejně jako u endometroidního karcinomu grade o 1 stupeň. Recentně byl navržen systém hodnocení endocervikálních adenokarcinomů (tzv. „Silva system“) založený na jejich rozdělení podle typu invazivního růstu do tří skupin (A, B a C) (tabulka 2). Klinický význam je dán faktem, že pacientky s invazí typu A nemají metastázy do lymfatických uzlin (LN); s invazí typu B mají metastázy do LN vzácně – pouze v případech s lymfovaskulární invazí či u recidiv; s invazí typu C mají časté metastázy do LN (téměř ve 25 %). Pokud se tento systém osvědčí i v následných studiích, mohl by být komplementární ke gradingu adenokarcinomů, či jej dokonce nahradit.

## 3. Hodnocení lymfovaskulární invaze (závažné)

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

- neidentifikována

- přítomna

- indeterminovaná (toto označení je doporučeno používat pouze výjimečně, 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. Pomocná 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 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.

#### 4. Hodnocení rozsahu invaze mimo děložní hrdlo (závažné)

Hodnocení rozsahu invaze do struktur mimo děložní hrdlo je závažné a nezbytné pro správné stanovení stage 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 není formální součástí FIGO ani TNM stagingu, ukazuje se však, že má prognostický význam.

Přítomnost LVSI má být zdokumentována, samotná přítomnost LVSI bez stromální infiltrace však neznamena, 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 bioptické nálezy, pokud byly)

#### 5. Hodnocení stavu resekcčních okrajů (závažné)

Hodnocení stavu všech resekcčních 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 příkrojením materiálu okraje označit tuší.

Stanovení vzdálenosti od okraje je u nádorů lokalizovaných v jeho blízkosti parametr doporučený. V současné době sice není stanovena optimální vzdálenost od okraje – nicméně ve 2 velkých studiích byl „negativní“ okraj definován jako  $\geq 10$  mm, resp. ve druhé studii  $> 5$  mm. Pro stanovení přesné hranice optimální vzdálenosti je však zapotřebí více dat, která v současné době nejsou dostupná.

Obecné komentáře:

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

iv) v případě přítomnosti prekurzorové 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 vzdálenosti definována.

v) nepoužívat terminologii „léze dosahuje do těsné blízkosti resekcčního okraje.“ Toto není klinicky relevantní terminologie, v těchto případech je nutno postupovat dle bodu iv) a je doporučeno uvést přesný údaj o minimální vzdálenosti léze od okraje.

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

Karcinom děložního hrdla je často spojen s přítomností prekurzorové léze (dlaždicobuněčné či žlázové). Obecně platí, že prekancerózy musí být přesně popsány a klasifikovány, včetně jejich případného dosahu do okraje chirurgického řezu. Důležité je také odlišení prekurzorových lézí od širokého spektra benigních lézí, kte-

ré je mohou napodobovat (zánětlivých, metaplastických i neoplastických).

Podrobný popis a diagnostika těchto lézí je nad rámec stávajícího textu, s ohledem na jejich klasifikaci je nutné dodržovat doporučení WHO 2014 (harmonizující terminologii s Bethesda systémem pro reportování gynekologických cytologií). Platná nomenklatura pro prekursorové 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 spojeným s HPV infekcí je adenocarcinoma in situ (AIS). 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. Premaligní léze s překryvnými rysy mezi lézí dlaždicobuněčnou a žlázkovou je tzv. stratifikovaná mucin produkující intraepiteliální léze (SMILE), která je dle WHO 2014 nahlížena jako varianta AIS, někteří autoři ji však nahlížejí jako samostatnou jednotku – high-grade dysplázii rezervních buněk.

Prekursorové léze neasociované s HPV infekcí nejsou přesně definované, nicméně jako prekursor adenokarcinomu gastrického typu je nahlížena lobulární endocervikální glandulární hyperplázie, atypická lobulární endocervikální glandulární hyperplázie a gastrický typ AIS.

## 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 TNM stagingu, nikoliv však FIGO 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). Neregionální uzliny jsou paraaortální, 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 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 vyšetřového s protilátkou proti cytokeratinům (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 čípku klasifikovány stejným způsobem jako metastázy (v přípa-

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

Typ invaze	Morfologické znaky
A	Dobře ohraničené žlázky, 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 žlázky s dezmozplastickou stromální reakcí - žlázky často nepravidelné s ostrými okraji („angulated“) či kanalikulární úpravy (tj. labyrintovitě, vzájemně propojené žlázky), mohou být otevřené (tj. inkompletní žlázkové formace s porušením části obvodu, otevřené do stromatu často doprovázené stromální reakcí) - komplexní splyňující žlázky bez stromatu (či pouze ve stromatu papilí) či hlenová jezírka, v ložisku velikosti alespoň 5 mm Solidní, málo diferencované oblasti (architektonicky high grade, jaderný grade se nehodnotí) Může být LVSI

dě pozitivní SLN tedy jako pN1). Význam izolovaných nádorových buněk je diskutabilní, prognostický význam zatím nebyl prokázán a ITC se klasifikují v kategorii pN0(i+).

#### **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 čípku 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). FIGO staging však nezohledňuje vyšetření lymfatických uzlin, pokud je tedy provedeno vyšetření SLN či lymfadenektomie, je závazný parametr vyhodnocení kategorie N v rámci TNM klasifikace. Stádium určené na podkladě nálezů v biopsicky vyšetřeném materiálu (patologický staging) je nezbytnou součástí výsledkového (biopsického) 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 resekčních 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 karcinomu děložního hrdla či u prekanceróz plošně provádět. U invazivních karcinomů význam testování HPV a p16 je zejména při stanovení histologického typu a případně primárního zdroje nádoru (adenokarcinomy děložního hrdla, karcinom korporálního endometria vs. karci-

nom 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 metaplasie 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 metaplasie, 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). Bloková 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 pathology 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). Výjimkou z tohoto pravidla tvoří situace, kdy je biopsické 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.

## Literatura

1. **Bulten J, Horvat R, Jordan J, et al.** European guidelines for quality assurance in cervical histopathology. *Acta Oncol* 2011; 50(5): 611-620.
2. **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.
3. **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.
4. **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.
5. **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.
6. **Diaz 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.
7. **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.
8. **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.
9. **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.
10. **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.
11. **Kong CS, Beck AH, Longacre TA.** A panel of 3 markers including p16, proexc, or hpv ish is optimal for distinguishing between primary endometrial and endocervical adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(7): 915-926.
12. **Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH.** *Who classification of tumours of female reproductive organs ed.* Lyon: IARC; 2014.
13. **Mccluggage WG.** New developments in endocervical glandular lesions. *Histopathology* 2013; 62(1): 138-160.
14. **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.
15. **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.
16. **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.
17. **Park JJ, 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.
18. **Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F.** Revised figo staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105(2): 107-108.
19. **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.
20. **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.
21. **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.
22. **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.
23. **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.
24. **Yemelyanova A, Ji H, Shih Ie 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.

## 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 REQUIRED. Elements in **grey text** are RECOMMENDED.

### PRIOR TREATMENT

#### Previous procedure performed

- Loop  Information not provided  
 Cone  No prior procedure  
 Trachelectomy (simple or radical)  
 Other, *specify*

#### Previous therapy

- Chemotherapy  Information not provided  
 Radiation  No prior therapy  
 Chemoradiation  Other, *specify*

### SPECIMENS SUBMITTED (select all that apply)

- Loop excision\*  Not specified  
 Cone biopsy  
 Trachelectomy  
 Simple  Radical  
 Type not specified  
 Hysterectomy  
 Simple  Radical  
 Part of exenteration  Type not specified  
 Left tube  Right tube  
 Left ovary  Right ovary  
 Left parametrium  Right parametrium  
 Vaginal cuff  
 Pelvic exenteration  
 Urinary bladder  Rectum  
 Vagina  Sigmoid colon  
 Other, *specify*

- Lymphadenectomy specimen/s  
 Sentinel node/s  Left  Right  
 Regional nodes: pelvic  Left  Right  
 Non-regional nodes: inguinal  Left  Right  
 Non-regional: para-aortic  
 Other node group, *specify*

- Other, *specify*

*\*Loop excision includes - loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and large loop excision of the transformation zone (LLETZ)*

### SPECIMEN DIMENSIONS

Number of tissue pieces\*

Tissue piece dimensions\* (Note: Record for each piece)

 mm x  mm x  mm

 mm x  mm x  mm

 mm x  mm x  mm

#### Cervix\*\*

DIAMETER OF ECTOCERVIX  mm x  mm

DEPTH OF SPECIMEN  mm

#### Vaginal cuff\*\*\*

Not applicable  
MINIMUM LENGTH  mm

MAXIMUM LENGTH  mm

#### Left parametrium

Not applicable  
LATERAL EXTENT  mm

#### Right parametrium

Not applicable  
LATERAL EXTENT  mm

*\*Applicable to loop/cone biopsies only*

*\*\*Applicable to loop/cone biopsies and trachelectomy specimens only*

*\*\*\*Applicable to trachelectomy and hysterectomy specimens*

### MACROSCOPIC APPEARANCE OF TUMOUR(S)

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

**MACROSCOPIC TUMOUR SITE(S)** (select all that apply) 

- No macroscopically visible tumour
- Indeterminate
- 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
- Other organs or tissues, *specify*

**BLOCK IDENTIFICATION KEY** 

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

**TUMOUR DIMENSIONS** 

(If separate tumours specify the dimensions for each tumour)

- Tumour dimensions cannot be determined

**Horizontal extent**  x  At least\*\*

**Depth of invasion**  At least\*\*

OR  Not assessable

If not assessable record:

**Thickness**

\*\* 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".

**HISTOLOGICAL TUMOUR TYPE** 

**HISTOLOGICAL TUMOUR GRADE** 

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

**LYMPHOVASCULAR INVASION** 

- Not identified
- Indeterminate
- Present

**COEXISTENT PATHOLOGY** 

(Required for loop/cone excisions/trachelectomies only and recommended for other specimens)

**Squamous intraepithelial lesion (SIL) (CIN)**

- Not identified
- Present



**GRADE**

- Low-grade SIL (LSIL) (CIN 1)
- High-grade SIL (HSIL) (CIN 2/3)

**Adenocarcinoma in-situ (AIS)/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

- Lobular endocervical glandular hyperplasia
- Adenocarcinoma in situ of gastric type
- Other, *specify*

**EXTENT OF INVASION** 

- Not applicable

**Vagina**

- Not involved
- Involved
- Not applicable

- Upper two thirds
- Lower third

**Lower uterine segment**

- Not involved
- Involved
- Not applicable

**Endometrium**

- Not involved
- Involved
- Not applicable

**Myometrium**

- Not involved
- Involved
- Not applicable

**Parametrium**

- Not involved
- Involved
- Not applicable

- Left
- Right

**Fallopian tube**

- Not involved
- Involved
- Not applicable

- Left
- Right

**Ovary**

- Not involved       Not applicable  
 Involved  
 Left  
 Right

**Bladder**

- Not involved       Not applicable  
 Involved

Specify compartment

**Rectum**

- Not involved       Not applicable  
 Involved

Specify compartment

**Other organs or tissues**

- Not involved       Not applicable  
 Involved

Specify

**PATHOLOGICALLY CONFIRMED DISTANT METASTASES**



- Not identified  
 Present  
 Specify site(s)


**ANCILLARY STUDIES**



- Performed       Not performed



HPV testing, specify details


Immunohistochemistry, specify details


Other, specify details


**MARGIN STATUS**



**For carcinoma**

**HYSTERECTOMY/TRACHELECTOMY SPECIMEN**

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

**LOOP/CONE**

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

**For preinvasive disease**

Margin	HSIL				AIS				SMILE				Margin is not applicable to specimen	
	Involved	Not involved	Dist. from margin (mm)	Cannot be assessed	Involved	Not involved	Dist. from margin (mm)	Cannot be assessed	Involved	Not involved	Dist. from margin (mm)	Cannot be assessed		
Ectocervical/vaginal cuff														
Endocervical														
Radial/deep stromal														
Unspecified **														

\*This is required only for trachelectomy specimens

\*\*Use for loop/cone biopsies where it is not possible to say whether the margin is ectocervical or endocervical

**LYMPH NODE STATUS** 

Not submitted

Lymph Node Type	Detail	Number of lymph nodes examined**	Number of positive lymph nodes**
Sentinel node/s	Left		
	Right		
Regional nodes: pelvic	Left		
	Right		
Non-regional nodes: inguinal	Left		
	Right		
Non-regional: para-aortic			
Other node group, <i>specify:</i>			

\*\* 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.

**PROVISIONAL PATHOLOGICAL STAGING PRE-MDTM** 

**FIGO (2009 edition)** (Reproduced with permission)

- I Carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the corpus would be disregarded).
- IA Invasive cancer identified only by microscopy, with deepest invasion ≤5mm and largest extension ≤7mm.
  - IA1 Measured stromal invasion ≤ 3.0 mm in depth and extension ≤ 7 mm.
  - IA2 Measured stromal invasion >3 mm and <5 mm with an extension ≤7 mm
- IB Clinically visible lesions limited to the cervix uteri or preclinical lesions greater than stage IA.
  - IB1 Clinically visible lesions ≤ 4 cm in greatest diameter
  - IB2 Clinically visible lesions > 4 cm in greatest diameter
- II Cervical carcinoma extends beyond the uterus, but not to the pelvic wall or to the lower third of the vagina.
  - IIA Without parametrial invasion
    - IIA1 Clinically visible lesion ≤ 4.0 cm in greatest diameter
    - IIA2 Clinically visible lesion > 4 cm in greatest dimension.
  - IIB With obvious parametrial invasion
- III The tumour extends to the pelvic wall and/or involves lower third of the vagina and/or causes hydronephrosis or non-functioning kidney. On rectal examination, there is no cancer-free space between the tumour and the pelvic wall.
- IIIA No extension to the pelvic wall but involvement of the lower third of vagina.
- IIIB Extension on to pelvic wall and/or hydronephrosis or non-functioning kidney.
- 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 growth to adjacent organs.
  - IVB Spread to distant organs

**TNM (UICC 8th edition 2016)** (Reproduced with permission)

- m - multiple primary tumors       r - recurrent  
 y - post treatment

**Regional lymph nodes(pN)**

- No nodes submitted or found
- NX Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0 No regional lymph node metastasis
- N1 Regional lymph node metastasis

**Primary tumour (pT)**

- TX Primary tumour can not be assessed
- T0 No evidence of primary tumour
- Tis Carcinoma in situ (preinvasive carcinoma)
- T1<sup>1</sup> Tumour confined to the cervix
- T1a<sup>2,3</sup> Invasive carcinoma diagnosed only by microscopy; stromal invasion with a maximum depth of 5.0 mm measured from the base of the epithelium and a horizontal spread of 7.0 mm or less<sup>4</sup>
  - T1a1 Measured stromal invasion 3.0 mm or less in depth and 7.0 mm or less in horizontal spread
  - T1a2 Measured stromal invasion more than 3.0 mm and not more than 5.0 mm with a horizontal spread 7.0 mm or less
- T1b Clinically visible lesion confined to the cervix or microscopic lesion greater than T1a/IA2
  - T1b1 Clinically visible lesion 4.0 cm or less in greatest dimension
  - T1b2 Clinically visible lesion more than 4.0 cm in greatest dimension
- T2 Tumour invades beyond uterus but not to pelvic wall or to lower third of vagina
  - T2a Tumour without parametrial invasion
    - T2a1 Clinically visible lesion 4.0 cm or less in greatest dimension
    - T2a2 Clinically visible lesion more than 4.0 cm in greatest dimension
  - T2b Tumour with parametrial invasion
- T3 Tumour extends to pelvic wall, involves lower third of vagina, causes hydronephrosis or nonfunctional kidney
  - T3a Tumour involves lower third of vagina
  - T3b Tumour extends to pelvic wall, causes hydronephrosis or nonfunctional kidney
- T4 Tumour invades mucosa of bladder or rectum or extends beyond true pelvis<sup>5</sup>

- 1 Extension to the corpus uteri should be disregarded
- 2 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.
- 3 All macroscopically visible lesions even with superficial invasion are T1b/IB
- 4 Vascular space involvement, venous or lymphatic, does not affect classification.
- 5 Bullous oedema is not sufficient to classify a tumour as T4.

**Distant metastasis**

- No distant metastasis identified microscopically
- pM1 – Distant metastasis (includes inguinal lymph nodes and intraperitoneal disease) It excludes metastasis to vagina, pelvic serosa, and adnexa

The classification applies only to carcinomas.

### pTNM Pathological Classification

TNM categories		FIGO Stage	Definition
TX			Primary tumour cannot be assessed
T0			No evidence of primary tumour
Tis			Carcinoma in situ (preinvasive carcinoma)
T1		I	Tumour confined to the cervix <sup>a</sup>
	T1a <sup>bc</sup>	IA	Invasive carcinoma diagnosed only by microscopy. Stromal invasion with a maximal depth of 5.0 mm measured from the base of the epithelium and a horizontal spread of 7.0 mm or less <sup>d</sup>
		T1a1	Measured stromal invasion 3.0 mm or less in depth and 7.0 mm or less in horizontal spread
		T1a2	Measured stromal invasion more than 3.0 mm and not more than 5.0 mm with a horizontal spread of 7.0 mm or less
	T1b	IB	Clinically visible lesion confined to the cervix or microscopic lesion greater than T1a/IA2
		T1b1	Clinically visible lesion 4.0 cm or less in greatest dimension
		T1b2	Clinically visible lesion more than 4.0 cm in greatest dimension
T2		II	Tumour invades beyond uterus but not to pelvic wall or to lower third of vagina
	T2a	IIA	Tumour without parametrial invasion
		T2a1	Clinically visible lesion 4.0 cm or less in greatest dimension
		T2a2	Clinically visible lesion more than 4.0 cm in greatest dimension
	T2b	IIB	Tumour with parametrial invasion
T3		III	Tumour, involves lower third of vagina, or extends to pelvic wall, or causes hydronephrosis or non functioning kidney
	T3a	IIIA	Tumour involves lower third of vagina
	T3b	IIIB	Tumour extends to pelvic wall, or causes hydronephrosis or non functioning kidney
T4		IVA	Tumour invades mucosa of the bladder or rectum, or extends beyond true pelvis <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Extension to corpus uteri should be disregarded.

<sup>b</sup> 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. Vascular space involvement, venous or lymphatic, does not affect classification.

<sup>c</sup> All macroscopically visible lesions even with superficial invasion are T1b/IB.

<sup>d</sup> Vascular space involvement, venous or lymphatic, does not affect classification.

<sup>e</sup> Bullous oedema is not sufficient to classify a tumour as T4.

#### Regional Lymph Nodes

The regional lymph nodes are the paracervical, parametrial, hypogastric (internal iliac, obturator), common and external iliac, presacral, and lateral sacral nodes. Paraaortic nodes are not regional.

No FIGO equivalent.

NX			Regional lymph nodes cannot be assessed
N0			No regional lymph node metastasis
N1			Regional lymph node metastasis

**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.

**Distant Metastasis**  
No FIGO equivalent.

M0				No distant metastasis
M1				Distant metastasis (excludes peritoneal metastasis)
				Distant metastasis (includes inguinal lymph nodes and intraperitoneal disease). It excludes metastasis to vagina, pelvic serosa, and adnexa

**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	Any N	M0
		T1, T2, T3	N1	M0
Stage	IVA	T4	Any N	M0
Stage	IVB	Any T	Any N	M1



Za podporu vydání guideline děkujeme společnostem:



**MSD**



**MERCK**