

Nový staging karcinomu endometria – FIGO 2023

New staging of endometrial carcinoma – FIGO 2023

M. Hruda¹, B. Sehnal¹, M. J. Halaška¹, J. Drozenová², H. Robová¹, T. Pichlík¹, L. Rob¹

¹ Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

² Ústav patologie, 3. LF UK a FNKV, Praha

Souhrn: Cíl: Přehled změn v nové verzi stagingové klasifikace FIGO 2023 pro karcinomy endometria. **Metodika a výsledky:** Nový stagingový systém karcinomu endometria FIGO 2023 přináší klíčové aktualizace pro diagnostiku a léčbu karcinomů endometria. Důležitým krokem v diagnostice je molekulární klasifikace, která umožňuje přesněji stratifikovat riziko recidivy a určit cílené léčebné postupy. Nový stagingový systém vycházející doporučení mezinárodních společností ESGO, ESTRO a ESP zapracoval kromě popisu patologicko-anatomického rozsahu onemocnění také histopatologické charakteristiky nádoru, mezi které patří histologický typ nádoru a přítomnost lymfangoinvaze. Navíc stagingový systém používá molekulární testování, podle něhož lze rozdělit karcinomy endometria do čtyř prognostických skupin: POLEmut, MMRd, NSMP a p53abn. Každá skupina má své specifické charakteristiky a prognózu. Nejvýznamnější změny nastaly ve stadiích I a II, ve kterých rozdělení na podstadia lépe reflektuje biologické chování nádoru. Tato aktualizace zvyšuje přesnost prognózy a zlepšuje možnosti individualizované léčby pro pacientky s karcinomem endometria. **Závěr:** Aktualizovaný FIGO staging karcinomu endometria pro rok 2023 zahrnuje různé histologické typy, nádorové rysy a molekulární klasifikaci, aby lépe odrážel současné lepší pochopení komplexní povahy několika typů karcinomu endometria a jejich základního biologického chování. Cílem nového stagingového systému karcinomu endometria je lépe definovat stadia s podobnou prognózou, což umožní přesnější indikaci individualizované adjuvantní radiační nebo systémové léčby včetně využití imunoterapie.

Klíčová slova: karcinom endometria – FIGO – staging – molekulární klasifikace – aktualizace

Summary: **Aim:** To review the changes in the new version of the FIGO 2023 staging system for endometrial cancer. **Methods and results:** The new FIGO 2023 endometrial cancer staging system provides key updates for the diagnosis and treatment of endometrial cancer. An important step in diagnosis is molecular classification, which allows more accurate risk stratification for recurrence and the identification of targeted therapies. The new staging system, based on the recommendations of the international societies ESGO, ESTRO and ESP, incorporates not only the description of the pathological and anatomical extent of the disease, but also the histopathological characteristics of the tumour, including the histological type and the presence of lymphovascular space invasion. In addition, the staging system uses molecular testing to classify endometrial cancers into four prognostic groups: POLEmut, MMRd, NSMP and p53abn. Each group has its own specific characteristics and prognosis. The most significant changes have occurred in stages I and II, in which the sub-staging better reflects the biological behaviour of the tumour. This update increases the accuracy of prognosis and improves individualized treatment options for patients with endometrial cancer. **Conclusion:** The updated FIGO staging of endometrial cancer for 2023 incorporates different histologic types, tumour features, and molecular classifications to better reflect the current improved understanding of the complex nature of several endometrial cancer types and their underlying biologic behaviour. The aim of the new endometrial cancer staging system is to better define stages with similar prognosis, allowing for more precise indication of individualised adjuvant radiation or systemic treatment, including the use of immunotherapy.

Key words: endometrial cancer – FIGO – staging – molecular classification – update

Úvod

Karcinomy endometria jsou celosvětově šestou nejčastější malignitou u žen s kontinuálním vzestupem incidence [1]. Incidence se zvyšuje v souvislosti se stárnutím populace a rostoucí mírou obezity. V Evropě se za rok 2018 odhadnul počet nových případů karcinomu endo-

metria na 121 578 a 29 638 pacientek na tuto diagnózu zemřelo [1]. Studie EURO-CARE-5 publikovaná v roce 2015 uvádí 5leté přežití u 76 % evropských žen v rozmezí od 72,9 % ve východní Evropě po 83,2 % v severní Evropě [2]. Česká republika patří v EU k zemím s nejvyšší incidencí. V roce 2019 bylo dosaženo vr-

cholu incidence 37,1/100 000 žen, což znamená více než 2 000 nových případů. Od roku 2019 však v ČR pozorujeme příznivý trend snižování incidence. Poslední data z roku 2021 ukazují pokles o 200 případů, což odpovídá incidenci 33,9 nových případů na 100 000 žen [3]. Celoživotní riziko v nezatížené popu-

laci se pohybuje kolem 3 %, u geneticky zatížené populace pak kolem 40–60 % v případě Lynchova syndromu [4]. Vzhledem k časně symptomatologii je téměř 75 % pacientek diagnostikováno v časných stádiích, v naprosté většině případů je základní terapeutickou modalitou chirurgická léčba a jen část pacientek je poté indikována k adjuvantní terapii [3,5].

Stratifikace rizika podle molekulární klasifikace

Možnost molekulárního testování karcinomů endometria umožňuje významně zpřesnit prognózu konkrétní pacientky ve smyslu rizika recidivy [6–9]. Jedná se o zásadní posun v diagnostice a léčbě karcinomů endometria za posledních 10 let [7]. Pro potřeby běžné klinické praxe se na doporučení TCGA (the Cancer Genome Atlas) využívá relativně jednoduchá testace pomocí tří imunohistochemických markerů (p53, MSH6 a PMS2) a jednoho molekulárního testu (analýza patogenních POLE mutací) [6,9–12]. Pro správné vyhodnocení výsledků je zapotřebí provedení všech těchto vyšetření, provedení pouze jednoho testu je nedostatečné. Tento postup, jehož validita byla ověřena studií PORTEC 3 [8], umožňuje klasifikovat karcinom endometria do čtyř prognostických skupin: POLEmut, MMRd, NSMP a p53abn [4,7,13,14]:

1. **POLEmut** (inaktivace DNA polymerázy ϵ POLE) – typický je velký počet somatických mutací (tzv. ultramutované endometriální karcinomy). Přestože se většinou jedná o morfoloicky vysoce maligní nádory (grade 3), mají vynikající prognózu s dlouhodobým přežitím dosahujícím bez adjuvantní terapie 98–100 % [4,12]. Naopak radioterapie a chemoterapie nemá na tyto nádory prakticky žádný léčebný efekt, ale tyto nádory dobře reagují na imunoterapii [4]. Zastoupení této skupiny v karcinomech endometria v naší populaci lze zatím pouze odhadovat na 6–12 % [6,8,11,15].

2. **MMRd** (mismatch repair deficient) – zahrnuje karcinomy s mikrosatelitní nestabilitou (MSI) s vysokým počtem mutací (tzv. hypermutované endometriální karcinomy). Jejich prognóza se udává jako intermediální, i když jsou často vysoce maligní (grade 3, přítomnost lymfovaskulární invaze – LVSI) [4,12]. Stanovení prognózy zpřesní stanovení stadia nemoci, grade nádoru, závažnosti LVSI, exprese estrogenových a progesteronových receptorů. Část těchto nádorů, které jsou velmi citlivé na imunoterapii, je diagnostikována u pacientek s Lynchovým syndromem. Velikost této skupiny se odhaduje na 30–35 % [6,8,11,15].

3. **NSMP** (non-specific molecular profile) – tyto endometriální karcinomy s nespecifickým molekulárním profilem vykazují nízký počet somatických početních alterací s nízkým počtem mutací chromozomů (copy number low, somatic copy-number alteration low – SCNA-low). Prognóza je intermediální až dobrá a odvíjí se od stadia onemocnění a dalších histopatologických charakteristik (grade, LVSI, exprese estrogenových a progesteronových receptorů) [16]. Tato skupina je největší (30–60 %), geneticky velmi heterogenní a výhledově bude nejspíše dále rozčleněna [6,8,11,15].

4. **p53abn** (abnormalita genu *TP53*) – je přítomno vysoké množství početních změn chromozomů (copy number high, somatic copy-number alteration high/serous like – SCNA-high). Skupina zahrnuje serózní karcinomy, karcinosarkomy, asi 50 % světloluněčných karcinomů a některé vysoce maligní endometrioidní karcinomy. Prognóza je velmi nepříznivá [8]. V naší populaci tvoří 12–25 % [6,8,11,15].

Přibližně 5 % všech endometriálních karcinomů vykazuje více než jednu molekulární charakteristiku (např. POLEmut a p53abn nebo MMRd a p53abn). Imunohistochemická pozitivita abnormálního p53 není 100% průkazem mutace *TP53*.

Je tedy nutné provést kompletní molekulární testování k vyloučení případů, u nichž je aberantní exprese p53 sekundárním projevem ultramutovaného stavu při POLE mutaci či v rámci mikrosatelitní nestability u MMRd. Prognóza těchto nádorů se pak odvíjí od POLE mutace nebo MMRd (mikrosatelitní nestability) a podle toho je i přiděleno příslušné stadium [14]. Pro nádory se společnou molekulární charakteristikou POLEmut a MMRd jsou údaje omezené a v těchto případech by měl být zvážen screening na Lynchův syndrom [9].

Nový staging karcinomů endometria FIGO 2023

Poslední změna stagingového systému FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique – the International Federation of Gynecology and Obstetrics) karcinomu endometria byla přijata v roce 2008, o 2 roky později byly obdobné změny implementovány i do TNM systému [17,18]. Význam nových poznatků o molekulárních charakteristikách různých typů karcinomů endometria je tak zásadní, že důsledky se promítly i do definic mezinárodních doporučených postupů a nově také do stagingového systému FIGO pro karcinom endometria. V roce 2021 byla publikována společná doporučení (ESGO-ESTRO-ESP) pro diagnostiku, léčbu a sledování pacientek s karcinomech endometria tří evropských odborných společností [13]:

- Evropská společnost pro gynekologickou onkologii (ESGO – European Society of Gynaecological Oncology);
- Evropská společnost pro radioterapii a onkologii (ESTRO – European Society for Radiotherapy and Oncology);
- Evropská patologická společnost (ESP – European Society of Pathology).

Již po 2 letech dochází také k aktualizaci stagingového systému. Nové poznatky zapracoval do stagingového systému multidisciplinární mezinárodní tým za předsednictví profesorů Nicole

Tab. 1. Staging karcinomu endometria.

Tab. 1. Staging of endometrial carcinoma.

FIGO 2008	Definice stadií FIGO 2008	FIGO 2023	Definice stadií FIGO 2023
I	Nádor ohraničený na tělo děložní	I	Nádor ohraničený na tělo děložní a jeden vaječník
IA	Nádor omezen na endometrium nebo postihuje < 50 % myometria	IA	Nádor omezený na endometrium NEBO neagresivní histologický typ (tj. LG endometroidní ca s invazí < 50 % myometria s žádnou nebo fokální LVSI NEBO nádor s dobrou prognózou
		IA1	Neagresivní histologický typ omezený na endometriální polyp NEBO omezený na endometrium (bez invaze do myometria)
		IA2	Neagresivní histologický typ s invazí < 50 % myometria a s žádnou nebo fokální LVSI
		IA3	LG endometrioidní karcinom omezený na dělohu a jeden vaječník
	Neuvádí (molekulární klasifikace)	IA_m^{POLEmut}	Karcinom s mutací POLE jakékoliv histologického typu bez ohledu na status LVSI omezený na děložní tělo nebo infiltrující stroma děložního hrdla
IB	Nádor postihuje ≥ 50 % myometria	IB	Neagresivní histologický typ s invazí ≥ 50 % myometria a s žádnou nebo fokální LVSI ¹
II	Invaze do stromatu hrdla, ale nešíří se mimo dělohu (invaze do endocervikálních žlázek se hodnotí jako stadium I)	IC	Agresivní histologické typy ² omezené na polyp nebo na endometrium
		II	Invaze cervikálního stromatu bez extrauterinního šíření NEBO přítomnost podstatné LVSI NEBO agresivní histologický typ s invazí do myometria
		IIA	Invaze do cervikálního stromatu u neagresivních histologických typů
		IIB	Významná LVSI ¹ u neagresivních histologických typů
		IIC	Agresivní histologický typ ² s invazí do myometria
	Neuvádí (molekulární klasifikace)	IIC_m^{p53abn}	Karcinom s p53abn agresivního histologického typu bez ohledu na status LVSI omezený na děložní tělo nebo infiltrující stroma děložního hrdla
		IIC_{2m}^{p53abn}	LG endometroidní karcinom s p53abn bez ohledu na status LVSI omezený na děložní tělo nebo infiltrující stroma děložního hrdla

¹ LVSI podle definice WHO 2021: významná LVSI odpovídá ≥ 5 postižených cév.² Agresivní histologické typy: non-endometroidní (serózní, clear cell, mesonephric-like, mucinózní gastrointestinální typ, nediferencovaný, karcinosarkom) + high-grade (HG, grade 3) endometroidní karcinom.³ Makrometastáza znamená postižení lymfatické uzliny velikosti > 2 mm, mikrometastáza velikosti 0,2–2 mm a/nebo počet > 200 postižených buněk a izolované nádorové buňky (ITC) jsou velikosti ≤ 0,2 mm a počtu ≤ 200 postižených buněk [30]. Prognostický význam ITC je nejasný. Přítomnost ITC by měla být zdokumentována a je považována za pN0(i+).**Nová podstadia vytvořená na podkladě molekulární klasifikace jsou zvýrazněna tučně.**

FIGO – the International Federation of Gynecology and Obstetrics, LG – low-grade, LVSI – lymfovaskulární invaze

Concin (ESGO), Carien L Creutzberg (ESTRO) a Xavier Matias-Guiu (ESP) [7]. Stagingové systémy FIGO 2008 a FIGO 2023 prezentuje tab. 1. Stagingový systém pro karcinosarkom zůstává identický se stagingovým systémem pro karcinom endometria.

Stadium I

K významným změnám v rámci změn stagingového systému FIGO 2023 došlo již ve stadiu I. Do stadia IA, které ve stagingovém systému FIGO 2008 bylo vyhrazeno pouze pro nádory omezené na endometrium nebo s invazí do méně než poloviny myometria kteréhokoli histologického

typu a přítomnost LVSI nehrála roli, se nyní řadí pouze nádory neagresivního histologického typu (LG – low-grade endometroidní karcinom, tzn. grade 1 a 2), které navíc mohou postihovat i jeden vaječník. Stadium IA se dělí na tři podstadia:

- IA1 – neagresivní histologický typ omezený na endometriální polyp nebo na endometrium;
- IA2 – neagresivní histologický typ postihující méně než polovinu myometria s žádnou nebo fokální LVSI (podle kritérií Světové zdravotnické organizace – WHO);
- IA3 – LG endometrioidní karcinomy s maximální invazí do poloviny širě my-

ometria se současným postižením jednoho vaječníku s dalšími podmínkami (nepřítomnost masivní LVSI, nepřítomnost dalších metastáz, bez invaze či ruptury kapsuly vaječníku).

Nádory zařazené do stadia IB jsou neagresivní histologické typy (tj. LG endometroidní karcinomy) s invazí přes polovinu myometria bez masivní LVSI (tzn. není žádná nebo je přítomna pouze fokální LVSI). Stadium IC je vyhrazeno pouze pro agresivní histologické typy nádorů bez prorůstání do myometria (tzn. omezené na polyp nebo na endometrium).

Tab. 1 – pokračování. Staging karcinomu endometria.

Tab. 1 – continuing. Staging of endometrial carcinoma.

FIGO 2008	Definice stadií FIGO 2008	FIGO 2023	Definice stadií FIGO 2023
III	Lokální a/nebo regionální šíření nádoru	III	Lokální a/nebo regionální šíření nádoru jakéhokoliv histologického typu
IIIA	Nádor postihuje (přímým šířením či metastázami) adnexa a/nebo serózu těla děložního	IIIA	Nádor postihuje (přímým šířením či metastázami) adnexa a/nebo serózu těla děložního
		IIIA1	Šíření do vaječníků nebo vejcovodů (kromě případů, které splňují kritéria stadia IA3)
		IIIA2	Postižení děložní subserózy nebo šíření přes děložní serózu
IIIB	Postižení pochvy a/nebo parametří přímým prorůstáním nebo metastázami	IIIB	Metastáza nebo přímé šíření do pochvy a/nebo do parametří nebo na peritoneum pánve
		IIIB1	Metastáza nebo přímé šíření do pochvy a/nebo do parametří
		IIIB2	Metastáza nebo přímé šíření na peritoneum pánve
IIIC	Metastáza do pánevních a/nebo paraaortálních lymfatických uzlin	IIIC	Metastáza do pánevních a/nebo paraaortálních lymfatických uzlin
IIIC1	Metastázy v pánevních lymfatických uzlinách	IIIC1	Metastáza do pánevních lymfatických uzlin
		IIIC1i	Mikrometastázy ³
		IIIC1ii	Makrometastázy ³
IIIC2	Metastázy do paraaortálních (suprapelvicálních) lymfatických uzlin (do úrovně odstupe renálních cév)	IIIC2	Metastázy do paraaortálních (suprapelvicálních) lymfatických uzlin do úrovně renálních cév
		IIIC2i	Mikrometastázy ³
		IIIC2ii	Makrometastázy ³
IV	Postižení sliznice močového měchýře a/nebo střeva nebo vzdálené metastázy	IV	Postižení sliznice močového měchýře a/nebo střeva nebo vzdálené metastázy
IVA	Postižení sliznice močového měchýře a/nebo střeva	IVA	Postižení sliznice močového měchýře a/nebo střeva
IVB	Vzdálené metastázy (vč. metastáz mizních uzlin inguinálních nebo nitrobřišních uzlin mimo pánevních a paraaortálních)	IVB	Peritoneální metastázy nad úrovní pánve
		IVC	Vzdálené metastázy vč. metastáz do jakýchkoli lymfatických uzlin nad úrovní renálních cév, do plic, jater, mozku, kostí

¹ LVSI podle definice WHO 2021: významná LVSI odpovídá ≥ 5 postižených cév.

² Agresivní histologické typy: non-endometroidní (serózní, clear cell, mesonephric-like, mucinózní gastrointestinální typ, nediferencovaný, karcinosarkom) + high-grade (HG, grade 3) endometroidní karcinom.

³ Makrometastáza znamená postižení lymfatické uzliny velikosti > 2 mm, mikrometastáza velikosti 0,2–2 mm a/nebo počet > 200 postižených buněk a izolované nádorové buňky (ITC) jsou velikosti $\leq 0,2$ mm a počtu ≤ 200 postižených buněk [30]. Prognostický význam ITC je nejasný. Přítomnost ITC by měla být zdokumentována a je považována za pN0(i+).

Nová podstadia vytvořená na podkladě molekulární klasifikace jsou zvýrazněna tučně.

FIGO – the International Federation of Gynecology and Obstetrics, LG – low-grade, LVSI – lymfovaskulární invaze

Stadium II

Revidovaný stagingový systém FIGO 2023 provádí ve stadiu II zásadní změny. Počet žen s nádory ve stadiu II podle nového stagingového systému výrazně stoupne. Stadium IIA zahrnuje nádory s neagresivním histotypem, které infiltrují stroma děložního hrdla. Stadium IIB nyní

představují případy s neagresivním histotypem, ale s přítomností masivní LVSI bez ohledu na lokální šíření nádoru. Stadium IIC je vyhrazeno pouze pro agresivní histologické typy nádorů s prorůstáním do myometria jakékoli hloubky (agresivní histologické typy nádorů bez prorůstání do myometria spadají pod stadium IC).

Stadium III

Základní definice stadia III zůstala zachována: lokální a/nebo regionální šíření nádoru jakéhokoli histologického typu. Stadium IIIA nově rozlišuje mezi postižením (infiltrací) adnex (IIIA1) a děložní serózy (IIIA2), což lépe odráží chování nádoru, zejména u agresivních histotypů karcinomů.

Stadium IIIB1 odpovídá předchozímu stadiu IIIB a je charakterizováno postižením pochvy nebo parametrií. Postižení pánevní pobřišnice je nyní klasifikováno jako IIIB2 (předchozí stadium IV), protože tyto případy jsou na rozdíl od stadia IV většinou indikovány k operační léčbě. Stadium IIIC s identickou definicí pro staging FIGO 2008 i FIGO 2023 (metastáza do pánevních a/nebo paraaortálních lymfatických uzlin) nově rozlišuje mikrometastázy (IIIC1i, IIIC2i) a makrometastázy (IIIC1ii, IIIC2ii) do lymfatických uzlin. Průkaz izolované nádorové buňky (ITC) se nepovažuje za metastázu (pN0(i+)). Změna vyjadřuje lepší prognózu u pacientek s mikrometastázami do lymfatických uzlin [7,13,19]. Toto rozčlenění odráží také rostoucí využití techniky sentinelové uzliny s histologickým ultrastagingem, které se úspěšně prosazuje i v ČR [20]. Při postižení lymfatických uzlin zůstává hranice mezi stadiem III a IV identická, přítomnost metastáz v paraaortálních (suprapelvicálních) lymfatických uzlinách znamená postižení uzlin do úrovně odstupů renálních cév.

Stadium IV

Základní definice stadia IV se nemění (postižení sliznice močového měchýře a/nebo střeva nebo vzdálené metastázy), bylo ale přidáno další podstadium pro pacientky s peritoneálními metastázami nad úrovní pánve (stadium IVB). Peritoneální karcinomatóza je relativně vzácná (přibližně u 2 % ze všech pacientek s karcinomy endometria) a tyto pacientky je třeba odlišit od pacientek se vzdálenými metastázami [7,21]. Pacientky s peritoneálním postižením v oblasti pánve spadají do stadia IIIB2. Stadium IVC je vyhrazeno pro pacientky se vzdálenými metastázami (tzn. do lymfatických uzlin nad úrovní odstupů renálních cév nebo do jakýchkoli extraabdominálních lymfatických uzlin, do plic, jater, mozku nebo kostí).

Staging FIGO s molekulární klasifikací

Standardně se doporučuje provést u všech případů karcinomu endome-

tria kompletní molekulární klasifikaci (POLEmut, MMRd, NSMP, p53abn) pro prognostickou stratifikaci rizikových skupin a stanovení potenciálních faktorů ovlivňujících rozhodnutí o adjuvantní a systémové léčbě.

U časného stadia karcinomu endometria mění přítomnost patogenních mutací POLE nebo abnormalit p53 stadium FIGO (tab. 1). U nádorů kategorizovaných do stadia I a II (omezený na děložní tělo nebo infiltrující stroma děložního hrdla) na základě chirurgicko-patologického nálezu se nyní karcinom endometria s mutací POLE bez ohledu na přítomnost LVSI nebo histologický typ klasifikuje jako stadium IAm_{POLEmut} zatímco identické případy karcinomu endometria s průkazem p53abn se klasifikují jako stadium IICm_{p53abn}. Ve vzácných případech, kdy LG endometroidní karcinom stadia I nebo II obsahuje mutaci p53, se stadium nádoru zvyšuje na IIC2_{mp53abn}. Průkaz MMRd nebo NSMP nemění FIGO stadium, ale výsledek molekulární klasifikace by měl být zaznamenán jako stadium I_{mMMRd} I_{mNSMP} II_{mMMRd} nebo II_{mNSMP}.

Stadia III a IV se při známém výsledku molekulární klasifikace nemění, ačkoli znalost molekulární klasifikace přináší více prognostických informací a směrů léčby. Pokud molekulární klasifikace odhalí některý marker, měla by být tato skutečnost pro účely sběru a vyhodnocování dat do stadia zaznamenána (např. IIIB2_{mMMRd} IVCm_{p53abn}, IIIA2m_{POLEmut} a podobně). Pokud bylo molekulární testování provedeno s negativním výsledkem, označení stadia se doplní ze stejného důvodu pouze písmenem „m“ (např. IA3m nebo IVA_m).

Diskuze

Cílem nového stagingového systému FIGO se začleněním histopatologických, imunohistochemických a molekulárních charakteristik bylo zpřesnění prognózy pro konkrétní stadium u pacientek se stejnými histologickými typy, ale s odlišnou biologickou povahou tumoru. Nový

stagingový systém lépe definuje prognostické skupiny a usnadňuje management vhodné adjuvantní radiační a systémové terapie [7,13]. Současné úpravy by měly odstranit významné rozdíly v prognóze a délce přežití v jednotlivých stadiích podle stagingu z roku 2008.

Molekulární klasifikace karcinomů endometria rozdělí nádory prognosticky do skupin s nízkým, středním a vysokým rizikem. Pro doporučení adjuvantní léčby má molekulární klasifikace zvláště význam u high grade (HG) endometroidních a non-endometroidních karcinomů (serózní, clear cell, nediferencovaný, karcinosarkom, mesonephric-like, mucinózní gastrointestinální typ). HG endometroidní karcinom (grade 3) je klinicky, molekulárně a prognosticky heterogenní onemocnění, a proto tento typ nádoru nejvíce profituje z molekulární klasifikace pro stanovení prognózy a managementu léčby [22]. Bez molekulární klasifikace nelze HG endometroidní karcinom endometria stratifikovat do správné rizikové skupiny.

Molekulární testování je v této skupině schopné definovat pacientky s vynikající prognózou (POLEmut) od skupiny se špatnou prognózou (p53abn). Karcinomy endometria s MMRd nebo nespecifickým molekulárním profilem (NSMP) mají středně závažnou prognózu. Navíc průkaz MMRd představuje u pokročilých nádorů prediktor imunoterapie check-point inhibitory. Testování MMR je důležité také s ohledem na roli ve screeningu Lynchova syndromu [14]. Pokud není molekulární klasifikace známa, jsou HG endometroidní karcinomy zařazeny do stejného stadia vysoce rizikových nádorů a pacientky jsou indikovány k následné terapii. Naopak pacientky s karcinomy spadající do skupiny POLEmut mají nezanedbatelný prospěch z redukce pooperační adjuvantní terapie ve smyslu eliminace nežádoucích účinků radioterapie při zachování stejné prognózy [7,8,12,13]. Naproti tomu p53abn má výrazně horší prognózu a extenzivní adjuvantní terapie může být pří-

nosem. Pokud není molekulární testace k dispozici, mělo by být stadium přiřazeno podle tradičních histopatologických kritérií (histopatologický typ, grade, hloubka myometrální invaze, přítomnost LVSI), která zůstávají důležitými prognostickými parametry [7,13]. Při průkazu MMRd nebo NSMP se stadium nemění. Důvody pro definice nových podstadií ve stadiu I vycházejí ze současných poznatků. Karcinomy endometria omezené na endometriální polypy nebo endometrium jsou spojeny s dobrou prognózou včetně agresivních histopatologických typů [7,23]. Na druhou stranu se u významné části ($\geq 40\%$) agresivních (zejména serózních) karcinomů, kde se předpokládá, že jsou ve stadiu IC (omezeny na polyp nebo endometrium), při důkladném stagingu zjistí okultní postižení lymfatických uzlin nebo peritonea, a proto se ve skutečnosti jedná o onemocnění ve stadiu III [7,24].

Vyjádření exprese LVSI hraje v prognóze nádoru významnou roli, a proto bylo do stagingu implementováno. Neprítomnost nebo výskyt pouze fokální LVSI jsou u dobře diferencovaného endometroidního karcinomu omezeného na dělohu spojeny s velmi dobrou prognózou na rozdíl od přítomnosti masivní LVSI [7,25,26]. Kritéria pro LVSI se řídí pravidly WHO [22]. Exprese LVSI by tedy měla spadat do jedné z následujících tří kategorií:

- negativní LVSI (bez postižení cév);
- fokální LVSI (postižení < 5 cév);
- masivní LVSI (postižení ≥ 5 cév).

Dobře diferencované neagresivní endometroidní karcinomy mají dobrou prognózu i v případě postižení jednoho ovaria [7,27] nebo v případě hluboké invaze do myometria, pokud není přítomna masivní LVSI [7,25,26,28]. U pacientek s postižením endometria i ovaria byl v minulosti kladen velký důraz na rozlišení mezi metastázami a dvěma synchronními primárními karcinomy endometria a ovaria. V případě vysoce rizikových karcinomů endometria je postižení

vaječníků téměř vždy kategorizováno jako metastatické [7]. Nicméně u low-risk (LR) endometroidních karcinomů je situace složitá. Recentní molekulární studie prokázaly, že původ endometriálního a ovariálního karcinomu je u těchto tumorů v naprosté většině případů ze stejné klonální buněčné linie, což naznačuje, že se primární tumor z endometria sekundárně šíří na ovaria [7,29]. Podle WHO klasifikace z roku 2020 [30] a také podle doporučení ESGO-ESTRO-ESP se doporučuje konzervativní postup bez adjuvantní terapie pro pacientky se synchronním LR karcinomem endometria a ovaria, neboť prognóza je u těchto případů velmi dobrá [7,13,31]. Nový revidovaný FIGO staging karcinomu endometria respektuje tento postoj a zavádí kategorii stadia IA3 u LG endometroidních karcinomů, pokud jsou splněna následující kritéria:

1. není přítomna hluboká myometriální invaze $< 50\%$;
2. není přítomna masivní LVSI;
3. nejsou přítomny jiné metastázy;
4. nádor je omezený pouze na jeden vaječník a není přítomna invaze/porušení pouzdra (ekvivalent pT1a).

Případy, které nesplňují tato kritéria, by měly být klasifikovány jako stadium IIIA1 (metastáza karcinomu endometria do vaječníků).

Nádorové postižení vejcovodu se automaticky řadí do stadia IIIA1. Postižení mukózy vejcovodu u karcinomu endometria má nejasný prognostický význam, neexistují žádné silné vědecké důkazy. Mělo by se vždy odlišit postižení vejcovodů u serózního karcinomu od paralelní přítomnosti primárního serózního intraepiteliálního karcinomu vejcovodu (STIC). Patologové by měli být pečliví při rozlišování metastázy serózního karcinomu v tubě od duplicitního nezávislého STIC. V těchto případech je vhodné vyšetřit tuby histologicky podle protokolu SEE-FIM [7] a také imunohistochemicky. Přítomnost intraluminálních volných fragmentů tumoru v tubě

je kontroverzní a není rozhodující pro stanovení stadia. Totéž platí pro pozitivní cytologii z laváže [7].

Mezinárodní retrospektivní studie ze tří akreditovaných onkogynekologických center v Rakousku a Itálii retrospektivně srovnávala 519 pacientek s karcinomem endometria podle stagingových systémů FIGO 2008 a 2023 [32]. Obě skupiny byly porovnávány ve smyslu prognostické přesnosti na základě 5letého období bez progresse nemoci (PFS – progression-free survival) a celkového přežití (OS – overall survival). Ke změně (pod)stadia došlo u 143 (27,6 %) pacientek, z toho celkem 123 (23,7 %) pacientkám bylo přiřazeno vyšší stadium a ostatním 20 (3,9 %) nižší stadium. Kohorta ve stadiu I podle FIGO 2023 vykazovala výrazně vyšší 5letý PFS ve srovnání s FIGO 2008 (93,0 vs. 87,4 %). U onemocnění stadia II byla 5letá míra PFS podobná v obou skupinách (70,2 vs. 71,2 %). Dvě nová molekulárně definovaná podstadia IAm_{POLEmut} a IICm_{p53abn} podle 2023 FIGO vykazovaly zcela odlišné onkologické výsledky. Všechny aplikované statistické testy potvrdily přesnější predikci PFS a OS pomocí stagingového systému FIGO 2023 ve srovnání s FIGO 2009 [32].

Velký význam některých imunohistochemických markerů pro prognózu pacientek s karcinomem endometria potvrdila i prospektivní studie z brněnského onkogynekologického centra [33]. Autoři v rámci předoperační stratifikace pacientek s nízkým nebo vysokým rizikem hodnotili mimo standardní kritéria (věk, stadium, histologický typ, grade, lymfovaskulární invaze) také význam přítomnosti některých imunohistochemických biomarkerů (L1CAM, ER, PR a p53). Celkem bylo zařazeno 132 pacientek. Když byly do diagnostického modelu zahrnuty imunohistochemické markery, významně se zlepšila senzitivita pro stanovení skupiny s vysokým rizikem (48,4 vs. 75,8 %; $p < 0,001$) se statisticky nevýznamným poklesem specifity na 80 % ($p = 0,238$). Pozitivní prediktivní

hodnota (PPV) byla pro obě metody podobná, zatímco negativní prediktivní hodnota (NPV, tj. pravděpodobnost extrémně nízkého rizika v negativních testovacích případech) se statisticky signifikantně zlepšila (66,0 vs. 78,9 %; $p < 0,001$) [33].

Existují obavy, že molekulární testování, které přináší zásadní změny do diagnosticko-léčebného algoritmu, kvůli své komplexnosti oddálí zahájení léčebného procesu. Výsledky observační studie z onkogynekologického centra FN Brno tyto obavy nepotvrdily. Do své analýzy zařadili od května 2021 do května 2022 celkem 85 pacientek s nově diagnostikovaným karcinomem endometria. V rámci standardního histopatologického vyšetření byl u všech pacientek imunohistochemicky stanoven status proteinů p53 a MMR. U tumorů nesplňujících klinická kritéria pro nízké riziko a vždy při průkazu MMRd nebo p53abn bylo provedeno také molekulárně genetické testování genu *POLE*. Všem pacientkám s MMRd tumory a/nebo pozitivní rodinnou anamnézou byla doporučena genetická konzultace. Z 18 geneticky testovaných pacientek byla u 4 (22 %) prokázána hereditární forma onemocnění. Medián doby od operace po projednání na multioborovém onkogynekologickém týmu byl 21 (8–36) dní. Celkem 76 (90 %) pacientek absolvovalo komplexní doporučenou léčbu. Závěrem autoři konstatují, že molekulární testování je u všech pacientek s karcinomem endometria v běžné praxi proveditelné a neprodlužuje dobu nutnou pro rozhodnutí o adjuvantní terapii [34].

Optimální by bylo testování všech karcinomů endometria. V současné době však molekulární testování nemá stejný klinický význam pro všechny rizikové skupiny. Každý případ je nutné posuzovat individuálně. Podle společného doporučení českých odborných společností se molekulární vyšetření provádí vždy na žádost klinika z komplexního onkologického centra (KOC) či onkogynekologického centra a doporučuje se

testovat až po vyšetření definitivního resekátu, nikoli hned v rámci odběru biopsie (materiál z diagnostického odběru však může být také použit) [14]. Předpokládá se využití molekulárního testování pro stanovení rizika nemoci v případech fertilitu zachovávajících postupů, které je možno zvažovat u mladých žen s karcinomem endometria splňujících předepsaná kritéria [35].

Závěr

Nový stagingový systém FIGO 2023 je strukturován tak, aby zahrnul jak standardní histopatologické parametry, tak i molekulární prognostické faktory ovlivňující chování zhoubných nádorů endometria. Účelem stagingového systému je poskytnout klasifikaci šíření tumoru, aby jednotlivým stadiím odpovídaly určité modalitě terapie s konkrétní prognózou onemocnění. Operační léčba je v ČR centralizována v onkogynekologických centrech. Tato centra by měla disponovat možnostmi adekvátního histopatologického zpracování operačních preparátů vč. molekulárního testování a vyšetření sentinelových uzlin ultrastagingem. Chirurgická léčba s detekcí sentinelové uzliny je v současnosti standardem u všech rizikových skupin. Lze předpokládat, že aktuální stagingový FIGO 2023 systém bude na základě výsledků prospektivně prováděných studií dále revidován. Doufejme, že kromě dalšího zpřesnění prognózy jednotlivých stadií dojde i k jeho zjednodušení pro klinickou praxi.

Literatura

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: results of the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015; 51(15): 191–205. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.022.
3. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Masarykova univerzita. 2007 [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.

4. Presl J, Vaněček T, Michal M et al. Molekulární klasifikace endometriálních karcinomů převedená do praxe. *Ceska Gynekol* 2021; 86(4): 258–262. doi: 10.48095/cccg2021258.
5. Vinklerová P, Felsinger M, Frydová S et al. Je nálezh hyperplazie či polypu děložní dutiny automatickou indikací k biopsii? *Ceska Gynekol* 2020; 85(2): 84–93.
6. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497(7447): 67–73. doi: 10.1038/nature12113.
7. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet* 2023; 162(2): 383–394. doi: 10.1002/ijgo.14923.
8. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2020; 38(29): 3388–3397. doi: 10.1200/JCO.20.00549.
9. Piulats JM, Guerra E, Gil-Martín M et al. Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2017; 145(1): 200–207. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.12.015.
10. Talhouk A, McConechy MK, Leung S et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 2015; 113(2): 299–310. doi: 10.1038/bjc.2015.190.
11. Talhouk A, McConechy MK, Leung S et al. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* 2017; 123(5): 802–813. doi: 10.1002/cncr.30496.
12. Stelloo E, Nout RA, Osse EM et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res* 2016; 22(16): 4215–4224. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2878.
13. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31(1): 12–39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.
14. Dunder P, Cibula D, Doležel M et al. Molekulární testování u karcinomu endometria – společné doporučení ČOS, onkogynekologické sekce ČGPS, SROBF a SČP ČLS JEP. *Ceska Gynekol* 2021; 86(4): 264–272. doi: 10.48095/cccg2021264.
15. Kommos S, McConechy MK, Kommos F et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol* 2018; 29(5): 1180–1188. doi: 10.1093/annonc/mdy058.
16. Horeweg N, de Bruyn M, Nout RA et al. Prognostic integrated image-based immune and molecular profiling in early-stage endometrial cancer. *Cancer Immunol Res* 2020; 8(12): 1508–1519. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0149.
17. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol*

- col Obstet 2009; 105(2): 109. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.02.010.
- 18.** Sehnal B, Driák D, Kmoníčková E et al. Současná klasifikace zhoubných nádorů v onkogynekologii – část II. Ceska Gynekol 2011; 76(5): 360–366.
- 19.** Mueller JJ, Pedra Nobre S, Braxton K et al. Incidence of pelvic lymph node metastasis using modern FIGO staging and sentinel lymph node mapping with ultrastaging in surgically staged patients with endometrioid and serous endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 2020; 157(3): 619–623. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.03.025.
- 20.** Vinklerová P, Minář L, Weinberger V et al. Změna trendu operační léčby a stágingu lymfatických uzlin u karcinomu endometria – výsledky Onkogynekologického centra Gynekologicko-porodnické kliniky FN Brno a LF MU v letech 2012–2021. Ceska Gynekol 2022; 87(5): 308–316. doi: 10.48095/cccg2022308.
- 21.** Burg L, Timmermans M, van der Aa M et al. Incidence and predictors of peritoneal metastases of gynecological origin: a population-based study in the Netherlands. J Gynecol Oncol 2020; 31(5): e58. doi: 10.3802/jgo.2020.31.e58.
- 22.** Bosse T, Nout RA, McAlpine JN et al. Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups. Am J Surg Pathol 2018; 42(5): 561–568. doi: 10.1097/PAS.0000000000001020.
- 23.** Assem H, Rottmann D, Finkelstein A et al. Minimal uterine serous carcinoma and endometrial polyp: a close clinicopathological relationship. Hum Pathol 2021; 118: 1–8. doi: 10.1016/j.humpath.2021.09.001.
- 24.** Xu H, Cui SS, Ran L et al. Incidence of omental metastasis in uterine serous carcinoma: a systematic review and meta-analysis. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2022; 51(6): 102395. doi: 10.1016/j.jogoh.2022.102395.
- 25.** Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer – a pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. Eur J Cancer 2015; 51(13): 1742–1750. doi: 10.1016/j.ejca.2015.05.015.
- 26.** Tortorella L, Restaino S, Zannoni GF et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) as predictor of distant relapse and poor prognosis in low-risk early-stage endometrial cancer. J Gynecol Oncol 2021; 32(2): e11. doi: 10.3802/jgo.2021.32.e11.
- 27.** Zhan X, Li L, Wu M et al. The prognosis of stage IA synchronous endometrial endometrioid and ovarian carcinomas. Arch Gynecol Obstet 2019; 300(4): 1045–1052. doi: 10.1007/s00404-019-05288-5.
- 28.** Veade AE, Foote J, Ehrisman J et al. Associations between lymphovascular space invasion, nodal recurrence, and survival in patients with surgical stage I endometrioid endometrial adenocarcinoma. World J Surg Oncol 2019; 17(1): 80. doi: 10.1186/s12957-019-1620-x.
- 29.** Anglesio MS, Wang YK, Maassen M et al. Synchronous endometrial and ovarian carcinomas: Evidence of clonality. J Natl Cancer Inst 2016; 108(6): djv428. doi: 10.1093/jnci/djv428.
- 30.** WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2020.
- 31.** Turashvili G, Gómez-Hidalgo NR, Flynn J et al. Risk-based stratification of carcinomas concurrently involving the endometrium and ovary. Gynecol Oncol 2019; 152(1): 38–45. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.10.033.
- 32.** Schwameis R, Fanfani F, Ebner C et al. Verification of the prognostic precision of the new 2023 FIGO staging system in endometrial cancer patients – an international pooled analysis of three ESGO accredited centres. Eur J Cancer 2023; 193: 113317. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113317.
- 33.** Weinberger V, Bednarikova M, Hausnerova J et al. A novel approach to preoperative risk stratification in endometrial C cancer: the added value of immunohistochemical markers. Front Oncol 2019; 9: 265. doi: 10.3389/fonc.2019.00265.
- 34.** Bednaříková M, Hausnerová J, Minář L et al. Molekulární testování karcinomu endometria – analýza prvních zkušeností z klinické praxe. Klin Onkol 2023; 36(3): 215–223. doi: 10.48095/ccco2023215.
- 35.** Hejl Z, Hanáček J, Pilka R. Fertilitu zachovávací postupy u mladých žen s karcinomem endometria. Ceska Gynekol 2022; 87(3): 202–205. doi: 10.48095/cccg2022202.

ORCID autorů

M. Hruđa 0000-0002-7606-5164
 B. Sehnal 0000-0003-2622-2181
 M. J. Halaška 0000-0001-6055-2569
 J. Droženová 0009-0005-5695-1221
 H. Robová 0000-0002-6136-7602
 T. Pichlík 0000-0001-6732-1421
 L. Rob 0000-0003-3770-651X

Doručeno/Submitted: 31. 12. 2023

Přijato/Accepted: 16. 1. 2024

*as. MUDr. Martin Hruđa, Ph.D.
 Gynekologicko-porodnická klinika
 3. LF UK FNKV
 Šrobárova 1150/50
 100 34 Praha 10
 martin.hruda@fnkv.cz*

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

Dedikace: Práce byla podpořena programem Cooperatio, č. 207035, 3. LF UK a FNKV Praha.

Dedication: The work was supported by the Cooperatio program, No. 207035, 3. LF UK and FNKV Prague.