

Staging karcinomu endometria FIGO 2023 a jeho význam pro klinickou praxi

Staging for endometrial carcinoma FIGO 2023 and its relevance for clinical practice

Sehnal B.¹, Kubecová M.², Hruđa M.¹, Droženová J.³, Halaška J. M.¹, Havlík J.², Robová H.¹, Pichlík T.¹, Grafnetter Regináčová K.², Rob L.¹

¹ Onkogynékológické centrum, Gynékológicko-porodnická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

² Komplexní onkologické centrum, Onkologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

³ Ústav patologie 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn

Východiska: Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique – FIGO) představila v červnu 2023 nový stagingový systém karcinomu endometria FIGO 2023. **Cíl:** Nový stagingový systém se výrazně liší od předchozích verzí a představuje významný odklon od tradičních stagingových systémů jiných gynekologických karcinomů, protože do definice jednotlivých stadií mimo tradičně anatomického rozsahu tumoru zahrnul i molekulární profil nádoru a další histopatologické parametry – histologický typ nádoru, grade nádoru a přítomnost podstatné lymfovaskulární invaze. Nový systém definuje zcela odlišně stadia I a II a také rozšiřuje definici stadií III a IV, což umožňuje zohlednit různé typy šíření nádoru mimo dělohu. Zavedení molekulární testace je hlavní změnou v novém stagingovém systému. Při průkazu některých molekulárních markerů se zcela mění stadium I nebo II. Stagingový systém FIGO 2023 zahrnutím těchto neanatomických parametrů zvyšuje přesnost prognózy pacientky v konkrétním stadiu s lepší možností individualizované léčby, vč. využití imunoterapie. Dalším cílem bylo co nejvíce synchronizovat staging s doporučenými postupy tří odborných společností: Evropské společnosti gynekologické onkologie (ESGO), Evropské společnosti pro radioterapii a onkologii (ESTRO) a Evropské společnosti patologie (ESP). Stagingový systém pro karcinosarkom zůstává identický se stagingovým systémem pro karcinom endometria. **Závěr:** Článek předkládá celkový přehled nového stagingového systému karcinomu endometria FIGO 2023 a diskutuje jeho výhody a nevýhody pro klinickou praxi.

Klíčová slova

staging – stagingový systém FIGO 2023 – karcinom endometria – molekulární klasifikace

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

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

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

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Borek Sehna, Ph.D.

Gynékológicko-porodnická klinika
FN Královské Vinohrady
Šrobárova 1150/50
100 34 Praha 10
e-mail: boreksehna@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 4. 2024

Přijato/Accepted: 7. 6. 2024

doi: 10.48095/ccko2024250

Summary

Background: International Federation of Gynaecology and Obstetrics (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique – FIGO) introduced a new staging system for endometrial carcinoma – FIGO 2023 – in June 2023. **Objective:** The new staging system differs significantly from previous versions. The new system represents a significant departure from the traditional staging systems for other gynaecological cancers, as the definition of individual stages includes not only the traditional anatomical extent of the tumour, but also the molecular profile of the tumour and other histopathological parameters – histological type of tumour, tumour grade and the presence of substantial lymphovascular invasion. The new system defines stages I and II in a completely different way and expands the definition of stages III and IV, allowing for different types of tumour spread outside the uterus. The introduction of molecular testing is the main change in the new staging system. When certain molecular markers are detected, stage I or II is completely changed. By including these non-anatomical parameters, the FIGO 2023 staging system improves the accuracy of a patient's prognosis at a specific stage with better options for individualized treatment, including the use of immunotherapy. Another goal was to synchronise staging as much as possible with the recommendations of three professional societies: the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) and the European Society of Pathology (ESP). The staging system for carcinosarcoma remains identical to the staging system for endometrial cancer. **Conclusion:** This article presents an overview of the new FIGO 2023 endometrial cancer staging system and discusses its advantages and disadvantages for clinical practice.

Key words

staging – FIGO 2023 staging system – endometrial cancer – molecular classification

Úvod

Karcinom endometria je nejběžnějším gynekologickým karcinomem v Evropě a celosvětově šestou nejčastější malignitou u žen s kontinuálním vzestupem incidence [1]. ČR patří mezi státy s nejvyšší incidencí, která se v posledních 15 letech pohybuje v rozmezí 34–37 nových případů na 100 000 žen (1 800–2 000 nových případů za rok). Vrcholu incidence 37,1/100 000 bylo v ČR dosaženo v roce 2019, od té doby je zaznamenán mírný pokles [2]. Poslední data z roku 2021 uvádí incidenci 33,9 nových případů na 100 000 žen, což odpovídá poklesu o 200 případů [2]. Celoživotní riziko karcinomu endometria se blíží 3 %, u pacientek s Lynchovým syndromem dokonce 40–60 % [3]. V červnu 2023 Komise pro ženské malignity (Women's Cancer Committee) Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique – FIGO) oficiálně představila nový aktualizovaný stagingový systém pro karcinom endometria, který nahradil poslední verzi z roku 2008 (tab. 1) [4,5]. Nový stagingový systém se výrazně liší od předchozích verzí, protože do definice jednotlivých stadií mimo tradičně anatomického rozsahu tumoru zahrnul i další histopatologické parametry a molekulární profil nádoru. Stagingový systém pro carcinosarkom zůstává identický se stagingovým systémem pro karcinom endometria. Vzhledem k časně symptomatologii jsou téměř dvě třetiny pacientek s kar-

cinomem endometria diagnostikovány v časných stadiích s možností primární chirurgické léčby a relativně malá část pacientek je poté indikována k adjuvantní terapii, někdy pouze na základě výsledků molekulární testace [2,6–8].

Stagingový systém FIGO 2023

Stadium I

Stadium IA, které bylo původně vyčleněno pro nádory s invazí do méně než poloviny myometria kteréhokoliv histologického typu, nyní zahrnuje karcinomy endometria pouze neagresivního histologického typu, tj. low-grade (grade 1 a 2) endometroidní karcinomy bez průkazu podstatné lymfangioinvasze (lymphovascular space invasion – LVSI), přičemž není přítomna žádná LVSI nebo je podle definice Světové zdravotnické organizace (World Health Organization – WHO) pouze fokální. Stadium IA se dělí na další tři podstadia: IA1 – neagresivní histologický typ bez invaze do myometria; IA2 – neagresivní histologický typ s invazí do méně než poloviny myometria; IA3 – neagresivní histologický typ s invazí do méně než poloviny myometria se současným postižením jednoho vaječníku a dalšími podmínkami (nepřítomnost podstatné LVSI, nepřítomnost dalších metastáz, bez invaze či ruptury kapsuly vaječníku). Nádory zařazené do stadia IB jsou neagresivní histologické typy bez průkazu podstatné lymfangioinvasze s invazí do poloviny nebo více myometria. Stadium IC je vyhrazeno pouze pro nádory omezené na polyp

nebo na endometrium, tzn. bez prorůstání do myometria agresivních histologických typů, tzn. high-grade (grade 3) endometroidní a non-endometroidní karcinomy (serózní, clear cell, nediferencovaný, carcinosarkom, mesonephric-like, mucinózní gastrointestinální typ).

Stadium II

Stadium II původně zahrnovalo všechny karcinomy endometria s infiltrací do stromatu děložního hrdla, nyní musí být splněna alespoň jedna ze tří podmínek: invaze do stromatu děložního hrdla bez extrauterinního šíření nebo přítomnost podstatné LVSI u neagresivního histologického typu nebo agresivní histologický typ s invazí do myometria. Díky těmto změnám se počet pacientek s karcinomem endometria ve stadiu II významně zvýší. Stadium IIA nově zahrnuje nádory s neagresivním histotypem bez podstatné LVSI, které infiltrují stroma děložního hrdla. Stadium IIB nyní představují případy s neagresivním histotypem, ale s přítomností podstatné LVSI bez nebo s infiltrací jakékoliv hloubky do myometria a/nebo s infiltrací do stromatu hrdla (neagresivní histotyp bez podstatné LVSI a bez invaze do myometria odpovídá stadiu IA, s invazí do myometria stadiu IB a s invazí do stromatu hrdla stadiu IIA). Stadium IIC je vyhrazeno pro agresivní histologické typy s infiltrací do myometria a/nebo do stromatu hrdla (agresivní histotyp bez invaze do myometria odpovídá stadiu IC).

Tab 1. Staging karcinomu endometria. Nová stadia vytvořená na základě výsledku molekulární testace jsou zvýrazněna.

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 vaječník ¹
IA	nádor omezen na endometrium nebo postihuje < 50 % myometria	IA	nádor omezený na endometrium NEBO neagresivní histologický typ (tj. low-grade endometrioidní karcinom 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	low-grade endometrioidní karcinom omezený na dělohu a jeden vaječník ¹
		IAm_{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 ²
		IC	agresivní histologické typy ³ omezené na polyp nebo na endometrium
II	invaze do stromatu hrdla, ale nešíří se mimo dělohu (invaze do endocervikálních žlázek se hodnotí jako stadium I)	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 ² u neagresivních histologických typů
		IIC	agresivní histologický typ ³ s invazí do myometria
		IICm_{p53abn}	karcinom s p53abn agresivního histologického typu bez ohledu na status LVSI omezený na děložní tělo nebo infiltrující stroma děložního hrdla
		IIC2m_{p53abn}	low-grade endometrioidní karcinom s p53abn bez ohledu na status LVSI omezený na děložní tělo nebo infiltrující stroma děložního hrdla
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) ¹
		IIIA2	postižení děložní subserózy nebo šíření přes děložní serózu
IIIB	postižení pochvy a/nebo parametrií přímým prorůstáním nebo metastázami	IIIB	metastáza nebo přímé šíření do pochvy a/nebo do parametrií nebo na peritoneum pánve
		IIIB1	metastáza nebo přímé šíření do pochvy a/nebo do parametrií
		IIIB2	metastáza nebo přímé šíření na peritoneum pánve

¹ Low-grade endometrioidní karcinom (grade 1 a 2) s postižením endometria a jednoho vaječníku má velmi dobrou prognózu a žádná adjuvantní léčba se nedoporučuje, pokud jsou splněna všechna dále uvedená kritéria: i) není přítomna hluboká myometriální invaze (max. < 50 % stěny dělohy); ii) není přítomna podstatná LVSI; iii) nejsou přítomny další metastázy; iv) nádor omezený na jeden vaječník bez známek invaze a prasknutí pouzdra (ekvivalentní pT1a). ² LVSI podle definice Světové zdravotnické organizace 2021: významná LVSI odpovídá ≥ 5 postižených cév. ³ Non-endometrioidní (serózní, clear cell, mesonephric-like, mucinózní gastrointestinální typ, nediferencovaný, karcinosarkom) + high-grade (grade 3) endometrioidní karcinom; jedná se o prognosticky, klinicky a molekulárně heterogenní skupinu. ⁴ Mikrometastázy jsou považovány za metastatické postižení (pN1 [mi]). Prognostický význam izolovaných nádorových buněk (ITC) je nejasný. Přítomnost ITC by měla být zdokumentována a je považována za pN0(i+). Makrometastáza znamená postižení lymfatické uzliny velikosti > 2 mm, mikrometastáza velikosti 0,2–2 mm a/nebo počet > 200 postižených buněk a ITC jsou velikosti ≤ 0,2 mm a počtu ≤ 200 postižených buněk [21].

FIGO – Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví, LVSI – lymfangioinvaze

Tab 1 – pokračování. Staging karcinomu endometria. Nová stadia vytvořená na základě výsledku molekulární testace jsou zvýrazněna.

FIGO 2008	Definice stadií FIGO 2008	FIGO 2023	Definice stadií FIGO 2023
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 ⁴
		IIIC1ii	makrometastázy ⁴
IIIC2	metastázy do paraaortálních (suprapelvicálních) lymfatických uzlin (do úrovně odstupu renálních cév)	IIIC2	metastázy do paraaortálních (suprapelvicálních) lymfatických uzlin do úrovně renálních cév
		IIIC2i	mikrometastázy ⁴
		IIIC2ii	makrometastázy ⁴
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 Low-grade endometroidní karcinom (grade 1 a 2) s postižením endometria a jednoho vaječníku má velmi dobrou prognózu a žádná adjuvantní léčba se nedoporučuje, pokud jsou splněna všechna dále uvedená kritéria: i) není přítomna hluboká myometriální invaze (max. < 50 % stěny dělohy); ii) není přítomna podstatná LVSI; iii) nejsou přítomny další metastázy; iv) nádor omezený na jeden vaječník bez známek invaze a prasknutí pouzdra (ekvivalentní pT1a). ² LVSI podle definice Světové zdravotnické organizace 2021: významná LVSI odpovídá ≥ 5 postižených cév. ³ Non-endometroidní (serózní, clear cell, mesonephric-like, mucinózní gastrointestinální typ, nediferencovaný, karcinosarkom) + high-grade (grade 3) endometroidní karcinom; jedná se o prognosticky, klinicky a molekulárně heterogenní skupinu. ⁴ Mikrometastázy jsou považovány za metastatické postižení (pN1[mi]). Prognostický význam izolovaných nádorových buněk (ITC) je nejasný. Přítomnost ITC by měla být zdokumentována a je považována za pN0(i+). Makrometastáza znamená postižení lymfatické uzliny velikosti > 2 mm, mikrometastáza velikosti 0,2–2mm a/nebo počet > 200 postižených buněk a ITC jsou velikosti ≤ 0,2 mm a počtu ≤ 200 postižených buněk [21].

FIGO – Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví, LVSI – lymfangioinvaze

Stadium III

Základní definice stadia III zůstala beze změny: lokální a/nebo regionální šíření nádoru jakéhokoliv histologického typu. Stadium IIIA nově rozlišuje mezi infiltrací adnex (IIIA1) a děložní serózy (IIIA2). Stadium IIIB1 udává postižení pochvy a/nebo parametrií, což odpovídá předchozímu stadiu IIIB. Postižení pánevní pobřišnice je nyní klasifikováno jako IIIB2 (předchozí 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 [4,9], protože na rozdíl od karcinomu endometria ve stadiu IV jsou většinou indikovány k primární operační léčbě. Stadium

IIIC s identickou definicí pro staging FIGO 2008 i FIGO 2023 (metastáza do pánevních a/nebo paraaortálních lymfatických uzlin do úrovně odstupu renálních cév) nově rozlišuje mikrometastázy (IIIC1i, IIIC2i) a makrometastázy (IIIC1ii, IIIC2ii) do lymfatických uzlin. Změna vyjadřuje lepší prognózu u pacientek s mikrometastázami do lymfatických uzlin [4,7,10]. Průkaz izolovaných nádorových buněk se nepovažuje za metastázu (pN0(i+)). Postižení lymfatických uzlin nad úroveň odstupu renálních cév se řadí do stadia IV identicky s klasifikací FIGO 2008.

Stadium IV

Základní definice stadia IV se nemění (postižení sliznice močového mě-

chýře a/nebo střeva nebo vzdálené metastázy), bylo ale přidáno další podstadium pro pacientky s peritoneálními metastázami nad úrovní pánve (stadium IVB), pacientky s peritoneálním postižením v oblasti pánve patří nově do stadia IIIB2 (viz stadium III). Stadium IVC znamená přítomnost vzdálených metastáz (tzn. do lymfatických uzlin nad úrovní odstupu renálních cév nebo do jakýchkoli extraabdominálních lymfatických uzlin, do plic, jater, mozku nebo kostí).

Staging FIGO 2023 s molekulární klasifikací

Molekulární testace umožňuje klasifikovat karcinom endometria do čtyř prognostických skupin: POLEmut, MMRd,

NSMP a p53abn [3,4,7,11]. Pro správné vyhodnocení výsledků se provádí na doporučení The Cancer Genome Atlas (TCGA) relativně jednoduchá testace pomocí tří imunohistochemických markerů (p53, MSH6 a PMS2) a jednoho molekulárního testu (analýza patogenních mutací *POLE*) [12,13–15]. Stadium I a II se mění při průkazu POLEmut (IAM_{POLEmut}) nebo p53abn (IICm_{p53abn}), při průkazu MMRd nebo NSMP se FIGO stadium nemění (tab. 1). Stadia III a IV zůstávají zachována při průkazu kteréhokoliv markeru molekulární testace, ale výsledek molekulární klasifikace by měl být vždy do stadia zaznamenán pro účely sběru a vyhodnocování dat (např. IA3m_{MMRd}, IIBm_{NSMP}, IIIA2m_{POLEmut}, IVCm_{p53abn} apod.). Pokud bylo molekulární testování provedeno s negativním výsledkem, označení stadia se doplní ze stejného důvodu pouze písmenem „m“ (např. IA3m nebo IVCm). Pokud není molekulární testace k dispozici, stadium by mělo být přiřazeno podle tradičních histopatologických kritérií (histopatologický typ, grade, hloubka myometriální invaze, přítomnost LVSI), která zůstávají důležitými prognostickými parametry k indikaci adjuvantní terapie [4,7].

POLEmut (inaktivace DNA polymerázy ε POLE)

Typický je velký počet somatických mutací (tzv. ultramutované endometriální karcinomy). Přestože se většinou jedná o morfologicky vysoce maligní nádory (grade 3), mají vynikající prognózu s dlouhodobým přežitím dosahujícím bez adjuvantní terapie 98–100 % [3,13]. Naopak radioterapie a chemoterapie nemá na tyto nádory prakticky žádný léčebný efekt, ale dobře reagují na imunoterapii [3]. Zastoupení této skupiny v karcinomech endometria se pohybuje v rozmezí 6–12 % [3,12,13,15]. Nádory podle anatomického rozsahu nemoci ve stadiu I a II (omezený na dělohu, tzn. infiltrace do myometria a/nebo do stromatu děložního hrdla) se nově při průkazu mutace *POLE* bez ohledu na přítomnost LVSI nebo histologický typ klasifikují jako stadium IAM_{POLEmut} (tab. 1).

MMRd (mismatch repair deficientní)

Zahrnuje karcinomy s mikrosatelitní nestabilitou s vysokým počtem mu-

tací (tzv. hypermutované endometriální karcinomy). Jejich prognóza se udává jako intermediální, i když jsou často vysoce maligní [3,13]. Další zpřesnění prognózy se odvíjí od stanovení stadia nemoci, grade nádoru, závažnosti LVSI, exprese estrogenových a progesteronových receptorů, neboť v této skupině mohou být i nádory s histologicky nepříznivou prognózou. Část těchto nádorů, které jsou velmi citlivé na imunoterapii, je diagnostikována u pacientek s Lynchovým syndromem. Zastoupení těchto karcinomů se odhaduje na 30–35 % [3,12,13,15]. Průkaz MMRd stadium nemění.

NSMP (nespecifický molekulární profil)

Tyto endometriální karcinomy s nespecifickým molekulárním profilem (non-specific molecular profile) 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. Tato skupina je největší (30–60 %), geneticky velmi heterogenní a výhledově bude nejspíše dále rozčleněna [3,12–15]. Průkaz NSMP také nemění FIGO stadium.

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 % světlobuněčných karcinomů a některé vysoce maligní endometrioidní karcinomy. Prognóza je velmi nepříznivá [15]. Tyto nádory tvoří 12–25 % všech karcinomů endometria [3,12,13,15]. Všechny karcinomy endometria původně ve stadiu I nebo II s průkazem p53abn se v nové klasifikaci označují jako stadium IICm_{p53abn}.

Nádory ze skupiny p53abn posouvají pacientku do vysokého rizika, zatímco nádory s POLEmut do nízkého rizika. Přibližně 5 % všech endometriálních karcinomů ale vykazují více než jednu molekulární charakteristiku (např. POLEmut a p53abn nebo MMRd a p53abn). Imuno-

histochemická pozitivita abnormálního p53 není 100% průkazem mutace *TP53*. Je tedy nutné provést kompletní molekulární testování k vyloučení případů, u kterých je aberantní exprese p53 sekundárním projevem ultramutovaného stavu při mutaci *POLE* či v rámci mikrosatelitní nestability u MMRd. Prognóza těchto nádorů se pak odvíjí od mutace *POLE* nebo MMRd (mikrosatelitní nestability) a podle toho je i přiděleno příslušné stadium [11]. Pro nádory se společnou molekulární charakteristikou POLEmut a MMRd jsou údaje omezené a v těchto případech by měl být zvážen screening na Lynchův syndrom [14].

Význam stagingového systému FIGO 2023 pro klinickou praxi

Poslední změna stagingového systému karcinomu endometria byla orgány FIGO přijata v roce 2008, o dva roky později byly obdobné změny implementovány i do systému TNM [16,17]. Tradiční pojetí stagingového systému bylo založeno na popisu anatomického rozsahu onemocnění v době diagnózy na základě klinického, radiologického a popř. histopatologického vyšetření. Určení stadia je klíčovým a často nejsilnějším prognostickým faktorem pro konkrétního pacienta. Nový stagingový systém FIGO 2023 je prezentován jako pokus definovat jednotlivá stadia s přesnější prognózou zařazením dalších významných prognostických faktorů, které prosté anatomické šíření neumí definovat. Nový stagingový systém tak lépe definuje prognostické skupiny a usnadňuje management vhodné adjuvantní radiční a systémové terapie [4,5,7]. Tento koncept se zahrnutím histologickopatologických a molekulárních veličin se již uplatnil u stagingových systémů karcinomů prsu, hlavy a krku a prostaty [18]. Ukázkovým příkladem tohoto konceptu jsou společné doporučené postupy pro diagnostiku, léčbu a sledování pacientek s karcinomem endometria, které v roce 2021 vydaly tři evropské odborné společnosti; Evropská společnost pro gynekologickou onkologii (European Society of Gynaecological Oncology – ESGO), Evropská společnost pro radioterapii a onkologii (European Society for Radiotherapy and Oncology – ESTRO) a Evropská

patologická společnost (European Society of Pathology – ESP) [7,18]. Stagingový systém pro karcinom endometria FIGO 2023 vypracoval multidisciplinární mezinárodní tým za předsednictví profesorů Nicole Concin (ESGO), Carien L. Creutzberg (ESTRO) a Xavier Matias-Guiu (ESP) [4]. Autoři stagingového systému FIGO 2023 uvádějí, že jako předloha pro definici jednotlivých stadií byly použity právě guidelines ESGO/ESTRO/ESP z roku 2021, které rozdělují pacientky s karcinomem endometria do několika rizikových skupin (nízké, střední, středně vysoké a vysoké riziko). Tyto definice se liší, pokud je znám výsledek molekulární testace nádoru (tab. 2) [7].

Neoddiskutovatelným faktem zůstává, že výsledek molekulárního testování karcinomů endometria výrazně upřesní prognózu konkrétní pacientky v konkrétním stadiu [4,12,14,15]. Jedná se o nejzásadnější posun v diagnostice a léčbě karcinomů endometria za posledních 10 let [4]. Molekulární klasifikace má zvláště význam u agresivních histologických typů. High grade endometroidní karcinom nejvíce profituje z molekulární klasifikace pro stanovení prognózy a managementu léčby, protože se jedná o klinicky, molekulárně a prognosticky velmi heterogenní onemocnění [19]. Bez molekulární klasifikace nelze high grade endometroidní karcinom endometria stratifikovat do správné rizikové skupiny. Pacientky s karcinomem spadající do skupiny POLEmut mají nezanedbatelný prospěch z redukce pooperační adjuvantní radioterapie ve smyslu eliminace nežádoucích účinků při zachování stejné prognózy [4,7,13,15]. Naproti tomu průkaz p53abn má výrazně horší prognózu a extenzivní adjuvantní terapie může být přínosem. Průkaz MMRd zase představuje u pokročilých nádorů prediktor imunoterapie inhibítorem imunitního kontrolního bodu (immune checkpoint inhibitor – ICI). Dvě randomizované studie fáze III (ENGOT-en6/GOG-3031/RUBY a NRG-GY018/Keynote-868) prokázaly statisticky významné a bezprecedentní prodloužení období do recidivy (progression-free interval – PFS), pokud se u pacientek s MMRd v kombinaci se standardní chemoterapií (karboplatina/paklitaxel) podával také ICI.

V případě konkomitantní léčby ICI dostarlimabem byl poměr rizik (hazard ratio – HR) snížen na hodnotu 0,28 (95% CI 0,16–0,5) a v případě léčby pembrolizumabem dosáhl HR hodnoty 0,30 (95% CI 0,19–0,48) [4]. Testování MMR je důležité také s ohledem na roli ve screeningu Lynchova syndromu [11]. Využití molekulárního testování pravděpodobně najde uplatnění i pro stanovení rizika nemoci v případě fertilitu zachovávaných postupů u mladých žen s karcinomem endometria splňujících předepsaná kritéria [20].

Nicméně molekulární testování nemá stejný klinický význam pro všechny rizikové skupiny. U karcinomů endometria s nízkým rizikem nemusí být molekulární klasifikace vyžadována [7,14]. Podle společného doporučení českých odborných společností se molekulární vyšetření v ČR provádí vždy na žádost klinika z komplexního onkologického centra či onkogynekologického centra a doporučuje se testovat až po vyšetření definitivního resekátu, nikoliv hned v rámci odběru biopsie (materiál z diagnostického odběru však může být použit) [11].

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. Podle recentních studií je původ nízké rizikového endometriálního a ovariálního karcinomu v naprosté většině případů ze stejné klonální buněčné linie, což naznačuje, že se primární tumor z endometria sekundárně šíří na ovarium [4]. Podle WHO klasifikace z roku 2020 [21] a také podle ESGO/ESTRO/ESP guidelines [7] se doporučuje konzervativní postup bez adjuvantní terapie pro pacientky se synchronním vysoce rizikovým karcinomem endometria a ovaria, neboť prognóza je v těchto případech velmi dobrá [4,19,22]. Tyto pacientky se zařazují do nového stadia IA3 při splnění následujících kritérií: 1) není přítomna hluboká myometriální invaze < 50 %; 2) není přítomna podstatná 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). Oproti tomu nádorové postižení vejcovodu se automaticky řadí do stadia IIIA1. Přítomnost intraluminálních volných fragmentů tumoru v tubě je kontroverzní a není rozhodující pro stanovení stadia. Totéž platí pro pozitivní cytologii z laváže [4]. Tyto změny byly přijaty odbornou veřejností pozitivně [18].

Diskuze

Hlavním problémem systému FIGO 2023 je fakt, že je příliš odlišný a komplikovanější než předchozí verze, což významně znesnadňuje jeho širší přijetí v regionech s různou úrovní zdravotní péče. Začlenění výsledků molekulární testace nádorů do stagingu FIGO 2023 v podstatě vylučuje staging v oblastech s nedostatkem zdrojů. To zásadně zkomplikuje shromažďování zdravotnických dat pro klinické, epidemiologické a výzkumné účely vč. klinických studií. Stále je předmětem diskuze, zda by stadium nemoci mělo být pomocnou součástí při výpočtu stratifikace rizika pacienta nebo by dané stadium díky začlenění dalších prognostických parametrů mimo anatomický rozsah nádoru mělo vyjadřovat co nejpřesnější riziko konkrétního pacienta, tj. zda by stagingový systém měl být samotným určujícím modelem vyjadřujícím co nejpřesnější riziko. Nicméně fáze zpřesňování prognózy konkrétního stadia díky začlenění různých histopatologických a molekulárních proměnných výrazně komplikuje určení tohoto stadia. Proto zachování původní definice jednotlivých stadií na základě anatomického šíření se zdá být celosvětově lepším řešením. Náhlý přechod na stagingový systém FIGO 2023 v plném rozsahu, jak navrhuje FIGO, může paradoxně bránit pokroku směrem ke zpřesnění prognózy u jednotlivých stadií [18].

Zavedení molekulární testace je hlavní a nejkontroverznější změnou v novém stagingovém systému. Molekulární definice karcinomu endometria a její klinický význam se velmi rychle vyvíjí. Tyto změny způsobí, že současný stagingový systém FIGO 2023 se stane relativně rychle neaktuálním (zastaralým) [4]. Navíc existují některé další a dostupnější imunohistochemické markery (hlavně exprese estrogenových a progesterono-

Tab 2. Definice rizikových skupin podle doporučení ESGO-ESTRO-ESP [7].

Riziko	Molekulární testování neprovedeno	FIGO 2023	Známy výsledek molekulárního testování	FIGO 2023
nízké (low)	stadium IA (FIGO 2008) low-grade ¹ endometrioidní ca + negativní nebo fokální LVSI ²	IA1, IA2	stadia I–II: endometrioidní ca, průkaz POLEmut stadium IA (FIGO 2008): low grade ¹ endometrioidní ca + negativní nebo fokální LVSI ³ , průkaz MMRd/NSMP	IAm _{POLEmut} IA1m _{MMRd} IA1m _{NSMP} IA2m _{MMRd} IA2m _{NSMP}
střední (intermediate)	stadium IB (FIGO 2008) low-grade ¹ endometrioidní ca + negativní nebo fokální LVSI ³	IB	stadium IB (FIGO 2008): low-grade ¹ endometrioidní ca + negativní nebo fokální LVSI ³ , průkaz MMRd/NSMP	IBm _{MMRd} IBm _{NSMP} ICm _{MMRd} ICm _{NSMP}
	stadium IA (FIGO 2008) high-grade ² endometrioidní ca + negativní nebo fokální LVSI ³	IIC	stadium IA (FIGO 2008): high-grade ² endometrioidní ca + negativní nebo fokální LVSI ³ , průkaz MMRd/NSMP	ICm _{MMRd} ICm _{NSMP} IICm _{MMRd} IICm _{NSMP}
	stadium IA (FIGO 2008) non-endometrioidní ⁴ ca bez invaze do myometria	IC	stadium IA (FIGO 2008): průkaz p53abn a/nebo non-endo- metrioidní ⁴ ca bez invaze do myometria	IICm _{p53abn} IIC2m _{p53abn} ICm
středně vysoké (high-inter- mediate)	stadium I (FIGO 2008) endomet- rioidní ca + podstatná LVSI ³ (jaký- koliv grade a jakákoliv hloubka invaze do myometria)	IIB	stadium I (FIGO 2008): endometrioidní ca + podstatná LVSI ³ (jakýkoliv grade a jakákoliv hloubka invaze do myometria), průkaz MMRd/NSMP	IIBm _{MMRd} IIBm _{NSMP}
	stadium IB (FIGO 2008) high-grade (grade 3) endometrioid- ní ca + jakákoliv LVSI ³	IIB, IIC	stadium IB (FIGO 2008): high-grade ² endometrioidní ca + jakákoliv LVSI ³ , průkaz MMRd/NSMP	IICm _{MMRd} IICm _{NSMP}
	stadium II (FIGO 2008)	IIA, IIB, IIC	stadium II (FIGO 2008): endometrioidní ca, průkaz MMRd/NSMP	IIAm _{MMRd} IIAm _{NSMP}
vysoké (high)	stadium IIIA–IVA (FIGO 2008) bez rezidua	IIIA–IVA	stadium III–IVA (FIGO 2008): endometrioidní ca bez rezidua, průkaz MMRd/NSMP	identické stadium označené m _{MMRd} nebo m _{NSMP}
	stadium IA–IVA (FIGO 2008) non-endometrioidní (serózní, clear cell, nediferencovaný, karcinosarkom, smíšený) invaze do myometria, bez rezidua	IIC–IVA	stadium I–IVA (FIGO 2008): invaze do myometria, průkaz p53abn stadium I–IVA (FIGO 2008): serózní, nediferencovaný, karcinosarkom, invaze do myometria, průkaz MMRd/NSMP	IICm _{p53abn} IIC2m _{p53abn} IIImp _{53abn} – IVAm _{p53abn} Im _{MMRd} – IVAm _{MMRd} Im _{NSMP} – IVAm _{NSMP}
pokročilé (advanced)	stadium III–IVA (FIGO 2008) s reziduem	IIIA–IVA	stadium III–IVA (FIGO 2008): jakýkoliv molekulární typ s reziduem	identické stadium označené m _{MMRd} nebo m _{NSMP} nebo m _{POLEmut}
	stadium IVB (FIGO 2008) s reziduem	IVB, IVC	stadium IVB (FIGO 2008): jakýkoliv molekulární typ s reziduem	

¹ grade 1 a 2; ² grade 3; ³ lymfangioinvaze (LVSI) podle definice Světové zdravotnické organizace z roku 2021: významná LVSI odpovídá ≥ 5 postižených cév; ⁴ serózní, clear cell, nediferencovaný, karcinosarkom, smíšený, mesonephric-like, mucinózní gastrointestinální typ

ca – karcinom, ESGO – Evropská společnost gynekologické onkologie, ESP – Evropská společnost patologie, ESTRO – Evropská společnost pro radioterapii a onkologii, FIGO – Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví, MMRd – mismatch repair deficientní, NSMP – nespecifický molekulární profil

vých receptorů), které výrazně zpřesňují prognózu [23,24] a nebyly do stagingu ani do ESGO/ESTRO/ESP guidelines zahrnuty. To potvrdila např. prospektivní studie z brněnského onkogynekologického centra na 132 pacientkách [23]. Výsledek imunohistochemických markerů významně zlepšil senzitivitu 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 byla pro obě metody podobná, zatímco negativní prediktivní hodnota, tj. pravděpodobnost extrémně nízkého rizika v negativních testovacích případech, se statisticky signifikantně zlepšila (66,0 vs. 78,9 %; $p < 0,001$) [23].

Na druhou stranu, obavy, že molekulární testování oddálí zahájení léčebného procesu, vyvrátila observační studie na 85 pacientkách s nově diagnostikovaným karcinomem endometria z onkogynekologického centra FN Brno [25]. U všech pacientek byl imunohistochemicky stanoven status proteinů p53 a mismatch repair (MMRd), u tumorů nesplňujících klinická kritéria pro nízké riziko bylo provedeno také molekulárně genetické testování genu POLE. Všem pacientkám s MMRd tumory a/nebo pozitivní rodinnou anamnézou byla doporučena genetická konzultace. Medián doby od operace po projednání na multioborovém onkogynekologickém týmu byl 21 (8–36) dní a celkem 76 (90 %) pacientek absolvovalo doporučenou komplexní 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 [25].

Nový stagingový systém karcinomu endometria FIGO 2023 má nesporně jisté přednosti. Pracuje s faktem, že karcinom endometria není jednoduše onemocnění a že začleněním nových parametrů se výrazně zpřesňuje prognóza a rozhodovací algoritmus pro vhodnou terapii. Toto potvrdila mezinárodní retrospektivní studie ze tří akreditovaných onkogynekologických center v Rakousku a Itálii [26]. Při retrospektivní analýze 519 pacientek s karcinomem endometria podle stagingových systémů

FIGO 2008 a 2023 vykazovala kohorta ve stadiu I podle FIGO 2023 vyšší 5leté 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 – IAmPOLEmut a ILCmp53abn – podle 2023 FIGO vykazovala zcela odlišné onkologické výsledky. Všechny aplikované statistické testy potvrdily přesnější predikci PFS a celkového přežití (overall survival – OS) pomocí stagingového systému FIGO 2023 ve srovnání s FIGO 2008 [26]. Nový systém FIGO také rozšiřuje definici stadií II, III a IV, která umožňují zohlednit různé typy šíření nádoru mimo dělohu, což pomůže shromáždit údaje o jejich prognostickém a terapeutickém významu. Také rozlišení postižení uzlin na mikro- a makrometastázy v souladu s přístupem přijatým Americkým společným výborem pro malignity (American Joint Committee on Cancer – AJCC) výrazně zpřesní prognózu. Různé techniky detekce sentinelových uzlin s jejich podrobným histologickým vyšetřením pomocí ultrastagingu jsou dnes standardem i v ČR [27–29].

Závěr

Nový stagingový systém karcinomu endometria FIGO 2023 se výrazně liší od předchozích verzí, protože do definice jednotlivých stadií mimo tradičně anatomického rozsahu tumoru zahrnul i další histopatologické parametry a molekulární profil nádoru. Účelem stagingového systému je poskytnout klasifikaci šíření tumoru, aby jednotlivými stadii odpovídaly určité modality terapie s konkrétní prognózou onemocnění, což nový stagingový systém karcinomu endometria jistě splňuje. Na druhou stranu ale nový staging není intuitivní a jeho složitost může být problémem při jeho zavedení do praxe a používání v celosvětovém kontextu. V ČR pečují o pacientky s gynekologickými malignitami onkogynekologická centra, která by měla disponovat možnostmi podrobného histopatologického vyšetření sentinelových uzlin technikou ultrastagingu a vyšetření molekulární testace, což je podmínkou pro přiřazení správného stadia. Každý další stagingový systém FIGO by

měl být nejprve posouzen na globální a multiinstitucionální úrovni s možností diskuze všech zúčastněných stran, aby bylo pro klinické lékaře a pathology snazší ho poté přijmout. Lze doufat, že další revize povede kromě zpřesnění prognózy jednotlivých stadií i k jeho zjednodušení pro klinickou praxi.

Dedikace

Práce byla podpořena programem Cooperatio, č. 207035, 3. LF UK a FN KV Praha.

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. Český národní webový portál epidemiologie nádorů. Systém pro vizualizaci onkologických dat. Institut biostatistiky a analýz Lékařské a Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity (IBA MU). Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
3. Presl J, Vaněček T, Michal M et al. Molekulární klasifikace endometriálních karcinomů převedená do praxe. *Ceska Gynekol* 2021; 86(4): 258–262.
4. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C et al. Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet* 2023; 162(2): 383–394. doi: 10.1002/ijgo.14923.
5. Hruša M, Sehnal B, Halaška MJ et al. Nový staging karcinomu endometria – FIGO 2023. *Ceska Gynekol* 2024; 89(2): 120–127. doi: 10.48095/cccg2024120.
6. Vinklerová P, Felsing M, Frydová S et al. Je nálezy hyperplazie či polypu děložní dutiny automatickou indikací k biopsii? *Ceska Gynekol* 2020; 85(2): 84–93.
7. 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.
8. Koblížková M, Bretová P, Felsing M et al. Faktory zvyšující riziko malignity při nálezu endometriálního polypu v ultrazvukovém obraze. *Ceska Gynekol* 2024; 89(1): 44–51.
9. 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.
10. 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.jgyno.2020.03.025.
11. Dundr 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105(2): 109. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.02.010.
17. Sehnal B, Driák D, Kmoníčková E et al. Současná klasifikace zhoubných nádorů v onkogynekologii – část II. *Ceska Gynekol* 2011; 76(5): 360–366.
18. McCluggage WG, Bosse T, Gilks CB et al. FIGO 2023 endometrial cancer staging: too much, too soon? *Int J Gynecol Cancer* 2023; 34: 138–143. doi: 10.1136/ijgc-2023-004981.
19. 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.
20. Hejl Z, Hanáček J, Pilka R. Fertilitu zachovávající postupy u mladých žen s karcinomem endometria. *Ceska Gynekol* 2022; 87(3): 202–205.
21. Cree IA, White VA, Indave BI et al. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. *Histopathology*. 2020;76(1):151–156. doi: 10.1111/his.13977.
22. 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.
23. 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.
24. Visser NCM, van der Wurff AAM, Int'Hout J et al. Improving preoperative diagnosis in endometrial cancer using systematic morphological assessment and a small immunohistochemical panel. *Hum Pathol* 2021; 117: 68–78. doi: 10.1016/j.humpath.2021.08.006.
25. 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/ccko2023215.
26. 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.
27. Vinklerová P, Minář L, Weinberger V et al. Změna trendu operační léčby a stagingu 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.
28. Michal M, Valha P, Velemínský M. Detekce sentinelové lymfatické uzliny u karcinomu endometria – porovnání účinnosti robotického a laparoskopického detekčního systému. *Ceska Gynekol* 2023; 88(3): 157–161. doi: 10.48095/cccg2023157.
29. Brych O, Droženová J, Pichlík T et al. Předoperační a pooperační staging u karcinomu endometria - prospektivní studie. *Ceska Gynekol*. 2024; 89(1): 5–10.