

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. b) zákona 576/2004 Z.z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

## Štandardný diagnostický a terapeutický postup pre komplexný manažment karcinómu krčka maternice

Číslo ŠP	Dátum prvého predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministerkou zdravotníctva SR
0022	15. február 2018	Schválené	1. január 2019

### Autori štandardného postupu

#### Autorský kolektív:

prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc.; MUDr. Tibor Lengyel, PhD.; MUDr. Pavol Lukačko; MUDr. Ladislav Masák, CSc.; prof. MUDr. Miloš Mlynček, CSc.; MUDr. Margita Pobijaková; MUDr. Oliver Sadovský

#### Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

**Prispievatelia a hodnotitelia:** členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR, hlavní odborníci MZ SR; členovia príslušných výborov Slovenskej lekárskej spoločnosti; interdisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a patientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike

**Odborní koordinátori:** MUDr. Peter Bartoň; MUDr. Kvetoslava Bernátová, MHP; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. PhDr. Monika Jankechová, PhD., MHA; MUDr. Štefan Laššán, PhD.; doc. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

#### Recenzenti:

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Štefan Laššán, PhD.; MUDr. Kvetoslava Bernátová, MHP; PharmDr. Mirima Vulevová, MBA; MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; MUDr. Beáta Havelková, MPH; MUDr. Miroslav Halecký; MUDr. Martin Vochyan; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD., mim. prof.; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; prof. MUDr. Pavol Žúbor, PhD., DrSc.; MUDr. Róbert Hill, PhD.; MUDr. Andrej Zlatoš; PhDr. Mária Lévyová; prof. MUDr. Šustrová, CSc.; MUDr. Jana Kelemenová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; Mgr. Katarína Mažárová; MUDr. Jozef Kalužay, PhD; doc. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, mim. prof.

#### Technická a administratívna podpora:

**Podpora vývoja a administrácia:** Mgr. Zuzana Kuráňová; Ing. Barbora Vallová; Mgr. Ľudmila

Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo; JUDr. Marcela Virágová, MBA; Ing. Marek Matto; prof. PeaDr., PhDr. Pavol Tománek, PhD.; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD.; Mgr. Sabína Bredová; Ing. Mgr. Liliana Hruzíková; Ing. Bc. Zuzana Marton; Ing. Zuzana Poláková; Mgr. Tomáš Horváth; Ing. Martin Malina

**Podporené grantom** z OP Ľudské zdroje MPSVaR SR NFP s názvom: “Tvorba nových a inovovaných štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe” (kód NFP312040J193)

## **Kľúčové slová**

karcinóm cervixu, štandardy, diagnostika, terapia

## **Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov**

**CT** - počítačová tomografia

**DFS** - disease free survival (prežívanie bez choroby)

**ESGO** - the European Society of Gynaecological Oncology (Európska spoločnosť pre gynekologickú onkológiu)

**ESP** - the European Society of Pathology (Európska spoločnosť pre patológiu)

**ESTRO** - the European Society for Radiotherapy and Oncology (Európska spoločnosť pre rádioterapiu a onkológiu)

**FIGO** - Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique (Medzinárodná federácie pre gynekológiu a pôrodníctvo)

**HPV** - human papillomavirus (ľudský papillomavirus)

**LEER** - laterally extended endopelvic resection (laterálne predĺžená endopelvická resekcia)

**LVSI** - lymphovascular space invasion (lymfovaskulárna priestorová invázia)

**NMR** - nukleárna magnetická rezonancia

**OS** - overall survival (celkové prežívanie)

**PET** - pozitronová emisná tomografia

**PFS** - progression free survival (prežívanie bez progresie)

**RR** - response rate (početnosť odpovedí)

**SLNB** - biopsia sentinelovej uzliny

**TNM** - Tumor, Node, Metastasis (Medzinárodná klasifikácia malígnych tumorov)

**VL** - všeobecný lekár

## **Kompetencie**

Komplexný manažment pacientky so podozrivým alebo potvrdeným karcinómom krčka maternice zabezpečujú nasledovní špecialisti a členovia interdisciplinárneho tímu na pracovisku ktoré vie zabezpečiť všetky zložky manažmentu (predoperačné vyšetrenia, operačné riešenie ev. biopsia,

pooperačnú starostlivosť, následné dodiagnostikovanie rozsahu ochorenia, klinické konzílium s rozhodnutím o liečbe a následnú liečbu):

1. Diagnostika – gynekológ (v spádovej oblasti) zabezpečuje:

- lokálne vyšetrenie;
- cytológia (samostatne alebo v spolupráci s patológom);
- predoperačné vyšetrenia.

2. Stanovenie štádia ochorenia - vyššie gynekologické pracovisko (tento manažment má zabezpečiť iba pracovisko, ktoré je schopné zabezpečiť komplexný manažment pacientky, vrátane predoperačných vyšetrení, prípravy a pooperačného manažmentu):

- biopsia;
- histológia;
- pomocné zobrazovacie vyšetrenia.

3. Stanovenie liečebnej stratégie:

- jednoduchý prípad - gynekologické pracovisko so skúsenosťou liečby pacientiek s karcinómom krčka maternice;
- zložitý prípad – klinické konzílium (na miestnej úrovni môže byť ustanovené ako napr. komisia pre gynekologické malignity) ustanovené na miestnej úrovni vyššieho t. j. oprávneného pracoviska zabezpečujúceho komplexný manažment pacientky;
- klinické konzílium má mať medziodborových a interdisciplinárnych členov, ktorými sú najmä: onkogynekológ, patológ, rádiodiagnostik, rádioterapeut, klinický onkológ, prípadne podľa klinickej situácie aj onkochirurg, urológ, sociálny pracovník, psychológ (prípadne podľa miestnych štandardov pracoviska).

4. Sledovanie po liečbe:

- po samotnej operácii - gynekológ (v spádovej oblasti);
- po radiačnej liečbe - radiačný onkológ (+ gynekológ);
- po systémovej liečbe - klinický onkológ (+ gynekológ).

5. Liečba v prípade lokálneho relapsu resp. vzniku metastatickej choroby - rozhodnutie o stratégii liečby – klinické konzílium

- operabilná - gynekológ;
- možnosť radiačnej liečby - radiačný onkológ;
- systémová- klinický onkológ;
- paliatívna starostlivosť manažuje odborník v paliatívnej liečbe;
- ďalší špecialisti podľa priebehu ochorenia a stavu pacienta napr. ak metastázy v skelete – ortopéd, v oblasti chrbtice, miechy, CNS – neurológ, neurochirurg, a pod. v rámci konziliárnych vyšetrení a manažmentu komplikácií.

6. Sledovanie v liečbe a po liečbe:

- gynekológ a všeobecný lekár pre dopelých zabezpečuje manažment pacientky podľa kompetencie medzi liečbami (chemoterpia, rádioterapia) t. j. ak má pacientka kedykoľvek ťažkosti a príde k VL alebo spádovému gynekológovi, tak má zabezpečiť jej vyšetrenie, posúdiť stav a vyriešiť, prípadne konzultovať ošetrujúceho lekára (klinického onkológa alebo klinického rádiológa), resp. pracovisko, kde sa pacientka lieči (v procese liečby)/

liečila (v procese sledovania), prípadne odoslať odbornému lekárovi podľa lokalizácie komplikácie.

7. Interdisciplinárny tím zúčastňujúci sa na komplexnom manažmente pacientky tvoria aj nasledovní špecialisti s príslušnými kompetenciami:

- sestra – zabezpečuje ošetrovateľský proces v priebehu celej doby liečby;
- klinický psychológ – zabezpečuje podporu v procese diagnostiky a liečby;
- iní špecialisti – podľa potreby v procese sprevádzania diagnostikou, liečbou a dispenzarizáciou (napr. fyzioterapeut, sociálny pracovník, rádiológ, laboratórny pracovník, praktická sestra).

8. Dispenzarizácia po liečbe má prebiehať 5 rokov v špecializovanej ambulancii.

## Úvod

Rakovina krčka maternice stále predstavuje významný (verejnozdravotnícky) problém verejného zdravotníctva aj v rozvinutých krajinách, nakoľko sa diagnostikuje viac ako 24 tisíc nových prípadov rakoviny krčka maternice v Európe každý rok. Päťročné relatívne prežívanie pre európske ženy s diagnózou rakoviny krčka maternice v roku 2000 a 2007 bolo 62%. Prežitie bolo mimoriadne nízke (<55%) v Bulharsku, v Lotyšsku a v Poľsku a najvyššie v Nórsku (71%). Zhoršenie prežitia stúpa s pokročilým vekom pri diagnóze, z 81% u pacientiek vo veku od 15 do 44 rokov až po 34% u žien do 75 rokov.[1] Prežitie sa výrazne zvýšilo zo 61% v roku 1999 - 2001 na 65% v roku 2005 - 2007.[2] FIGO štádium je jedným z najdôležitejších prognostických faktorov. Najvýznamnejšou príčinou rakoviny krčka maternice je pretrvávajúca infekcia ľudským papilomavírusom (HPV). HPV sa zisťuje u 99% cervikálnych nádorov, obzvlášť onkogénne podtypy HPV 16 a 18.

Štandardný postup upravuje organizačno – diagnostické a liečebné opatrenia pri komplexnom manažmente pacientky s karcinómom krčka maternice v Slovenskej republike (**I, A**).

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky, na základe odporúčania odborného tímu tvoriaceho štandardné diagnostické a štandardné terapeutické postupy, prijíma na podklade dostupných dôkazov, že komplexný manažment pacientiek s karcinómom krčka maternice zlepšuje kvalitu zdravotnej starostlivosti a sledovanie tejto skupiny pacientiek v procese diagnostiky a následne v liečbe ako aj po liečbe. Takýto komplexný manažment je nákladovo efektívnym a kvalitu života zvyšujúcim prístupom ukotveným aj v Národnom onkologickom pláne Slovenskej republiky.

**Klinická otázka**, na ktorú štandardný postup odpovedá znie: *Môže byť komplexný manažment v diagnostike, liečbe a sledovaní pacientiek s karcinómom krčka maternice efektívnejším prístupom pre*

*zniženie mortality, neskorej diagnostiky, zlepšenia skoršieho začatia primeranej liečby a pre zvýšenie kvality života než manažment bez komplexnej stratégie?*

**Hodnotenie kvality dôkazov, sily dôkazov a doporučení použité v tomto štandardnom postupe je adaptované podľa publikácie:** the Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System (Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2001; 33: 139–144).

## **Prevenca karcinómu krčka maternice**

Rakovina krčka maternice je preventabilným ochorením. K dispozícii máme dva efektívne preventívne prostriedky - sekundárnu prevenciu (skrining) a primárnu prevenciu (vakcináciu).

**Skrining.** Organizovaný (masový, celoplošný) skrining je preventívny program zameraný na aktívne vyhľadávanie ochorenia a jeho prekursorov aplikáciou skriningového testu. Dizajn skriningu rakoviny krčka maternice v Slovenskej republike je definovaný v Zákone Národnej rady Slovenskej republiky č. 661/2007, Zbierky zákonov, ktorým sa mení a dopĺňa Zákon č. 577/2004, Zbierky zákonov v prílohe č. 2 „Preventívna gynekologická prehliadka“. Cieľovou populáciou sú ženy vo veku 23-64 rokov. Skriningovou metódou je štandardná cytológia. Cytologické vyšetrenia realizujú certifikované laboratóriá. Prvé 2 cytologické odbery sa robia v ročnom intervale gynekológom a následne ak sú výsledky negatívne pokračuje sa v 3 ročnom intervale. Ak sú posledné 3 cytologické odbery negatívne, skrining sa vo veku 64 rokov ukončí. Skrining je definovaný ako organizovaný, čiže cieľová populácia by mala byť predvolávaná a celý proces by mal byť pravidelne vyhodnocovaný. Skrining rakoviny krčka maternice je plne hrađený zdravotnými poisťovňami. Alternatívou je testovanie na prítomnosť vysoko rizikových kmeňov HPV, ktoré má vyššiu špecifickosť na odhalenie stredne ťažkých dysplázií ako cytológia. Je efektívna u žien nad 30 rokov veku a je drahšia ako cytológia.

**Vakcinácia.** Na rozdiel od sekundárnej prevencie, u ktorej sa vyhľadávajú skoré štádiá ochorenia a prekancerózy, v prípade primárnej prevencie ide o ochranu pred účinkom etiologického faktora (vysokorizikového HPV) na organizmus. Dôkazy participácie HPV na vzniku rakoviny krčka maternice viedli k použitiu očkovania aj u tohto ochorenia (**I, A**). V praxi máme k dispozícii 3 profylaktické vakcíny – bivalentnú, tetravalentnú a nonavalentnú. Vakcíny obsahujú VLP (virus-like particles) vírusového kapsidového génu L1 HPV typov a neobsahujú DNA výbavu vírusov, čiže sú neinfekčné a bez onkogénneho potenciálu. Bivalentná vakcína obsahuje L1 proteíny HPV typov 16, 18, tetravalentná 6, 11, 16, 18 a nonavalentná 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58. VLP sú naviazané na adjuvans a očkovacia látka je aplikovaná intramuskulárne (**I, A**). Vakcíny zabezpečujú výraznú imunologickú odpoveď, ktorá sa odzrkadľuje produkciou vysokých hladín protilátok. Táto sa síce vyskytuje aj pri prirodzenej infekcii HPV, ale imunitná odpoveď je výrazne nižšia, pretože vírusové

partikule na povrchu epitelu krčka maternice majú obmedzený prístup ku krvnému a lymfatickému riečisku. Pri očkovaní je potrebné vychádzať z informácií uvedených v súhrne vlastností lieku (SPC) jednotlivých vakcín. Bivalentná a kvadrivalentná vakcína zabezpečuje približne 70 %-nú a nonavalentná 90 %-nú ochranu pred vznikom rakoviny krčka maternice. Kvadrivalentná a nonavalentná vakcína zároveň zabezpečuje približne 90%-nú ochranu pred vznikom kondylómov. Vakcíny sú určené pre jedincov oboch pohlaví. Očkovanie sa odporúča dievčatám aj chlapcom vo veku 12-14 rokov, pretože v tom veku mladý organizmus vyprodukuje najvyššie hladiny protilátok. Ženám očkovaným proti rakovine krčka maternice sa odporúča ďalej pokračovať v skríningu. Na rozdiel od skríningu sa na financovaní očkovania na Slovensku, poisťovne podieľajú iba čiastočne.

## Epidemiológia

Karcinóm krčka maternice je druhým najčastejším zhubným nádorom ženských pohlavných orgánov a treťou najčastejšou príčinou smrti na rakovinu u žien v menej rozvinutých krajinách sveta. V roku 2012 sa odhadom diagnostikovalo na svete 527 600 prípadov a asi 265 700 úmrtí na toto ochorenie (**V, B**). Karcinóm krčka maternice je dnes problémom aj v Európe, kde sa ročne diagnostikuje okolo 58 000 nových prípadov a na túto diagnózu zomrie okolo 24 000 žien (**I, A**). Podľa údajov Národného onkologického registra Slovenskej republiky (NOR SR) sa v roku 2010 diagnostikovalo 593 nových prípadov karcinómu krčka maternice, čo predstavovalo hrubú incidenciu 21,2/100 000 a štandardizovanú incidenciu 15,0/100 000 (**IV, C**). Karcinómov in situ krčka maternice bolo v tom istom roku diagnostikovaných 577 prípadov, čo predstavovalo hrubú incidenciu 20,7/100 000 a štandardizovanú incidenciu 17,2/100 000. Podľa údajov NOR SR mala vekovo-špecifická incidencia v roku 2010 rastúci trend až od vekovej skupiny 30-34 rokov, kulminovala vo vekových skupinách 40-44 až 55-59 rokov s následným postupným poklesom (**IV, C**). V uvedenom roku 2010 boli jednotlivé štádiá invazívneho karcinómu krčka maternice zastúpené nasledovne: I. štádium 48,5%, II. štádium 12,7%, III. štádium 22,6%, IV. štádium 12,3% a neznáme 3,9% (**IV, C**). Podľa údajov zo Štatistického úradu Slovenskej republiky zomrelo v roku 2016 na Slovensku 212 žien s karcinómom krčka maternice, čo predstavuje hrubú mortalitu 7,7/100 000 a štandardizovanú mortalitu 4,6/100 000 (<http://slovak.statistics.sk/>; 2016). Slovensko podľa incidencie a mortality na karcinóm krčka maternice sa zaraďuje do horšej polovice štátov Európy (ARBYN, M., 2010). Príčina je v tom, že napriek tomu, že máme od 1.1.2008 platný zákon o organizovaní aktívneho skríningu rakoviny krčka maternice, do dnešného dňa nie je uvedený do praxe. Oportúnny skríning nie je efektívny, čo spolu s nízkym počtom očkovaných dievčat a žien proti ľudskému papiloma vírusu je príčinou nelichotivého umiestenia Slovenska medzi štátmi v Európe.


## Patofyziológia

V súčasnosti je za etiopatologický agens vzniku karcinómu krčka maternice považovaný HPV vírus, ktorý je detekovaný až u 99% karcinómov. Na vzniku až 2/3 všetkých karcinómov sa podieľajú genetické podtypy HPV 16 a HPV 18, ktoré spolu s podtypmi HPV 31, 33,36, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 a 66, patria do skupiny papilomavírusov s vysokým onkogénnym rizikom (High Risk HPV). HPV infekcia sa prenáša najmä pohlavným stykom, avšak je možný aj nesexuálny prenos. Zdravý organizmus s dobre fungujúcim imunitným systémom, má schopnosť eradikácie HPV infekcie prirodzenou cestou. V prípade imunitnej nedostatočnosti, môže HR HPV infekcia viesť ku vzniku karcinómu (**III, A**). Vírusová DNA, ktorá tvorí vo virióne cirkulárnu molekulu, sa za určitých okolností môže spojiť s ľudským genómom do jedného celku. Proces integrácie vírusovej DNA predstavuje základný krok k ireverzibilnej transformácii bunky (**I, A**). Ireverzibilný proces malígnej transformácie spúšťajú vírusové gény E6 a E7, ktoré sa aktivujú po integrácii genómu HPV. Permisívnymi bunkami pre HPV infekciu sú hlavne bazálne metaplastické bunky transformačnej zóny s vysokou proliferáčnou aktivitou. Bunka infikovaná HPV, si zachováva proliferáčnú aktivitu pôsobením proteínov E6 a E7 cestou ich väzby na regulačné proteíny p53 a pRB (**II, C**). Väzba proteínu E6 na p53 vytvára komplex, ktorý sa pre bunku javí ako cudzí a degraduje ho (**III, B**). Znížená hladina p53 následne neumožňuje zastavenie bunkového cyklu na rozhraní G1/S fázy pre potrebnú reparáciu DNA. Taktiež vytvorenie komplexu E7 a pRB neumožňuje vytvorenie komplexu pRB s transkripčným faktorom E2F, ktorý zostáva voľný a stimuluje expresiu génov S fázy bunkového cyklu, a tým bunkový cyklus pokračuje bez opravy mutácií. V dôsledku integrácie HR HPV do genómu bunky preto dochádza k rýchlejšiemu deleniu oproti okolitým zdravým bunkám a každým ďalším bunkovým cyklom pribúdajú nové mutácie a vzniká genómová instabilita, ktorá postupne vedie ku vzniku karcinómu (**III, C**).

## Klasifikácia

Pre plánovanie adekvátnej liečby je nevyhnutné určenie štádia ochorenia. V súčasnosti sa na klasifikácii karcinómu krčka maternice používajú 2 základné systémy a to:

- FIGO 2009 (International Federation of Gynecology and Obstetric) (I, A);
- TNM10 (Union for International Cancer Control) (I, A).

TNM + FIGO klasifikácia karcinómu krčka maternice		
		ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP KARCINÓMU CERVIXU (krčka maternice)
T - Primárny tumor		
TNM	FIGO	Kritéria
TX		Primárny tumor sa nedá posúdiť
T0		Bez dôkazu primárneho tumoru
Tis		Carcinoma in situ (preinvazívny karcinóm)
T1	I	Tumor zasahujúci len krčok (Postihnutie maternice sa nezohľadňuje)
T1a	IA	Invazívny karcinóm diagnostikovaný mikroskopicky. Stromálna invázia do maximálnej hĺbky 5 mm a horizontálne šírenie do 7 mm. (Postihnutie lymfovaskulárneho priestoru sa nezohľadňuje)
T1a1	IA1	Hĺbka stromálnej invázie 3 mm Horizontálne šírenie 7 mm
T1a2	IA2	Hĺbka stromálnej invázie > 3 mm a 5 mm Horizontálne šírenie 7 mm
T1b	IB	Klinicky viditeľná lézia postihujúca len krčok, alebo mikroskopická lézia väčšia ako T1a/IA2
T1b1	IB1	Klinicky viditeľná lézia 4 cm v najväčšom rozmere
T1b2	IB2	Klinicky viditeľná lézia > 4 cm v najväčšom rozmere
T2	II	Tumor s inváziou mimo maternicu, ale bez postihnutia panvovej steny alebo dolnej tretiny pošvy
T2a	IIA	Tumor bez postihnutia parametrií
T2a1	IIA1	Klinicky viditeľná lézia 4 cm v najväčšom rozmere
T2a2	IIA2	Klinicky viditeľná lézia > 4 cm v najväčšom rozmere
T2b	IIB	Tumor infiltrujúci parametria
T3	III	Tumor šíriaci sa k panvovej stene a/alebo postihujúci spodnú tretinu pošvy a/alebo spôsobujúci hydronefrózu, alebo nefunkčnú obličku
T3a	IIIA	Tumor zasahujúci do spodnej tretiny pošvy
T3b	IIIB	Tumor šíriaci sa k panvovej stene a/alebo spôsobujúci hydronefrózu alebo nefunkčnú obličku
T4	IV	Tumor invadujúci sliznicu močového mechúra alebo rekta a/alebo sa šíri mimo malú panvu (Bulózny edém nepostačuje na zaradenie do T4)
T4a	IVA	Tumor invadujúci do sliznice močového mechúra alebo rekta
T4b	IVB	Tumor šíriaci sa mimo malú panvu



TNM + FIGO klasifikácia karcinómu krčka maternice		
		ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP KARCINÓMU CERVIXU (krčka maternice)
N - Regionálne lymfatické uzliny		
TNM	FIGO	Kritéria
NX		Regionálne uzliny sa nedajú posúdiť
N0		Bez metastáz do regionálnych lymfatických uzlín
N1		Metastázy v regionálnych lymfatických uzlinách
M - Vzdialené metastázy		
TNM	FIGO	Kritéria
M0		Bez vzdialených metastáz
M1	IV	Vzdialené metastázy  (Zahŕňa metastázy do inguinálnych, paraaortálnych, mediastinálnych supraklavikulárných lymfatických uzlín, intraperitoneálne šírenie, postihnutie pľúc, pečene alebo kostí. Nezahŕňa metastázy do pošvy, panvového peritonea a adnex)

Pacientky s cervikálnym karcinómom musia mať rozsah ochorenia určený podľa TNM klasifikácie (**I, A**). Je potrebné zdokumentovať aj klinický (FIGO) staging (**I, A**).

Nasledovné základné prognostické faktory musia byť vyšetrené a hodnotené:

TNM a FIGO staging, včítane maximálneho rozmeru tumoru a detailného popisu extracervikálneho šírenia a postihnutia lymfatických uzlín, histopatologický typ tumoru, hĺbka invázie do cervikálnej strómy a určenie minimálnej šírky nepostihnutej cervikálnej strómy, prítomnosť alebo absencia postihnutia lymfovaskulárneho priestoru (LVSI), prítomnosť alebo absencia vzdialených metastáz (**I, A**).

### Klinický obraz

Karcinóm krčka maternice môže mať formu exofytického tumoru, ktorý je krehký, fragilný a na dotyk krvácajúci. Môže mať formu ulceróznou, keď je krčok spotrebovaný a ulkus karcinóm je v úrovni pošvových klenieb. Môže mať i formu endocervikálnu, keď exocervix je intaktný a krčok má súdkovitý tvar.

**Včasnú štádium ochorenia** ako je karcinóm in situ nemusí mať žiadne príznaky. Príznaky včasných štádií ochorenia sú nepravidelné krvácanie, krvácanie po pohlavnom styku, častý bakteriálny výtok.

Príznaky **pokročitého ochorenia** sú bolesti v malej panve, prípadne príznaky z prítomnosti metastáz, podľa miesta ich lokalizácie.

## **Diagnostika**

The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) a the European Society of Pathology (ESP) spoločne vypracovali v roku 2017 odporúčania, ktoré pokrývajú všetky aspekty manažmentu cervikálneho karcinómu ([www.guidelines.esgo.org](http://www.guidelines.esgo.org)).

Gynekologické vyšetrenie s odberom biopsie sú základné metódy pre diagnostiku karcinómu krčka maternice **(I, A)**.

Pre posúdenie rozsahu ochorenia je optimálna metóda nukleárna magnetická rezonancia (NMR) **(I, B)**.

Transvaginálna (transrektálna) sonografia je výberovou metódou v rukách špecializovaného sonografistu **(III, B)**.

Cystoskopia a rektoskopia sa odporúčajú na bioptickú verifikáciu suspektných NMR **(I, A)** a sonografických nálezov v močovom mechúri a rekte **(II, B)**.

Predliečebné posúdenie stavu lymfatických uzlín **(I, A)**.

Vo včasných štádiách (T1a, T1b1, T2a1) zobrazovacie metódy nie sú schopné detegovať malé metastázy, preto sa odporúča chirurgicko-patologický staging pelvických lymfatických uzlín, okrem štádia T1a1 a negatívnej LVSI **(I, B)**.

U lokálne pokročilých prípadov alebo vo včasných štádiách s podozrením na metastické postihnutie lymfatických uzlín odporúča sa vyšetrenie PET/CT alebo CT hrudníka a brucha **(I, B)**.

PET/CT sa odporúča pred kuratívnu (chemo) rádioterapiou **(I, A)**.

Pri nejednoznačných extrauterinných nálezoch sa odporúča bioptické vyšetrenie s cieľom potvrdiť alebo vylúčiť extrauterinné šírenie ochorenia s cieľom plánovania optimálnej liečby **(I, A)**.

## **Liečba**

### **Miesto systémovej terapie v liečbe karcinóm krčka maternice.**

#### **Primárna liečba**

**Chirurgická liečba** je adaptovaná podľa štádia ochorenia (FIGO a TNM klasifikácie). Mikroinvazívny karcinóm kčka maternice môže byť manažovaný konizáciou alebo jednoduchou trachelektómiou pre zachovanie fertility (**I, A**).


#### **Neoadjuvantná systémová liečba**

Súčasná odporúčania sú skôr rezervované, neoadjuvantnú chemoterapiu odporúčajú len v rámci klinických štúdií (**I, A**).

#### **Liečba štádií FIGO IB2, II, III a IVA**

Štandardnou liečbou v týchto štádiách je konkomitantná rádiokemoterapia. Klinické štúdie konkomitantnej chemoterapie zaradovali pacientky v štádiách IB až IVA, chemoterapia bola najčastejšie hydroxyurea, cisplatina, flurouracil, prípadne kombinácie (**I, A**). Preukázali redukcii rizika úmrtia o 30 = 50% oproti samotnej rádioterapii.

Najaktuálnejšia metaanalýza potvrdila 6% zlepšenie 5-ročného celkového prežívania (HR 0. 81;  $p < 0.001$ ) pri rádiokemoterapii (RTCHT) oproti samotnej rádioterapii (**I, A**). V súčasnosti je najčastejšou používanou systémovou liečbou v konkomitantnej rádiokemoterapii cisplatina v dávke  $40\text{mg/m}^2$  1x v týždni každý týždeň pred aplikáciou rádioterapie. Alternatívou môže byť karboplatina alebo aj neplatinové liečby pre tie pacientky, ktoré nemôžu dostať alebo netolerujú platinové deriváty. Napriek akútnej aj neskorej toxicite je konkomitantná rádiokemoterapia štandardnou liečbou karcinómu krčka maternice v štádiách IB2 = IIA (**I, B**).

Klinické štúdie konkomitantnej rádiochemoterapie karcinómu krčka maternice				
		ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP KARCINÓMU CERVIXU (krčka maternice)		
Klinická štúdia	FIGO štádium	Kontrolná skupina	Porovnávaná skupina	RR pre porovnanú skupinu
Keys et al.	IB2	RT	RT + cisplatina týždenne	54
Rose, Bundy, Watkins et al.	IIB - IVA	RT + hydroxyurea	RT + cisplatina týždenne RT + cisplatina + fluorouracil + hydroxyurea	61 58
Morris et al.	IB2 IV A	extended field RT	RT + cisplatina + fluorouracil	52
Whitney et al.	IIB IV A	RT + hydroxyurea	RT + cisplatina + fluorouracil	72
Peters et al.	IB alebo IIA (selektované po operácii)	RT	RT + cisplatina + fluorouracil	50

**Poznámka:** RT - rádioterapia

Publikované výsledky medzinárodnej klinickej štúdie f. III preukázali zlepšenie PFS a OS pri porovnaní kombinácie cisplatina + gemcitabin s konkomitantnou EBRT po ktorej nasledovali 2 ďalšie cykly samotnej identickej chemoterapie voči štandardnej konkomitantnej RTCHT s cisplatinou. Pre niektoré nezrovnalosti v štatistickom hodnotení ako aj pri hodnotení a riešení toxicity sa štúdia hodnotí kontroverzne a nestala sa súčasťou štandardných odporúčaní (**I, B**).

### Adjuvantná liečba

Adjuvantná liečba je indikovaná po radikálnej chirurgickej liečbe. Závisí od štádia ochorenia a prítomnosti/nepítomnosti negatívnych prognostických faktorov. Samotná systémová liečba ako adjuvantná liečba nie je indikovaná (**IV, D**).

Pre pacientky s prítomnými negatívnymi prognostickými faktormi je ako adjuvantná liečba indikovaná konkomitantná rádiochemoterapia, ako chemoterapeutická zložka je to cytostatická liečba na báze platiny (**I, A**).

### Liečba recidívy


Liečba recidívy závisí od lokalizácie a rozsahu recidívy a použite primárnej liečby. Prednosť má radikálna chirurgická liečba (ak je možná) a po nej rádioterapia (ak je možná) (**II, A**). V prípade, že po

chirurgickej liečbe už nie je možné podať pooperačnú rádioterapiu, do úvahy prichádza podanie pooperačnej chemoterapie v štandardnom zložení v kombinácii na báze platínového derivátu (**I, A**).

### Liečba metastatického ochorenia

V liečbe metastatického ochorenia, kedy už boli vyčerpané možnosti chirurgickej liečby a rádioterapie, zostáva už len systémová liečba. Žiaľ, táto liečba môže viesť len výnimočne k vyliečeniu, jej význam je väčšinou len paliatívny, cieľom je predĺžiť život, potlačiť prejavy pokročilého ochorenia (bolesť, nevoľnosť, chudnutie a iné). Donedávna bola štandardnou liečbou chemoterapia na báze cisplatiny. Vývoj od monoterapie cisplatinou smeroval ku kombináciám cisplatiny najprv s topotekanom a neskôr s paklitaxelom (*Tabuľka č.3*) (**II, B**).

Tabuľka č. 3

Porovnávacie klinické štúdie rôznych kombinácií chemoterapie liečbe inoperabilných recidivujúcich a metastatických štádií						
		ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP				
		KARCINÓMU CERVIXU (krčka maternice)				
Klinická štúdia	N (počet pacientov)	Liečebná schéma	OS mesiace	PFS mesiace	RR %	Poznámky
GOG-0169 (2004)	2264	cisplatina	8.8	2.8	19	Zlepšenie ORR a PFS
		cisplatina + paklitaxel	9.7	4.8	35	Bez zlepšenia OS
GOG-0179 (2005)	364	cisplatina	6.5	2.9	13	Podpora pre cisplatinu + topotekan
		cisplatina + topotekan	9.4	4.6	27	
GOG-0204 (2009)	513	cisplatina + paklitaxel	12.9	5.8	29	Potvrdenie kombinácie cisplatina + paklitaxel ako štandardnej liečby
		cisplatina + topotekan	10.3	4.6	23	
		cisplatina + gemcitabin	10.3	4.7	22	
		cisplatina + vinorelbin	10.0	4.0	26	
JGOG-0505 (2012)	253	cisplatina + paklitaxel	18.3	6.90	n/a	Nie je rozdiel medzi platínovými derivátmi
		karboplatina + paklitaxel	17.5	6.21	n/a	Iná populácia

## **Záver**

Pre liečbu metastatického ochorenia je k dispozícii niekoľko možností. V prevažnej väčšine prípadov ide o paliatívnu s cieľom predĺžiť prežívanie a zlepšiť kvalitu života. Pri výbere liečby je dôležitý rozsah choroby, predchádzajúca liečba a celkový výkonnostný stav pacientky. V liečbe pacientok s horším výkonnostným stavom prichádza do úvahy aj monoterapia, všeobecne sa však uprednostňuje kombinovaná liečba na báze cisplatiny (**I, A**).

## **Rádioterapia karcinómu krčka maternice**

### **Radikálna rádioterapia**

Primárna rádioterapia je metódou voľby pre FIGO štádia IB2, IIA1, kedy tumor postihuje strednú tretinu pošvy, IIA2, IIB, IIIA, IIIB (**I, B**). Vždy je kombinovaná externá rádioterapia s brachyterapiou. Samostatná externá rádioterapia sa vykonáva len u pokročilých štádií ochorenia (T4a) či v prípade odmietnutia brachyterapie pacientkou. Samostatnú brachyterapiu možno aplikovať len u veľmi selektovaných pacientok v štádiu IA, pri odmietnutí operácie alebo pri kontraindikácii operačného výkonu (Šlampa, 2014) (**I, C**). Pridanie chemoterapie k externej rádioterapii zlepšilo celkové prežívanie pacientok o 10%, pri vyššej lokálnej kontrole a nižšom výskyte vzdialených relapsov (**II, A**).

### **Adjuvantná rádioterapia**

Adjuvantná chemorádioterapia je indikovaná v prípade pozitívnych uzlín, pozitívneho okraja a infiltrácie parametrií. Adjuvantná rádioterapia je zvažovaná v prípade výskytu rizikových faktorov, ako je veľkosť tumoru, hĺbka invázie, prítomnosť lymfangioinvázie.

### **Paliatívna rádioterapia**

U lokálne pokročilých nádorov, metastatických alebo u chorých vo veľmi zlom stave (WHO PS>2) možno indikovať paliatívnu rádioterapiu. Návrh na paliatívnu rádioterapiu dáva klinické konzílium alebo samotný klinický onkológ. Radiačný onkológ na základe návrhu indikuje paliatívnu rádioterapiu. Spôsob vykonania a dávka závisia od prejavov ochorenia. Najčastejšie ide o zastavenie krvácania, ktoré možno dosiahnuť aplikáciou jednorazovej dávky 8-10 Gy vonkajším ožiarením na oblasť celej maternice a nádor. Rovnakú dávku možno za 1 až 3 týždne prípadne opakovať. V prípade vaginálne krváčajúcich metastáz možno zvážiť paliatívnu aplikáciu brachyterapie. Pri chorých s očakávaným prežitím niekoľko mesiacov sa vykonáva riadne plánovanie liečby s individuálne zvolenou dávkou a frakcionáciou.

### **Ožarovacie podmienky**

Ožarovacie podmienky zodpovedajú štandardu pre radikálnu externú rádioterapiu a brachyterapiu. Poloha pacienta je supinačná, prípadne pronačná, s plným močovým mechúrom, potrebné sú fixačné pomôcky zabezpečujúce reprodukovateľnosť polohy (kneefix - podložka pod kolená).

## **Plánovanie rádioterapie**

Ožarovací plán sa pripravuje v trojrozmernom plánovacom systéme na podklade obrazu z výpočtovej tomografie, CT s intravenóznym kontrastom, rezy po 3mm (viď štandard pre radikálnu rádioterapiu).


Ožarovacie techniky pre liečbu karcinómov cervixu sú techniky konformnej rádioterapie, IMRT, IGRT.

## **Zdroj žiarenia**

Zdrojom žiarenia je lineárny urýchľovač a v prípade brachyterapie HDR zdroj žiarenia.

## **Cieľové objemy**

Cieľové objemy zakresľujeme pomocou aktuálne publikovaných odporučení. Pri radikálnej rádioterapii CTV zahŕňa objem primárneho nádoru, parametriá, dostatočný objem pošvy v závislosti od veľkosti primárneho tumoru, postihnuté lymfatické uzliny a uzliny v riziku metastatického postihnutia (**I, B**). Pri adjuvantnej rádioterapii CTV vždy obsahuje lôžko tumoru (vaginálny, parametriálny priestor), spoločné iliacké uzliny, interné a externé iliacké uzliny, obturátorne uzliny a presakrálny priestor (**IV, B**). Hranice uzlinových oblastí sú uvedené v *Tabuľke č.1*. V indikovaných prípadoch sú do cieľového objemu zahrnuté i paraaortálne uzliny po odstup renálnych ciev, resp. do výšky tiel stavcov Th12-L1. PTV zahŕňa CTV s bezpečnostným lemom, jeho veľkosť je stanovená protokolom pracoviska v závislosti na technickom vybavení. Ako rizikové orgány zakresľujeme močový mechúr, konečník, hrubé črevo (sigmu), tenké črevo, hlavice femurov (**II, A**).

Hranice uzlinových oblastí pri adjuvantnej rádioterapii karcinómu krčka maternice	
 ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP KARCINÓMU CERVIXU (krčka maternice)	
Spoločné iliacké uzliny	kraniálne: 7mm pod L4/5 kaudálne: úroveň bifurkácie spoločných iliackých artérií
Externé iliacké uzliny	kraniálne: úroveň bifurkácie spoločných iliackých artérií kaudálne: horný okraj hlavice femuru
Interné iliacké uzliny	kraniálne: úroveň bifurkácie spoločných iliackých artérií (obturátorne, hypogastrické uzliny) kaudálne: paravaginálne tkanivá v úrovni vaginálnej manžety
Kraniálna časť vagíny	oblasť vaginálnej manžety a 3cm kaudálne pod manžetou
Parametriá a paravaginálne tkanivá	laterálne od úrovne vaginálnej manžety až po vnútorný okraj m. obturatorius/ramus ischiadicum
Presakrálne uzliny	anteriórny región stavcov S1 a S2

### Brachyterapia

V pooperačnej liečbe karcinómu krčka maternice možno ako súčasť celkového manažmentu využiť aj vaginálnu brachyterapiu (ako boost po externej rádioterapii). Ide predovšetkým o pacientky s tesným alebo pozitívnym resekcijným okrajom (vaginálna manžeta) po chirurgickej liečbe. Brachyterapia sa prevádza vaginálnym cylindrom alebo ovoidmi. Jednotlivé kroky a požiadavky pre vaginálnu aplikáciu sú uvedené v operatívach postupov v radiačnej onkológii.

V liečbe lokálne pokročilého karcinómu krčka maternice sa najčastejšie využíva uterovaginálna aplikácia Fletcherovým resp. Ring aplikátorom. V prípade suboptimálneho pokrytia cieľového objemu je možné intrakavitárnu brachyterapiu kombinovať s intersticiálnou brachyterapiou. Individuálny výpočet dávky sa pri konvenčnom plánovaní brachyterapie prevádza pri každej jednotlivej frakcii a prevádza sa ku koncu externej rádioterapie (využitie regresie tumoru po EXRT pre lepšiu geometriu uterovaginálnej aplikácie).

Konvenčné plánovanie uterovaginálnej brachyterapie sa riadi odporúčaniami ICRU (**I, A**). Pri konvenčnom plánovaní sa predpísaná dávka určuje do bodov A a B. Podľa odporúčania ICRU Report 38 sa vypočítava taktiež dávka v kritických orgánoch (močový mechúr, rektum), poprípade aj maximálna dávka v kritických orgánoch (napr. 1,5 alebo 2 cm kraniálne nad ICRU bodom pre močový mechúr, pretože dávka v referenčnom ICRU bode pre kritické orgány nemusí nutne predstavovať maximálnu dávku v orgáne). Kritické orgány (hrdlo močového mechúra, rektum) sú pri každej frakcii brachyterapie kontrastne označené. Maximálna dávka na ICRU body močového mechúra a rekta by



nemali presiahnuť 70-80 % dávky predpísanej do bodu A. Podľa vyššie uvedeného dokumentu sa ďalej pri uterovaginálnej aplikácii udáva aj absorbovaná dávka v referenčných bodoch, celková kerma vo vzduchu (TRAK), rozmery referenčnej izodózy a rozloženie dávky v čase. Jednotlivé kroky a požiadavky pre uterovaginálnu aplikáciu sú uvedené v operatívach postupov v radiačnej onkológii (**I, A**).

Novším prístupom v uterovaginálnej aplikácii je obrazom navádzaná brachyterapia využívajúca výbornú mäkkotkanivovú senzitivitu MRI pri plánovaní brachyterapie (definícia reziduálneho ochorenia). Okrem reportovania dávky do ICRU bodov (A, rektum, močový mechúr) sa pri tejto metodike stanovujú dávky D100 a D90 (pre HR CTV, IR CTV a GTV) a dávky D0,1 cm<sup>3</sup>, D1 cm<sup>3</sup>, D2 cm<sup>3</sup> (pre rektum, sigmoid, močový mechúr). Kvôli stanoveniu týchto dávok vyžaduje metodika špeciálny prístup ku kontúrovaniu objemov pre uterovaginálnu brachyterapiu (GTV, HR CTV, IR CTV). Pri kontúrovaní je nutné používať odporúčania GEC-ESTRO (**I, A**). Na pracoviskách s potrebnou infraštruktúrou má byť preferovaná intrakavitárna brachyterapia krčka maternice metódou 3D plánovania pomocou zobrazenia MR alebo CT. Aby nedochádzalo k predĺžovaniu celkovej doby liečby na viac ako 7 týždňov, brachyterapia sa odporúča hneď po skončení externej rádioterapie (6.-7. týždeň liečby), resp. počas externej rádioterapie (od cca 4 týždňa) (**II, B**).

### **Frakcionácia a dávka žiarenia**

Pri radikálnej externej rádioterapii sa štandardne používa 1,8 - 2,0 Gy/frakciu, 5 frakcií za týždeň, do celkovej dávky 45 - 50 Gy. Brachyterapiou sa dopĺňa dávka podľa veľkosti tumoru a štádia:

- IA1, IA2 (pri KI k OP) do EQD2 70-80 Gy (EQD2 je ekvivalentná dávka zodpovedajúca 2 Gy frakcionácii)
- IB1, IIA1 do EQD2 80-84 Gy
- IB2, IIA2, IIB, IIB, IVA  $\geq$  85 Gy EQD2

Schéma frakcionácie pre HDR brachyterapiu môže byť 4x 7 Gy, 5x 6 Gy, aplikácie sú zvyčajne 2x týždenne. Je možné zvážiť navýšenie dávky na parametriá (6 - 10 Gy) a na postihnuté uzliny (10 - 15 Gy) pri dodržaní dávkových limitov na zdravé tkanivá.

Pri samostatnej radikálnej rádioterapii sa aplikuje dávka > 60 Gy za dodržania dávkových limitov na zdravé tkanivá. Pri pooperačnej rádioterapii sa obvykle aplikujú dávky 45 - 50 Gy pri štandardnej frakcionácii. Je možné zvážiť navýšenie dávky na postihnuté uzliny (10 - 15 Gy) pri dodržaní dávkových limitov na zdravé tkanivá.

Pri paliatívnej rádioterapii frakcionačný režim určí radiačný onkológ indikujúci liečbu podľa celkového stavu a symptómov. Používajú sa schémy 10 frakcií á 3 Gy, 5 frakcií á 4 Gy, prípadne jednorazovo 8 Gy na tumor. Pri dobrom PS možné použiť schému 16 - 20 frakcií á 2,5 Gy pri dodržaní dávkových limitov na zdravé tkanivá. Plánovanie liečby je podobné ako pri radikálnej liečbe.

### **Kritické orgány a tolerančné dávky (I, A)**

Tenké črevo:  $V_{45Gy} < 195\text{ccm}$  (celá peritoneálna dutina),  $V_{15Gy} < 120\text{ccm}$  (individuálne kľučky)

Rektum:  $V_{70Gy} < 20\%$ ,  $V_{65Gy} < 25\%$ ,  $V_{60Gy} < 35\%$ ,  $V_{50Gy} < 50-60\%$ , v kombinácii EXRT s brachyterapiou  $D_{2\text{ccm}} \leq 75 \text{ Gy EQD2}$

Sigma: v kombinácii EXRT s brachyterapiou  $D_{2\text{ccm}} \leq 75 \text{ Gy EQD2}$

Močový mechúr:  $D_{\text{max}} < 65 \text{ Gy}$ ,  $V_{70Gy} < 35\%$ ,  $V_{65Gy} < 50\%$ ,  $V_{45Gy} < 35-40\%$ , v kombinácii s brachyterapiou  $D_{2\text{ccm}} \leq 90 \text{ Gy EQD2}$

Miecha:  $D_{\text{max}} \leq 50 \text{ Gy}$  (riziko myelopatie 0,2%)

Hlavice femurov:  $V_{50Gy} < 5\%$

Obličky:  $V_{20Gy} < 70\%$  pre jednu fyziologicky fungujúcu obličku,  $V_{20Gy} < 30\%$  pre kontralaterálnu obličku,  $V_{20Gy} < 50\%$  pre súčet funkčných objemov oboch obličiek,  $D_{\text{mean}} < 18 \text{ Gy}$

### **Kontraindikácie rádioterapie (I, A)**

Absolútne: nespolupráca pacientky, akútny zápalový proces v panve či v dutine brušnej, predchádzajúce ožiarenie vysokou dávkou v oblasti panvy.

Relatívne: chronické zápalové zmeny dolného GITu (M. Crohn, ťažká divertikulóza), fistulácia medzi močovým mechúrom a pošvou.

### **Sledovanie po liečbe**

Sledovanie prebieha v spolupráci s gynekologickým pracoviskom. Akútne a chronické vedľajšie účinky liečby sú vyhodnocované podľa medzinárodne uznávaných stupníc, napr. podľa EORTC-RTOG stupnice (I, A) po 5 rokoch sledovanie zväžiť nakoľko váha dôkazov je nízka (III, C).

### **Štandardné postupy podľa štádií ochorenia**

#### **Štádium T1a**

Diagnóza štádia má byť postavená na základe konizácie alebo excízie s presným určením horizontálneho šírenia, hĺbky invázie, posúdenia okrajov a šírenia v lymfovaskulárnom priestore.

Loop alebo laserová konizácia je vhodná metóda u žien s plánovaním fertility. Pozornosť sa musí venovať získaniu nefragmentovateho bioptického vzorku s minimálnymi termálnymi artefaktami (II, C).

#### **Štádium T1a1**

Manažment pacientok v tomto štádiu musí byť individualizovaný so zohľadnením, fertility a prítomnosťou / absenciou LVSI. V prípade pozitívnych okrajov sa musí vykonať opakovaná konizácia s cieľom vylúčenia pokročilejšieho ochorenia.

Staging lymfatických uzlín nie je indikovaný u pacientok v štádiu T1a1 a negativitou LVSI, ale je vhodné ho vykonať v tomto štádiu pri pozitivite LVSI. Biopsia sentinelovej uzliny (SLNB) je akceptabilná metóda v tomto štádiu pri pozitivite LVSI.

Konizáciu je možné považovať za definitívnu liečbu v štádiu T1a1 a negativite LVSI. Vykonanie hysterektómie nezlepšuje liečebný výsledok.

Radikálna hysterektómia predstavuje v tomto štádiu overtreatment.

### **Štádium T1a2**

U pacientok v tomto štádiu je konizácia alebo simplexná hysterektómia adekvátna liečba. Resekcia parametrov nie je indikovaná.

Staging lymfatických uzlín je vhodný u pacientok s negatívnym LVSI. Musí sa vykonať pri pozitívite šírenia v lymfovaskulárnom priestore. Biopsia sentinelových uzlín je akceptabilná metóda pre staging lymfatických uzlín u pacientok v tomto štádiu.

### **Štádiá T1b1/T2a1**

Základom liečebnej stratégie je zabrániť kombinácii radikálnej operačnej liečby a rádioterapie pre vysoké riziko morbidity následkom kombinovanej liečby.

### **Štádiá T1b1/T2a1 s negatívnym stavom lymfatických uzlín na základe zobrazovacích metód**

Radikálna operačná liečba vykonaná onkogynológom je preferovaný spôsob liečby. Štandardný staging lymfatických uzlín predstavuje systematická pelvická lymfadenektómia. Jednoznačne sa odporúča biopsia sentinelových uzlín pred pelvicou lymfadenektómiou. Kombinácia modrého farbiva a rádiokoloidu alebo použitie metódy s indocyanine green sú odporúčané techniky biopsie sentinelových uzlín.

Posúdenie stavu lymfatických uzlín musí byť prvý krok operačnej liečby. Odporúča sa peroperačné vyšetrenie lymfatických uzlín (frozen section). Všetky sentinelové uzliny z oboch strán alebo suspektné uzliny musia byť odoslané na peroperačné histopatologické vyšetrenie.

Pri negativite peroperačného vyšetrenia lymfatických uzlín (alebo ak toto vyšetrenie sa nevykoná) musí sa vykonať systematická pelvická lymfadenektómia.

Samotná biopsia sentinelových uzlín sa odporúča len v rámci klinických štúdií. Systematická pelvická lymfadenektómia zahŕňa odstránenie uzlín z fossa obturatoria, externých a spoločných iliackych oblastí a presakrálneho priestoru.

Rozsah, typ radikálnej hysterektómie (typ A-C2) sa realizuje na základe predoperačných prognostických faktorov: veľkosť tumoru, hĺbka stromálnej invázie, LVSI (**I, A**).

Presný popis radikálnej hysterektómie sa musí zdokumentovať v operačnom náleze. Prezervácia ovárií je možná u premenopazálnych žien so spinocelulárnym karcinómom a HPV asociovaným adenokarcinómom. Vždy treba zvážiť profylaktické odstránenie vajčkovodov.

Ak je intraoperačne dokázané postihnutie lymfatických uzlín (makro alebo mikrometastázami), pokračovanie v lymfadenektómii a radikálnej hysterektómii nie je indikované a operácia má byť ukončená. Pacientky majú byť odoslané na definitívnu chemorádioterapiu.

Ak je známa prítomnosť rizikových faktorov pred operáciou na základe diagnostických testov, pacientka nemá byť operovaná a má byť odoslaná na definitívnu chemorádioterapiu. Odstránenie paraaortálnych uzlín do výšky arteria mesenterica inferior je vhodné pre posúdenie rozsahu ochorenia, pri negativite zobrazovacích metód.

### **Alternatívne liečebné postupy pri štádiách T1b1/T2a1**

Definitívna rádioterapia, vrátane brachyterapie, je účinná alternatívna metóda, namiesto radikálnej operácie, pri nepriaznivých prognostických faktorov a u polymorbidných pacientok.

Predoperačná brachyterapia nasledovaná radikálnou operáciou v onkologických centrách je použiteľná u limitovaného počtu pacientok s nepriaznivými prognostickými faktormi.

Neoadjuvantná chemoterapia nasledovaná operačnou liečbou sa neodporúča.

### **Pozitívne pelvické lymfatické uzliny na základe zobrazovacích metód**

U týchto pacientok sa odporúča definitívna chemorádioterapia. Odstránenie paraaortálnych uzlín do výšky arteria mesenterica inferior je možné pri negatívnom výsledku zobrazovacích metód.

Odstránenie zväčšených (bulky) uzlín môže byť prínosom.

### **Adjuvantná liečba**

Vid' príslušnú kapitolu.

### **Karcinóm v ponechanom cervixe po subtotálnej hysterektómii**

Manažment je rovnaký ako u pacientok bez subtotálnej hysterektómie.

### **Liečba zachovávajúca fertilitu**

Liečba zachovávajúca fertilitu je možná len v onkogynekologcom centre, ktoré má skúsenosti s touto terapiou. Prognostické faktory, klinický staging a predoperačné vyšetrenia sú rovnaké ako pre pacientky bez zachovania fertility. Zachovanie fertility je možné u žien, ktoré si želajú tento typ liečby, majú spinocelulárny karcinóm alebo HPV asociovaný adenokarcinóm do veľkosti 2 cm. Zachovanie fertility sa nesmie odporúčať pacientkam s inými typmi karcinómu krčka, vrátane neuroendokrinného karcinómu, non-HPV adenokarcinómu.

Expertná sonografia a / alebo pelvická NMR sa odporúča na zmeranie dĺžky krčka po konizácii.

Negatívne pelvické lymfatické uzliny sú podmienkou pre fertilitu zachovávajúcu liečbu, preto prvým krokom v manažmente musí byť staging pelvických lymfatických uzlín. Identifikácia sentinelových uzlín a ich histopatologický ultrastaging sa musia vykonať. Suspektné, zväčšené lymfatické uzliny sa musia histologizovať. Odporúča sa peroperačné histologické vyšetrenie. Všetky sentinelové uzliny z oboch strán a suspektné uzliny musia byť histologicky vyšetrené. Staging lymfatických uzlín nie je indikovaný v štádiu T1a1 s negatívnym LVSI.

Ak sa potvrdia metastázy v lymfatických uzlinách, u pacientky je indikovaná definitívna chemorádioterapia.

Pri negatívnych uzlinách cervikálny tumor musí byť odstránený s dostatočnými voľnými okrajmi, ktoré posúdi patológ pri peroperačnom vyšetrení.

Konizácia alebo simplexná trachelektómia sú adekvátne liečebné metódy pre fertilitu zachovávajúcu liečbu v štádiách T1a1 a T1a2, s negatívnymi uzlinami a negatívnym LVSI.

Radikálna trachelektómia (typ A) sa musí vykonať v štádiu T1a1 a T1a2, pri negatívnych uzlinách a pri pozitívnej LVSI. V týchto prípadoch sú alternatívou konizácia alebo simplexná trachelektómia.

Radikálna trachelektómia (typ B) je indikovaná v štádiu T1b1  $\leq$  2 cm, s negatívnymi uzlinami a +/- LVSI.

Intraoperačné naloženie permanentnej serkláže sa musí vykonať v priebehu simplexnej alebo radikálnej trachelektómie.

Každá tehotnosť po fertilitu zachovávajúcu liečbu sa považuje za vysoko rizikovú, pacientka má rodiť v perinatologickom centre. U pacientkach s permanentnou serklážou po simplexnej a radikálnej trachelektómii je možný pôrod len cisárskym rezom.

Rutinné odstránenie maternice po skončení fertility nie je potrebné.

### **Cervikálny (klinicky okultný) karcinóm diagnostikovaný po simplexnej hysterektómii**

Spôsob liečby musí byť schválený na multidisciplinárnom sedení (tumour board). Posúdenie lokálneho a nodálneho šírenia ochorenia sa realizuje pomocou zobrazovacích metód. Tieto metódy sú identické ako pri non-okultnom karcinóme.

Princípy, spôsoby liečby sú identické ako pri non-okultnom karcinóme.

U pacientok v štádiu pT1a1 bez ohľadu na LVSI status, v štádiu pT1a2 a negat. LVSI s jednoznačne voľnými okrajmi v odstránenej maternici, nie je indikovaná ďalšia liečba.

U pacientok v štádiu pT1a2 LVSI+ alebo pT1b1 alebo pT2a1 po simplexnej hysterektómii je potrebné pátrať po ochorení v parametriách a lymfatických uzlinách.

Rádioterapia, chemorádioterapia je efektívna liečba, ktorá zabráni ďalšiemu operačnému výkonu, viď príslušnú kapitolu.

Radikálna operačná liečba je indikovaná pri negatívnom lymfatickom statuse (pomocou zobrazovacích metód) a pri predpoklade neindikovania adjuvantnej rádioterapie. Prvým krokom radikálnej operačnej liečby je odstránenie lymfatických uzlín s peroperačným histopatologickým vyšetrením, s nasledovnou radikálnou parametrektómiou a resekcii pošvy. Rozsah radikálnej parametrektómie sa musí prispôsobiť prognostickým faktorom z primárneho tumoru.

Pri pozitívnych uzlinách (makro alebo mikrometastázy) verifikovaných intraoperačne, resekcia parametrií a pošvy sa nevykoná a je indikovaná chemorádioterapia.

Pre staging je možné vykonať exstirpáciu paraaortálnych uzlín do výšky arteria mesenterica inferior.

Odstránenie zväčšených (bulky) uzlín počas operačnej intervencie je možné.

**U pacientok so štádiom pT1b2 a vyšším, s pozitívnymi resekčnými okrajmi, reziduálnym tumorom v lymfatických uzlinách** (na základe zobrazovacích metód) je indikovaná chemorádioterapia, vid' príslušnú kapitolu.

#### **Štádiá T1b2/T2a2 a negatívne lymfatické uzliny (na základe zobrazovacích metód)**

Princíp liečby je zabrániť kombinácii radikálnej operačnej liečbe a postoperačnej rádioterapii, pre vysoké riziko komplikácií bez jednoznačného efektu na prežívanie.

Externá rádioterapia, chemorádioterapia je metódou voľby, vid' príslušnú kapitolu.

Radikálna operačná liečba je alternatívou u pacientok s negatívnymi prognostickými faktormi (veľkosť tumoru, LVSI a hĺbka stromálnej invázie).

Prvým krokom operačnej liečby je intraoperačné vyšetrenie lymfatických uzlín. Pri negatívnom výsledku na makro a mikrometastázy, je indikovaná systematická pelvická lymfadenektómia s typom C2 radikálnej hysterektómie.

Neoadjuvantná chemoterapia s následnou radikálnou operáciou je kontraverzná alternatíva. Jednoznačný downsizing benefit s dopadom na prognózu je potrebné ešte dokázať u tejto liečebnej modality.

#### **Štádiá T1b2/T2a2 s postihnutím lymfatických uzlín (na základe zobrazovacích metód)**

Vid' kapitolu o chemo/rádioterapii.

#### **T2b/T3b, T4a**

Vid' kapitolu o chemo/rádioterapii. Pelvická exenterácia je alternatívou vo vybraných prípadoch v štádiu T4N0M0.

#### **Cervikálny karcinóm so vzdialenými metastázami**

Vid' príslušnú kapitolu.

#### **Manažment recidivujúceho ochorenia**

Tieto pacientky musia byť centralizované do zariadení, ktoré majú patričné multidisciplinárne personálne a prístrojové zabezpečenie. Pomocou zobrazovacích metód sa posúdi rozsah a lokalizácia recidívy (lokálna, regionálna, systémová). Recidíva musí byť potvrdená histologickým vyšetrením. Prognostické faktory sa musia analyzovať a balancovať vo vzťahu ku morbidite ďalšej liečby.

#### **Centrálne pelvické recidíva po primárnej operačnej liečbe**

Vid' kapitolu o chemo/rádioterapii.

#### **Recidíva na stene panvy po primárnej operačnej liečbe**

Vid' kapitolu o chemo/rádioterapii.

Ultraradikálna operačná liečba je alternatívou u prísne selektovaných pacientok.

### **Centrálna pelvická recidíva alebo recidíva na stene panvy po rádioterapii alebo chemorádioterapii**

Pelvická exenterácia je alternatívou pre pacientky s centrálnou pelvickou recidívou bez šírenia ochorenia na stenu panvy a do extrapelvických lymfatických uzlín.

LEER (laterally extended endopelvic resection) je alternatívou pri šírení recidívy na stenu panvy.

Re-iradiácia s adaptívnou brachyterapiou, vid' príslušnú kapitolu.

### **Úloha chemoterapie**

Vid' príslušnú kapitolu.

### **Nodálna a oligometastatická recidíva**

Lokalizované postihnutie paraaortálnych, mediastinálnych a supraklavikulárnych uzlín mimo miest predošej iradiácie je možné liečiť rádioterapiou (vid' príslušnú kapitolu).

Manažment izolovaných metastáz (pečeň, pľúca, a iné) musí byť analyzovaný na multidisciplinárnom sedení s cieľom vybrať vhodnú metódu (lokálna resekcia, rádiofrekvenčná ablácia, intervenčná brachyterapia, stereotektaktická ablatívna rádioterapia).

### **Paliatívna liečba**

Vid' príslušnú kapitolu.

### **Prognóza**

Štádium karcinómu krčka maternice je najdôležitejším prognostickým znakom.

**Tabuľka č. 5**

<b>5-ročné prežívanie podľa jednotlivých štádií ochorenia (1)</b>	
	<b>ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP KARCINÓMU CERVIXU (krčka maternice)</b>
IA štádium	98% - 99%
IB štádium	87% - 90%
IIA štádium	62% - 83%
IIB štádium	62% - 68%
III štádium	33% - 48%
IV štádium	14%

Miera päťročného relatívneho prežívania v Slovenskej republike v kohorte rokov 1980 – 1984 dosiahla 58,7% a v rokoch 2000 - 2004 to bolo 68,2%. V kontexte krajín Európskej únie však ide stále o relatívne nízke hodnoty, aj keď odhadovaný trend prežívania má rastúci charakter. Podobne aj mortalita na Slovensku až do roku 2015 nevykazovala priaznivé trendy s očakávaným poklesom (IV, C). Prognóza pacientok s cervikálnym karcinómom závisí od prognostických a prediktívnych faktorov. U iniciálneho ochorenia je možnosť kompletného vyliečenia, pri postihnutí vzdialených orgánov a vzdialených lymfatických uzlín je päťročné prežitie výnimočné.

Po absolvovaní primárnej liečby je každá pacientka pravidelne sledovaná. Optimálny spôsob sledovania po primárnej liečbe zatiaľ nie je podložený prospektívnymi štúdiami. Odporúčania sledovania (follow-up) boli vypracované na základe empirických skúseností.

Sledovanie pacientok po primárnej liečbe rakoviny krčka maternice má byť individualizované na základe prognostických faktorov a druhu absolvovanej liečby. Odporúčajú sa kontroly prvé 2 roky po primárnej liečbe v intervaloch 3-4 mesiacov, potom až do 5. roku v intervaloch 6-12 mesiacov. Zobrazovacie a laboratórne testy sa majú realizovať na základe klinických sympómov a nálezov suspektných pre recidívu. U symptomatických pacientok sa odporúča NMR alebo CT s cieľom detekcie suspektnej recidívy.

Ak sú tieto vyšetrenia pozitívne, celotelové PET/CT sa vykoná pred indikáciou salvage terapie. Odporúča sa histopatologické potvrdenie perzistentného alebo rekurentného tumoru. Pacientky po liečbe zachovávajúcu fertilitu musí byť prísne sledované onkogynekológom, expertným kolposkopistom, v intervaloch 3-4 mesiace prvé 2 roky a potom v intervaloch 6-12 mesiacov až do 5. roku.

Po 5. roku sledovania môžu prejsť do režimu štandardného skriningového programu. Dĺžka sledovania týchto pacientok musí byť individualizovaná na základe rizika recidívy a komplikácií spôsobených liečbou. Sledovanie zahŕňa HPV testovanie s alebo bez cytologie. Optimálna je kolposkopia expertným kolposkopistom v kombinácii s HPV testovaním. Odporúča sa HPV testovanie na vysoko rizikové HPV typy za 6, 12 a 24 mesiacov po liečbe. Ak sú výsledky HPV testov negatívne, interval realizácie HPV testov sa predĺži na 3 – 5 rokov.

Pri sledovaní po definitívnej chemorádioterapii sa využívajú rovnaké zobrazovacie metódy, ktoré sú uvedené v úvode tejto kapitoly.

Zobrazovacie metódy sa majú indikovať nie skôr ako 3 mesiace po ukončení liečby. V sporných prípadoch možno tieto vyšetrenia vykonať za 8 týždňov. Optimálna zobrazovacia metóda pre posúdenie lokálneho nálezu je panvová NMR, pre vzdialené šírenie je abdominálne/hrudné CT alebo PET/CT. U



týchto pacientok cytológia nie je vhodným vyšetrením. Sledovanie týchto pacientok by mal zabezpečovať lekár so skúsenosťami s následnou starostlivosťou po rádioterapii.

### **Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízná činnosť, PZS a pod.)**

Z posudkového hľadiska môže pri liečbe karcinómu krčka maternice podmieňovať dočasnú pracovnú neschopnosť v dĺžke potrebnej na dosiahnutie uspokojivej kompenzácie klinického stavu a miery funkčnej schopnosti. Pri pokročilých štádiách a progresii ochorenia je možné zväžiť aj dlhodobú pracovnú neschopnosť a v indikovaných prípadoch odoberať posúdenie pre účel priznania invalidity.

### **Zabezpečenie a organizácia starostlivosti**

Organizácia starostlivosti je poskytovaná podľa popisu v bode Kompetencie. Chemoterapia, Rádioterapia, Doplňujúci manažment laboratórnych a zobrazovacích vyšetrení, a ďalší súvisiaci manažment je zabezpečený v súlade s aktuálnym výnosom MZ SR o materiálo-technickom zabezpečení.

### **Alternatívne odporúčania**

V prípadoch odmietnutia liečby alebo významnej toxicity podanej liečby, prípadne potvrdenej rezistencie na chemoterapeutický režim odporúčaný v štandardných líniiach založených na dôkazoch je možné pacientke odporučiť účasť na inovatívnych klinických štúdiách pri náležitom posúdení rizík a výhod pre pacientku popri štandardnej podpornej liečbe založenej na najnovších dôkazoch (tzv. evidence-based medicine). V špecifických prípadoch vyžadujúcich odlišné riešenie z dôvodu klinického stavu pacientky je možné postupovať iným ako štandardným spôsobom na základe klinického konzília, ktoré rozhodne o postupe v manažmente pacientky v jej najlepšom záujme so zohľadnením najnovších vedeckých poznatkov. Takýto postup je zadokumentovaný bezodkladne v zdravotnej dokumentácii pacientky.

### **Literatúra**

ARBYN, M., ANTTILA, A., JORDAN, J. et al.: European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. 2nd ed. Summary document. Ann. Oncol., 2010; 21 (3): 448-458 (**I, A**)

COLLABORATORS. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systemic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. J Clin Oncol 2008; 26: 5802-5812 (**I, A**)

DALSTEIN, V., RIETHMULLER, D., PRETET, J.L. et al.: Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. Int J Cancer 2003, 106: 396 (**III, A**)

DIBA S. CH., HLAVA, P.: Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2010. Bratislava, NCZI, NOR SR 2017, ISBN 978-80-89292-55-4 **(IV, C)**

DiSAIA, P.J., CREASMAN, W.T.: Clinical Gynaecologic Oncology, 7-th ed. Philadelphia: Mosby, 2007, 812s. **(III, C)**

DYKEWICZ CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2001; 33: 139–144 **(I, A)**

DUENAS-GONZALES, A., ZARBA, J. J., PATEL, F. et al. Phase III open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. J Clin Oncol 2011; 29:1678-1685 **(I, B)**

DUENSING, S., LEE, LY.,DUENSING, A. et al.: The human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins cooperate to induce mitotic defects and genomic instability by uncoupling centrosome duplication from the cell division cycle. Proc Natl Acad Sci USA 2000, 97: 10002 EDDY, G. L., **(III, D)**

BUNDY, B. N., CREASMAN, W. T. et al. Treatment of (bulky) stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: A phase III trial of the gynecologic oncology group. Gynecol Oncol 2007; 106: 362 – 369 **(I, B)**

EDGE, SB., COMPTON, CC.: The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. Ann Surg Oncol. 2010;17(6):1471-1474. **(I, A)**

FULCHER, A.S., O'SULLIVAN, S.G., KAVANAG H, B.D. et al. Recurrent cervical carcinoma: typical and atypical manifestations. Radiographics 1999; 19 Spec No: S103. **(III, B)**

HAIE-MEDER C, PÖTTER R, VAN LIMBERGEN E, BRIOT E, DE BRABANDERE M, DIMOPOULOS J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. Radiother Oncol 2005; 74:23545 **(I, A)**

HELLEBUST TP, KIRISITS C, BERGER D, PÉREZ-CALATAYUD J, DE BRABANDERE M, DE LEEUW A, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO working group: Considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. Radiother Oncol 2010; 96:15360 **(I, A)**

CHENG, S., SCHMIDT-GRIMMINGER, D., MURRANT, T. et al.: Differentiation-dependent upregulation of the human papillomavirus E7 gene reactivates cellular DNA replication in suprabasal differentiated keratinocytes. Genes Dev 1995, 9: 2335 **(II, C)**

ICRU REPORT 38. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynaecology. Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland, 1985.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, EUCAN. <http://eco.iarc.fr/>, eucan (29 April 2017, date last accessed) **(I, A)**

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, EUCAN. <http://eco.iarc.fr/eucan> (30 November 2018, date last accessed) **(I, A)**

KAUR H, VERSCHRAEGEN CF. Cervical Cancer. In: *Oncologic Imaging: A multidisciplinary approach*. 441-453, 2012 **(II, A)**

KEYS, H. M., BUNDY, B. N., STEHMAN, F. B. et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154 1161 **(I, A)**

KIM, H. S., SARDI, J. E., KATSUMATA, N. et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 115 124 **(I, A)**

KITAGAWA, R., KATSUMATA, N., SHIBATA, T. et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2129-2135 **(II, A)**

KOLEKTÍV AUTOROV: Úmrtnostné tabuľky SR. Štatistický úrad SR. Dostupné na: <http://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/themes/demography/population/indicators/>: Obyvateľstvo a migrácia, príčiny smrti: nádory 2016 **(IV, C)**

LIM K, SMALL W, PORTELANCE L et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 348-355 **(I, A)**

LONGWORTH, MS., LAIMINS, LA.: Pathogenesis of human papillomavirus in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004, 68(2): 362 **(I, A)**

MARTH, C., LANDONI, F., MAHNER, S., MCCORMACK, M., GONZALEZ-MARTIN, A., COLOMBO, N., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017; 28, suppl 4: iv72iv83 **(I, A)**

MONK, B.J., SILL, M.W., MCMEEKIN, D.S. et al.: Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 1; 27(28): 4649-4655 **(II, A)**

MORRIS, M., EIFEL, P. J., LU, J. et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137 1143 **(II, B)**

MOUNTZIOS G, SOULTATI A, PECTASIDES D et al. Novel approaches for concurrent irradiation in locally advanced cervical cancer: Platinum combinations, Non-Platinum-containing regimens, and molecular targeted agents. *Obstetrics and Gynaecology International Volume 2013, Article ID 536765* **(III, B)**

NCCN Guidelines Version 1. 2017 Cervical Cancer. <http://www.nccn.org/> **(I, A)**

ONDRUŠOVÁ, M., PŠENKOVÁ, M., SUCHANSKÝ, M.: Vybrané epidemiologické aspekty invazívnych a in situ karcinómov krčka maternice. Bratislava, Pharm-In 2016. pharmin.sk, 2016, 38s. **(IV, D)**

PARK, JS., KIM, EJ., LEE, JY et al.: Functional inactivations of p73, a homolog of the p53 tumor suppressor protein, by HPV E6 proteins. *Int J Cancer* 2001, 91: 822 **(III, B)**

PECORELLI, S., ZIGLIANI, L., ODICINO, F.: Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 May. 105(2):107-8 **(I, A)**

PECORELLI, S.: Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 May. 105(2):103-4 **(I, A)**

PENSON, R.T., HUANG, H.Q., WENZEL, L.B. et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomized, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). *Lancet Oncol* 2015; 16: 301-11 **(II, A)**

PETERS, W. A., LIU, P. Y., BARRETT, R. J. et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606 1613 **(I, A)**

PÖTTER R, HAIE-MEDER C, VAN LIMBERGEN E, BARILLOT I, DE BRABANDERE M, DIMOPOULOS J, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006;78:6777.

QUERLEU D, CIBULA D, ABU-RUSTUM NR. 2017. Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. In *Ann Surg Oncol.* 2017 Aug 7. doi: 10.1245/s10434-017-6031 **(I, A)**

ROSE, P. G., BUNDY, B. N., WATKINS, E. B. et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 114 1153 **(I, A)**

SARDI, J. E., GIAROLI, A., SANANES, C. et al. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix: the final results. *Gynecol Oncol* 1997; 67(1) : 61 – 69 **(II, A)**

SMALL et al. Consensus guidelines for the delineation of the intensity modulated pelvic radiotherapy in the postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. RTOG 0418. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 428-34. **(IV, B)**

ŠLAMPA P. a kol. 2014. Radiační onkologie v praxi. 4 vyd. Brno: MOÚ, 2014. 353 s. ISBN 978-8086793-34-4. **(IV, C)**

TEWARI, K.S. et al. Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer: A Phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2013; 31: abstr. 0003 **(II, A)**

TEWARI, K.S., SILL, M.W., LONG, H.J. et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. N Engl J Med 2014; 370:734-743 (I, A)

TORRE, L.A., BRAY, F., SIEGEL, R.L. et al. Global cancer statistics, 2012. CA, Cancer J Clin 2015; 65: 87108. (V, B)

UNION FOR INTERNATIONAL CANCER CONTROL (UICC). 8th edition of the UICC classification of malignant tumours, 2016 (I, A)

VISWANATHAN AN, THOMADSEN B. et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: General principles. Brachytherapy 2012; 11: 33-46 (II, A)

WHITNEY, C. W., SAUSE, W., BUNDY, B. N. et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1999; 17: 1339-1348 (I, A)

[www.guidelines.esgo.org](http://www.guidelines.esgo.org)

YE, Q., YZAN, H. X., CHEN, H. L. Responsiveness of neoadjuvant chemotherapy before surgery predicts favorable prognosis for cervical cancer patients: a meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol 2013; 139: 1887-189 (I, A)

**Poznámka:**

*Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.*

*Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.*

**Účinnosť**

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť 1. januára 2019.

**Andrea Kalavská, v. r.**

**ministerka**