

Význam pozitivních resekčních okrajů v léčbě těžkých vulvárních prekanceróz – analýza vlastního souboru a literární přehled

Significance of positive excision margins in therapy of high-grade vulvar precancerosis – analysis of own data and literary review

D. Driák¹, M. Pluta¹, M. Hricko¹, K. Hurt²

¹ Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol a Homolka, Praha

² Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a FN Bulovka, Praha

Souhrn: Cíl: V mnoha zemích se během posledních 3 dekád výrazně zvýšila incidence vulvární intraepiteliální neoplazie jako prekursoru vulvárního dlaždicobuněčného karcinomu, zatímco incidence karcinomu zůstala relativně nezměněna. Mezi rizikové faktory pro recidivu, resp. progresi se obvykle zahrnují pozitivní resekční okraje. Cílem této práce je na vlastním souboru zhodnotit riziko recidivy a progresi těžkých vulvárních prekanceróz u pacientek s histologickými „non in sano“ okraji. **Soubor a metodika:** Analyzovali jsme retrospektivně 62 žen po předchozí chirurgické léčbě těžké vulvární prekancerózy s histologickým výsledkem pozitivních resekčních okrajů. Pomocí PubMed vyhledávače jsme výsledky porovnali s literárními údaji. **Výsledky:** Celkem 35 (56,5 %) pacientek podstoupilo opakovaný chirurgický zákrok na vulvě. U poloviny z nich (18–51,4 %) histologické výsledky ukázaly recidivu ve stejném stadiu, u druhé poloviny již nebyly zjištěny žádné dysplastické změny. U žádné pacientky nebyla nalezena progresi v invazivní karcinom. **Závěr:** Kromě pozitivních resekčních okrajů se jeví jiné prediktivní faktory pro recidivu nebo progresi vulvární prekancerózy ještě důležitější vč. věku, kouření, imunosuprese, radioterapie, současné léze v pochvě nebo na čípku, bioaktivity lidských papilomavirů. Namísto opakovaných resekcí k dosažení histologických negativních okrajů preferujeme dlouhodobou, resp. celoživotní dispenzarizaci.

Klíčová slova: vulvární intraepiteliální neoplazie – recidiva – progresi – pozitivní excizní okraje – vulvární dlaždicobuněčný karcinom

Summary: Objective: In many countries, the incidence of vulvar intraepithelial neoplasia as a precursor of vulvar squamous cell carcinoma has highly increased over the last 3 decades, while the incidence of cancer remained relatively unchanged. Among risk factors for recurrence, resp. progression, usually involve positive excision margins. The aim of the paper is to evaluate the risk of recurrence and progression of high-grade vulvar precancerosis in patients with histological margins “non in sano” – analysis of our own data. **Materials and methods:** The retrospective study included 62 women after surgical resection of high-grade vulvar precancerosis with histological results of positive excision margins. Using the PubMed database, the results were compared with literary data. **Results:** Total of 35 (56.5%) patients underwent repeated surgery on the vulva. In half of them (18–51.4%), histological results showed recurrence at the same stage, and in the second half of the women, no dysplastic changes were detected. There was no progression to invasive cancer in any of the patients. **Conclusion:** Beyond positive excision margins, the other predictive factors seem to be even more important for recurrence or progression of vulvar precancerosis including age, smoking, immunosuppression, radiotherapy, concomitant lesions in the vagina or cervix, and bioactivity of the human papilloma-virus. Instead of repeated resection to reach histological negative margins, we prefer the long-time, resp. long-life dispensarisation.

Key words: vulvar intraepithelial neoplasia – recurrence – progression – positive excision margins – vulvar squamous cell carcinoma

Úvod

Celosvětový vzestup incidence vulvárních prekanceróz za poslední 3 dekády dosahuje až 411 %. Naproti tomu incidence

invazivního dlaždicobuněčného karcinomu vulvy (VSCC – vulvar squamous cell carcinoma), který představuje > 90 % maligních tumorů vulvy [1], zůstává relativně

stabilní, resp. se zvýšila o 20 % [2]. Důvodem této diskrepance je zřejmě vyšší zachyt, všeobecné stárnutí populace a efektivnější léčba prekanceróz.

Tab. 1. Klinické charakteristiky vulvárních prekanceróz [8,9].

Tab. 1. Clinical characteristics of vulvar precancerosis [8,9].

Parametr	VIN „usual type“	VIN „differentiated type“
incidence	95 %	5 %
věk	30–50 let	60–80 let
hlavní etiologický faktor	HR – HPV (16, 31, 33, ...)	mutace genů (<i>TP53</i> , <i>EGFR</i> , <i>CDK2NA</i> , <i>HRAS</i> , ...)
ostatní etiologické faktory	kouření, imunosuprese, sex	vulvární non-neoplastická onemocnění (lichen), iritace, zánět, ...
multiorgánové poškození dolního genitálního traktu (CIN, VaIN)	časté	málo časté
anamnéza kondylomat či STI	časté	málo časté
multifokalita	časté	málo časté
invazivní potenciál	5 %	35 %
imunohistochemie	p16+, p53–, Ki67+	p16–, p53+, Ki67+

CIN – cervical intraepithelial neoplasia, STI – sexually transmittable disease, VaIN – vaginal intraepithelial neoplasia, VIN – vulvar intraepithelial neoplasia

Pro prekancerózy vulvy se vžil termín vulvární intraepiteliální neoplazie (VIN).

Existují dvě hlavní cesty vedoucí přes prekancerózy až ke vzniku VSCC. Převážná většina se vyvíjí na podkladě perzistující infekce onkogenními subtypy HPV (high-risk HPV – HR HPV), nejčastěji se jedná o HR HPV 16, 31, 33. Vlivem cytopatického efektu HR HPV dochází k deregulaci cyklu buněčného dělení, abnormální proliferaci epitelu a vývoji prekanceróz vulvy, označovaných jako uVIN (usual vulvar intraepithelial neoplasia) podle stupně závažnosti 1–3. Malá část lézí vzniká bez spojitosti s onkogenními subtypy HPV, za hlavní mechanismus iniciace kancerogeneze se považuje genová mutace (např. tumorsupresorového genu *TP53*), což vede ke vzniku těžké prekancerózy označované jako dVIN (differentiated vulvar intraepithelial neoplasia) [3–5].

Během 100 let se podstatně měnila terminologie a podle klasifikace Mezinárodní společnosti pro studium vulvovaginálních nemocí (ISSVD – International Society for the Study of Vulvovaginal Disease) z roku 2015 se rozlišují tři kategorie lézí:

1. low-grade squamous intraepithelial lesion (LG SIL, dřívější uVIN 1);
2. high-grade squamous intraepithelial lesion (HG SIL, dřívější uVIN 2/3);
3. differentiated VIN (dVIN) [6].

Ačkoli HPV asociované prekancerózy tvoří 95 % nálezu, vzniká na jejich podkladě třetina karcinomů. Naopak dVIN představují jen 5 % nálezu, ale kvůli podstatně silnějšímu onkogennímu potenciálu se z něj rekrutují dvě třetiny karcinomů. Rovněž klinické charakteristiky HPV asociovaných a diferencovaných VIN se podstatně liší (tab. 1). Zejména pacientky s historií dermatóz vulvy jsou vystaveny riziku vzniku VSCC; 1% riziko po 2 letech, ale až 37% riziko po 25 letech s diagnózou lichen sclerosus [7]. Vzhledem ke stárnutí populace a rozšíření anti-HPV vakcinace lze očekávat, že během nejbližších dekád bude incidence uVIN klesat a dVIN narůstat [8,9].

Všeobecný ústup od radikálních výkonů na vulvě typu Monoghamovy „butterfly incision“, Ruprechtovy a Stockelovy operace z 80. let 20. století vedl ke snížení pooperační morbidity a následných mutilací vulvy operovaných pacientek. V současnosti je nejčastějším základem na vulvě excize, aniž by došlo k zásadnímu zvýšení úmrtnosti. Řada autorů považuje pozitivní resekční okraje za významný rizikový faktor pro recidivy [10,11]. Jinými autory byl axiom dosažení zdravých, negativních resekčních okrajů zpochybněn [12]. Deformace vulvy a komplikované sekundární hojení zejména po opakovaných anebo rozsáhlých re-resekcích vedou k nárůstu psychosexuální morbidity. Na základě množících se

informací o riziku recidivy, resp. progresu do invazivního stadia lze opakované re-excize s cílem dosažení histologicky nulového rezidua, resp. negativních okrajů v mnoha případech nahradit konzervativním postupem a pečlivou dispenzarizací.

Soubor a metodika

V rozmezí od 11/2022 do 12/2024 jsme se retrospektivně zaměřili na pacientky operované v minulosti pro těžkou prekancerózu vulvy – uVIN 2/3, dVIN, carcinoma *in situ*. Makroskopicky byl proveden výkon řádně s použitím 5% kyseliny octové a kolposkopu „*in sano*“, avšak histopatologický nálezu ukázal pozitivní okraje. Kritérium prokázaných resekčních okrajů „*non in sano*“ pro nás bylo zásadní. Jednalo se o 62 pacientek s mediánem věku 71,5 let (37–92 let) a mediánem délky dispenzarizace 6 let (1–31 let). Nejčastějším výkonem byly různé rozsáhlé excize vulvy u 29, dále laserové ablace u 27 a vulvektomie nebo hemivulvektomie u 9 pacientek. Ve 27 (43,5 %) případech se jednalo o jednorázový zákrok, ve 35 (56,5 %) byl proveden výkon opakovaně. V případech opakovaných výkonů byla u 17 žen laserová ablace, u 12 žen excize a po vulvektomii byla ještě v 6 případech provedena excize.

Výsledky

Nejčastější záchyt těžké vulvární prekancerózy jsme zaznamenali ve věkové

Tab. 2. Věk pacientek při stanovení diagnózy.

Tab. 2. Age of patients at diagnosis.

Věk	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89
počet	1	5	9	10	19	15	3
%	1,6 %	8,1 %	14,5 %	16,1 %	30,6 %	24,2 %	4,8 %

kategorii 60–69 let (tab. 2). Druhá nejčastěji postižená kategorie byly pacientky ve věku 70–79 let, dohromady tyto dvě kohorty představovaly 54,8 % žen celého souboru.

Nejčastěji se jednalo o multifokální lézi (27 pacientek, tj. 43,5 %), na druhém místě co do frekvence bylo postižení zadní komisury (21 pacientek, tj. 33,9 %), dále postižení labií (13 pacientek, tj. 21,0 %). V jednom případě (1,6 %) byl nález lokalizován v jizvě po episiotomii.

Histologické nálezy tvořil nejčastěji uVIN typ warty – 50 (80,6 %), dVIN byl diagnostikován v 5 případech (8,1 %), ostatní typy se vyskytovaly ojediněle (graf 1).

Více než polovina pacientek (35, tj. 56,5 %) podstoupila opakovaný výkon (laserovou ablaci, excizi), 27 žen mělo za sebou jeden zákrok. V případě opakovaných zákroků ukazovaly histopatologické nálezy v 18 (51,4 %) případech přetrvávání těžké prekancerózy, v 17 (48,6 %) případech byly výsledky negativní. V žádném případě však nebyla prokázána progresse v invazivní karcinom.

Diskuze

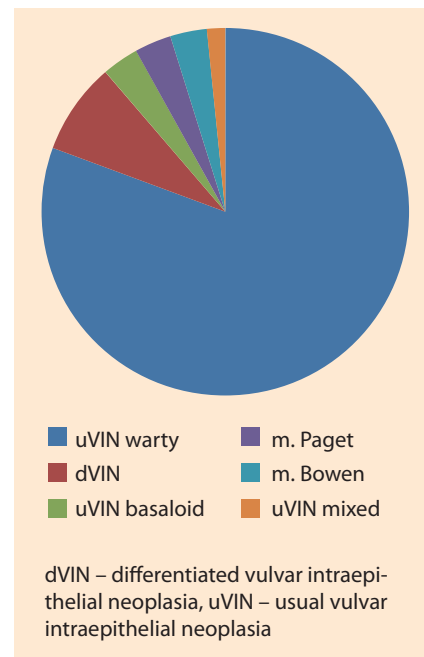
V našem souboru „non in sano“ ošetřených pacientek s těžkou prekancerózou vulvy činil medián věku 72 let, což je ve srovnání s jinými soubory výrazná discrepance. Systematická review hodnotící 3 322 pacientek uvádí průměrný věk v době stanovení diagnózy 46 let [13] a čeští autoři v souboru 65 žen medián věku 59 let (22–87 let) [14]. Hlavní příčinou tak diametrálního rozdílu je délka sledování. Pokud u každé pacientky odečteme její věk minus dobu dispenzarizace, dostaneme se na medián věku 63 let (26–89 let) při stanovení diagnózy,

což je podstatně srovnatelnější. Dalším důvodem je změna histopatologické terminologie. Ve starších studiích byly zařazovány i pacientky s uVIN 1, což je podle současných kritérií LG SIL postihující převážně mladší ročníky, a těmito pacientkami jsme se nezabývali. K rozdílu přispívá i všeobecné stárnutí populace a posun nálezů HG SIL, resp. dVIN do vyššího věku [15].

Ohledně lokalizace léze se v případě uVIN u více než poloviny žen jedná o multifokální postižení, u 18–52 % se skvamózní léze vyvíjejí na dalších místech anogenitální oblasti [8].

Soubor 62 žen operovaných na základě histologických nálezů „insuficientně“, tj. bez dosažení nulového rezidu, se může zdát mimořádně vysoký, avšak je třeba vzít v úvahu dlouhou dobu sledování s mediánem 6 let, přičemž máme v dispenzarizaci i jednu pacientku docházející pravidelně od roku 1993. Pacientky po výkonu na vulvě s výsledkem negativních resekčních okrajů jsme do analýzy nezařazovali. Přičteme-li k 27 ženám, které po prvním zákroku již nebyly na základě kontrol indikovány k dalšímu výkonu, 17 pacientek s histologicky stacionárním nálezem, dostaneme 71% dlouhodobou úspěšnost léčby. Modesitt et al. popsali 39 případů ze zkoumaného souboru 59 s pozitivními chirurgickými okraji, což je 66 % [16]. Wallbillich et al. uvedli 92 ze 147 pacientek s pozitivními okraji, tj. 62,6 % [17], čeští autoři pak ze 65 žen u 23, což je 35,4 % [14].

V našem souboru je histologicky verifikována přítomnost perzistence, resp. recidivy těžké prekancerózy v 51,4 %. Riziko recidivy bez ohledu na způsob léčby se uvádí mezi 20 a 50 %. Zpravidla není jasné, zda se

**Graf 1. Frekvence histologických nálezů.**

Graph 1. Frequency of histological findings.

jedná o perzistenci stávajícího onemocnění, nebo nově vzniklou lézi při event. nové nákaze HPV [8]. Někteří autoři tak v publikacích používají termín „perzistence/rekurence“ [18].

Modesitt et al. zjistili recidivu u 18 z 39 (46 %) pacientek s pozitivními okraji, ale zároveň 3 recidivy z 18 (17 %) případů s negativními okraji. Současně definovali zkrácený interval ke zjištění recidivy 15 měsíců u pozitivních okrajů vs. 41 měsíců u negativních [16].

Téměř stejné počty vyšly týmu van Seterse, 46 % recidiv u pozitivních okrajů vs. 17 % u negativních [13]. Wallbillich et al. shledali riziko recidivy 31,5 % pro pozitivní okraje a 10,9 % pro negativní [17]. Lawrie et al. popsali 51 % recidiv, tj. u 37 ze 70 žen operovaných pro uVIN 2/3, a to především

u multifokálních lézí při mediánu sledování 14 měsíců bez specifikace resekčních okrajů. Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v efektivitě mezi excizí a laserovou vaporizací, stejně tak jsme významné odlišnosti mezi chirurgickými metodami nezjistili my. Dále po 5–6měsíční aplikaci imiquimodu byla kompletní klinická remise u 58 %, histologicky verifikovaná pak u 45 % léčených žen. Trvání remise po lokální léčbě imiquimodem uvádí v délce 12 měsíců [19].

Satmary et al. detekovali 26,3 % recidiv u léčených pacientek při mediánu sledování 16,9 měsíců, 25 % žen mělo pozdní recidivu v intervalu mezi 44 a 196 měsíci [11]. Pichlík et al. během mediánu sledování 23 měsíců zaregistrovali 8 (12,3 %) případů recidivy HG SIL ve skupině s resekčními okraji „*non in sano*“ a 4 recidivy (6,1 %) ve skupině s histologicky negativními okraji. Z osmi recidiv v případech „*non in sano*“ se ve třech případech (37,5 %) vyvinuly léze na jiných místech, než by odpovídalo původní topografii prekancerózy [14].

Výskyt progresu v invazivní dlaždicobuněčný karcinom se převážně uvádí v rozmezí 2–6 %. Bogani et al. v souboru 64 pacientek zjistili dva případy (3,2 %) rozvoje vulvárního karcinomu [18]. Jones et al. v souboru 405 pacientek s VIN 2/3 zjistili progresi u 17 žen (3,8 %), v 8 případech (1,8 %) pak karcinom vznikl v jiné lokalizaci, než se vyskytovala původní léze. Medián intervalu od zahájení léčby do invaze stanovili na 13,5 roku. Zároveň zaznamenali regresi u 47 žen průměrného věku 24,6 roku [20]. Výše citovaná systematická review došla k číslu 6,5 % progresu v karcinom, medián věku při diagnóze byl 52 let. Pouze u 1,2 % pacientek byla zaznamenána kompletní regrese, většinou během prvních 10 měsíců od diagnózy, a ve 41 % k ní došlo během těhotenství [13]. Satmary et al. uvedli počet progredujících případů do stadia karcinomu na 8,2 % [11]. Nejvyšší progresi 15,1 % (11 ze 70) do vulvárního

karcinomu zaznamenala studie Lawrie et al. při mediánu sledování 71,5 měsíce [19]. Záleží na délce sledování, kumulované 10leté riziko progresu v karcinom se uvádí 9,7 % pro HG SIL (uVIN 2/3) a 50 % pro dVIN [15].

Za rizikové faktory pro recidivu se považuje věk nad 50 let, imunosuprese, paralelní postižení vaginální nebo cervikální prekancerózou, pozitivní resekční okraje, lichen sclerosus et atrophicus [11]. Bogani et al. považují za hlavní rizikové prediktivní faktory recidiv přítomnost HR HPV 31 a 33 [18]. Jamieson et al. stanovili rizikové faktory spojené s recidivou jako kouření, multifokální léze, pozitivní chirurgické okraje, recentní studie však jako nejvýznamnější rizikový faktor jak pro recidivu, tak pro progresi určují přítomnost dVIN, resp. mutace TP53 [10]. Jones et al. určili analogická rizika pro progresi v karcinom jako věk, předchozí radioterapie, imunosuprese a mnohočetné postižení neoplazií [20].

Osobně přikládám velký význam indukci lokální imunity. Lze předpokládat, že genitál postižený perzistující infekcí onkogenními HPV představuje „*locus minoris resistentiae*“ a prekanceróza nebo invaze se mohou objevit bez ohledu na předešlé nulové reziduum, resp. čisté okraje excize. Je otázkou, zda v případě dVIN se analogicky jedná o široký rizikový terén postižený genovou mutací.

Závěr

Ústup od radikálních zákroků v oblasti zevního genitálu nevedl ke snížení úspěšnosti léčby těžkých vulvárních prekanceróz. Naopak opakované a nebo rozsáhlé výkony znamenají mutilaci a deformaci vulvy, zvýšené riziko sekundárního hojení a nárůst psychosexuální morbiditu. Pro recidivu, resp. progresi těžkých prekanceróz vulvy v invazivní karcinom se pozitivní resekční okraje nejvíce jako rozhodující, ve hře jsou podle všeho další faktory, jako je věk, imunosuprese, kouření, expozice ionizujícím záření, současné postižení

vaginy anebo cervixu, biologická aktivita onkogenních HPV a mutace TP53. Opakované resekce pouze s cílem dosáhnout nulového rezidua, resp. histologicky negativních okrajů nepovažujeme za ideální. Rozhodující je klinický nález. Pokud je makroskopicky, resp. kolposkopicky stacionární, další operaci nedoporučujeme. Vzhledem k významnému riziku pozdních recidiv je nutností dlouhodobá, resp. celoživotní dispenzarizace.

Literatura

1. Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2013; 62(1): 161–175. doi: 10.1111/his.12034.
2. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN et al. Trends in the incidence of invasive and *in situ* vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006; 107(5): 1018–1022. doi: 10.1097/01.AOG.0000210268.57527.a1.
3. Jenkins T, Mills AM. Putative precancerous lesions of vulvar squamous cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 2021; 38(1): 27–36. doi: 10.1053/j.semdp.2020.09.006.
4. Singh N, Gilks CB. Vulvar squamous cell carcinoma and its precursors. *Histopathology* 2020; 76(1): 128–138. doi: 10.1111/his.13989.
5. Škapa P. Dlaždicobuněčný karcinom vulvy. *Onkologie* 2019; 13(1): 30–36. doi: 10.36290/xon.2019.006.
6. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) terminology of vulvar squamous intraepithelial lesions. *J Low Genit Tract Dis* 2016; 20(1): 11–14. doi: 10.1097/LGT.0000000000000169.
7. Micheletti L, Preti M, Radici G et al. Vulvar lichen sclerosus and neoplastic transformation: a retrospective study of 976 cases. *J Low Genit Tract Dis* 2016; (20)2: 180–183. doi: 10.1097/LGT.0000000000000186.
8. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA et al. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology* 2016; 48(4): 291–302. doi: 10.1016/j.pathol.2016.02.015.
9. Ševčík L, Škapa P, Vantuchová Y et al. Dlaždicobuněčné prekancerózy vulvy. Historie a současný stav problematiky. *Ceska Gynekol* 2016; 81(3): 172–176.
10. Jamieson A, Tse SS, Brar H et al. A systematic review of risk factors for development, recurrence, and progression of vulvar intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2022; 26(2): 140–146. doi: 10.1097/LGT.0000000000000662.

11. Satmary W, Holschneider CH, Brunette II et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol* 2018; 148(1): 126–131. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.10.029.
12. Ioffe YJ, Erickson BK, Foster KE et al. Low yield of residual vulvar carcinoma and dysplasia upon re-excision for close or positive margins. *Gynecol Oncol* 2013; 129(3): 528–532. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.02.033.
13. van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 2005; 97(2): 645–651. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.02.012.
14. Pichlík T, Rob L, Halaška MJ et al. Epidemiologie a význam chirurgických okrajů v managementu HPV asociovaných vulvárních prekanceróz (HSIL) – analýza vlastního souboru. *Ceska Gynekol* 2022; 87(6): 384–387. doi: 10.48095/cccg2022384.
15. Thuijs NB, van Beurden M, Bruggink AH et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2021; 148(1): 90–98. doi: 10.1002/ijc.33198.
16. Modesitt SC, Waters AB, Walton L et al. Vulvar intraepithelial neoplasia III: occult cancer and the impact of margin status on recurrence. *Obstet Gynecol* 1998; 92(6): 962–966. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00350-0.
17. Wallbillich JJ, Rhodes HE, Milbourne AM et al. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3): comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol* 2012; 127(2): 312–315. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.07.118.
18. Bogani G, Martinelli F, Ditto A et al. The association of pre-treatment HPV subtypes with recurrence of VIN. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 211: 37–41. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.01.057.
19. Lawrie TA, Nordin A, Chakrabarti M et al. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016(1): CD011837. doi: 10.1002/14651858.CD011837.pub2.
20. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol* 2005; 106(6): 1319–1326. doi: 10.1097/01.AOG.0000187301.76283.7f.

ORCID autorů

D. Driák 0000-0002-3072-0178

M. Pluta 0000-0003-3918-0806

K. Hurt 0000-0002-5373-2358

*Doručeno/Submitted: 1. 8. 2025**Přijato/Accepted: 5. 11. 2025**MUDr. Daniel Driák, Ph.D.**Gynekologicko-porodnická klinika**2. LF UK a FN Motol a Homolka**V Úvalu 84**150 06 Praha 5**driak@seznam.cz***Publikační etika:** Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.**Publication ethics:** The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.**Konflikt zájmů:** Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.**Conflict of interests:** The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.