

<b>Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové</b>		<b>Platnost od:</b>	<b>1.7.2020</b>
		<b>Počet stran:</b>	<b>11</b>
		<b>Přílohy:</b>	<b>nejsou</b>
<b>Dokument: standardní léčebný postup</b>		<b>Verze:</b>	<b>2020.1</b>
<b>Protokol pro léčbu karcinomu vaječnicku, vejcovodu a peritonea</b>			
Schválili:		Datum:	Podpis:
Garant protokolu	MUDr. Igor Sirák, Ph.D.		
<b>Klinika onkologie a radioterapie</b>			
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.		
<b>Porodnická a gynekologická klinika</b>			
Přednosta kliniky a vedoucí centra vysoce specializované péče v onkogynekologii	prof. MUDr. Jiří Špaček., Ph.D., IFEPAG		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Ivo Kalousek, Ph.D.		

## I. Úvod

Protokol obsahuje standardní léčebné postupy aplikované v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro nádory vaječnicku a vejcovodu. Na diagnostice a léčbě těchto nádorů se podílí především Porodnická a gynekologická klinika a Klinika onkologie a radioterapie ve spolupráci s Fingerlandovým ústavem patologie, Radiologickou klinikou a dalšími pracovišti FNHK.

Protokol nezahrnuje všechny postupy aplikovatelné při této diagnóze podle národních a mezinárodních standardů. Klíčový význam pro stanovení léčebného postupu každého pacienta má multidisciplinární komise.

V 5–10 % případů se předpokládá genetická predispozice ke vzniku tohoto onemocnění nejčastější příčinou jsou mutace v genech BRCA I a II. Růst ve volné dutině břišní, ve většině případů bez jakékoliv symptomatologie je příčinou vysokého procenta velmi pokročilých nálezů v době diagnózy. Více jak 70 % případů je zjišťováno ve stadiu III – IV. S tím souvisí nepříznivé léčebné výsledky u této choroby.

Prognóza ovariálního karcinomu závisí na řadě faktorů. Za nejdůležitější prognostické faktory jsou považovány stádium onemocnění, histologický typ nádoru, stupeň diferenciacce, věk pacientky, její celkový stav, radikalita primární operace a velikost ponechaného rezidua. Bylo jednoznačně prokázáno, že pacientky operované primárně gynekologickým onkologem mají lepší prognózu než pacientky operované nespécialistou. Léčebná strategie zahrnující radikální

operační výkon, chemoterapii event. radioterapii se volí individuálně podle přesně stanovených kritérií.

## **II. Odpovědnost jednotlivých pracovišť**

**Diagnostika a stanovení stadiu onemocnění:** Porodnická a gynekologická klinika

**Chirurgická léčba:** Porodnická a gynekologická klinika

**Systémová léčba:** Porodnická a gynekologická klinika, Klinika onkologie a radioterapie

**Radiační léčba:** Klinika onkologie a radioterapie

**Poléčebné sledování:** Porodnická a gynekologická klinika a Klinika onkologie a radioterapie

## **III. Staging onemocnění**

Klinické stadium onemocnění je určeno podle zásad TNM klasifikace (TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2017, ÚZIS, Praha, 2018). Stadia TNM jsou založena na klinickém a/nebo patologickém stagingu; stadia FIGO vycházejí z chirurgického stagingu.

Klasifikace se používá pro zhoubné nádory epiteliálního i stromálního původu, včetně nádorů hraniční malignity (borderline malignancy) či nádorů s nízkým maligním potenciálem, jež korespondují s dřívějším označením „common epithelial tumours“. Klasifikace se používá také pro karcinomu vejcovodu a karcinomy peritonea.

Regionální mízní uzliny jsou hypogastrické (včetně obturatorních), společní ilické, zevní ilické, sakrální laterální, paraaortální a retroperitoneální.

### **TNM – klinická klasifikace**

TX	primární nádor nelze hodnotit	
T0	bez známek primárního nádoru	
T1	nádor omezen na vaječník (jeden nebo oba), nebo vejcovod(y)	FIGO I
T1a	- postižen jeden vaječník, pouzdro intaktní, bez nádoru na povrchu ovaria či tuby	FIGO IA
T1b	- postiženy oba vaječníky, pouzdro intaktní, bez nádoru na povrchu ovaria či tuby	FIGO IB
T1c	- nádor omezen na jeden či oba vaječníky nebo vejcovody s čímkoliv následujícím	FIGO IC
T1c1	- narušení pouzdra nádoru – rozsev způsobený chirurgickým výkonem	
T1c2	- ruptura pouzdra národu před chirurgickým zákrokem, nebo nádor na povrchu ovaria/tuby	
T1c3	- nádorové buňky v ascitu, nebo peritoneálním výplachu	
T2	nádor se šířením v pánvi, nebo primární peritoneální karcinom	FIGO II
T2a	- šíření a/nebo implantace na dělohu a/nebo vejcovod(y) a/nebo vaječník(y)	FIGO IIA
T2b	- šíření na jiné pánevní tkáně, včetně střeva v rámci pánve	FIGO IIB

T3	nádor postihuje jeden nebo oba vaječníky nebo vejcovody nebo primární peritoneální karcinom se šířením mimo pánev a/nebo metastázy v retroperitoneálních mízních uzlinách (metastáza v pouzdru jater je T3 – stadium III)	FIGO III
T3a	- mikroskopické mimopánevní peritoneální postižení, včetně postižení střeva	FIGO IIIA2
T3b	- makroskopické peritoneální metastázy 2 cm nebo méně v největším rozměru	FIGO IIIB
T3c	- peritoneální metastázy větší než 2 cm v největším rozměru	FIGO IIIC
N1	metastázy pouze v retroperitonálních uzlinách	FIGO III
N1a	- metastázy v mízní uzlině ne více než 10 mm v největším rozměru	FIGO IIIA1i
N1b	- metastázy v mízní uzlině více než 10 mm v největším rozměru	FIGO IIIA1ii
M1	vzdálené metastázy (mimo peritoneální metastázy)	FIGO IV
M1a	- pleurální výpotek s pozitivním cytologickým nálezem	FIGO IVA
M1b	- parenchymové metastázy a metastázy do nitrobřišních orgánů (včetně inguinálních mízních uzlin a mízních uzlin mimo břišní dopravu)	FIGO IVB

### **pTNM patologické klasifikace**

Kategorie pT, pN, pM odpovídají kategoriím T, N, M

pN – Histologické vyšetření vzorků z pánevní lymfadenektomie má zahrnovat 10 a více mízních uzlin. Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0. (FIGO považuje tyto případy za pNX)

### **Obligatoční stagingová a předléčebná vyšetření**

- Anamnéza, včetně podrobné rodinné anamnézy se zaměřením na výskyt malignit
- Fyzikální vyšetření, komplexní gynekologické vyšetření, včetně per rektum
- Probatorní laparotomie s odběrem biopsie, ev. cytologické vyšetření ascitu
- Zobrazující vyšetření: UZ vaginální sondou, UZ nebo CT břicha a pánve, RTG nebo CT plic
- Laboratorní vyšetření: krevní obraz, základní biochemické vyšetření (urea, kreatinin, jaterní testy, iontogram), nádorový marker: CA 125 (event. HE4, bHCG, AFP, CEA, CA19-9)

**Fakultativní vyšetření:** další nutná odborná vyšetření vyplývající z nálezů obligatočních vyšetření či symptomů nemocné (uretrocystoskopie, rektoskopie, gastrokopie, koloskopie), MR pánve, PET/CT trupu, BRCA 1, 2 status: germinální mutace stanovuje Oddělení lékařské genetiky, somatické mutace stanovuje Fingerlandův ústav patologie.

## **IV. Obecné zásady léčebné strategie a léčba dle stadií onemocnění**

### **1. Epiteliální nádory ovaria – high-grade serózní karcinom, světlobuněčný karcinom**

#### **A. Primární radikální nebo cytoredukční operace**

Abdominální hysterektomie, oboustranná adnexektomie, omentektomie, apendektomie, exstirpace nádorových ložisek z peritonea s cílem nulového rezidua, odběr vzorku ascitu na cytologické vyšetření, popřípadě laváž dutiny břišní, pánevní event. paraaortální lymfadenektomie

Konzervativní operační léčba (jednostranná adnexektomie) – adekvátní pouze při postižení jednoho vaječníku, G1, při negativní laváži

#### ***Pooperační léčba***

Stadium IA/IB G1 po adekvátní operační léčbě  
- dispenzarizace bez adjuvantní chemoterapie

Stadium IA/B G2-3, IC G1-3

- adjuvantní chemoterapie – paclitaxel/CBDCA 3- 6 cyklů

Stadium II, III,IV, bez ohledu na grade

- adjuvantní chemoterapie – paclitaxel/CBDCA 6 cyklů

#### **B. Primárně neradikální výkon nebo očekávané pooperační reziduum**

*Neoadjuvatní chemoterapie* – paclitaxel/CBDCA 3-4 cyklů s následným vyhodnocením léčebné odpovědi a Interval debulking surgery (IDS) při regresi onemocnění  
- po IDS je pokračováno v chemoterapii paclitaxel/CBDCA do celkem 6-9 cyklů

#### **C. Léčba bevacizumabem**

Bevacizumab je hrazen v 1. linii léčby pacientek s pokročilým karcinomem vaječníků, stadium III a IV; u neoperovaných nemocných; nebo u stadia III po operaci s reziduem tumoru > 1 cm. Bevacizumab je hrazen v dávce 7,5 mg/kg a podává se každé 3 týdny v kombinaci s paclitaxelem a karboplatinou 6 cyklů. Následně pokračuje udržovací monoterapie bevacizumabem. Léčba bevacizumabem se ukončuje při zjištění progresu či při intoleranci léčby, nejdéle po 12 měsících (18 cyklech) léčby dle toho, co nastane dříve.

### **2. Vzácné formy epitheliálních nádorů ovaria**

Primární radikální nebo cytoredukční operace

#### ***Pooperační léčba karcinosarkomu ovaria***

- Stadium I-IV: preferovaná je pooperační chemoterapie paclitaxel/CBDCA 6 cyklů
- Alternativou je chemoterapie cisplatinou/ifosfamid, nebo paclitaxel/ifosfamid

***Pooperační léčba mucinózního karcinomu ovaria***

- Stadium IA-IB: sledování
- Stadium IC: sledování či adjuvantní chemoterapie paclitaxel/CBDCA 3-6 cyklů (alternativou je adjuvantní chemoterapie FOLFOX)
- Stadium II-IV: adjuvantní chemoterapie paclitaxel/CBDCA 6 cyklů (alternativou je adjuvantní chemoterapie FOLFOX)

***Pooperační léčba low-grade serózního a grade 1 endometroidního karcinomu ovaria***

- Stadium IA-IB: sledování
- Stadium IC: sledování či adjuvantní chemoterapie paclitaxel/CBDCA 3-6 cyklů (alternativou je hormonální léčba anastrozolem, letrozolem, exemestanem, či tamoxifenem)
- Stadium II-IV: adjuvantní chemoterapie paclitaxel/CBDCA 6 cyklů (alternativou je hormonální léčba anastrozolem, letrozolem, exemestanem, či tamoxifenem)

***Pooperační léčba borderline epiteliálního karcinomu ovaria***

- Po kompletní chirurgické resekci bez nálezu invazivního karcinomu sledování
- Po nekompletní chirurgické resekci bez nálezu rezidua na kontrastním CT trupu je doporučeno pooperační sledování
- Po nekompletní chirurgické resekci s nálezem rezidua na kontrastním CT trupu je doporučena chirurgická resekce reziduálního onemocnění s následným sledováním
- V případě nálezu invazivního karcinomu adjuvantní chemoterapie paclitaxel/CBDCA 3-6 cyklů

**3. Neepiteliální nádory ovaria*****a) Germinální nádory ovaria (dysgerminom, teratom,***

Primární chirurgická léčba s následným zhodnocením stadia a rizikových faktorů:

- po chirurgické léčbě I-IV stadia adjuvantní chemoterapie BEP 3-4 cykly
- u III a IV stadia lze zvážit neoadjuvantní chemoterapii BEP 2-3 cykly s následnou chirurgickou léčbou a adjuvantní chemoterapií BEP 3-4 cykly. V případě kompletní remise po neoadjuvantní chemoterapii BEP 2-3 cykly lze pacientku pouze sledovat.
- pooperační sledování bez chemoterapie lze zvážit u dysgerminomu I. stadia a grade 1 nezralého teratomu I. stadia

***b) Nádory ze zárodečných pruhů a ze stromatu gonád***

Primární chirurgická léčba s následným zhodnocením stadia a rizikových faktorů:

- Stádium I, nízké riziko: pooperační sledování
- Stadium I, střední riziko (heterologní elementy) a vysoké riziko (špatná diferenciacie, ruptura pouzdra): sledování či adjuvantní chemoterapie BEP 3-4 cykly, nebo paclitaxel/karboplatina 3-6 cyklů
- Stadium II – IV: adjuvantní chemoterapie BEP 3-4 cykly, nebo paclitaxel/karboplatina 3-6 cyklů. Cíleně lze zvážit aplikaci radioterapie a reziduální onemocnění.

## V. Léčba relapsu epitelálního karcinomu

Léčba se odvíjí od časového odstupu relapsu od ukončení primární léčby a platina-free intervalu (PFI):

### **A) PFI < 6 měsíců**

V těchto případech jsou pacientky hodnoceny jako platina rezistentní a ve II. linii lze doporučit léčbu monoterapií nebo kombinací s bevacizumabem. Není doporučovaná monochemoterapie s platinovým derivátem. Bevacizumab lze kombinovat s paklitaxelem, topotekanem nebo pegylovaným liposomálním doxorubicinem, nejvhodnější je kombinace s paklitaxelem. Chirurgický vstup má pouze paliativní záměr – např. ileózní stav, atd.

### **B) PFI 6 -12 měsíců**

Sekundární debulking je doporučovaný při relapsu onemocnění minimálně po 6 měsících, preferovaným postupem je však provedení debulkingu v případě progresu po 12 a více měsících. Nejvhodnější k operaci je solitární recidiva u pacientek v dobrém celkovém stavu. Pouze kompletní cytoredukce vede k prodloužení celkového přežití. U žen s dobrým výkonnostním stavem a/nebo chirurgicky odstraněnou recidivou je chemoterapie potencionálně kurativní, jinak je chemoterapie paliativní. Doporučovaná je kombinovaná chemoterapie na bázi platinového derivátu (např. gemcitabine/CBDCA, gemcitabine/cisDDP, liposomální doxorubicin/CBDCA, docetaxel/CBDCA).

### **C) PFI > 12 měsíců**

Chirurgická léčba je shodná jako v případě recidivy mezi 6. a 12. měsícem. Chemoterapie má potenciál dosažení dlouhodobé remise a přináší prokazatelný efekt v prodloužení života. Při rozhodování o typu chemoterapie je nutno zvažovat kvalitu života s ohledem na další toxicitu léčby. Kombinovaná chemoterapie založená na platinovém derivátu v této skupině dosahuje lepších výsledků než monoterapie. U pacientek dosud neléčených antiangiogenní léčbou je možná kombinace karboplatina/gemcitabin/bevacizumab. U ostatních preferujeme opakování chemoterapie první linie.

Paliativní radioterapie cíleně na místo perzistence či relapsu způsobujícího lokální symptomy

Paliativní operace – např. při ileózním stavu

U pacientek s PS 3 a více pouze symptomatická terapie

**Olaparib (LYNPARZA)** je indikován v monoterapii k udržovací léčbě dospělých pacientek s relabujícím high-grade serózním epitelálním karcinomem ovaria, tuby či peritonea se zárodečnou (stanovuje Oddělení lékařské genetiky) či somatickou (stanovuje Fingerlandův ústav patologie) mutací BRCA citlivým na léčbu platinou, u nichž došlo k relapsu a které odpovídají (úplně nebo částečně) na léčbu chemoterapií založenou na platině.

Léčba má být zahájena nejpozději 8 týdnů po podání poslední dávky v režimu s deriváty platiny. Léčba pokračuje do progresu onemocnění, či neakceptovatelné toxicity. Údaje o opakované léčbě olaparibem po dalším relapsu nejsou k dispozici.

- Lynparza 400 mg (8 tobolek po 50 mg) 2x denně, tj. celková denní dávka 800 mg

*Pozn. Indikace olaparibu k udržovací léčbě u nově diagnostikovaných pacientek s pokročilým onemocněním, které po chemoterapii na bázi platiny dosáhly částečné nebo úplné odpovědi (podle studie SOLO 1 dávkování 300 mg 2× denně), je možná pouze v případě schválení zdravotní pojišťovnou (paragraf 16). V ČR není olaparib v této indikaci hrazený ze zdravotního pojištění.*

**Bevacizumab (AVASTIN) je hrazen:**

A) v 1. linii léčby dospělých pacientů s pokročilým karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice (stádia IV dle FIGO nebo stádia III u neoperovaných pacientů nebo stádia III s větším než 1,0 cm residuem po operaci) v dávce 7,5 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem až po 6 léčebných cyklů, a následně se pokračuje v samostatné léčbě bevacizumabem. Léčba bevacizumabem se ukončuje při zjištění progresu, či při netoleranci léčby bevacizumabem, nejdéle po 12 měsících (18 cyklech) léčby, dle toho, co nastane dříve.

B) v kombinaci s paklitaxelem k léčbě dospělých pacientek se stavem výkonnosti 0-1 dle ECOG s rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice rezistentního k platině (tj. u kterých došlo k progresi do 6 měsíců po ukončení terapie na bázi platiny), které nebyly léčeny více než dvěma předchozími režimy chemoterapie a nebyly dosud léčeny bevacizumabem nebo jiným inhibitorem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru VEGF. Léčba je hrazena do progresu onemocnění.

**VI. Režimy chemoterapie:****A) Neoadjuvantní/adjuvantní/platina-senzitivní relapsy (PFI > 12 měsíců)****Paclitaxel/CBDCA**

paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> v 3 hod. infuzi

karboplatina AUC 5-7

interval 21 dnů

**Paclitaxel/cisDDP**

paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> v 3 hod. infuzi

cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup>

interval 21 dnů

**Kombinace s bevacizumabem**

Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. infuze na 3 hodiny D1

Carboplatina AUC 5-6 i.v. infuze na 1 hodinu D1

Bevacizumab 7,5 mg/kg i.v. 30-90 minut D1

Opakovat každé 3 týdny, celkem 6x

Následně monoterapie bevacizumabem á 3 týdny (max. 18 cyklů)

**B) kombinovaná paliativní chemoterapie II. linie při PFI 6-12 měsíců****GEM/CBDCA**

gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> D1

karboplatina AUC 5 D1

interval 21 dnů

**GEM/cisDDP**

gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> D1

cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> D1

interval 21 dnů

**liposomální doxorubicin/CBDCA**Caelyx 50 mg/m<sup>2</sup>

Carboplatina AUC 5 D1

interval 28 dnů

**Docetaxel/CBDCA**Docetaxel 60-75 mg/m<sup>2</sup> D1

CBDCA AUC 5-6 D1

Interval 21 dnů

**PAC**cisplatina 75 - 100 mg/m<sup>2</sup>doxorubicin 35 - 50 mg/m<sup>2</sup>cyklofosfamid 500 - 800 mg/m<sup>2</sup>

interval 28 dnů

**PC**cisplatina 75 - 100 mg/m<sup>2</sup>cyklofosfamid 500 - 800 mg/m<sup>2</sup>

interval 21 dnů – 28 dnů

**CBDCA-C**

karboplatina 5 - 7,5 AUC

cyklofosfamid 500 - 800 mg/m<sup>2</sup>

interval 21 – 28 dnů

**CBDCA**

karboplatina 5 - 7 AUC

interval 21 dnů

**C) paliativní monoterapie u platina rezistentního recidivujícího onemocnění (PFI < 6 měsíců)****Topotecan**topotecan 1-1,5 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1 - 5

interval 28 dnů

**Gemcitabin**gemcitabin 1250 mg/m<sup>2</sup> D1, D8, D15

interval 28 dnů

**Paclitaxel týdenní**paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> D1

interval 7 dnů

**Docetaxel týdně**docetaxel 40 mg/m<sup>2</sup> D1

interval 7 dnů

**Lipozomální doxorubicin (Caelyx)**Caelyx 50 mg/m<sup>2</sup>

interval 28 dnů



**Etoposid per os**

etoposid 50 mg/m<sup>2</sup>p.o. D 1-14  
interval 28 dnů

**Chemoterapie neepiteliálních nádorů vaječníků****BEP**

cisplatina 20 mg/m <sup>2</sup> i.v.	D1-5
etoposid 120 mg /m <sup>2</sup>	D1-3
bleomycin 30 mg i.v.	D1+8+15

**Chemoterapie karcinosarkomu ovaria****Paklitaxel-ifosfamid**

Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup>	D1
Ifosfamid 3-5 g/m <sup>2</sup> , inf. 24 hod	D1
Mesna	

interval 21 dnů

**CisDDP-ifosfamid**

CisDDP 75 mg/m <sup>2</sup>	D1
Ifosfamid 3-5 g/m <sup>2</sup> , inf. 24 hod	D1
Mesna	

interval 21-28 dnů

**Chemoterapie mucinózního karcinomu ovaria****Modifikovaný FOLFOX 6 (mFOLFOX 6)**

Den 1 oxaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup>  
leukovorin 400 mg/m<sup>2</sup>  
5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus i.v.  
následuje  
5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> na 46 hod.  
Opakování á 2 týdny

**VII. Sledování po léčbě**

Cílem sledování je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Klinické vyšetření má být změřeno na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby. Součástí klinických kontrol je komplexní gynekologické vyšetření

**Ambulantní návštěvy:**

- do 2 let á 3 měsíce
- 3- 5. rok á 6 měsíců
- dále 1x ročně možná i dispenzarizace pouze cestou praktického lékaře nebo příslušného specialisty

**Zobrazující a laboratorní vyšetření:**

Indikaci rozhoduje ošetřující ambulantní lékař, který provádí dispenzarizaci.

- zobrazovací metody (RTG, UZ, CT, atd.) a laboratorní vyšetření (KO, biochemie, CA125, atd.) jsou indikovány při symptomech nebo klinických nálezech budících podezření z recidivy onemocnění

Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf)
- Colombo N, et al.; ESMO–ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. Int J Gynecol Cancer. 2019.
- Ray-Coquard I, et al.; ESMO Guidelines Committee. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Supplement\_4):iv1-iv18.
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>
- Národní radiologické standardy – radiační onkologie (2016): <https://www.srobf.cz/downloads/dokumenty/nrs2016.docx>