

**LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY PALACKÉHO V OLOMOUCI
I. CHIRURGICKÁ KLINIKA**

Přednosta Doc. MUDr. Čestmír Neoral, CSc.

**Neoadjuvantní chemoterapie a chirurgická
léčba stádia IIIA nemalobuněčného
karcinomu plic**

Disertační práce

MUDr. Marek Szkorupa

Olomouc 2012

Pracoviště: I. chirurgická klinika FN a LF UP Olomouc

Přednosta: Doc. MUDr. Česrtmír Neoral, CSc.

Školitel: Prof. MUDr. Jiří Klein, PhD.

Prohlašuji, že tato práce byla vytvořena samostatně podle metodických pokynů školitele s uvedením veškeré použité literatury. Studie proběhla na I. chirurgické klinice FN a LF UP Olomouc ve spolupráci s lékaři Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy FN a LF UP Olomouc.

V Olomouci dne 2. května 2012

MUDr. Marek Szkorupa

Poděkování

Rád bych touto cestou vyjádřil poděkování těm, kteří mi pomáhali a dále pomáhají v mé profesi a nepřímo i přímo se tak podíleli na vzniku této disertační práce:

Panu Prof. MUDr. Vladimíru Královi, CSc., emeritnímu přednostovi, za otevření cesty k tak krásnému oboru, jakým je plicní chirurgie.

Panu Prof. MUDr. Jiřímu Kleinovi, PhD., za jeho výjimečný chirurgický i vědecký rozhled, díky kterému tato cesta získala směr a rozměr, který nezná hranic.

Současnému přednostovi I. chirurgické kliniky FN a LF UP Olomouc, panu Doc. MUDr. Čestmíru Neoralovi, CSc., za jeho podporu v naší snaze o další rozvoj plicní chirurgie na této klinice.

Rovněž děkuji:

Mgr. Kateřině Langové, PhD., odborné asistentce Ústavu lékařské biofyziky LF UP Olomouc za pomoc při statistickém zpracování výsledků této práce.

Obsah

I.	PŘEDMLUVA.....	7
II.	ÚVOD.....	12
III.	BRONCHOGENNÍ KARCINOM.....	14
III. 1.	Epidemiologické ukazatele	14
III. 2.	Nová TNM klasifikace a stádia plicního karcinomu	16
III. 3.	Detekce a diagnostika NSCLC	20
III. 3. 1.	Detekce NSCLC.....	20
III. 3. 2.	Diagnostika NSCLC	22
III. 4.	Léčba pokročilých stadií NSCLC	27
III. 4. 1.	Chirurgie pokročilých stadií NSCLC.....	27
III. 4. 2.	Multimodalitní terapie pokročilých stadií NSCLC.....	29
III. 4. 3.	Neoadjuvantní chemoterapie u NSCLC	30
III. 4. 4.	Postavení lymfadenektomie ve stagingu a léčbě NSCLC.....	33
III. 5.	Prognostické a prediktivní faktory u NSCLC	37
IV.	CÍL STUDIE	40
V.	METODIKA.....	41
V. 1.	Soubor nemocných s neoadjuvantní chemoterapií	42
V. 2.	Soubor nemocných bez neoadjuvantní chemoterapie	47
VI.	VÝSLEDKY	49
VII.	DISKUZE.....	53
VII. 1.	Indikace k neoadjuvantní terapii a restaging po neoadjuvanci	53
VII. 2.	Adjuvantní versus neoadjuvantní chemoterapie.....	55
VII. 3.	Rozsah a komplikace chirurgické resekce po neoadjuvantní terapii	56
VII. 4.	Postavení radioterapie v neoadjuvantní terapii	59
VII. 5.	Hodnocení přežívání NSCLC po neoadjuvantní terapii a chirurgické resekci	60

VIII.	ZÁVĚR	63
IX.	SOUHRN	64
X.	SUMMARY	66
XI.	POUŽITÁ LITERATURA	68

Seznam zkratek

AJCC – American Joint Committee on Cancer

ASCO – American Society of Clinical Oncology

ASOSOG – American College of Surgeons Oncology Group

CALBG – The Cancer and Leucemia Group B

CT – počítačová tomografie

DNA – deoxyribonukleová kyselina

EBM – Evidence Based Medicine

EBUS – endobronchiální sonografie

ERCC1 – rekombinační endonukleáza

FDG – 2-fluor-2-deoxy-D-glukóza

FNAB – fine needle aspiration biopsy

IASLC – International Association for the Study of Lung Cancer

JCOG – Japan Clinical Oncology Group

LDH – laktátdehydrogenáza

MRI – magnetická rezonance

MS – mediastinoskopie

MTT – methylthiasol tetrazolium blue test

NSCLC – nemalobuněčný plicní karcinom

PET – pozitronová emisní tomografie

PS – performance status

RRM1 – 1 ribonukleotidreduktáza

SCLC – malobuněčný plicní karcinom

SUV – standardized uptake value – standardizovaná hodnota vychytávání

SWOG – The Southwest Oncology Group

TBB – transbronchiální biopsie

TBNA – transbronchial needle aspiration

TEMLA – transcervical extended mediastinal lymphadenectomy

TS – torakoskopie

UICC – Union Internationale Centre la Cancer

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor

I. PŘEDMLUVA

První zmínka o odstranění periferního úseku gangrenosní plíce je z roku 1496 a popsal je Rolando z Parmy. Historie léčby plicních nádorů se pak týká především průkopnických začátků chirurgie konce 19. a počátku 20. století. Důvodem prvních výkonů v oblasti hrudní a plicní chirurgie však nebyly nádory. Bronchogenní karcinom se vyskytoval velmi zřídka a cílem prvních resekcí byly především závažné nemoci tehdejší doby jako tuberkulóza, bronchiektázie, empyém nebo plicní absces. Pokusy odstranit větší část plíce však v počátcích končily většinou neúspěchem. Problémů byla celá řada: od zvládnutí anestézie, přes potíže s operacemi na otevřeném hrudníku, techniku uzávěru cévní a bronchiální stopky až po obliteraci dutiny po odstranění plíce a časté infekční komplikace po plicních resekcích. Jedním z nejdůležitějších kroků v anestézii je zcela jistě použití éteru v roce 1846 Mortonem, na něj pak navazuje Trendelenburg v roce 1870 první inhalační anestézií tracheostomickou kanylou, zavedení tracheální rourky s nafukovací manžetou (Eisenmenger), použití přetlaku u hlavy pacienta v roce 1898 (Tuffier, Milton, Matas) nebo podtlaku na operačním sále (Sauerbruck). V prvních desetiletích 20. století je to pak počátek používání laryngoskopie, manžetové tracheální rourky, technika umělého dýchání s éterem, užití kurare v anesteziologii a v neposlední řadě použití endobronchiálních rourek a blokátoru bronchů (Waters, Magill). Zvládnutí vedení anestézie u plicních operací bylo podle Eloessera prvním milníkem v hrudní chirurgii.

První chirurgické pokusy v „novodobé“ éře plicní chirurgie končily většinou smrtí pacientů – v roce 1883 provedl Block první pokus o resekci plic – skončil smrtí pacientky a posléze i sebevraždou operátéra. Následně Německá chirurgická společnost vydala doporučení „neotevírat hrudní dutinu“. V roce 1912 provedl Davies jednu z prvních lobektomií se selektivním podvazem jednotlivých struktur jako jednodobou operaci. Tato je považována za druhý milník v historii plicních resekcí. Před tímto důležitým krokem v historii plicní chirurgie se tyto operace prováděly jako dvou nebo vícedobé a dosahovaly mortality až 43 %. Cílem první doby bylo vyvolat pleurodézú, v druhé době byl uvolněn plicní lalok a jeho stopka podvázána pryžovou hadičkou. Tímto došlo

k ischemizaci a spontánnímu odloučení laloku, nicméně následkem tohoto typu operace byla standardně bronchopleurální píštěl, empyém a sepse. Brunn v roce 1929 popsal svůj soubor 6 jednodobých lobektomií s mortalitou 20%. Výkony prováděl v Trendelenburgově poloze posterolaterální torakotomií se selektivním podvazem plicních cév a podvazem bronchiálních struktur dvojitým chromovaným catgutem. Následoval primární uzávěr hrudníku a jako jeden z prvních použil i uzavřený systém hrudní drenáže. U pneumonektomií byly také příčinou fatálních pooperačních komplikací nekontrolovatelné krvácení, sepse nebo píštěl v pahýlu hlavního bronchu. Pneumonektomie proto končily většinou smrtí pacienta. První úspěšná dvoudobá pneumonektomie byla provedena v roce 1930 Nissenem. První jednodobou pneumonektomii turniketovou metodou pro bronchogenní karcinom pak provedli Graham se Singerem v roce 1933. Ta je pak považována Eloesserem za třetí milník ve vývoji plicní chirurgie. Plíce byla odstraněna elektrokautérem a pahýl bronchu byl také kauterizován a ligován chromovaným catgutem. Obliterace pleurální dutiny byla zajištěna torakoplastikou. Pacient přežil dokonce i svého operátora a zemřel až 30 let po operaci i přes později (z histopatologického resekátu) diagnostikovanou nádorovou lymfadenopatii.

Selektivní podvazy jednotlivých cév a zašití bronchu při tracheální intubaci popsali Churchill a Reinhoff v roce 1931 a v roce 1932 také úspěšnou techniku samostatné lobektomie (Churchill).

Následně se rozvíjela jak manuální, tak přístrojová technika jednotlivých operací. V roce 1947 provedl Price-Thomas první manžetovou resekci bronchu pro adenom, v roce 1952 byla provedena první manžetová bronchoplastická lobektomie (Allison) pro bronchogenní karcinom.

Právě do 50. let 20. století byla standardním výkonem pro bronchogenní karcinom pneumonektomie. Až Price-Thomas s Cahanem koncem 50. let stanovili, že pokud je tumor lokalizován v jednom laloku plíce a bronchus může být resekován 1 cm od makroskopické hranice tumoru, je indikována lobektomie s mediastinální lymfadenektomií jako radikální výkon pro bronchogenní karcinom. Stejně tak je od 50. let poprvé zdůrazňován význam mediastinální lymfadenektomie u plicního karcinomu (Allison).

V českých zemích je považován za zakladatele hrudní chirurgie akademik Diviš, který provedl v roce 1926 první úspěšnou metastazektomií na světě, v roce 1931 první lobektomií u nás a v roce 1946 první úspěšnou pneumonektomií v tehdejší Československu. První resekce plic pro bronchogenní karcinom na I. chirurgické klinice v Olomouci provedli v roce 1947 profesor Brunswick z USA spolu s přednostou kliniky profesorem Rapantem. Tímto výkonem byl položen základní kámen pro vznik hrudní chirurgie v Olomouci.

Za milník ve vývoji přístrojové techniky nejen v plicní chirurgii se dá považovat vznik „sešívacího stroje“ – stapleru. Za jeho „otce“ je označován maďarský chirurg Hümer Hüttl, konstruktérem prvního masově používaného stapleru pak další maďarský lékař Aladár von Petz z roku 1920. První přístroje však byly velmi těžkopádné a časově náročné na ruční plnění svorek. K dalšímu významnému rozvoji ve zdokonalení staplerů pak dochází od 70. let 20. století. Jako revoluci v novodobé technologii operací, dotýkajících se samozřejmě i hrudní chirurgie, lze označit zavedení miniinvazivní techniky do chirurgie. Od 90. let minulého století lze díky videotorakoskopickým operacím provádět řadu výkonů, včetně onkochirurgických. Benefit pro pacienta je zřejmý – miniaturizace operačních vstupů, snížení pooperační bolestivosti, méně traumatizující technika výkonu, ale také srovnatelná radikalita výkonu při zachování všech kritérií onkochirurgie. Rozvoj torakoskopie jde pak ruku v ruce s rozvojem další videotechniky a miniaturizace nástrojů až po vznik roboticky asistované chirurgie [1-6].

Zatímco chirurgie je nejstarší modalitou léčby nádorových onemocnění, jsou radioterapie a zvláště chemoterapie nepoměrně mladší. Historie radioterapie sahá k objevům účinku ionizujícího záření (1895 Roentgen), už za několik měsíců jsou popsány účinky záření na zdravou tkáň – ztráta vlasů, obočí, řas, nebo změny na kůži. První zmínky o léčbě radioterapií se objevují už v roce 1896, nicméně počátky radioterapie jsou zatíženy zásadními problémy. Ty jsou dány limity přístrojů, velikostí dávky ozáření, absencí dozimetrie, šetření okolních zdravých tkání. Proto od nich bylo na čas upuštěno. Další rozvoj radioterapie nastal s objevem frakcionovaného záření ve 30. letech 20. století a výrobou prvních přístrojů nazývaných radiová děla a uvedení lineárního urychlovače do provozu v roce 1937. Objevily se první publikace o použití teleterapie a brachyterapie. Nové objevy umožnily zavedení hloubkové radioterapie.

Využití vysokovoltážní energie umožnilo zacílit svazek paprsků na malá ložiska uvnitř organismu a vyhýbat se okolním zdravým tkáním a důležitým orgánům. Následovalo zavedení léčby betatronem (1943), kobaltem (1951), lineárním urychlovačem (1951), představení prvního plánovacího systému, první představení gamma nože (1968). Od 70. let minulého století je to pak rozvoj radiobiologie, následuje do současnosti moderní plánování radioterapie pomocí CT, MRI, PET CT. Radioterapie 2D, 3D, stereotaktická radioterapie, cyberknife jsou pak moderní formy radioterapie současnosti [7,8].

Chemoterapie je jednou ze základních léčebných modalit při léčbě zhoubných nádorových onemocnění. Společně s chirurgickými postupy a radioterapií vytváří základní pilíře moderní léčby zhoubných nádorů plic. Je z těchto modalit také nejmladší metodou.

Účinek cytostatik spočívá především v tom, že na jejich působení jsou citlivější právě buňky rychle se dělící. Za vyšší citlivostí nádorových buněk některých nádorů na cytostatika stojí to, že nádorové buňky mají obvykle větší či menší měrou poškozené opravné mechanismy. Pokud je tedy cytostatikem zasažena zdravá buňka, má velkou šanci, že poškození opraví. Naopak nádorová buňka má šance na opravu nižší a s větší pravděpodobností zahyne. Některé typy nádorů však nejsou na cytostatika z různých důvodů citlivé a jejich podání by pak představovalo pouze poškození nemocného. Cytostatika však napadají také zdravé buňky. Typickým vedlejším účinkem je ztráta vlasů a ochlupení.

Historie chemoterapie, tedy užití chemických sloučenin s cytotoxickými účinky, se paradoxně dotýká první světové války a použití chemické látky bis(2-chloretyl)sulfidu u města Ypres – od tohoto města je odvozen název bojové zpuchýřující látky, yperitu. V rámci válečného výzkumu bojových chemických látek nahradili Američané v yperitu síru dusíkem, čímž vznikl chloralkylamin, dodnes známý pod jménem dusíkatý yperit (mustargen). Brzy byla odhalena jeho schopnost inhibovat proliferaci rychle rostoucích tkání - tedy potenciální protinádorová účinnost. Tato látka se stala první významnější chemikálií, která se začala používat v léčbě zhoubných nádorů jako preparát Mustargen. Tyto sloučeniny se užívaly ještě před cca dvaceti lety v léčbě Hodgkinovy choroby.

Úspěch chemikálií v ničení nádorových buněk vedl k překotnému výzkumu a vývoji nových látek. Tento vývoj je však velmi složitým, časově a finančně náročným procesem.

Z deseti tisíc molekul, které vstoupí do výzkumu a vývoje, se v klinické praxi „uchytí“ jediná látka a tento proces trvá sedm až deset let. Náklady na výzkum léku není možno uvádět, ale obecně se odhaduje, že jsou srovnatelné s náklady na start raketoplánu.

Bouřlivý rozvoj chemoterapie a střízlivé hodnocení předností, limitů a rizik chemoterapie vedl ke dvěma zcela rozličným pohledům: chemoterapie vyřeší problémy onkologie, nebo chemoterapie jako metoda nepřežije rok 2000. Realita je však někde uprostřed. Chemoterapie má své nedílné, nezastupitelné místo v léčbě nádorových onemocnění, nutno ji však užívat uvážlivě a v kooperaci a kombinaci s ostatními léčebnými modalitami [9].

Pokud se posuneme od historie k přítomnosti a budoucnosti, jeví se velmi slibně v léčbě rakoviny plic biologická léčba. Jedná se o léčbu, která působí cíleně na jednotlivé molekuly buněčných signálních drah kancerogeneze. Hovoří se tak o čtvrté generaci léků u NSCLC (nemalobuněčný plicní karcinom), nicméně její výsledky jsou prozatím jen srovnatelné s doposud používanými metodami léčby. Současný obraz léčby bronchogenního karcinomu je tedy sice dán více než stoletým vývojem výše uvedených základních modalit terapie, bohužel se však stále řadí mezi zhoubná onemocnění s nejhorší prognózou vůbec. Za posledních třicet let se medián přežití u pokročilých stadií NSCLC zvýšil jen o 6 měsíců [11].

Lze tedy doufat a věřit v rozvoj moderních diagnostických metod, posun ve výzkumu prediktivních a prognostických faktorů, ovlivňujících další vývoj nemoci. Ve výběru optimální léčby budou více rozhodovat nejen histologická diagnostika, ale právě i genomika a proteomika. Chirurgické limity jsou dané, rozhodovat bude subcelulární úroveň. Nádorová tkáň se rutinně vyšetřuje imunohistochemicky. Další perspektivní metodou je „fluorescence in situ hybridisation (FISH)“, která detekuje chromosomální a genomické změny v tkáni hybridizací značenými DNA probami. Pomocí přímé sekvenace lze detekovat genové mutace. Vyšetřování genomových expresních profilů využívající techniky „microarray“ umožní získat při jednom vyšetření informace o charakteristikách rozsáhlého počtu genů. Zdokonalená komplexní diagnostika spolu s narůstajícím spektrem nových léků povede ke zvýšené šanci výběru úspěšné léčby pro konkrétní nemocné [16].

II. ÚVOD

Bronchogenní karcinom je v České republice na špičce v incidenci i mortalitě onemocnění. Jedná se o velmi agresivní onemocnění, které se odráží v úrovni úmrtnosti, jejíž křivka kopíruje vývoj incidence. Přitom na počátku 20. století se vyskytoval poměrně vzácně. Nyní jsme však svědky až epidemického nárůstu incidence nemoci, tj. nově diagnostikovaných případů. Zvláště u žen je tato situace v posledních letech alarmující. Dosahuje sice zatím cca jedné třetiny úrovně mužské incidence a mortality, nicméně na rozdíl od mužské populace stabilně roste, a tento konvergentní trend bude patrně přetrvávat i v následujících letech a rozdíl mezi muži a ženami se bude zřejmě zmenšovat.

Na úmrtnost má vliv i pozdní záchyt této nemoci. Naprostá převaha počtu nemocných v pokročilých stádiích je svazující co do volby úspěšné terapie a naděje na vyléčení, nebo dlouhodobé přežívání [10].

Radikální metodou léčby nemocných s NSCLC je léčba chirurgická. Dává nemocným největší šanci na dlouhodobé přežívání. Je indikována u časných stádií nemoci I-II a u vybraných stádií nemoci IIIA s potenciálně resektabilním nádorem a bez masivního metastatického postižení lymfatických uzlin (bulky disease). V pokročilých stádiích IIIA překročila nemoc lokální hranice kontroly a chirurgická léčba může být jen jednou z modalit terapie, spolu se systémovou chemoterapií nebo radioterapií. Pětileté přežívání nemocných ve stadiu IIIA po radikální operaci nepřesahuje 20 % a z tohoto důvodu směřuje největší snaha o zlepšení výsledků přežívání zvláště do oblasti systémové terapie, protože naprostá většina nádorových relapsů je vzdálených, jejichž příčinou jsou mikrometastázy, které koexistují pravděpodobně již v době chirurgické resekce a které nelze jinou léčbou ovlivnit [11]. Stadium IIIB je určeno v závislosti na stavu nemocného ke kombinaci chemoterapie a radioterapie v sekvenčním nebo konkomitantním režimu. O operaci lze teoreticky uvažovat, jestliže po indukční terapii došlo k významnému snížení stadia nemoci, nicméně tyto postupy nemají základ v EBM (Evidence Based Medicine) a není doloženo zlepšení výsledků přežívání nemocných. Nemocní stadia IV jsou kandidáty paliativní léčby, směřující především k ovlivnění kvality

života nevléčitelných nemocných. Jsou možná různá schémata léčby v závislosti na stavu výkonnosti pacienta s užitím paliativní chemoterapie, radioterapie, endobronchiální nebo biologické léčby. Chirurgická léčba těchto stadií je naprosto výjimečná u pacientů s radikálně resekovatelným primárním nádorem a jednou metastázou ve vzdáleném orgánu (mozek, plíce, nadledvina), rovněž s předpokladem kurativní resekce.

III. BRONCHOGENNÍ KARCINOM

III. 1. Epidemiologické ukazatele

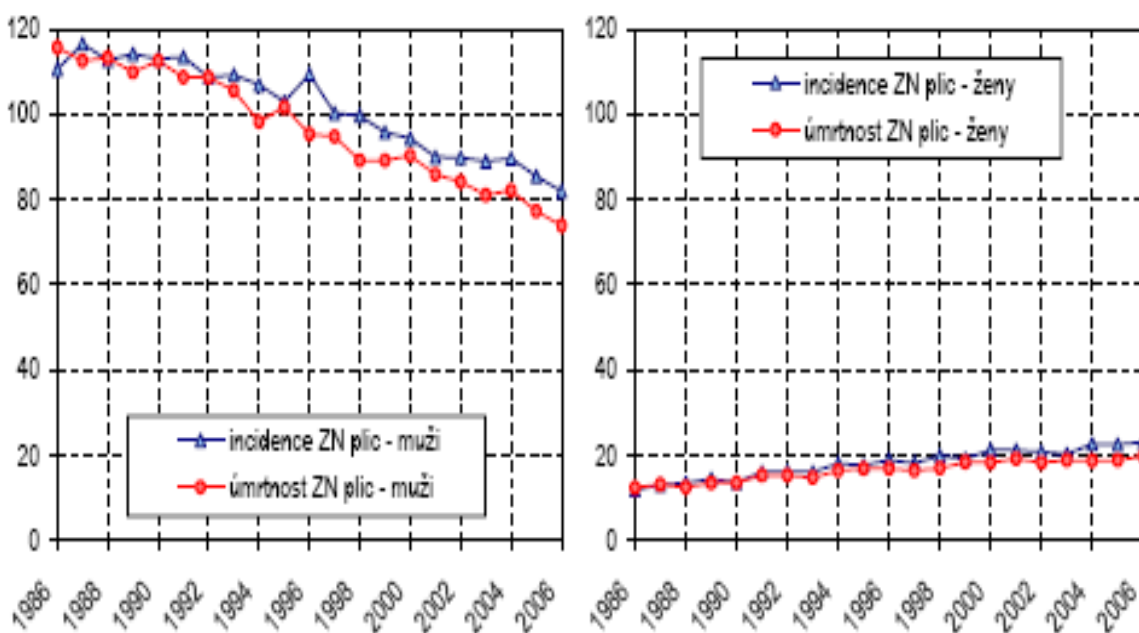
Karcinom plic zaujímá v České republice jedny z prvních míst v incidenci i mortalitě onemocnění. Zároveň patří mezi nádory s nejhorší letalitou. V roce 2006 vykazoval u mužů nejvyšší incidenci (4529 nových případů) i mortalitu (81/100 000), u žen pak zaujímal třetí místo – incidence (1659 nových případů), mortalita (27,6/100 000). Tab. 1.

Tab. 1. Úmrtnost na ZN u mužů a žen v roce 2006 podle vybraných diagnóz (MKN-10)

Diagnóza	Muži			Diagnóza	Ženy		
	absolutní počet	na 100 000 mužů	v % z celku		absolutní počet	na 100 000 žen	v % z celku
C34 ZN průdušky a plic	4 065	81,1	26,5	C50 ZN prsu	1 909	36,3	15,2
C18 ZN tlustého střeva	1 397	27,9	9,1	C34 ZN průdušky a plic	1 451	27,6	11,6
C61 ZN prostaty	1 365	27,2	8,9	C18 ZN tlustého střeva	1 082	20,6	8,6
C25 ZN slinivky břišní	886	17,7	5,8	C25 ZN slinivky břišní	955	18,2	7,6
C16 ZN žaludku	755	15,1	4,9	C56 ZN vaječníku	764	14,5	6,1
C20 ZN konečníku	689	13,7	4,5	C16 ZN žaludku	543	10,3	4,3
C64 ZN ledviny mimo pánevníku	683	13,6	4,4	C80 ZN bez určení lokalizace	412	7,8	3,3
C22 ZN jater	553	11,0	3,6	C64 ZN ledviny mimo pánevníku	385	7,3	3,1
C67 ZN močového měchýře	528	10,5	3,4	C20 ZN konečníku	380	7,2	3,0
C80 ZN bez určení lokalizace	385	7,7	2,5	C53 ZN hrdla děložního	366	7,0	2,9
C18–C21 ZN kolorekta	2 449	48,9	16,0	C18–C21 ZN kolorekta	1 734	33,0	13,8
C33–C34 ZN průdušnice a plic	4 074	81,3	26,5	C33–C34 ZN průdušnice a plic	1 455	27,7	11,6
C60–C63 ZN mužských pohl. org.	1 428	28,5	9,3	C51–C58 ZN ženských pohl. org.	1 833	34,9	14,6
C00–C97	15 354	306,3	100,0	C00–C97	12 541	238,7	100,0
C00–C97 bez dg. C44	15 271	304,6	99,5	C00–C97 bez dg. C44	12 480	237,6	99,5

Podobný obraz poskytují statistické údaje i ze zahraničí. V USA je plicní karcinom hlavní příčinou úmrtí na zhoubné onemocnění (158 000/ rok 2006). Zatímco u mužů má vývoj standardizované incidence a mortality pomalu klesající tendenci, u žen naopak roste, nicméně stále je výskyt této nemoci u mužů cca 3,5 x vyšší než u žen [10]. Tab. 2.

Tab. 2. Vývoj standardizované incidence a úmrtnosti na ZN plic mužů a žen. ÚZIS 2006



ÚZIS ČR, Aktuální informace č. 6/2009

Přes velké pokroky na poli klinické i experimentální medicíny se základní prognostické parametry příliš nezměnily. Za posledních 30 let se medián přežití u nemocných pokročilým plicním karcinomem prodloužil jen o cca 6 měsíců [11]. Parametr pětiletého přežívání se pohybuje pouze kolem 10 %. Jedním z hlavních důvodů vysoké úmrtnosti je pozdní diagnostika nemoci. Časná stadia nemoci jsou diagnostikována jen v 15-20 % případů, naopak ve stadiu IV přesahuje počet případů 40 %. Třebaže vývojové tendence dlouhodobého přežití takto postižených nemocných se i v naší republice postupně zlepšují, setkáváme se stále s relativně vysokým procentem nemocných, kteří jsou v době stanovení diagnózy prakticky onkologicky neléčitelní.

Nejlepší prognózu mají ti nemocní, u nichž byl nádor diagnostikován v operabilním stadiu a byla provedena úspěšná resekce nádoru. To platí u nemalobuněčné formy plicní rakoviny (NSCLC), jejíž výskyt se pohybuje kolem 80 % všech forem plicní rakoviny. Zde je radikální resekce plíce s nádorem jedinou léčebnou metodou, která dává naději na dlouhodobé přežití, případně trvalé vyléčení. Podíl radikálně operovaných nemocných s NSCLC však v celé České Republice nepřesahuje 20 %, ve vyspělých státech v zahraničí se pohybuje kolem 25-30 % [12].

Na multifaktoriální etiologii karcinomu plic se nejvíce podílí kouření cigaret. Přímá souvislost mezi kouřením cigaret a plicním karcinomem byla prokázána v polovině 20. století řadou prospektivních i retrospektivních studií. Mezi faktory, které nejvíce ovlivňují riziko vzniku rakoviny se řadí doba expozice kouření, počet cigaret, druh kuřiva, obsah karcinogenních látek, nikotinu a doba event. abstinence. Kromě kouření se mezi další rizikové faktory řadí i pasivní kouření, životospráva, znečištění ovzduší, profesionální expozice kancerogeny, nebo genetické aspekty a familiární zátěž [13].

III. 2. Nová TNM klasifikace a stádia plicního karcinomu

TNM klasifikace patří mezi základní popisné charakteristiky nádorů, přičemž parametr T popisuje velikost nádoru, N počet postižených uzlin a M přítomnost metastáz. 6. verze klasifikace TNM plicních nádorů, kterou sestavili Sobin a Wittekind byla v ČR platná do roku 2010. Zcela nová, již sedmá verze TNM klasifikace plicních nádorů byla publikována Mezinárodní unií proti rakovině (UICC) a Americkým výborem proti rakovině (AJCC) již začátkem roku 2009. V ČR platí od roku 2011.

Základními pojmy při klasifikaci nádorů jsou typing (stanovení histologického typu nádoru), grading (stupeň diferenciací) a staging (stanovení klinické pokročilosti onemocnění). Klasifikace TNM je společná pro většinu nádorových onemocnění kromě nemocí hematoonkologických. Umožňuje totiž poměrně rychle a přesně určit staging nemoci. TNM se určuje na základě klinického vyšetření, v tom případě může být před každým symbolem písmeno „c“ (cT, cN, cM). Pokud klasifikaci provádí patolog na základě histologického vyšetření nádoru, pak se označuje písmenem „p“ (pT, pN, pM). Klinická a patologická klasifikace se mohou navzájem lišit.

Při změně TNM klasifikace plicních nádorů bylo do databáze zahrnuto celkem 81 015 pacientů z celého světa, z toho 84% s nemalobuněčným a 16% s malobuněčným karcinomem plic. Všichni pacienti byli léčeni mezi lety 1990 a 2000 [14].

TNM klasifikace plicních karcinomů byla upravena následovně: viz tab. 3.

Tab. 3. TNM klasifikace plicního karcinomu (UICC, AJCC 2009)

T (velikost nádoru)		
TX	Primární nádor nelze hodnotit, nebo byl nádor prokázán pouze na základě přítomnosti maligních buněk ve sputu nebo bronchiálním výplachu, ale není viditelný zobrazovacími vyšetřovacími metodami nebo bronchoskopicky	
T0	Bez známek primárního nádoru	
Tis	Karcinom in situ	
T1a	Nádor o velikosti ≤ 2 cm	T1 - Tumor 3 cm v nejdelším průměru, obklopen plicí nebo viscerální pleurou, bez bronchoskopických známek invaze proximálně od lobárního bronchu
T1b	Nádor o velikosti > 2 cm ale ≤ 3 cm	
T2a	Nádor o velikosti > 3 cm ale ≤ 5 cm	T2 - Tumor postihuje hlavní bronchus ≥ 2 cm od kariny; postihuje viscerální pleuru; je sdružen s atelektázou nebo pneumonií za stenózou, která nezasahuje celou plíci
T2b	Nádor o velikosti > 5 cm ale ≤ 7 cm	
T3	Nádory větší než 7 cm s přímým šířením do hrudní stěny nebo bránice, mediastinální pleury, parietálního perikardu. Tumor postihující hlavní bronchus 2 cm distálně od kariny, bez postižení kariny; nebo je sdružen s atelektázou, postihující celou plíci; nebo nádory s dalšími uzly ve stejném laloku jako primární nádor.	
T4	Tumor jakékoliv velikosti s invazí do : mediastina, srdce, velkých cév, průdušnice, jícnu, těl obratlů nebo kariny; nebo nádorové uzly v jiném laloku stejnostranné plíce	
N (postižení regionálních lymfatických uzlin)		
NX	Regionální mízní uzliny nelze hodnotit	
N0	V regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy	
N1	Metastázy ve stejnostranných peribronchiálních a/nebo stejnostranných hilových uzlinách intrapulmonálních uzlinách, včetně postižení přímým šířením	
N2	Metastázy ve stejnostranných mediastinálních a/nebo subkarinálních mízních uzlinách	
N3	Metastázy v druhostranných mediastinálních, druhostranných hilových, stejnostranných či druhostranných skalenických nebo supraklavikulárních mízních uzlinách	
M (vzdálené metastázy)		
MX	Vzdálené metastázy nelze hodnotit	
M0	Nejsou vzdálené metastázy	
M1a	Metastázy v druhostranné plíci, rozsev na pleure nebo perikardu, maligní výpotek	M1 Vzdálené metastázy
M1b	Metastázy ve vzdálených orgánech	

V nové klasifikaci je tedy rozlišeno pět skupin velikostí nádoru s hranicemi 2, 3, 5 a 7 cm. Satelitní nádorový uzel ve stejném laloku již není hodnocen jako T4, ale jako T3. Tumor prorůstající do mediastinálních struktur patří do skupiny T4. Přítomnost maligního pleurálního výpotku je hodnoceno jako M1. Nádor ve stejné plíci, ale v jiném laloku je v novém systému hodnocen jako T4, nikoli jako M1. Pleurální diseminace a postižení uzlin v kontralaterální plíci jsou klasifikovány jako M1a a vzdálené metastázy jako M1b [15]. Podle parametrů TNM jsou klasifikována jednotlivá stádia plicního karcinomu [14]. Tab. 4.

Tab. 4. Stádia plicního karcinomu

T/M	Subgroup	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	Ia	IIa	IIIa	IIIb
	T1b	Ia	IIa	IIIa	IIIb
T2	T2a	Ib	IIa	IIIa	IIIb
	T2b	IIa	IIb	IIIa	IIIb
T3	T3 _{>7}	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 _{Inv}	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 _{Satell}	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
T4	T4 _{Inv}	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
	T4 _{Ipsi Nod}	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
M1	M1a _{Contra Nod}	IV	IV	IV	IV
	M1a _{Pl Disem}	IV	IV	IV	IV
	M1b	IV	IV	IV	IV

Základní histomorfologické rozdělení epitelálních plicních nádorů je dáno klasifikací dle WHO. Tato klasifikace rozděluje plicní karcinom na řadu podtypů podle růstových a morfologických vlastností. Zásadní z hlediska volby léčby a zvláště volby chirurgické resekce je dělení na dva subtypy: malobuněčný plicní karcinom (small cell lung cancer –

SCLC) a nemalobuněčný plicní karcinom (non-small cell lung cancer – NSCLC). Podstatné je toto dělení pro odlišné biologické chování, růst a metastazování.

Zatímco malobuněčný karcinom je v naprosté většině v době diagnózy již systémovým onemocněním, protože časně metastazuje krevní i lymfatickou cestou, nemalobuněčný karcinom roste pomaleji, preferuje lymfatickou cestu metastazování a zachovává lokální charakter růstu. Tím se pro něj stává v nižších stádiích chirurgická resekce první volbou terapie a také přináší i uspokojivé výsledky pětiletého přežívání. Správné určení histologického typu nádoru je tedy základním předpokladem ke stanovení nevhodnější léčby. Nicméně různé stupně diferenciaci a možnost výskytu různých histologických typů, resp. přechodů histologických typů v jednom nádoru, tuto situaci komplikují a terapie a prognóza onemocnění pak odpovídá horší variantě nádoru [5].

Nemalobuněčný plicní karcinom tvoří až 80 % všech případů. Tvoří jej však nesourodá skupina, jejímiž základními typy jsou spinocelulární karcinom, adenokarcinom a velkobuněčný karcinom. V posledních letech byl zaznamenán nárůst výskytu adenokarcinomu oproti karcinomu spinocelulárnímu. U karcinomů glandulárního typu je pak nutné odlišit bronchioloalveolární karcinom od adenokarcinomu s bronchioloalveolární komponentou [16].

Ke standardizaci určování histopatologického stupně diferenciaci bylo doporučeno používat rozdělení do čtyř kategorií:

GX (grade X) – stupeň diferenciaci nelze určit

G1 (grade 1) – dobře diferencovaný

G2 (grade 2) – středně diferencovaný

G3 (grade 3) – málo diferencovaný

G4 (grade 4) – nediferencovaný

Podle tohoto dělení by měly mít adenokarcinomy a dlaždicobuněčné karcinomy stupně diferenciaci G1-G3, protože mají žlázovou nebo squamózní diferenciaci. Malobuněčnému a velkobuněčnému karcinomu pak přísluší stupeň diferenciaci G4.

III. 3. Detekce a diagnostika NSCLC

III. 3. 1. Detekce NSCLC

To, co je podstatné pro stanovení správné strategie léčby NSCLC, je nepochybně co nejčasnější a nejpřesnější diagnostika a staging. Průběh tohoto onemocnění je poměrně dlouho asymptomatický. S tím bohužel souvisí i pozdní diagnostika, neboť klinické symptomy nemoci většinou souvisí s projevy lokálního růstu nádoru, infiltrací nádoru do okolních orgánů, metastatickými nebo paraneoplastickými projevy.

U karcinomu plic se stejně jako i u řady dalších malignit potýkáme s problémem časně detekce. Na rozdíl od karcinomu prsu, který pro screening využívá mamografii se senzitivitou až 88 % a specificitou až 98 % [17], nejsou tyto metody (rentgen plic a cytologie sputa) příliš využitelné. Je to dáno poměrně nízkou rozlišovací schopností rentgenového snímku plic a velmi sporadickým záchytem maligních buněk v cytologii sputa. Zásadní otázkou u časně detekce je odhalení nádoru, který dosud nemetastázoval do regionálních lymfatických uzlin nebo vzdálených orgánů. Je známo, že incidence postižení regionálních lymfatických uzlin závisí na velikosti nádoru [18]. U nádorů do 1 cm se pohybuje četnost postižení regionálních lymfatických uzlin do 8 %, zatímco u nádorů, které jsou větší, než 2 cm je to až 33 % [19].

Detekce karcinomů menších než 1 cm se tedy jeví jako cílová skupina pro screeningové vyšetření. Citlivost klasického radiologického snímku nebo vyšetření sputa je nízká. Slibnější se ukázalo vyšetření nízkodávkovým CT v japonských studiích, nicméně až použití spirálního CT u rizikových skupin nemocných (silných kuřáků) projektu skupiny Early Lung Cancer Action mělo vyšší výtěžnost. Problémem byla diferenciální diagnostika nekalcifikovaných benigních uzlů. Tuto se snažila eliminovat skupina Pastorino et al., kteří provedli prospektivní studii, kde zhodnotili výtěžnost každoročně opakovaných spirálních nízkodávkových CT v kombinaci s pozitronovou emisní tomografií (PET) u dobrovolníků s vysokým rizikem karcinomu plic. Do této studie bylo zahrnuto 1035 dobrovolníků nad 50 let, kteří kouřili více než 200 balíčků cigaret za rok. Podle protokolu všichni účastníci studie podstoupili každoročně po dobu pěti let nízkodávkové spirální CT hrudníku. Nález lézí do 5 mm nebyl považován za podezřelý. Pro všechny léze větší než 5

mm bylo plánováno sledování pomocí CT s vysokým rozlišením. Osoby s nekalcifikovanou lézí větší než 7 mm podstoupily vyšetření pozitronovou emisní tomografií. Po 12 měsících od začátku studie autoři zaznamenali 22 případů rakoviny plic. Identifikováno bylo celkem 440 plicních lézí u 298 pacientů (29 %), z toho 95 bylo povoláno ke kontrastnímu CT vyšetření s vysokým rozlišením. Pozitronová emisní tomografie byla pozitivní u 18 z 20 identifikovaných případů rakoviny. Chirurgickou biopsii pro benigní lézi (falešně pozitivní případy) absolvovalo šest pacientů (22 % invazivních zákroků). Kompletní resekce byla dosažena u 21 případů plicní rakoviny (95 %), 17 pacientů (77 %) bylo zachyceno v patologickém stadiu I, průměrná velikost tumoru byla 18 mm. Kombinované využití nízkodávkového spirálního CT a selektivní PET by tak mohlo efektivně detekovat časnou rakovinu plic. Léze menší než 5 mm mohou být bez velkého rizika progresu kontrolovány až za 12 měsíců od předešlého CT scanu [20]. Navíc je možné, že intenzita metabolické aktivity tumoru, vyjádřená hodnotou standardizovaného vychytávání (SUV) může předvídat délku přežívání v neinvazivním screeningu karcinomu plic. Nižší hodnoty SUV predikovaly delší přežívání [21].

V současné době probíhají tři rozsáhlé studie hodnotící využití skiagramu a nízkodávkového CT ve screeningu plicní rakoviny. Jde o desetitisícové soubory, u kterých se předpokládá snížení mortality od 10 % do 25 % [22].

Mimo tyto metody se zkoušejí i jiné možnosti časně detekce karcinomu plic jako je autofluorescenční bronchoskopie nebo vyšetřování molekulárních abnormalit v indukovaném sputu [23].

Přes zdánlivě povzbudivé výsledky je však otázka časně detekce karcinomu plic v současnosti nereálná. Naopak dochází k jistému paradoxu. Použitím přesnějších a vyspělejších technologií se řada případů původně časných stadií přesouvá do stadií vyšších a to díky zpřesnění stagingu (např. PET CT). Možnost zachycení regionálních nebo vzdálených metastáz v tzv. předléčebném stadiu zásadně mění taktiku léčby a přesouvá tedy stadium operabilní do stadií paliativní léčby. Možnost operability se tím zpřesňuje, ale nezvyšuje.

III. 3. 2. Diagnostika NSCLC

Vyšetření cytologie sputa má své určité opodstatnění i v samotné diagnostice plicního karcinomu, i když se zavedením endoskopických metod do vyšetřování se již v takové míře nepoužívá. Přesto je v publikovaných metaanalýzách, zahrnujících více než 30000 pacientů, hodnocena její senzitivita 66 % a specificita až 99 %. Senzitivita vyšetření se ale liší v závislosti na lokalizaci a velikosti tumoru. Je vyšší u centrálních lézí a u pacientů s projevy hemoptýzy [24].

Bronchoskopické metody jsou přínosné v diagnostice, stagingu a v některých případech i v léčbě plicního karcinomu. Bývají většinou indikovány na podkladě suspektního radiologického nálezu s cílem opticky a histologicky potvrdit nebo vyloučit nádorový proces a odhadnout jeho rozsah. Metody, kterými lze získat diagnostický materiál, zahrnují endobronchiální klíčkovou biopsii, endobronchiální abrazi, výplach bronchu, bronchoalveolární laváž a transbronchiální, resp. transtracheální punkci [25].

Fluorescenční bronchoskopie má vysokou výtěžnost především v rámci diagnostiky preinvazivních lézí. Nejvyšší výtěžnost dosahují bronchoskopické metody u centrálních nádorů, kde dosahují senzitivity až 88 %, u periferních nádorů je nižší, zvyšuje se však kombinací s použitím zobrazovacích metod jako endobronchiální sonografie (EBUS) nebo elektromagnetická navigace [26,27].

Základní zobrazovací metodou v diagnostice a okrajově i stagingu plicního karcinomu zůstává skiagram hrudníku. Není v porovnání s dalšími metodami tak výtěžný, ale může podat základní informace o velikosti tumoru, jeho uložení, přítomnosti výpotku nebo satelitních ložisek. Pro malignitu svědčí velikost tumoru nad 3 cm, spikulace, nepřítomnost kalcifikací, lokalizace v horním laloku a progresse velikosti v čase [13].

Počítačová tomografie (CT) je nejrozšířenější a donedávna i nejpřínosnější zobrazovací metoda pro diagnostiku a staging plicního karcinomu. Podává poměrně ucelenou informaci o parametrech T, N i M. Umožňuje hodnotit velikost a lokalizaci tumoru, jeho vztah k okolním tkáním (invaze do hrudní stěny, mediastina, bránice), satelitní uzly, pleurální výpotek nebo pleurální nodulace. V případě prorůstání do okolních orgánů není počítačová tomografie tak spolehlivou metodou a dokonce ani magnetická rezonance (MRI) není v těchto případech o mnoho citlivější.

Při posouzení mediastinální lymfadenopatie může CT posoudit jen zvětšení lymfatických uzlin, není schopné rozlišit, zda jsou tyto uzliny postižené metastatickým procesem. Za patologické se považují uzliny větší než jeden centimetr ve svém kratším průměru, nicméně existuje řada nemocí, u kterých jsou typicky postižené právě mediastinální uzliny (např. sarkoidóza) nebo mohou být tyto uzliny zvětšené následkem zánětlivého procesu, např. lymfadenopatie u atelektázy při obstrukci bronchu nádorem. Na druhou stranu ani normální velikost uzliny neznamena, že nemůže být metastázou postižená. Až 10 % nezvětšených uzlin je falešně negativních. Senzitivita resp. specificita CT pro staging mediastina se pohybuje kolem 51 % resp. 86 %. Spolehlivost hodnocení stagingu mediastina zvyšuje kombinace CT a pozitronové emisní tomografie (PET), v případě histopatologického posouzení je na místě invazivní staging mediastina (např. mediastinoskopie) [28, 29].

Počítačová tomografie může napomoci i při diagnostice vzdálených metastáz, nicméně mnohem přínosnější v tomto ohledu je opět PET CT. Samotné CT je pak užitečnější při diagnostice mozkových metastáz především u malobuněčného karcinomu, kde se toto vyšetření provádí standardně.

Snad největší pokrok v diagnostice a upřesnění stagingu karcinomu plic za posledních několik let znamenalo zavedení pozitronové emisní tomografie (PET) do diagnostického protokolu. Tato zobrazovací metoda využívá biologickou aktivitu nádorových buněk. Rakovinné buňky mají zvýšenou schopnost vychytávání glukózy a vyšší rychlost ji glykosylovat, než normální buňky. Na rozdíl od normální glukózy, která je obsažena v naší potravě, je do molekuly používané při PETu zabudovaný radioaktivní izotop fluoru ¹⁸F. Chemický název této molekuly je pak 2-fluor-2-deoxy-D-glukóza, což se zkracuje na FDG a o vyšetření se někdy mluví jako o FDG-PET. Po podání FDG dochází k jejímu zvýšenému vychytávání rychle metabolizující tkáně a po fosforylaci nemůže být dále metabolizován a je uvězněn v buňkách. Nahromadění tohoto izotopu vydává beta záření – pozitrony, které anihilují s elektrony a dají vzniknout fotonům. Ty lze zachytit PET kamerou. PET zobrazuje místa patologických změn metabolismu dříve, než jsou zřejmé morfologické změny (časnější záchyt onemocnění), neposkytuje však přesnou anatomickou informaci o lokalizaci těchto míst. Tuto slabinu pomáhá odstranit tzv. fúze resp. integrace PET a CT vyšetření. Jedinečnost kombinovaného PET/CT vyšetření

spočívá ve spojení funkčních a anatomických informací. Pomocí počítače lze provést spojení (fúzi) obrazů z obou modalit (PET i CT) a lze přesně určit, ve které anatomické struktuře se nachází patologické ložisko se zvýšenou metabolickou aktivitou [30]. V metaanalýze 17 studií, týkajících se hodnocení plicních ložisek, dosahovalo PET vyšetření poměrně vysokou senzitivitu (80-100 %), ale specifita byla dosti variabilní (od 40-100 %) [31]. Citlivost vyšetření je závislá například na velikosti ložisek. Výrazně se snižuje u ložisek menších než 8-10 mm [32]. Některé typy malignit mohou přinést falešně negativní výsledky. Např. bronchioloalveolární karcinom, karcinoid nebo dobře diferencovaný adenokarcinom mohou vykazovat nízký stupeň akumulace na PET [33]. Také hyperglykémie může přinést falešně negativní výsledky. Na druhou stranu falešně pozitivní výsledek může přinést řada nemocí, jako jsou zánětlivá infekční ložiska, mykóza, tuberkulóza, revmatoidní uzly nebo sarkoidóza [34]. To vše by mělo být bráno do úvahy při vyšetření plicního ložiska podezřelého z malignity. Při pozitivním PET vyšetření by měla následovat invazivní vyšetření, která vedou ke konečné a především histopatologické diagnóze. U rizikových pacientů ani negativní PET nevylučuje malignitu a ložisko by mělo být také ověřeno biopsií.

Využití PET v mediastinálním stagingu přináší oproti konvenčnímu CT lepší a přesnější výsledky, i když původní optimistické reference s hodnocením senzitivity a specifity se v pozdějších studiích nepotvrdily a pohybují se kolem 74 % resp. 85 % [35]. Přesto výrazně zpřesnilo staging u plicního karcinomu a v řadě případů tak změnilo taktiku léčby a umožnilo se tak vyhnout zbytečné torakotomii u pokročilých stadií [36].

PET v diagnostice vzdálených metastáz plicního karcinomu přináší až 10-20% rozdíl v záchytu tzv. tichých metastáz oproti předchozím konvenčním metodám (sonografie, CT, scintigrafie). Opět tedy zpřesňuje staging nemoci, a tak vylučuje neperspektivní kandidáty kurativní resekce. Na druhou stranu také zde existuje potenciální možnost falešně pozitivních výsledků (zánětlivá adenopatie, incidentalomy, přestavba v kostních tkáních) a podezřelé ložisko je vhodné ověřit biopsií [37,38,39].

Magnetická rezonance (MRI) nemá oproti CT zásadnější význam pro diagnostiku a staging plicního karcinomu. MRI je důležité při hodnocení invaze Pancoastova tumoru (superior sulcus tumor) do žeber, obratlů, brachiálního plexu, nebo míchy. Oproti CT ale

přináší výhodu nulové radiační zátěže a přece jen vyšší přesnost v hodnocení mediastinálního stagingu [40].

Sonografie je prakticky již na okraji vyšetřovacího schématu stagingu plicního karcinomu. Tuto metodu plně nahradilo CT a PET CT. Je přínosnější v kombinaci s endoskopickými metodami, jako je endobronchiální sonografie, nebo transezofageální sonografie k diagnostice mediastinální lymfadenopatie.

Scintigrafie skeletu je metoda zatížená poměrně vysokým počtem falešně pozitivních nálezů. Využívá se k vyloučení kostních metastáz malobuněčného karcinomu, nicméně i zde je nahrazována PET CT vyšetřením, které přesněji spojuje funkční a anatomickou informaci o patologickém procesu. V hodnocení senzitivity a specifity včetně přesnosti PET výrazně předčilo scintigrafii skeletu a dosáhlo ve všech parametrech nad 90 % [41].

Při vyšetření stagingu nelze opomenout kromě bronchoskopie i další tzv. invazivní metody diagnostiky. Tyto metody na rozdíl od zobrazovacích přinášejí zásadní informaci o histomorfologické povaze patologického ložiska.

Kromě již uvedených bronchoskopických metod je využívána transparietální biopsie většinou k ověření periferní plicní léze, kterou lze provést pod skiaskopickou, lépe však pod CT navigací. Touto technikou lze ověřovat i některé uzliny stanic N2-N3, nicméně tato biopsie bývá zatížena komplikacemi, z nichž nejčastější je pneumotorax ve 25-35 %, nehledě na to, že může dojít k závažnému krvácení z oblasti oblouku aorty nebo plicnice [42,43].

V případě selhání výše uvedených metod lze využít k získání diagnózy také chirurgické metody. Lze je využít jednak k ověření primárního tumoru, resp. plicních ložisek, které nebyly dostupnými metodami histologicky verifikovány, a také k ověření mediastinálního stagingu, který je zásadní pro rozhodnutí o taktice léčby.

Videotorakoskopie je přínosná jednak k ověření operability tumoru v případě infiltrace hilových a mediastinálních struktur nebo může pomoci k odhalení nepoznané pleurální nebo plicní diseminace a tím předejít zbytečné torakotomii [44]. Lze ji použít i při ověření mediastinálního stagingu. Je alternativou Chamberlainovy přední mediastinotomie k ověření uzlin stanice 5 a 6 v aortopulmonálním okénku, ale také lze biopsovat uzliny stanice 8 – paraezofageální a 9 – uzliny pulmonálního ligamenta. Vpravo pak lze ověřit uzliny stanice 2 – horní paratracheální, 4 – dolní paratracheální,

uzliny stanice 8 a 9 (viz výše) a uzliny subkarinální – 7. Senzitivita a specifita této metody při ověření uzlin uvedených stanic dosahuje až 100 % [45].

Další možností invazivního ověření stagingu mediastina je již uvedená přední mediastinotomie, popsána McNeilem a Chamberlainem. Jedná se o přístup druhým nebo třetím mezižebřím parasternálně vlevo k aortopulmonálnímu okénku a uzlinám stanice 5 – subaortální a 6 – paraaortální [46].

Zlatým standardem k ověření mediastinálního stagingu uzlin předního mediastina je pak krční mediastinoskopie, popsána Carlensem v roce 1959 [47]. Svým přístupem podél přední stěny trachey do mediastina umožňuje ověření uzlin uložených pre- a paratracheálně, uzliny tracheobronchiálního úhlu a přední bifurkační uzliny (tedy stanic 2,4,7 a limitovaně i 10). Její výtěžnost je poměrně vysoká, u současně používané videomediastinoskopie se senzitivita pohybuje kolem 97 %, specifita až 100 % [48]. Je navíc zatížena poměrně nízkým výskytem komplikací kolem 1 % a falešná negativita se pohybuje od 5-10 % [49].

Rozšířená varianta mediastinoskopie navíc dovoluje revizi oblasti aortopulmonálního okénka. Většinou navazuje na klasickou krční mediastinoskopii, kdy se tupou preparací získá prostor nad obloukem aorty mezi levou podklíčkovou tepnou a karotidou. Do tohoto tunelu je zaveden mediastinoskop a získán přístup k uzlinám stanice 5 a 6. Senzitivita této metody se pohybuje od 70 % do 84 % a falešná negativita kolem 10 % [50]. Nevýhodou mediastinoskopie obecně je nedostupnost uzlin za bifurkací, paraezofageálně a uzlin pulmonálního ligamenta. Přesto zůstává mediastinoskopie nejdůležitějším prognostickým ukazatelem resektability plicního karcinomu z hlediska explorační mediastinálních uzlin. Navíc v kombinaci s CT a PET lze suspektně pozitivní uzliny biopsovat takřka cíleně.

Extenzivní formou miniinvazivní explorační mediastina je transcervikální rozšířená mediastinální lymfadenektomie (TEMLA – transcervical extended mediastinal lymphadenectomy). Slouží k bilaterální kompletní lymfadenektomii mediastina vyjma uzlin stanice 9 (pulmonálního ligamenta) a stanice 4L (distální levostranné dolní paratracheální uzliny). Zákrok se provádí z krčního přístupu s elevací hrudní kosti. Při výkonu se kombinuje jednak technika klasického přístupu s technikou miniinvazivní – použití mediastinoskopu (uzliny bifurkační a paraezofageální) a videotorakoskopu

(uzliny aortopulmonálního okénka a někdy i prevaskulární). Rozsáhlou exploračí mediastina se tento přístup řadí mezi nejcitlivější metody k určení stagingu plicního karcinomu a tím i důležitý prognostický faktor resekovatelnosti [51].

III. 4. Léčba pokročilých stadií NSCLC

III. 4. 1. Chirurgie pokročilých stadií NSCLC

Cílem chirurgické léčby NSCLC je kompletní resekce. Neúplná resekce (R1-2) pacientovi nepřináší žádný benefit, naopak, zhoršuje kvalitu života a nepřináší prodloužení jeho života. A navíc limituje možnost poskytnout nemocnému jinou, v tomto případě účinnější modalitu léčby (radioterapii, chemoterapii).

Na druhou stranu v řadě případů, i přes důsledné předoperační vyšetření dochází k situaci, kdy nelze při operaci splnit parametry kompletní (R0) resekce. Ty jsou dány histologickým ověřením negativních resekcí okrajů na bronchu, arterii, žíle a peribronchiálních měkkých tkáních, provedením systematické lymfadenektomie, nebo případně lobárně specifické disekce lymfatických uzlin, což zahrnuje odběr intrapulmonálních a hilových uzlin a dále uzlin ze tří pozic mediastina, odpovídajících lobární lokalizaci tumoru. Navíc lymfatická metastáza nejeví extrakapsulární růst a uzlina odebraná z nejvyšší mediastinální pozice musí být negativní.

Ne vždy jsou tyto požadavky splnitelné. V případě, že nejsou přítomny makroskopické známky reziduálního nádoru (R2), ale jedná se o mikroskopické postižení (pozitivní resekcí

okraj na bronchu, extrakapsulární růst lymfatických metastáz, známá pozitivita uzlin neodstraněných při operaci, pozitivní cytologie výpotku, předoperačně nepoznaná subklinická ložiska nádoru v parenchymu), hovoříme o inkompletní resekcí R1. Vzniká pak předpoklad pro vysokou pravděpodobnost mikrometastatického rozsevu [5].

Pacienti, kteří jsou kandidáty chirurgické resekce plic, jsou často vyššího věku (nejčastěji mezi 6-8 deceniem) a bývají zatíženi různými komorbiditami, z nichž nejčastější a nejzávažnější jsou kardiovaskulární a plicní. Proto musí před plánovanou resekcí projít řadou vyšetření, která eliminují rizika komplikací spojených s náročnou operací. Tato vyšetření jsou zaměřena především právě na kvalitu a funkčnost kardiovaskulárního a

respiračního systému umožní předejít možným komplikacím a event. kontraindikovat nemocné s jednoznačnými vitálními riziky.

Rozsah chirurgického výkonu je dán lokálním nálezem a předoperačním stagingem. Základními výkony pro chirurgii NSCLC jsou lobektomie, bilobektomie a pneumonektomie. Pokud je, a to je dáno především uložením nádoru, vynucený rozsáhlejší výkon na bronchu nebo tepně, a přitom radikalita výkonu dovoluje zachování funkčního laloku, hovoříme o lobektomiích bronchoplastických a angioplastických. Pokud tumor překročil lokální hranice růstu a došlo k infiltraci okolních struktur (bránice, hrudní stěna, perikard – parametr T3), lze za předpokládaného dodržení kautel R0 resekce, provést i rozšířenou resekci, kdy je spolu s plící radikálně odstraněna i postižená hrudní stěna, bránice nebo perikard.

Operace nádorů T4, tedy nádorů prorůstajících do mediastinálních struktur (srdce, průdušnice, velké cévy, páteř, jícen) je naprosto výjimečná, nicméně i zde lze vyselektovat malou skupinu pacientů, která může z resekce profitovat. Předpokladem je vyloučení diseminace onemocnění a průkaz infiltrace „potenciálně resekabilních orgánů“, mezi které jsou řazeny horní dutá žíla, karina, dolní část průdušnice a levá plicní [52]. Mimoto existují i práce, které popisují i rozšířené výkony, zahrnující resekci aorty, nebo výkony na páteři, tedy na orgánech a tkáních, které jsou za běžných předpokladů považovány za neresekabilní. Avšak při kombinaci podrobného předoperačního stagingu s uvážlivou indikací případné indukční chemoterapie s následným restagingem lze vyčlenit ty pacienty, u kterých lze dosáhnout příznivé výsledky, které samozřejmě zahrnují přijatelné riziko mortality a morbidit a v neposlední řadě přináší uspokojivé výsledky pětiletého přežívání – nad 20 % [53-56]. Nicméně publikované soubory takto operovaných pacientů jsou velmi malé a nelze je standardizovat.

Na opačném pólu stojí limitované resekční výkony pro NSCLC. Jedná se o segmentektomie a klínovité resekce. Tyto výkony jsou většinou vyhrazené pro pacienty, kteří jsou kompromitováni ventilačně a rozsáhlejší výkon by nesnesli. Diskutovanou je pak skupina drobných periferních nádorů bez lymfadenopatie. Porovnání dlouhodobých výsledků přežívání mezi pacienty se standardně provedenou lobektomií a pacienty s limitovanou resekci (segmentektomie nebo klínovité resekce) v řadě analýz

neprokazují signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami, pokud se jedná o tumory menší než tři centimetry [57], nicméně výskyt lokoregionální rekurence je až třikrát vyšší [58]. I přes vyšší riziko lokální recidivy zůstávají limitované resekce možnou metodou volby u pacientů s časným NSCLC a omezením ventilačních funkcí.

Parametr T většinou není rozhodujícím činitelem ve volbě modality léčby NSCLC. Těmi rozhodujícími faktory jsou parametry N a M. Metastatické postižení vzdálených orgánů v naprosté většině diskvalifikuje pacienta z chirurgické resekce. Jedná se o diseminaci nádoru, které přísluší paliativní léčba. Opět však lze vyřadit malou skupinu pacientů s mono nebo oligometastatickým postižením, kteří mohou profitovat z multimodalitní terapie, zahrnující i resekci primárního nádoru a metastazektomii. Podle Narukeho se pětileté přežívání u těchto nemocných pohybuje kolem 5 % [59]. Podle jiných autorů lze dosáhnout u pacientů s izolovanými mozkovými metastázami pětileté přežívání od 11-30 % a po adrenalectomiích kolem 26 % [60].

III. 4. 2. Multimodalitní terapie pokročilých stadií NSCLC

Metastatické postižení spádových lymfatických uzlin plic (parametr N) – pulmonálních, hilových a mediastinálních je indikací k multimodalitní terapii, která při účinné kombinaci přináší pacientovi prodloužení života, nebo i jeho trvalé vyléčení. Je známkou diseminace onemocnění, která sice ještě viditelně nepostihuje vzdálené orgány, ale její šíření již postihlo lymfatický systém a lze předpokládat koexistenci vzdálených mikrometastáz. Neúčinnější metodou, jak lze v současné době ovlivnit systémové šíření nemoci, je chemoterapie. Lze ji indikovat buď před, nebo po operaci. Předoperační aplikace chemoterapie se nazývá indukční (neoadjuvantní), pooperační aplikace pak adjuvantní. Chemoterapie se uplatňuje v řadě modifikací. U NSCLC, který je poměrně chemorezistentní, je to samostatně u stadia IV, v kombinaci s chirurgickou resekci pak u stadií IB, II a IIIA, nebo v kombinaci s radioterapií u některých stadií IIIA a IIIB [61]. U některých stadií IIIA a řídce i IIIB lze kombinovat chirurgickou léčbu s neoadjuvantní i adjuvantní modalitou chemoterapie [62]. Standardně se u chemoterapie NSCLC používá dvojkombinace cytostatik, jejímž základem je cytostatikum na platinové bázi (cisplatina

nebo karboplatina) a další cytostatikum z řady III. generace – např. gemcitabin, docetaxel, paklitaxel a vinorelbin.

Radioterapie se uplatňuje jako potenciálně kurativní, profylaktická (malobuněčný karcinom) nebo paliativní metoda u všech stadií NSCLC. Její účinek nemá systémový, ale lokální charakter. Paliativně se radioterapie uplatňuje u generalizovaných onemocnění, kde je prioritním cílem zlepšit kvalitu života nemocných. Jako potenciálně kurativní lze pak použít radioterapii u nemocných s periferním nádorem kontraindikovaných resekčnímu výkonu, nebo u pacientů, kteří resekci z nějakého důvodu odmítli. Nejčastěji se však radioterapie u NSCLC užívá u pokročilých stadií IIIA a IIIB v kombinaci s chemoterapií. U inoperabilních stadií IIIB bylo v metaanalýzách prokázáno prodloužení přežívání o 2-4 měsíce ve srovnání se samotnou radioterapií [63,64].

Efekt předoperační radioterapie lze předpokládat u nemocných, u kterých očekáváme zmenšení nádoru nebo usnadnění resekce, která byla před ozářením nemožná. Často se v těchto případech užívá v kombinaci s chemoterapií. Význam této kombinace obou léčebných modalit spočívá i v tom, že i v případě, kdy nedojde k chirurgické resekci, nedochází k oddálení onkologické terapie. Standardně se užívá předoperační radioterapie u Pancoastova nádoru.

III. 4. 3. Neoadjuvantní chemoterapie u NSCLC

Právě v souvislosti se zavedením cytostatik III. generace v 90. letech (paklitaxel, docetaxel, vinorelbin, gemcitabin, irinotecan), u kterých bylo zaznamenáno zlepšení odpovědi na léčbu i prodloužení doby přežívání oproti dříve používaným platinovým derivátům, se zvýšil zájem o indukční i adjuvantní chemoterapii u NSCLC. Indukční chemoterapie si klade za cíl cytoredukci primárního nádoru, a tím dosažení operability, „sterilizaci“ regionálních uzlin, zničení vzdálených mikrometastáz a v konečném důsledku tedy zlepšení možnosti prodloužení života nebo trvalého vyléčení. Předpokladem je potenciálně resekabilní nádor a použití cytostatika s prokázanou aktivitou u NSCLC a zároveň i nízkou plicní toxicitou. Výhodou indukční chemoterapie je poměrně dobrá tolerance, možnost časně kontroly mikrometastáz a snadnější průnik cytostatika do primárního nádoru. Nevýhodou je pak navození chemorezistence na

dané cytostatikum, odložení léčby, možnost nádorové progresie (5-10 %) a také možná vyšší pooperační morbidita a letalita [5,11].

Indukční chemoterapie by tedy teoreticky mohla být indikována u lokálně pokročilých variant stadia III NSCLC. Stadium IIIA a IIIB však představuje poměrně heterogenní skupinu lokálně pokročilého NSCLC [65]. Tab 5.

Tab 5. Stadium III NSCLC : podskupiny

Stadium IIIA	T3N1M0	
	T1-3N2M0	minim. N2 onemocnění – mikroskopické klinické N2 onemocnění – potenciálně resekabilní masivní metastatické postižení N2 – neresekabilní
	T4N0-1M0	
Stadium IIIB	T4N2M0	
	T1-4N3M0	

U stadia IIIA může být tedy N2 postižení vyjádřeno jen mikroskopicky (při předoperačním stagingu nezjistitelné), N2 postižení vyjádřené a diagnostikovatelné při předoperačním stagingu (PET CT, EBUS, FNAB, TBNA, MS, TS) a je potenciálně resekabilní, a N2 neresekabilní stadium, vyjádřené masivním metastatickým postižením mediastinálních uzlin.

Pokud je N2 postižení detekované až při operaci při negativním předoperačním stagingu, měla by být radikální resekce dokončena s předpokladem negativních resekčních okrajů a provedením systematické disekce mediastinálních uzlin, přičemž uzlina odebraná z nejvyšší mediastinální pozice by měla být negativní (kompletní, tedy R0 resekce) [66].

Z uvedeného také vyplývá, že důsledný primární staging, stejně tak, jako restaging po případné neoadjuvantní chemoterapii, je velmi důležitý jak z hlediska stanovení správné terapie, tak i z hlediska prognózy nemoci. Odpověď na indukční chemoterapii, a to

především mediastinální downstaging, je jedním ze závažných prognostických faktorů pro další přežívání [67].

V 90. letech se s objevem cytostatik III. generace, která vykazala vyšší odezvu na léčbu i delší přežití, než do té doby užívané preparáty na platinové bázi, objevil zvýšený zájem jak o indukční, tak i o adjuvantní chemoterapii. Systémová terapie může postihnout i mikroskopické, v době diagnózy nedetekovatelné metastázy a tím zvýšit možnost vyléčení. U pokročilých stadií nemá kurativní charakter, ale má cytoreduktivní účinek a může „sterilizovat“ regionální uzliny, a tak prodloužit dobu přežívání. [68]

Zlepšená odpověď na systémovou léčbu v 90. letech přinesla s sebou řadu studií, týkajících se jak indukční, tak i adjuvantní chemoterapie. První randomizované studie potvrdily benefit neoadjuvantní chemoterapie. Rosell et al provedl randomizovanou studii nemocných s NSCLC ve stadiu IIIA, v níž jedna skupina byla léčena pouze chirurgickou resekcí s následnou radioterapií a druhá skupina byla navíc léčena třemi cykly předoperační chemoterapie. Rozdíl s mediánu přežití i v pětiletém přežívání byl statisticky významný ve prospěch skupiny s chemoterapií [69].

I v další podobné studii autorů Roth et al bylo randomizováno 60 nemocných ve stadiu IIIA NSCLC. První skupina nemocných prodělala operační léčbu, u druhé předcházela resekci chemoterapie. I v této studii byly výsledky u skupiny s předoperační chemoterapií statisticky lepší, než u skupiny se samotnou resekcí [70].

Tyto studie, prokazující benefit indukční chemoterapie, byly později kritizovány jednak pro malý počet a nesourodé skupiny nemocných s horší předpokládanou prognózou u chirurgické skupiny (mutace K-ras) [11,67,71].

Další randomizované studie již neprokázaly jednoznačný benefit neoadjuvantní chemoterapie. Depierre et al zařadil do studie 355 pacientů s NSCLC ve stadiích IB-IIIa, kteří byli randomizováni a ve dvou ramenech bylo porovnáváno užití neoadjuvantní chemoterapie s následnou chirurgickou resekcí versus samotná chirurgická resekce. Medián přežití (37x26 měsíců) stejně jako disease free interval (26,7x12,9 měsíců) byl delší ve prospěch skupiny s chemoterapií, ale rozdíl nebyl statisticky významný. Významný byl rozdíl v přežívání u pacientů s N0-N1 onemocněním, kteří prodělali chemoterapii, naopak prakticky žádný u pacientů s N2 onemocněním. [72,73].

Stejně tak i další studie CALBG (The Cancer and Leucemia Group B) nebo japonská studie JCOG 2000 (Japan Clinical Oncology Group) neprokázaly významný benefit neoadjuvance. V nedávné době referované výsledky dalších randomizovaných studií také nepřinesly jednoznačnou odpověď na otázku benefitu neoadjuvantní chemoterapie. Studie americké skupiny SWOG 9900 srovnávala užití samotné chirurgické resekce vůči indukční chemoterapii s následnou resekcí u pacientů s NSCLC ve stadiích IB-IIIa. Byla předčasně ukončena v důsledku výsledků jiných studií, které jednoznačně prokázaly prospěch pooperační adjuvantní chemoterapie oproti samotné chirurgické resekcí. Tato byla následně doporučena jako standard léčby NSCLC ve stadiích IB-IIIa po chirurgické resekcí (ASCO 2005). Výsledky prokázaly statisticky nevýznamné delší pětileté přežívání u nemocných v rameni s indukční terapií (50 % x 43 %) [74].

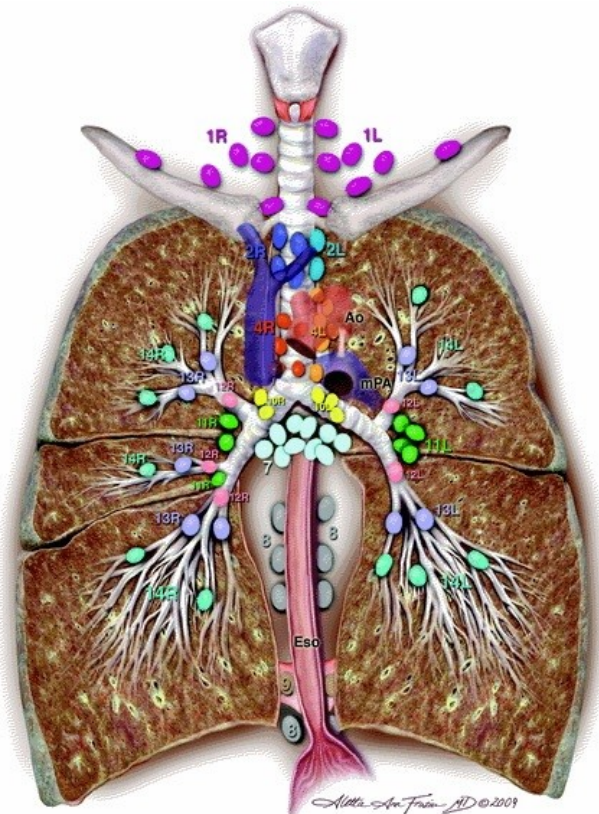
Z českých autorů se problematikou neoadjuvantní terapie zabývali Pešek, Špásová a Kolek, který zveřejnil výsledky studie, věnující se neoadjuvantní chemoterapii u hraničně operabilních stadií IIIa NSCLC v kombinaci s adjuvantní chemoterapií na základě testů chemorezistence po resekcím výkonu. Studie prokázala dobrou snášenlivost režimů indukční chemoterapie (Karboplatina + Vinorelbin, Karboplatina + Paklitaxel) s downstagingem u více než 50 % nemocných. Tříleté přežívání dosáhlo 47 %, pětileté přežívání pak 35,7 % [75,76]. Z výsledků těchto studií vyplývá, že kombinace indukční a adjuvantní chemoterapie spolu s resekcí mohou poskytovat dobré výsledky u pacientů s pokročilým stadiem NSCLC – IIIa, nicméně benefit samotné indukční chemoterapie pro celkovou léčbu NSCLC je velmi těžké definovat. Ten lze prakticky stanovit jen v případě downstagingu primárního nádoru a dosažení operability nádoru, protože ovlivnění případných mikrometastáz je těžko prokazatelné.

III. 4. 4. Postavení lymfadenektomie ve stadiu a léčbě NSCLC

Nemalobuněčný karcinom plic preferuje zpočátku lymfatickou cestu metastazování. Rozsah postižení lymfatického systému je tedy velmi důležitým ukazatelem pokročilosti onemocnění, má význam nejen diagnostický, ale i prognostický. Počáteční předpoklady o nutnosti extensivní disekce lymfatických uzlin jako součásti radikální resekce z 50. let minulého

století nebyly později potvrzeny [77,78], nicméně podíl lymfadenektomie jako terapeutické součásti resekce není stále jednoznačně vyřešen. V 90. letech byl pak na základě objevu lymfatického šíření stanoven rozsah lobárně specifické lymfatické disekce [79].

V současném kontextu lymfadenektomie se používá několik metod lymfatické disekce, kde se popis jednotlivých stanic uzlin řídí původně Narukeho klasifikací plicních a mediastinálních uzlin [80], která byla později upravena a publikována Mountainem [81] v roce 1997 a posledních úprav doznala v roce 2009 podle studie IASLC [82]. Obr. 1.



Supraclavicular zone

1 Low cervical, supraclavicular, and sternal notch nodes

SUPERIOR MEDIASTINAL NODES

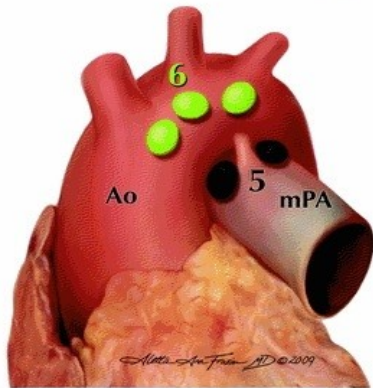
Upper zone

2R Upper Paratracheal (right)
 2L Upper Paratracheal (left)
 3a Prevascular
 3p Retrotracheal
 4R Lower Paratracheal (right)
 4L Lower Paratracheal (left)

AORTIC NODES

AP zone

5 Subaortic
 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)



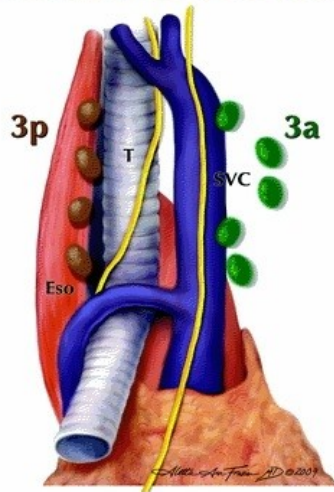
INFERIOR MEDIASTINAL NODES

Subcarinal zone

7 Subcarinal

Lower zone

8 Paraesophageal (below carina)
 9 Pulmonary ligament



N1 NODES

Hilar/Interlobar zone

10 Hilar
 11 Interlobar

Peripheral zone

12 Lobar
 13 Segmental
 14 Subsegmental

Biopsie sentinelové uzliny, tzn. vyhledání nejbližší spádové lymfatické uzliny nádoru, ať už po nabarvení lymfophilním barvivem nebo zobrazením detekcí pomocí radionuklidu, není v současné době standardní metodou, její využitelnost nebyla prokázána a je zmíněna jen okrajově. Výhodou je především usnadnění tzv. ultrastagingu.

Sampling znamená odstranění jednotlivých uzlin nebo skupin uzlin. V případě „prostého“ samplingu se jedná o odstranění suspektních uzlin na podkladě předoperačních vyšetření (CT, PET CT) nebo peroperačně nalezených podezřelých uzlin nebo odstranění uzlin ve směru předpokládané diseminace tumoru. Tento způsob může být však značně nepřesný a zkreslovat staging nemoci, o event. terapeutickém přínosu ani nemluvě. V případě systematického samplingu se jedná o odstranění uzlin resp. skupin uzlin podle předem daného schématu. Ten se většinou řídí právě mapou a klasifikací plicních a mediastinálních uzlin, jak je uvedeno výše. Za dostatečné se považuje odběr uzlin z minimálně šesti stanic plicního hilu a mediastina.

Lobárně specifická lymfadenektomie respektuje obvyklou „metastatickou cestu“ jednotlivých laloků a zahrnuje disekci a histologické vyšetření intrapulmonálních a hilových uzlin a uzlin ze tří pozic mediastina odpovídajících lobární lokalizaci tumoru. Biopsie by tedy měla zahrnovat 3 uzliny z plíce, resp. plicního hilu a 3 z mediastina, odpovídající lymfatickému spádu příslušného laloku.

Systematická mediastinální lymfadenektomie spočívá v odstranění veškeré tukové lymfatické tkáně mediastina. Smyslem je tedy disekce celé sítě lymfatických cév a uzlin spolu s tukovou tkání blokově. Uzliny v preparátu jsou pak označeny dle klasifikace uzlin. Jedná se o metodu, která je z hlediska diagnostického nejpřesnější z uvedených a přináší nejspolehlivější informace o pokročilosti onemocnění.

Největším přínosem systematické mediastinální lymfadenektomie je tedy co nejpřesnější stanovení stagingu nemoci, který umožňuje včasné zařazení odpovídající systémové léčby a tím i docílit zlepšení přežívání. To byl i jeden ze závěrů studie Lung Cancer Study Group, která srovnávala výsledky lobektomií a limitovaných resekcí u pacientů klinického stadia T1N0M0. U skupiny pacientů s lobektomií a provedenou systematickou mediastinální lymfadenektomií byl u 25 % pacientů pozitivní nález v mediastinálních uzlinách! Kromě výsledků lepšího přežívání u skupiny lobektomií byl právě nález okultních metastáz v lymfatických uzlinách mediastina závažným

poznatkem, podporujícím a provádění systematické mediastinální lymfadenektomie [58].

Na druhé straně podíl systematické mediastinální lymfadenektomie na lokální kontrole nemoci a vliv na dlouhodobé přežívání není přesvědčivý. V randomizované prospektivní studii American College of Surgeons Oncology Group (ASOSOG Z0030) nepřinesly výsledky systematické mediastinální lymfadenektomie oproti lobárně specifické lymfadenektomii u počátečních stadií NSCLC zlepšení přežívání, ani nesnížily výskyt lokální nebo vzdálené recidivy. Tyto závěry však nelze zobecňovat i pro pokročilá stadia nemoci [83].

U pacientů po neoadjuvantní chemoterapii je mediastinální downstaging důležitým prognostickým faktorem přežívání a systematická mediastinální lymfadenektomie může upřesnit další vývoj nemoci těchto pacientů [84]. Navíc po indukční chemoterapii se často poměrně zásadně mění poměry v operačním poli ve smyslu fibrózy, perivazální a především perilymfatické infiltrace a často není možné jiný než blokový způsob lymfadenektomie provést [5].

III. 5. Prognostické a prediktivní faktory u NSCLC

Bronchogenní karcinom patří mezi nádory s vysokým výskytem a velmi špatnou prognózou. Přes výrazný pokrok v diagnostice i v terapii se léčebné výsledky zlepšují jen zvolna. Při rozhodování o léčbě tak morfologicky, klinicky i geneticky heterogenní skupiny onemocnění se využívají faktory prognostické a faktory prediktivní. Právě heterogenita daného onemocnění a „individualita“ každého nádoru vyžaduje naplánovat a individualizovat konkrétní léčbu pro konkrétního pacienta. To je podmíněno znalostí řady klinických a laboratorních údajů, které mohou mít prognostický či predikční význam.

Prognostické faktory jsou data, která ovlivňují průběh onemocnění bez ohledu na zvolenou léčbu. Prediktivní faktory pak umožňují předpovědět, do jaké míry bude konkrétní léčba účinná s ohledem na přítomnost nebo nepřítomnost daného faktoru. Prognostické a prediktivní faktory se navzájem prolínají, mohou se vztahovat k frekvenci léčebných odpovědí, času do progresu nemoci nebo k délce přežívání [85].

Mezi známé a základní prognostické faktory patří například stadium nádoru podle TNM klasifikace. Platí, že čím je vyšší stadium nemoci, tím horší je prognóza přežívání. Ve vztahu ke stádiím a podstádiím lze na základě rozborů přežívání přiřazovat prognosticky horším pacientům další přídatné terapie. Tato přídatná terapie pak může být pozitivním prediktorem delšího přežívání. Dalšími známými prognostickými faktory jsou stav výkonnosti, výskyt přidružených nemocí, kouření, pohlaví, asijská etnicita, ztráta hmotnosti, leukocytóza, anémie, sérová LDH, tumor markery, exprese VEGF, hladiny sérového osteopontinu [86-89]. S dalšími klinickými studiemi a výzkumy počet nových prognostických faktorů přibývá, v současnosti lze napočítat více než 150 různých prognostických faktorů ve vztahu ke karcinomu plic [90]. Jsou detekovány v samotném nádoru, v tělních tekutinách nebo v periferní krvi nemocných.

Prognostické faktory lze určit i ve vztahu k resekci nádoru. Přidružené kardiovaskulární nemoci a nemoci plic, vysoký věk, mužské pohlaví, TNM stadium, non-squamózní karcinom, pneumonektomie, nízké počty výkonů chirurgického pracoviště a nezkušenost chirurga lze hodnotit jako negativní prognostické faktory přežívání po operaci [91].

Cíl, pro který se hledají nejvhodnější prognostické faktory, je předpovědět s určitou pravděpodobností klinický průběh u nemocného s rakovinou plic. Prognostické faktory plicní rakoviny se tak pokouší stratifikovat nemocné do skupin s různě předpokládanou úspěšnou odpovědí na terapii a prognózou dalšího vývoje onemocnění. S ohledem na lepší nebo horší prognózu nemocného tak můžeme přizpůsobit plánovanou léčbu [92].

Odlišení, zda se v konkrétní situaci jedná o faktor prediktivní či prognostický, je možné zpravidla jen tam, kde je provedena placebem kontrolovaná studie a kde je hodnocen vliv jednoho léku nebo jednoho léčebného postupu. Histologický typ nádoru může být prediktorem pro účinnost kombinované protinádorové chemoterapie u nemocných s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic, a to jak v první, tak i v druhé léčebné linii. Stále více se diskutuje o chování adenokarcinomu. Retrospektivní analýza adjuvantní studie ANITA ukázala, že prognóza pouze operovaných nemocných byla stejná bez ohledu na typ nádoru, zatímco přínos adjuvantní chemoterapie po operaci byl větší u adenokarcinomu. Tato fakta vedou k úvahám, zda není adenokarcinom přece jen více chemosenzitivní [16,85,93].

Ve vztahu k neoadjuvantní chemoterapii a chirurgické resekcii u pacientů s pokročilým stadiem NSCLC se mezi prognostické faktory, ovlivňující dlouhodobé přežívání, řadí především mediastinální downstaging a minimální N2 postižení (je postižena jen jedna uzlina resp. jedna stanice). Negativním prognostickým faktorem je naopak perzistující N2 onemocnění bez odezvy na indukční chemoterapii a pneumonektomie. Dále lze zde zařadit některé faktory, které predikují účinnost neoadjuvantní chemoterapie, jako je exprese ERCC1, což je nukleáza zodpovědná za opravu DNA poškozenou platinovými deriváty, nebo exprese β III-tubulinu [94-97].

Genetickými vyšetřeními stanovené prediktory mohou zlepšit výsledky chemoterapie i biologické léčby. Přispívají k racionální a cílené chemoterapii a indikaci biologické léčby. V budoucnu můžeme tedy očekávat přínos dalších biologických preparátů s využitím nových prediktorů v návaznosti na již známé faktory prognostické a prediktivní [85].

IV. CÍL STUDIE

Cílem studie je zhodnotit přínos multimodalitní terapie u pokročilých stadií IIIA NSCLC. Studie hodnotí účinnost neoadjuvantní chemoterapie na downstaging parametrů T a N v TNM klasifikaci, resekalibilitu nádoru po neoadjuvanci a hodnocení přežívání souboru pacientů po následné adjuvantní chemoterapii, event. dalších liniích léčby. Srovnáván je soubor pacientů stadia IIIA, který byl diagnostikován klinickými metodami a indikován k neoadjuvantní chemoterapii s následnou resekcí, se souborem pacientů stadia IIIA, kteří byli diagnostikováni až na základě histopatologického vyšetření po prodělané resekcí.

V. METODIKA

Na I. chirurgické klinice FN a LF UP Olomouc je ročně prováděno 70-90 anatomických resekcí pro nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC). Dalších 25-30 diagnostických výkonů je pro stejnou diagnózu k ověření stagingu bronchogenního karcinomu. Naprostá většina resekcí je prováděna pro I-II stádium NSCLC. Resekční výkony u vyšších stádií III jsou přísně indikované především v závislosti na postižení mediastinálních uzlin a jsou součástí multimodální terapie u těchto pokročilých stádií. Pečlivý staging je nejdůležitějším kritériem pro výběr pacientů vhodných k této víceúrovňové léčbě. Od roku 2005 je ve Fakultní nemocnici Olomouc využívána i pozitronová emisní tomografie (PET) s možností fúze vyšetření s výpočetní tomografií (PET CT). Toto vyšetření dnes již patří do základního algoritmu vyšetření u plicního karcinomu. Slouží k vyloučení generalizace onemocnění a stanovení co nejpřesnějšího stagingu nemoci se zaměřením především na mediastinální staging.

Do souboru byli vybíráni pacienti stádia IIIA-B (podle starší verze klasifikace TNM bylo stádium T4N1 hodnoceno jako IIIB), kteří byli na základě výsledků vyšetření indikováni k neoadjuvantní chemoterapii, následně podrobeni restagingu ke stanovení účinnosti této chemoterapie a poté indikováni k chirurgické resekcii se záměrem kurabilní resekce. Po chirurgické resekcii byli pacienti indikováni k adjuvantní chemoterapii.

Druhým nezávislým souborem byli pacienti, kteří byli zařazeni do stádia III NSCLC až na základě histopatologického hodnocení po chirurgické resekcii. Tito pacienti tudíž neprodělali neoadjuvantní chemoterapii, byli indikováni k adjuvantní chemoterapii a mohli být použiti jako srovnávací soubor k posouzení rozdílů v přežívání oproti souboru s neoadjuvantní chemoterapií.

U obou souborů byly sledovány tyto parametry - pohlaví, věk nemocných, typ nádoru, u neoadjuvantní chemoterapie kombinace cytostatik, typ resekcího výkonu, morbidita a mortalita po chirurgické resekcii, 3- a 5-leté přežívání a medián přežití nemocných. Do souborů jsme, vzhledem k nízkému počtu nemocných operabilních ve stadiu III, zařadili nemocné od roku 2000-2008.

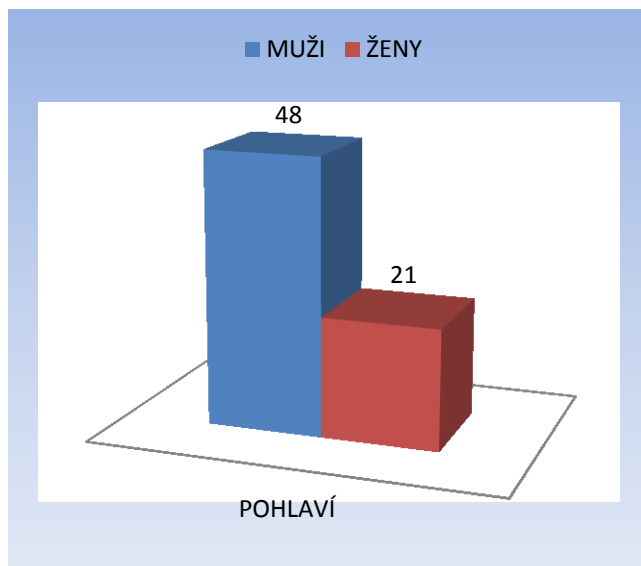
V. 1. Soubor nemocných s neoadjuvantní chemoterapií

K neoadjuvantní chemoterapii byli vybíráni nemocní se stádiem nemoci III A (výjimečně IIIB – T4N1) s pozitivním nálezem ve stejnostranných mediastinálních uzlinách. Pozitivita uzlin byla hodnocena podle nálezu na CT scanu (uzliny větší než 1 cm ve svém kratším průměru), podle PET CT, transbronchiální biopsie, nebo ověřením při mediastinoskopii či torakoskopii. Nemocní prodělali 2-4 cykly indukční chemoterapie, ve dvojkombinaci cytostatik, z nichž jedno je na platinové bázi a druhé cytostatikum III. generace (Paklitaxel, Docetaxel, Vinorelbin, Gemcitabin). Účinek chemoterapie byl hodnocen při kontrolním vyšetření – restagingu – podle CT nebo PET CT vyšetření. Remediastinoskopie nebyla v našem souboru provedena.

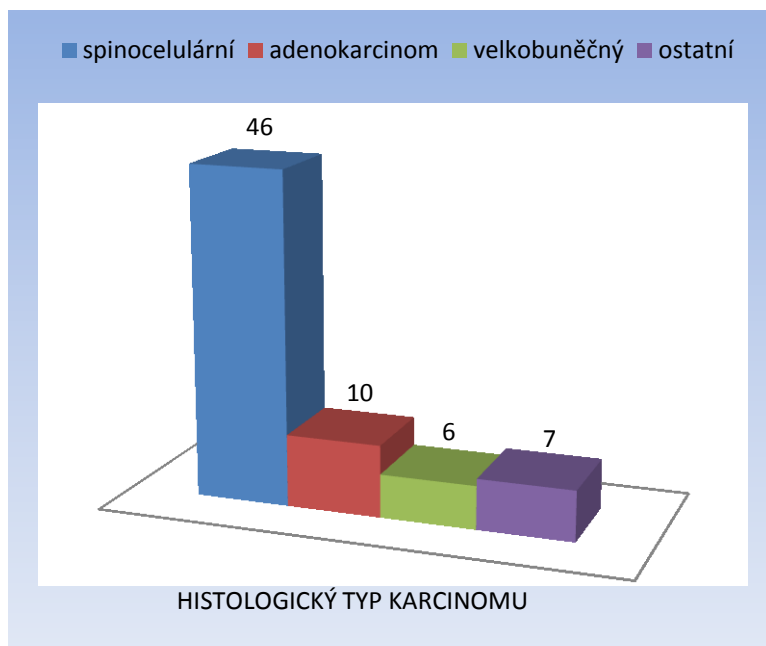
K operaci byli následně indikováni nemocní s potenciálně resekovatelným nádorem bez nádorové nebo lymfatické progresse a bez prokázané generalizace. Všichni nemocní byli radikálně operováni v rozsahu od lobektomie po rozšířenou pulmektomii se systematickou mediastinální lymfadenektomií. Resekát i uzliny byly histopatologicky vyšetřeny a byla hodnocena odpověď na léčbu v parametrech T a N v systému TNM klasifikace. V dalším průběhu byli všichni pacienti indikováni k adjuvantní chemoterapii a v závislosti na pozdější progresi nemoci k dalším modalitám léčby (II. a III. linie chemoterapie nebo biologické léčby, radioterapie). Indukční chemoterapii i následnou léčbu po plicní resekci pacienti prodělali na příslušném pneumoonkologickém pracovišti (Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN Olomouc, TRN oddělení Ostrava-Vítkovice, Šumperk, Krnov, Kroměříž). Na těchto pracovištích byli pacienti i dispenzarizováni.

Od roku 2000-2008 tuto léčbu podstoupilo 69 pacientů. Průměrný věk nemocných byl 64,5 let. Demografické charakteristiky, histologický typ nádoru, histopatologické ověření positivity N2 uzlin před neoadjuvantní chemoterapií, kombinace cytostatik použitých k neoadjuvantní léčbě, hodnocení downstagingu po neoadjuvanci pomocí zobrazovacích metod (CT a PET CT), typ operačního výkonu a histopatologické vyšetření uzlin po resekci ukazují grafy 1-7.

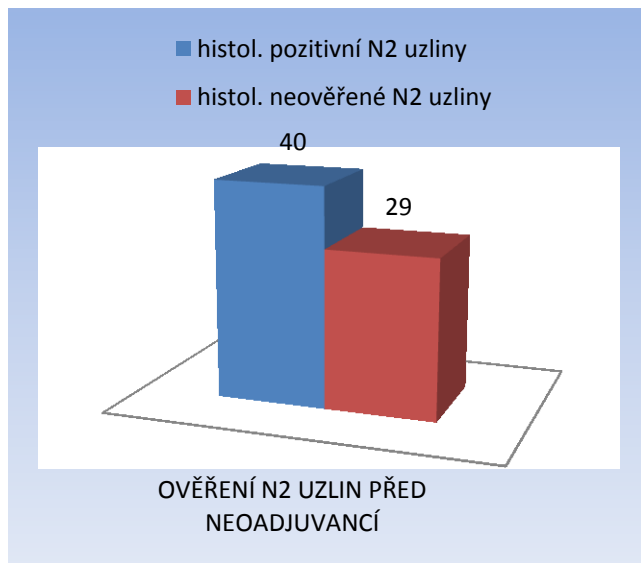
Graf č. 1. Soubor s neoadjuvancí (N-69) – pohlaví



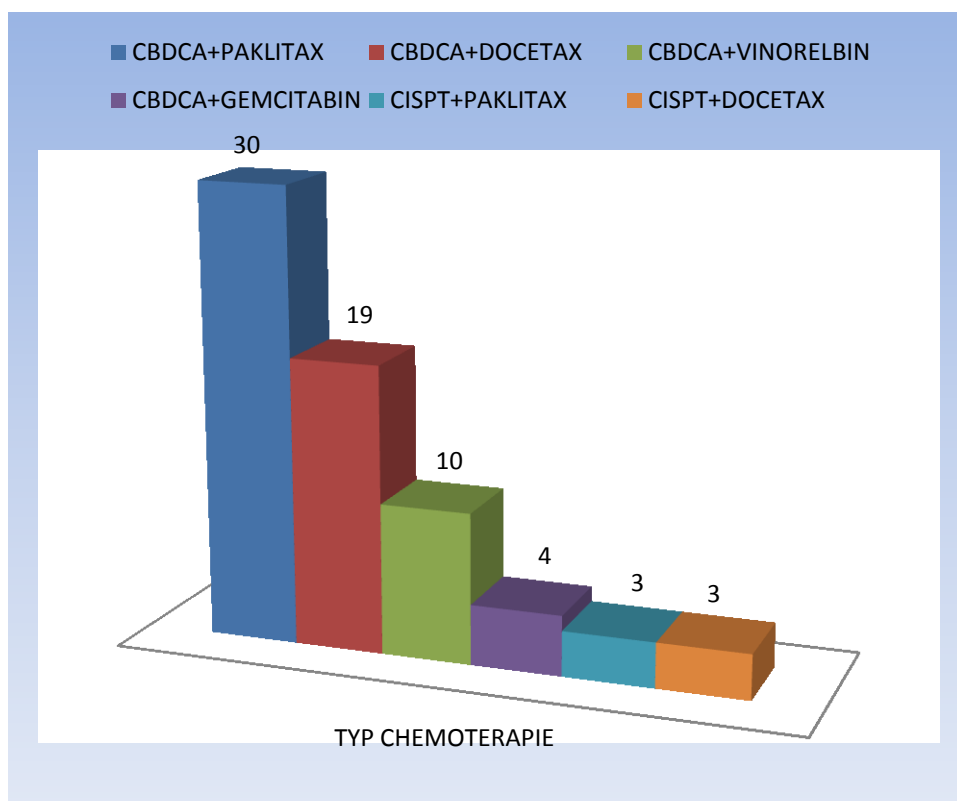
Graf č. 2. Soubor s neoadjuvancí (N-69) - histologický typ nádoru



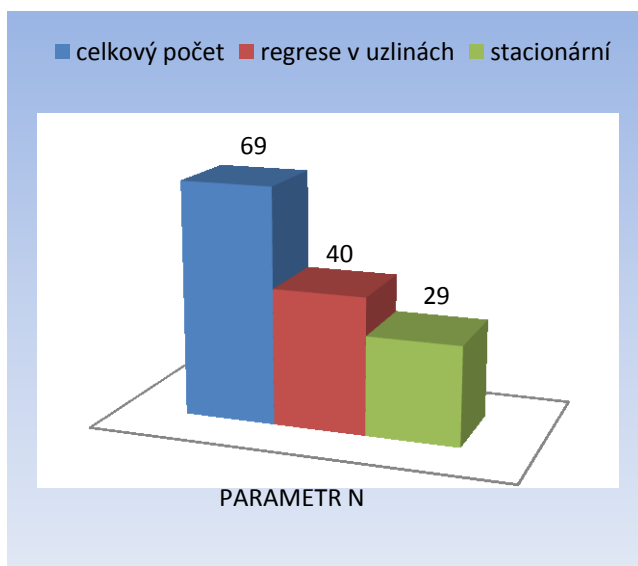
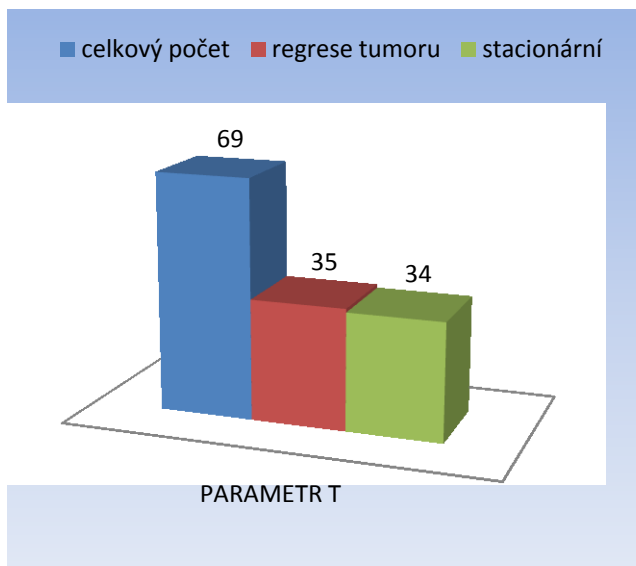
Graf č. 3. Soubor s neoadjuvancí (N-69) - histopatologické ověření positivity N2 uzlin před neoadjuvancí



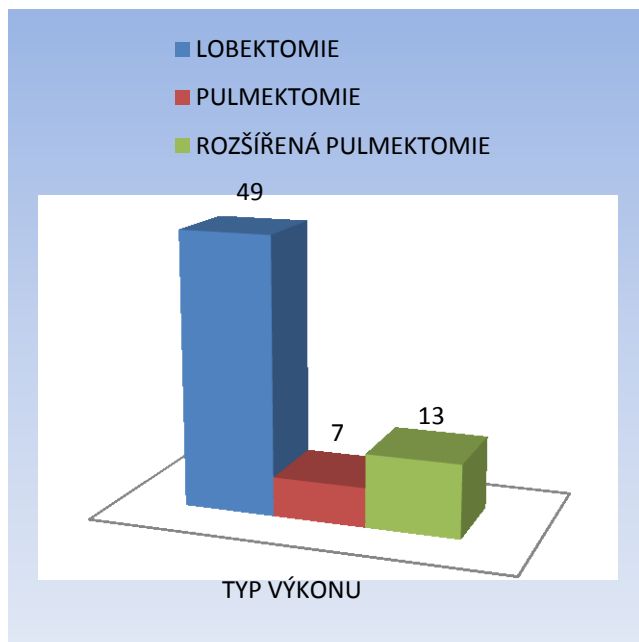
Graf č. 4. Soubor s neoadjuvancí (N-69) - kombinace cytostatik užitých k neoadjuvanci



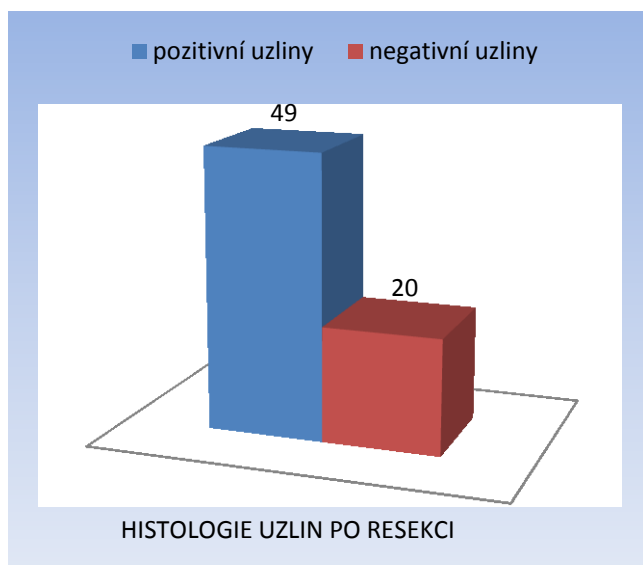
Graf č. 5. Soubor s neoadjuvancí (N-69) - downstaging po neoadjuvanci



Graf č. 6. Soubor s neoadjuvancí (N-69) - typ resekcčního výkonu



Graf č. 7. Soubor s neoadjuvancí (N-69) - histologické vyšetření N2 uzlin po resekcii

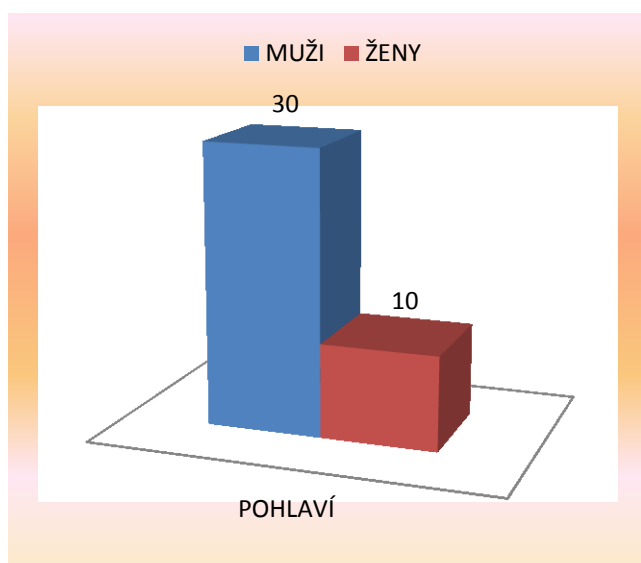


V. 2. Soubor nemocných bez neoadjuvantní chemoterapie

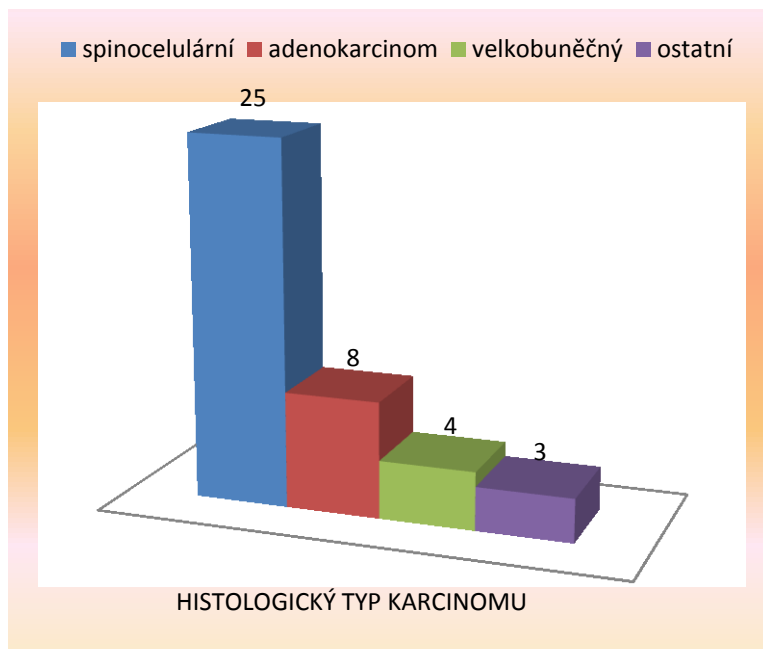
V tomto souboru byli hodnoceni nemocní, kteří byli zařazeni do stadia III NSCLC až na základě histopatologického vyšetření resektátu a uzlin po chirurgické resekcii. Před operací byl tedy u těchto nemocných podhodnocen staging, jelikož nebyly zjištěny známky postižení mediastinálních uzlin podle dostupných vyšetření. Na základě přehodnocení stagingu nemoci byli nemocní indikováni k adjuvantní chemoterapii, kterou podstoupili na příslušném plicním pracovišti, kde byli nadále i dispenzarizováni, případně podstoupili další linie léčby.

Od roku 2000-2008 tuto léčbu podstoupilo 40 pacientů. Průměrný věk nemocných byl 62,6 let. Demografické charakteristiky, histologický typ nádoru a typ výkonu ukazují grafy 8-10.

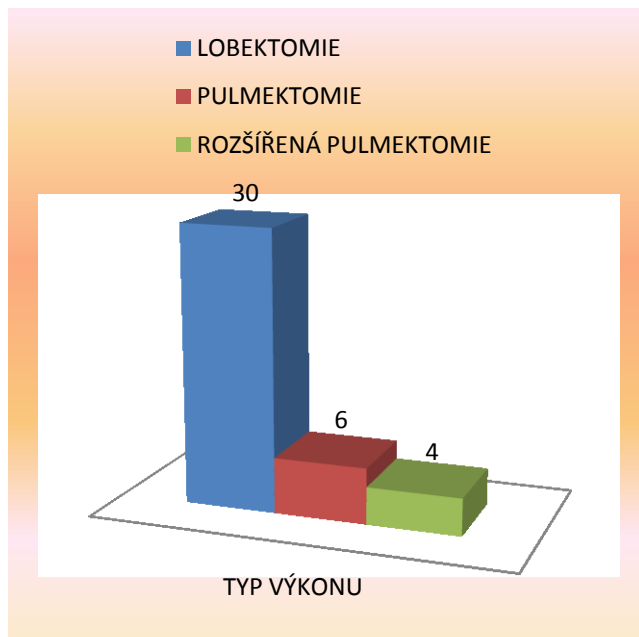
Graf č. 8. Soubor bez neoadjuvence (N-40) – pohlaví



Graf č. 9. Soubor bez neoadjuvance (N-40) - histologický typ nádoru



Graf č. 10. Soubor bez neoadjuvance (N-40) - typ resekcčního výkonu



VI. VÝSLEDKY

69 pacientů podstoupilo před resekcí výkonem indukční chemoterapii, z toho 40 pacientů (58%) na základě pozitivního histologického vyšetření mediastinálních uzlin (TBB, mediastinoskopie, torakoskopie). 29 pacientů bylo k neoadjuvantní chemoterapii indikováno na základě paraklinických vyšetření (CT a PET CT). 49 (71%) pacientů mělo pozitivní histologický výsledek postižení mediastinálních uzlin – N2 i po resekcí. Klinický downstaging (hodnoceno podle CT) v parametru T mělo 35 pacientů (51%), downstaging v parametru N mělo 40 pacientů (58%).

U 40 pacientů bylo stádium III NSCLC stanoveno až po resekcí výkonu (neprodělali indukční chemoterapii) na základě histologického vyšetření uzlin při mediastinální lymfadenektomii.

Oba soubory jsme porovnávali v parametrech komplikací po resekcích, které ukazuje tabulka č. 6.

Tab. 6. Komplikace po plicních resekcích v souborech s a bez neoadjuvantní chemoterapie

TYP KOMPLIKACE	SOUBOR S NEOADJUVANCÍ (N69)	SOUBOR BEZ NEOADJUVANCE (N40)
Pneumotorax (s drenáží)	2 (4%) *	2 (6,7%) **
Fluidotorax (s drenáží)	1 (2%) *	0
Chylotorax	0	0
Protrahovaný air leak	7(14,2%) *	4 (13,3%) **
Krvácení	2 (1,45%)	0
Atelektáza	5 (10%) *	3 (10%) **
Pneumonie	4 (5,8%)	3 (7,5%)
Empyém	1 (1,45%)	0
Bronchopleurální píštěl	1 (1,45%)	0
Srdeční arytmie	7 (10%)	3 (7,5%)
Srdeční selhání	3 (4,3%)	1 (2,5%)
Respirační selhání	2 (2,9%)	1 (2,5%)
Embolie	1 (1,45%)	0
Exitus	1 (1,45%)	0

* počítáno jen z provedených lobektomií (N49)

** počítáno jen z provedených lobektomií (N30)

Mezi oběma soubory nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v četnosti komplikací po resekcích. Dále jsme hodnotili parametry tří- a pětiletého přežívání a medián přežívání obou souborů.

Medián přežívání byl v souboru s neoadjuvancí 67,753 měsíců (95% CI – interval spolehlivosti - 55,140 – 80,366 měs.), v souboru bez neoadjuvance 47,282 měsíců (95% CI – interval spolehlivosti - 36,325 – 58,240 měs.).

Tříleté a pětileté přežívání v souboru s neoadjuvancí bylo 55,7 % resp. 46,0%. V souboru bez neoadjuvance 52,3 % resp. 34,5 %.

Podle porovnání přežívání testem Log-Rank $p = 0,219$ – nebyl rozdíl mezi oběma soubory signifikantní. Tab. 7,8,9, Graf. č. 11

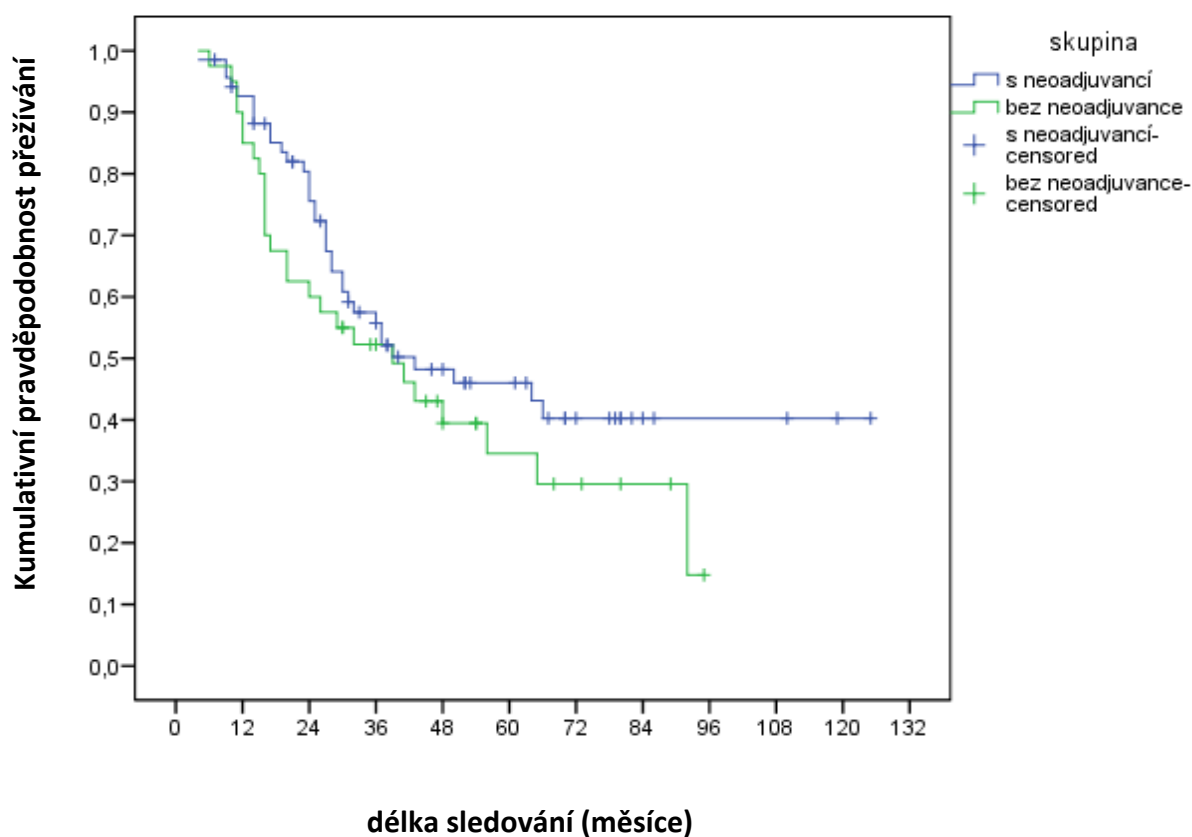
Tab 7,8,9. Soubor s neoadjuvancí vs. bez neoadjuvance, tří a pětileté přežívání, medián přežívání, kumulativní přežívání

Soubor	Počet pacientů	Počet úmrtí	Cenzorováno	
			Počet	Procent
S neoadjuvancí	69	35	34	49,3%
Bez neoadjuvance	40	26	14	35%
Celkem	109	61	48	44%

Soubor	Průměr přežívání			
	Odhad	Chyba odhadu	95% interval spolehlivosti	
			Dolní hranice	Horní hranice
S neoadjuvancí	67,753	6,435	55,140	80,366
Bez neoadjuvance	47,282	5,591	36,325	58,240
Celkem	61,284	5,189	51,114	71,454

Soubor	3-leté kumul.přežívání	5-leté kumul.přežívání
S neoadjuvancí	0,557 (95% CI 0,434 – 0,680)	0,460 (95% CI 0,333 – 0,587)
Bez neoadjuvance	0,523 (95% CI 0,368– 0,678)	0,345 (95% CI 0,178 – 0,512)

Graf č. 11. Funkce přežívání



V hodnocení přežívání nebyl zohledněn např. typ NSCLC, rozsah výkonu, komorbidity pacienta, rozsah mediastinálního postižení lymfatických uzlin. 4 pacienti (5,8%) v souboru s neoadjuvantní chemoterapií nedokončili adjuvantní chemoterapii pro toxicitu. V souboru bez neoadjuvantní chemoterapie nedokončili adjuvantní léčbu 2 pacienti (2,9%).

VII. DISKUZE

Karcinom plic se řadí mezi zhoubná onemocnění s nejhorší prognózou vůbec. Jen cca 20 % nemocných je diagnostikováno v časných stádiích nemoci, dalších až 80% spadá do stádia III-IV. Pětileté přežívání u časných stádií I-II se po radikální resekci pohybuje od 50-80 %, zatímco u stadia III je menší než 20 % . Za posledních 30 let se medián přežití u pokročilých stádií (IV) zvýšil jen o 6 měsíců. Pětileté přežívání se pohybuje od 1-5 %. [67] I z těchto důvodů se zájem, kromě časně diagnostiky NSCLC, soustřeďuje na zlepšení možností léčby NSCLC v pozdějších stádiích. Limity chirurgie jsou u karcinomu plic prakticky definované, cesta ke zlepšení výsledků u pokročilých stadií se tedy hledá v oblasti systémové léčby a v jejich vzájemné kombinaci.

VI. 1. Indikace k neoadjuvantní terapii a restaging po neoadjuvanci

Stádium III zaujímá nezanedbatelnou část z celkového počtu pacientů s NSCLC. Stádiím IIIA a IIIB náleží shodně kolem 20 %. Přitom medián přežívání a parametr pětiletého přežívání se pohybuje u stádia IIIA kolem 12 měsíců, resp. 15-20 % a u stádia IIIB 8 měsíců, resp. 0-5 % [98,99]. V době ještě nedávno minulé byly tyto stádia určeny většinou k chemoterapii nebo radioterapii. Od 90. let s nástupem třetí generace cytostatik a s počátky neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie se stále hledá optimální nastavení terapie u těchto hraničních stádií. A právě tato generace cytostatik přispěla ke zlepšení odpovědi NSCLC na neoadjuvantní chemoterapii. Výhodou neoadjuvantní chemoterapie je její relativní bezpečnost, možnost dosažení plné dávky a nevýznamné ohrožení operability nádoru [100].

Problémem většiny dosavadních randomizovaných i nerandomizovaných studií je heterogenita jednotlivých stádií NSCLC určených k neoadjuvantní terapii, ne zcela přesná diagnostika a staging nádoru, nejednotné užití chemoterapie a radioterapie a rozdíly v počtu pacientů zařazených k resekci.

Další podstatnou otázkou pro indikaci neoadjuvantní chemoterapie je biologická rozmanitost NSCLC a tím i otázka senzitivity na podanou chemoterapii, resp. možnost predikovat efekt chemoterapie a tím i možnost zlepšit přežívání u konkrétního nádoru.

Příkladem je již zmiňovaná exprese ERCC1, což je nukleáza zodpovědná za opravu DNA poškozenou platinovými deriváty. Nízká exprese této nukleázy nám může předpovídat zlepšení odpovědi na platinové deriváty a v kombinaci s nízkou expresí RRM1 (1 ribonukleotidreduktáza) predikuje zlepšení odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii a zlepšení celkového přežívání [101,102]. To ukazuje náhled do budoucna k personalizaci léčby nemocných s NSCLC a výběru konkrétní léčby pro konkrétního nemocného.

V současné době lze tedy k neoadjuvantní terapii indikovat nemocné, kteří byli podrobeni důslednému primárnímu stagingu a bylo diagnostikováno pokročilé stádium nemalobuněčného karcinomu plic do rozsahu parametrů T3 (T4 výjimečně), N1-N2 (s výjimkou bulky disease) a M0, a lze předpokládat, že neoadjuvantní terapie přispěje k operabilitě nádoru a downstagingu lymfatického postižení. U těchto nemocných pak můžeme předpokládat i benefit chirurgické resekce v rámci multimodální terapie.

Náš soubor čítal 69 pacientů, kteří byli indikováni k neoadjuvantní chemoterapii. 40 pacientů (58 %) bylo indikováno na podkladě histologického vyšetření mediastinálních uzlin, 29 pacientů (42 %) jen na základě klinického stagingu CT a PET CT.

Senzitivita resp. specifická CT pro staging mediastina se pohybuje kolem 51 % resp. 86 %, u PET CT je to pak kolem 74 % resp. 85 % [50]. To na jedné straně sice předpovídá určitou chybu v upstagingu některých nemocných, na druhé straně je biopsie v některých lokalizacích mediastinálních uzlin a potažmo i histologická diagnostika poměrně nesnadná. To pak vede řadu pracovišť ke spolehání se na výsledek těchto klinických vyšetření.

Downstaging jsme u našich nemocných zaznamenali v parametru T v 51 % a v parametru N v 58 %. Mediastinální downstaging se jeví jako velmi důležitý prognostický faktor přežívání. U pacientů s reziduální N2 nemocí po indukční chemoterapii a následné resekci se pohybuje pětileté přežívání od 0-15 %. V jiných studiích se pohybuje 4-leté přežívání pacientů po indukční chemoterapii a následné resekci s pN0-N1 od 35-60 % [103-105]. Z tohoto hlediska je další zásadní prioritou důsledný restaging nemoci po indukční chemoterapii. Určení rozsahu mediastinálního postižení před event. chirurgickou resekci je nezbytné. Nejběžnější chirurgickou metodou ověření mediastinálního postižení je mediastinoskopie, resp. remediastinoskopie, která ovšem může být technicky obtížná. To je způsobeno fibrózní

přestavbou a srůsty v mediastinu po mediastinoskopii, která předcházela indukční terapii. Zvyšuje se tím riziko možných komplikací a také je negativně ovlivněn rozsah explorační mediastina. Podle výsledků z renomovaných pracovišť se senzitivita remediastinoskopie pohybuje mezi 70-73 % [106,107]. Výhodou mediastinoskopie je histologické ověření uzlin, které naopak chybí u zobrazovacích metod. Z těch je v posledních letech nejvíce využívána PET CT. Podle uváděných výsledků se pohybuje její citlivost u restagingu jen kolem 50-60 % s dobrou specificitou kolem 85-90 %. Příčiny nízké citlivosti nejsou zcela jasné, ale může se na tom podílet zmenšení nádorové masy obklopené fibrózou po indukční terapii pod rozlišovací schopnost PET, snížená perfúze nádorových buněk po chemoterapii a také časový interval mezi indukční terapií a PET. Další možností ke stanovení restagingu je využití endoskopických metod (EBUS, FNAB, TBNA) [108].

Pečlivá indikace k možné neoadjuvantní chemoterapii a dále co nejpřesnější restaging po ní umožňuje vyčlenit ty pacienty, kteří budou mít z kombinované terapie největší efekt a naopak exkludovat ty pacienty, které bychom zatížili zbytečnou operací.

VI. 2. Adjuvantní versus neoadjuvantní chemoterapie

V řadě studií bylo také hodnoceno porovnání předoperační a pooperační chemoterapie. Na konferenci ASCO 2008 byl zveřejněn systematický přehled 31 randomizovaných studií (21 týkajících se adjuvantní a 10 indukční chemoterapie). V tomto přehledu a výsledcích nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly v disease-free intervalu a celkovém přežívání. Z těchto výsledků se zdá, že načasování chemoterapie u operabilních stadií NSCLC má jen malý vliv, nicméně ve většině případů je předoperační chemoterapie mnohem lépe snášena a ve větším procentu případů i dokončena, na rozdíl od adjuvantní chemoterapie, kde hraje velkou roli prodělaný resekční výkon, spojený se zvýšenou morbiditou a tudíž riziko oddálení chemoterapie, nebo její nedokončení [67,73].

Na druhé straně, podle dvou provedených metaanalýz – Berghmans et. al. a Burdett et. al., které se také věnovaly srovnání neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie a dále srovnání neoadjuvantní chemoterapie oproti samotné chirurgické resekci, vyplývají

signifikantně lepší výsledky adjuvantní chemoterapie u časných stádií I-II NSCLC, u stádia III nebyla výhoda užití neoadjuvantní chemoterapie statisticky signifikantní, ale výsledky ukazovaly zlepšení výsledků při užití neoadjuvantní chemoterapie s nutností dalších studií. Srovnání neoadjuvantní chemoterapie s následnou resekcí, oproti chirurgické resekci samotné, vyznělo ve prospěch neoadjuvantní chemoterapie [109,110].

Otázka tedy nezní neoadjuvantní versus adjuvantní chemoterapie, ale spíše jak nejlépe využít kombinace obou metod i s možností event. využití znalosti chemosenzitivity nebo chemorezistence vůči určitým cytostatikům ?

Takto byla i pojata prospektivní studie autorů Kolek et. al., která se věnovala kombinaci neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie u hraničně operabilních stádií IIIA NSCLC a navíc testovala citlivost nádoru in vitro na jednotlivá cytostatika. Pacienti s progresí nemoci po neoadjuvanci byli indikováni k radioterapii, pacienti s downstagingem byli indikováni k operaci a adjuvantní chemoterapii. Byl prokázán rozdíl v mediánu přežívání mezi oběma skupinami. Dále byl prokázán rozdíl v přežívání mezi souborem pacientů chemosenzitivních na cytostatika použitá v in vitro MTT testu (methylthiazol tetrazolium blue test) oproti souboru pacientů chemorezistentních. Neoadjuvantní chemoterapie byla lépe snášena a byla dokončena u většího počtu pacientů, než adjuvantní chemoterapie [75].

V obou našich porovnávaných souborech pacienti prodělali adjuvantní chemoterapii, event. další linie léčby podle progrese nemoci. 4 pacienti (5,8 %) v souboru s neoadjuvantní chemoterapií nedokončili adjuvantní chemoterapii pro toxicitu. V souboru bez neoadjuvantní chemoterapii nedokončili adjuvantní léčbu 2 pacienti (2,9 %). U řady pacientů byla adjuvantní chemoterapie indikována cíleně na základě MTT testu, nicméně nebyla předmětem této studie. Indikaci k adjuvantní chemoterapii a další linie léčby určovalo příslušné pneumoonkologické pracoviště.

VI. 3. Rozsah a komplikace chirurgické resekce po neoadjuvantní terapii

Rozsah chirurgické resekce je dán nejenom uložením nádoru a lymfatickým postižením, ale také ventilačními parametry a celkovou kondicí pacienta. Tyto skutečnosti je nutné brát na zřetel při stanovení rozsahu výkonu. Na druhé straně, předpokladem úspěšné

léčby NSCLC, a to nejen z pohledu chirurgického výkonu, je kompletní resekce. Ta je významným prognostickým faktorem dlouhodobého přežívání. Definice kompletní resekce je uvedena v kapitole III. 4. 1.

Rozsah samotné chirurgické resekce je však také významným faktorem morbidity a mortality nemocných po prodělané indukční chemoterapii. Pneumonektomie (a zvláště pravostranná) bývá zatížena vyšším procentem morbidity i mortality, i když některé analýzy tento ukazatel nepotvrdily. Mansour retrospektivně vyhodnotil 306 pacientů po pneumonektomii a nenašel výraznější rozdíly mezi skupinou bez a s indukční chemoterapií [111]. Stejně tak i Takeda a Siegenthaler nenalezli v indukční terapii příčinu vyššího výskytu chirurgických komplikací [112,113].

Naproti tomu Martin et al měl ve skupině 46 pravostranných pneumonektomií po indukční chemoterapii mortalitu 23,9 %! Přitom celková mortalita ze všech lobektomií resp. pneumonektomií činila 2,4 % resp. 11,3 % [114]. Fujita et al prokázal vyšší výskyt chirurgických komplikací při užití předoperační radioterapie > než 45 Gy [115].

V review ze 34 publikací, týkajících se mortality po chirurgické resekcii, které předcházela neoadjuvantní terapie (chemo nebo radiochemoterapie), byla u 2195 pacientů zjištěna celková mortalita 4,3 %. Nejčastější příčinou úmrtí bylo respirační selhání, pneumonie a plicní embolie. Přehled jednotlivých publikací a uváděné mortality udává tab. 10. [116].

Medscape®		www.medscape.com	
Study	Deaths with Induction	Deaths with Surgery	
Martins et al ²	1 of 30	1 of 22	
Takeda et al ³	Not given	5 of 100	
Siegenthaler et al ⁴	0 of 76	1 of 76	
Fujita et al ⁵	Not given	9 of 124	
Fischer et al ⁶	0 of 21	1 of 17	
Park et al ⁷	1 of 52	1 of 42	
Trodella et al ⁸	0 of 92	7 of 61	
Granetzny et al ⁹	1 of 33	Not given	
Sonnett et al ¹⁰	Not given	0 of 40	
Albain et al ¹¹	2 of 126	8 of 101	
Zandwijk et al ¹²	0 of 47	0 of 17	
O'Brien et al ¹³	0 of 52	1 of 12	
Van Schil et al ¹⁴	0 of 166	5 of 12	
Mattson et al ¹⁵	2 of 127	0 of 22	
Betticher et al ¹⁶	0 of 90	2 of 75	
Ramnath et al ¹⁷	0 of 62	4 of 62	
Pisters et al ¹⁸	1 of 94	2 of 88	
Jaklitsch et al ¹⁹	1 of 74	2 of 63	
Nagai et al ²⁰	0 of 31	0 of 20	
Esteban et al ²¹	0 of 154	Not given	
Sugerbaker et al ²²	1 of 74	2 of 63	
Rosell et al ²³	0 of 30	2 of 30	
Rusch et al ²⁴	3 of 104	2 of 83	
Van Kooten et al ²⁵	1 of 29	1 of 18	
Pohl et al ²⁶	2 of 47	0 of 24	
Wirth et al ²⁷	0 of 32	3 of 32	
Brunelli et al ²⁸	Not given	2 of 70	
Bueno et al ²⁹	Not given	4 of 103	
Lorent et al ³⁰	Not given	1 of 70	
Roberts et al ³¹	0 of 343	2 of 34	
Martin et al ³²	Not given	7 of 297	
Lam et al ³³	0 of 29	2 of 25	
Stamatis et al ³⁴	Not given	18 of 392	

Source: Clin Lung Cancer © 2008 CIG Media, LP

Z uvedeného review vyplývá, že selekcí pacientů, kteří mají jednak závažné komorbidity (kardiovaskulární onemocnění, omezení plicních funkcí a přidružené plicní onemocnění), a také těch pacientů, u kterých je nutná pneumonektomie, by se mohlo dosáhnout významného snížení morbidity a mortality po neoadjuvanci spojené s chirurgickou resekcí.

V námi zkoumaných souborech byla morbidita i mortalita srovnatelná s literárními údaji. Zaznamenali jsme jedno úmrtí ve skupině s neoadjuvancí (1,45 %) u pacienta po rozšířené pneumonektomii s masívní embolií do zbylé plíce.

VI. 4. Postavení radioterapie v neoadjuvantní terapii

Radioterapie bývá součástí schématu neoadjuvantní léčby standardně u Pancoastova nádoru, ale bývá na některých pracovištích zařazena i v neoadjuvantním protokolu léčby pokročilých stadií NSCLC. Výhodu radioterapie vidí především ve zlepšení lokální odpovědi tumoru na léčbu, která bývá spojena i se zlepšením celkového přežívání. A kromě toho, i v případě, že nedojde k chirurgické resekci pro nedostatečnou odpověď na léčbu nebo pro nedostatečné rezervy pacienta, nevede tento postup k oddálení onkologické terapie [117].

Na druhé straně je užití radioterapie spojováno se zvýšením morbidity a mortality v souvislosti s chirurgickou resekci. Proto se také různí názory na dávku předoperační radioterapie. Většina pracovišť používá nižší dávky radioterapie z důvodu vyššího výskytu komplikací po následné chirurgické resekci (bronchopleurální píštěle). Přesto Cerfolio et al. ve své retrospektivní analýze pacientů po neoadjuvantní radiochemoterapii neprokázal vyšší výskyt komplikací při radikální dávce 60 Gy a prokázal lepší odpověď na léčbu při použití této dávky [118]. Prevencí vzniku bronchopleurální píštěle byla preference lobektomie před pneumonektomií a krytí pahýlu bronchu muskulárním lalokem z interkostálního svalu. V souboru lobektomií neměl výskyt píštěle, v souboru pneumonektomií se vyskytla dvakrát (u pravostranné pneumonektomie). Mortalita dosáhla 2,3 % a závažná morbidita 17 %. Radioterapii lze tedy bezpečně použít v neoadjuvantním protokolu léčby pokročilých stadií NSCLC opět u selektované skupiny pacientů s vyloučením rizikových nemocných se závažnou

komorbiditou se zaměřením na nemocné, kteří nevyžadují pneumonektomii. Indikací pro chirurgickou resekci je předpokládaná odpověď na neoadjuvantní terapii a downstaging lymfatického postižení. Tehdy lze predikovat i uspokojivé dlouhodobé přežívání těchto nemocných.

VI. 5. Hodnocení přežívání NSCLC po neoadjuvantní terapii a chirurgické resekci

Stádium IIIA N2 pozit. patří mezi lokálně pokročilou skupinu NSCLC. S tím souvisí stále neuspokojivé výsledky dlouhodobého přežívání pacientů s tímto onemocněním. Přežívání ovlivňuje řada rozmanitých prognostických faktorů, které se vztahují jednak samotnému typu nádoru, TNM klasifikaci, ke konkrétnímu pacientovi (rasa, věk, performance status – PS, kouření, komorbidity pohlaví, asijská etnicita, ztráta hmotnosti, leukocytóza, anémie, sérová LDH, tumor markery). Dále se vztahují k prodělané neoadjuvantní terapii, a to především ve vztahu ke klinické odpovědi, terapii a downstagingu nemoci. K nim nutno přičíst i faktory související s chirurgickou resekci - přidružené nemoci kardiovaskulární a plic, vysoký věk, mužské pohlaví, TNM stadium, non-squamózní karcinom, typ resekce, nízké počty výkonů chirurgického pracoviště a nezkušenost chirurga. Účinnost kombinované terapie tedy závisí na řadě aspektů, ke kterým je nutno přihlédnout při její indikaci a s tím souvisí i již zmiňovaná individualizace terapie u těchto stádií NSCLC [119-121].

U takto vybraných pacientů pak lze dosáhnout uspokojivých výsledků dlouhodobého přežívání, jako tomu je např. ve studii Leuven Lung Cancer Study Group. V této studii byly dosaženy nejlepší výsledky u pacientů s kompletním downstagingem v parametru N po indukční chemoterapii (nebo reziduálním postižením jedné mediastinální stanice uzlin), s dosaženou kompletní resekci, bez nutnosti pneumonektomie. Zde bylo dosaženo pětiletého přežívání v 33 % [122].

K podobným závěrům došla americká studie Intergroup 0139. Do studie byli zařazeni pacienti s performance status 0-1, se stádiem T1-T3 N2 M0 NSCLC. Tito pacienti byli randomizováni do dvou skupin. První skupina podstoupila neoadjuvantní radiochemoterapii (dvojkombinace chemoterapie na platinové bázi + etoposid, radioterapie 45 Gy) s následnou chirurgickou resekci. U druhé skupiny pacientů byla po

indukci dokončena radioterapie do výsledné dávky 61 Gy. Výsledky potvrdily delší přežívání bez progrese nemoci v první skupině, nicméně v celkovém přežívání nebyl statisticky významný rozdíl, což souviselo především s vyšší pooperační mortalitou. Nejdůležitějšími faktory, které výrazně zlepšily přežívání ve skupině s chirurgickou resekci, byly opět resekce do rozsahu lobektomie, patologicky prokázaný downstaging v uzlinách a dosažení kompletní resekce. U těchto pacientů bylo dosaženo výrazně lepších výsledků celkového přežívání (až 41 %) [123].

Význam chirurgické resekce v léčbě stádií IIIA N2 klinicky i patologicky prokázaných byl hodnocen i v review japonské Lung Cancer Registry Study v roce 2004. Hodnoceni byli pacienti operovaní pro stádium IIIA N2 NSCLC v roce 2004. Byly prokázány lepší výsledky dlouhodobého přežívání ve srovnání s roky 1994 a 1999. Pětileté přežívání dosáhlo 30,1 %, v případě postižení jen jedné mediastinální stanice uzlin pak 35,8 %. Podíl kompletní resekce dosáhl 82,5 % [124].

V našich souborech jsme vzhledem k malému počtu pacientů hodnotili přežívání pacientů v souborech jako celku a dále podle výskytu komplikací. Soubory nebyly dále členěny podle rozsahu výkonu nebo patologického postižení lymfatických uzlin. V souboru s neoadjuvantní chemoterapií jsme prokázali lepší výsledky dlouhodobého přežívání, které ale nebyly statisticky signifikantní. Přesto jsou výsledky tří- i pětiletého přežívání, a to v obou souborech, velmi povzbudivé (55,7 % x 52,3 % resp. 46 % x 34,5%). Ukazuje to na význam užití kombinace chirurgické resekce se systémovou terapií v těchto stádiích. Lze předpokládat, při dostatečně velkém souboru pacientů, že při selekci pacientů podle výše uvedených kritérií (maximálně provedená lobektomie, prokázaný downstaging v uzlinách, kompletní resekce) bychom mohli dosáhnout ještě lepších výsledků přežívání.

Stejně tak jsme neprokázali rozdíly ve výskytu komplikací mezi oběma soubory. Zaznamenali jsme jedno úmrtí v souboru s neoadjuvantní chemoterapií. Jednalo se o nemocného po rozšířené pravostranné pneumonektomii. Mortalita u pacientů s neoadjuvantní chemoterapií, kteří podstoupili pneumonektomii, činila 5 %.

Heterogenita porovnávaných souborů je však tou největší slabinou u většiny dosud provedených randomizovaných i nerandomizovaných studií, týkajících se neoadjuvantní terapie a chirurgické resekce. A právě nesourodost jednotlivých stádií NSCLC určených

k neoadjuvantní terapii, ne zcela přesná diagnostika a staging nádoru, nejednotné užití chemoterapie a radioterapie a rozdíly v počtu pacientů zařazených k resekci vedly v poslední době k doporučení používat tuto modalitu léčby jen v rámci klinických studií [125].

VIII. ZÁVĚR

Kombinovaná léčba, zahrnující neoadjuvantní chemoterapii, chirurgickou resekci a adjuvantní chemoterapii může mít u selektivní skupiny pacientů s pokročilým stadiem IIIA N2 NSCLC svůj přínos. Měla by mít však určitá nepodkročitelná kritéria indikace. Zahrnují co nejpřesnější staging nemoci s ověřením postižených mediastinálních uzlin, indukční chemoterapii nebo radiochemoterapii v současných používaných režimech, zásadní je důsledný restaging po této terapii a na to navazující přísně indikovaná chirurgická resekce, splňující kritéria R0 resekce.

Kontraindikací resekce by mělo podle doporučení být, kromě obecně známých faktorů (věk, komorbidity, ventilační rezerva, progresse nemoci), i ověřené reziduální postižení uzlin, nicméně toto kritérium nebylo v naší práci negativním prognostickým ukazatelem, což potvrzují i výsledky přežívání v obou námi zkoumaných souborech a vzhledem k těmto výsledkům je potřeba váhu tohoto kritéria důkladněji prozkoumat. I vzhledem k podobným výsledkům přežívání v obou našich souborech lze považovat podíl chirurgické resekce v těchto stádiích NSCLC za velmi významný.

Nejdůležitějšími faktory, které ovlivňují další prognózu pacientů s tímto stádiem nemoci, jsou resekce do rozsahu lobektomie, patologicky prokázaný downstaging v uzlinách a kompletní resekce. Nicméně až další rozsáhlejší studie, které budou zaměřeny na porovnání homogenních souborů pacientů, včetně stádií, použité chemoterapie, rozsahu resekce a další adjuvantní léčby (chemoterapie, radioterapie), mohou prokázat nebo naopak vyloučit oprávnění použití neoadjuvantní chemoterapie s chirurgickou resekci a následnou adjuvantní léčbou u pokročilých stádií IIIA NSCLC.

IX. SOUHRN

Stádium IIIA NSCLC se navzdory dlouholetým zkušenostem řadí mezi prognosticky nepříznivou skupinu nemalobuněčného karcinomu plic. Ani multimodalitní terapie, kombinující lokální (chirurgie, radioterapie) a systémovou léčbu (chemoterapie, biologická léčba, imunoterapie) nepřináší ve většině případů uspokojivé výsledky dlouhodobého přežívání, kde se medián přežívání pohybuje kolem 12 měsíců a parametr pětiletého přežívání mezi 15-20 %.

Počátky neoadjuvantní chemoterapie cytostatiky III. generace, následované chirurgickou resekcí, byly spojeny s velmi dobrými výsledky prvních studií, které se ale bohužel v následujících studiích nepotvrdily. Rozdílné výsledky studií souvisí také se skutečností, že stádium IIIA NSCLC je poměrně heterogenní a zahrnuje jak potenciálně resekovatelná stádia, tak i neresekovatelná stádia v závislosti na postižení mediastinálních uzlin. Dalším důležitým aspektem jsou nehomogenní soubory pacientů zařazených do studií. Přesto lze předpokládat, že pro určitou část pacientů stádia IIIA NSCLC by mohla mít multimodalitní terapie, zahrnující neoadjuvantní terapii s chirurgickou resekcí a adjuvantní chemoterapií, význam v podobě zlepšení dlouhodobého přežívání. Zásadním požadavkem je důkladný staging primárního tumoru a restaging po neoadjuvantní terapii, který pomůže vyselektovat ty pacienty, pro které by následná chirurgická resekce neměla význam. Preferencí chirurgické léčby je kompletní resekce, hranice výkonu do rozsahu lobektomie má pak dlouhodobě lepší výsledky stran perioperační morbidity a mortality.

Cílem studie je zhodnocení významu multimodalitní terapie stádia IIIA NSCLC, podíl neoadjuvantní chemoterapie na downstagingu tumoru a mediastinálních uzlin, význam chirurgické resekce a zhodnocení dlouhodobého přežívání pacientů po dalších liniích léčby. Porovnáván je soubor pacientů s klinickým stádiem IIIA NSCLC, který prodělal neoadjuvantní chemoterapii a chirurgickou resekci se souborem pacientů stádia IIIA, kteří byli diagnostikováni až na základě histopatologického vyšetření po prodělané resekci.

Ve studii bylo zahrnuto 109 pacientů, z toho 69 prodělalo před operací neoadjuvantní chemoterapii. Klinický downstaging v parametru T mělo 35 pacientů (51%), downstaging

v parametru N mělo 40 pacientů (58 %). 49 (71 %) pacientů mělo pozitivní histologický výsledek postižení mediastinálních uzlin – N2 i po resekci. U 40 pacientů bylo diagnostikováno stádium IIIA až po operaci. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve výskytu pooperačních komplikací mezi oběma soubory. Medián přežívání byl v souboru s neoadjuvancí 67,753 měsíců, v souboru bez neoadjuvance 47,282 měsíců. Tříleté a pětileté přežívání v souboru s neoadjuvancí bylo 55,7 % resp. 46,0 %. V souboru bez neoadjuvance 52,3 % resp. 34,5 %. Rozdíl mezi oběma soubory nebyl statisticky signifikantní.

Mezi nejdůležitější prognostické faktory, které ovlivňují dlouhodobé přežívání nemocných u operabilního stádia IIIA NSCLC, se řadí downstaging v lymfatických uzlinách, resekce do rozsahu lobektomie a parametr kompletní resekce (R0). Při splnění těchto kritérií lze u selektivní skupiny pacienty s potenciálně resekovatelným stádiem IIIA NSCLC očekávat zlepšení výsledků multimodální léčby. Významnou roli v této léčbě, jak ukazují i výsledky této studie, může mít úloha chirurgické resekce.

Klíčová slova: nemalobuněčný karcinom - neoadjuvantní chemoterapie – downstaging - chirurgická resekce - multimodální terapie - dlouhodobé přežívání

X. SUMMARY

Despite long-term experience, stage IIIA NSCLC belongs among the group of prognostically unfavourable non-small cell lung cancers. In most cases, neither multimodal therapy, combined local (surgery, radiochemotherapy) or systemic therapy (chemotherapy, biological therapy, immunotherapy) offer acceptable results in terms of survival, where the median is approximately 12 months and five-year survival ranges from 15-20 %.

Early experiences with neoadjuvant chemotherapy using III. generation cytostatic drugs followed by surgical resection were associated with very good results in first studies; however, these results were unfortunately not confirmed in subsequent studies. The studies' varying results are associated with the reality that stage IIIA NSCLC is fairly heterogeneous and includes both potentially resectable stages as well as non-resectable stages based on involvement of mediastinal lymph nodes. Another important aspect is the non-homogeneous set of patients included in the studies. Nonetheless, it may be assumed, that for a certain portion of patients with stage IIIA NSCLC, multimodal therapy including neoadjuvant therapy with surgical resection and adjuvant chemotherapy may provide a benefit with respect to long-term survival. A fundamental requirement is precise staging of the primary tumour and restaging following neoadjuvant therapy, which will aid in selecting out those patients for which subsequent surgical treatment would be futile. The preferred surgical procedure includes complete resection; limiting the procedure to the extent of lobectomy brings better long-term results in terms of perioperative morbidity and mortality.

The aim of the study is to evaluate the significance of multimodal therapy in stage IIIA NSCLC, the effect of neoadjuvant chemotherapy on downstaging of the tumour and mediastinal nodes, the significance of surgical resection and to evaluate long-term survival after other treatment regimens. A set of patients with clinical stage IIIA NSCLC who underwent neoadjuvant chemotherapy and surgical resection was compared with a set of stage IIIA patients, who were diagnosed based on histopathological findings after undergoing resection.

The study included 109 patients, of these 69 underwent neoadjuvant chemotherapy prior to the operation. Clinical downstaging in the T parameter was seen in 35 patients (51%), downstaging in the N parameter in 40 patients (58%). Forty-nine (71%) patients had histologically confirmed positive mediastinal nodes – N2 even after resection. In 40 patients stage IIIA was diagnosed after the operation. A statistically significant difference in the occurrence of postoperative complications was not observed between the two sets of patients. The median survival time in the set with neoadjuvant therapy was 67.753 months, in the set without neoadjuvant therapy 47.282 months. Three- and five-year survival in the neoadjuvancy group was 55.7 % and 46.0% respectively. In the set without neoadjuvancy three- and five-year survival was 52.3 % and 34.5 % respectively. The difference between the two groups was not statistically significant.

Among the most important prognostic factors which influence long-term survival in patients with operable stage IIIA NSCLC are downstaging of lymph nodes, resections to the extent of lobectomy and the parameter of complete resection (R0). When fulfilling these criteria in a select group of patients with potentially resectable stage IIIA NSCLC, an improvement in the results of multimodal therapy may be expected. A significant role in this treatment, as seen also in the results of this study, may be the task of surgical resection.

Keywords: non-small cell lung cancer - neoadjuvant chemotherapy - downstaging - surgical resection - multimodal therapy - long-term survival

XI. POUŽITÁ LITERATURA

1. MÁLEK, J, et al. *Linkos* [online]. 2009 [cit. 2011-08-17]. Historie anestezie a chirurgie plicních nádorů. Dostupné z WWW:
<http://www.linkos.cz/odbornici/kongresy/abstrakta_vypis.php?ID=3525>.
2. ELOESSER, L. Milestones in chest surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1970, 60, s. 157-165.
3. MEYER, JA. Hugh Morrison Davies and lobectomy for cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 1988, 46, s. 472-474.
4. GRISMER, JT; READ, RC. Evolution of pulmonary resection techniques and review of the bronchus-first method. *Ann. Thorac. Surg.* 1955, 60, s. 1133-1137.
5. KLEIN, J. *Chirurgie karcinomu plic*. Praha : Grada Publishing, 2006. 220 s.
6. STOLZ, A, et al. *Komplikace v plicní chirurgii*. Praha : Grada Publishing, 2010. 240 s.
7. KUBÍNEK, R. *Apfyz.upol.cz* [online]. 2003 [cit. 2011-08-17]. Radiační onkologie - radioterapie. Dostupné z WWW:
<apfyz.upol.cz/ucebnice/details/radiacni_onkologie.pdf>.
8. VASILEVOVÁ, M; VASILEV, K. *Mpece* [online]. 2005 [cit. 2011-08-17]. Praktické zkušenosti z radioterapie. Dostupné z WWW:
<<http://www.mpece.com/modules.php?name=News&file=article&sid=84>>.
9. KUBECOVÁ, M; BRYCHTA, M; ŠEJDOVÁ, M. Novinky v chemoterapii. *Postgraduální medicína* [online]. 11.3.2009, č.3, [cit. 2011-08-17]. Dostupný z WWW:
<<http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/novinky-v-chemoterapii-414584#>>.
10. Novotvary 2006 ČR, Statistická zdravotnická ročenka. ÚZIS ČR, NOR ČR 2009.
11. ŠPÁSOVÁ, I. Postavení neoadjuvantní chemoterapie v léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu. *Vnitřní lékařství*. 2007, 53, s. 715-723.
12. SKŘIČKOVÁ, J, et al. Léčebné postupy u nemalobuněčného karcinomu plic. *Klinická onkologie*. 2008, 21, s. 317-329.
13. ZATLOUKAL, P; PETRUŽELKA, L. *Karcinom plic*. Praha : Grada Publishing, 2001. 400 s.
14. DETTERBECK, FC, et al. The new lung cancer staging system. *Chest*. 2009, 136, s. 260-271.

15. GOLDSTRAW, P. The 7th Edition of TNM in Lung Cancer: What Now?. *Journal of Thoracic Oncology*. 2009, 4, s. 671-673.
16. KOLEK, V. Karcinom plic – současná léčebná strategie z pohledu pneumoonkologa. *Postgraduální medicína* [online]. 2010, 3, [cit. 2011-08-17]. Dostupný z WWW: <<http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/karcinom-plic-soucasna-lecebna-strategie-z-pohledu-pneumoonkologa-450125>>.
17. KERLIKOWSKA, K, et al. Performance of screening mammography among women with and without a first-degree relative breast cancer. *Annals of internal medicine* . 2000, 133, s. 855-863.
18. MCWILLIAMS, A; LAM, S. Lung cancer screening. *Curr. opin. pulm. med.* . 2005, 11, s. 272-277.
19. ISHIWA, N, et al. Correlation between lymph node micrometastasis and histologic classification of small lung adenocarcinomas in considering the indication of limited surgery.. *Lung cancer*. 2003, 39, s. 159-164.
20. PASTORINO, U, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers. *Lancet*. 2003, 362, s. 593-597.
21. PASTORINO, U, et al. Fluorodeoxyglucose (FDG) uptake measured by positron emission tomography (PET) and standardised uptake value (SUV) predicts long-term survival of CT screening-detected lung cancer in heavy smokers. *Journal of Thoracic Oncology*. 2009, 11, s. 1352–1356.
22. VAN IERSEL, C.a., et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: Selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *International Journal of Cancer*. 2007, 120, s. 868-874.
23. LAM, S, et al. Detection and localization of early lung cancer by fluorescence bronchoscopy.. *Cancer*. 2000, 89, s. 2468-2473.
24. RIVERA, MP; MEHTA, AC. Initial Diagnosis of Lung Cancer. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest*. 2007, 132, s. 131-148.
25. SAVAGE, C; MORRISON, RJ; ZWISCHENBERGER, JB. Bronchoscopic diagnosis and staging of lung cancer. *Chest Surg Clin North Am*. 2001, 11, s. 701-21.

26. EBERHARDT, R, et al. Electromagnetic Navigation Diagnostic Bronchoscopy in Peripheral Lung Lesions. *Chest*. 2007, 131, s. 1800-1805
27. SCHWARZ, Y, et al. Real-time electromagnetic navigation bronchoscopy to peripheral lung lesions using overlaid CT images: the first human study. *Chest*. 2006, 129, s. 988-94.
28. DETTERBECK, FC, et al. Invasive Mediastinal Staging of Lung Cancer : ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest*. 2007, 132, s. 202-220.
29. TOLOZA, EM; HARPOLE, L; MCGRORY, DC. Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2003, 123, s. 137-146.
30. LARDINOIS, D, et al. Staging of Non–Small-Cell Lung Cancer with Integrated Positron-Emission Tomography and Computed Tomography. *N Engl J Med*. 2003, 348, s. 2500-2507.
31. WAHIDI, M M, et al. Evidence for the Treatment of Patients With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer?. *Chest*. 2007, 132, s. 94-107.
32. GROHEUX, D, et.al. PET-CT for evaluation of the solitary pulmonary nodule: an update. *Rev Mal Respir*. 2009 Dec, 26, s. 1041-1055.
33. HIGASHI, K, et al. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma.. *J Nucl Med*. 1998, 39, s. 1016-20.
34. FLETCHER, J W. PET scanning and the solitary pulmonary nodule. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2002, 14, s. 268-274.
35. SILVESTRI, G A, et al. The Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2003, 123, s. 147-156.
36. REED, C E, et al. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non–small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003, 126, s. 1943-1951
37. PIETERMAN, RM, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography.. *N Engl J Med*. 2000, 343, s. 254-61.
38. VAN TINTEREN, H, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *The Lancet*. 2002, 359, s. 1388 - 1392.

39. WEDER, W, et al. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer.. *Ann Thorac Surg*. 1998, 66, s. 886-92.
40. WEBB, WR, et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group.. *Radiology*. 1991, 178, s. 705-713.
41. HSIA, TC, et al. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diophosphate bone scan to detect bone metastases in patients with non-small cell lung cancer.. *Neoplasma*. 2002, 49, s. 267-271.
42. SALAZAR, AM, WESTCOTT, JL. The role of transthoracic needle biopsy for the diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med*.1993,14, s. 99-110.
43. WANG, KP. Transbronchial needle aspiration and percutaneous needle aspiration for staging and diagnosis of lung cancer. *Clin ChestMed*. 1995, 16, s. 535-552.
44. ROVIARO, GC, et al. Videothoroscopic staging and treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1995, 59, s. 971-974.
45. LANDRENEAU, RJ, et al. Thoracoscopic mediastinal lymph node sampling: useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy.. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993, 106, s. 554-558.
46. MCNEILL, TM; CHAMBERLAIN, JM. Diagnostic Anterior Mediastinotomy. *Ann Thorac Surg*. 1966, 2, s. 532-539.
47. CARLENS, E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Chest*. 1959, 36, s. 343-352.
48. VENISSAC, N; POP, D; MOUROUX, J. Video-assisted mediastinoscopy as a therapeutic tool. *Surg Endosc*. 2009, 23, s. 2466-2472.
49. LEMAIRE, A, et al. Nine-Year Single Center Experience With Cervical Mediastinoscopy: Complications and False Negative Rate. *Ann Thorac Surg*. 2006, 82, s. 1185-1190.
50. SHIELDS, TW, et al. *General thoracic surgery*. seventh edition. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2009. 2552 s.
51. ZIELIŃSKI, M. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy: results of staging in two hundred fifty-six patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007, 2, s. 370-372.

52. GRUNENWALD, DH. Surgery for advanced stage lung cancer. *Sem Surg Oncol*. 2000, 18, s. 137-142.
53. BORRI, A, et al. Extended pneumonectomy for non-small cell lung cancer: morbidity, mortality, and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007, 134, s. 1266-1272.
54. KLEIN, J, et al. Temporary aorto-aortal bypass used during extended pneumonectomy for lung cancer. *Acta Chir Belg*. 2007, 107, s. 81-83.
55. GRUNENWALD, DH, et al. Radical en bloc resection for lung cancer invading the spine. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002, 123, s. 271-279.
56. PITZ, CC, et al. Results of surgical treatment of T4 non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003, 24, s. 1013-1018.
57. KOMADA, K, et al. Intentional limited resection for selected patients with T1N0M0 non-small lung cancer : a single institution study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997, 114, s. 347-353.
58. GINSBERG, RJ; RUBINSTEIN, LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995, 60, s. 622-623.
59. NARUKE, T, et al. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. *Ann Thorac Surg*. 2001, 71, s. 1759-1764.
60. PFANNSCHMIDT, J; DIENEMANN, H. Surgical treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer. *Lung cancer*. 2010, 69, s. 251-258.
61. SHEPHERD, FA, et al. Randomized study of chemotherapy and surgery versus radiotherapy for stage IIIA non-small-cell lung cancer: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *Br J Cancer*. 1998, 78, s. 683–685.
62. BERGHMANS, T, et al. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung cancer*. 2005, 49, s. 13-23.
63. DILLMAN, RO, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1990, 323, s. 940-945.

64. PRITCHARD, RS; ANTHONY, SP. Chemotherapy plus Radiotherapy Compared with Radiotherapy Alone in the Treatment of Locally Advanced, Unresectable, Non-Small-Cell Lung Cancer A Meta-Analysis. *Ann Intern Med*. 1996, 125, s. 723-729.
65. VAN SCHIL, PE, et al. Surgical treatment of stage III non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2009, 45, s. 106-112.
66. CARRETTA, A, et al. Results of Surgical Treatment After Neoadjuvant Chemotherapy for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *World J Surg*. 2008, 32, s. 2636–2642.
67. GRAY, J, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Resectable NonSmall-Cell Lung Cancer. *Oncology*. 2009, 23, s. 879-886.
68. DE MARINIS, F, et al. Role of induction chemotherapy in resectable N2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* . 2007, 2, s. 31-34.
69. ROSELL, R, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* . 1994, 330, s. 153-158.
70. ROTH, JA, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* . 1994, 86, s. 673-680.
71. DE MARINIS, F; GEBBIA, V; DE PETRIS, L. Neoadjuvant chemotherapy for stage IIIA – N2 non small cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2005, 16, s. 116-122.
72. DEPIERRE, A, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* . 2002, 20, s. 247-253.
73. STINCHCOMBE, TE; SOCINSKI, MA. The Role of induction therapy for resectable non-small cell lung cancer. *Drugs*. 2007, 67, s. 321-333.
74. PISTERS, K, et al. S9900: Surgery alone or surgery plus induction (ind) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Follow-up on a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2007, 25, s. 18.
75. KOLEK, V, GRYGÁRKOVÁ, I, HAJDÚCH, M. Long term follow-up of neoadjuvant-adjuvant combination treatment of IIIA stage non-small-cell-lung cancer : results of neoadjuvant carboplatin/vinorelbine and carboplatin/paclitaxel regiment combined

- with selective adjuvant chemotherapy according to in-vitro chemoresistance test. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2008, 152, s. 259–266.
76. KOLEK, V; GRYGÁRKOVÁ, I; HAJDÚCH, M. Neoadjuvantní chemoterapie u hraničně operabilních stádií IIIA nemalobuněčného karcinomu plic kombinací vinorelbin a karboplatina. Následná cílená adjuvantní chemoterapie. *Klinická onkologie.* 2001, 14, s. 55-58.
77. CAHAN, WG; WATSON, WL; POOL, JL. Radical pneumonectomy. *J Thorac Surg.* 1951, 22, s. 449-473.
78. CAHAN, WG. Radical lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1960, 39, s. 555-572.
79. ASAMURA, H, et al. Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999, 117, s. 1102-1111.
80. NARUKE, T, et al. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978, 76, s. 832-839.
81. MOUNTAIN, CF; DRESLER, CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest.* 1997, 111, s. 1718-1723.
82. RUSCH, VW, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2009, 4, s. 568-577.
83. DARLING, GE, et al. *American Association for Thoracic Surgery* [online]. 2010 [cit. 2010-10-03]. Randomized Trial of Mediastinal Lymph Node Sampling versus Complete Lymphadenectomy During Pulmonary Resection in Patients with N0 or N1 (Less than Hilar) Non-Small Cell Carcinoma: Results of the ACOSOG Z0030 Trial . Dostupné z WWW: <<http://www.aats.org/annualmeeting/Abstracts/2010/1.html>>.
84. ZHONG, W, et al. Complete mediastinal lymphadenectomy: the core component of the multidisciplinary therapy in resectable non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008, 34, s. 187-195.
85. PEŠEK, M. Bronchogenní karcinom a jeho prognostické a prediktivní faktory. *Onologie* [online]. 2009, 5, [cit. 2011-03-25]. Dostupný z WWW: <<http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2009/05/07.pdf>>.

86. MARIJON, H, et al. Prognostic and predictive factors in lung cancer. *Bull Cancer*. 2009, 96, s. 391-404.
87. WAKELEE, HA, et al. Survival Differences by Sex for Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer on Eastern Cooperative Oncology Group Trial 1594.
88. *J Thorac Oncol*. 2006, 1, s. 441-446.
89. OU, SH; ZIOGAS , A; ZELL, JA. Asian ethnicity is a favorable prognostic factor for overall survival in non-small cell lung cancer (NSCLC) and is independent of smoking status. *J Thorac Oncol*. 2009, 4, s. 1083-1093.
90. QI, Y, et al. Pretreatment quality of life is an independent prognostic factor for overall survival in patients with advanced stage non-small cell lung cancer.. *J Thorac Oncol*. 2009, 4, s. 1075-1082.
91. BRUNDAGE, MD, et al. Prognostic Factors in Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2002, 122, s. 1037-1057.
92. BIRIM, O, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2006, 32, s. 12-23.
93. BABIČKOVÁ, Lenka . *Prognostický význam promotorového polymorfismu matrix metaloproteinázy-1 na časnost metastazování bronchogenního karcinomu*. Brno, 2007. 74 s. Dizertační práce. Masarykova univerzita, Lékařská fakulta.
94. DOUILLARD, JY, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin in patients with completely resected stage IB-IIIa lung cancer. (Adjuvant Navelbine International Trialist Association ANITA): a randomized trial. *Lancet Oncology*. 2006, 7, s. 719-727.
95. ZHOU, X, et al. Analysis of prognostic factors for surgery after neo-adjuvant therapy for stage III non-small cell lung cancer. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2008, 28, s. 677-680.
96. KANG, Ch, et al. The prognostic significance of ERCC1, BRCA1, XRCC1, and betaIII-tubulin expression in patients with non-small cell lung cancer treated by platinum- and taxane-based neoadjuvant chemotherapy and surgical resection. *Lung cancer*. 2010, 68, s. 478-483.
97. DECALUWÉ, H, et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009, 36, s. 433-439.

98. ZALCMAN, G, et al. Class III beta-tubulin (β TubIII) expression is an independent and powerful prognostic marker in patients with resectable nonsmall cell lung cancer (NSCLC) in the phase III trial IFCT-0002. *J Thorac Oncol*. 2009, 4, s. 297.
99. SOLAK, O, et al. Definition of postresectional residual pleural space. *Can J Surg*. 2007, 50, s. 39–42.
100. SAIJO, N. New chemotherapeutic agents for the treatment of non-small cell lung cancer: the Japanese experience. *Chest*. 1998, 113, s. 17-23.
101. SIEGENTHALER, MP, et al. Preoperative chemotherapy for lung cancer does not increase surgical morbidity. *Ann Thorac Surg* . 2001, 71, s. 1105-1111.
102. ROSELL, R, et al. Gene expression as a predictive marker of outcome in stage IIB-III A-III B non-small cell lung cancer after induction gemcitabine-based chemotherapy followed by re-sectional surgery. *Clin Cancer Res* . 2004, 10, s. 4215-4219.
103. CEPPI, P, et al. ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine. *Ann Oncol* . 2006, 17, s. 1818-1825.
104. BUENO, R, et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg*. 2000, 70, s. 1826-1831.
105. VOLTOLINI, L, et al. Results of induction chemotherapy followed by surgical resection in patients with stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer: the importance of the nodal down-staging after chemotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001, 20, s. 1106-1112.
106. DETTERBECK, FA; SOCINSKI, MA. *Diagnosis and treatment of lung cancer : An Evidence-Based Guide for the Practicing Clinician*. Philadelphia : Saunders, 2001. Induction therapy and surgery for stage IIIA, B non-small lung cancer, s. 267-282.
107. VAN SCHIL, P, et al. Remediastinoscopy after neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2002, 37, s. 281-285.
108. MATEU-NAVARRO, M, et al. Remediastinoscopy after induction chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.*. 2000, 70, s. 391-395.
109. LARDINOIS, D. Pre- and intra-operative mediastinal staging in non-small-cell lung cancer. *Swiss Med Wkly* [online]. 2011, 141, [cit. 2011-05-11]. Dostupný z WWW: <<http://www.smw.ch/content/smw-2011-13168/>>.

110. BERGHMANS, T, et al. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* . 2005, 49, s. 13-23.
111. BURDETT, S, et al. A systematic review and metaanalysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* . 2006, 1, s. 611-621.
112. MANSOUR, Z, et al. Induction chemotherapy does not increase the operative risk of pneumonectomy!. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007, 31, s. 181-185.
113. TAKEDA, S, et al. Results of pulmonary resection following neoadjuvant therapy for locally advanced (stage IIIA-IIIB) lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006, 30, s. 184-189.
114. SIEGENTHALER, MP, et al. Preoperative chemotherapy for lung cancer does not increase surgical morbidity. *Ann Thorac Surg*. 2001, 71, s. 1105-1112.
115. MARTIN, J, et al. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: The risks of right pneumonectomy. *Ann Thorac Surg*. 2001, 72, s. 1149-1154.
116. FUJITA, S, et al. Postoperative complications after induction chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006, 29, s. 896-901.
117. GERALD, HC; KALPAJ, RP. Mortality Related to Neoadjuvant Therapy and Surgery for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2008, 9, s. 213-216.
118. PISTERS, KM, et al. Bimodality Lung Oncology Team. Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: a novel approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000, 119, s. 429-439.
119. CERFOLIO, RJ, et al. Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60Gy) radiation for non small cell lung cancer is safe and may provide increased survival. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009, 35, s. 718-723.
120. GARRIDO, P, et al. Long-Term Survival Associated With Complete Resection After Induction Chemotherapy in Stage IIIA (N2) and IIIB (T4N0-1) Non-Small-Cell Lung Cancer Patients: The Spanish Lung Cancer Group Trial 9901. *J Clin Oncol*. 2007, 25(30), s. 4736-4742.

121. ROTH, JA, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1998, 21(1), s. 1–6.
122. BUENO, R. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2000, 70(6), 1826–1831.
123. THOMAS, PA. Stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer: current controversies in combined-modality therapy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009, 36(3), s. 431-432.
124. ALBAIN, K S. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). In: *Journal of Clinical Oncology*. 23. vyd., 2005, s. 7014.
125. YOSHINO, I, et al. Surgical Outcome of Stage IIIA-cN2/pN2 Non-Small-Cell Lung Cancer Patients in Japanese Lung Cancer Registry Study in 2004. *J Thorac Oncol* . 2012, 7, s. 850-855.
126. VAN MEERBECK, J P a V F M SURMONT. Stage IIIA-N2 NSCLC: A review of its treatment approaches and future developments. *Lung Cancer*. 2009, roč. 65, s. 257-267.

Přehled publikací a přednášková činnost

1. Seznam publikací a přednášek týkajících se tématu práce

a) Původní vědecké publikace uveřejněné v časopisech s IF

b) Původní vědecké publikace uveřejněné v recenzovaných vědeckých časopisech

Szkorupa M., Klein J., Bohanes T., Neoral Č., Kolek V., Grygárková I. Neoadjuvantní chemoterapie a chirurgická léčba u pokročilých stadií nemalobuněčného karcinomu plic. Rozh Chir., 2011;90(8): 433-439.

Klein J., Král V., Neoral Č., Bohanes T., Szkorupa M., Tichý T., Heřman M. Rozsah lymfadenektomie při resekci plic pro karcinom. Rozhl Chir 2004; 83(11):539-544.

c) Přehledné vědecké práce v časopisech s IF

d) Přehledné vědecké práce v recenzovaných vědeckých časopisech

Klein J., Tichý T., Král V., Neoral Č., Bohanes T., Szkorupa M., Kolek V., Heřman M., Janásková T. Analýza regresivních změn v lymfatických metastázách plicního karcinomu po indukční chemoterapii. Rozhl Chir. 2007; 86(4):206-211.

e) Kapitoly v monografiích

f) Publikovaná abstrakta

Klein J., Král V., Neoral Č., Bohanes T., Szkorupa M., Kolek V., Koutná J. Problematika rozšířených plicních resekcí. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL. Ročník 4 (2007), suplementum 3.

Klein J., Tichý T., Král V., Neoral Č., Bohanes T., Szkorupa M., Kolek V., Heřman M. Analýza regresivních změn v lymfatických metastázách plicního karcinomu po indukční chemoterapii. *Respirace*, 2007; roč. XIII. Suplementum 1, 19-20.

Szkorupa M., Klein J., Bohanes T., Neoral Č., Král V., Kolek V. Využití mediastinoskopie v diagnostice plicního karcinomu, naše zkušenosti. *Respirace*, 2005; roč. XI. Suplementum 2, 22.

Szkorupa M., Klein J., Bohanes T., Neoral Č., Kolek V., Grygárková I. Chirurgické aspekty léčby karcinomu plic v neoadjuvantním protokolu. XVIII. Moravskoslezské pneumologické dny. Ostrava 8. 10. - 9. 10. 2009.

g) Seznam přednášek

Szkorupa M., Klein J., Bohanes T., Neoral Č., Král V., Kolek V. Využití mediastinoskopie v diagnostice plicního karcinomu, naše zkušenosti. XIV. Moravskoslezské dny pneumologie, 14.-15.10.2005, Olomouc.

Szkorupa M., Klein J., Bohanes T., Neoral Č., Král V., Kolek V. Využití mediastinoskopie v diagnostice plicního karcinomu, naše zkušenosti. Miniinvazivní chirurgie v onkologii 20.10. – 21.10.2005, Ostrava.

Szkorupa M., Klein J., Bohanes T., Neoral Č., Král V., Tichý T. Analýza regresivních změn v metastatických lymfatických uzlinách plicního karcinomu po indukční terapii. XV. Moravskoslezské dny pneumologů. 13.-14. 10. 2006, Ostrava.

Szkorupa M., Klein J., Bohanes T., Neoral Č. Chirurgické aspekty léčby karcinomu plic v neoadjuvantním protokolu, XII. Bedrnův den, 23.-24.4.2009, Hradec Králové.

Szkorupa M., Klein J., Bohanes T., Neoral Č., Kolek V., Grygárková I. Chirurgické aspekty léčby karcinomu plic v neoadjuvantním protokolu. XVIII. Moravskoslezské pneumologické dny. Ostrava 8. 10. - 9. 10. 2009.

Szkorupa M., Klein J., Bohanes T., Neoral Č. Současné přístupy v hrudní chirurgii. XV. Dny RAPPL 20 – 24. 1. 2010 Karlova Studánka.

Szkorupa M., Bohanes T., Klein J., Neoral Č., Chudáček J., Kolek V., Grygárková I. Chirurgie stádií IIIA NSCLC – ano či ne? Setkání hrudních chirurgů, Pardubice. 12 - 13. 4. 2012.

Szkorupa M., Bohanes T., Neoral Č., Klein J., Chudáček J. Postavení hrudního chirurga v léčbě plicního karcinomu. Přednáškový večer Spolku lékařů JEP v Olomouci, 14. 12. 2011, Olomouc.

2. Ostatní publikace

a) Původní vědecké publikace uveřejněné v časopisech s IF

b) Původní vědecké publikace uveřejněné v recenzovaných vědeckých časopisech

Szkorupa M., Král V., Neoral Č.: Duplikatura terminálního ilea – kazuistika. Rozhl Chir. 2006; 85(7): 347-349.

Szkorupa M., Klein J., Bohanes T., Neoral Č., Chudáček J. Solitární fibrózní tumor pleurální dutiny. Rozhl Chir. 2010; 89(12): 750-753.

Dolezel J, Veverková L, Jedlicka V, Capov I, Szkorupa M, Vodicka J., Mediastinální lymfadenektomie chirurgii plicních metastáz, Rozhl Chir. 2009; 88(5): 259-61

Doležel J., Jedlička V., Peštál A., Szkorupa M., Vodička J., Veselý K., Zvoníček V., Čapov I. Četnost metatastického postižení mediastinálních uzlin během plicní metastasektomie. Rozhl Chir. 2011 Nov; 90(11): 653-655.

c) Přehledné vědecké práce v časopisech s IF

d) Přehledné vědecké práce v recenzovaných vědeckých časopisech

e) Kapitoly v monografiích

f) Publikovaná abstrakta

Szkorupa M., Klein J., Bohanes T., Neoral Č., Chudáček J. SPNO – naše zkušenosti s torakoskopickou léčbou, Miniinvazivní chirurgie u benigních diagnóz, 11.-12.10.2007, Ostrava.

Szkorupa M., Klein J., Bohanes T., Neoral Č. Chirurgie thymu – naše zkušenosti. XVII. Moravskoslezské dny pneumologie, 17. - 18. 10. 2008, Olomouc.

Szkorupa M., Klein J., Neoral Č., Bohanes T. Chirurgie thymu: naše zkušenosti. V. Halákové dni v Martine, 22. 10. - 23. 10.2009.

Szkorupa M., Klein J., Bohanes T., Neoral Č. Torakoskopie na I. chirurgické klinice FN a LF UP Olomouc 2003-2008. Současný stav laparoskopie a torakoskopie, Ostrava, 29. 10. - 30. 10. 2009

Szkorupa M., Bohanes T., Klein J., Neoral Č., Chudáček J. Solitární fibrózní tumor pleurální dutiny. XXIII. Petřivalského-Rapantův den a 56. Mezinárodní kongres českých a slovenských dětských chirurgů. 29. - 30. 4. 2010 Olomouc

Szkorupa M., Klein J., Bohanes T., Neoral Č., Chudáček J. Solitární fibrózní tumor pleury. XIX. Moravskoslezské pneumologické dny, Brno, 8. - 9. 10. 2010

Klein J., Král V., Bohanes T., Szkorupa M., Heřman M. Long-term survival after sleeve pneumonectomy for lung cancer with resection of the superior vena cava. Lung Cancer; July 2005, 49, Supplement 2, 396-396.

Klein J., Nemeč P., Bohanes T., Szkorupa M., Horak D. Temporary aorto-aortal by-pass during extended pneumonectomy. Lung Cancer; 49, Supplement 2, 354-354.

Bohanes T., Klein J., Neoral Č., Szkorupa M. Reliability of patent blue dye use in detection of sentinel lymph node in lung cancer. Lung Cancer; 49, Supplement 2, 103-103.

Benedikova A., Srovnal J., Klein J., Skalický P., Szkorupa M., Radova L., Hajduch M. Pilot Results for the Detection of Minimal Residual Disease in Lung Cancer. European Journal of Cancer. 2011, Vol. 47, Supl. 1: 610-611

g) Seznam přednášek

Szkorupa M., Klein J., Bohanes T., Neoral Č., Král V. Torakoskopická pleurektomie jako metoda volby u SPNO. Miniinvasivní chirurgie v onkologii 20.10. – 21.10.2005, Ostrava.

Szkorupa M., Klein J., Bohanes T., Neoral Č., Král V. Torakoskopická pleurektomie jako metoda volby u SPNO. V. Symposium endoskopické chirurgie, 1.– 3.2. 2006, Žilina, Slovensko.

Szkorupa M., Král V., Neoral Č., Klein J., Bohanes T. Chylothorax po neobvyklém penetrujícím poranění hrudníku. XIII. Pražský chirurgický den, 8.6.2006, Praha.

Szkorupa M., Král V., Neoral Č., Klein J., Bohanes T. Chylothorax po neobvyklém penetrujícím poranění hrudníku. IV. Slovenský chirurgický kongres s mezinárodní účastí, 6.-8.9.2006, Nitra, Slovensko.

Szkorupa M., Klein J., Bohanes T., Neoral Č., Král V. Torakoskopická pleurektomie jako metoda volby u SPNO, XXI. Petřivalského – Rapantův den, 22.9. 2006, Olomouc.

Szkorupa M., Bohanes T., Klein J., Neoral Č., Chudáček J. Miniinvazivní chirurgie v traumatologii hrudníku, IV. Hodonínské laparoskopické sympozium, 30.3.2007, Hodonín

Szkorupa M., Klein J., Bohanes T., Neoral Č. Chirurgie thymu – naše zkušenosti, XXII. Petřivalského-Rapantův den, 19.9.2008, Olomouc.

Szkorupa M., Klein J., Bohanes T., Neoral Č., Chudáček J. SPNO – naše zkušenosti s torakoskopickou léčbou, IV. Hodonínské laparoskopické sympozium, 22.11.2008, Čejkovice.

Szkorupa M., Klein J., Bohanes T., Neoral Č. Nádory thymu – diagnostika a léčba, III. setkání hrudních chirurgů, 4. 6. 2009, Hrubá Voda u Olomouce.

Szkorupa M., Bohanes T., Klein J., Neoral Č., Chudáček J. Solitární fibrózní tumor pleury. 7. Ostravské dny miniinvazivní chirurgie. Laparoskopie, torakoskopie – současné výsledky a výhled do budoucna, 11. 11. 2010 - 12. 11. 2010, Ostrava.

Szkorupa M., Klein J., Neoral Č., Bohanes T. Neobvyklé nádory plic – sarkomatoidní karcinom. XVIII. Pražské chirurgické dny, Praha, 26. – 27. 5. 2011.

Szkorupa M., Bohanes T., Klein J., Neoral Č., Chudáček J. Plicní metastazektomie. 8. Ostravské dny miniinvazivní chirurgie, Ostrava, 3. – 4. 11. 2011

Szkorupa M., Bohanes T., Klein J., Neoral Č., Chudáček J. Plicní metastazektomie.
VI. Halákove dni, Slovensko, Martin, 10. – 11. 11. 2011.

Szkorupa M., Bohanes T., Klein J., Neoral Č., Chudáček J., Kolek V., Grygárková I.,
Zálešák B. Neobvyklé nádory hrudníku. VI. Halákove dni, Slovensko, Martin. 10. – 11. 11.
2011.