

### Obsah

Farmakoterapie karcinomu plic ..... 1

### FARMAKOTERAPIE KARCINOMU PLIC

Česká republika patří mezi země s vysokou incidencí i mortalitou na karcinom plic. Ročně umírá na karcinom plic v České republice více než 5 500 nemocných (4 227 mužů a 1 341 žen za rok 2003)<sup>15/</sup>. Mortalita na karcinom plic se sice u mužů mírně snižuje, za posledních 25 let klesla asi o 15 %, ale stále je velmi vysoká a u žen dochází k trvalému vzestupu. Výsledky léčby jsou i přes nesporný pokrok stále neuspokojivé a většina nemocných na toto onemocnění zemře. Nepříznivé ukazatele dlouhodobého přežívání jsou způsobeny také tím, že většina onemocnění je už v době zjištění v pokročilém stadiu, kdy již není proveditelné radikální odstranění nádoru chirurgicky. Většina onemocnění je tak odkázána na konzervativní způsob léčby - chemoterapii, v indikovaných případech v kombinaci s radioterapií.

Volba léčebné strategie závisí na histologickém typu, rozsahu onemocnění v době diagnózy (stadiu), stavu výkonnosti (performance status) a přidružených chorobách.

#### Histologická klasifikace a dělení do stadií

Stanovení histologického typu je standardní součástí diagnostiky plicního karcinomu a je vždy vyžadováno před rozhodnutím o léčbě. Výjimku tvoří nemocní s operabilním nádorem, který se nepodařilo morfologicky verifikovat z bronchoskopie. Tito nemocní jsou indikováni k operaci a nádor je histologicky ověřen při operaci z peroperační biopsie.

Třetí revize histologické klasifikace z roku 1999<sup>14/</sup> rozeznává devět hlavních typů epitelových maligních plicních nádorů, viz tabulka 1. Z hlediska léčby se v klinické praxi používá zjednodušené dělení na malobuněčný a nemalobuněčný typ. Označení nemalobuněčný plicní karcinom zahrnuje všechny typy kromě malobuněčného karcinomu a karcinoidu. Toto dělení bylo zavedeno z praktického hlediska, neboť u nemalobuněčného karcinomu se používají stejné léčebné postupy bez ohledu na histologický typ, zatímco pro malobuněčný karcinom je léčebná strategie jiná.

**Tabulka 1. Histologická klasifikace maligních epitelových nádorů plic dle WHO**

- spinocelulární karcinom (epidermoidní karcinom)
- malobuněčný karcinom
- adenokarcinom
- velkobuněčný karcinom
- adenoskvamózní karcinom
- karcinomy s pleomorfními, sarkomatoidními nebo sarkomatózními elementy
- karcinoid
- karcinom typu slinných žláz
- nespecifikovaný karcinom

Nejvýznamnějším kritériem pro volbu léčby je stadium v době diagnózy. V současnosti je používána pátá revize TNM klasifikace a dělení do stadií z roku 1997<sup>7/</sup>. Podle této klasifikace jsou onemocnění podle pokročilosti dělena do čtyř stadií, z nichž stadium I, II a III mají dvě podstadiá.

Hlavní zásady pro určení stadia:

Stadium I zahrnuje T1 (nádor do 3 cm v nejdelším průměru) a T2

(nádor větší než 3 cm, nádor postihující hlavní bronchus ve vzdálenosti větší než 2 cm od kariny, nádor působící atelektázu menší než je celá plíce), bez postižení lymfatických uzlin; stadium IA - T1N0, stadium IB - T2N0.

Stadium II zahrnuje nemocné s postižením regionálních mízních uzlin, nejvýše však do úrovně uzlin hilových homolaterálně (N1), stadium IIA - T1N1, stadium IIB - T2N1. Dále se do stadia IIB ještě zahrnují nemocní s T3 (T3 - tumor jakékoliv velikosti s přímým šířením do hrudní stěny nebo bránice, mediastinální pleury, parietálního perikardu; nebo tumor postihující hlavní bronchus ve vzdálenosti < 2 cm distálně od kariny, ale bez postižení kariny; nebo je sdružen s atelektázou nebo s pneumonií za stenosou postihující celou plíci) bez postižení uzlin - T3N0.

Většina nemocných klinického stadia IIIA má metastaticky postižené homolaterální mediastinální nebo bifurkační uzliny (N2). Dále jsou do stadia IIIA zahrnováni nemocní s T3N1.

Stadium IIIB zahrnuje nemocné s T4 (nádor jakékoli velikosti s invazí do mediastina, srdce, velkých cév, průdušnice, jícnu, těl obratlů nebo kariny; nebo tumor s maligním pleurálním nebo perikardiálním výpotkem, nebo se satelitním nádorovým uzlem ve stejném laloku ipsilaterální plíce) nebo N3 (metastáza v kontralaterální mediastinální uzlině, kontralaterální hilové, ipsilaterální nebo kontralaterální skalenové nebo supraklavikulární uzlině).

Stadium IV zahrnuje nemocné se vzdálenými metastázami. Za vzdálené metastázy se však podle této klasifikace pokládají metastázy nejen do jiných orgánů, ale i do jiného laloku homolaterální plíce a samozřejmě i metastázy v kontralaterální plíci.

Vedle klasifikace stadií podle TNM, která se používá pro všechny histologické typy bronchogenního karcinomu, existuje jen pro malobuněčný karcinom další klasifikace rozlišující dvě stadia, (tabulka 2<sup>13/</sup>). Tato klasifikace rozděluje malobuněčný karcinom plic na limitované (LD - limited disease) a extenzivní (ED - extensive disease) stadium.

**Tabulka 2. Definice stadií malobuněčného karcinomu plic, podle konsenzu IASLC**

Stadium	Popis rozsahu postižení
Limitované	Onemocnění omezené na jeden hemithorax s nebo bez postižení ipsilaterálních nebo kontralaterálních mediastinálních nebo supraklavikulárních uzlin s nebo bez ipsilaterálního pleurálního výpotku bez ohledu na cytologický nález
Extenzivní	Onemocnění rozsáhlejší než je definováno LD

Posouzení stavu výkonnosti (Performance status, PS) je dalším důležitým faktorem při indikaci způsobu léčby. Nemocní s nedobrou stavem výkonnosti mají obecně podstatně horší prognózu. Špatný stav výkonnosti bývá kontraindikací protinádorové léčby, protože je u těchto nemocných sdružena s vyšším rizikem komplikací a zpravidla prognózu nemocného nezlepší.

Dalším faktorem ovlivňujícím volbu léčebného postupu jsou přidružené nemoci. Nemocní s nedostatečnou funkcí ledvin, jater, srdce nebo pokročilou kachexií jsou kontraindikováni k chemoterapii.

**Léčba malobuněčného karcinomu**

Malobuněčný karcinom plic tvoří asi 20 % všech primárních zhoubných nádorů plic, u žen je o něco častější. Jeho procentuální zastoupení v posledních desetiletích celosvětově klesá. Příčina tohoto poklesu není zcela jasná, možná souvisí s poklesem prevalence kouření, protože asociace tohoto histologického typu s kouřením je velmi vysoká. Vyznačuje se rychlým a agresivním typem růstu, medián přežívání neléčených nemocných ve stadiu limitovaného onemocnění je 12 týdnů a 5-6 týdnů u extenzivního stadia<sup>16/</sup>. Vyznačuje se však chemosenzitivitou a radiosenzitivitou. Základní léčebnou modalitou je v současné době kombinovaná chemoterapie, kterou se dosáhne významného prodloužení přežívání nemocných s LD i ED. Indikace monoterapie je zcela výjimečná a v běžné klinické praxi se v první linii léčby nepoužívá. Vzhledem k časnému metastazování malobuněčného karcinomu je i u lokalizovaného onemocnění nutno předpokládat klinicky nedetekované vzdálené mikrometastázy a u všech stadií vždy použít systémovou léčbu.

Standardní chemoterapeutické režimy u malobuněčného karcinomu:

- CAV - cyklofosamid + doxorubicin (adriamycin) + vinkristin
- CDE (CAE) - cyklofosamid + doxorubicin (adriamycin) + etopozid
- PE - cisplatina + etopozid
- CbPt + E – karboplatina + etopozid
- VIP - cisplatina + etopozid + ifosfamid
- ICE – karboplatina + etopozid + ifosfamid

Výběr chemoterapie

V současné době je nejvíce užívaná kombinace cisplatinu a etopozidu, která vzhledem k mechanismu účinku jeví určitý aditivní efekt obou léků. Tato kombinace je účinná i u nemocných, u nichž došlo k selhání léčby kombinacemi CAV a CAE. Její výhodou je i možnost použití v konkomitantní radiochemoterapii, protože je méně myelotoxická, její toxicita na sliznice je menší, stejně jako riziko vzniku intersticiální pneumonitidy. Při srovnávání účinnosti CAV a PE nebylo prokázáno významněji delší přežívání nemocných s ED<sup>4,11/</sup>. Kombinace PE však má lepší terapeutický index. Při stejné protinádorové účinnosti je méně myelotoxická. Karboplatina v kombinaci s etopozidem má srovnatelnou protinádorovou účinnost s cisplatinou. Ve srovnání s cisplatinou má výhodu v menší nefrotoxicitě, ototoxicitě a neurotoxicitě, je méně emetogenní a její aplikace je snadnější. Je však více myelotoxická. Přidání ifosfamidu ke kombinaci platinového derivátu s etopozidem sice zvyšuje účinnost, ale za cenu výraznější hematologické toxicity. U malobuněčného karcinomu byly zkoušeny léky 3. generace - gemcitabin, vinorelbin, paklitaxel a doxetacel, ale výsledky léčby těmito léky nebyly lepší než u starších léků a tak jejich podávání v první linii chemoterapie není vhodné<sup>8/</sup>.

Operace a radioterapie

Vedle systémové chemoterapie hrají důležitou roli i další dvě klasické léčebné modality, radioterapie a chirurgická léčba. Operace prodlužuje přežívání u nemocných s periferní formou malobuněčného karcinomu plic v případě, že nejsou postiženy regionální lymfatické uzliny (stadium I), ale vždy musí být samozřejmě i v případě radikální resekce kombinována s chemoterapií. V tomto iniciačním stadiu se však zjistí malobuněčný karcinom jen vzácně. Při kombinaci operace a chemoterapie u stadia I je preferováno provedení resekce před zahájením cytostatické léčby. Zda u operovaných nemocných s následnou chemoterapií zlepši prognózu přidání radioterapie není jasné.

V ostatních případech limitovaného onemocnění se chemoterapie kombinuje s radioterapií sekvenčně nebo konkomitantně. Konkomitantní radiochemoterapie – současné podávání chemoterapie i radioterapie - má sice vyšší toxicitu, hlavním typem toxicity je ezofagitida a hematologická toxicita, ale je účinnější a u malobuněčného karcinomu je dnes pokládána v kombinaci s režimem cisplatina + etopozid za standardní postup. Nejvhodnější je zahájení radioterapie při prvním nebo druhém chemoterapeutickém cyklu. U nemocných vyššího věku nebo u nemocných, u kterých lze předpokládat sníženou toleranci léčby je bezpečnější sekvenční podání chemoterapie s následnou radioterapií.

U nemocných, u nichž se dosáhlo léčbou kompletní remise je vhodné profylaktické ozáření mozku. Mozek je totiž nejčastějším místem relapsu a profylaktické ozáření snižuje frekvenci mozkových metastáz a mírně prodlužuje i celkové přežívání nemocných.

**Tabulka 3. Doporučený léčebný postup u malobuněčného karcinomu**

Stadium	Léčebný postup
Limitované	Operace → 6 cyklů CT → (RT?)* 6 cyklů CT + RT (6 cyklů CT → RT)
Extenzivní	6 cyklů CT

\* Operace je indikována jen u periferního nádoru neprorůstajícího mimo plicí a bez postižení regionálních lymfatických uzlin  
Vysvětlivky: CT – chemoterapie, RT - radioterapie

Léčba relapsu

I když citlivost dříve neléčených nemocných na chemoterapii je velmi dobrá, u většiny nemocných dojde k relapsu. Ty bývají terapeutickým problémem a příčinou úmrtí většiny nemocných během dvou let od stanovení diagnózy.

Úspěch 2. linie chemoterapie závisí na intervalu mezi ukončením léčby a relapsem a citlivostí na primární léčbu. U nemocných, u kterých bylo dosaženo objektivní léčebné odpovědi na první linii léčby a léčebná odpověď trvala nejméně tři měsíce je možno očekávat u více než poloviny nemocných dosažení léčebné odpovědi i při použití stejného režimu, který byl podán v indukční léčbě. U nemocných, u kterých nebylo dosaženo léčebné odpovědi na první linii nebo k relapsu došlo dříve než za tři měsíce je nutno zvolit jiný chemoterapeutický režim, ale i při změně složení chemoterapie bývají výsledky léčby druhé linie velmi skromné.

Příklady chemoterapeutických režimů pro refrakterní typ relapsu malobuněčného karcinomu:

- PP - cisplatina + paklitaxel
- CbPt + P – karboplatina + paklitaxel
- topotekan v monoterapii

**Léčba nemalobuněčného karcinomu**

Nemalobuněčný karcinom je mnohem častější než malobuněčný typ, jeho podíl představuje zhruba 80 %. Hlavní léčebnou modalitou, která poskytuje nejvyšší šanci na dlouhodobější přežívání u nemalobuněčného karcinomu plic je chirurgická léčba. Většina onemocnění je však diagnostikována až v pokročilém stadiu, kdy je radikální chirurgická resekce nemožná. Dalším důvodem nízkého počtu operovaných jsou přidružené nemoci. Za radikální operační výkon je pokládána lobektomie a pneumonektomie, popřípadě vpravo bilobektomie. Z menších, „parenchym šetřících“ výkonů (segmentektomie, klínovitá excize) mají nemocní v indikovaných případech rovněž profit, ale vzhledem k vysokému počtu lokálních recidiv se tyto výkony nepokládají za radikální léčebný postup. Radikální radioterapie prodlužuje přežívání nemocných bez vzdálených metastáz a v paliativních indikacích zlepšuje kvalitu života. Chemoterapie má v komplexní léčbě nemalobuněčného karcinomu významné postavení, i když chemosenzitivita tohoto typu je

podstatně nižší než u malobuněčného karcinomu. Všeobecně se v současnosti uznává, že by chemoterapeutický režim pro první linii měl obsahovat platinový derivát (cisplatinu nebo karboplatinu) v kombinaci s lékem 3. generace.

Některé chemoterapeutické režimy používané u nemalobuněčného karcinomu v první linii léčby:

- karboplatina + paklitaxel
- cisplatinu + paklitaxel
- karboplatina + docetaxel
- cisplatinu + docetaxel
- cisplatinu + vinorelbin
- karboplatina + vinorelbin
- karboplatina + gemcitabin
- cisplatinu + gemcitabin

Cytostatická léčba II. linie je podávána především s cílem symptomatické úlevy, i když je prokázáno u nemocných vhodně indikovaných k chemoterapii prodloužení přežití. Doporučená je monoterapie, vhodné léky v této indikaci jsou docetaxel nebo pemetrexed. V druhé nebo třetí linii je účinná cílená biologická léčba erlotinibem, který je v této indikaci registrován.

Základní zásady výběru vhodné léčebné strategie jsou uvedeny dále podle stadií.

#### Stadium I

Chirurgická resekce je modalitou první volby pro nemocné s nemalobuněčným karcinomem plic v prvním klinickém stadiu. Standardní rozsah výkonu je lobektomie.

Radioterapie je používána u nemocných nevhodných k chirurgickému výkonu. Výsledky radikální radioterapie, resp. délka přežívání, je u malých nádorů (T1) jen o málo horší než výsledky resekční léčby.

Po radikální resekcii u stadia IA není nutná žádná další terapie, u stadia IB mají nemocní mírně lepší prognózu při aplikaci adjuvantní chemoterapie.

#### Stadium II

Stejně jako v prvním klinickém stadiu je radikální operace modalitou první volby. Inoperabilní nemocní s dostatečnou dechovou rezervou jsou indikováni k radioterapii s kurativním záměrem. Stejně jako u stadia IB mají nemocní s adjuvantní chemoterapií mírně, ale statisticky signifikantně, delší přežívání. Je proto nutné nemocným předpokládané výhody i očekávaná rizika vysvětlit a podávat adjuvantní chemoterapii jen u nemocných, kde riziko léčby není zvýšené.

#### Stadium III A

Pokud je postižení mediastinálních uzlin stanoveno předoperačně, jsou výsledky samostatné chirurgické léčby nedobré s pětiletým přežitím mezi 10-15 %. Pokud je postižení mediastinálních uzlin zjištěno až operací, je prognóza lepší, ale celkově je i u kompletně resekovaných nádorů stadia IIIA bez další terapie pětileté přežívání menší než 25 %. Většina relapsů je vzdálených, takže se dá předpokládat diseminace již v době chirurgického výkonu.

U stadia IIIA bylo opakovaně prokázáno, že kombinace léčebných modalit přináší lepší léčebné výsledky než použití jediné léčebné modalit. I v případech, kdy je kompletní resekce nádoru proveditelná, lze považovat samostatný chirurgický výkon při stadiu IIIA (N2) za neadekvátní<sup>2/</sup>. Operace je kombinována s chemoterapií nebo chemoradioterapií. Samostatná pooperační radioterapie u kompletně resekovaného nádoru nemá pro nemocné prokázaný benefit. Lze o ní uvažovat v případech nekompletně resekovaného nádoru, ale i zde se nyní dává přednost chemoradioterapii.

#### Neoadjuvantní léčba

Aplikace neoadjuvantní léčby, tzn. podání chemoterapie před chi-

urgickým výkonem, ve studiích II etapy klinického zkoušení prokázala možnost prodloužení přežití při tomto postupu<sup>5,6/</sup>. Účinnost této strategie se zkoumala ve čtyřech studiích III etapy klinického zkoušení, ve kterých byla provedena randomizace nemocných mezi chirurgickým výkonem bez nebo s předoperační chemoterapií režimy obsahujícími cisplatinu. Ve třech studiích bylo zaznamenáno u nemocných s neoadjuvantní chemoterapií delší přežití v rámci s chemoterapií<sup>10,12/</sup>, ačkoliv ani v jedné z nich rozdíl nedosáhl statistické významnosti<sup>9/</sup>. Tato studie byla totiž předčasně ukončena po zařazení 28 nemocných pro nedostatečný nábor pacientů. I zbývající dvě studie byly kritizovány pro malé počty nemocných, protože byly z etických důvodů předčasně ukončeny, když průběžná analýza ukazovala jasnou výhodu neoadjuvantní chemoterapie. Nicméně se koncept neoadjuvantní chemoterapie v druhé polovině 90. let začal pokládat za standardní postup u nemocných ve stadiu IIIA. Zpochybnění výhodnosti neoadjuvantní léčby přinesly později výsledky poslední studie fáze III. Tato francouzská studie randomizovala nemocné ve stadiu IB, II a IIIA k předoperační chemoterapii dvěma cykly kombinace MIP (mitomycin C + ifosfamid + cisplatinu) nebo rovnou k operaci. V obou větvích byla použita pooperační radioterapie. Mediány doby přežívání (37 a 26 měsíců) ani tříleté přežívání nebyly statisticky významné<sup>3/</sup>. I když vhodnost neoadjuvantní chemoterapie, především u stadia IIIA, nebyla zatím vyvrácena, je v současné praxi postupně opouštěna.

Další možný postup u klinického stadia IIIA je kombinace chemoterapie a radioterapie před vlastním chirurgickým výkonem. U tohoto trimodálního postupu je však nutno počítat s vyšší morbiditou i mortalitou.

U nemocných s rozsáhlým postižením mediastinálních uzlin nebo postižením nejvyšších mediastinálních uzlin nevhodných k chirurgickému řešení se používá kombinace chemoterapie a radioterapie.

Předoperační radioterapie se v současnosti používá jen u Pancoastova nádoru, i zde je však účinnější chemoradioterapie.

#### Adjuvantní léčba

Postupný odklon od neoadjuvantní (předoperační) chemoterapie byl podmíněn v posledních letech publikovanými studiemi, prokazujícími přínos adjuvantní chemoterapie u kompletně resekovaného nádoru. Nejvýznamnější z publikovaných studií je zřejmě IALT (International Adjuvant Lung Cancer Trial)<sup>1/</sup>. Studie začala v roce 1995 a původně bylo plánováno zařazení 3 300 nemocných, ale pro pomalý nábor bylo rozhodnuto studii ukončit po randomizaci 1 867 nemocných. V této studii byli nemocní ve stadiu I, II nebo III randomizováni po kompletní resekcii k observaci nebo k chemoterapii jedním ze čtyř chemoterapeutických režimů s cisplatinou (cisplatinu + vinorelbin, cisplatinu + vinblastin, cisplatinu + etopozid nebo cisplatinu + vinorelbin). Pooperační chemoterapie byla povolena podle institucionálních zvyklostí jednotlivých center. Primárním cílem studie byla doba přežívání. Pětileté přežívání bylo statisticky signifikantně vyšší ve větvi s chemoterapií, 44,5 % versus 40,4 % (p < 0,03), medián přežívání byl 50,8 versus 44,4 měsíce.

#### Stadium IIIB

Chirurgická léčba je indikována jen výjimečně a pokud je indikována, je vždy kombinována s jinými léčebnými modalitami. O operaci lze uvažovat pokud se indukční chemoterapií nebo chemoradioterapií dosáhlo významného snížení stadia. Není však většími randomizovanými studiemi dostatečně doloženo, zda nemocní mají z tohoto postupu užitek a tak je tento postup nutno pokládat za nestandardní nebo výzkumný.

Standardním postupem u stadia IIIB je kombinace chemoterapie a radioterapie. V současnosti nelze jednoznačně odpovědět na otázku, zda je z hlediska účinnosti a bezpečnosti léčby vhodnější sekvenční nebo konkomitantní chemoradioterapie. V klinické praxi se používá sekvenční postup, chemoterapie s následnou radioterapií. Stále více studií ukazuje vyšší účinnost konkomitantní radiochemoterapie a lze předpokládat, že se brzy začne pokládat,



podobně jako je tomu u malobuněčného karcinomu, konkomitantní radiochemoterapie za standardní postup.

#### Stadium IV

Chirurgická léčba se ve IV stadiu neprovádí. Výjimku tvoří nemocní s radikálně resektabilní primární lokalizací nádoru (T1-2, N0-1) a pokud mají izolovanou metastázu v jediném orgánu – v mozku, nadledvině nebo plíci a obě lokalizace (primární nádor a metastáza) je možno radikálně chirurgicky odstranit. Pokud je metastáza v jiných orgánech, chirurgická léčba není vhodná.

U nemocných s dobrým stavem výkonnosti (PS 0-1) je standardním postupem podání kombinované chemoterapie. U nemocných vyššího věku nebo u nichž by byla kombinovaná chemoterapie riziková je možno podat monoterapii, případně zvážit cílenou biologickou léčbu erlotinibem. Hodnocení léčebné odpovědi se provádí po dvou cyklech a další pokračování se zvažuje podle efektu a tolerance.

Dlouhodobé přežívání nemocných se vzdálenými metastázami je zcela výjimečné. Léčebný záměr je vždy paliativní s individuálním léčebným přístupem. Vzhledem k tomu, že se jen u velmi malého počtu nemocných dosáhne léčbou dlouhodobého přežívání, je nutno při indikaci chemoterapie pečlivě zvažovat předpokládaný profit a rizika léčby, včetně vlivu léčby na kvalitu života. S nemocnými je nutno otázkou léčby a její očekávané výsledky otevřeně diskutovat a respektovat jejich vztah k uvažované léčbě a individuální preference. U nemocných s generalizovaným nemalobuněčným karcinomem plic, u kterých by léčba byla sružena se zvýšeným rizikem, nebo u kterých není z různých důvodů předpoklad dobré spolupráce při léčbě, není v žádném případě neetické chemoterapii nepodávat. Protinádorový efekt biologické léčby spočívá v cíleném ovlivnění signálních drah zúčastněných v procesu proliferace nádorových buněk a ve srovnání s klasickou chemoterapií je její toxicita nižší.

#### Literatura:

1. Arrigiada R, Bergman B, Dunant A et al. *Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer*. N Engl J Med, 2004, 350, p. 351 – 360.
2. Bunn PA. *To treat or not to treat non-small-cell lung cancer patients? Current perspectives*. Oncology, 13, 1999, dopl. 4, 9 – 15.
3. Deperiere A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. *Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II a IIIa non-small cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2002, 20, p.247-253.
4. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, Nishiwaki Y, Ikegami H, Tamura T,

- Shimoyama M, Suemasu K. *Randomized trial of Cyclophosphamide, Doxorubicin and Vincristine versus Cisplatin and Etoposide versus alternation of these regimens in small cell lung cancer*. J Natl Cancer Inst, 83, 1991, 855 – 861.
5. Martini N, Kris M, Flehinger BJ, Gralla RJ, Bains MS, Burt ME, Heelan R, McCormack PM, Pisters KM, Rigas JR. *Preoperative chemotherapy for stage IIIA (N2) lung cancer: Te Sloan Kettering experience with 136 patients*. Ann Thorac Surg, 35, 1993, 1365 –1374.
6. Martini N, Kris MG, Gralla RJ. *The effect of pre-operative chemotherapy on the resectability of non-small-cell lung carcinoma with mediastinal node metastases*. Ann Thorac Surg, 45, 1988, 370 – 379.
7. Mountain CF. *Revisions in the international system for staging lung cancer*. Chest, 1997;111: 1710-17.
8. Murray N, Turrisi AT. *A review of first-line treatment for small-cell lung cancer*. J Thorac Oncol, 2006, 1, p. 270-278.
9. Pass HI, Pogrebnik HW, Steinberg SM, Mulshine J, Minna J. *Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: Interim analysis*. Ann Thorac Surg, 53, 1992, 992 – 998.
10. Rosell R, Gomez-Godina J, Comps J. *A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer*. N Engl. J Med, 330, 1994, 153 – 158.
11. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, Schacter LP, Cherg NC, Cohen HJ, Crawford J, Randolph JA, Goodlow JL, Broun GO, et al. *Randomized study of Cyclophosphamide, Doxorubicin and Vincristine versus Etoposide and Cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small cell lung cancer: A phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group*. J Clin Oncol, 10, 1992, 282 – 291.
12. Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB Jr, Lee JS, Dhingra H, De Caro L, Chasen M, McGavran M. *A randomized trial comparing preoperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable non-small-cell-lung cancer*. J Natl Canc Inst, 86, 1994, 673 – 680.
13. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K, Hirsch FR, Ihde DC, Jassem J, Karrer K, Maurer H, Osterlind K, Van Houtte P. *Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report*. In: H.H. Hansen, Kristjansen P.E.G. (eds.): Management of small cell lung cancer. Third IASLC Workshop on small cell lung cancer. Elsevier, Amsterdam, 1989, 1 – 8.
14. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. *Histological typing of lung and pleural tumors. International histological classification of tumors*. World Health Organisation, Third Edition, Springer, Berlin, Germany, 1999.
15. ÚZIS. *Novotvary 2003 ČR*. Zdravotnická statistika, ÚZIS, Praha, 2006.
16. Zelen M. *Keynote address on biostatistics and data retrieval*. Cancer Chemother Rep, 4, 1973, část 3, 31- 42.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv s podporou Nadace prof. Skarnitzla a distribuovány jako příloha Věstníku SÚKL a časopisu ČLK zdarma nebo na objednávku za uhrazení poštovního (100,- Kč).

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FNKV; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; MUDr. J. Haber, CSc., VFN; RNDr. J. Kramlová, lékárna FN Motol; MUDr. J. Lyer, Sante; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Doc. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; MUDr. J. Zicha, DTC, Praha 4; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).



ISSN 1211 - 0647  
MK ČR E 7101