

PARAMETRICKÝ ZÁZNAM DIAGNOSTIKY A LÉČBY ONKOLOGICKÉHO PACIENTA SE SOLIDNÍM NÁDOREM – POTŘEBA A SOUČASNÉ MOŽNOSTI

DIAGNOSTICS AND THERAPY OF CANCER DISEASE IN PARAMETRIC DATA RECORDS – CURRENT SITUATION AND NEEDS

KISS I.¹, SKŘIČKOVÁ J.², TOMÁŠEK J.¹, VYZULA R.³, ŽALOUDEK J.³, VORLÍČEK J.⁴, SEDLÁČKOVÁ Š.⁵

¹ ODDĚLENÍ KLINICKÉ ONKOLOGIE FN BRNO

² KLINIKA NEMOCÍ PLICNÍCH A TUBERKULÓZY FN BRNO

³ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

⁴ INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO

⁵ ÚSTAVNÍ LÉKÁRNA FN BRNO

Souhrn: Analýza onkologických dat z jednotlivých pracovišť provádějících léčbu je jedním z nejobjektivnějších parametrů pro sledování kvality poskytované péče. Tyto informace mohou být dále využity při tvorbě sítě specializovaných pracovišť. Pro kvalitní analýzu je potřeba definovaná data sbírat a zaznamenávat v čase. Možnosti získávání těchto dat přímo z nemocničních informačních systémů jsou omezené. Srovnání výsledků například v regionálním či celostátním měřítku může být zohledněno v akreditačním procesu jednotlivých pracovišť. Vyhodnocování výsledků analýzy je možné ve vztahu k existujícím diagnosticko-terapeutickým standardům.

Klíčová slova: onkologická data, kvalita onkologické léčby, nemocniční informační systém, diagnostické a léčebné protokoly

Summary: Analysis of oncological data coming from each department engaged in the treatment of malignancies should be considered the most reliable parameter concerning the care quality monitoring. This information could be made use of in designing a network of specialised departments covering the whole oncological care. A continual time ordered collecting the defined data would be necessary to ensure the comprehensible analysis. The possibility of acquiring the data directly from the hospital informational system is rather limited. However, a comparison of the results within a region or even within the whole republic may significantly influence the accreditation process of particular departments. The evaluation can be related to standing diagnostical and therapeutical standards.

Key words: oncological data, quality of oncological treatment, hospital information system, diagnostic and therapeutic standards

Informace o spektru jednotlivých onkologických diagnóz jsou důležité pro management zdravotní péče na několika úrovních. Počínaje ministerstvem zdravotnictví, přes krajské orgány zdravotní péče, vedení nemocnice až k vedoucímu pracovníkovi onkologického oddělení. Rozsah dat, respektive podrobnost informací se bude lišit na jednotlivých úrovních využití. Informace pro národní onkologický registr a ministerstvo zdravotnictví bude jednodušší ve srovnání s informacemi, které jsou analyzovány na úrovni jednotlivého onkologického oddělení. Pro strategická rozhodnutí celostátního významu je nutné znát incidenci nádorového onemocnění, distribuci ve věkových skupinách jednotlivých onkologických diagnóz. Tyto data by měla být dále upřesněna dělením do jednotlivých onkologických stádií. Vzhledem k tomu, že je zásadní rozdíl v nákladech na léčbu a prognóze pacientů s časným klinickým stádiem onemocnění ve srovnání s pokročilými stadii onemocnění, je tato informace nezbytnou součástí komplexní informace o jednotlivých diagnosách. Tyto informace by měly být zohledněny při tvorbě sítě a vybavování specializovaných a super-specializovaných onkologických pracovišť. Výstupy by měly být informace o úspěšnosti léčby (medián přežití) pacientů s danou onkologickou diagnosou, určitého klinického stadia v jednotlivých zdravotnických zařízeních. Tyto údaje lze poté srovnávat s celostátním průměrem. To by pak mohl být nástroj kontroly kvality onkologické léčby. Jednak by tyto možnosti srovnání měl mít vedoucí pracovník daného onkologického pracoviště (vnitřní kontrola, podklady pro tvorbu strategických operací nemocnic), další odborníci (výbor onkologické společnosti a pracovníci ministerstva zdravotnictví-vnější kontrola), ale v neposlední řadě by měli mít tyto informace dostupné ve vhodné formě i pacienti.

Jaké jsou současné možnosti získávání informací a onkologických dat?

Na většině onkologických pracovišť je dnes podrobná dokumentace o onkologickém pacientovi vedena v elektronické podobě. Nicméně ne všechny používané informační systémy umožňují další zpracování těchto dat a eventuálně i přenos dat ať již do databáze či do národního onkologického registru. Pro většinu onkologických pracovišť, která takovouto kompletní databázi chtějí mít, vyplývá nutnost vytvoření paralelní, podrobné databáze onkologických onemocnění. Problémem však je naplnění této databáze konkrétními daty. Řešení je možné dvěma způsoby. První způsob znamená přepisování vybraných informací z nemocničního informačního systému s tím, že lze očekávat rozdíl v kvalitě při pořizování dat ošetřujícím lékařem ve srovnání s administrativním pracovníkem. Tento způsob je časově i ekonomicky náročný. Druhý způsob - přímým přenosem informací do databáze za předpokladu propojenosti a kompatibility obou systémů. Zde jsme odkázáni na nutnou spolupráci tvůrců a správců obou systémů. Z praktického hlediska mohou být oba systémy propojeny jednak identifikací pacienta, číselnou diagnosou včetně klinického stadia, typem použité léčby a jejím efektem. Problém této varianty je, že předpokládá nemocniční informační systém v takové podobě, která umožňuje zpracování primárně vložených informací (toto nemůže splňovat textový editor).

Potřeba databáze pro vedoucího pracovníka onkologického oddělení.

Podrobná databáze a analýza jednotlivých onkologických onemocnění léčených v nemocnici či na onkologickém oddělení poskytuje informace pro vedoucího pracovníka oddělení z několika hledisek.

Jsou to manažerské informace - jedná se o podklady pro tvorbu strategie oddělení a v celonemocničním a regionálním kontextu - strategie nemocniční. Zvláště ve srovnání s jinými subjekty, kteří poskytují léčbu onkologických onemocnění ve stejném regionu, nabývají tyto informace na váze při rozhodování o investicích do personálního a přístrojového vybavení oddělení a do rozvoje komplementu.

Dále analýza onkologických dat a porovnání s dostupnými publikovanými údaji umožňuje vnitřní kontrolu kvality prováděné léčby. Informace o efektivitě terapie (počet a doba trvání kompletní či parciální léčebné odpovědi, stabilizace či progresse onemocnění, medián přežití pacientů, doba do progresse či relapsu onemocnění) jsou ve vztahu k dané diagnóze a klinickému stadiu objektivními parametry pro hodnocení průběhu léčby a při srovnání s publikovanými údaji také objektivními ukazateli kvality onkologické léčby. Dalším upřesněním charakteristiky onemocnění, např. zohledněním dalších charakteristik onemocnění (např. přítomnost hormonální receptorů u karcinomu prsu, začlení molekulárních charakteristik – stupeň exprese HER-2 receptorů), získávají informace ještě více objektivnější charakter. Kromě všech výše uvedených charakteristik onkologického onemocnění (diagnóza, klinické stadium, přítomnost specifických prediktivních faktorů pro určitou diagnózu) je nutné zaznamenávat také vedlejší nežádoucí účinky léčby (druh a stupeň).

Současně je potřeba se zmínit, že tyto upřesňující charakteristiky onemocnění nejsou pouze pro potřebu analýzy (vnitřní kontroly), ale stejně tak či ještě důležitější pro stanovení individuálního léčebného plánu pacienta.

Kdo nemá data a jejich analýzu, nemá vnitřní možnost kontroly kvality léčby a nemůže kvalitu své léčby doložit ani navenek (vnější kontrola). Teoreticky může docházet až k extrémnímu výkladu kvality onkologické léčby v praxi z různých hledisek. Z pohledu zdravotní pojišťovny nejúspornější onkologická léčba je ta nejlepší léčba. Z medicínského hlediska to však nemusí ještě znamenat nej kvalitnější dostupnou onkologickou léčbu (léčba která může mít zásadní vliv na prodloužení přežití či až vyléčení pacienta). Dalším z kontrolních mechanismů dobré kvality onkologické léčby je poptávka po službách, spokojenost s onkologickou léčbou u daného onkologa respektive na konkrétním onkologickém oddělení. Stále častěji je řada pacientů ochotna cestovat za onkologickou léčbou i mimo region. Tito pacienti jsou odkázáni při rozhodování o výběru pracoviště, kde se bude léčit, na informace a doporučení svých ošetřujících lékařů a svých známých. Určitě ovlivňuje rozhodovací proces pacienta i přínos informací ze sdělovacích prostředků (rozhlas, televize) a přitom uváděné informace nemusí být zrovna neobjektivnější. Pro veřejnost dostupná, objektivní informace o kvalitě léčby konkrétních onemocnění by byla jistě i pro pacienta z tohoto hlediska přínosem.

Standardizace diagnostických a léčebných postupů

Diagnostický standard je definován jako souhrn diagnostických vyšetření na jejichž základě je stanoveno klinické stadium a postaven léčebný postup u konkrétního pacienta při daném onkologickém onemocnění. Tento standard je konkrétní pro jednotlivé onkologické diagnózy. Veškerá vyšetření by měla být provedena před zahájením léčby onkologického onemocnění s výjimkou řešení akutního, život ohrožujícího stavu. Ve většině případů tomu nic nebrání. Zvláště v případě solidních nádorů může být kompletní diagnostika provedena do týdne až 10 dní od prvního kontaktu s onkologem, a to již včetně histologického vyšetření například biopsovaného materiálu. Určitou limitací může být časová dostupnost některých zobrazovacích metod, jako například CT vyšetření. Časné termíny vyšetření je možné zajistit pouze organizačním opatřením, tak jak je tomu ve FN Brno a dalších centrech. Vstupní vyšetření onkologických pacientů před stanovením léčebného plánu je vždy považováno za subakutní či akutní. V případě

hematologických malignit je v některých případech nutnost ještě rychlejší diagnostiky vzhledem k rychlé dynamice onemocnění, například u akutních leukémií. Důvody jsou opět medicínské (optimální léčebný plán předpokládá optimální léčebný výsledek). Důvody mohou být také ekonomické (neadekvátní onkologická léčba, stav pozitivní versus negativní přítomnost nádorových markerů - význam pro jejich další sledování).

Standardní léčebný postup je definován jako doporučený léčebný postup odpovídající danému onemocnění a klinickému stadiu. Zohledňuje však i celkový stav pacienta a další biologické charakteristiky onemocnění (prediktivní faktory). Tyto standardizované léčebné postupy jsou vytvořeny na základě výsledků velkých klinických studií. Jsou voleny varianty s největší efektivitou pro dané onemocnění a klinické stadium. Doporučené léčebné standardní postupy-protokoly by měly být vytvořeny na každém onkologickém pracovišti a měly by vycházet z doporučení odborné onkologické společnosti a mezinárodních doporučení¹. Tato doporučení jsou zpravidla minimálně jedenkrát ročně aktualizovaná. Česká onkologická společnost formulovala standardy naposledy 1. července 2003 v publikaci „Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění“. Tento dokument navazuje na onkologické standardy, dostupné v elektronické podobě na www.linkos.cz, či www.mediquali.cz. Mezinárodní doporučení ESMO (European Society of Medical Oncology) publikuje průběžné standardy k jednotlivým onkologickým diagnózám v časopise „Annals of Oncology“ jako „Minimum Clinical Recommendation“. Dalším zdrojem mezinárodních doporučení jsou léčebná doporučení NCCN (National Cancer Comprehensive Network guidelines). Aktualizace probíhá opět 1x ročně a je vydána a distribuována na CD nosičích. V průběhu roku je možné nejakutálnější změny zaznamenat na internetových stránkách (<http://www.nccn.org>). Doporučené postupy mají různou úroveň specifikace v závislosti na konsensu předních odborníků zabývajících se danou problematikou. Doporučení je prezentováno v řadě případů alternativně, např. v případě systémové chemoterapie metastatického, inoperabilního kolorektálního karcinomu je doporučena chemoterapie na bázi 5Fluorouracilu v modulaci leukovorinem (FUFA). V praxi to znamená několik možných schémat aplikace s různou efektivitou (FUFA i.v. bolus, FUFA kontinuální infuze dle DeGramonta, apod.), agresivitou léčby (nežádoucí účinky) ale také cenou léčby. Součástí doporučení je také průběžné sledování efektivity chemoterapie a další postup v případě selhání chemoterapie 1. a 2. linie.

Pro sledování efektivity chemoterapie se používá kontrolní vyšetření nádorových markerů (pakliže vstupní byly zvýšeny), měření a sledování velikosti a počtu ložiskových lézí, apod. Tolerance a toxicita chemoterapie je monitorována kontinuálně, po celou dobu léčebného procesu. Sledujeme jednak typ a maximální stupeň dané toxicity. Důvodem je nutné zohlednění při zvažování modifikace další chemoterapie (redukce dávky, odložení termínu dalšího cyklu chemoterapie, změna cytostatika při alergické reakci, apod.). Efekt chemoterapie je také sledován kontinuálně. Jednak orientačně před každým cyklem chemoterapie, zvláště pokud jsou periferně dostupné měřitelné léze (velikost periferní uzliny, hepatomegalie, apod.). Objektivní hodnocení efektu léčby, zvláště vyžadující použití radiologických metod či biochemických (dynamika nádorových markerů) se v jednotlivých léčebných plánech liší, nicméně obecně lze říci, že odpovídá intervalu mezi 2-3 měsíci léčby. Sledování efektu léčby má v klinické praxi několikrát význam. Pouze v efektivní chemoterapii má cenu pokračovat. Pokud při dané léčbě dochází ke zhoršování onemocnění je nutná změna postupu, protože by vlivem nežádoucích účinků chemoterapie docházelo k poškození pacienta. Při ceně současné cytostatické léčby by pokračování v neefektivní chemoterapii bylo také mrháním ekonomickými prostředky. Dále si je nutné uvědomit, že léčebný proces se může zásadně měnit v čase. Například původně

inoperabilní stadium nádoru tlustého střeva se vlivem chemoterapie a kombinací s dalšími léčebnými modalitami (např. radioterapie, termoablace, chemoembolisace, apod) stane operabilním, tj. původně paliativní záměr léčby se mění na neo-adjuvantní s následnou radikální resekcí nádoru. Tyto změny musí být monitorovány a průběžně vyhodnocovány a to z důvodů zásadního významu pro další vývoj pacienta (prodloužení přežití, dlouhodobá kompletní remise). Stejně jako je důležité monitorování efektivity léčby je důležité monitorování akutní i chronické toxicity léčby. Odchylna od předpokládané toxicity, ať již se jedná o stupeň či druh toxicity, může znamenat individuální zvýšenou vnímavost jedince k dané léčbě. V případě zvýšené toxicity léčby u skupiny pacientů to může být signál systémové chyby (špatné ředění cytostatika, nedostatečná úroveň internistické péče).

Stanovení individuálního léčebného postupu na základě léčebného standardu

Konkrétní, individuální léčebný plán pacienta je sestavován ošetřujícím onkologem pacienta v duchu doporučených standardů pro danou diagnosu, se zohledněním celkového stavu a přání pacienta. Je nutné si uvědomit také určitou odlišnost reálných cílů v případech jednotlivých onemocnění a jejich stádií. Například germinální nádory varlat mají v současné době vysokou pravděpodobnost trvalého vyléčení i v případě klinického stadia IV. (tj. s metastázami do orgánů). Efektivita cytostatické léčby je pro tato klinická stadia 60-80%, pro časná klinická stadia 90-100%. V případě tohoto onemocnění je tedy nutné vždy zahajovat s kurativním záměrem a tomu odpovídá i agresivnější způsob léčby. Na druhé straně klinické stadium IV karcinomu prsu je onemocnění v současné době

nevyléčitelné a měl by tomu odpovídat i paliativní záměr léčby (méně agresivní, důraz na kvalitu života). Přínosem pro pacienta je multidisciplinární onkologická indikační komise. Zvláště přínosné je doporučení v nejednoznačných případech (například, vhodnost resekce jaterních a plicních metastáz, apod.). Konzultace těchto komisí, pracujících ve většině onkologických center, je dostupná všem onkologům. Ve většině případů v onkologické praxi se pacient sám rozhoduje, zda léčbu podstoupí. K jeho rozhodnutí je potřeba mu poskytnout reálné cíle, možnosti jednotlivých způsobů léčby a současně poskytnout informace o vedlejších nežádoucích účincích léčby. Stejně tak je třeba zohlednit přání pacienta na ambulantní či hospitalizační způsob léčby, i když obecně je kladen důraz na ambulantní léčbu.

Příklad stanovování strategie léčby u pacientky karcinomem ovaria

Pacientka vyšetřena pro dyspeptické potíže, sonograficky a CT diagnostikována karcinomem ovaria s metastázami do jater, **klinické stadium IV** (inoperabilní onemocnění). Jiné vzdálené metastázy nebyly prokázány, dále pozitivita nádorového markeru Ca 125. Histologicky prokázán epiteliální karcinom ovaria. Vzhledem k **celkovému stavu** pacientky (WHO 0, či Karnovsky index 100%) a **histologii** indikovaná chemoterapie dle standardu léčby s použitím platinových derivátů v kombinaci s taxany (karboplatina+paclitaxel či cisplatina+paclitaxel). Vzhledem k hraniční elevaci sérového kreatininu a snížené clearanci zvolen režim s karboplatinou, umožňující lepší dávkování při zohlednění snížené **funkce ledvin**). Pacientka informována o prognóze onemocnění a nežádoucích účincích

Tabulka datových ukazatelů pro onkologii solidních nádorů dospělých.

SKUPINA PARAMETRŮ / PARAMETRY	Velmi stručný popis, definice, pojmenování norem
Minimální diagnostický set parametrů *	
Rozsah primárního nádoru (T,N)	Pro každý orgán a jeho nádorové postižení budou používána různá kombinace diagnostických metod. (sono, CT, endoskopické metody, scinti, RTG včetně MG. Výsledek je důležitý k posouzení lokální operability.
Vyloučení vzdálených metastáz (M)	Při lokálně operabilním nálezů vyloučení vzdálených metastáz k posouzení operability primárního nádoru, stejně tak posouzení radikální resekce vzdálené metastázy (metastazektomie). Většinou společné metody : sono či CT jater, RTG či CT plic, scinti skeletu, PET.
Vstupní hodnota nádorového markeru. Příklad: Stanovení receptorů u nádorů prsu (ER/PG/exprese HER-2)	Ke sledování dynamiky. Pro jednotlivé diagnózy různé kombinace markerů. Zásadní informace pro zahájení a výběr léčby
Histologie či cytologie	Zásadní informace pro zahájení a výběr léčby
Informovaný souhlas pacienta s léčbou	Zásadní informace pro zahájení a výběr léčby
Celkový stav pacienta	Zásadní informace pro zahájení a výběr léčby. Hodnoceno dle WHO kritérií či K.I., dále základní hematologické, biochemické a klinické vyšetření – zhodnocení funkce klíčových orgánů (srdce, krevetvorba, játra, ledviny)
Zásadní indikátory vývoje pacienta, identifikace rizika během vývoje pacienta*	
Dynamika měřitelných lézí – radiologické metody sledování (sono , RTG, CT)	Efekt chemoterapie – terapeutická odpověď
Dynamika nádorových markerů (biochemické metody)	Efekt chemoterapie – terapeutická odpověď
Celkové stav pacienta (WHO, hmotnost)	Efekt chemoterapie a tolerance léčby
Nežádoucí účinky terapie (hematologické a biochemické metody)	Toxicita léčby
Běžně dostupné ukazatele správnosti a kvality léčby	
Léčba dle standardu.	Standard odpovídající minimálně diagnostickému setu.
Nadstandardní ukazatele volby léčebné strategie	
Prediktory chemoresistance a chemosenzitivity	Na buněčných kulturách např. MTT Ve vztahu k cytostatikům TS, DPD (5Fu), TOPOII (DOX)
Stupeň diferenciace nádorových buněk - grading	Zohlednění adekvátní agresivity léčby
Prediktory toxicity chemoterapie	Ve vztahu k cytostatikům TS, DPD (5Fu)

chemoterapie a s **lěčbou souhlasí**. Po I. cyklu chemoterapie došlo k výraznému poklesu leukocytů (**hematologická toxicita grade IV** s komplikací febrilní neutropenie). Následně pro další cyklus chemoterapie bylo nutné dávku redukovat o 25% a po redukci již další cykly chemoterapie s dobrou tolerancí a minimální hematologickou toxicitou. Dle přešetření po 3. cyklu chemoterapie **efekt hodnocen jako parciální remise**, regrese markerů o 70%, vymizení ložisek v játrech (chemosenzitivní onemocnění). Následně doplněn **radikální operační výkon** (hysterektomie, adnexektomie, omentektomie, lymfadektomie) a bylo pokračováno dalšími 3 cykly chemoterapie. Dle přešetření po 6. cyklu chemoterapie dosaženo **kompletní remise** a pacientka dále jen dispenzarizovaná (sledování markerů, sonografické sledování, gynekologické vyšetření). Pacientka dispenzarizovaná 2 roky, poté elevace markerů a dle CT prokázaná recidiva v retroperitoneálních uzlinách (**relaps onemocnění po 2 letech**), následně znovu zahájena chemoterapie platinovými deriváty ve stejném složení jako byla primární léčba. Dle přešetření v průběhu chemoterapie další progresse onemocnění a tudíž doporučena změna chemoterapie na vysoce paliativní chemoterapii topotekanem, nicméně **pacientka chemoterapii již odmítá** a pokračuje pouze v symptomatické terapii (analgetika).

Klíčové momenty parametrického zadávání dat v případové studii:

1. klinické stadium (IV, inoperabilní),
2. histologie (epiteliální karcinom ovaria-pokud by byla odlišná histologie např. embryonální karcinom byla by doporučovaná jiná chemoterapie, například BEP (bleomycin, etoposid, cisplatina).
3. souhlas pacientky se zahájením léčby a následně v relapsu ukončení paliativní chemoterapie
4. celkový stav pacientky a následně tolerance chemoterapie

5. efektivita chemoterapie (parciální remise...radikální operační výkon..kompletní remise)
6. relaps onemocnění (po 2 letech dispenzarizace – platina senzitivní), proto upřednostněna opět kombinovaná chemoterapie na bázi platiny. Pokud by se jednalo o relaps onemocnění do 6 měsíců – platina resistantní a byla by indikovaná pouze vysoce paliativní monochemoterapie, například topotekanem, gemcitabinem, etoposidem, apod.

Závěr

V onkologii solidních nádorů existují definované diagnosticko-terapeutické standardy. V podobě mezinárodních doporučení ESMO, NCCN, apod. jsou zpracovávány v relativně obecnější formě doporučení a odpovídají stupni konsensu předních mezinárodních odborníků zabývajících se léčbou daného onemocnění. Léčebná doporučení vydává také Česká onkologická společnost jednak v elektronické podobě na svých internetových stránkách, jednak v podobě publikace. Na rozdíl od mezinárodních doporučení nejsou tak obsáhlá, nezahrnují zdůvodnění doporučení a ani kategorizaci doporučení. Na druhé straně formulují v řadě případů podrobněji složení jednotlivých terapeutických postupů až do podoby konkrétního cytostatického režimu, včetně uvedení dávek jednotlivých cytostatik a termínu opakování léčebných cyklů. Uvádí celé spektrum cytostatik a cytostatických schémat, odpovídajících kategorizaci jednotlivých léčiv. Obsahuje i takové informace, kde je aplikace určité léčby vázána pouze na specializované centrum. Dodržování těchto postupů by mělo být závazné, nedodržení by mělo být v dokumentaci jednoznačně zdůvodněno. Doporučené postupy by měly sloužit také jako podklady znaleckých komisí při šetření žalob na špatně zvolenou léčbu. Dále je nutné zdůraznit, že léčba, respektive její efekt - reálné cíle se mění v čase, což vyžaduje monitoring a vyhodnocování léčebné odpovědi ve vztahu (efektivní versus neefektivní, paliativní versus kurativní, tolerance dobrá versus špatná).

Literatura

1. Adam Z., Vorlíček J: Léčebná doporučení pro diagnostiku a léčbu –guidlines for diagnosis and therapy. V: Obecná onkologie a podpůrná léčba: Adam Z., Vorlíček J., Koptíková J., 249-257, Grada, 2003

2. Adam Z., Vorlíček J., Sláma O., Král Z., Křivanová A., Pour L., Svobodník A., Šlampa P.: Obecné principy léčby nádorové nemoci. V: : Obecná onkologie a podpůrná léčba: Adam Z., Vorlíček J., Koptíková J., 225-249, Grada, 2003