

POSTAVENÍ CHIRURGIE VE STAGINGU A TERAPII POKROČILÉHO NEMALOBUNĚČNÉHO PLICNÍHO KARCINOMU

THE ROLE OF SURGERY IN STAGING AND THERAPY OF ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

V. JEDLIČKA, I. ČAPOV, A. PEŠTÁL

I. CHIRURGICKÁ KLINIKA FN U SV. ANNY, BRNO

Souhrn: Většina nově diagnostikovaných onemocnění nemalobuněčnou plicní rakovinou se nachází v pokročilém stadiu (III, IV). Prognóza pacientů, stížených uvedeným onemocněním, se poněkud zlepšila v důsledku zavedení nových léčebných postupů. Zmíněné postupy zahrnují aplikaci nových protinádorových léčiv v případné kombinaci s radioterapií a chirurgickou plicní resekci. V našem článku se snažíme podat přehled soudobé léčby pokročilé nemalobuněčné plicní rakoviny obsahující chirurgickou resekci. Chirurgický zákrok nejčastěji následuje po předchozí indukční (neoadjuvantní) chemoterapii. Přesné určení stadia onemocnění (staging) je klíčem ke správnému léčebnému postupu, ale i k objektivnímu hodnocení výsledků terapie, jejíž efektivita ještě není prověřena velkými randomizovanými studiemi. Invazivní bioptické metody jsou v současnosti v klasifikaci pokročilého nádorového onemocnění nenahraditelné. Terapii pokročilé plicní rakoviny je třeba aplikovat v rámci klinických studií.

Klíčová slova: nemalobuněčný karcinom plic, neoadjuvantní terapie, mediastinoskopie, klinické studie, stadium onemocnění, lymfadenektomie

Summary: The vast majority of non small-cell lung cancer cases is in an advanced stage of disease (III,IV) at the time of diagnosis. Prognosis of the disease has improved due to newly applied therapeutic regimens. These regimens include application of new antitumor drugs, eventually in combination with radiotherapy and lung resection. This is a review of the current therapy of advanced non small-cell lung cancer combined with surgery. Surgical procedure follows after induction (neoadjuvant) chemotherapy in the majority of cases. Accurate staging is not only the key point of the appropriate therapy, but also allows correct evaluation of therapeutic results. Confirmation of the superiority of the new therapeutic regimen by large randomized studies is still lacking. Invasive bioptic staging of advanced disease is currently irreplaceable. Clinical trials in the therapy of advanced lung cancer are necessary.

Key words: NSCLC, neoadjuvant therapy, mediastinoscopy, clinical trials, staging, lymphadenectomy.

Úvod:

Prognóza plicní rakoviny je velmi nepříznivá navzdory velkému úsilí vědecké a lékařské obce změnit tento stav. Pětiletá délka přežití činila v roce 1997 ve Spojených Státech 13 % [99]. V Evropě není tato situace o nic lepší [67]. U nemalobuněčné plicní rakoviny (dále NSCLC), která činí až 85% [9] onemocnění rakovinou plic, je jedinou nadějí na dlouhodobé přežití pacientů radikální chirurgický výkon. Tento je však jako hlavní léčebná modalita uskutečnitelný pouze v počátečních stádiích onemocnění (I, II dle UICC). Ani u těchto stadií však není výsledek léčby uspokojivý, neboť průměrná pětiletá délka přežití u nejčasnějšího stadia T1N0M0 (Ia) se pohybuje přibližně mezi 70-80 %, u T2N0M0(Ib) je to cca 55-65 % [94]. Tato čísla se v posledních desetiletích nikterak podstatně nemění. Horší je situace u pokročilejších stadií NSCLC, jejichž podíl na výskytu tohoto onemocnění činí až 80 % a představují tak hlavní příčinu neradostné statistiky úmrtnosti na toto onemocnění. Určitého, byť zatím jen malého pokroku v léčbě bylo v uplynulých letech dosaženo právě u pokročilejších stadií onemocnění. Pokrok je spojen se zavedením nových protinádorových preparátů a jejich kombinací u neresekabilní nemalobuněčné plicní rakoviny a multimodalitní terapie NSCLC, tzn. chemo- či chemoradioterapie jako indukční (neoadjuvantní) léčby, následované chirurgickou radikální resekci tumoru s lymfadenektomií mediastinálních uzlin (nejčastěji ve stadiu IIIa).

Pokroky v anestezii a chirurgické technice umožňují radikální operační zákrok i u pacientů, u kterých by dříve operace představovala nadměrné riziko. Aplikace adjuvantní chemoterapie či radioterapie se u pokročilejších stadií NSCLC neukázala být přínosnou ve smyslu prodloužení délky přežívání nemocných [120, 139, 140], ale některé studie stále probíhají [50]. Adjuvantní terapie se jeví nadějnou v léčbě časnějších stadií NSCLC [98]. Imunoterapie není v současné podobě přínosem v léčbě NSCLC [1, 2, 66, 124]. Většina studií 3 fáze (etapy) není ještě ukončena. Implementaci dalších modalit do multimodalitních protokolů léčby pokročilého NSCLC lze předpokládat.

Staging (stážování)

Kvalitní staging je výchozím bodem adekvátně cílené terapie a rovněž dalšího výzkumu. Aplikace nových protokolů exaktně definovaným skupinám pacientů vyžaduje metodologickou jednotnost. Jedině tak lze v multicentrických studiích - které mají díky velkému množství pacientů nejvyšší výpovědní hodnotu - očekávat validní výsledky. Naneštěstí díky rozdílné filozofii a odlišnému přístrojovému vybavení existují rozdíly v metodice stagingu.

Neinvazivní vyšetření

RTG vyšetření plic, bronchoskopie, cytologické metody jsou základními metodami, ve většině případů jsou však pro exakt-

ní posouzení stadia nádorového onemocnění nedostačující [155]. Standardem je CT vyšetření. Jsou však lokální rozdíly v kvalitě CT přístrojů, vlastní metodice vyšetření a interpretaci výsledků. Většina prací, zkoumajících výpovědní hodnotu CT vyšetření, konstatuje poměrně vysoké množství falešně negativních (20 % i více), ale i falešně pozitivních výsledků v detekci metastaticky postižených mediastinálních uzlin (N2) a to i při využití nejmodernější CT techniky [7, 19, 23, 24, 152]. Příznivější je situace v hodnocení T-stadia nádoru [109], kde je ovšem v určitých případech (Pancoastův tumor, infiltrace hrudní stěny, prorůstání do velkých cév) výhodnější vyšetření magnetickou rezonancí [127, 159]. V hodnocení M-stadia bývá za rutinní považováno mimo CT plic a mediastina rovněž CT horní poloviny břicha, s důrazem na zhodnocení nálezu v oblasti nadledvin (spirální CT). Jednotné nejsou názory na rutinní CT (MRI) mozku [18, 39]. Přínos scintigrafie skeletu je rovněž kontroverzní. Perspektivní vyšetřovací metodou v diagnostice metastatického postižení včetně uzlin je pozitronová emisní tomografie (PET), která může v budoucnosti vytlačit invazivní diagnostické metody [33, 62, 80, 128, 148, 153]. Vzhledem k cenové náročnosti tohoto vyšetření se však zatím používá jen výběrově ve špičkových amerických a některých západoevropských výzkumných institucích. Slibné výsledky zatím nejsou potvrzeny reprezentativními studiemi.

Invazivní vyšetřovací metody

Transbronchiální jehlová aspirace (TBNA) je technikou s nízkou invazivitou, dle Wonga [84] u kandidátů chirurgické resekce jsou nalezeny metastaticky změněné peribronchiální uzliny až v 50 % případů. Nevýhodou je poměrně vysoký počet falešně negativních výsledků (nejméně 15 %).

Transtorakální biopsie tenkou jehlou (FNAB) za RTG či CT kontroly slouží spíše ku stanovení diagnózy u periferních lesí. Může být tudíž vhodnou metodou k posouzení T stadia onemocnění (invaze tumoru do hrudní stěny). Největší nevýhodou metody je poměrně častý výskyt pneumotoraxu vyžadujícího hrudní drenáž - až v pětině případů [15, 84]. Krvácení je vzácné a nebývá závažného stupně. V rukou zkušeného intervenčního radiologa je bezpečnou a přínosnou metodou biopsie mediastinálních lesí pod ultrasonografickou kontrolou.

Klasickou vyšetřovací metodou při stagingu plicní rakoviny je *Carlensova mediastinoskopie*. Tato metoda, v Evropě hojně rozšířená již v šedesátých letech (ve Spojených státech byla popularizována zásluhou Pearsonovou), je suverénní metodou na detekci masivně metastaticky postižených lymfatických uzlin [17, 53, 68, 107, 138] horního a středního mediastina (skupin č. 1-4,7 dle UICC a AJCC). S její pomocí je tak možné zabránit nadbytečné torakotomii u pacientů s lokálně inoperabilní chorobou (bulky N2 disease), případně u pacientů s postižením kontralaterálních lymfatických uzlin (N3). I pacienti s tzv. minimálním metastatickým postižením lymfatických uzlin, které mediastinoskopické biopsií unikne, profitují z následné chirurgické léčby [29, 52, 56, 57]. Větší kvalitu vyšetření a odběr reprezentativních vzorků nověji umožňuje videomediastinoskopie [58]. Mnoho předních torakochirurgických center v současnosti preferuje mediastinoskopii jako rutinní intervenční výkon v rámci stagingu před chystanou plicní resekci [47, 55, 149]. Většina ostatních pracovišť se uchyluje k invazivnímu stagingu tam, kde CT prokazuje zvětšené mediastinální uzliny - více než 1 cm v dlouhé ose uzliny [99, 136, 147].

Další v současnosti hojně využívanou metodou je *torakoskopie*. Proti mediastinoskopii je možné během torakoskopického zákroku posoudit nejen stav uzlin, ale i primárního tumoru (T-stadia) a jeho lokální operability. Je možný odběr reprezentativních bioptických vzorků. Metoda je zvláště výhodná k posouzení operability u tumorů postihující horní lalok levé plicce s metastatickou predilekcí do sub- a paraaortálních uzlin (sk. 5,6), které jsou klasickou mediastinoskopií nedosažitelné. Přístup k paratracheálním uzlinám je však torakoskopicky

velmi obtížný, k uzlině bifurkační resp. ke kontralaterálním uzlinám (při stejnostranném výkonu) prakticky nemožný. K efektivnímu zákroku je nutná ventilace jedné plicce při zavedení dvojlumínální tracheální kanyly a je tudíž pro pacienta náročnější (i po operaci). Kombinací mediastinoskopie a torakoskopie lze dosáhnout prakticky 100% úspěšnosti v detekci pokročilého nádorového onemocnění [28, 46, 111, 116, 117, 154]. Alternativou může být využití *parasternální mediastinotomie* [91], která je však nyní na mnoha pracovištích nahrazena torakoskopií [38].

Na většině amerických a západoevropských pracovišť je při zahájení léčby pokročilého NSCLC požadován histologický průkaz stadia onemocnění. Bioptický nálezn je rovněž jedno ze vstupních kritérií většiny studií zaměřených na terapii nemalobuněčného plicního karcinomu, zvláště pak ve stadiu IIIa. Na některých pracovištích je požadována opakovaná biopsie mediastina po ukončení indukční chemoterapie [100, 104]. Celosvětový návrat k široké aplikaci invazivních (chirurgických) metod stagingu plicní rakoviny je v současnosti realitou.

Terapie NSCLC v jednotlivých (pokročilých) stadiích T3N0M0

Toto stadium, dle poslední revize TNM klasifikace [94] řazené jako IIB uvádíme v přehledu, jelikož většina ukončených i ještě probíhajících studií zabývajících se terapií NSCLC ve stadiu IIIa zahrnuje pacienty stížené onemocněním v uvedeném stadiu [31]. Tento fakt je velmi důležitý, neboť výsledky některých studií jsou pravděpodobně zkresleny vyšším podílem těchto pacientů na celkovém počtu pacientů zahrnutých ve studii. Dle Mountaina kumulativní pětiletá délka přežívání u pacientů s onemocněním ve stadiu T3N0M0 činí 22 %, což koreluje s 38 % pětiletého přežití u pacientů, kteří podstoupili kompletní kurativní resekci (tyto údaje jsou téměř identické u pacientů, jejichž onemocnění je ve stadiu T2N1M0). Stadium IIB je podle současných poznatků jednoznačnou indikací k primární chirurgické resekci. Udávané výsledky, byť výrazně lepší ve srovnání s pětiletým přežíváním pacientů ve stadiu IIIa, mají daleko k uspokojivým. Proto probíhají v současnosti studie (IALT, ALPI, BLT), zahrnující kombinaci chirurgické léčby s dalšími (adjuvantními) léčebnými modalitami v časnějších stadiích NSCLC, včetně IIB [49, 50].

Stadium IIIa

Ve většině případů se jedná o tzv. N2 onemocnění (N2 disease), tedy stadium T1-3,N2,M0. Z toho T1N2M0 tvoří zanedbatelnou minoritu. Stadium T3N1M0 má dle Mountaina ještě horší prognosu, než ostatní stadia (kumulativní délka pětiletého přežití osciluje kolem 10 %). Exaktní zařazení pacienta do tohoto stadia má klíčový význam pro aplikaci adekvátní terapie, ale i pro správné vyhodnocení efektivity jednotlivých léčebných modalit. Zdrojem kontroverzí bylo v minulosti např. správné určení N-stadia, kdy skupina uzlin č.10, tedy uzlin hilových byla různými autory hodnocena střídavě jako N1 či N2 v závislosti na použité klasifikaci (AJCC versus ATS). Tato situace byla vyřešena až v roce 1997 novou úpravou klasifikace mediastinálních uzlin [95], schválenou americkou i mezinárodní organizací pro výzkum a klasifikaci rakoviny (AJCC,UICC) a respektována Americkou hrudní společností (ATS). O klasifikaci stadia T3N0M0 je zmínka výše. V úvahu je nutno též vzít pacienty s nerozpoznanou N2 nemocí a to i pooperačně (nekompletní lymfadenektomie), případně N3 pozitivními uzlinami, které uniknou předoperačnímu stagingu - systematická disekce kontralaterálních mediastinálních uzlin je výkon doporučovaný některými německými pracovišti [125], masového rozšíření pro technickou a časovou náročnost však nedoznal.

Chirurgický zákrok v monoterapii má jen velmi omezenou účinnost. A to v případě „minimální N2 choroby“ (minimal N2 disease), kde dle různých autorů [40, 52, 85, 93,-150, 156, 157, 161] je pětileté přežívání po kompletní resekci cca 20-30 %.

Při pokročilejším stupni nádorového onemocnění (extrakapulární N2, postižení více skupin lymfatických uzlin, inkompletní resekce), jsou výsledky stejné nebo horší ve srovnání s paliativní radio- či chemoradioterapií [6]. Bohužel, toto „minimální N2 onemocnění“ představuje mezi pacienty ve stadiu IIIa menšinu.

Adjuvantní (pooperační) radioterapie

V současnosti neexistují důkazy pro její vliv na délku přežití. Existující randomizované studie [139] prokazují snížení frekvence lokálních recidiv. Práce Sawyerovy [120, 121] naznačují možný efekt radioterapie na délku přežití pacientů s největším rizikem lokální recidivy onemocnění (dle míry nádorového postižení uzlin). Možnosti adjuvantní radioterapie zřejmě nejsou zdaleka vyčerpány [77].

Adjuvantní (pooperační) chemoterapie (chemoradioterapie)

Ani v tomto případě není prokázán vliv pooperační léčby na délku přežití. Randomizované studie neprokázaly v tomto smyslu statisticky signifikantní efekt adjuvantní chemoterapie či chemoradioterapie [70, 140, 142]. Problémem je ovšem malý počet pacientů v těchto studiích. Současný náhled na problematiku adjuvantní léčby u pacientů ve stadiu IIIa může vyjasnit dokončená randomizovaná studie ECOG 3590 (1998), porovnávající adjuvantní chemoradioterapii s radioterapií, u 482 pacientů ve stadiu II a IIIa po kompletní chirurgické resekci. V současnosti probíhá velká evropská multiinstitucionální randomizovaná studie (IALT) srovnávající dva režimy adjuvantní chemoterapie s výsledky samotné chirurgické léčby (event. s radioterapií) aplikované pacientům ve stadiích I-IIIa NSCLC. Dokončené, nebo krátce před dokončením jsou jiné evropské i severoamerické studie (ALPI, BLT, ANITA 1, INT 0115, CLB 9633). Výsledky těchto studií zatím nejsou k dispozici [49]. Studie zabývající se aplikací „nových chemoterapeutických režimů“ v adjuvantní terapii jsou zatím výjimkou (CLB 9633, ANITA 1), ale jejich vznik lze předpokládat.

Neoadjuvantní terapie

Předoperační radioterapie není (bez současné aplikace chemoterapie) v posledních letech užívána pro absenci vlivu na systémové mikrometastázy. Velké studie ze sedmdesátých let neprokázaly pozitivní účinky této léčebné modalit [142]. Neoadjuvantní chemoterapie se stala rutinní léčebnou metodou stadia IIIa nemalobuněčné plicní rakoviny v mnoha institucích. Významný počet studií II. fáze při srovnání s historickými kontrolami ukazuje na zlepšení resekability tumoru, lepší lokální kontrolu a rovněž na prodlouženou délku přežití pacientů [35, 69]. Přes nepřehledné množství prací zabývajících se aplikací předoperační chemo- či chemoradioterapie [3, 34, 36, 42, 43, 44, 60, 83, 86, 112, 118, 119, 137, 141] jsou k dispozici toho času pouze ojedinělé prospektivní randomizované studie III. fáze (etapy), které významně favorizují neoadjuvantní chemoterapii následovanou chirurgickou resekci proti samotnému chirurgickému řešení [103, 114, 115, 131]. Slabínou těchto studií je velmi malý počet pacientů. Proto jsou s netrpělivostí očekávány výsledky velkých randomizovaných studií evropských (EORTC-08941, MRC-LU22, EU-970116) i amerických (RTOG 9309, INT-0139, SWOG 9336). Tyto studie řeší hlavní otázky spojené s neoadjuvantní chemo (radioterapií), jak je shrnul Bonomi [8, 9, 10]: (1.) Je předoperační chemoterapie přínosem ve srovnání se samotnou chirurgickou resekci? (2.) Je významný rozdíl mezi sekvenční aplikací chemoterapie a radioterapie ve srovnání se sekvenční chemoterapií a chirurgií? (3.) Je chirurgie přínosem ke kombinované léčbě zahrnující chemoterapii a radioterapii? (4.) Má kombinace chemoterapie a chirurgické resekce nějakou výhodu proti samotné radioterapii? Jak již bylo zmíněno výše, předběžné výsledky nekontrolovaných studií favorizují u těchto otázek kladné odpovědi. Důkazy však zatím chybějí.

Analýza Vansteenkisteho a spolupracovníků [151], která zahrnuje 24 studií druhé etapy a tři výše zmíněné randomizované studie nachází metodologické nedostatky v zadání těchto studií, znemožňující tvorbu jednoznačných závěrů. Ve 13 studiích chybí adekvátní chirurgický staging a v mnoha případech nebyla prováděna stratifikace prognostických faktorů N2 nemoci (charakter a množství postižení jednotlivých skupin lymfatických uzlin, patologie nádoru, T-faktor, stav pacienta - performance status), které významně ovlivňují výsledky léčby. Autoři shledávají neoadjuvantní režimy zahrnující aplikaci cisplatinu v dávkách nižších než 80cm² za méně účinné. Nabádají rovněž k opatrnosti při aplikaci Mitomycinu C pro významnou plicní toxicitu (intersticiální pneumonitis, fibrosa, plicní hypertenze). Chemoradioterapie v současnosti nepřináší evidentní výhody proti samotné indukční chemoterapii při zvýšené toxicitě.

Aplikace tzv. „nových chemoterapeutik“ (taxany Paclitaxel a Docetaxel, antimetabolit Gemcitabin, inhibitor topoisomérázy Irinotecan a alkaloid Vinorelbin) v léčbě pokročilé nemalobuněčné plicní rakoviny, která se rozšířila v devadesátých letech, prokázala slibné výsledky v pokročilých stadiích (III a IV NSCLC). Zvláště pak kombinovaná léčba [78] spočívající v aplikaci „nového preparátu“ s Cisplatinou či Carboplatinou v rozmanitých dávkových i časových kombinacích zaznamenává v nejlepších případech až 62 % léčebných odpovědí a střední délku přežití 62 týdnů [21, 25]. Výsledky randomizovaných studií [11, 12, 75, 76, 160] jsou skromnější, prokazují však statisticky významné prodloužení střední délky přežití pacientů léčených „novou kombinací“ ve srovnání se standardní terapií (Etoposid + Cisplatinou) a dále výhodnost kombinované chemoterapie proti monoterapii. Nejvíce testovaným preparátem v uplynulém období byl Paclitaxel [13, 51, 63, 79, 130, 132], stále více jsou zkoušena i ostatní chemoterapeutika [21, 76, 129]. Zmíněné výsledky logicky vedou k úvaze o vhodnosti aplikace nových léčebných režimů v neoadjuvantní léčbě. Dle databáze NCI probíhá v současné době celkem 12 neoadjuvantních studií z toho pět z nich využívá „nová chemoterapeutika“ (Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel a Vinorelbin vždy v kombinaci s Cisplatinou či Carboplatinou ev. s dalšími modalitami).

Stadium IIIb

Dle klasických zásad hrudní chirurgie je toto stadium považováno za primárně inoperabilní a léčba spočívá v paliativní eventuelně symptomatické terapii. Tradiční přístup, především v USA, spočíval v samotné radioterapii (5000-6000 cGy), kdy 5 let přežívá cca 5 % pacientů. Preferovaný postup (založený na pěti pozitivních randomizovaných studiích) je v současnosti kombinace chemoterapie a radioterapie [25, 59]. Několik neoadjuvantní studie [34, 83, 119] však zahrnují i toto stadium a existují příznivé reference ve smyslu kompletní resekability tumoru (zvláště pak T4). Rozvoj chirurgických a anesteziologických technik umožňuje extenzivní resekce zahrnující velké cévy, perikard i srdeční síň, tzv. sleeve pneumonektomii s resekci kariny. Význam těchto operačních zákroků však na svoje zhodnocení teprve čeká. Nádorové postižení kontralaterálních lymfatických uzlin (N3) je většinou nadále považováno za kontraindikaci chirurgické léčby. Chirurgii ve stadiu IIIb lze považovat za experimentální a měla by být prováděna v rámci výzkumných studií.

Pancoastův nádor

Dle současné klasifikace TNM překračuje tento typ nádorového onemocnění hranice tří stadií nemoci - IIb (T3N0M0), IIIa a IIIb (T4N0-2,M0). Prognosa je odvislá především od stadia onemocnění. Diagnóza je většinou stanovena za pomoci biopsie tenkou jehlou (FNAB). Magnetická rezonance (MRI) se ukázala být v diagnostice Pancoastova nádoru nadřezena CT vyšetření vzhledem k vyšší rozlišovací schopnosti v oblasti měkkých tkání [109, 159]. Chirurgická léčba Pancoastova

nádoru je indikovaná vždy, existuje-li předpoklad kurativní, tedy kompletní resekce.

Kontraindikací je extenzivní prorůstání nádoru do brachiálního plexu, prorůstání do obratlových těl respektive do foramin intervertebrálních, postižení měkkých tkání krku, žilní obstrukce. Ostatní kontraindikace se shodují s obecnými kontraindikacemi léčby NSCLC. Většina chirurgů, zabývajících se chirurgickou léčbou Pancoastova nádoru, preferuje předoperační vysokodávkovou (6000 cGy) radio-terapii [5, 81, 90]. V této oblasti neexistuje obecně přijatý konsensus. Rovněž nebyl prokázán pozitivní vliv brachyterapie na prognózu onemocnění [54]. Některé studie poukazují na negativní prognostický význam lokální pokročilosti onemocnění (prorůstání do podklíčkové tepny a žily, postižení skeletu žebér nádorovým onemocněním [30]. Rozhodující je však pravděpodobně radikalita operačního zákroku a míra postižení mediastinálních uzlin nádorovým procesem. V Dartvellově souboru [26] přežívá 30 % pacientů 5 let po resekci spojené s náhradou podklíčkových cév PTFE protézou. Resekabilita Pancoastova nádoru se v posledních letech zvýšila v souvislosti se změnami operační taktiky: tradiční zadní tzv. Poulsonův přístup (posterolaterální až k hrudní apertuře paravertebrálně jdoucí torakotomie) byl v mnoha indikacích nahrazen přístupem předním (Masaoka, Dartvelle, Grunenwald) či kombinací obou těchto přístupů [26, 61, 88]. Grunenwald referuje i o rozsáhlých resekcích hrudních obratlů. Dlouhodobé výsledky těchto extrémních operací nejsou známy. Ve shrnutí výsledků chirurgické léčby Pancoastova nádoru [30] představuje pětileté přežití 15-56 % se střední délkou přežití 10-84 měsíců. Z uvedeného vyplývá, že léčba tohoto typu nádoru zdaleka není standardizována, lepší výsledky mají studie s pečlivě selektovanými pacienty ke kurativní chirurgické léčbě. U inoperabilního onemocnění je léčbou volby radioterapie, která má významný paliativní efekt (odstranění bolesti), případně chemoterapie či symptomatická léčba.

Stadium IV (M1)

Reference o chirurgické léčbě nemalobuněčné plicní rakoviny se vzdálenými metastázami jsou jen ojedinělé. Při nálezů *solitární mozkové metastázy* lze indikovat chirurgické odstranění metastázy s následnou chirurgickou resekci primárního plicního (nemalobuněčného) tumoru. Alternativou může být stereotaktická radiochirurgie [72]. Burt udává u pacientů po kraniotomické metastazektomii a radikální chirurgické resekcii střední délku přežití 21 měsíců a významné prodloužení života ve srovnání se skupinou pacientů léčenou bez chirurgické intervence. Shahidi [122] cituje z literatury 16 případů, kdy pacienti léčení výše zmíněným způsobem přežívají 10 a více let od operací. Chirurgická léčba mozkových metastáz je vyhrazena především pro solitární mozkovou metastázu plicního nádoru, která se však vyskytuje méně než ve 30 % všech mozkových metastáz NSCLC.

Solitární metastáza nadledviny se rovněž vyskytuje velmi vzácně. Metastázy v nadledvinách bývají často projevem difusního metastatického onemocnění. Nicméně v selektovaných případech lze docílit po radikální chirurgické léčbě metastázy a primárního tumoru pětiletého přežívání až u 24 % procent pacientů [71, 108]. Chirurgická léčba může být přínosem i pro omezenou skupinu pacientů s intrapulmonálními metastázami NSCLC [96]. Chirurgické řešení metastáz NSCLC do ostatních orgánů (slezina, játra) se v ojedinělých studiích neukázalo být přínosem [123]. Ukazatelem pro další strategii v léčbě pacientů se solitárně metastatickou nemalobuněčnou plicní rakovinou může být probíhající studie Ginsbergova (MSKCC-92090, NCI-V92-0129), zkoumající kombinaci neoadjuvantní chemoterapie (CDDP, MITO, VBL) a chirurgické resekcí léčby.

Synchronní nemalobuněčné plicní nádory

Tedy dva nádory s různou histologií a s úplnou vzájemnou separací. Indikace chirurgického výkonu jsou v těchto přípa-

dech identické s indikacemi solitárního plicního nádoru, je-li možná kurativní kompletní resekce a dovoluje-li operaci interní stav a parametry plicních funkcí pacienta. Resekci nádorů v různých plicních křídlech je možné realizovat v jedné době (sternotomie, transversální příčná torakotomie), nebo postupně dle indikace operátora. Výsledky těchto operací pak závisí na pokročilosti jednotlivých nádorů, kompletní resekce však zajišťuje lepší prognózu pro pacienty ve srovnání se standardní terapií. Kompletní resekce ve stadiu IIIa a vyšším je však diskutabilní, proto i zde pravděpodobně nalezneme svoje uplatnění neoadjuvantní indukční chemo(radio)terapie [106].

Strategie chirurgického výkonu a perioperační péče

Volba přístupu do dutiny hrudní je dána zkušeností operátora a tradicí chirurgického pracoviště. Posterolaterální či laterální torakotomie je standardem na většině pracovišť. Někteří chirurgové preferují anterolaterální torakotomii či sternotomii. V posledních letech je kladen zvýšený nárok na minimální traumatizaci tkání při operaci. Proto mnoho chirurgů využívá „svaly šetřící“ (axilární, vertikální) torakotomii. Při operaci pokročilého plicního karcinomu je však důležitý dostatečně široký přístup ke strukturám plic a mediastinu, kterého lze nejlépe docílit tradiční posterolaterální či laterální torakotomii [123]. Hlavním atributem chirurgické léčby plicního karcinomu je radikalita chirurgického výkonu. Inkompletní resekce - až na ojedinělé, přesně definované situace (minimální mikroskopické projevy nádoru v pahýlu bronchu = R1) nepřináší pacientům ve srovnání s nechirurgickou léčbou žádný prospěch, naopak, zhoršuje kvalitu života [110, 134]. Současným trendem je snaha docílit radikálního výkonu při zachování maxima funkčního plicního parenchymu. Proto lze zaznamenat úbytek radikálních pneumonektomií ve prospěch lobektomií, které jsou zatíženy významně menším počtem závažných pooperačních komplikací [14, 102]. Na druhou stranu u tumorů překračujících fissury plicních laloků, při masivním postižení uzlin interlobárních či mediastinálních, při prorůstání nádoru do cévních struktur, perikardu, hlavního bronchu je pneumonektomie vhodným řešením. Rozhodnutí o charakteru resekce závisí vždy na hodnocení nálezů operátorem během operace. Tam kde plicní funkce pacienta pneumonektomií neumožňují, lze v určitých případech (nádory horního laloku s prorůstáním do spojitelného bronchu) indikovat tzv. „rukávovou“ (sleeve) resekci. Podobně lze resekovat rovněž plicní arterii (double sleeve), dlouhodobé výsledky jsou poněkud horší. Resekce velkých cév [27, 45, 87], rukávová pneumonektomie (sleeve pneumonectomy) při nádorovém postižení větvení průdušnice jsou výkony velmi náročné. Ve špičkových centrech bylo však dosaženo výsledků, které dávají ve vybraných případech oprávnění k užití takového typu chirurgického zákroku [157, 158].

Velmi důležitou součástí operačního výkonu je radikální lymfadenektomie. Tento zákrok by měl být standardní součástí jakékoliv resekce pro plicní karcinom, včetně stadia Ia. Uzliny odstraněné při operaci by měly být označeny dle Narukeho resp. UICC lymfatické mapy [95, 97]. Charakter postižení uzlin (extra či intrakapsulární), množství okrsků zachvácených nádorem či přesná lokalizace postižených okrsků jsou důležitými prognostickými ukazateli, které mohou mít významné implikace pro další léčbu [20, 32, 57]. U minimálního nádorového postižení uzlin je lymfadenektomie kurativním léčebným výkonem, umožňující v této skupině pacientů až 30% přežití v pěti letech [146]. Charakter tohoto výkonu (odstranění jednotlivých uzlin či kompletní disekce mediastina) je stále diskutován. Superradikální disekce některých japonských chirurgů se však nerozšířily a zdá se, že i sami autoři (Naruke) od nich v poslední době ustupují. Výhodné je peroperační stanovení histologie makroskopicky suspektních nádorově změněných uzlin či tkání [48].

V současnosti není jednoznačně vymezeno postavení torakoskopické resp. videotorakoskopicky asistované hrudní chi-

urgie (VATS) v resekční léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu. Aplikace VATS je vymezena pro léčbu časných forem NSCLC v rámci klinických studií na specializovaných pracovištích, včetně VATS mediastinální lymfadenektomie [89]. Větší význam videoasistované plicní chirurgie v terapii pokročilejších stadií NSCLC nelze ani v budoucnosti předpokládat.

Extensivní plicní chirurgie u pacientů s pokročilou plicní rakovinou, po eventuelní chemoterapii či kombinované indukční léčbě (s vyšším rizikem edému plic, vzniku ARDS, případně respiračního selhání po operaci), klade vysoké nároky na vedení celkové anestezie jakožto i na pooperační péči. Šetrně vedená anestezie a ventilace jedné plíce při operaci dnes dovolují radikální chirurgický výkon i u osmdesátníků s akceptovatelnou pooperační mortalitou [16, 101]. Důležitá je léčba bolesti, jako prevence respiračních komplikací. S úspěchem jsou aplikovány metody epidurální, interpleurální či subpleurální aplikace analgetik, u rozsáhlých operačních výkonů se dobře osvědčuje pacientem kontrolovaná nitrožilní analgezie (PCA).

Současné trendy v multimodalitní léčbě pokročilé nemalobuněčné plicní rakoviny v České republice

V důsledku absence databáze pacientů s uvedeným typem onemocnění lze současnou situaci v ČR jen odhadovat. Na základě literárních údajů lze říci, že celosvětový trend k agresivnějším léčebným postupům resp. kombinovaná léčba pacientů ve stadiu onemocnění IIIa případně vyšším se uplatňuje v současnosti i u nás [41, 105, 133, 143, 144]. Podíl chirurgické léčby na celkovém počtu pacientů s nově diagnostikovanou plicní rakovinou však zůstává zatím velmi nízký – 11–12 % [126], zatímco ve vyspělém západním světě se pohybuje někde mezi 20 a 30 %. Domníváme se, že se na tomto rozdílu budou významně podílet rovněž pacienti ve vyšších stadiích onemocnění.

K zahájení kombinované léčby pokročilého nemalobuněčného plicního karcinomu je zapotřebí mít k dispozici exaktní data o stadiu a charakteru nádorového onemocnění, tedy kvalitní staging. Domníváme se, že v tomto bodu existují značné rezervy. Obecně rozšířená víra ve specifitu a senzitivitu CT vyšetření se v praxi nepotvrzuje. Samotná velikost uzlin není spolehlivým kritériem jejich biologických vlastností [4]. Setkáváme se ovšem i s nálezy, kdy není hodnocena vůbec. Rovněž při špatném rozlišení struktur mediastina, či u centrálních tumorů by mělo být rutinním CT vyšetření s podáním iv. kontrastu, což však, pravděpodobně i z ekonomických důvodů, není zdaleka pravidlem. Konečně kvalita CT přístrojů vesměs nedosahuje v současnosti evropských standardů. Spirální CT je v našich poměrech zatím spíše exkluzivitou.

Z nepřesností v předoperačním „obrazovacím stagingu“ pak ovšem dochází k závažným implikacím pro vlastní léčbu pacientů. Je zde skupina pacientů s peroperačně odhalenými nádorově změněnými mediastinálními uzlinami, kteří by pravděpodobně mohli profitovat z předoperační neoadjuvantní léčby, přinejmenším ve větší míře resekability. Nepochybně existuje i druhá skupina pacientů se zánětlivě zvětšenými mediastinálními uzlinami, případně zánětlivým lemem kolem vlastního tumoru, u kterých je na základě CT vyšetření chirurgická léčba buď kontraindikována (plicní resekce by v takovém případě mohla být kurativní léčbou), případně jsou k chirurgické resekci odesláni až po absolvování neoadjuvantní chemoterapie – jejíž účinnost tak může být falešně nadhodnocena. Invazivní chirurgické metody stagingu, které byly v minulosti na některých tuzemských pracovištích poměrně široce aplikovány [64, 145], byly s nástupem CT vesměs opuštěny. Toho času, dle vědomostí autorů, je mediastinoskopie případně jiné metody chirurgického stagingu používaná na našich chirurgických pracovištích jen výběrově [22]. Neoadjuvantní chemoterapie či jiné léčebné modalitity jsou mnohdy aplikovány bez histologického potvrzení „N2“ případně „N3“ nemoci. Chirurg se s pacientem stíženým pokročilým NSCLC

setkává v lepším případě po několika cyklech indukční léčby, v horším případě vůbec ne. Lepší situace je pravděpodobně na Slovensku [65], ale i v dalších sousedních zemích.

O radikalitě resekčních operací, mediastinální lymfadenektomie, resp. kvalitě chirurgické léčby plicního karcinomu v domácích podmínkách momentálně rovněž neexistují validní údaje. Výsledky uveřejněných studií [40, 82] se neodlišují od evropských.

Závěr

Smyslem našeho přehledu bylo upozornit na současné možnosti léčby pokročilé nemalobuněčné plicní rakoviny zahrnující chirurgickou resekci. Přestože vliv těchto postupů na celkovou délku přežití pacientů je pravděpodobně jen mírný a není zatím statisticky prokázán na velkých souborech, může být (vzhledem k epidemiologické závažnosti NSCLC) společensky velmi významný.

Léčba plicního karcinomu je problematikou multidisciplinární a mezioborová spolupráce je zde stejně významná, jako například v léčbě karcinomu prsu. Tento stav však není u nás všude samozřejmostí, a přimlouvali bychom se za větší vliv chirurgů již v průběhu vlastního diagnostického procesu resp. v rozhodování o vhodnosti příslušného léčebného algoritmu. Rovněž větší návaznost radiologie na ostatní obory podílející se na diagnostice a léčbě NSCLC by jistě vedla ke zkvalitnění diagnostiky. Týmová spolupráce má v konečném důsledku výrazný vliv na výsledky léčby [74]. Pro hodnocení efektivity terapie je nezbytný kvalitní staging nádorového onemocnění. Současnou praxi považujeme za nedostatečnou, zvláště v léčbě pokročilejších stadií NSCLC. Multimodalitní léčba je pro pacienty s pokročilým plicním nádorem velmi náročná a zatěžující a tudíž musí být zdůvodněna adekvátním zhodnocením validních výsledků. Významným faktorem je i ekonomická náročnost multimodalitní léčby [37]. Větší rozšíření chirurgických a vůbec invazivních (bioptických) metod stagingu považujeme za nutnost. Uvedený postup je navíc zcela ve shodě s existujícími americkými a západoevropskými standardy [99]. Tyto metody byly u nás aplikovány na mnohých pracovištích již v minulosti s dobrými výsledky.

Důležitým úkolem budoucnosti bude vytvoření standardních databází pacientů s plicními nádory [92, 113], jelikož stávající onkologické registry jsou pro analýzu kvality léčby uvedených pacientů nedostačující. Vzhledem k vzestupu kuřáctví v ženské části populace a v mladších věkových skupinách a ku široké reklamní kampani tabákových firem bude u nás problematika pokročilého plicního karcinomu v dalších letech pravděpodobně ještě naléhavější, než dnes [73].

Některé zkratky použité v textu:

- AJCC – American Joint Committee on Cancer
- ALPI – Adjuvant Lung Project Italy
- ANITA – Adjuvant Navelbine International Trial Association
- ATS – American Thoracic Society
- BLT – Big Lung Trial
- CALGB – Cancer and Leukemia Group B
- ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group
- EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer
- ERS – European Thoracic Society
- FNAB – Fine-needle aspiration biopsy
- IALT – International Adjuvant Lung Trial
- INT – Intergroup
- NCI – National Cancer Institute
- MRC – Medical Research Council
- MSKCC – Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
- NSCLC – Non small-cell lung cancer
- RTOG – Radiotherapy Oncology Group
- SWOG – Southwest Oncology Group
- TBNA – Transbronchial needle aspiration
- UICC – Union Internationale Contre le Cancer

Literatura:

1. Ardizoni, A., Bonavia, M., Viale, M., Baldini, E., Mereu, C., Verna, A., Ferrini, S., Cinquegrana, A., Molinari, S., Mariani, G.L., Roest, G.J., Sharenberg, J.H., Palmer, P.A., Rosso, R., Ropolo, F., Raso, C.: Biologic and Clinical effects of Continuous Infusion Interleukin-2 in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer*, 73, 1994, 1353-1360.
2. Ardizoni, A., Salviati, F., Rosso, R., Bruzzi, P., Rubagotti, A., Pennucci, M.C., Mariani, G.L., De Marinis, F., Pallotta, G., Antilli, A., Cruciani, A.M., Rinaldi, M., Tonachella, R., Fioretti, M., Barbera, S., Mantellini, E., Soresi, E., Pastorino, G., Belli, M., Ferrara, G., Venturino, M., Scagliotti, G., Santi, L.: Combination of Chemotherapy and Recombinant Alpha-Interferon in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Multicentric Randomized FONICAP Trial Report. *Cancer*, 72, 1993, 10, 2929-2935.
3. Arriagada, R., Le Chevalier, T., Pignon, J.P., Riviere, A., Monnet, I., Chomy, P., Tuchs, C., Tarayre, M., Ruffie, P.: Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 329, 1993, 25, 1848-1852.
4. Arita, T., Kuramitsu, M., Kawamura, M., Matsumoto, T., Matsunaga, N., Sugi, K., Esato, K.: Bronchogenic Carcinoma: incidence of metastases to normal sized lymph nodes. *Thorax*, 50, 1995, 1267-169.
5. Attar, S., Krasna, M.J., Sonett, J.R., Hankins, J.R., Slawson, R.G., Suter, C.M., McLaughlin, J.S.: Superior Sulcus(Pancoast) Tumor: Experience With 105 Patients. *Ann. Thorac. Surg.*, 66, 1998, 193-198.
6. Bains, M.S.: Surgical Treatment of Lung Cancer. *Chest*, 100, 1991, 826-837.
7. Bollen, E.C.M., Goei, R., Hof-Grootenboer, B.E., Versteeg, C.W.M., Engelsve, H.A., Lamers, R.J.S.: Interobserver Variability and Accuracy of Computed Tomographic Assessment of Nodal Status in Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 58, 1994, 158-162.
8. Bonomi, P.: Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Chest*, 113, 1998, 1, Suppl., 13S-16S.
9. Bonomi, P., Faber, L.P.: Postoperative and Preoperative Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Moffitt Cancer Control*, 4, 1997, 297-306.
10. Bonomi, P.: Review of selected randomized trials in small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 25, 1998, 4, Suppl. 9,70-78.
11. Bonomi, P., Faber, L.P., Recine, D., Lincoln, S.: Carboplatin/Etoposide/Radiation Plus Escalating Doses of Paclitaxel in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: A Preliminary report. *Semin. Oncol.*, 22, 1995, 4, Suppl. 9,42-47.
12. Bonomi, P., Siddiqui, S., Lincoln, S., Sharma, M., Recine, D., Warren, W., Faber, L.P.: Escalating paclitaxel doses combined with carboplatin/etoposide and thoracic radiotherapy as preoperative or definitive treatment for stage III non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 23, 1996, 6, Suppl. 16, 102-107.
13. Bunn, Jr., P.A.: Defining the Role of Paclitaxel in Lung Cancer: Summary of Recent Studies and Implications for Future Directions. *Semin. Oncol.*, 24, Suppl. 12, 1997, S 12-153-S 12-162.
14. Bush, E., Verazin, G., Antkowiak, J.G., Driscoll, D., Takita, H.: Pulmonary Complications in Patients Undergoing Thoracotomy for Lung Carcinoma. *Chest*, 105, 1994, 760-766.
15. Cattelan, L., Campodonico, F., Rusca, M., Solli, P., Carbognani, P., Spaggiari, L., Dal Corso, H.M.: CT-guided transthoracic needle biopsy in the diagnosis of chest tumours. *J. Cardiovasc. Surg.*, 38, 1997, 539-542.
16. Ciriaco, P., Zannini, P., Carretta, A., Melloni, G., Chiesa, G., Canneto, B., Puglisi, A.: Surgical Treatment of Non-Small Lung Cancer in Patients 70 Years of Age or Older. *Int. Surg.*, 83, 1998, 4-7.
17. Clarke, M.R., Landreneau, R.J., Borochovit, D.: Intraoperative Imprint Cytology for Evaluation of Mediastinal Lymphadenopathy. *Ann. Thorac. Surg.*, 57, 1994, 1206-1210.
18. Cole, H.F., jr., Thomas, J.E., Wilcox, A.B., Halford, III, H.H.: Cerebral Imaging in the Asymptomatic Preoperative Bronchogenic Carcinoma Patient: Is It Worthwhile? *Ann. Thorac. Surg.*, 57, 1994, 838-840.
19. Colice, G.L.: Chest CT for Known or Suspected Lung Cancer. *Chest*, 106, 1994, 1538-1550.
20. Conill, C., Astudillo, J., Verger, E.: Prognostic significance of Metastases to Mediastinal Lymph Node Levels in Resected Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer*, 72, 1993, 1199-1202.
21. Crino, L., Scagliotti, G., Marangolo, M., Figoli, F., Clerici, M., De Marinis, F., Salviati, F., Cruciani, G., Dogliotti, L., Pucci, F., Paccagnella, A., Adamo, V., Altavilla, G., Inconorato, P., Trippetti, M., Mosconi, A.M., Santucci, A., Sorbolini, S., Oliva, C., Tonato, C.: Cisplatin-gemcitabine combination in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J. Clin. Oncol.*, 15, 1997, 1, 297-303.
22. Čermák, J., Fiala, P., Hytych, V.: Význam a úskalí mediastinoskopie při „staging“ nemalobuněčné plicní rakoviny. *Stud. pneumol. Phtiseol.*, 54, 1994, 2, 92-94.
23. Dales, R.E., Stark, R.M., Raman, S.: Computed Tomography to Stage Lung Cancer. Approaching a Controversy Using Meta-analysis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 141, 1990, 1096-1101.
24. Daly, B.D.T., Mueller, J.D., Faling, L.J., Diehl, J.T., Bankoff, M.S., Karp, D.D., Rand, W.M.: N2 lung cancer: Outcome in patients with false-negative computed tomographic scans of the chest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 105, 1993, 904-911.
25. Dancy, J., Le Chevalier, T.: Non-small Cell Lung Cancer: An Overview of Current Management. *Eur. J. Cancer*, 33, 1997, Suppl. 1, S2-S7.
26. Darteville, P.G., Chapelier, A.R., Macchiarini, P., Lenot, B., Cerrina, J., Ladurie, F., Le Roy, Parquin, F.J.F., Lafont, D.: Anterior transcervical-thoracic approach for radical resection of lung tumors invading the thoracic inlet. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 105, 1993, 1025-1034.
27. Darteville, P.G., Chapelier, A.R., Pastorino, U., Corbi, P., Lenot, B., Cerrina, J., Bavoux, E.A., Verley, J.M., Neveux, J.Y.: Long-term follow-up after prosthetic replacement of the superior vena cava combined with resection of mediastinal-pulmonary malignant tumors. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 102, 1991, 259-265.
28. De Giacomo, T., Rendina, E.A., Venuta, F., Della Rocca, G., Ricci, C.: Thoracoscopic Staging of IIIB Non-Small Cell Lung Cancer Before Neoadjuvant Therapy. *Ann. Thorac. Surg.*, 64, 1997, 1409-1411.
29. De Leyn, P., Schoonooghe, P., Deneffe, G., Van Raemdonck, D., Coosemans, W., Vansteenkiste, J., Lerut, T.: Surgery for non-small cell lung cancer with unsuspected metastasis to ipsilateral mediastinal or subcarinal nodes (N2 disease). *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.*, 1996, 10, 649-655.
30. Dettlerbeck, F.C.: Pancoast (Superior Sulcus) Tumors. *Ann. Thorac. Surg.*, 63, 1997, 1810-1818.
31. Dettlerbeck, F.C., Socinski, M.A.: IIB or not IIB: The Current Question in Staging Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*, 112, 1997, 229-234.
32. Dienemann, H., Hoffmann, H., Koebe, H.-G.: Technik und Rationale der Lymphknotenresektion bei Bronchial-carcinom. *Chirurg*, 69, 1998, 412-417.
33. Duhaylongsod, F.G., Lowe, V.J., Patz, Jr., E.F., Vughn, A.L., Coleman, R.E., Wolfe, W.G.: Lung Tumor Growth Correlates With Glucose Metabolism Measured by Fluoride-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Ann. Thorac. Surg.*, 60, 1995, 1348-1352.
34. Eberhardt, W.: Neoadjuvante Chemotherapie und Chemoradio-therapie in den lokal-fortgeschrittenen Stadien IIIA und IIIB des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (Essener Konzept). *Praxis*, 86, 1997, 1647-1653.
35. Einhorn, L.H.: Neoadjuvant an Adjuvant Trials in Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 65, 1998, 208-211.
36. Elias, A.D., Skarin, A.T., Leong, T., Mentzer, S., Strauss, G., Lynch, T., Shulman, L., Jacobs, C., Abner, A., Baldini, E.H., Frei, E., 3rd, Sugarbaker, D.J.: Neoadjuvant therapy for surgically resectable IIIa N2 non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*, 17, 1997, 1, 147-161.
37. Evans, W.K., Will, B.P., Berthelot, J.-M., Earle, C.C.: Cost of Combined Modality Interventions for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.*, 15, 1997, 3038-3048.
38. Fanta, J.: Chirurgická léčba nemalobuněčného karcinomu plic, Endoskopie, 6, 1997, 3-4.
39. Ferrigno, D., Buccheri, G.: Cranial Computed Tomography as a Part of the Initial Staging Procedures for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Chest*, 106, 1994, 1025-1029.
40. Fiala, P., Čermák, J., Kubík, A.: Výsledky resekční léčby nemalobuněčného bronchogenního karcinomu ve stadiu IIIa/N2. *Rozhl. Chir.*, 76, 1997, 2, 80-84.
41. Fiala, P., Novák, K., Hytych, V., Moučková, M.: Rozšířená plicní resekce pro nemalobuněčný typ plicní rakoviny. *Rozhl. Chir.*, 71, 1992, 3, 142-147.
42. Finkelstein, E.I., Urschel, J.D., Takita, H.: Neoadjuvant Chemotherapy for Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 16, 1997, 4, 437-439.
43. Frei III, E.: Non-Small Cell Lung Cancer Novel Treatment Strategies. *Chest*, 112, 1997, 266S-268S.
44. Fujimori, K., Yokoyama, A., Kurita, Y., Terashima, M.: A Pilot phase 2 Study of Surgical Treatment After Induction Chemotherapy for Resectable Stage I to IIIA Small Cell Lung Cancer. *Chest*, 111, 1997, 1089-1093.
45. Fukuse, T., Wada, H., Hitomi, S.: Extended operation for non-small cell lung cancer invading great vessels and left atrium. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.*, 11, 1997, 664-669.
46. Furrer, M., Striffeler, H., Ris, H.B.: Invasive Diagnostik bei mediastinalen Raumforderungen. Zur Differential-indikation zwischen cervicalen Mediastinoskopie, parasternaler Mediastinotomie und Video-Thoracoskopie. *Chirurg*, 66, 1995, 1203-1209.
47. Gdeedo, A., Van Schil, P., Corthouts, B., Van Mieghem, F., Van Meerbeek, J., Van Marck, E.: Comparison of imaging TNM (iTNM) and pathological TNM (pTNM) in staging of bronchogenic carcinoma. *Eur. J. of Cardio-thoracic Surg.*, 12, 1997, 224-227.
48. Gephardt, G.N., Rice, T.W.: Utility of frozen section evaluation of lymph nodes in the staging of bronchogenic carcinoma at mediastinoscopy and thoracotomy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 100, 1990, 853-859.
49. Giaccone, G., Manegold, C., Rosell, R., Gatzemeier, U., Quoix, E.: An update on European randomized studies in non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 25, 1998, 4, Suppl. 9, 11-17.
50. Giaccone, G., van Meerbeek, J.: Clinical trials in lung cancer. *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 6, 1997, 12, 1939-1950.
51. Giaccone, G., Splinter, T.A., Debruyne, C., Kho, G.S., Lianes, P., van Zandwijk, N., Pennucci, M.C., Scagliotti, G., van Meerbeek, J., van Hoesel, Q., Curran, D., Sahnoud, T., Postmus, P.E.: Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.*, 16, 1998, 6, 2133-2141.
52. Ginsberg, R.J.: Lung Cancer With N2 Disease: the Role of Surgery. *ESTS Newsletter*, 1, 1995, 2, 5-7.
53. Ginsberg, R.J.: The Role of Preoperative Surgical Staging in Left Upper Lobe Tumors. *Ann. Thorac. Surg.*, 57, 1994, 526-527.
54. Ginsberg, R.J., Martini, N., Zaman, M., Armstrong, J.G., Bains, M.S., Burt, M.E., McCormack, P.M., Rusch, V.W., Harrison, L.B.: Influence of Surgical Resection and Brachytherapy in the Management of Superior Sulcus Tumor. *Ann. Thorac. Surg.*, 57, 1994, 1440-1445.
55. Ginsberg, R.J., Rice, T.W., Goldberg, M., Waters, P.F., Schomocker, B.J.: Extended cervical mediastinoscopy. A single procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 94, 1984, 673-678.
56. Goldstraw, P.: The practice of cardiothoracic surgeons in the perioperative staging of non-small cell lung cancer. *Thorax*, 47, 1992, 1-2.
57. Goldstraw, P., Mannam, G.C., Kaplan, D.K., Michail, P.: Surgical management of non-small-cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 107, 1994, 19-28.
58. Gossot, D., Toledo, L., Fritsch, S., Celier, M.: Mediastinoscopy vs thoracoscopy for mediastinal biopsy. Results of a prospective nonrandomized study. *Chest*, 110, 1996, 5, 1328-1331.
59. Granone, P., Margaritora S., Cesari, A., Bonatti, P., Galetta, D., Picciocchi, A.: Concurrent radio-chemotherapy in N2 non small cell lung cancer: interim analysis. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.*, 12, 1997, 366-367.
60. Green, M.R., Barkley, J.E.: Intensity of neoadjuvant therapy in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 17, 1997, Suppl. 1, S111-S119.
61. Grunenwald, D., Spaggiari, L.: Transmanubrial Osteomuscular Sparing Approach for Apical Chest Tumors. *Ann. Thorac. Surg.*, 63, 1997, 563-566.

62. Gupta, N., Harmindar G., Graeber, G., Bishop, H., Hurst, J., Stephens, T.: Dynamic Positron Emission Tomography With F-18 Fluorodeoxyglucose Imaging on Differentiation of Benign From Malignant Lung/Mediastinal Lesions. *Chest*, 114, 1998, 4, 1105-1111.
63. Hainsworth, J.D., Urba, W.J., Hon, J.K., Thompson, K.A., Stagg, M.P., Hopkins, L.G., Thomas, M., Greco, F.A.: One-hour Paclitaxel Plus Carboplatin in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer: Results of a Multicentre, Phase II Trial. *Eur. J. Cancer*, 34, 1998, 5, 654-658.
64. Hájek, M.: Chirurgické metody v diagnostice bronchogenního karcinomu. *Rozhl. Chir.*, 58, 1979, 11, 748-750.
65. Hamžik, J., Láska M.: Úloha invazivního stagingu mediastína pri posudzovaní resekability primárných zhubných nádorov pľúc. *Klinická onkologie*, 2, 1995, 52-54.
66. Holmes, E.C.: Postoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *Chest*, 103, 1993, 1, Suppl., 30S-34S.
67. Janssen-Heijnen, M.L.G., Gatta, G., Forman, D., Capocaccia, R., Coebergh, J.W.W. and the EUROCARE Working Group: Variation in Survival of Patients with Lung Cancer in Europe, 1985-1989. *Eur. J. of Cancer*, 34, 1998, 14, 2191-2196.
68. Jahangiri, M., Taggart, D.P., Goldstraw, P.: Role of Mediastinoscopy in Superior Vena Cava Obstruction. *Cancer*, 71, 1993, 3006-3008.
69. Kennedy, B.J.: The Snail's Pace of Lung Carcinoma Chemotherapy. *Cancer*, 82, 1998, 3, 801-803.
70. Kirsch, M.M., Sloan, H.: Mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma: influence of postoperative irradiation cell type and location. *Ann. Thorac. Surg.*, 33, 1985, 459-463.
71. Kim, S.H., Brennan, M.F., Russo, P., Burt, M.E., Coit, D.G.: The Role of Surgery in the Treatment of Clinically Isolated Adrenal Metastasis. *Cancer*, 82, 1998, 389-394.
72. Kim, Y.S., Kondziolka, D., Flickinger, J.C., Lunsford, L.D.: Stereotactic Radiosurgery for Patients with Non-small Cell Lung Carcinoma Metastatic to the Brain. *Cancer*, 80, 1997, 2075-2083.
73. Kubík, A., Reissigová, J.: Prognóza vývoje úmrtnosti na plicní rakovinu v České republice a některých sousedních zemích. *Stud. Pneumol. Phitiseol.*, 57, 1997, 1, 3-6.
74. Laroche, C., Wells, F., Coulden, R., Stewart, S., Goddard, M., Lowry, E., Price, A., Gilligan, D.: Improving surgical resection rate in lung cancer. *Thorax*, 53, 1998, 445-449.
75. Le Chevalier, T., Arriagada, R., Quoix, E., Ruffie, P., Martin, M., Tarayre, M., Lacombe-Terrier, M.J., Douillard, J.Y., Laplanche, A.: Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J. Natl. Cancer Inst.*, 83, 1991, 6, 417-423.
76. Le Chevalier, T., Brisgand, D., Douillard, J.Y., Pujol, J.L., Alberola, V., Monnier, A., Riviere, A., Lianes, P., Chomy, P., Cigolari, S.: Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J. Clin. Oncol.*, 12, 1994, 2, 360-367.
77. Le Chevalier, T.: Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 25, 1998, 4, Suppl. 9, 62-65.
78. Lilienbaum, R.C., Langenberg, P., Dickersin, K.: Single Agent versus Combination Chemotherapy in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Carcinoma. *Cancer*, 82, 1998, 116-126.
79. Lokich, J., Anderson, N., Moore, C., Bern, M., Coco, F., Sonneborn, H., Dow, E., Strong, D.: Paclitaxel, Cisplatin and Etoposide Combination Chemotherapy: a Comparison of Dose Intensity in Two Multifractionated Dose Schemas. *Eur. J. Cancer*, 34, 1998, 5, 664-667.
80. Lowe, V.J., Naunheim, K.S.: Current role of positron emission tomography in thoracic oncology. *Thorax*, 53, 1998, 703-712.
81. Maggi, G., Casadio, C., Pischedda, F., Giobbe, R., Cianci, R., Ruffini, E., Molinatti, M., Mancuso, M.: Combined Radiosurgical Treatment of Pancoast Tumor. *Ann. Thorac. Surg.*, 57, 1994, 198-202.
82. Marel, M., Melinová, L., Štastný, B., Skácel, Z., Čermák, S., Demeš, R., Schützner J.: The results of surgical treatment of non-small cell lung cancer at the Pneumological Clinic in Prague, Czech Republic 1985-1990. *Lung Cancer*, 11, 1994, 293-298.
83. Macchiarini, P., Chapelier, A., Monnet, I., Vannetzel, J.-M., Rebeschung, J.-L., Cerrina, J., Parquin, F., Ladurie, F.L.R., Lenot, B., Dartevelle, P.G.: Extended Operations After Induction Therapy for Stage IIIB (T4) Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 57, 1994, 966-973.
84. Mackenzie, J.W., Noshier, J.L.: Invasive diagnostic procedures, in: *General Thoracic Surgery*, Edit.: Thomas W. Shields, Williams & Wilkins, 1994, 263-278.
85. Martini, N., Ginsberg, R.J.: Surgical approach to non-small cell lung cancer stage IIIa. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.*, 6, 1990, 1121.
86. Martini, N., Kris, M.G., Gralla, R.J., Bains, M.S., McCormack, P.M., Kaiser, L.R., Burt, M.E., Zaman, M.B.: The Effects of Preoperative Chemotherapy on the Resectability on Non-Small Cell Lung Carcinoma with Mediastinal Lymph Node Metastases (N2 M0). *Ann. Thorac. Surg.*, 45, 1988, 370-379.
87. Martini, N., Yellin, A., Ginsberg, R.J., Bains, M.S., Burt, M.E., McCormack, P.M., Rusch, V.W.: Management of Non-Small Cell Lung Cancer With Direct Mediastinal Involvement. *Ann. Thorac. Surg.*, 58, 1994, 1447-1451.
88. Masaoka, A., Yutaka, I., Yasumitsu, T.: Anterior approach for tumor of the superior sulcus. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 78, 1979, 413-415.
89. McKenna, R., Jr., VATS lobectomy with mediastinal lymph node sampling or dissection. *Chest. Surg. Clin. N. Am.*, 5, 1995, 223-32.
90. Muscolino, G., Valente, M., Andeani, S.: Pancoast tumours: clinical assesment and long term results of combined radiosurgical treatment. *Thorax*, 52, 1997, 284-286.
91. McNeil, T. M., Chamberlain, J. M.: Diagnostic Anterior Mediastinotomy. *Ann. Thorac. Surg.*, 2, 1966, 4, 532-539.
92. Miller, A.B., Hoogstraten, B., Staquet, M., Winkler, A.: Reporting Results of Cancer Treatment. *Cancer*, 47, 1981, 207-214.
93. Miller, D.L., McManus, K.G., Allen, M.S., Ilstrup, D.M., Deschamps, C., Trastek, V.F., Daly, R.C., Pairolero, P.C.: Results of Surgical Resection in Patients With N2 Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 57, 1994, 1095-1101.
94. Mountain, C.F.: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*, 111, 1997, 1710-1717.
95. Mountain, C.F., Dresler, C.M.: Regional Lymph Node Classification for Lung Cancer Staging. *Chest*, 111, 1997, 1718-1723.
96. Nakajima, J., Furuse, A., Oka, T., Kohno, T., Ohtsuka, T.: Excellent Survival in a Subgroup of Patients With Intrapulmonary Metastasis of Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 61, 1996, 158-163.
97. Naruke, T., Suemasu, K., Ishikawa, S.: Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 76, 1978, 832.
98. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br. Med. J.*, 311, 1995, 899-909.
99. Official Statement of The American Thoracic Society and the European Respiratory Society adopted by the ATS Board of Directors, March 1997 and by the ERS Executive Committee, April 1997 and Endorsed by the American College of Chest Physicians Board of Regents: Pretreatment Evaluation of Non-Small-cell Lung Cancer. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 156, 1997, 320-332.
100. Olsen, P.S., Stentoft, P., Ellefsen, B., Petterson, G.: Re-mediastinoscopy in the assesment of resectability of lung cancer. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.*, 11, 1997, 661-663.
101. Osaki, T., Shirakusa, T., Kodate, M., Nakanishi, R., Mitsudomi, T., Ueda, H.: Surgical Treatment of Lung Cancer in the Octogenarian. *Ann. Thorac. Surg.*, 57, 1994, 188-193.
102. Parquin, F., Marchal, M., Mehiri, S., Hervé, P., Lescot, B.: Post-pneumonectomy pulmonary edema: analysis and risk factors. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.*, 10, 1996, 929-933.
103. Pass, H.I., Pogrebniak, H.W., Steinberg, S.M., Mulshine, J., Minna, J.: Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann. Thorac. Surg.*, 53, 1992, 6, 992-998.
104. Pauwels, M., Van Schil, P., De Backer, W., Van den Brande, F., Eyskens, E.: Repeat mediastinoscopy in the staging of lung cancer. *Eur. J. of Cardio-Thor. Surg.*, 14, 1998, 271-273.
105. Pešek, M., Brůha, F., Novák, K., Mukenšnábl, P.: Indukční Předoperační chemoterapie plicní rakoviny. *Prakt. Lék.*, 78, 1998, 5, 253-255.
106. Pommier, R.F., Vetto, J.T., Lee, J.T., Johnston, K.M.: Synchronous Non-Small Cell Lung Cancers. *Am. J. Surg.*, 171, 1996, 521-524.
107. Porte, H., Roumilhac, D., Eraldi, L., Cordonnier, C., Puech, P., Wurtz, A.: The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.*, 13, 1998, 196-199.
108. Porte, H.L., Roumilhac, D., Graziana, J.-P., Eraldi, L., Cordonier, C., Puech, P., Wurtz, A.J.: Adrenalectomy for a Solitary Adrenal Metastasis From Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 65, 1998, 331-335.
109. Pugatch, D.R.: Radiologic Evaluation on Chest Malignancies. *Chest*, 107, 1995, 294S-297S.
110. Ratto, G.B., Fabiano, R.F., Motta, G.: Effects of exploratory thoracotomy or incomplete resection on the outcome of patients with stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 4, 1988, Suppl., A97.
111. Rendina, E.A., Venuta, F., De Giacomo, T., Ciriaco, P.P., Pescarmona, E.O., Franconi, F., Pulsoni, A., Malagnino, F., Ricci, C.: Comparative Merits of Thoracoscopy, Mediastinoscopy, and Mediastinotomy for Mediastinal Biopsy. *Ann. Thorac. Surg.*, 57, 1994, 992-995.
112. Rice, T.W., Adelstein, D.J., Ciezki, J.P., Becker, M.E., Rybicki, L.A., Farver, C.F., Larto, M.A., Blackstone, E.H.: Short-course induction chemoradiotherapy with paclitaxel for stage III non-small-cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 66, 1998, 6, 1909-1914.
113. Rocmans, P., Emami, B., Pacagnella, A., Holsti, L., Monteau, M., Helle, P., Comis, R., Schaake, C.: Quality control in NSCLC treatment: a consensus report. *Lung Cancer*, 7, 1991, 19-20.
114. Rosell, R., Gomes-Codina, J., Camps, C., Maestre, J., Padille, J., Canto, A., Mate, J.L., Li, S., Roig, J., Olazábal, A., Canelo, M., Ariza, A., Skácel, Z., Morera-Prat, J., Abad, A.: 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, 3, 153-158.
115. Roth, J.A., Fosella, F., Komaki, R., Ryan, M.B., Putnam, J.B. jr., Lee, J.S., Dhingra, H., De Caro, L., Chasen, M., McGavran, M., Atkinson, E.N., Hong, W.K.: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIa non-small cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 86, 1994, 9, 673-680.
116. Roviario, G., Rebuffat, C., Varoli, F., Vergani, C., Maciocco, M., Scalambra, S.M.: Videothoroscopic Excision of Mediastinal Masses: Indications and Technique. *Ann. Thorac. Surg.*, 58, 1994, 1679-1684.
117. Roviario, G., Varoli, F., Rebuffat, C., Vergani, C., Maciocco, M., Scalambra, S.M., Sonnino, D., Gozi, G.: Videothoroscopic Staging and Treatment of Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 59, 1995, 971-974.
118. Rusch, V.W., Feins, R.H., for the Thoracic Intergroup: Summary Of Current Cooperative Group Clinical Trials in Thoracic Malignancies. *Ann. Thorac. Surg.*, 57, 1994, 102-106.
119. Rusch, V.W., Albain, K.S., Crowley, J.J., Rice, T.W., Lochyna, V., McKenna, R., Jr., Stelzer, K., Livingston, R.B. and the Southwest Oncology Group: Neoadjuvant Therapy: A Novel and Effective Treatment for Stage IIIB Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 58, 1994, 290-295.
120. Sawyer, T.E., Bonner, J.A., Gould, P.M., Foote, R.L., Deschamps, C., Trastek, V.F., Pairolero, P.C., Allen, M.S., Shaw, E.G., Marks, R.S., Frytak, S., Lange, C.M., Hongzhe, Li.: The Impact of Surgical Adjuvant Thoracic Radiation Therapy for Patients with Non-small Cell Lung Carcinoma with Ipsilateral Mediastinal Lymph Node Involvement. *Cancer*, 80, 1997, 1399-1408.
121. Sawyer, T.E., Bonner, J.A., Gould, P.M., Foote, R.L., Deschamps, C., Trastek, V.F., Pairolero, P.C., Allen, M.S., Lange, C.M., Hongzhe, Li.: Effectiveness of Postoperative Irradiation in Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer According to Regression Tree Analyses of Recurrence Risks. *Ann. Thorac. Surg.*, 64, 1997, 1402-1408.
122. Shahidi, H., Kvale, P.A.: Long-term Survival Following Surgical Treatment of Solitary Brain Metastasis in Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*, 109, 1996, 271-276.

123. Shields, T.W.: Surgical treatment of non-small cell bronchial carcinomas. in: General Thoracic Surgery, Edit.: Thomas W. Shields, Williams & Wilkins, 1994, 1159-1187.
124. Schiller, J.H., Storer, B., Dreicer, R., Rosenquist, D., Frontiera, M., Carbone, P.P.: Randomized phase II-III trial of combination beta and gamma Interferons and Etoposide and Cisplatin in inoperable non-small cell cancer of the lung. *J. Natl. Cancer Inst.*, 81, 1989, 1739-1743.
125. Schirren, J., Richter, J., Schneider, P., Vogt-Moykopf, I.: Grundlagen und Ergebnisse der systematischen Lymphknotdissektion beim operierten Bronchialcarcinom. *Chirurg*, 67, 1996, 869-876.
126. Schützner, J., Pařko, P.: Rakovina plic: zlepřila se operabilita a prognóza? Sborník prací 5. české celostátní konference, Beneřov u Prahy, 26.2.1998, v: Chirurg, elektronický řasopis chirurgických oborů.
127. Schwartz, L.H., Ginsberg M.S., Burt, M.E., Brown, K.T., Getrajdman, G.I., Panicek, D.M.: MRI as an alternative to CT-Guided Biopsy of Adrenal Masses in Patients With Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 65, 1998, 193-197.
128. Scott, W.J., Schwabe, J.L., Gupta, N.C., Dewan, N.A., Reeb, S.D., Sugimoto, J.T. and the Members of the PET-Lung Tumor Study Group: Positron Emission Tomography of Lung Tumors and Mediastinal Lymph Nodes Using [18F] Fluorodeoxyglucose. *Ann Thorac. Surg.*, 58, 1994, 698-703.
129. Shepherd, F.A., Cormier, Y., Burkes, R., Evans, W.K., Goss, G., Klimo, P., Feld, R., Taylor : Phase II trial of gemcitabine and weekly cisplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 24, 1997, 3, Suppl. 8, S8-27-S8-30.
130. Shepherd, F.A., Eisenhauer, E.: Ifosfamide and paclitaxel combinations for the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 25, 1998, 1, Suppl. 2, 2-7.
131. Shepherd, F.A., Johnston, M.R., Payne, D., Burkes, R., Deslauriers, J., Cormier, Y., de Bedoya, L.D., Ottaway, J., James, K., Zee, B.: 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*, 78, 1998, 5, 683-685.
132. Shepherd, F.A., Latreille, J., Paul, K., Eisenhauer, E.: Phase I dose-escalation trial of paclitaxel and ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 23, 1996, 6, Suppl. 16, 84-90.
133. Skřičková, J., Vorlíček, J., Adam, Z., Královcová, D., Hejlová, N., Tomiška, M., Špelda, F.: Carboplatina v léčbě nemocných s bronchogením karcinomem. *Klinická Onkologie*, 1, 1995, 16-19.
134. Snijder, R.J., de la Riviere, B.A., Elbers, H.J.J., van den Bosch, J.M.M.: Survival in Resected Stage I Lung Cancer With Residual Tumor at the Bronchial Resection Margin. *Ann. Thorac. Surg.*, 65, 1998, 212-216.
135. Spiro, S.G.: Clinical trials in lung cancer: nihilism versus enthusiasm. *Thorax*, 52, 1997, 598-604.
136. Spiro, S.G., Goldstraw, P.: The staging of lung cancer. *Thorax*, 39, 1984, 401-407.
137. Splinter, A.W.: Paclitaxel and Carboplatin as Neoadjuvant Chemotherapy in Operable (Stage I and II) and Locally Advanced (Stage IIIA-N2) Non-Small Cell Lung Cancer. *Seminars in Oncology*, 23, 1996, 6, Suppl. 16, 59-61.
138. Staples, C.A., Müller, N.L., Miller, R.R., Evans, K.G., Nelems, B.: Mediastinal Nodes in Bronchogenic Carcinoma: Comparison between CT and Mediastinoscopy. *Radiology*, 167, 1988, 367-372.
139. Stephens, R.J., Girling, D.J., Bleehen, N.M., Moghissi, K., Yosef, H.M., Machin, D.: The role of post-operative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1-2, N1-2, M0 disease. *Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Br. J. Cancer*, 74, 1996, 4, 632-639.
140. Stewart, L.A., Pignon, J.P.: Non-Small Cell Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br. Med. J.*, 311, 1995, 899-907.
141. Strauss, G.M., Herndon, J.E., Sherman, D.D., Mathisen, D.J., Carey, R.W., Choi, N.C., Rege, V.B., Modeas, C., Green, M.R.: Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in stage IIIA non-small-cell carcinoma of the lung: report of a Cancer and Leukemia Group B phase II study. *J. Clin. Oncol.*, 10, 1992, 8, 1237-1244.
142. Sweeney, Ch., Sandler, A.: Treatment of Advanced (Stages III and IV) Non-Small-cell Lung Cancer. *Curr. Probl. Cancer*, 3/4, 1998, 87-131.
143. Špásová, I., Havel, L.: Indukční chemoterapie u nemalo-buněčného plicního karcinomu stadia III. *Stud. Pneumol. Phtiseol.*, 57, 1997, 5, 214-217.
144. Špelda, S., Kaplanová, J., Skřičková, J.: Faktory ovlivňující operabilitu nemalobuněčného bronchogenního karcinomu. *Stud. Pneumol. Phtiseol.*, 57, 1997, 5, 203-206.
145. Šťastný, B., Fanta, J., Šámal, J.: Naše dosavadní zkušenosti s mediastinoskopií - mediastinální biopsií podle Carlense. *Rozhl. Chir.*, 49, 1970, 3, 127-131.
146. Tanaka, F., Yanagihara, K., Ohtake, Y., Fukuse, T., Hitomi, S., Wada, H.: Time trends and survival after surgery for p- stage IIIa, pN2 non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur. J. of Cardio-Thor. Surg.*, 12, 1997, 372-379.
147. The Canadian Lung Oncology Group.: Investigation fo Mediastinal Disease in Patients With Apparently Operable Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 60, 1995, 1382-1389.
148. Valk, P.E., Pounds, T.R., Hopkins, D.M.: Staging lung cancer by metabolic PET imaging. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 14, 1995, A 1060.
149. Van Raemdonck, D., Coosemans, W., Verschakelen, J., Lerut, T.: Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.*, 12, 1997, 706-712.
150. Van Raemdonck, D.E., Schneider, A., Ginsberg, R.J.: Surgical Treatment for Higher Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 54, 1992, 999-1013.
151. Vansteenkiste, J., De Leyn, P., Deneffe, G., Menten, J., Lerut, T., Demdts, M., The Leuven Lung Cancer Group.: Present status of induction treatment in stage IIIA-N2 non- small cell lung cancer: a review. *Eur. J. of Cardio thorac. Surg.*, 13, 1998, 1-12.
152. Verschakelen, J.A., De Leyn, P., Bogaert, J., Baert, A.L.: Oncology imaging: nodal spread-intrathoracic nodes. *Eur. Radiol.*, 6, 1996, 251-261.
153. Wahl, R.L., Quint, L.E., Greenough, R.L., Meyer, C.R., White, R.I., Orringer, M.B.: Staging of Mediastinal Non-Small Cell Lung Cancer with FDG PET, CT, and Fusion Images: Preliminary Prospective Evaluation. *Radiology*, 191, 1994, 371-377.
154. Waller, D., Clarke, S., Tsang, G., Rajesh, P.: Is there a role for video-assisted thoracoscopy in the staging of non-small cell lung cancer? *Eur. J. of Cardio-thoracic Surg.*, 12, 1997, 214-217.
155. Wang, K.-P.: Staging of Bronchogenic Carcinoma by Bronchoscopy. *Chest*, 106, 1994, 588-593.
156. Watanabe, Y., Hayashi, Y., Shimizu, J., Oda, M., Iwa, T.: Mediastinal Nodal Involvement and the Prognosis of Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*, 100, 1991, 422-428.
157. Watanabe, Y., Shimizu, J., Oda, M., Hayashi, Y., Watanabe, S., Tatsuzava, Y., Iwa, T., Suzuki, M., Takashima, T.: Aggressive Surgical Intervention in N2 Non-Small Cell Cancer of the Lung. *Ann. Thorac. Surg.*, 51, 1991, 253-261.
158. Watanabe, Y., Shimizu, J., Oda, M., Hayashi, Y., Watanabe, S., Yazaki, U., Iwa, T.: Results in 104 Patients Undergoing Bronchoplastic Preocedures for Bronchial Lesions. *Ann. Thorac. Surg.*, 50, 1990, 607-614.
159. Webb, W.R., Gatsonis, C., Zerhouni, E.A., Heelan, R.T., Glazer, G.M., Francis, I.R., McNeil, B.J.: CT and MR Imaging in Staging Non-Small Cell Bronchogenic Carcinoma: Report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology*, 178, 1991, 705-713.
160. Wozniak, A.J., Crowley, J.J., Balcerzak, S.P., Weiss, G.R., Spiridonidis, C.H., Baker, L.H., Albain, K.S., Kelly, K., Taylor, S.A., Gandara, D.R., Livingston, R.B.: Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.*, 16, 1998, 7, 2459-2465.
161. Yano, T., Fukuyama, Y., Yokoyama, H., Kuninaka, S., Terazaki, Y., Uehara, T., Asoh, H., Ichinose, Y.: Long-term survivors with pN2 non-small cell lung cancer after a complete resection with a systemic mediastinal node dissection. *Eur. J. of Cardio-Thor. Surg.*, 14, 1998, 152-155