

# Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Plzni



Disertační práce

Plzeň 2021

Martin Skála

# Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Plzni

Studijní program: chirurgie

Prognostické markery chirurgické léčby maligních plicních nádorů

Prognostic markers of surgical treatment of malignant lung tumours

Konzultant: MUDr. Vojtěch Kurfirst, Ph.D.

Školitel: doc. MUDr. Josef Vodička, Ph.D.

Plzeň 2021

MUDr. Martin SKÁLA

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Plzni, 11.3.2021

MUDr. Martin Skála

Podpis

## Poděkování

V první řadě bych na tomto místě chtěl poděkovat mojí manželce Adéle a rodičům za nekonečnou podporu v dobrých i zlých časech, které s sebou život chirurga neodmyslitelně přináší.

Velké poděkování bezesporu patří mému školiteli doc. MUDr. J. Vodičkovi, Ph.D. za pomoc při vedení a přípravě experimentu i za podnětné rady při psaní této práce. Za trpělivost a uvedení do problematiky hrudní chirurgie děkuji jak mému školiteli, tak prim. MUDr. V. Špidlenovi. Dále můj dík patří prof. MUDr. V. Třeškovi, DrSc., který mi umožnil postgraduální studium v oboru hrudní chirurgie a prof. MUDr. V. Liškovi, Ph.D. vůbec za uvedení do vědecké práce.

Tato práce by ale nikdy nevznikla bez odběrů krevních vzorků realizovaných sesterským kolektivem Chirurgické kliniky FN Plzeň v čele se staniční sestrou Jaroslavou Cingrošovou. Tyto vzorky byly pak zpracovány a analyzovány na Oddělení imunochemické diagnostiky pod vedením prof. MUDr. O. Topolčana, CSc. Personálu tohoto oddělení také patří mé poděkování.

Dalším, bez koho by tato práce nevznikla, je biostatistik doc. RNDr. L. Pecen, CSc., kterému děkuji za trpělivost při řešení našich požadavků.

# Obsah

Poděkování .....	- 4 -
Obsah .....	- 5 -
Seznam zkratk.....	- 9 -
Abstrakt .....	- 12 -
1 Epidemiologie.....	- 14 -
1.1 Epidemiologie – celosvětový pohled.....	- 14 -
1.2 Epidemiologie v České republice .....	- 15 -
1.3 Přežití pacientů s primárním plicním karcinomem.....	- 18 -
2 Klasifikace .....	- 18 -
2.1 TNM klasifikace .....	- 18 -
2.1.1 Parametr T.....	- 19 -
2.1.2 Parametr N .....	- 20 -
2.1.3 Parametr M.....	- 22 -
2.2 Stadia podle TNM.....	- 23 -
2.3 Histopatologická klasifikace.....	- 23 -
2.3.1 Nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC).....	- 24 -
2.3.2 Malobuněčný plicní karcinom (SCLC).....	- 26 -
3 Klinický obraz.....	- 27 -
3.1 Lokálně pokročilý plicní karcinom.....	- 27 -
3.2 Generalizovaný plicní karcinom.....	- 28 -
3.3 Paraneoplastické příznaky .....	- 28 -
4 Diagnostika .....	- 30 -
4.1 Anamnéza a fyzikální vyšetření.....	- 30 -
4.2 Zobrazovací metody .....	- 30 -
4.2.1 Skiografie a ultrasonografie .....	- 31 -
4.2.2 Výpočetní tomografie – CT .....	- 31 -
4.2.3 Magnetická rezonance .....	- 32 -
4.2.4 Hybridní metody .....	- 32 -
4.3 Bronchologické metody .....	- 33 -
4.3.1 Indikace bronchoskopie .....	- 33 -
4.3.2 Rizika a komplikace bronchoskopie .....	- 33 -
4.3.3 Přehled bronchoskopických metod.....	- 34 -
5 Léčba.....	- 36 -
5.1 Nemalobuněčný plicní karcinom.....	- 36 -

5.1.1	Stadium I a II – časné stadium.....	- 36 -
5.1.2	Stadium III.....	- 36 -
5.1.3	Stadium IV.....	- 37 -
5.1.4	Neoadjuvantní a adjuvantní léčba.....	- 38 -
5.1.5	Primární radioterapie (SABR), pooperační radioterapie a radiofrekvenční ablace.....	- 39 -
5.2	Malobuněčný plicní karcinom.....	- 40 -
5.3	Specifika onkochirurgické léčby.....	- 41 -
5.3.1	Chirurgické přístupy do pleurální dutiny.....	- 41 -
5.3.2	Bronchoplastické a angioplastické operace.....	- 42 -
5.3.3	Mediastinální lymfadenektomie.....	- 43 -
6	Imunochemické markery.....	- 46 -
6.1	CEA – Karcinoembryonální antigen.....	- 47 -
6.2	NSE – Neuron-specifická enolasa.....	- 48 -
6.3	CYFRA 21-1 – Cytokeratin-fragment 19.....	- 49 -
6.4	MonoTotal.....	- 50 -
6.5	pro-GRP – pro-gastrin-releasing peptide.....	- 50 -
6.6	IGF-1 insulin-like growth factor 1.....	- 51 -
6.7	TPS – tissue polypeptide-specific antigen.....	- 52 -
7	Cíle práce.....	- 54 -
8	Metodika.....	- 55 -
8.1	Průběh studie.....	- 55 -
8.2	Zpracování materiálu a dat.....	- 55 -
8.3	Statistické zpracování.....	- 56 -
9	Výsledky.....	- 57 -
9.1	Deskripce souboru.....	- 57 -
9.1.1	Srovnání věku osob mezi skupinami.....	- 59 -
9.1.2	Distribuce pohlaví.....	- 59 -
9.2	Hladina markerů mezi experimentální a kontrolní skupinou.....	- 61 -
9.2.1	Hladina proGRP – experimentální vs. kontrolní skupina.....	- 61 -
9.2.2	Hladina CEA – experimentální vs. kontrolní skupina.....	- 62 -
9.2.3	Hladina NSE – experimentální vs. kontrolní skupina.....	- 62 -
9.2.4	Hladina CYFRA 21-1 – experimentální vs. kontrolní skupina.....	- 63 -
9.2.5	Hladina IGF-1 – experimentální vs. kontrolní skupina.....	- 64 -
9.2.6	Hladina MonoTotal – experimentální vs. kontrolní skupina.....	- 65 -
9.2.7	Hladina TPS – experimentální vs. kontrolní skupina.....	- 65 -
9.3	ROC křivky pro jednotlivé markery.....	- 67 -
9.3.1	ROC křivka proGRP.....	- 67 -
9.3.2	ROC křivka pro CEA.....	- 67 -

9.3.3	ROC křivka pro NSE .....	- 68 -
9.3.4	ROC křivka pro CYFRA 21-1 .....	- 69 -
9.3.5	ROC křivka pro IGF-1 .....	- 70 -
9.3.6	ROC křivka pro MonoTotal.....	- 71 -
9.3.7	ROC křivka pro TPS.....	- 72 -
9.4	ROC křivka – multivariační analýza .....	- 73 -
9.5	Distribuce markerů podle velikosti tumoru – pT (podrobně).....	- 75 -
9.5.1	Hladina proGRP podle velikosti tumoru – pT.....	- 75 -
9.5.2	Hladina CEA podle velikosti tumoru – pT .....	- 76 -
9.5.3	Hladina NSE podle velikosti tumoru - pT .....	- 77 -
9.5.4	Hladina CYFRA 21-1 podle velikosti tumoru – pT.....	- 78 -
9.5.5	Hladina IGF-1 podle velikosti tumoru – pT .....	- 79 -
9.5.6	Hladina markeru MonoTotal podle velikosti tumoru – pT.....	- 80 -
9.5.7	Hladina TPS podle velikosti tumoru – pT .....	- 82 -
9.6	Distribuce markerů podle velikosti – pT (stručně).....	- 83 -
9.6.1	Hladina proGRP podle pT .....	- 83 -
9.6.2	Hladina CEA podle pT.....	- 84 -
9.6.3	Hladina NSE podle pT .....	- 84 -
9.6.4	Hladina CYFRA 21-1 podle pT.....	- 85 -
9.6.5	Hladina IGF-1 podle pT.....	- 86 -
9.6.6	Hladina MonoTotal podle pT.....	- 87 -
9.6.7	Hladina TPS podle pT.....	- 88 -
9.7	Distribuce imunochemických markerů podle stavu uzlin – pN.....	- 89 -
9.7.1	Hladina proGRP podle pN .....	- 89 -
9.7.2	Hladina CEA podle pN .....	- 90 -
9.7.3	Hladina NSE podle pN.....	- 91 -
9.7.4	Hladina CYFRA 21-1 podle pN .....	- 92 -
9.7.5	Hladina IGF-1 podle pN .....	- 93 -
9.7.6	Hladina markeru MonoTotal podle pN.....	- 94 -
9.7.7	Hladina TPS podle pN .....	- 95 -
9.8	Distribuce markerů podle klinického stadia .....	- 97 -
9.8.1	Hladina proGRP podle klinického stadia.....	- 97 -
9.8.2	Hladina CEA podle klinického stadia.....	- 98 -
9.8.3	Hladina NSE podle klinického stadia .....	- 98 -
9.8.4	Hladina CYFRA 21-1 podle klinického stadia .....	- 99 -
9.8.5	Hladina IGF-1 podle klinického stadia .....	- 100 -
9.8.6	Hladina MonoTotal podle klinického stadia.....	- 101 -
9.8.7	Hladina TPS podle klinického stadia.....	- 102 -
9.9	Vztah markerů a celkového přežití – OS .....	- 104 -
9.10	Vztah markerů k bezpříznakovému přežití – DFS.....	- 104 -
9.11	Distribuce markerů podle pohlaví (M vs. Z) .....	- 106 -

9.11.1 Hladina proGRP podle pohlaví.....	- 106 -
9.11.2 Hladina CEA podle pohlaví.....	- 106 -
9.11.3 Hladina NSE podle pohlaví.....	- 107 -
9.11.4 Hladina CYFRA 21-1 podle pohlaví.....	- 108 -
9.11.5 Hladina IGF-1 podle pohlaví.....	- 109 -
9.11.6 Hladina markeru MonoTotal podle pohlaví.....	- 110 -
9.11.7 Hladina TPS podle pohlaví.....	- 112 -
9.12 Typ nádoru a stadium nádoru podle pohlaví.....	- 113 -
9.13 Distribuce markerů podle histologického typu nádoru.....	- 114 -
9.13.1 Hladina proGRP podle typu nádoru.....	- 114 -
9.13.2 Hladina CEA podle typu nádoru.....	- 115 -
9.13.3 Hladina NSE podle typu nádoru.....	- 116 -
9.13.4 Hladina CYFRA 21-1 podle typu nádoru.....	- 117 -
9.13.5 Hladina IGF-1 podle typu nádoru.....	- 118 -
9.13.6 Hladina markeru MonoTotal podle typu nádoru.....	- 119 -
9.13.7 Hladina TPS podle typu nádoru.....	- 120 -
10 Diskuse.....	- 121 -
11 Závěry.....	- 124 -
12 Literatura:.....	- 125 -
13 Publikace autora.....	- 137 -



## Seznam zkratek

18-FDG	-	18-fluordeoxyglukosa
AC	-	adenokarcinom
ACC	-	adenoidně cystický karcinom
ACT	-	atypický karcinoid
ACTH	-	Adrenokortikotropní hormon
ADH	-	Antidiuretický hormon
AJCC	-	The American Joint Committee on Cancer
ALK	-	Anaplastic Lymphoma Kinase
anti-VGCC	-	anti-Voltage Gated Calcium Channel
APUD	-	Amine Precursors Uptake and Decarboxylation
ASCO	-	American Society for Clinical Oncology
ATS	-	American Thoracic Society
AUC	-	Area Under the Curve
$\beta$ -hCG	-	human Choriogonadotropin
BAL	-	Bronchoalveolární laváž
CA19-9	-	Carbohydrate Antigen 19-9
CEA	-	Carcinoembryonic Antigen
CD56	-	Cluster of Differentiation
CNS	-	Centrální nervová soustava
CSF	-	Colony Stimulating Factor

CYFRA 21-1	-	Cytokeratin Fragment 21-1
CT	-	Computed Tomography
DDC	-	dediferencovaný karcinom
EBUS	-	Endobronchiální ultrasonografie
EC	-	epidermoidní karcinom
ECOG	-	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	-	Epidermal Growth Factor Receptor
EGTM	-	European Group on Tumours Markers
ESTS	-	European Society of Thoracic Surgeons
ESMO	-	European Society for Medical Oncology
IASLC	-	International Association for the Study of Lung Cancer
IGF-1	-	Insulin-like Growth Factor 1
IRMA	-	Immuno radiometric assay
maxSUV	-	maximal Standardized Uptake Value
MD-ATS	-	Mountain-Dressler – American Thoracic Society
NCDB	-	National Cancer Data Base
NSCLC	-	Non-Small Cell Lung Carcinoma
NSE	-	Neurone Specific Enolase
NTRK	-	Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase
PD-L1	-	Programmed Death-Ligand 1
PET/CT	-	Positron Emission Tomography / Computed Tomography

Pro-GRP	-	pro-Gastrin Releasing Peptide
PS	-	Performance Status
ROC	-	Receiver Operating Characteristic
RTG	-	Rentgen
SABR	-	Stereotactic Body Radiotherapy
SCLC	-	Small Cell Lung Carcinoma
SIADH	-	Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion
TC	-	typický karcinoid
TPA	-	Tissue Polypeptide Antigen
TPS	-	Tissue Polypeptide-Specific Antigen
TTF-1	-	Thyroid transcription factor-1
UICC	-	Union Internationale Contre le Cancer
VATS	-	Video-assisted Thoracoscopic Surgery
WHO	-	World Health Organisation

## Abstrakt

**Úvod:** Plicní karcinom je nejčastěji se vyskytující malignitou v dospělé populaci ve vyspělých zemích. Zvolení ideální strategie léčby plicního karcinomu je závislé na včasné diagnostice tohoto onemocnění, jelikož přežití a prognóza onemocnění jsou silně ovlivněny klinickým stadiem, ve kterém je léčba zahájena. Vedle konvenčních diagnostických metod lze diagnostiku doplnit a zpřesnit stanovením imunochemických markerů.

**Cíl:** Žádný z biomarkerů zatím nebyl vyhodnocen jako dostatečně specifický pouze pro jeden typ nádoru. V naší práci jsme se pokusili sestavit panel několika markerů, které by svou specifíčností mohly být užitečné jak ke zhodnocení prognózy, tak i k diagnostice nádorů, zejména v situacích, kdy nelze odebrat validní histologický vzorek. Dále jsme stanovovali souvislost mezi klinicko-patologickými parametry plicního karcinomu a hladinou imunochemických markerů a vliv hladiny imunochemických markerů na prognózu pacientů.

**Metodika:** Do naší studie bylo zařazeno 109 pacientů s plicním karcinomem a 109 osob s negativní onkologickou anamnézou v kontrolní skupině. Pacienti s plicním karcinomem byli operováni na Chirurgické klinice FN a LF UK v Plzni mezi 17. dubnem 2018 a 26. srpnem 2020. U každého pacienta byla stanovena hladina CEA, NSE, CYFRA 21-1, MonoTotal, IGF-1, proGRP a TPS. Náběry u pacientů s plicním karcinomem byly realizovány v den operace, týden po operaci a pak po 90 a 365 dnech. Poté byla hladina jednotlivých markerů statisticky analyzována v souvislosti s vybranými klinicko-patologickými faktory plicního karcinomu a s prognózou pacienta.

**Výsledky:** Hladina každého imunochemického markeru kromě TPS stanovaného v naší studii u pacientů s primárním plicním karcinomem byla statisticky signifikantně vyšší než u pacientů z kontrolní skupiny. V univariační analýze byly vytvořeny ROC křivky pro jednotlivé markery. Křivky všech markerů vyjma TPS byly statisticky signifikantní. Do multivariačního modelu pak byly zvoleny a zahrnuty ROC křivky markerů CYFRA 21-1, CEA a IGF-1. Tento model poskytl plochu pod křivkou  $AUC=0.7730$ . Dále jsme zjistili, že hladina CYFRA 21-1 a markeru MonoTotal signifikantně vzrůstá s klinickým stadiem i velikostí tumoru. Ve vztahu k prognóze byla zastižena statistická signifikance NSE, která vzrůstala před úmrtím, a hladiny CYFRA 21-1 a CEA, jež obě vzrůstaly před recidivou/progresí onemocnění. Epidermoidní plicní karcinom byl spojen se signifikantně vyšší hladinou CYFRA 21-1, plicní adenokarcinom naopak vykazoval statisticky signifikantně vyšší hladinu CEA. Souvislost mezi s hladinou imunochemických markerů a stavem lymfatických uzlin nebyla v naší studii prokázána.

**Závěr:** V naší studii se podařilo stanovit panel tří imunochemických markerů (CYFRA 21-1, CEA a IGF-1), jehož ROC křivka poskytuje  $AUC=0.7730$ . Hodnoty hladin imunochemických markerů v závislosti na klinicko-patologických faktorech plicního karcinomu se shodují s literárními údaji. Pouze hladina imunochemických markerů v závislosti na uzlinovém postižení shodu s dostupnou literaturou neprokázala.

## Summary:

**Introduction:** Lung cancer is the most common malignancy in adults in western countries. The ideal strategy of treatment depends on early diagnosis because the clinical stage strongly impacts the prognosis. Among conventional diagnostic methods, we can analyse immunochemical markers to make the diagnosis more precise.

**Aim:** None of the biomarkers has been evaluated sufficiently specific for one type of tumour. In our work, we tried to find a panel of immunochemical markers, which could be useful as well for the assessment of prognosis as for diagnosis. Especially in situations when taking a biopsy is impossible. The next aim of our study was to evaluate the context between clinical-pathological factors and the level of immunochemical markers and their influence on prognosis.

**Methods:** In our study, we classified 109 patients with lung carcinoma. In the control group were also 109 persons. All 109 patients with NSCLC underwent lung resection at the Department of Surgery of University hospital in Pilsen between 17th April 2018 and 26th August 2020. Blood samples were realized on the day of operation, one week after the operation and then on day 90 and day 365. Serum level of CEA, NSE, CYFRA 21-1, MonoTotal, IGF-1, proGRP and TPS were measured in each blood sample. Statistical analysis was carried out in the context of clinical-pathologic factors and prognosis of patients.

**Results:** The serum level of each immunochemical marker except TPS was statistically significantly higher in the experimental group than in the control group. ROC curves were created for each marker in the univariate analysis. ROC curves of each marker except TPS showed statistical significance. Markers CYFRA 21-1, CEA and IGF-1 were included in the multivariate model. This model provided  $AUC=0.7730$ . We ascertained that serum level of CYFRA 21-1 and MonoTotal were statistically significantly increased by clinical-stage and the size of the tumour. We found the statistical significance of the increasing level of NSE according to overall survival and level of CYFRA 21-1 and CEA to progression-free survival. Epidermoid carcinoma related to a statistically significantly higher level of CYFRA 21-1. On the contrary, lung adenocarcinoma showed a statistically significantly higher level of CEA. We did not prove the relation between immunochemical markers and nodal status in our study.

**Conclusion:** In our study, we proved the array of three immunochemical markers (CYFRA 21-1, CEA, IGF-1) of which the ROC curve provided  $AUC=0.7730$ . The dependency of the immunochemical markers on clinical-pathological factors conformed with data in the literature. Out of keeping with the available literature, we did not prove any dependency between the level of immunochemical markers and nodal status only.

# A. Teoretická část

## 1 Epidemiologie

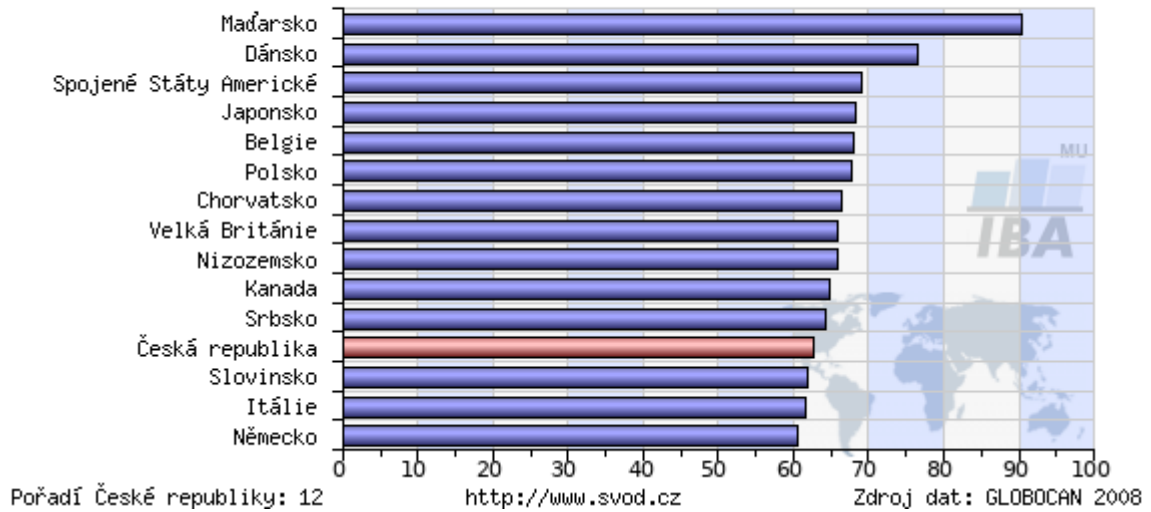
### 1.1 Epidemiologie – celosvětový pohled

Nejnovější publikace z ledna 2019 uvádí, že se plicní karcinom celosvětově dlouhodobě pohybuje na prvním místě v incidenci i v mortalitě způsobené maligními nádory [1, 2]. Pětileté přežití u tohoto typu nádoru se bez ohledu na klinické stadium nachází mezi 4 až 20 % [3, 4]. Nicméně je silně ovlivněno stadiem, ve kterém je onemocnění diagnostikováno a stoupá od 0 % u pacientů s nejpokročilejšími nádory až k 92 % u pacientů s onemocněním ve stadiu IA [5].

Podle dat GLOBOCAN 2008 uvedených v grafu 1 má nejvyšší incidenci na světě Maďarsko, ve kterém se karcinom plic vyskytuje ve více než 90 případech na 100 000 obyvatel. Na druhém místě je Dánsko, v němž incidence přesahuje 75 nemocných na 100 000 obyvatel. V následujících státech je pak incidence poměrně vyrovnaná, přičemž 3. až 15. země světa mají incidenci plicního karcinomu mezi 61 a 69 případy na 100 000. Česká republika se celosvětově drží na 12. místě s necelými 64 pacienty na 100 000 osob [6].

### C33-C34 - Průdušnice, průdušky a plíce

srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi světa, přepočteno na 100 000 osob

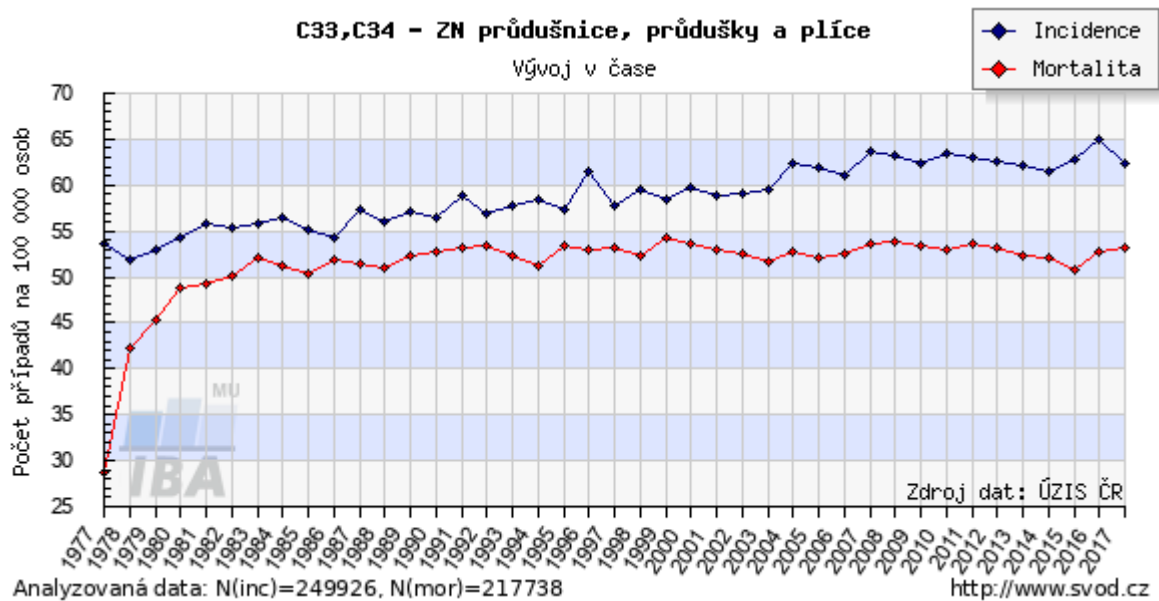


**Graf 1.:** Porovnání států podle incidence plicního karcinomu

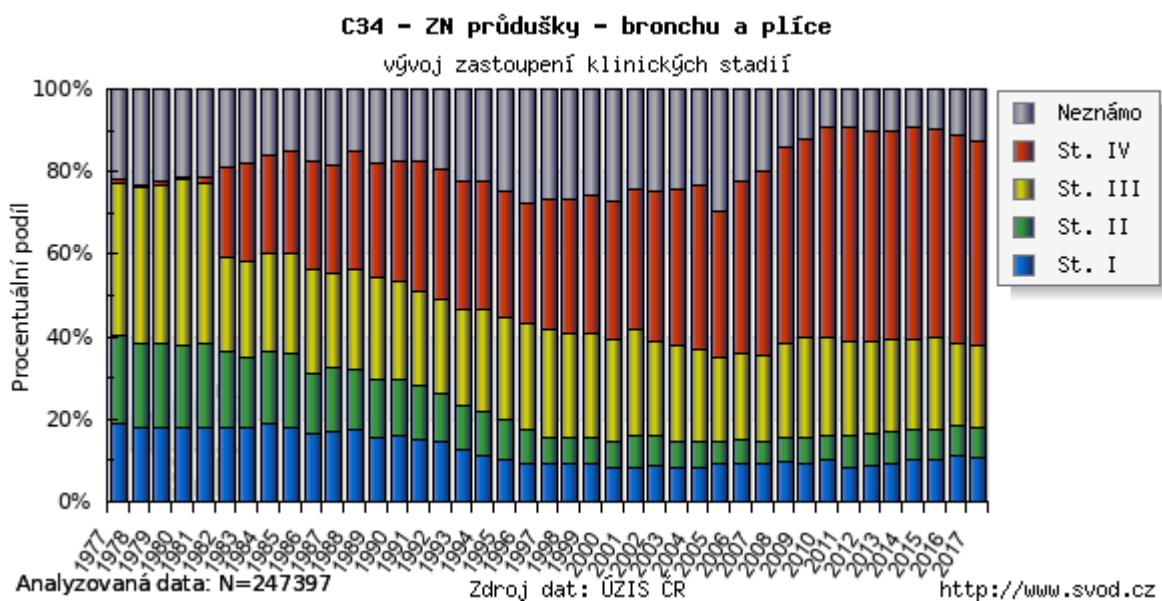
Plíce jsou také orgánem, který je druhým nejčastějším místem metastatického šíření maligních nádorů jiného primárního orgánu [7]. Přibližně 30-40 % solidních nádorů má schopnost tvořit plicní metastázy [8]. Uvádí se, že nejčastější primární nádor šířící se do plic je kolorektální karcinom, jenž tvoří přibližně 45 % všech plicních metastáz [9].

## 1.2 Epidemiologie v České republice

Podle údajů Národního onkologického registru, které ilustruje graf 2, má incidence plicního karcinomu v České republice setrvale mírně stoupající tendenci. V roce 2017 se výskyt karcinomu plic vyšplhal na historické maximum, a to 65 nemocných na 100 000 obyvatel [6].



**Graf 2.:** Vývoj incidence a mortality maligních nádorů plic



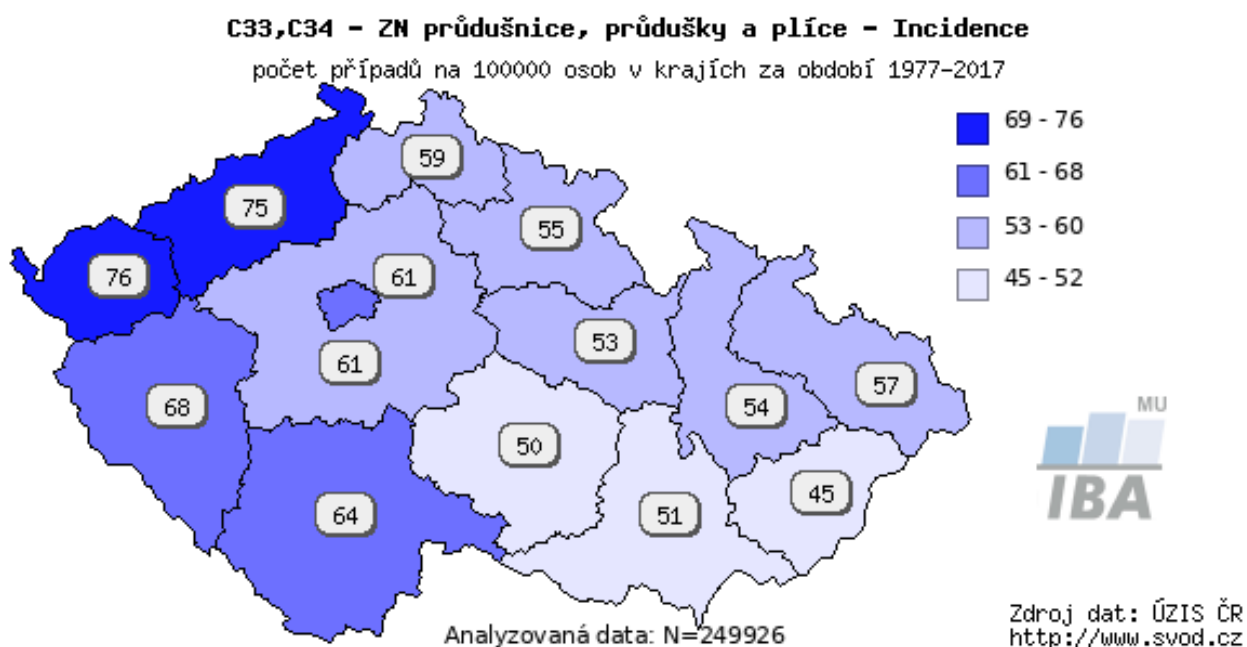
**Graf 3.:** Zastoupení klinických stadií v době diagnostiky

Mírně se zvyšující incidence výskytu karcinomu plic může být mimo jiné způsobena i přesnější diagnostikou. Stále však narážíme na problém pozdního určení této diagnózy. Podle grafu 3 je počet nově diagnostikovaných plicních karcinomů ve stadiu I, II i III v posledních letech přibližně stejný. Avšak rapidně vzrostlo procento pacientů v posledním



– čtvrtém – klinickém stadiu. Těmto pacientům v drtivé většině případů nejsme bohužel schopni nabídnout chirurgickou léčbu [6]. Avšak zde je nutné zdůraznit, že vyšší množství pacientů diagnostikovaných ve IV. stadiu je patrně, jak bylo již zmíněno výše, způsobeno přesnější diagnostikou, protože množství pacientů ve IV. stadiu onemocnění vzrostlo na úkor případů, v nichž nebylo stadium určeno.

Vyšší incidence v rámci České republiky je zaznamenána v krajích západní části území státu. Konkrétně v Plzeňském kraji 68 případů na 100 000 obyvatel. V Ústeckém a Karlovarském kraji pak dokonce 75, respektive 76 případů na 100 000 obyvatel. Přehledová mapa je v níže uvedeném grafu 4 [6].



**Graf 4.:** Incidence podle krajů ČR

### 1.3 Přežití pacientů s primárním plicním karcinomem

Celkové pětileté přežití pacientů s plicním karcinomem je závislé na pokročilosti onemocnění. Podle statistiky American Cancer Society dělíme pacienty do skupin podle stadia onemocnění. U nemalobuněčného plicního karcinomu tvoří první skupinu pacienti s časným stadiem (stadium I a II), další v lokálně pokročilém stadiu (stadium III) a poslední skupinu v generalizovaném stadiu (stadium IV). V případě malobuněčného plicního karcinomu je rozdělení podobné, pouze bez seskupení I. a II. stadia. Pětileté relativní přežití pacientů je uvedeno v tabulce 1 pro NSCLC (non-small cell lung carcinoma) a v tabulce 2 pro SCLC (small cell lung carcinoma) [10].

**Tabulka 1.:** 5leté přežití pacientů s NSCLC

NSCLC	
Časný (stadium I a II)	61 %
Lokálně pokročilý (stadium III)	35 %
Generalizovaný (stadium IV)	6 %

**Tabulka 2.:** 5leté přežití pacientů s SCLC

SCLC	
Stadium I	31 %
Stadium II	19 %
Stadium III	8 %
Stadium IV	2 %

## 2 Klasifikace

### 2.1 TNM klasifikace

Přesné stanovení histologického typu nádoru a jeho pokročilosti je zcela zásadní pro zahájení vhodné léčby plicního karcinomu. V současné době je v klinické medicíně nejrozšířenější klasifikace podle TNM systému, která popisuje velikost primárního nádorového ložiska (T), šíření do lokoregionálních lymfatických uzlin (N) a přítomnost vzdálených orgánových metastáz (M) [11].

System TNM klasifikace, jak jej známe nyní, vytvořil Pierre Denoix mezi lety 1943 a 1952 [12]. O rok později byla tato klasifikace přijata Mezinárodní společností proti rakovině (UICC – Union Internationale Contre le Cancer) [13]. V současné době užíváme již 8. aktualizované vydání této klasifikace, které vzniklo z doporučení výše uvedeného

společnosti UICC a organizace AJCC (The American Joint Committee on Cancer) [12–14]. Soubor, z něhož autoři této 8. klasifikace vycházeli, čítal data od 77 156 pacientů ze 35 zemí světa. Do tohoto souboru byli zahrnuti pacienti jak s nemalobuněčným plicním karcinomem, tak pacienti s malobuněčným plicním karcinomem. Počet takovýchto pacientů byl 70 967 resp. 6 189. Aktualizace proti předchozí 7. edici spočívá v přepracování T-, resp. M klasifikace [13].

### 2.1.1 Parametr T

Parametr T je určen rozměrem v dlouhé ose tumoru a jeho chování k přilehlým strukturám [15]. Přehled pokročilosti plicního karcinomu podle parametru T je v níže uvedené tabulce 3 podle asociace IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) [16].

**Tabulka 3.:** TNM klasifikace plicních tumorů podle IASLC - 8. edice

<b>T<sub>x</sub></b>	Primární tumor nemůže být posouzen.	
<b>T<sub>is</sub></b>	Carcinoma in situ	
<b>T<sub>1</sub></b>	Tumor do 3 cm v nejdelší ose, obklopený plicním parenchymem nebo viscerální pleurou. Bez prokázání invaze proximálněji od lobárního bronchu.	
	<b>T<sub>1i</sub></b>	Minimálně invazivní adenokarcinom
	<b>T<sub>1a</sub></b>	Průměr tumoru do 1 cm
	<b>T<sub>1b</sub></b>	Průměr tumoru nad 1 cm a do 2 cm
<b>T<sub>2</sub></b>	Tumor nad 3 cm, ale do 5 cm. Nebo tumor, který invaduje do hlavního bronchu, ale bez invaze do kariny. Nebo tumor s invazí do viscerální pleury nebo způsobující částečnou atelektázu.	
	<b>T<sub>2a</sub></b>	Průměr tumoru nad 3 cm a do 4 cm
	<b>T<sub>2b</sub></b>	Průměr tumoru nad 4 cm a do 5 cm
<b>T<sub>3</sub></b>	Tumor větší než 5 cm a menší než 7 cm. Nebo tumor invadující do některé z následujících struktur (hrudní stěna, n. phrenicus, perikard) nebo další ložisko tumoru ve stejném plicním laloku s primárním tumorem.	
<b>T<sub>4</sub></b>	Tumor nad 7 cm nebo tumory invadující do bránice, mediastina, srdce, velkých cév, trachey, n. laryngeus recurrens, jícnu, obratlů tracheální kariny. Nebo ložisko tumoru v dalším ipsilaterálním plicním laloku.	

### 2.1.2 Parametr N

Postižení uzlin je definováno jako přítomnost buněk plicního karcinomu v lokoregionálních lymfatických uzlinách. Rozdělení pacientů podle přítomnosti uzlinových metastáz nebylo s aktualizací TNM klasifikace změněno [15].

Uzliny lze posuzovat buď zobrazovacími vyšetřeními jako jsou CT, PET/CT, případně PET/MR, tak bioptickým vyšetřením odebrané uzliny při mediastinoskopii nebo při bronchoskopii. Nejpřesnější je však patologické vyšetření z peroperačně odebraného materiálu [17]. Tabulka 4 uvádí rozdělení pacientů podle parametru N [16].

**Tabulka 4.:** Klasifikace uzlinového postižení podle IASLC

<b>N<sub>x</sub></b>	Postižení uzlin nelze stanovit.
<b>N<sub>0</sub></b>	Bez přítomnosti uzlinových metastáz.
<b>N<sub>1</sub></b>	Metastázy ipsilaterálních peribronchiálních a/nebo hilových a intrapulmonálních uzlin.
<b>N<sub>2</sub></b>	Metastázy ipsilaterálních mediastinálních a/nebo subkarinálních uzlin.
<b>N<sub>3</sub></b>	Metastázy kontralaterálních mediastinálních a/nebo hilových uzlin. Nebo metastázy v ipsilaterálních a/nebo kontralaterálních skalenových nebo supraklavikulárních uzlinách.

Lymfatické uzliny se v mediastinu vyskytují ve všech jeho kompartmentech, proto v roce 1967 vytvořil Naruke první celosvětově používané schéma plicních a mediastinálních uzlin. Toto schéma bylo široce přijímáno v Japonsku, Evropě i Severní Americe. V roce 1983 ale společnost ATS (American Thoracic Society) zpřesnila anatomický popis jednotlivých skupin uzlin a vydala novou klasifikaci, která umožnila lepší zařazení uzliny do příslušné skupiny při mediastinoskopii. Wang 1994 vytvořil další mapu lymfatických uzlin, jejíž přínos spočíval hlavně v lepším určení uzlinových skupin při CT vyšetření. Podle této klasifikace byla popsána přesná punkční místa pro bronchoskopickou biopsii [18].

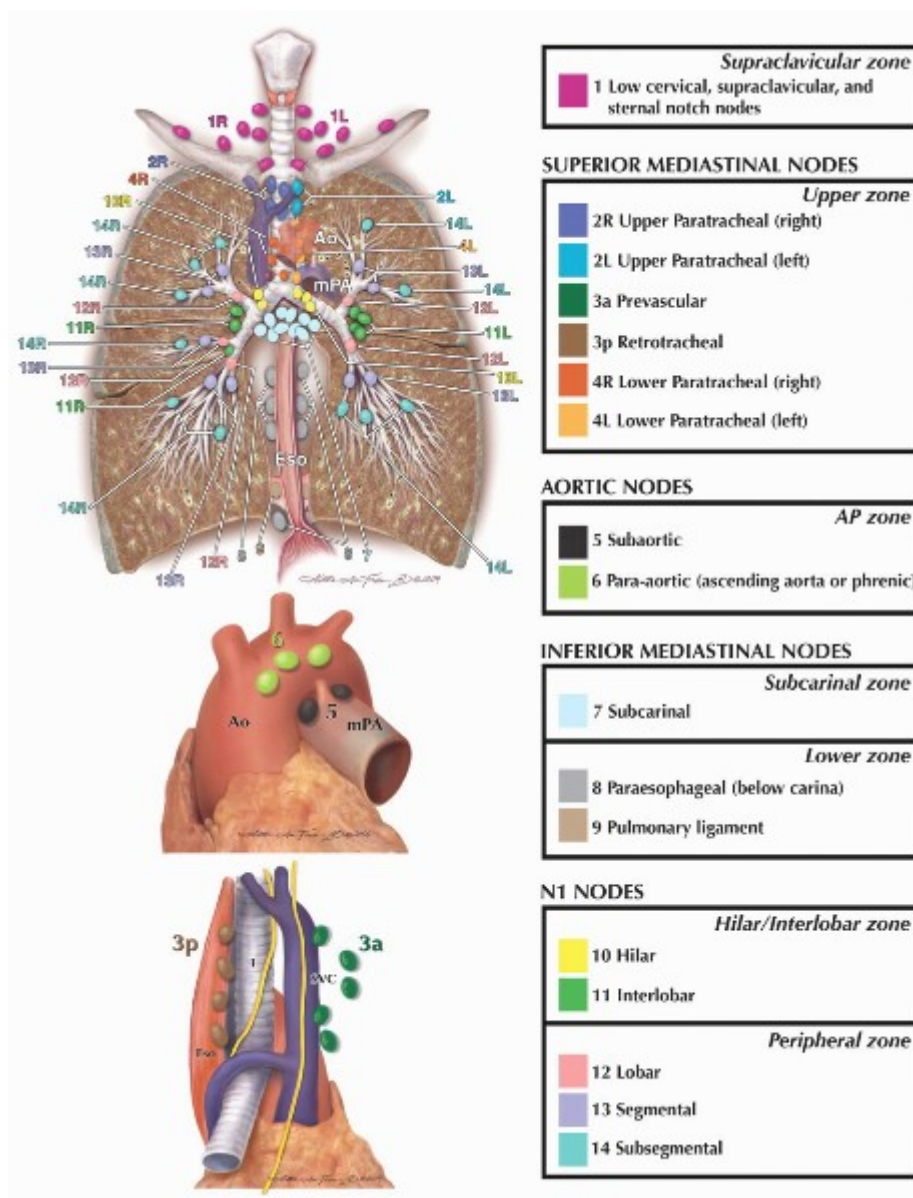
Další mapa mediastinálních a plicních lymfatických uzlin, kterou byla Mountain-Dressler – ATS (MD-ATS), si dala za úkol sjednotit rozdíly mezi Narukeho schématem a schématem ATS. V Severní Americe byla přijata, nicméně v Evropě byla používána pouze sporadicky a v Japonsku zůstala v užívání Narukeho mapa [19]. Nakonec v roce 2009 bylo společností IASLC vytvořeno nové schéma mediastinálních a plicních lymfatických uzlin, které sjednotilo Narukeho mapu a schéma MD-ATS. Tato nová klasifikace byla zahrnuta do 7. a potažmo i 8. vydání TNM systému [19]. Uzliny v této mapě jsou nyní rozděleny

do 14 stanic a 7 zón. Přehled je uveden v tabulce níže (tabulka 5). Pro lepší představu je uvedeno ještě schéma rozmístění mediastinálních uzlin (obrázek 1) [20].

V této nové klasifikaci došlo k několika změnám, avšak nejvýraznější změnou je patrně posun takzvané onkologické střední čáry na levý okraj trachey. Toto se týká uzlinových stanic 2L, 2R, 3a, 3p, 4L a 4R. Pro ostatní uzlinové stanice zůstává v platnosti anatomická střední čára [21]. Pro klinickou medicínu to znamená následující fakt. Pokud jsou pozitivní uzliny napravo od onkologické střední čáry, jsou pro pravostranný primární tumor klasifikovány jako N2, avšak pro levostranný tumor již jako N3.

**Tabulka 5.:** Rozdělení uzlin podle ESTS 2014

Skupina	Zóna	Číslo stanice	Lokalizace uzlin
<b>Supraklavikulární uzliny</b>	<b>Supraklavikulární zóna</b>	1	Dolní krční, supraklavikulární a sternální uzliny
<b>Horní mediastinální zóna</b>	<b>Horní zóna</b>	2R	Horní paratracheální uzliny vpravo
		2L	Horní paratracheální uzliny vlevo
		3a	Prevaskulární uzliny
		3p	Retrotracheální uzliny
		4R	Dolní paratracheální uzliny vpravo
		4L	Dolní paratracheální uzliny vlevo
<b>Aortální uzliny</b>	<b>AP zóna</b>	5	Subaortální uzliny
		6	Paraaortální uzliny
<b>Dolní mediastinální uzliny</b>	<b>Subkarinální zóna</b>	7	Subkarinální uzliny
	<b>Dolní zóna</b>	8	Paraezofageální uzliny
		9	Uzliny lig. pulmonale
<b>N1 uzliny</b>	<b>Hilová/interlobární zóna</b>	10	Hilové uzliny
		11	Interlobární uzliny
	<b>Periferní zóna</b>	12	Lobární uzliny
		13	Segmentální uzliny
		14	Subsegmentální uzliny



**Obrázek 1.:** Mediastinální skupiny uzlin

### 2.1.3 Parametr M

Přítomnost vzdálených metastáz určuje parametr M. Proti předchozím verzím TNM klasifikace došlo k podrobnějšímu rozdělení pacientů [13]. Jednotlivé kategorie podle 8. edice TNM klasifikace IASLC jsou opět přiloženy do tabulky 6 [16]. Do skupiny M1a patří pacienti s metastázami v kontralaterální plicí nebo pacienti s metastatickým postižením pleury či perikardu nebo pacienti s maligním pleurálním nebo perikardiálním výpotkem. Do skupin M1b a M1c spadají pacienti s extratorakálním metastázami. Prognóza pacientů s M1a a M1b se příliš neliší. Nicméně k rozdělení došlo z důvodu odlišné léčby [12].

**Tabulka 6.:** Dělení podle metastatického postižení

<b>M0</b>	Bez vzdálených metastáz	
<b>M1</b>	Vzdálené metastázy přítomné	
	<b>M1a</b>	metastázy v kontralaterální plíci nebo metastatické postižení pleury či perikardu nebo přítomnost maligního pleurálního nebo perikardiálního výpotku
	<b>M1b</b>	Jediná metastáza v mimohrudním orgánu.
	<b>M1c</b>	Mnohočetné metastatické postižení mimohrudních orgánů

## 2.2 Stadia podle TNM

Výše zmíněné parametry TNM klasifikace popisující jak primární nádor, tak jeho šíření, jsou důležité pro zařazení do klasifikace podle UICC/AJCC. Nyní je užíváno již 8. vydání této klasifikace [12–14]. Toto poslední 8. vydání vzniklo ze 7. edice zpřesněním rozdělení skupin zejména podle parametrů T a M. Tabulka 7 uvádí přehled jednotlivých klinických stadií [22].

Hlavním záměrem nové edice bylo podrobněji stratifikovat pacienty do více skupin ke stanovení odpovídající léčby a k přesnějšímu stanovení prognózy [12].

**Tabulka 7.:** UICC klasifikace 8. edice

T/M	Podkategorie	N0	N1	N2	N3
<b>T1</b>	<b>T1a</b>	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	<b>T1b</b>	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	<b>T1c</b>	IA3	IIB	IIIA	IIIB
<b>T2</b>	<b>T2a</b>	IB	IIB	IIIA	IIIB
	<b>T2b</b>	IIA	IIB	IIIA	IIIB
<b>T3</b>		IIB	IIIA	IIIB	IIIC
<b>T4</b>		IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
<b>M1</b>	<b>M1a</b>	IVA	IVA	IVA	IVA
	<b>M1b</b>	IVA	IVA	IVA	IVA
	<b>M1c</b>	IVB	IVB	IVB	IVB

## 2.3 Histopatologická klasifikace

Plíce jsou jak častým místem vzniku vzdálených metastáz mimohrudních nádorů, tak i místem, kde dojde k vytvoření primárního nádoru [11]. Z patologického hlediska primární

tumory plic dělíme na epitelové, mezenchymální, neuroendokrinní a smíšené tumory a dále na lymfoproliferativní léze [23]. Podle údajů uvedených výše je primární plicní tumor dokonce nejčastější malignitou dospělých [1, 2]. V době diagnostiky má přibližně polovina pacientů již vytvořené vzdálené metastázy. Z hlediska klinického i terapeutického ve skupině nádorů epitelového původu rozlišujeme dvě hlavní formy plicního karcinomu a to nemalobuněčný, který má 85 % pacientů, a malobuněčný, jenž se vyskytuje u 15 % pacientů [23, 24].

### 2.3.1 Nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC)

Pod pojmem nemalobuněčný plicní karcinom rozumíme podle WHO klasifikace 3 typy karcinomů: adenokarcinom, velkobuněčný plicní karcinom a skvamozní plicní karcinom.

Adenokarcinom je nejčastější typ a tvoří přibližně 40 % všech plicních karcinomů. Vzniká z alveolárních buněk epitelu malých dýchacích cest a je tedy charakterizován přítomností žlázových formací nebo produkcí hlenu. Mezi plicními tumory má jeho vznik nejslabší korelaci s kouřením [11]. Podle nejnovější klasifikace WHO z roku 2015 rozlišujeme *adenocarcinoma in situ*, minimálně invazivní adenokarcinom a adenokarcinom, který má ještě další subtypy. Abychom adenokarcinom mohli prohlásit za *adenocarcinoma in situ*, je zapotřebí, aby byly splněny podmínky stanovené WHO v roce 2015 v níže uvedené v tabulce 8 [25, 26]. Termín *lepidický* je odvozen z řeckého slova *lepis*, což znamená kůže nebo blána. Mylně je někdy pojem *lepidický* spojován s latinským názvem řádu motýlů (*Lepidoptera*). Zde ale jde o stejný původ obou slov. Takto pojmenovaný nádor roste podél intaktních alveolárních stěn bez invaze do lymfatických či krevních cév nebo do okolního parenchymu [27].



**Tabulka 8.:** Podmínky pro *Adenocarcinoma in situ*

<b>Adenocarcinoma in situ</b>
Velikost ≤ 3 cm
Solitární tumor
Čistě lepidický růst
Bez známek stromální, pleurální nebo vaskulární invaze
Bez invazivního podkladu růstu (acinární, papilární, mikropapilární, solidní, koloidní, enteritický, fetální nebo invazivně mucinózní)
Absence šíření do dýchacích cest
Bez nukleárních atypií
Non-mucinózní typ buněk (Clarovy buňky), pokud jsou buňky mucinózní, jde o vysoké kolumnární buňky s jádrem při bazi
Rozšíření mezibuněčných sept

Minimálně invazivní adenokarcinom musí podle podmínek WHO z roku 2015 splňovat všechna kritéria uvedená v tabulce 9. Nicméně pokud tumor obsahuje nekrózu, invaduje skrze dýchací cesty či do lymfatických nebo krevních cév, nemůže již být řazen do skupiny minimálně invazivního adenokarcinomu. To samé platí i pro tumory postihující povrch pleury [26].

**Tabulka 9.:** Minimálně invazivní adenokarcinom

<b>Minimálně invazivní adenokarcinom</b>	
Velikost ≤ 3 cm	
Solitární tumor	
Predominantní lepidický růst	
Do 0,5 cm invazivní komponenty na největší zvětšení ve kterémkoliv zorném poli	
Invazivní komponenta zahrnuje:	Invazi tumorózních buněk do myofibroblastického stromatu Jiný histologický subtyp než lepidický růst (acinární, papilární, solidní, mikropapilární, koloidní, fetální nebo invazivní mucinózní)
Buněčný typ je nejčastěji nemucinózní (pneumocyty II. typu nebo Clarovy buňky) nebo vzácněji mucinózní (vysoké buňky s jádrem při bazi a velkým objemem cytoplazmatického mucinu)	

Pokud nelze lézi zařadit do skupiny *adenocarcinoma in situ* či do skupiny minimálně invazivního adenokarcinomu, pak ji označujeme jako adenokarcinom, který má další subtypy podle charakteristik svého růstu. Ten může být acinární, papilární, mikropapilární, solidní, koloidní, fetální, enteritický, lepidický nebo invazivní mucinózní [26].

Skvamózní plicní karcinom zastupuje 25 až 30 % plicních karcinomů a vzniká z epitelálních buněk v dýchacích cestách [25]. Jeho vznik je spojen s dlaždicobuněčnou metaplazií, která je nejčastěji spojena s dlouhodobým kuřáctvím, někdy je také nazýván právě dlaždicobuněčným karcinomem. V tomto metaplastickém terénu po čase vznikne dysplazie různého stupně. Počáteční formou je opět *carcinoma in situ*, charakterizovaná nádorovými buňkami v celém rozsahu výšky epitelu, avšak s intaktní bazální membránou. Dalším stadiem je invazivní dlaždicobuněčný karcinom, kdy již nádorové buňky přerůstají přes bazální membránu. Dlaždicobuněčný karcinom dále pak dělíme na bazaloidní karcinom, rohovějící skvamózní karcinom, který je prognosticky příznivější a metastázy se u něj vyvíjí v delším časovém horizontu, a nerohovějící, který je naopak prognosticky horší [23, 26].

Konečně velkobuněčný plicní karcinom reprezentuje 5 až 10 % plicních karcinomů. Tyto nádory jsou charakteristické nízkým stupněm diferenciaci, přítomností velkých buněk s velkým množstvím cytoplazmy a velkým jádrem. Incidence velkobuněčného karcinomu klesá kvůli rozšířenému používání nových vyšetřovacích metod, které umožňují imunofenotypizaci. Stále více nálezů, které by dříve byly považovány za velkobuněčný plicní karcinom, jsou nyní považovány za špatně diferencovaný skvamózní plicní karcinom nebo adenokarcinom [25].

### 2.3.2 Malobuněčný plicní karcinom (SCLC)

Jak je uvedeno výše, malobuněčný karcinom tvoří zhruba 15 % všech plicních malignit. Tento typ plicního karcinomu má původ v prekurzorech neuroendokrinních buněk [28]. Bohužel v době diagnostiky malobuněčného plicního karcinomu má velká většina pacientů již vytvořené vzdálené metastázy. Je u nich tedy indikována především systémová léčba [23–25].

Histopatologická diagnóza je podepřena nálezem uniformních malých kulatých či vřetenitých buněk s malým množstvím cytoplazmy. Jádra mají jemně zrnitý chromatin. Dalším charakteristickým znakem je vysoký mitotický index a častá přítomnost nekrot [11, 29].

Při pochybnostech způsobených například zhmožděním bioptického vzorku při odběru je možno diagnózu podpořit imunohistochemickým barvením. Malobuněčný plicní karcinom je pak pozitivní při barvení na synaptofysin, chromogranin A, CD56, TTF-1 (thyroid transcription factor-1) a MIB-1.

### 3 Klinický obraz

Projevy plicního karcinomu jsou poměrně nespecifické a ke klinické manifestaci onemocnění dochází až v pokročilých stádiích [30].

#### 3.1 Lokálně pokročilý plicní karcinom

Kašel je jedním z příznaků plicního karcinomu. Nově vzniklý či dlouho trvající kašel u osob netrpících chronickou bronchitidou nebo kašel přetrvávající 3 až 4 týdny i přes léčbu bronchitidy je indikací k provedení RTG snímku plic. V době diagnózy se však kašel objevuje až u 80 % pacientů s plicním karcinomem. Dalším varovným příznakem může být změna charakteru kašle co do intenzity, frekvence nebo úpornosti u kuřáka, který nezanechal kouření.

U 20 % nemocných se v době diagnózy vyskytuje hemoptýza, jež vzniká při erozi bronchiální cévy masou karcinomu.

Mezi další příznaky plicního karcinomu řadíme bronchopneumonie, které neregredují navzdory antibiotické léčbě, nebo které se často opakují ve stejné lokalizaci. Tento typ nazýváme *retenční bronchopneumonií*, jelikož vzniká za obturovaným bronchem, ať již utlačeným zvenčí nebo nádorem rostoucím intrabronchiálně.

Přibližně 40 % pacientů uvádí i bolest na hrudníku. Ta vzniká při šíření nádoru do parietální pleury, žeber, svalů nebo až do kůže hrudní stěny. Zvláštním případem je tzv. *Pancoastův tumor* vyskytující se v plicním apexu. Tento tumor prorůstá do *plexus brachialis*, z čehož plynou i klinické příznaky, které pacienta zpočátku zavedou na ortopedii nebo neurologii. *Pancoastův tumor* může však postihnout i krční sympatikus a způsobit tak *Hornerův syndrom* projevující se miózou, ptózou a enoftalmem.

Pokud se tumor šíří na pravou stranu krku nebo dojde ke zvětšení lymfatických uzlin v této lokalizaci, dojde k utlačení horní duté žíly. Toto má pak za následek distenzi nejprve krčních žil následovanou později i otokem obličeje a krku s cyanózou. V žilách krku a hlavy totiž nejsou chlopně a dochází zde tedy k městnání krve. Souhrn těchto příznaků označujeme jako syndrom horní duté žíly.

Naopak levostranný plicní tumor může způsobovat chrapot při útlaku nebo invazi do *n. laryngeus recurrens*, který ze svého odstupu z X. hlavového nervu vstupuje do mediastina a obtáčí se pod obloukem aorty, aby poté stoupal a zanořil se do laryngu k inervaci hlasivek.

Dalším příznakem může být dušnost, která vzniká buď přímo růstem nádoru nebo při rozvoji maligního pleurálního výpotku, jenž při větším množství začne utlačovat plicní parenchym [30–32].

### **3.2 Generalizovaný plicní karcinom**

Nejčastějším místem metastazování plicního karcinomu jsou játra. Ač bývají tato ložiska mnohočetná, nevyvolávají dlouho žádné příznaky. Naproti tomu nejnápadnější projevy mají metastázy do centrální nervové soustavy, do kostní dřevě a do skeletu. Projevy jsou pak následující:

- CNS – psychické či neurologické příznaky;
- kostní dřevě – anemie;
- skeletu – patologické fraktury, bolesti skeletu [30].

### **3.3 Paraneoplastické příznaky**

Pod pojmem paraneoplastické příznaky rozumíme projevy tumoru, které nejsou způsobené přímo invazí primárního tumoru nebo metastáz do konkrétního orgánu. U plicního karcinomu jsou časté, setkáváme se s nimi až u 20 % pacientů. Bohužel někdy jsou i prvním příznakem onemocnění.

Paraneoplastické projevy jsou patrně způsobeny reakcí organismu na produkci biologicky aktivních polypeptidů a proteinů, hormonů nebo jejich prekurzorů, cytokinů, interleukinů a dalších látek. Tabulka 10 uvádí nejčastější paraneoplastické syndromy u plicních nádorů [30].

**Tabulka 10.:** Přehled nejčastějších paraneoplastických syndromů

<b>Příznaky</b>	<b>Syndrom</b>	<b>Biologicky aktivní látka</b>	<b>Nejčastější typ nádoru</b>
<b>Endokrinní a metabolické</b>	Cushingův syndrom	ACTH	SCLC
	SIADH	ADH	SCLC
	Hyperkalcemie	PTH	Spinocelulární NSCLC
	Gynekomastie	$\beta$ -hCG	SCLC
	Karcinoidový syndrom	Serotonin	Karcinoid
<b>Kostní a pojivové</b>	Hypertrofická osteoartropatie (paličkovité prsty)		Spinocelulární NSCLC
<b>Neurologické</b>	Periferní neuropatie	Anti-Hu	SCLC
	Myastenický syndrom (Lambert-Eaton)	Anti-VGCC	SCLC
<b>Hematologické</b>	Anemie		Adenokarcinom
	Leukocytóza	CSF	
	Trombocytóza	CSF	
	Koagulopatie		
	Migrující tromboflebitidy		

## 4 Diagnostika

Při vyhodnocení anamnézy pacienta, fyzikálního nálezu a výsledků ze zobrazovacích metod můžeme vyslovit pouze podezření plicní nádor. Definitivní diagnóza plicního nádoru je možná pouze z patologického vyšetření, ať již histologického či cytologického. Platí však, že pokud nelze onemocnění definitivně stanovit dostupnými vyšetřovacími metodami, a současně trvá podezření na maligní plicní nádor, je indikována torakotomie [30].

### 4.1 Anamnéza a fyzikální vyšetření

K podezření na plicní karcinom nás vedou anamnestické údaje poskytnuté pacientem, které jsou uvedené v kapitole 3 této práce.

Fyzikální nález bývá často bohužel normální, alespoň tedy v časných stádiích plicního karcinomu. Někdy se však můžeme setkat s oslabeným až vymizelým dýcháním, zkráceným poklepem, což svědčí již pro rozvoj pleurálního výpotku. Dalším celkem častým nálezem jsou pískoty a vrzoty.

Při fyzikálním vyšetření si všímáme i zvětšených uzlin, hlavně axilárních, supraklavikulárních a uzlin v oblasti *m. sternocleidomastodeus*.

Zvětšená, kamenně tvrdá játra s nerovným dolním okrajem svědčí pro rozvoj jejich metastatického postižení [30–32].

### 4.2 Zobrazovací metody

Zobrazovací metody slouží jako součást algoritmu v diagnostice plicního nádoru. Lze je využít k zobrazení jak primárního ložiska, tak k lokalizaci metastáz. Z pohledu zobrazovacích metod se karcinomy plic dělí na periferní a centrální. Asi 40 % primární nádorů plic je periferních. Zbytek plicních karcinomů se nachází centrálně, v oblasti plicního hilu nebo v jeho těsném okolí.

#### 4.2.1 Skiografie a ultrasonografie

Skiografie hrudníku je patrně nejlevnější, časově nejméně náročné i nejméně zatěžující vyšetření ve vztahu k plicnímu karcinomu. Nevýhodou je bohužel malé prostorové rozlišení, které je způsobeno sumací trojrozměrného objektu do dvojrozměrného snímku. Tato nevýhoda je částečně odstraněna provedením dvou na sebe kolmých projekcí. Další nevýhodou je nízká schopnost zobrazení ložisek, která jsou menší než 1 cm.

Pokud se plicní karcinom na skiagramu hrudníku zobrazí, nacházíme různě velké zastínění na plicích. Hodnotíme tvar zastínění, okraje ložiska, sytost a homogenitu. Pro rozvoj plicního karcinomu svědčí laločnaté okraje nebo okraje tvořící tzv. *spikulace*, které nazýváme *corona radiata*, což jsou výběžky okrajů ložiska připomínající tvar podobný hvězdici. Ložisko plicního karcinomu bývá kruhové či oválné. Můžeme rozlišit i centrální projasnění, pokud je nádor již tvořen rozpadovými hmotami. Dále na prostém skiagramu hrudníku můžeme zachytit pleurální výpotek, atelektázu a retenční pneumonii při syndromu obstrukce nebo destrukci skeletu při metastatickém postižení.

Ultrasonografie je taktéž poměrně časově nenáročné a levné vyšetření, které je schopné poskytnout informaci o šíření metastáz do jater nebo o rozvoji pleurálního výpotku, včetně odhadu jeho množství [30].

#### 4.2.2 Výpočetní tomografie – CT

Výpočetní tomografie je radiologická metoda, která je schopna po softwarovém zpracování primárních dat poskytnout rekonstrukci obrazu zobrazenou jako řez v základních rovinách těla. CT vyšetření je možné vyhodnotit i jako angiografii plicních cév nebo jako virtuální bronchoskopii.

Topografický rozsah vyšetření standardně volíme od nadklíčkové oblasti po dolní okraj jater včetně nadledvin, jelikož v těchto lokalizacích se nejčastěji vyskytují metastázy.

Velkou výhodou výpočetní tomografie oproti klasickému dvojrozměrnému skiagramu je zobrazení v různých rovinách, které poskytuje i detailní informace o lokalizaci tumoru včetně vztahu k okolním tkáním. Základní charakteristiky primárního ložiska jsou podobné popisu ze skiografie. Velmi dobře je však diferencovatelná spikulace ložiska.

Na CT hrudníku jsme schopni zhodnotit i hilové a mediastinální uzliny a provést radiologický předoperační uzlinový staging.

CT vyšetření je schopno také zachytit pleurální výpotek. Ovšem oproti ultrasonografii je možné provést přesnější odhad množství a lépe stanovit lokalizaci výpotku [30].

V diagnostice malobuněčného karcinomu plic je CT vyšetření mozku součástí základního vyšetřovacího algoritmu k určení stadia onemocnění. U nemalobuněčného karcinomu plic k provedení CT mozku přistupujeme až při manifestaci neurologické symptomatologie (závratě, nevolnost, zvracení, parézy...) [30, 33].

#### 4.2.3 Magnetická rezonance

Vyšetření magnetickou rezonancí poskytuje lepší rozlišení měkkých tkání. Je tedy schopno podat přesnější informaci o šíření plicního nádoru do mediastina včetně velkých cév a perikardu, do hrudní stěny nebo i skeletu včetně infiltrace páteřního kanálu. Zvláště vhodné je k diagnostice nádorů v plicním hrotu (*Pancoastův tumor*).

Nevýhodou je nejen omezenější dostupnost a cena, ale i nezbytná spolupráce nemocného, jelikož doba potřebná ke zdárnému provedení vyšetření je neporovnatelně delší než u CT [30].

#### 4.2.4 Hybridní metody

PET/CT je metoda, která využívá detekci emise pozitronů z rozpadajícího se radiofarmaka, kterým je 18-fluordeoxyglukosa. Radiofarmakum se ve zvýšené koncentraci zachytává v metabolicky vysoce aktivních oblastech těla, tedy zejména v tumorech. Zásadní význam má v diagnostice diseminace nádorového onemocnění jak do uzlin, tak i do jiných orgánů v rámci generalizace. Nevýhodou je však radiační zátěž pacienta a horší rozlišovací schopnost menších plicních ložisek, která jsou detekovatelná na CT.

Další hybridní metodou je PET/MR, kde je PET kombinována se zobrazením magnetickou rezonancí. Výhodou PET/MR je výrazně nižší radiační zátěž, která je daná pouze podaným radiofarmakem. Nevýhodou je, podobně jako u klasické magnetické



rezonance, delší čas vyšetření a z něj plynoucí potřebná spolupráce pacienta a dostupnost vázaná pouze na velká zdravotnická zařízení [30].

### 4.3 Bronchologické metody

Bronchoskopie je endoskopická metoda, která umožňuje přímo pozorovat děje v bronchiálním stromu a nepřímo – pomocí bronchoalveolární laváže – detekovat změny až na úrovni plicních sklípků. S rozvojem a miniaturizací elektronických zařízení dochází také ke zmenšování rozměrů a zkvalitňování zobrazovacích schopností bronchoskopů [30, 33–35].

#### 4.3.1 Indikace bronchoskopie

Nejčastější indikace bronchoskopie jsou uvedeny v následujícím výčtu:

- Nevysvětlené dýchací symptomy (kašel, hemoptýza, stridor, dušnost, chrapot);
- Komplex symptomů horní duté žíly;
- Nejasné nálezy na zobrazovacích vyšetřeních (ložiskové léze, atelektázy, pneumothorax, fluidothorax, stenózy trachey a bronchů);
- Podezření na primární a sekundární nádor plic;
- Pátrání po časném plicním karcinomu u rizikových skupin;
- Krvácení z dolních cest dýchacích;
- Podezření na poranění bronchiálního stromu;
- Diagnostika intersticiálních plicních procesů.

U centrálně uložených nádorů se snažíme o odebrání validního vzorku na bioptické vyšetření [30, 33, 34].

#### 4.3.2 Rizika a komplikace bronchoskopie

Flexibilní bronchoskopie je v současné době poměrně bezpečná metoda. Morbidita spojená s provedením bronchoskopie se pohybuje v řádech desetin procenta a mortalita dokonce v řádech setin procenta. Komplikace většinou plynou z již preexistujícího respiračního selhání, které se prohloubí snížením efektivity ventilace například po podání

sedativních látek nebo omezení ventilace při provádění bronchoalveolární laváže. Ze závažných komplikací jmenujme arytmie, hypoxémii, bronchospasmus, těžkou hypotenzi nebo srdeční zástavu. Po odběru biotického materiálu může dojít k rozvoji pneumotoraxu, což pozorujeme častěji u pacientů na umělé plicní ventilaci. Obávané je masivní krvácení, které pozorujeme taktéž po odběrech biopsie. Frekvence těchto komplikací je shodně 4-5 %. Uvedené možné komplikace potvrzují skutečnost, že bronchologické metody by měly být prováděny v zařízeních, která jsou schopná díky personálnímu a přístrojovému vybavení tyto komplikace efektivně řešit [30].

#### 4.3.3 Přehled bronchoskopických metod

Bronchoskopie se dá v zásadě rozdělit na *flexibilní* a *rigidní bronchoskopii*. Starší, ale v současnosti málo používanou je *rigidní bronchoskopie*, při níž se do dýchacích cest při hyperextenzi krku zavádí rigidní tubus, přes který probíhá ventilace i samotná diagnostika. Tato metoda je pro pacienta výrazně více zatěžující než flexibilní bronchoskopie. Proto bývá prováděna v celkové anestezii. Mezi její výhody patří hlavně možnost použití větších nástrojů, lepší kontrola krvácení a větší razance při odběru biopsie nebo při punkci uzlin. Nevýhodou je větší zátěž pacienta, obtížnější přístup do dolních dýchacích cest a limitované použití při omezeném záklonu hlavy u některých pacientů.

*Flexibilní bronchoskopie* je modernější metoda používající ohebný bronchoskop. Cestu k použití této metody otevřel v roce 1964 Shigeto Ikeda, který ve spolupráci s firmou Pentax vyvinul první bronchologický fibroskop využívající přenos světla v soustavě optických vláken a následné vytvoření obrazu. Pozorování probíhá buď přímo v okuláru nebo v současné době častěji na monitoru pomocí přídavné kamery. S rozvojem technologie nyní začínají převládat videobronchoskopy nad fibroskopy, které obraz na distálním konci přístroje snímají videočipem a poté jej kabelem přenáší do modulu s procesorem a monitorem. To umožňuje další miniaturizaci přístrojové techniky. Přístroj má také pracovní kanál, přes který může probíhat odsávání sekretu nebo zavádění pracovních nástrojů [36].

Vedle klasické bronchoskopie v bílém světle existují další metody jako například *autofluorescenční bronchoskopie* a tzv. *narrow band imaging*. V případě autofluorescenční bronchoskopie se využívá odfiltrování 90 % modrého spektra světla softwarem přístroje. To

umožní registrovat slabé autofluorescenční zelené světlo vyzařované chromofory, které jsou uloženy především v submukóze. Premaligní a maligní léze mění vlnovou délku vyzařovaného světla změněným obsahem a rozmístěním chromoforů. Světlo se v tomto případě mění ze zeleného na tmavě červené. Výhodou je možnost použití jednoho přístroje, který umožňuje přepínání mezi režimem bílého světla a autofluorescenčním režimem a tím i neustálé porovnávání morfologického nálezu. Některé počínající nádorové léze jsou totiž v bílém světle neodlišitelné od normálního nálezu.

*Narrow band imaging* je metoda, která umožňuje pozorovat cévní zásobení bronchů. Využívá úzkého paprsku světla, který se získává pomocí filtru a obsahuje tři přesně definované vlnové délky světla (modrou, zelenou a červenou). Každá vrstva sliznice odráží jinou vlnovou délku. Modré světlo se odrazí od vrchních vrstev sliznice, ale červená proniká hlouběji do submukózy, čímž dojde ke zvýraznění cév, neboť hemoglobin absorbuje světlo. Tato metoda je tedy schopna odhalit místa s patologickou vaskularizací nebo naopak nekrotická místa bez cévního zásobení [30].

*Endobronchiální sonografie (EBUS)* používá v současnosti dvě hlavní metody. Jde o *radiální sondu* (20 MHz) a *lineární sondu* (7,5 MHz). Radiální sonda se zavádí pracovním kanálem bronchoskopu spíše k periferním lézím. Lineární sonda je připevněna ke konci videobronchoskopu a umožňuje pracovním kanálem ještě odebrat biopsii buď z vlastního centrálně uloženého nádoru, nebo z jednotlivých uzlinových stanic.

Jak již bylo zmíněno v předcházejícím textu, bronchoskopických metod je možné využít k odběru biopsie ať už ze suspektní léze nebo z jednotlivých dostupných uzlinových stanic. K tomu je používáno rozmanité instrumentárium zahrnující například kartáčky na odběr cytologických vzorků, punkční jehly na odběr perbronchiální nebo pertracheální biopsie. Dále je možné použít bioptické klíšťky k biopsii přímo z léze nebo instrumentárium na bronchoalveolární laváž (BAL), při které dochází k aplikaci a následné aspiraci fyziologického roztoku. Lavážní tekutina slouží také jako materiál k cytologickému nebo mikrobiologickému vyšetření [30].

## 5 Léčba

### 5.1 Nemalobuněčný plicní karcinom

#### 5.1.1 Stadium I a II – časné stadium

V klinickém stadiu I a II platí, že zlatým standardem je chirurgická léčba, přičemž anatomické resekce ve smyslu lobektomie, bilobektomie či pneumonektomie jsou jednoznačně preferovány před klínovitými neanatomickými resekce. U nemalobuněčného plicního karcinomu většího než 2 cm v největším rozměru je stále doporučována lobektomie jako metoda volby. [33]. V léčbě skvamózního karcinomu poskytuje lobektomie lepší výsledky než anatomická segmentektomie či dokonce klínovitá resekce. Nicméně u léze charakteru *adenocarcinoma in situ* a u lézí opacity mléčného skla má segmentektomie ekvivalentní výsledky jako lobektomie [33, 37–39].

Aby bylo možno výkon považovat za onkochirurgicky radikální, je nutné jej doplnit disekcí lymfatických hilových a mediastinálních uzlin. Její pravidla budou diskutována dále [40].

V určitých případech je možné limitovaný výkon provést. Jde o vysoce rizikové pacienty, kteří nejsou únosní k výkonu většího rozsahu, ale současně je nutné odebrat tkáň nádoru k bioptickému vyšetření. Podle dat americké Národní databáze nádorů (NCDB – National Cancer Data Base) podstoupí takovýto výkon menšího rozsahu mezi 17 a 31 % pacientů [41, 42].

#### 5.1.2 Stadium III

Pacienti ve třetím stadiu primárního plicního karcinomu tvoří bezesporu nejvíce heterogenní skupinu ve vztahu k léčbě [43]. Je tedy třeba pacienty rozdělit na operabilní a neoperabilní, což je úkol multidisciplinárního týmu, jenž bývá složen z chirurga, onkologa, pneumologa a radiologa. Složení multidisciplinárního týmu je však závislé na zvyklostech daného zdravotnického zařízení [44].

Za operabilní pacienty ve III. stadiu jsou považováni pouze někteří pacienti ve skupině IIIA. Konkrétně jde o pacienty s postižením T1-2 a současně pouze jednou postiženou N2 uzlinovou stanicí podle předoperační diagnostiky a pak jde o pacienty

se stagingem T4 N0 a T3-4 N1. Ve stadiu III jsou samozřejmě všichni pacienti bez vzdálených metastáz [33].

Pokud jde tedy o operabilní pacienty, kteří souhlasí s operačním výkonem, připadají v úvahu v zásadě tři schémata. Podle *prvního schématu* pacient podstupuje primární resekci a po operaci je mu vždy podána – pokud to klinický stav umožní – adjuvantní onkologická léčba. V případě, že jde o R1 případně R2 resekci nebo je peroperačně zjištěno N2 postižení mediastina, je pacientovi ještě podána pooperační radioterapie [44].

*Druhou možností* je podání 3 až 4 cyklů neoadjuvantní chemoterapie následovaných chirurgickým výkonem. Poté v tomto schématu navazuje podání pooperační radioterapie v případě, že šlo o R1 či R2 resekci nebo jsou postiženy mediastinální uzliny [44].

Konečně přicházíme ke *třetí eventualitě* v léčbě klinického stadia III a tou je zahájení předoperační konkomitnantní chemoradioterapie následované chirurgickým výkonem provedeným do 4 týdnů a to v případě nádorů horního sulku, jako je například Pancoastův tumor [44].

U ostatních pacientů ve III. klinickém stadiu, kteří jsou neoperabilní, přichází v úvahu opět několik modalit léčby. První modalitou je chemoradioterapie podávaná konkomitantně nebo sekvenčně v případě komorbidit. U sekvenčního schématu léčby je doporučeno ozáření předřadit 2 cykly chemoterapie. Dalšími modalitami je samostatně podaná paliativní radioterapie nebo chemoterapie [44].

### 5.1.3 Stadium IV

Jak již bylo zmíněno výše, v 8. vydání TNM klasifikace plicních nádorů jsou pacienti se vzdáleným metastatickým postižením rozděleni do tří skupin. M1a zahrnuje pacienty s metastázou v kontralaterálním laloku nebo s maligním perikardiálním či pleurálním výpotkem nebo pacienty s karcinomatózou pleury nebo perikardu. Ve skupině M1b jsou obsaženi pacienti s jednou metastázou v extratorakálně lokalizovaném orgánu a konečně ve skupině M1c jsou pacienti s mnohočetnými mimohrudními metastázami [22].

Podle doporučení společnosti ESMO (European Society for Medical Oncology) jsou pacienti, kteří mají jedinou operabilní metastázu v mimohrudním orgánu, a jejichž primární

plicní karcinom je taktéž operabilní, indikováni k radikálním chirurgickým výkonům. Nutná je však absence uzlinových metastáz [35].

U ostatních pacientů ve čtvrtém klinickém stadiu je paliativní léčba indikována, pokud pacient splňuje stav výkonosti podle ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) do 2 a během posledních 6 měsíců neztratil více než 10 % ze své váhy.

Definitivní indikace cílené paliativní léčby se také odvíjí od histologického typu nádoru a zhodnocení mutačního stavu genu EGFR, chromozomálních translokací genů ALK nebo ROS, alteraci genu BRAF nebo vyšetření fúzního genu NTRK1, 2, 3 a imunohistochemického vyšetření exprese PD-L1 [44]. Každý z těchto markerů znamená jiné schéma léčby. Popis těchto schémat však spadá do gesce onkologa a není tedy předmětem této chirurgicky zaměřené práce.

#### 5.1.4 Neoadjuvantní a adjuvantní léčba

Hlavní myšlenka podávání adjuvantní chemoterapie u časných stadií je založena na pozorování, že nejčastějším důvodem recidivy po potenciálně radikální operaci jsou vzdálené mikrometastázy [25]. Během posledních dvou dekad bylo pozorováno o 4-5 % vyšší pětileté přežití při podávání adjuvantní chemoterapie [33, 45]. Některé další práce však prokázaly až o 15 % vyšší přežití [46, 47].

Adjuvantní chemoterapie podávána pacientům po radikální resekci plicního karcinomu je založena na cisplatině v kombinaci s další látkou [48]. Dávka cisplatiny je vypočtena podle povrchu těla pacienta. Odpovídá 300 mg/m<sup>2</sup> a podává se kumulativně ve třech až čtyřech cyklech. Časový odstup od operace bývá 6 týdnů, ale pokud je potřeba tento interval prodloužit, nejčastěji kvůli delší rekonvalescenci, je to možné bez výraznějšího ovlivnění účinků adjuvantní chemoterapie [49]. Standardně býval podáván barvíkový alkaloid vinorelbin, pojmenovaný podle rostliny barvínek (*Vinca*), ze kterého byla tato skupina alkaloidů izolována. Přibližně stejnou účinnost má i gemcitabin, docetaxel nebo pemetrexed, kterýmiž bývá vinorelbin nahrazován [33, 50]. Přidávání bevacizumabu nepřineslo ve studiích benefit [51].

U pacientů v klinickém stadiu IA není po radikálním resekcčním výkonu žádná pooperační chemoterapie podávána, naopak její podávání s sebou přináší spíše negativní

důsledky [52]. Ve stadiu IB a u primárního tumoru většího než 4 cm by mělo být podání adjuvantní léčby zváženo zvláště pokud jsou přítomny rizikové faktory jako jsou angioinvaze, pleurální invaze, grade 3 či provedení pouze klínové resekce [44, 53].

Podání adjuvantní chemoterapie pacientům je naopak standardně doporučováno po resekci ve stadiu II a III NSCLC. Preexistující komorbidity, doba od operace a pooperační zotavení musí být uváženo v indikaci adjuvantní chemoterapie a prodiskutováno v rámci multioborového týmu [25, 33].

Ve stadiu III připadá v úvahu i podávání neoadjuvantní chemoterapie. Jak již bylo zmíněno výše, neoadjuvantní chemoterapie bývá užívána u pacientů s hraničně resekovatelným nádorem a u nádorů *sulcus superior*. V jiných případech neoadjuvantní terapie není indikována, jelikož podle literárních údajů poskytuje podobné výsledky jako standardní adjuvantní léčba. V těchto případech dáváme přednost co nejčasnějšímu chirurgickému odstranění nádoru [33, 48, 54].

Pacientům s nádory nepřipouštějícími radikální chirurgický výkon je podávána systémová paliativní léčba [48].

V současnosti roste zájem o cílenou léčbu. Nicméně látky jsou stále v klinickém testování. Jde o inhibitory EGFR nebo kinázy anaplastického lymfomu (ALK). Podle výsledků ale neposkytují po operaci lepší přežití ať už celkové nebo bezpříznakové a nejsou tedy podle společnosti ESMO doporučovány [55, 56].

#### 5.1.5 Primární radioterapie (SABR), pooperační radioterapie a radiofrekvenční ablace

Primární radioterapie je rezervována pro pacienty v klinickém stadiu I, kteří nejsou schopni z důvodů přidružených interních chorob podstoupit chirurgickou léčbu. Tato léčebná metoda se nazývá SABR (Stereotactic Body Radiotherapy) [57, 58]. Do oblasti tumoru, který je přesně zaměřen pod 4dimenzionálním CT, jež je schopno k přesné lokalizaci léze zahrnout i dýchací pohyby v čase, bývá aplikováno 100 a více Gy. Toxicita léčby je snižována plánováním působení radiačního paprsku z různých míst tak, aby maximum radiace bylo v oblasti tumoru [59]. Akutní toxicita spojená s léčbou nebývá běžná [60]. Její riziko však vzrůstá s přítomností intersticiálních plicních chorob [61]. V pozdějším období po SABR jsou pozorovány zlomeniny žeber, ventrikulární tachykardie nebo dyspnoe

jako projevy toxicity radiačního záření [57, 62]. SABR však není vhodná pro pacienty s centrálně uloženým tumorem, neboť může dojít k ohrožení velkých bronchů nebo trachey [63]. Pro pacienty v prvním klinickém stadiu, kteří jsou kontraindikováni nejen k operaci, nýbrž i k SABR, zbývá ještě radiofrekvenční ablace [64].

V metaanalýze bylo zjištěno, že pooperační radioterapie podávaná pacientům ve stadiu I nebo II s uzlinovým postižením N0 a N1, kteří podstoupili R0 tedy kompletní resekci tumoru je nejen neúčinná, ale navíc i škodlivá [65]. Naopak podávaná by měla být v případě odstranění tumoru prorůstajícího do hrudní stěny nebo při pozitivním resekčním okraji R1, ačkoliv uzlinové postižení je N0 nebo N1 [33, 66]. V těchto případech je pacientům aplikováno 54 Gy v 27 až 30 cyklech [66].

## **5.2 Malobuněčný plicní karcinom**

Malobuněčným karcinomem trpí přibližně 15 % všech pacientů, kteří mají maligní tumor plic. V době diagnózy má drtivá většina pacientů již vytvořené vzdálené metastázy a je u nich tedy na prvním místě indikovaná chemoterapie a radioterapie [23–25, 29].

Chirurgická léčba je indikována asi u 5 % pacientů, kteří jsou časně diagnostikováni a mají velikost tumoru do T2 a současně nemají vzdálené metastázy. Další podmínkou je negativita mediastinálních lymfatických uzlin podle předoperačního CT, PET/CT, EBUS nebo mediastinoskopie. Tedy staging operabilních pacientů je T1-2 N0-1 M0. Pětileté přežití po úspěšné chirurgické léčbě se pak vyšplhá na 50 % [67–69].

V každém případě po operaci jsou pacienti zajištěni 4 cykly chemoterapie. V případě, že se pozitivita N1 uzlin nebo dokonce uzlin mediastinálních prokáže až v bioptickém vzorku odebraném při operaci, podstupuje pacient ještě radioterapii hrudníku [29].

Pacienti, kteří nejsou indikováni k chirurgické léčbě a mají dobrý výkonnostní status (PS – performance status), jsou léčeni chemoradioterapií. Opět lze léčbu podat sekvenčně či konkomitantně. Všichni pacienti, operovaní i neoperovaní, podstupují profylaktické ozáření neurokrania, pokud však příznivě zareagovali na první linii léčby [29, 44].



### 5.3 Specifika onkochirurgické léčby

Rozsah resekce podle anatomických kompartmentů je uveden výše. V každém případě se při výkonu snažíme o tzv. **R0** resekci, tedy resekci, kdy je kompletně odstraněn nádor bez mikroskopické invaze do resekční linie. Při **R1** resekci je totiž zastižena mikroskopická invaze do resekční linie a **R2** resekce znamená dokonce ponechání makroskopické části tumoru *in situ*.

#### 5.3.1 Chirurgické přístupy do pleurální dutiny

Při otevřené operativě hrudníku používáme různé přístupy do hrudníku, které se v zásadě liší podle preferencí jednotlivých pracovišť. Standardně je užívána *anterolaterální* nebo *posterolaterální* torakotomie. Na našem pracovišti je hojně využívána posterolaterální torakotomie, která poskytuje dobrý přehled o celé pohrudniční dutině. Mezižeberní svaly protínáme zásadně nad horním okrajem spodního žebra. Tímto postupem minimalizujeme nebezpečí poranění *a. intercostalis*. Při tomto přístupu můžeme protnout kaudální žebro, což ale závisí na preferenci operátora. Délku operační rány volíme tak, aby byla dostatečně prostorná pro ruku operátora a nástroj v druhé ruce [14, 70].

Součástí operace je i hilová a mediastinální lymfadenektomie, která je diskutována níže [14].

V 80. letech minulého století začaly pronikat principy miniinvazivní chirurgie i do operativy hrudníku. Poměrně rychle došlo k etablování videotorakoskopie k provedení pleurální biopsie, malých klínovitých resekcí, či operací při recidivujícím spontánním pneumotoraxu [70, 71]. Postupně se hrudní miniinvazivní operační technika rozvíjela až dospěla k provádění onkochirurgických miniinvazivních výkonů tak, jak je známe dnes. V souvislosti s video-asistovanými torakoskopickými výkony již stihly vzniknout meta-analýzy na velkých kohortách [71, 72], jejichž výsledky ukazují, že video-asistované torakoskopické (VATS) lobektomie poskytují lepší výsledky ve vztahu k pooperačním komplikacím při srovnatelné onkologické radikalitě ve stadiu I [71]. Nesporná je také menší pooperační bolestivost, lepší funkce ramen, dřívější mobilizace pacienta a lepší kvalita života [73]. Dále bylo na velkých skupinách pacientů zjištěno také významné snížení celkových pooperačních komplikací, velkých kardiopulmonálních komplikací i snížení výskytu atelektázy vyžadující bronchoskopickou sanaci dýchacích cest [74, 75].

Videoasistovaný výkon je možné provést uniportálním či multiportálním přístupem. Zatím ale neexistují žádná validní data, která by zvýhodňovala jeden přístup před druhým. Podle publikované randomizované studie nebyl prokázán rozdíl v pooperační bolesti ani v pooperačních komplikacích [76].

Další možností videoasistovaných výkonů je vyžití robotické chirurgie. Tato modalita poskytuje výhody 7 stupňů pohybu, změny měřítka zobrazení, eliminace třesu a vylepšení ergonomie, avšak zatím chybí analýzy dat ze studií provedených na velkých skupinách pacientů. Dosud vzniklé studie prokázaly proveditelnost a bezpečnost využití robotické chirurgie, ale míra pooperační morbidity je srovnatelná s VATS přístupem [77, 78].

K úspěšnému provedení VATS lobektomie je však nutné pečlivě vybírat pacienty, kteří jsou pak k tomuto výkonu indikováni. VATS lobektomie je vhodná pro pacienty s plicním tumorem ve stadiu I, tedy s největším příčným rozměrem do 4 cm (stadium IB). Přičemž tumor by měl být uložen periferně. Předchozí torakotomie není kontraindikací. Množství srůstů jsme totiž schopni posoudit až po aspekci pleurální dutiny zavedeným torakoskopem. Kontraindikací je však prorůstání tumoru do hrudní stěny, centrální uložení tumoru nebo výkon po neoadjuvantní terapii podané pro N2 postižení uzlin. Ke konverzi na otevřený výkon je nutno přistoupit, pokud by torakoskopická preparace představovala neúměrně vysoké riziko poranění důležitých struktur nebo přílišné prodloužení operačního času. Výkon také okamžitě konvertujeme v případě vážného krvácení [70].

### 5.3.2 *Bronchoplastické a angioplastické operace*

*Bronchoplastické operace* indikujeme v případě, že je centrálně umístěným nádorovým procesem postižen i hlavní či intermediární bronchus, který je pak třeba odstranit, ale zároveň se chceme vyhnout výkonu většího rozsahu, jenž by znamenal resekci zdravého parenchymu. Výsledky studií totiž ukazují, že při dodržení chirurgické techniky jsme schopni dosáhnout podobné onkologické radikality jako při pneumonektomii, avšak s nižším výskytem komplikací a s nižší mortalitou [30, 70]. V těchto případech máme k dispozici v zásadě tři možnosti:

- okénkovaná resekce bronchu;

- klínovitá resekce bronchu;
- rukávovitá resekce bronchu (sleeve resection).

Při *okénkové resekci bronchu* je vytnuta část jeho stěny. Tento typ, užívaný dříve např. u karcinoidů, je již prakticky opuštěn, neboť vznikalo velké procento lokálních recidiv. *Klínovitě resekce* bronchu využíváme hlavně u horních lobektomií v případě, že se nádor šíří z lobárního bronchu na stěnu hlavní průdušky. Posledním a zároveň nejužívanějším typem bronchoplastické operace je *rukávovitá (sleeve) resekce*. Při níž dochází k odstranění celého obvodu průdušky a následně k sešití obou konců.

V případě kontraindikované pneumonektomie a infiltrace intrapulmonální části plicní tepny nádorem se rozhodujeme pro *angioplastiku plicní tepny*. Ač jde o výkony prováděné řídce, nejčastěji se s nimi setkáme na levé plicní tepně při horní lobektomii, kdy nelze pro infiltraci nádorem vypreparovat jednotlivé větve horního laloku. Pokud je infiltrována *horní dutá žíla*, jsme nuceni provést její angioplastiku. To nastává ve dvou případech. Buď je infiltrována přímo tumorem pravého horního plicního laloku, nebo šířením nádoru z mediastinálních uzlin extrakapsulárně. Technicky vzato můžeme provést tangenciální resekci žíly na Satinského cévní svorce nebo resekci celé žíly a její náhradu interponátem cévní protézy. Před operací je nutné provedení magnetické rezonance k ozřejmění postižení žíly včetně intraluminálního trombu a echokardiografické vyšetření k posouzení srdeční funkce a možného intrakardiálního šíření trombu z lumina žíly. Dále je vhodné kontrastní CT vyšetření mozku k diagnostice intrakraniální patologie, která by se mohla klinicky manifestovat při uzavření žíly během operace. Paliativní možností při rozvíjejícím se syndromu horní duté žíly je zavedení endovaskulárního stentu [70].

### 5.3.3 Mediastinální lymfadenektomie

Resekční výkon je spojen s odběrem mediastinálních lymfatických uzlin [33, 79]. V literatuře se setkáváme s pojmy selektivní biopsie lymfatických uzlin, sampling mediastinálních lymfatických uzlin, systematická disekce uzlin, lobárně specifická systematická nodální disekce a extenzivní disekce lymfatických uzlin. Při selektivní biopsii lymfatických uzlin je proveden odběr jedné nebo více suspektních lymfatických uzlin za účelem biopsického vyšetření. Při tomto postupu používaném při explorativních torakotomiích inoperabilních nálezů je hlavním záměrem hodnocení postižení uzlin N1

či N2 skupin. Pod pojmem sampling japonský autor Naruke uvádí odběr sentinelové uzliny. Pokud je sentinelová uzlina pozitivní, doporučuje pokračovat kompletní disekcí mediastinálních uzlin. Přehled sentinelových uzlin pro jednotlivé plicní laloky je uveden v tabulce 11 [80]. ESTS definice lymfatického samplingu je ale mírně odlišná. Podle ní sampling znamená odstranění jedné nebo více lymfatických uzlin na základě předoperačního či intraoperačního nálezu. Systematickým samplinem se rozumí předem daný výběr uzlinových stanic specifikovaných chirurgem. Stále je však třeba mít na paměti fakt, že u plicního karcinomu byla podle studie používající lymfoscintigrafii při vyšetření 179 pacientů zjištěna možnost tvořit skip-metastázy v lymfatických uzlinách, která byla nalezena až ve 25 % případů. Dokonce byla objevena i zkřížená drenáž přes středovou čáru [40].

**Tabulka 11.:** Sentinelové uzliny

<b>Strana</b>	<b>Lalok</b>	<b>Skupina uzlin</b>
<b>Pravá</b>	Horní	3, 4
	Střední	3, 7
	Dolní	7
<b>Levá</b>	Horní	5, 6
	Dolní	7

Pro úplnou radikální resekci nemalobuněčného plicního karcinomu je doporučeno provést systematickou nodální disekci. Tím se rozumí odebrání stanic 2R, 4R, 3a, 3p a stanic 7, 8, 9 a N1 uzlin vpravo, respektive stanic 4L, 5, 6, 7, 8 a 9 a opět N1 uzlin vlevo [81, 82]. Tím je splněna i ESTS podmínka na odebrání 6 stanic, z nichž 3 stanice musí být mediastinální, přičemž vždy je nutné odebrat subkarinální stanici 7 [40].

Při lobárně specifické systematické nodální disekci odstraňujeme stanice, které jsou určené pro daný plicní lalok. Tuto variantu mediastinální lymfadenektomie můžeme zvolit u periferních skvamózních tumorů T1. U takového typu nádoru bylo zjištěno, že pravděpodobnost neočekávaného N2 postižení je menší než 5 % [83, 84]. V tabulce 12 jsou uvedeny stanice potřebné ke splnění lobárně specifické lymfadenektomie. Z těchto stanic je nutné získat alespoň 6 uzlin [40].

**Tabulka 12.:** Lobárně specifická lymfatická disekce

<b>Vpravo</b>	Horní a střední lalok	2R, 4R, 7
	Dolní	4R, 7, 8, 9
<b>Vlevo</b>	Horní	5, 6, 7
	Dolní	7, 8, 9

O tom, zda je sampling mediastinálních uzlin dostačující, se stále vede diskuse. V metaanalýze z roku 2017, jež je v době vzniku této práce nejaktuálnější, autoři srovnávali celkové přežití a pooperační komplikace u skupiny pacientů po disekci mediastinálních uzlin proti skupině podstoupivší sampling mediastinálních uzlin. Do metaanalýzy bylo zahrnuto 5 studií. Ve 3 studiích měli pacienti po kompletní disekci statisticky signifikantně delší dlouhodobé přežití. Tito pacienti měli ale také vyšší riziko vzniku komplikací plynoucích z preparace v mediastinu, nicméně toto vyšší riziko nebylo statisticky významné. Vysvětlení delšího přežití spočívá hlavně v přesnějším určení stadia onemocnění a tím i lepší přiléhavosti případné onkologické adjuvantní léčby. Nelze zanedbat ani odstranění mikrometastáz, které jsou definovány jako léze o průměru menším než 2 mm [85]. Tyto mikrometastázy nemohly být z důvodu senzitivity zobrazovacích metod popsány na grafických vyšetřeních před operací [86].

Při extenzivní disekci lymfatických mediastinálních uzlin provádíme oboustranný odběr cervikálních i mediastinálních uzlin ze sternotomie a cervikotomie [40].

S rozvojem přesnosti a dostupnosti grafických metod došlo opět k otevření otázky nutnosti odběru mediastinálních uzlin. Objevují se práce, které uvádí, že ve specifických případech časných karcinomů není lymfatická disekce potřebná [87]. Podle studie COSMOS italských autorů je ale nutná absence metastáz v hilových a mediastinálních uzlinách na předoperačním PET/CT. PET/CT uzlin těchto pacientů vykazuje akumulaci 18-FDG  $\text{maxSUV} \leq 2$  a peroperačně musí být všechny uzliny menší než 10 mm [88].

Hlavní myšlenkou minimalizace odběru mediastinálních uzlin je snaha o snížení počtu komplikací, které vyplývají z poměrně extenzivní kompletní uzlinové mediastinální disekce. Mezi tyto komplikace patří hlavně chylotorax, poškození *n. laryngeus recurrens* a krvácení z mediastina [86, 88]. Na druhé straně je nutno k disekci mediastinálních uzlin přistupovat jako k nástroji, kterým jsme schopni přesně definovat uzlinový staging [40].

## 6 Imunochemické markery

Nádorový marker je definován jako laboratorně prokazatelná látka, která se vyskytuje v organismu v souvislosti s maligním onemocněním. Nádorové markery dělíme na solubilní, jež jsme schopni analyzovat z krve potažmo krevního séra a tkáňové, které se vyskytují v buňkách či na jejich povrchu.

Ideální nádorový marker by měl být produkován pouze maligními buňkami, být tkáňově specifický a měl by se vyskytovat ve vysokých koncentracích v biologických tekutinách. Dále by měl korelovat s velikostí nádoru, prognózou onemocnění, stadiem a také s účinností léčby. Nutno zdůraznit, že takový marker v současné době neexistuje, neboť hladina řady markerů může být zvýšena i při benigních onemocněních, traumatech či je ovlivněna jaterní nebo renální insuficiencí [89–97].

Pro maximální diagnostickou výtěžnost imunochemických markerů je nutné dodržovat indikace jejich použití, které jsou uvedeny v následujícím výčtu:

- pooperační follow-up;
- podezření na recidivu nemoci;
- volba onkologické léčby (biologická terapie);
- posouzení efektivity léčby.

Při analýze nádorových markerů je nutné dodržovat pravidlo stanovení jednou metodikou v jedné laboratoři. Samozřejmostí je respektování preanalytických a analytických podmínek. Na rozdíl od hormonů a enzymů jsou nádorové markery poměrně odolné k vlivům z okolního prostředí. Pouze NSE je citlivý na hemolýzu, neboť se při ní uvolňuje z rozpadajících se erytrocytů [92].

Abychom byli schopni posoudit klinický dopad výsledků stanovení nádorových markerů, používáme referenční hladinu (cut-off). Ta je definována jako hladina, pod kterou se nachází 95 % zdravých lidí. Pokud je třeba tuto hladinu stanovit u onkologicky léčených

pacientů, pak je to hladina markeru, pod níž se nachází 95 % pacientů v kompletní remisi. V současnosti se doporučuje stanovovat senzitivitu<sup>1</sup> při 95% specifitě<sup>2</sup>. [98]

Prognóza maligních nádorů plic je špatná hlavně z důvodu velmi omezených možností včasné diagnostiky. Bylo zjištěno, že u některých typů nádorů se v séru ve zvýšené hladině vyskytují určité imunochemické markery [99]. Nicméně žádný z biomarkerů zatím nebyl vyhodnocen jako dostatečně specifický pouze pro jeden typ nádoru [100]. Jako vhodné se však jeví sestavit panel několika markerů, které by svou specifičností mohly být užitečné jak ke zhodnocení prognózy, tak i k diagnostice nádorů, zejména v situacích, kdy nelze odebrat validní histologický vzorek [101–103]. Například u kolorektálního karcinomu je doporučena kombinace CEA a CA19-9 [104]. Nespornou výhodou možné diagnostiky nádorů stanovením sérové hladiny imunochemických markerů je velmi nízká zátěž pacienta.

V ideálním případě definitivní výsledek poskytne až histologické vyšetření, nicméně v situaci, kdy histologii nelze odebrat, by ustanovená kombinace imunochemických markerů byla užitečná [103].

## 6.1 CEA – Karcinoembryonální antigen

Karcinoembryonální antigen patří do skupiny tzv. onkofetálních markerů. To jsou markery, které ve vysokých koncentracích nacházíme u plodu. V prvním trimestru je ve zvýšeném množství v cytoplazmě buněk a později pak na povrchu diferencujících se buněk, avšak u zdravých dospělých se vyskytují ve velmi nízkých koncentracích. Biologický význam u dospělých není zatím znám [105].

Karcinoembryonální antigen je membránový glykoprotein hojně tvořený v prenatálním období tkáněmi gastrointestinálního traktu. Jeho tvorba ale ustává již před porodem [99, 106], proto u zdravých lidí je jeho hladina nízká. Avšak mnohými studiemi bylo dokázáno, že pacienti s karcinomem plic, prsu, žaludku nebo s kolorektálním karcinomem mají jeho hladinu vysokou [107–109]. CEA je dokonce Americkou společností

---

<sup>1</sup> **Senzitivita** – poměr správně pozitivních pozorování ku všem pozitivním případům, tedy schopnost vyšetření eliminovat falešně negativní pacienty,

<sup>2</sup> **Specifita** – poměr správně negativních pozorování ku všem negativním případům, tedy schopnost vyšetření eliminovat falešně pozitivní pacienty

pro klinickou onkologii (ASCO) a Evropskou skupinou pro tumorózní markery (EGTM) doporučen k určení prognózy a stadia kolorektálního karcinomu [110]. Nicméně, jak je zmíněno výše, je vhodné tento marker kombinovat s CA19-9 [104]. Ze skupiny nemalobuněčných plicních karcinomů plic má CEA největší výpovědní hodnotu pro plicní adenokarcinom [111]. Avšak zvýšená hladina CEA byla pozorována i u kuřáků nebo pacientů se zánětlivým postižením plic, nespecifickými zánětlivými chorobami střev nebo pacientů s metabolickým syndromem [90, 93].

Hladinu CEA stanovujeme chemiluminiscenční metodou, což je nekompetitivní imunoenzymatická reakce. Na vzorek v reakční kyvetě se naváže první protilátka, která je současně navázána na paramagnetických částicích. Dále je přidána druhá protilátka s konjugovanou alkalickou fosfatázou. Po inkubaci je reakční směs magneticky separována a promyta. Na závěr je přidán chemiluminiscenční substrát a po reakci s alkalickou fosfatázou je směs luminomenticky stanovena. Světlo vzniklé při této reakci je přímo úměrné koncentraci analytu [112]. Referenční hodnoty jsou uvedeny v tabulce 13.

**Tabulka 13.:** Referenční hodnoty CEA

CEA	Hodnoty v ng/ml
Norma	<5,0
Hraniční hodnota	5,0-8,0
Patologická hodnota	>8,0

## 6.2 NSE – Neuron-specifická enolasa

Neuron-specifickou enolasu popsali poprvé Moore a McGregor v roce 1965 [113]. Jde o cytosolový enzym, který se vyskytuje v cytoplazmě neuroendokrinních buněk a neuronů centrální i periferní nervové soustavy. Je specifickým markerem neuronálního poškození, proto je jeho hladina zvýšena nejen u nádorů neuroendokrinního původu jako například u neuroblastomu, melanomu, seminomu anebo u malobuněčného plicního karcinomu, kde koreluje s mírou diseminace nádorových buněk [114, 115], ale je zvýšena i u poškození nervové soustavy například při ischemické nebo hemorhagické cévní mozkové příhodě nebo při traumatickém poškození mozkové či míšní tkáně [91].



NSE je enolasa, která má řadu izoenzymů. U malobuněčného plicního karcinomu je exprimována gama-enolasa [91].

Slabinou tohoto markeru je jeho zvýšení u vzorků s hemolýzou, kde je pak stanovována falešně vyšší hladina [92]. Pro stanovení NSE byla použita také chemiluminiscenční metoda, jejíž princip je popsán u markeru CEA. Referenční hodnoty pro stanovení NSE v séru jsou uvedeny v tabulce 14.

**Tabulka 14.:** Referenční hodnoty NSE

<b>NSE</b>	<b>Hodnoty v µg/l</b>
Norma	<18
Hraniční hodnota	18,0 – 25,0
Patologická hodnota	>25,0

### **6.3 CYFRA 21-1 – Cytokeratin-fragment 19**

Obecně cytokeratiny jsou proteiny, z nichž je tvořen typ I a II intermediárních filament cytoskeletu. Cytokeratinové markery jsou molekuly vznikající při nekontrolovaném růstu cytoskeletu buněk. Uvolňují se do tělních tekutin během proliferace nebo při nekróze buněk [116]. Konkrétně fragment cytokeratinu 19 je molekula, která se hojně vyskytuje v plicní tkáni. Podle dostupné literatury je sérová koncentrace CYFRA 21-1 zvýšena u nemalobuněčných plicních karcinomů. U skvamózního karcinomu plic dokonce podle literatury koreluje s velikostí tumoru a postižením lymfatických uzlin. Jeho hladina ale může být zvýšena i u hepatopatie, renálního selhání, astmatu a tuberkulózy [98, 111, 117].

Všechny cytokeratinové markery (CYFRA 21-1, MonoTotal a TPS) v naší studii byly stanovovány imunoradiometricky. Jde o nekompetitivní imunoanalytické stanovení, při které se na protilátku navázanou na pevnou fázi (např. stěna zkumavky) váže antigen (analyt v séru). Po odstranění přebytku antigenu promytím je přidána druhá protilátka (tracer) značená I<sup>125</sup>. Následuje další promytí a odstranění nenavázaného traceru a poté již měření vázané radioaktivity (protilátka v pevné fázi + antigen + I<sup>125</sup> vázaná protilátka). Vázaná radioaktivita je přímo úměrná koncentraci analytu ve vzorku [118]. Referenční hodnoty jsou uvedeny v tabulce 15.

**Tabulka 15.:** Referenční hodnoty CYFRA 21-1

<b>CYFRA 21-1</b>	<b>Hodnoty v µg/ml</b>
Norma	<2,5
Hraniční hodnota	2,5-3,0
Patologická hodnota	>3,0

## 6.4 MonoTotal

Další ze skupiny cytokeratinů je marker označovaný jako MonoTotal. Tento marker je tvořen několika cytokeratiny, konkrétně cytokeratinem 8, 18 a 19. Cytokeratiny jsou uvolňovány z nádorových buněk a jsou detekovatelné v krevním séru, pleurálních výpotcích, ascitu a moči.

Hlavní diagnostickou výhodou markeru MonoTotal je schopnost rozlišit mezi benigním a maligním onemocněním plic. Bylo totiž zjištěno, že plicní nádor má signifikantně vyšší sérovou hladinu MonoTotal ve srovnání s benigním onemocněním. V rámci maligních nádorů nacházíme u plicního skvamózního karcinomu signifikantně vyšší sérovou hladinu markeru MonoTotal než u adenokarcinomu. Dále byla nalezena pozitivní korelace hladiny markeru MonoTotal a velikosti, resp. pokročilosti plicního tumoru [119]. V tabulce 16 jsou uvedeny referenční hodnoty pro hodnocení stanovení hladiny pro MonoTotal.

**Tabulka 16.:** Referenční hodnoty pro MonoTotal

<b>MonoTotal</b>	<b>Hodnoty v IU/l</b>
Norma	<75
Hraniční hodnota	75-90
Patologická hodnota	>90

## 6.5 pro-GRP – pro-gastrin-releasing peptide

Molekula GRP (gastrin-releasing peptide) byla poprvé izolován McDonalodem z nervových pletení žaludku v roce 1978. Je tvořen 27 zbytky aminokyselin a dekapeptidem

[120]. Z hlediska funkce jde o neuropeptid, který je tvořen v buňkách tzv. APUD systému (amine precursors uptake and decarboxylation) [24]. Zvýšená exprese GRP byla mimo gastrointestinální trakt pozorována v neuroendokrinních buňkách fetálních plic, nervového systému, bronchiálního epitelu, plicích fibroblastů a v neuroendokrinních buňkách dospělých [94, 95]. Patologicky zvýšenou hodnotu GRP měříme u pacientů s kolorektálním karcinomem, s karcinomem prostaty prsu a také u plicního karcinoidu nebo u malobuněčného karcinomu plic [121].

Nicméně analýza GRP se pro klinické využití ukázala jako nepraktická, neboť tato molekula má poločas rozpadu pouhých 1,5 minuty. Naopak jeho prekurzor pro-GRP je mnohem stabilnější [122]. Miyake se svým týmem prokázal, že při tvorbě GRP se tvoří ekvimolární množství řetězce molekuly pro-GRP, tudíž si jejich hladiny odpovídají [123].

Hladina pro-GRP je významně zvýšena ve fetální krvi. V průběhu prvních dvou let života rychle klesá a dostává se na hladinu měřenou i v dospělosti. Vysoká hladina ve fetální krvi je vysvětlována účinky GRP zvyšujícími buněčnou proliferaci. Marker pro-GRP je stanovován elektrochemiluminiscenční metodou, což je metoda kombinující výhody chemiluminiscenční metody s kontrolou reakce elektrodovým potenciálem, neboť k emisi světla – luminiscenci – zde dochází na elektrodě [24]. V tabulce 17 jsou uvedeny referenční hodnoty proGRP [124].

**Tabulka 17.:** Referenční hodnoty proGRP

<b>proGRP</b>	<b>Hodnoty v pg/ml</b>
Norma	<80
Hraniční hodnota	80-120
Patologická hodnota	>120

## 6.6 IGF-1 insulin-like growth factor 1

Skupina insulin-like růstových faktorů byla poprvé popsána v roce 1957 při studiu inkorporace síry do chrupavek u potkanů [125]. Dalším výzkumem byly poté z lidského séra v roce 1972 izolovány dvě molekuly, které pro svou strukturální podobnost s proinzulinem byly pojmenovány insulin-like growth factor 1 a 2 [126]. Molekula IGF-1 se skládá ze 70 aminokyselin. Podobně jako inzulin má i IGF-1 dva řetězce (A a B), jež jsou spojeny

disulfidickými vazbami. Prekurzor insulin-like růstových faktorů má také v molekule umístěn C-peptid, jenž je složen z 12 aminokyselin. Strukturální podobnost s inzulinem vysvětluje jeho afinitu k insulinovým receptorům, která je však ve srovnání s inzulinem slabší [127].

IGF-1 je za fyziologických okolností produkován v řadě tkání. Většina je tvořena v játrech a je transportována do jiných tkání, takové účinky jsou nazývány jako endokrinní. IGF-1 je ale tvořen například i buňkami chrupavky, kde působí lokálně, tedy parakrinně [127, 128]. Byly však objeveny i jeho autokrinní účinky. Pokud se tyto účinky projeví, stává se onkogenem [129]. Má tedy vliv na proliferaci buněk a diferenciaci tkání a patří mezi nejsilnější inhibitory apoptózy [130]. Fyziologicky tedy vzniká pod vlivem růstového hormonu tvořeného adenohypofýzou a funguje jako hlavní mediátor jeho anabolických a mitogenních účinků v organismu [131].

Bylo zjištěno, že vyšší plazmatická hladina IGF-1 koreluje s vyšší pravděpodobností rozvoje plicního maligního nádoru. Pacienti s plicním karcinomem totiž měli signifikantně vyšší naměřenou hladinu IGF-1 ve srovnání s kontrolní skupinou [132, 133]. Hladinu IGF-1 je měřena imunoradiometricky. Tato metoda je popsána v kapitole 6.3. V tabulce 18 jsou uvedeny referenční hodnoty pro hladinu IGF-1 [134].

**Tabulka 18.:** Referenční hodnoty IGF-1

Věk (roky)	Hodnota µg/l
25-30	150-450
31-40	130-380
41-50	120-330
51-70	100-290
Nad 70	100-170

## 6.7 TPS – tissue polypeptide-specific antigen

TPS byl charakterizován vývojem protilátky proti specifické podskupině TPA (tissue polypeptide antigen), konkrétně proti M3 epitopu. TPA je tvořen heterogenní kombinací molekul, které jsou imunologicky definovány jako agregát neepidermálních cytokinů 8,18 a 19. Z hlediska buněčného cyklu jsou tvořeny během pozdní S-fáze a G2-fáze a ihned

uvolňovány do tělních tekutin [135]. Byl poprvé definován Bjorklundem v roce 1957 [96, 136].

Hladina TPA je nejčastěji zvýšena u maligních tumorů gynekologického původu, u karcinomu prostaty, trávicího ústrojí nebo plic. Sérová hladina TPA není určena pouze velikostí tumoru, nýbrž i mírou buněčné proliferace [135, 137]. Zvýšená koncentrace TPS může však být zjištěna i u některých benigních stavů jako je renální či jaterní selhání, generalizovaná infekce nebo diabetes mellitus, neboť TPA/TPS je odbouráván játry a vylučován ledvinami [96, 97, 138].

V níže uvedených tabulkách č. 19 a 20 jsou uvedeny referenční hodnoty TPA a TPS.

**Tabulka 19.:** Referenční hladina TPA

<b>TPA</b>	<b>Hodnoty v IU/l</b>
Norma	<120
Hraniční hodnota	120-140
Patologická hodnota	>140

**Tabulka 20.:** Referenční hladina TPS

<b>TPS</b>	<b>Hodnoty v IU/l</b>
Norma	<90
Hraniční hodnota	90-120
Patologická hodnota	>120

# B. Experimentální část

## 7 Cíle práce

**Prvním cílem** naší práce bylo zjistit, zda se liší hladina námi vybraných imunochemických markerů mezi skupinou pacientů s plicním karcinomem a skupinou s negativní onkologickou anamnézou. Nulová hypotéza tedy zní:

- $H_0$ : Hladina markeru se mezi experimentální a kontrolní skupinou neliší.

**Druhým cílem** bylo stanovit jaká kombinace imunochemických markerů z našeho výběru poskytuje nejlepší senzitivitu a specifitu vyjádřenou jako AUC (plocha pod křivkou).

**Třetím cílem** bylo zjistit vztah mezi hladinou konkrétního imunochemického markeru a klinicko-patologickým faktorem (velikost tumoru, uzlinové postižení, stadium tumoru). Testovali jsme tedy následující nulové hypotézy:

- $H_0$ : Velikost tumoru nemá vliv na hladinu jednotlivých markerů.
- $H_0$ : Uzlinové postižení nemá vliv na hladinu jednotlivých markerů.
- $H_0$ : Stadium tumoru neovlivňuje hladinu jednotlivých markerů.

**Čtvrtým cílem** bylo prokázat, zda mají jednotlivé markery prediktivní hodnotu ve vztahu k celkovému (OS – overall survival) či bezpříznakovému přežití (DFS – disease-free survival). Formulace nulových hypotéz zní:

- $H_0$ : Hladina markeru nemá prediktivní hodnotu ve vztahu k celkovému přežití (OS).
- $H_0$ : Hladina markeru není prediktorem bezpříznakového přežití (DFS).

**Pátým cílem** bylo najít vztah mezi pohlavím pacienta a hladinou markeru. Znění nulové hypotézy:

- $H_0$ : Pohlaví pacienta nemá vliv na hladinu imunochemického markeru.

Šestým cílem naší práce bylo zjistit, zda histologický typ plicního karcinomu má vliv na hladinu imunochemických markerů. Testovaná nulová hypotéza je tedy následující:

- $H_0$ : Histologický typ neovlivňuje hladinu imunochemických markerů.

## 8 Metodika

### 8.1 Průběh studie

Do experimentální skupiny pacientů v naší studii jsme zařadili pacienty, kteří podstoupili operaci primárního maligního plicního tumoru ve Fakultní nemocnici Plzeň mezi 17. dubnem 2018 a 26. srpnem 2020. Podmínkou zařazení do studie bylo samozřejmě seznámení pacienta s výzkumným záměrem a následné podepsání informovaného souhlasu s výzkumem. U každého pacienta byl realizován náběr krve před operací a 7. den po operaci. Další náběry následovaly 3 měsíce (den 90) a 1 rok po operaci (den 365).

Pro zařazení pacienta do kontrolní skupiny musely být splněny následující kritéria:

- stejné pohlaví jako konkrétní pacient v experimentální skupině;
- stejný věk jako pacient v experimentální skupině (rozptyl maximálně 1 rok);
- zcela negativní onkologická osobní anamnéza.

### 8.2 Zpracování materiálu a dat

Zkumavky s krevními vzorky byly poté zpracovány laboratoři Oddělení imunochemické diagnostiky FN Plzeň a výsledky zpřístupněny v nemocničním informačním systému MediCalc. Z tohoto systému pocházejí i data o dalším přežití pacientů.

Byl sestaven panel následujících biomarkerů, které byly v naší studii stanovovány: karcinoembryonální antigen (CEA), solubilní cytokeratinový fragment tkáňového polypeptidického specifického antigenu (TPS), monototal (Mono), inzulinu podobný růstový faktor 1 (IGF-1), cytokeratinový fragment 21-1 (CYFRA 21-1), neuron specifická enolasa (NSE) a pro-Gastrin releasing peptide (proGRP).

Karcinoembryonální antigen byl zpracován chemiluminiscenční metodou soupravami Beckman (Beckman Coulter, Inc., Brea, CA, USA) na přístroji DxI 800.

Chemiluminiscenční souprava byla použita i pro stanovení NSE (NSE LIAISON, Diasorin, Salugia, Italy).

Hladina markeru proGRP byla měřena elektro-chemiluminiscenční metodou (Cobas, proGRP, Hoffmann – La Roche, Basel, Switzerland).

Pro stanovení cytokeratinových markerů (TPS, MonoTotal a CYFRA 21-1) jsme použili kvantitativní radioimmunoassay (TPS a MonoTotal – IDL Biotech AB, Bromma, Sweden; CYFRA 21-1 – CIS BIO, France).

Marker IGF-1 byl také stanovován pomocí soupravy pro radioimmunoassay IRMA IGF-1 (Immunotech, Marseille, France).

Referenční hodnoty jednotlivých stanovovaných markerů jsou uvedeny v kapitolách věnujících se jednotlivým markerům.

Histopatologická klasifikace nádorů po zpracování biopsie a nabarvení preparátu hematoxylinem a eosinem pak byla provedena na Šiklově ústavu patologie.

### **8.3 Statistické zpracování**

Pro statistické zpracování souboru byl použit komerčně dostupný software SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). U měřených parametrů byly vypočítány základní deskriptivní statistické údaje. Statistická významnost byla stanovena na hladině  $\alpha < 5\%$ .

Rozdíly hladiny markerů mezi experimentální a kontrolní skupinou byly zpracovány Wilcoxonovým dvouvýběrovým testem. Tento test byl použit i pro vyhodnocení statistické významnosti rozdílů v distribuci markerů podle pohlaví.

Plochy pod ROC křivkami byly vypočteny pomocí Mann-Whitney testu.

Pro vyhodnocení distribuce markerů podle velikosti tumoru, klinického stadia nebo typu tumoru byl použit Kruskal-Wallis test.



## **9 Výsledky**

### **9.1 Deskripce souboru**

Následující tabulka 21 poskytuje přehlednou deskripci našeho souboru pacientů.

**Tabulka 21.:** Deskripce souboru

	Četnost	Relativní počet (%)
<b>Pohlaví</b>		
Muž	66	60,55
Žena	43	39,45
<b>Celkem</b>	<b>109</b>	<b>100,00</b>

<b>Median věku (roky)</b>	<b>68,00</b>
---------------------------	--------------

<b>Histologie NSCLC</b>		
Adenokarcinom	54	49,54
Skvamózní karcinom	40	36,70
Ostatní	15	13,76
<b>Celkem</b>	<b>109</b>	<b>100,00</b>

<b>Typ operace</b>		
Lobektomie	94	86,24
Bi-lobektomie	9	8,26
Pneumonektomie	5	4,59
Segmentektomie	1	0,92
<b>Celkem</b>	<b>109</b>	<b>100,00</b>

<b>TNM klasifikace NSCLC</b>		
IA1	6	5,50
IA2	29	26,61
IA3	16	14,68
IB	13	11,93
IIA	6	5,50
IIB	18	16,51
IIIA	18	16,51
IIIB	3	2,75
<b>Celkem</b>	<b>109</b>	<b>100,00</b>

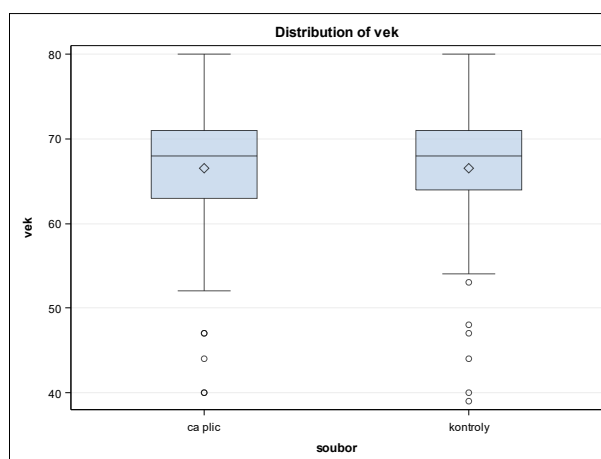
<b>Stav nitrohručních uzlin</b>		
<b>průměrný počet odebraných uzlin</b>	<b>12</b>	
N0	84	77,06
N1	13	11,93
N2	4	3,67
N1+N2	8	7,34
<b>Celkem</b>	<b>109</b>	<b>100,00</b>

### 9.1.1 Srovnání věku osob mezi skupinami

Podle Wilcoxonova dvouvýběrového testu se pacienti zařazení do experimentální skupiny neliší věkem od osob v kontrolní skupině. Obě skupiny tedy můžeme porovnávat. Následující tabulka 22 a graf 4 ilustrují skladbu skupin podle věku.

**Tabulka 22.:** Distribuce věku mezi experimentální a kontrolní skupinou

	Počet	Průměr (roky)
<b>Karcinom plic</b>	109	66,49
<b>Kontrolní sk.</b>	109	66,56
<b>p-hodnota</b>	0.9829	



**Graf 4.:** Srovnání osob podle věku v experimentální a kontrolní skupině

### 9.1.2 Distribuce pohlaví

Při porovnání kontrolní a experimentální skupiny podle pohlaví jsme neprokázali statisticky významné rozdíly. Obě skupiny jsou tedy i co do pohlaví srovnatelné. Podrobnou rozvržení skupin podle pohlaví uvádíme v tabulce 23.

**Tabulka 23.:** Distribuce pohlaví mezi kontrolní a experimentální skupinou

	<b>Muži</b>	<b>Ženy</b>	<b>Celkem</b>
<b>Karcinom plic</b>	66 60.55 %	43 39.45 %	109 100 %
<b>Kontrolní sk.</b>	68 62.39	41 37.61	109 100 %
<b>Celkem</b>	134	84	
<b>p-hodnota</b>	0.7808		

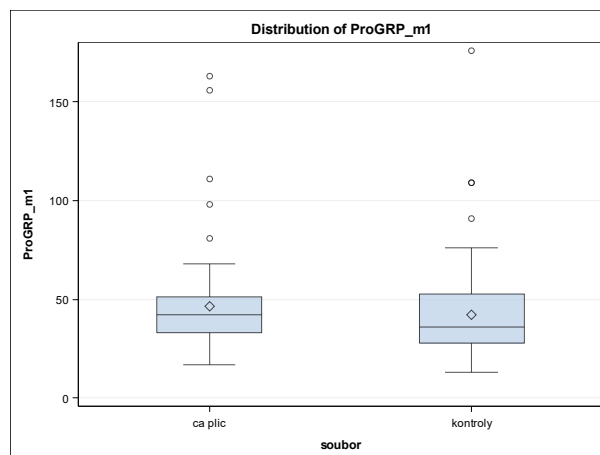
## 9.2 Hladina markerů mezi experimentální a kontrolní skupinou

### 9.2.1 Hladina proGRP – experimentální vs. kontrolní skupina

Při porovnání hladiny proGRP mezi experimentální a kontrolní skupinou jsme zjistili statisticky významné rozdíly. Tímto zamítáme nulovou hypotézu. Výsledky uvádíme v tabulce 24 a grafu 5.

**Tabulka 24.:** Hladina proGRP – experimentální vs. kontrolní skupina

	Počet	Průměr (pg/ml)	p-hodnota
<b>Karcinom plic</b>	95	46.21	0.0232
<b>Kontrolní sk.</b>	88	42.05	



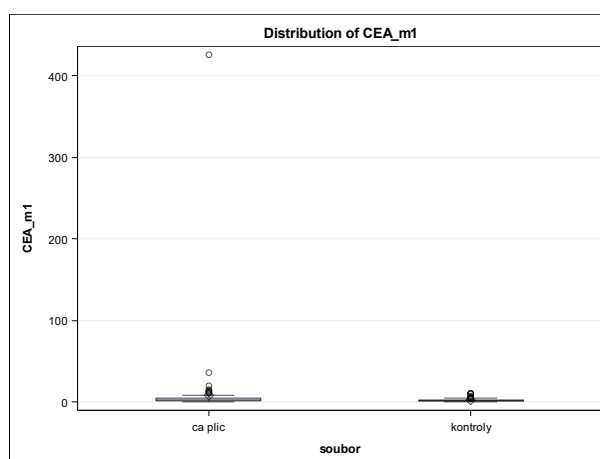
**Graf 5.:** Hladina proGRP – experimentální vs. kontrolní skupina

### 9.2.2 Hladina CEA – experimentální vs. kontrolní skupina

Při použití Wilcoxonova dvouvýběrového testu jsme prokázali statisticky významné rozdíly mezi hladinou CEA v experimentální a kontrolní skupině. Nulovou hypotézu tedy zamítáme. P-hodnota a průměrné hodnoty CEA mezi skupinami jsou uvedeny v tabulce 25 a grafu 6.

**Tabulka 25.:** Hladina CEA – experimentální vs. kontrolní skupina

	Počet	Průměr (ng/ml)	P-hodnota
<b>Karcinom plic</b>	109	8.00	<0.0001
<b>Kontrolní sk.</b>	109	2.33	



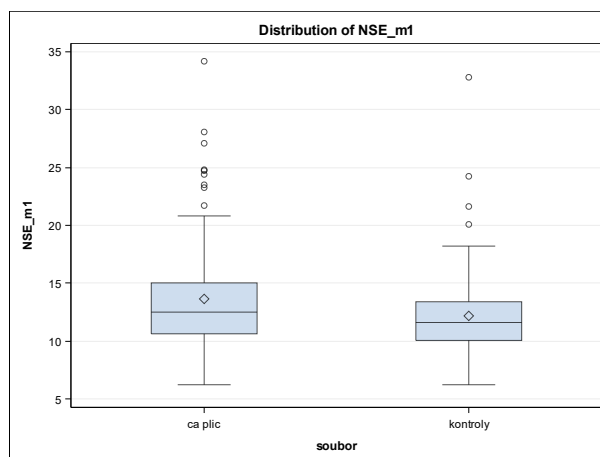
**Graf 6.:** Hladina CEA – experimentální vs. kontrolní skupina

### 9.2.3 Hladina NSE – experimentální vs. kontrolní skupina

Wilcoxonův dvouvýběrový test prokázal, že mezi experimentální a kontrolní skupinou je statisticky významný rozdíl v hladině NSE. Zamítáme tedy nulovou hypotézu. Průměrné hodnoty, resp. rozvržení hodnot mezi skupinami znázorňuje tabulka 26 a graf 7.

**Tabulka 26.:** Hladina NSE – experimentální vs. kontrolní skupina

	Počet	Průměr (µg/l)	P-hodnota
<b>Karcinom plic</b>	93	13.62	0.0447
<b>Kontrolní sk.</b>	104	12.18	



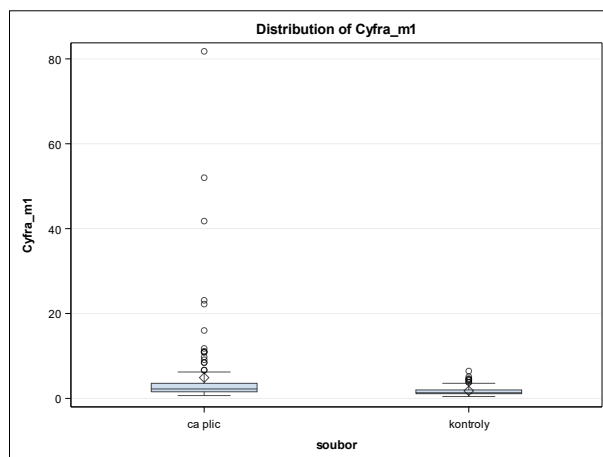
**Graf 7.:** Hladina NSE – experimentální vs. kontrolní skupina

#### 9.2.4 Hladina CYFRA 21-1 – experimentální vs. kontrolní skupina

Statisticky významný rozdíl mezi experimentální a kontrolní skupinou jsme prokázali i pro hladinu markeru CYFRA 21-1. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 27 a grafu 8. Nulovou hypotézu zamítáme.

**Tabulka 27.:** Hladina CYFRA 21-1 - experimentální vs. kontrolní skupina

	Počet	Průměr (µg/ml)	P-hodnota
<b>Karcinom plic</b>	109	4.90	<0.0001
<b>Kontrolní sk.</b>	109	1.77	



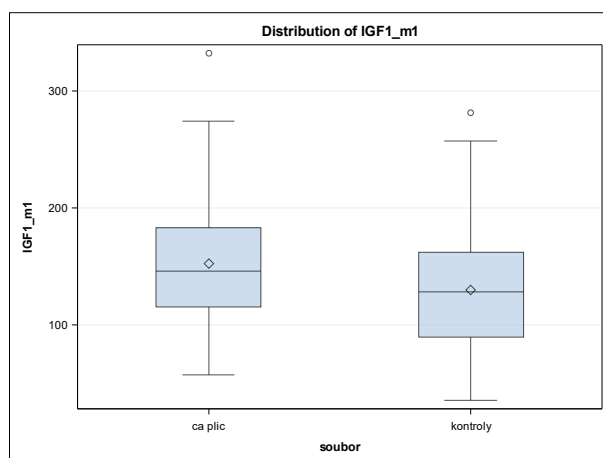
**Graf 8.:** Hladina CYFRA 21-1 - experimentální vs. kontrolní skupina

### 9.2.5 Hladina IGF-1 – experimentální vs. kontrolní skupina

Použitím Wilcoxonova dvouvýběrového testu jsme prokázali statisticky významné rozdíly v hladině markeru IGF-1 mezi experimentální a kontrolní skupinou. Zamítáme tedy nulovou hypotézu. Výsledky znázorňuje tabulka 28 a graf 9.

**Tabulka 28.:** Hladina IGF-1 - experimentální vs. kontrolní skupina

	Počet	Průměr (µg/l)	P-hodnota
<b>Karcinom plíc</b>	109	151.76	0.0020
<b>Kontrolní sk.</b>	109	129.81	



**Graf 9.:** Hladina IGF-1 – experimentální vs. kontrolní skupina

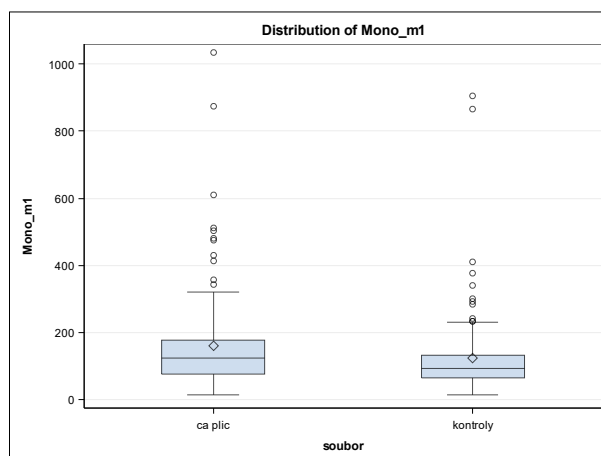


### 9.2.6 Hladina MonoTotal – experimentální vs. kontrolní skupina

Hladina markeru MonoTotal se mezi experimentální a kontrolní skupinou statisticky signifikantně liší. I v tomto případě zamítáme nulovou hypotézu. Průměrnou hladinu markeru MonoTotal v experimentální a kontrolní skupině a p-hodnotu uvádíme v tabulce 29 a grafu 10.

**Tabulka 29.:** Hladina MonoTotal – experimentální vs. kontrolní skupina

	Počet	Průměr (IU/l)	P-hodnota
<b>Karcinom plic</b>	109	160.86	0.0065
<b>Kontrolní sk.</b>	109	123.95	



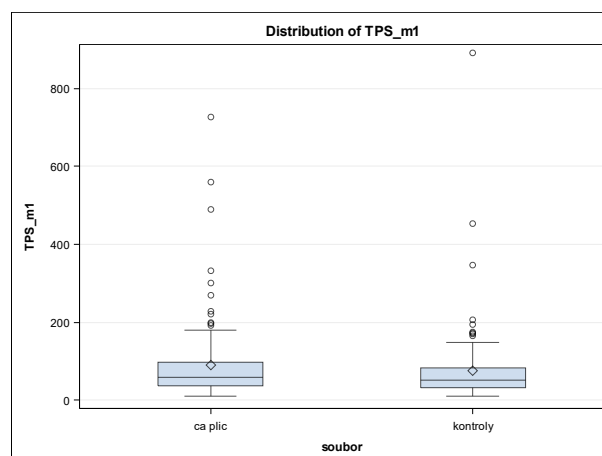
**Graf 10.:** Hladina MonoTotal – experimentální vs. kontrolní skupina

### 9.2.7 Hladina TPS – experimentální vs. kontrolní skupina

Pro marker TPS nebyl zjištěn statisticky signifikantní rozdíl mezi hladinou v experimentální a kontrolní skupině. Nulovou hypotézu tedy nemůžeme zamítnout. P-hodnotu a průměrné hodnoty TPS v experimentální a kontrolní skupině uvádí tabulka 30 a graf 11.

**Tabulka 30.:** Hladina TPS – experimentální vs. kontrolní skupina

	Počet	Průměr (IU/l)	P-hodnota
<b>Karcinom plic</b>	109	90.76	0.0755
<b>Kontrolní sk.</b>	109	74.31	



**Graf 11.:** Hladina TPS – experimentální vs. kontrolní skupina

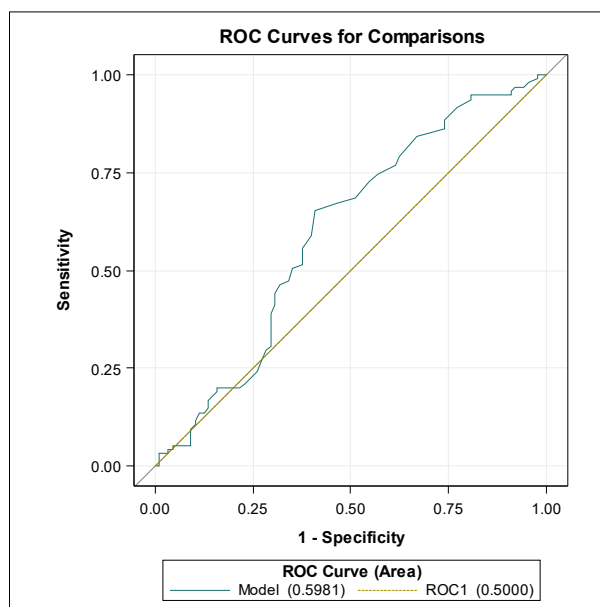
## 9.3 ROC křivky pro jednotlivé markery

### 9.3.1 ROC křivka proGRP

Při testování markeru proGRP byla zjištěna plocha pod křivkou  $AUC=0.5981$ . Rozdíl proti hypotetické ROC1 ( $AUC=0.5000$ ) je statisticky signifikantní  $p=0.0461$ . Grafické znázornění křivky je uvedeno v grafu 12, číselné hodnoty pak v tabulce 31.

**Tabulka 31.:** AUC pro marker proGRP

Marker	AUC	p-hodnota
proGRP	0.5981	0.0461



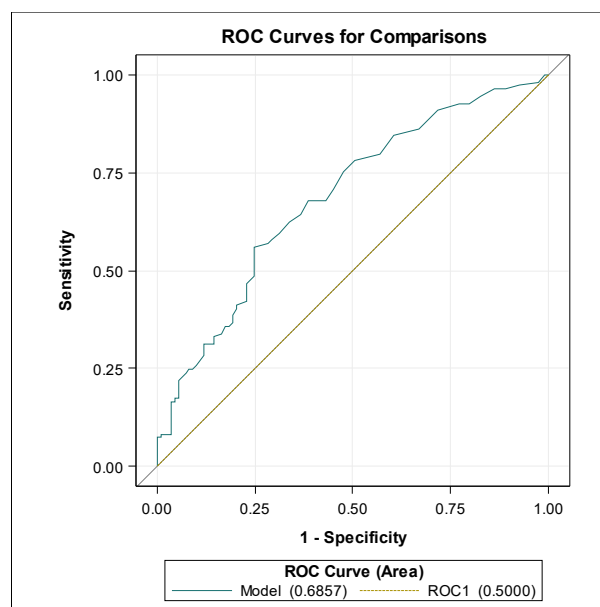
**Graf 12.:** ROC křivka pro marker proGRP

### 9.3.2 ROC křivka pro CEA

Plocha pod křivkou pro CEA je  $AUC=0.6857$ . Rozdíl proti hypotetické ROC1 ( $AUC=0.5000$ ) je statisticky signifikantní. Křivka je vykreslena v grafu 13, p-hodnota a AUC a pak v tabulce 32.

**Tabulka 32.:** AUC pro CEA

Marker	AUC	p-hodnota
CEA	0.6857	<0.0001



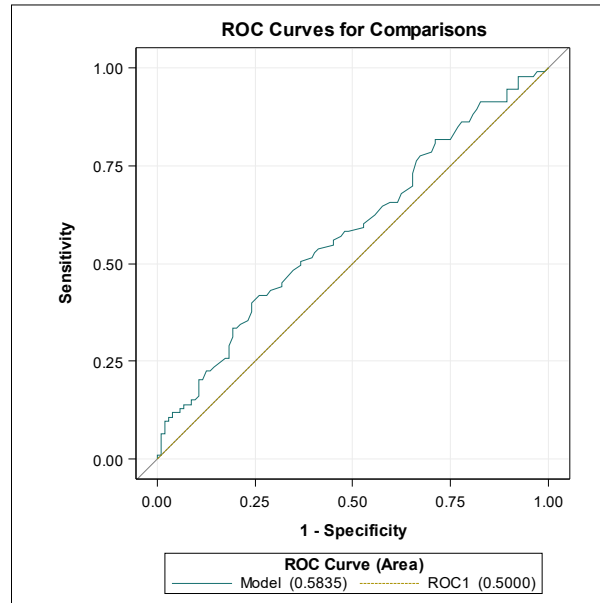
**Graf 13.:** ROC pro CEA

### 9.3.3 ROC křivka pro NSE

Výpočet plochy pod křivkou je AUC=0.5835. Rozdíl proti ROC1 (AUC=0.5000) je statisticky signifikantní (p=0.0225). Křivka je vynesena v grafu 14, vypočtená p-hodnota a AUC v tabulce 33.

**Tabulka 33.:** AUC pro NSE

Marker	AUC	p-hodnota
NSE	0.5835	0.0225



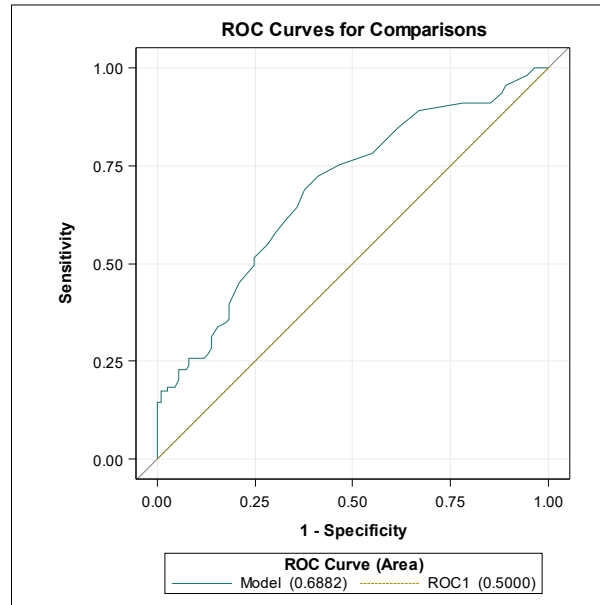
**Graf 14.:** ROC pro NSE

#### 9.3.4 ROC křivka pro CYFRA 21-1

Hodnota AUC pod ROC křivkou pro CYFRA 21-1 je rovna 0.6882. Ve srovnání s hypotetickou křivkou ROC1 je rozdíl statisticky signifikantní ( $p < 0.0001$ ). Tyto údaje jsou uvedeny v tabulce 34, ROC křivka pak je znázorněna na grafu 15.

**Tabulka 34.:** AUC pro CYFRA 21-1

Marker	AUC	p-hodnota
CYFRA 21-1	0.6882	<0.0001



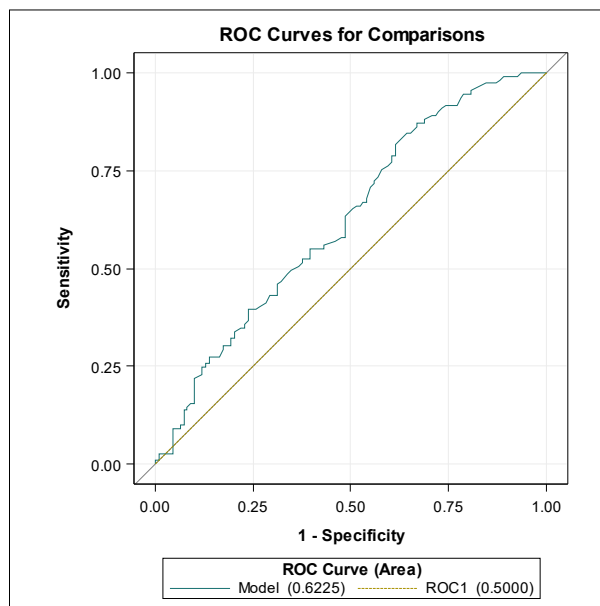
**Graf 15.:** ROC pro CYFRA 21-1

### 9.3.5 ROC křivka pro IGF-1

Měření pro IGF-1 poskytuje plochu pod křivkou AUC=0.6225, tato ROC křivka se statisticky signifikantně liší od hypotetické křivky ROC1 (AUC=0.5000) na hladině  $p=0.0006$ . Tabulka 35 uvádí p hodnotu a hodnotu pod ROC křivkou, graf 16 pak samotnou ROC křivku.

**Tabulka 35.:** AUC pro IGF-1

Marker	AUC	p-hodnota
IGF-1	0.6225	0.0006



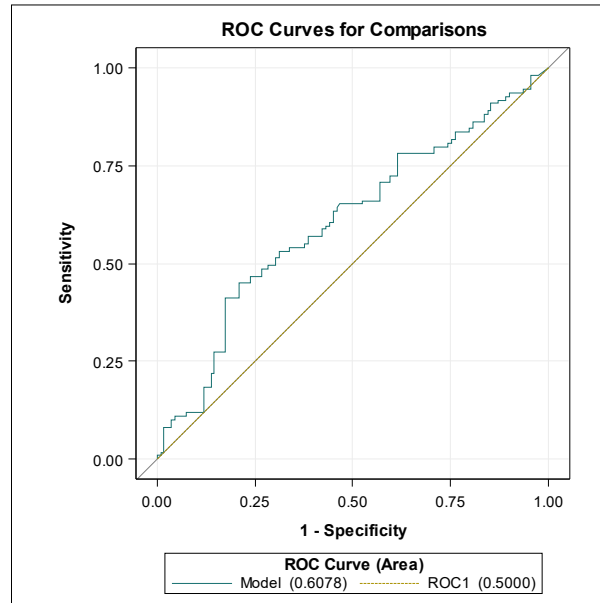
**Graf 16.:** ROC křivka pro IGF-1

### 9.3.6 ROC křivka pro MonoTotal

ROC křivka s pro MonoTotal s AUC=0.6078 se statisticky signifikantně liší od hypotetické křivky ROC1 s AUC=0.5000. Hodnota p je uvedena v tabulce 36. ROC křivky jsou zobrazeny na grafu 17.

**Tabulka 36.:** AUC pro MonoTotal

Marker	AUC	p-hodnota
<b>MonoTotal</b>	0.6078	0.0195



**Graf 17.:** ROC křivka pro MonoTotal

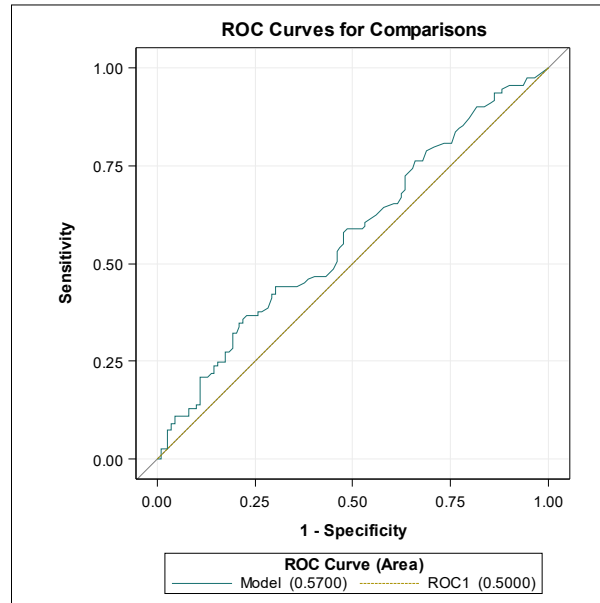
### 9.3.7 ROC křivka pro TPS

Při vyhodnocení ROC křivky markeru TPS získáváme plochu pod křivkou AUC=0.5700. Křivka pro TPS se statisticky neliší ( $p=0.0724$ ) od hypotetické křivky ROC1 s AUC=0.5000. Číselné hodnoty jsou pro přehlednost uvedeny v tabulce 37, grafické znázornění pak v grafu 18.

**Tabulka 37.:** AUC pro TPS

Marker	AUC	p-hodnota
TPS	0.5700	0.0724





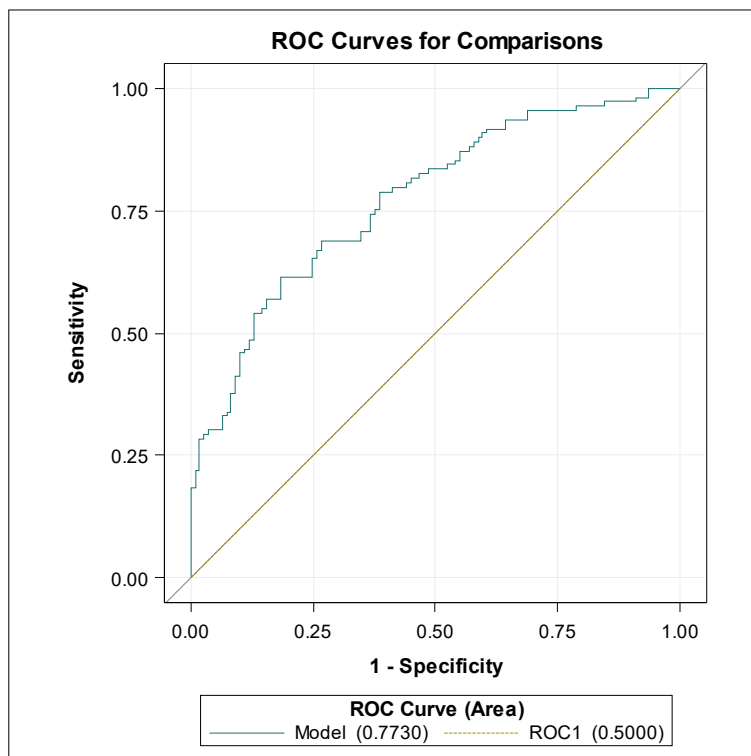
**Graf 18.:** ROC pro TPS

#### 9.4 ROC křivka – multivariační analýza

Pro multivariační anlyzu byly vybrány tři nejlépe vycházející markery (CYFRA 21-1, CEA, IGF-1). Marker IGF-1 byl také vybrán i proto, že podle Spearmanova korelačního koeficientu tento marker nekoreluje s žádným jiným markerem statisticky významně. V tabulce 38 uvádíme plochu pod křivkou pro tyto tři markery (AUC=0.7730). Grafické vyjádření křivky je vyneseno v grafu 19.

**Tabulka 38.:** ROC křivka – multivariační analýza

Multivariační analýza	
AUC	0.7730



**Graf 19.:** ROC křivka – multivariační analýza

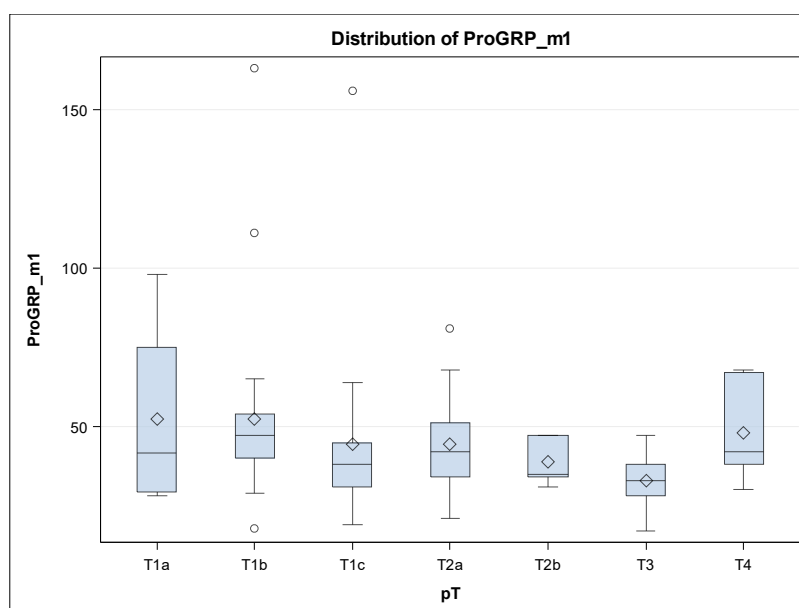
## 9.5 Distribuce markerů podle velikosti tumoru – pT (podrobně)

### 9.5.1 Hladina proGRP podle velikosti tumoru – pT

Podle Kruskal-Wallisova testu se jednotlivé kategorie velikosti tumoru neliší statisticky signifikantně ( $p=0.0571$ ). Nulovou hypotézu tedy nezamítáme. Číselné hodnoty jsou uvedeny v tabulce 39. Grafické rozdělení skupin pak v grafu 20.

**Tabulka 39.:** Hladina proGRP podle pT

pT	Počet	Průměr (pg/ml)
T1a	4	52.25
T1b	29	52.31
T1c	21	44.38
T2a	19	44.42
T2b	5	38.80
T3	8	32.75
T4	9	48.00
<b>Kruskal-Wallis Test</b>		
<b>proGRP</b>	<b>p-hodnota</b>	
	0.0571	



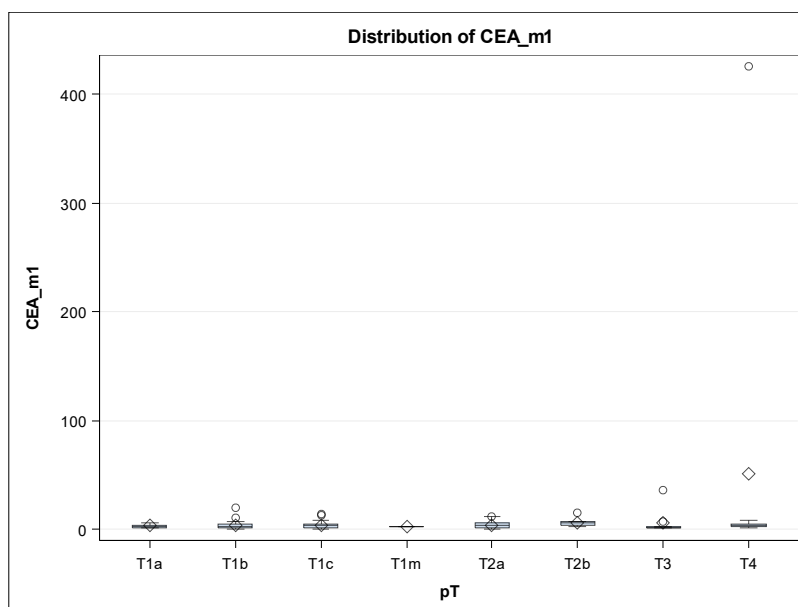
**Graf 20.:** Distribuce proGRP podle pT

### 9.5.2 Hladina CEA podle velikosti tumoru – pT

Jednotlivé kategorie velikosti tumoru se statisticky signifikantně neliší v hladině CEA. Nulovou hypotézu tedy nemůžeme zamítnout. Hodnoty ilustruje tabulka 40 a graf 21.

**Tabulka 40.:** Hladina CEA podle pT

pT	Počet	Průměr (ng/ml)
T1a	5	3.28
T1b	32	3.56
T1c	22	4.06
T1mi	1	2.80
T2a	22	4.06
T2b	8	6.18
T3	10	5.52
T4	9	50.67
<b>Kruskal-Wallis Test</b>		
CEA	<b>p-hodnota</b>	
	0.3615	



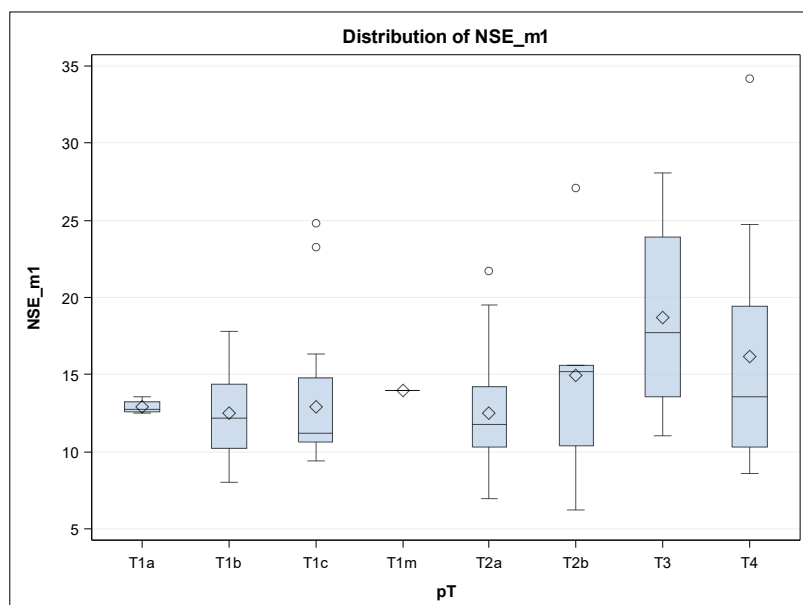
**Graf 21.:** Distribuce CEA podle pT

### 9.5.3 Hladina NSE podle velikosti tumoru – pT

Ani v hladině NSE nejsou statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými kategoriemi podle velikosti tumoru, jak ukazuje tabulka 41 a graf 22. Nulovou hypotézu nezamítáme.

**Tabulka 41.:** Hladina NSE podle pT

<b>pT</b>	<b>Počet</b>	<b>Průměr (µg/l)</b>
<b>T1a</b>	4	12.90
<b>T1b</b>	29	12.47
<b>T1c</b>	19	12.92
<b>T1mi</b>	1	14.00
<b>T2a</b>	18	12.49
<b>T2b</b>	6	14.95
<b>T3</b>	8	18.69
<b>T4</b>	8	16.19
<b>Kruskal-Wallis Test</b>		
<b>NSE</b>		<b>p-hodnota</b>
		0.2257



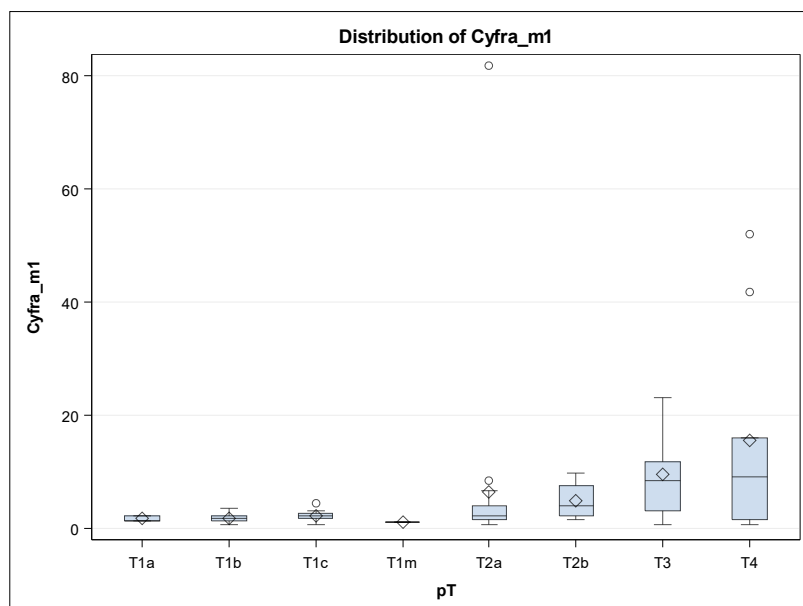
**Graf 22.:** Distribuce NSE podle pT

#### 9.5.4 Hladina CYFRA 21-1 podle velikosti tumoru – pT

Hladiny markeru CYFRA 21-1 jsou však statisticky signifikantně rozdílné podle velikosti tumoru. S velikostí tumoru hladina stoupá. Nulovou hypotézu tedy zamítáme. Jednotlivé hodnoty jsou uvedeny v tabulce 42 a v grafu 23.

**Tabulka 42.:** Hladina CYFRA 21-1 podle pT

pT	Počet	Průměr (µg/ml)
<b>T1a</b>	5	1.70
<b>T1b</b>	32	1.79
<b>T1c</b>	22	2.17
<b>T1mi</b>	1	1.20
<b>T2a</b>	22	6.54
<b>T2b</b>	8	4.93
<b>T3</b>	10	9.59
<b>T4</b>	9	15.54
<b>Kruskal-Wallis Test</b>		
<b>CYFRA 21-1</b>	<b>p-hodnota</b>	
	0.0002	



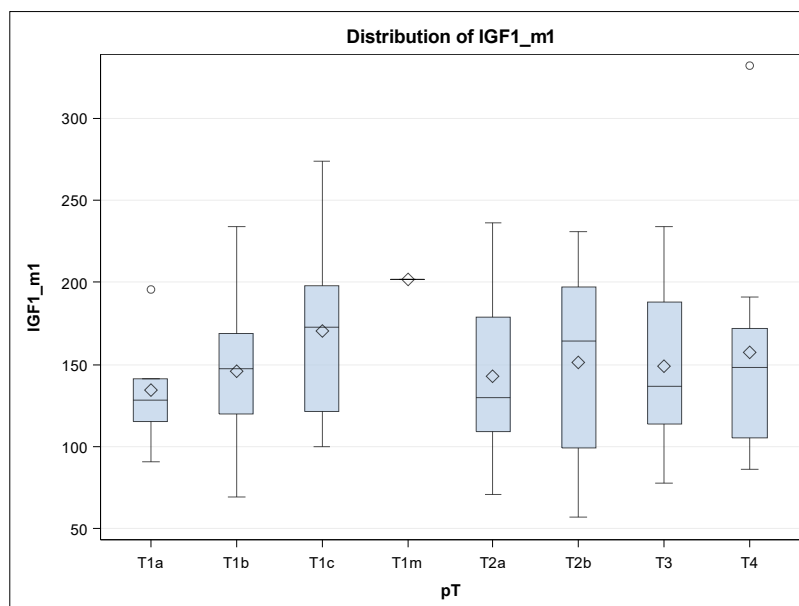
**Graf 23.:** Distribuce CYFRA 21-1 podle pT

#### 9.5.5 Hladina IGF-1 podle velikosti tumoru – pT

V hladině IGF-1 nejsou statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými kategoriemi podle velikosti. Nulovou hypotézu nemůžeme zamítnout. V tabulce 43 uvádíme číselné výsledky v grafu 24 pak je názorné zobrazení.

**Tabulka 43.:** Hladina IGF-1 podle pT

pT	Počet	Průměr (μg/l)
T1a	5	134.20
T1b	32	145.84
T1c	22	170.09
T1mi	1	202.00
T2a	22	143.00
T2b	8	151.13
T3	10	148.60
T4	9	157.67
<b>Kruskal-Wallis Test</b>		
<b>IGF-1</b>	<b>p-hodnota</b>	
	0.5211	



**Graf 24.:** Distribuce IGF-1 podle pT

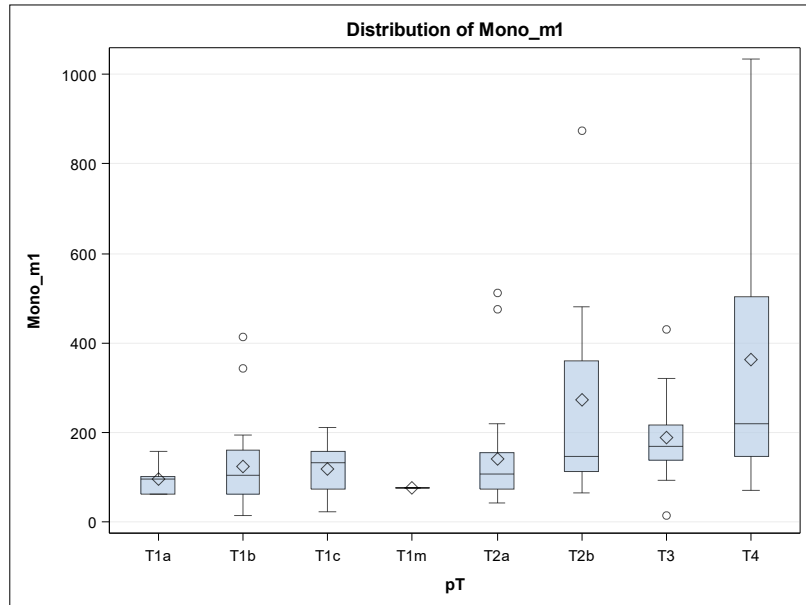
#### 9.5.6 Hladina markeru MonoTotal podle velikosti tumoru – pT

Jednotlivé kategorie tumoru dělené podle velikosti se statisticky významně liší. Hladina MonoTotal s velikostí tumoru roste. Nullovou hypotézu zamítáme. Číselné hodnoty opět uvádíme v tabulce 44 a grafické zobrazení skupin v grafu 25.

**Tabulka 44.:** Hladina markeru MonoTotal podle pT

pT	Počet	Průměr (IU/l)
<b>T1a</b>	5	95.42
<b>T1b</b>	32	123.10
<b>T1c</b>	22	118.79
<b>T1mi</b>	1	76.50
<b>T2a</b>	22	141.17
<b>T2b</b>	8	272.38
<b>T3</b>	10	187.96
<b>T4</b>	9	362.61
<b>Kruskal-Wallis Test</b>		
<b>proGRP</b>	<b>p-hodnota</b>	
	0.0236	





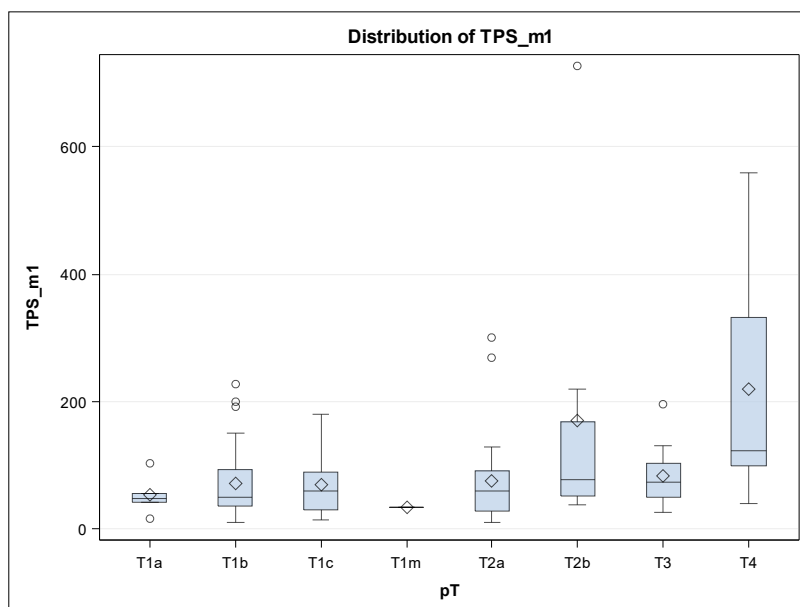
**Graf 25.:** Distribuce markeru MonoTotal podle pT

### 9.5.7 Hladina TPS podle velikosti tumoru – pT

V hladině TPS se jednotlivé kategorie velikosti tumorů neliší statisticky signifikantně. Nulovou hypotézu nemůžeme zamítnout. Kategorie a odpovídající hodnoty TPS jsou v tabulce 45. Graf 26 pak tyto hodnoty ilustruje.

**Tabulka 45.:** Hladina TPS podle pT

pT	Počet	Průměr (IU/l)
T1a	5	52.60
T1b	32	70.88
T1c	22	68.64
T1mi	1	33.00
T2a	22	75.59
T2b	8	169.87
T3	10	82.20
T4	9	219.44
<b>Kruskal-Wallis Test</b>		
<b>proGRP</b>	<b>p-hodnota</b>	
	0.0526	



**Graf 26.:** Distribuce TPS podle pT

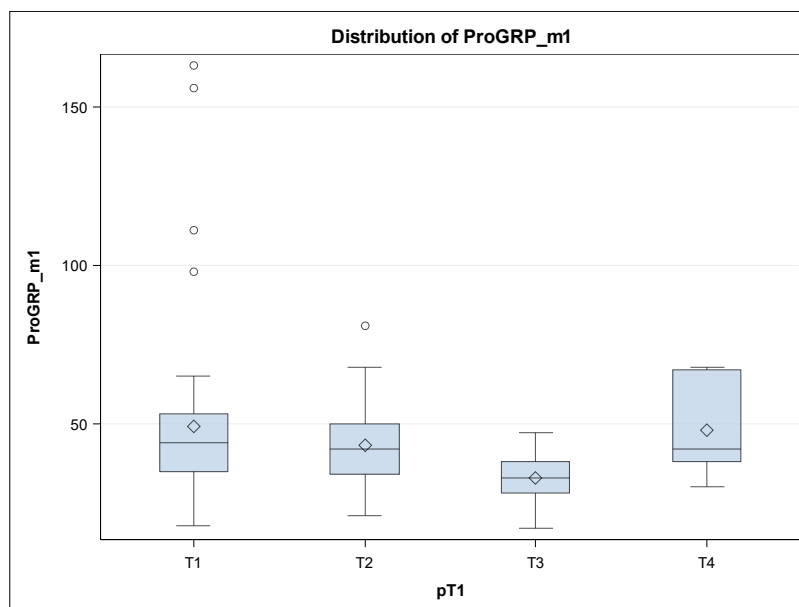
## 9.6 Distribuce markerů podle velikosti – pT (stručné dělení)

### 9.6.1 Hladina proGRP podle pT

Podle Kruskal-Wallisova testu se jednotlivé kategorie velikosti tumoru neliší statisticky signifikantně ( $p=0.0902$ ). Nulovou hypotézu tedy nezamítáme. Číselné hodnoty jsou uvedeny v tabulce 46. Grafické rozdělení skupin pak v grafu 27.

Tabulka 46.: Hladina proGRP podle pT

proGRP		
pT	Počet	Průměr (pg/ml)
T1	54	49.22
T2	24	43.25
T3	8	32.75
T4	9	48.00
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	proGRP	
	0.0902	



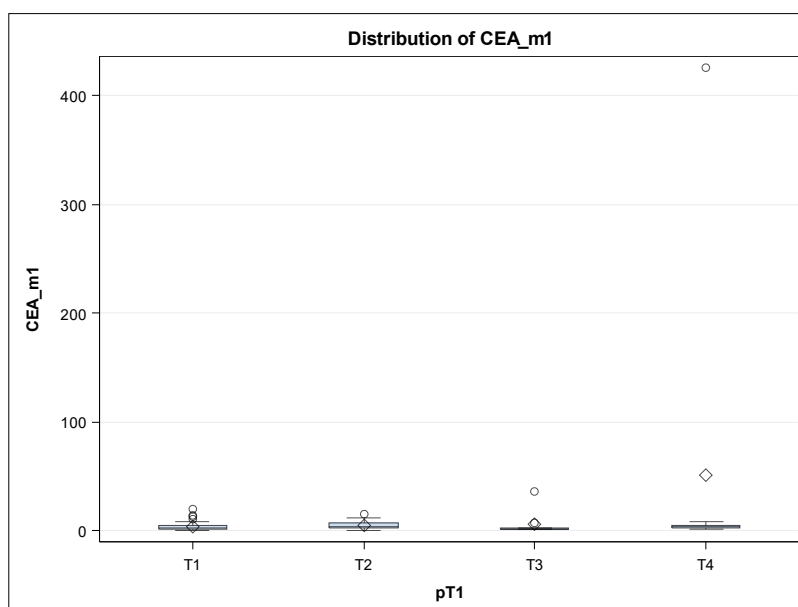
Graf 27.: Hladina proGRP podle pT

### 9.6.2 Hladina CEA podle pT

Jednotlivé kategorie velikosti tumoru se statisticky signifikantně neliší v hladině CEA. Nulovou hypotézu tedy nemůžeme zamítnout. Hodnoty ilustruje tabulka 47 a graf 28.

**Tabulka 47.:** Hladina CEA podle pT

CEA		
pT	Počet	Průměr (ng/ml)
T1	60	3.71
T2	30	4.63
T3	10	5.52
T4	9	50.67
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	CEA	
	0.1750	



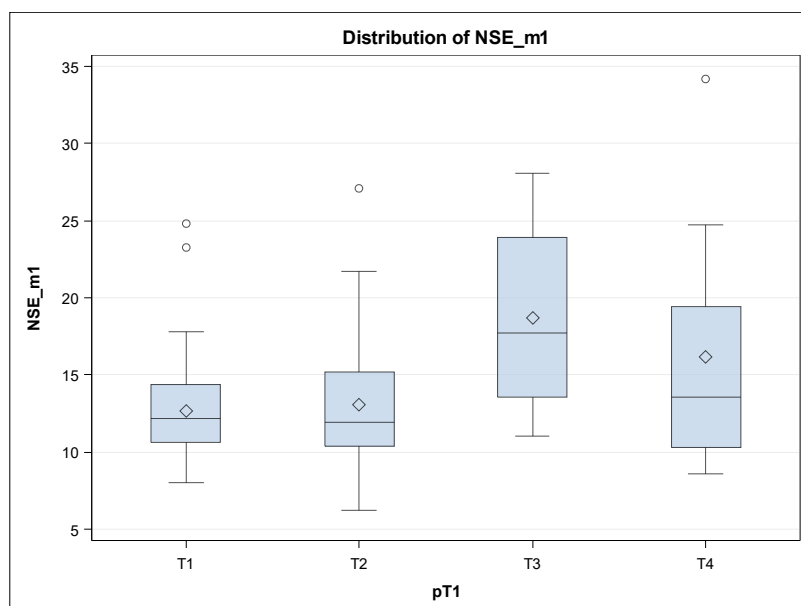
**Graf 28.:** Hladina CEA podle pT

### 9.6.3 Hladina NSE podle pT

Ani v hladině NSE nejsou statisticky signifikantní rozdíly mezi jednotlivými kategoriemi podle velikosti tumoru, jak ukazuje tabulka 48 a graf 29. Nulovou hypotézu nezamítáme.

**Tabulka 48.:** Hladina NSE podle pT

NSE		
pT	Počet	Průměr (µg/l)
T1	53	12.69
T2	24	13.11
T3	8	18.69
T4	8	16.19
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	NSE	
	0.0638	



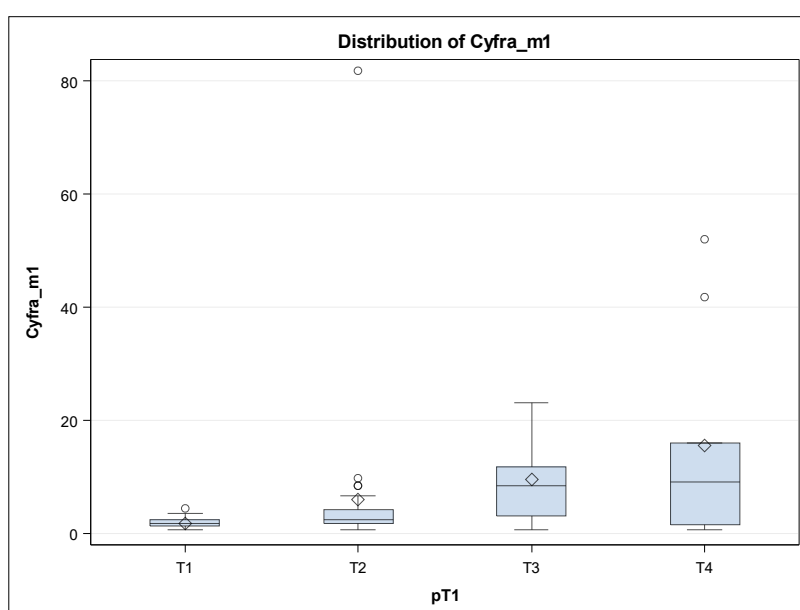
**Graf 29.:** Hladina NSE podle pT

#### 9.6.4 Hladina CYFRA 21-1 podle pT

Hladiny markeru CYFRA 21-1 jsou však statisticky signifikantně rozdílné podle velikosti tumoru. S velikostí tumoru hladina stoupá. Nulovou hypotézu tedy zamítáme. Jednotlivé hodnoty jsou uvedeny v tabulce 49 a v grafu 30.

**Tabulka 49.:** Hladina CYFRA 21-1 podle pT

CYFRA 21-1		
pT	Počet	Průměr (µg/ml)
T1	60	1.91
T2	30	6.11
T3	10	9.59
T4	9	15.54
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	CYFRA 21-1	
	<0.0001	



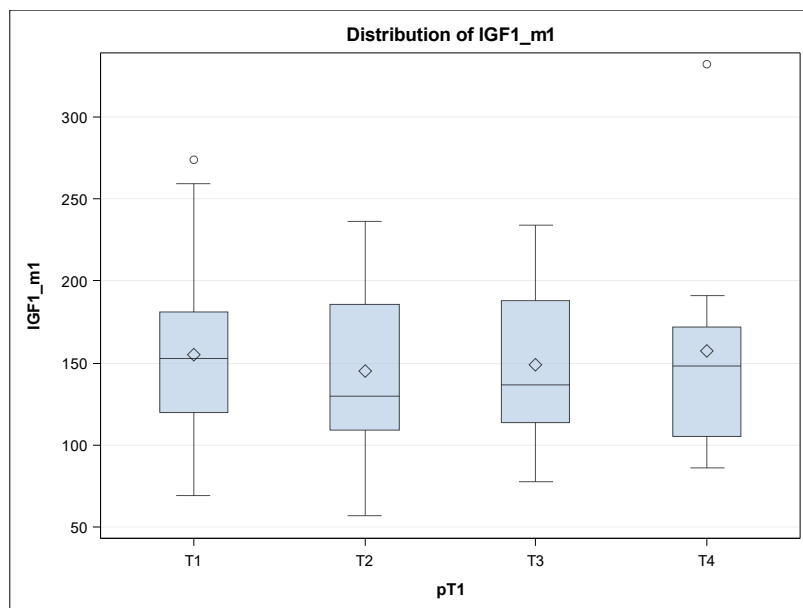
**Graf 30.:** Hladina Cyfra 21-1 podle pT

### 9.6.5 Hladina IGF-1 podle pT

V hladině IGF-1 nejsou statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými kategoriemi podle velikosti tumoru. Nulovou hypotézu nemůžeme zamítnout. V tabulce 50 uvádíme číselné výsledky v grafu 31 pak je názorné zobrazení.

**Tabulka 50.:** Hladina IGF-1 podle pT

IGF-1		
pT	Počet	Průměr (µg/l)
T1	60	154.70
T2	30	145.17
T3	10	148.60
T4	9	157.67
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	IGF-1	
	0.7608	



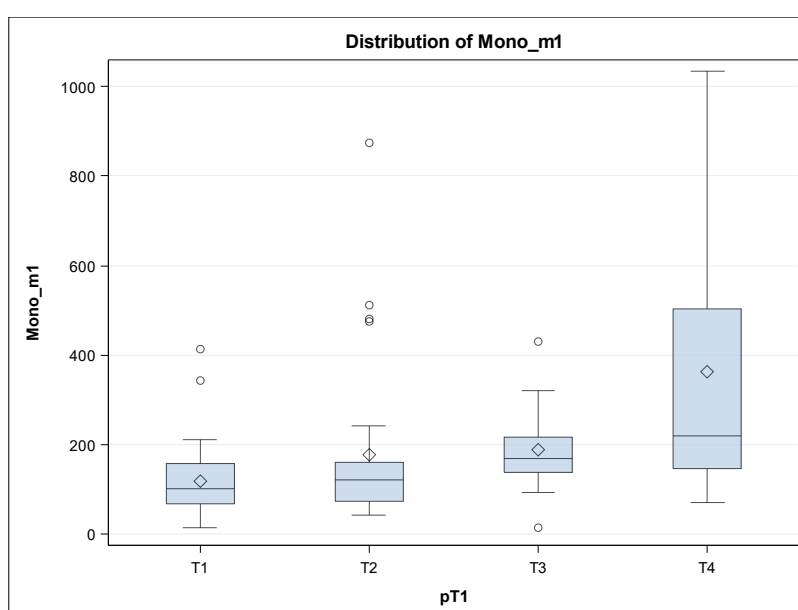
**Graf 31.:** Hladina IGF-1 podle pT

#### 9.6.6 Hladina markeru MonoTotal podle pT

Jednotlivé kategorie tumoru dělené podle velikosti se statisticky významně liší. Hladina MonoTotal s velikostí tumoru roste. Nullovou hypotézu zamítáme. Číselné hodnoty opět uvádíme v tabulce 51 a grafické zobrazení skupin v grafu 32.

**Tabulka 51.:** Hladina markeru MonoTotal podle pT

MonoTotal		
pT	Počet	Průměr (IU/l)
T1	60	118.43
T2	30	176.16
T3	10	187.96
T4	9	362.61
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	MonoTotal	
	0.0062	



**Graf 32.:** Hladina MonoTotal podle pT

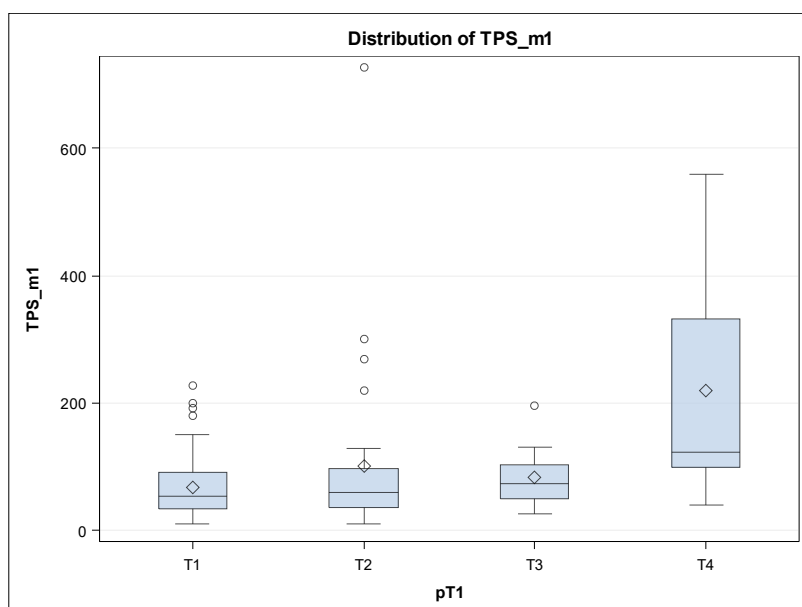
### 9.6.7 Hladina TPS podle pT

V hladině TPS se jednotlivé kategorie velikosti tumorů liší statisticky významně. Nulovou hypotézu tedy zamítáme. Kategorie a odpovídající hodnoty TPS jsou v tabulce 52. Graf 33 pak tyto hodnoty ilustruje.



**Tabulka 52.:** Hladina TPS podle velikosti tumoru

TPS		
pT	Počet	Průměr (IU/l)
T1	60	67.90
T2	30	100.73
T3	10	82.20
T4	9	219.44
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	TPS	
	0.0148	



**Graf 33.:** Hladina TPS podle pT

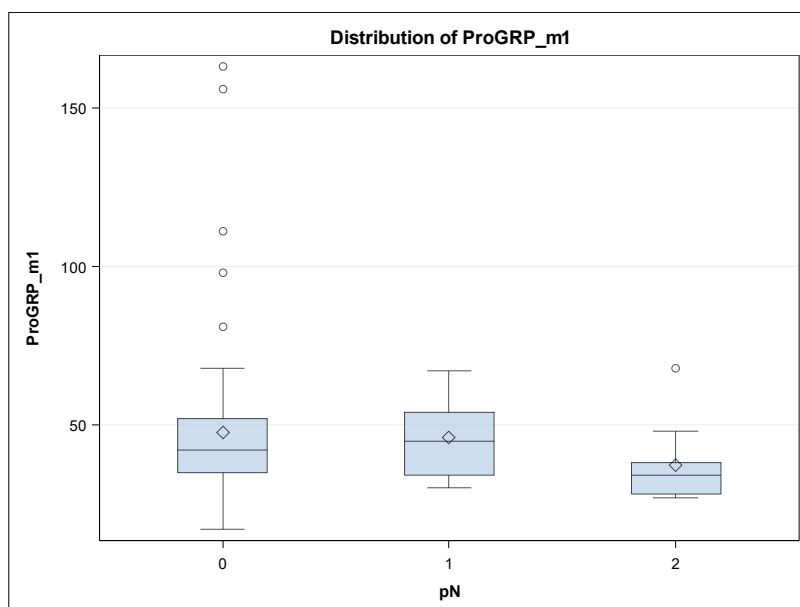
## 9.7 Distribuce imunochemických markerů podle stavu uzlin – pN

### 9.7.1 Hladina proGRP podle pN

Hladina proGRP není statisticky signifikantně ovlivněna stavem uzlin. Nulovou hypotézu nezamítáme. Číselné údaje uvádí tabulka 53. Graf 34 poté tyto údaje ilustruje.

**Tabulka 53.:** Hladina proGRP podle pN

proGRP		
pN	Počet	Průměr (pg/l)
0	74	47.45
1	11	46.18
2	10	37.10
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	proGRP	
	0.1182	



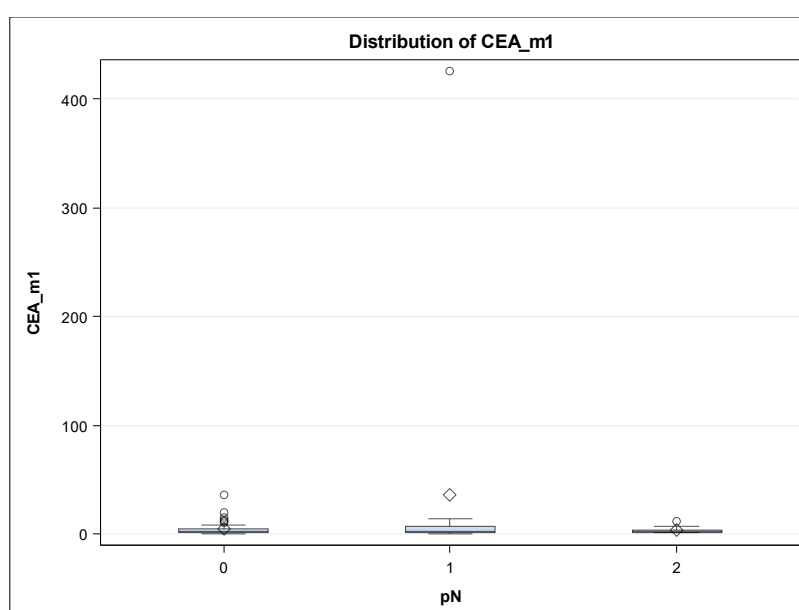
**Graf 34.:** Hladina proGRP podle pN

### 9.7.2 Hladina CEA podle pN

Ani v případě markeru CEA se neprokázala statistická významnost v rozdílech mezi skupinami podle uzlinového postižení. Číselné hodnoty jsou uvedeny v tabulce 54. Graf 35 pak tyto hodnoty zobrazuje jako krabicový diagram. Nulová hypotéza nemůže být zamítnuta.

**Tabulka 54.:** Hladina CEA podle pN

CEA		
pN	Počet	Průměr (ng/ml)
0	84	4.22
1	13	36.48
2	12	3.65
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	CEA	
	0.9771	



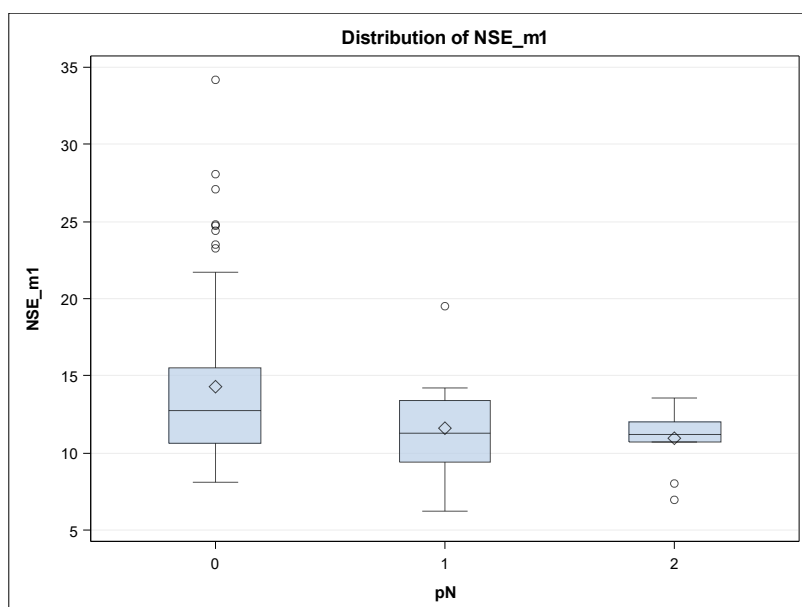
**Graf 35.:** Hladina CEA podle pN

### 9.7.3 Hladina NSE podle pN

Analýza markeru NSE neprokázala statisticky významné rozdíly v hladině mezi jednotlivými kategoriemi podle uzlinového postižení. Údaje uvádí tabulka 55 a ilustruje graf 36. Ani v tomto případě nemůžeme nulovou hypotézu zamítnout.

**Tabulka 55.:** Hladina NSE podle pN

NSE		
pN	Počet	Průměr (µg/l)
0	72	14.29
1	11	11.63
2	10	10.93
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	NSE	
	0.0583	



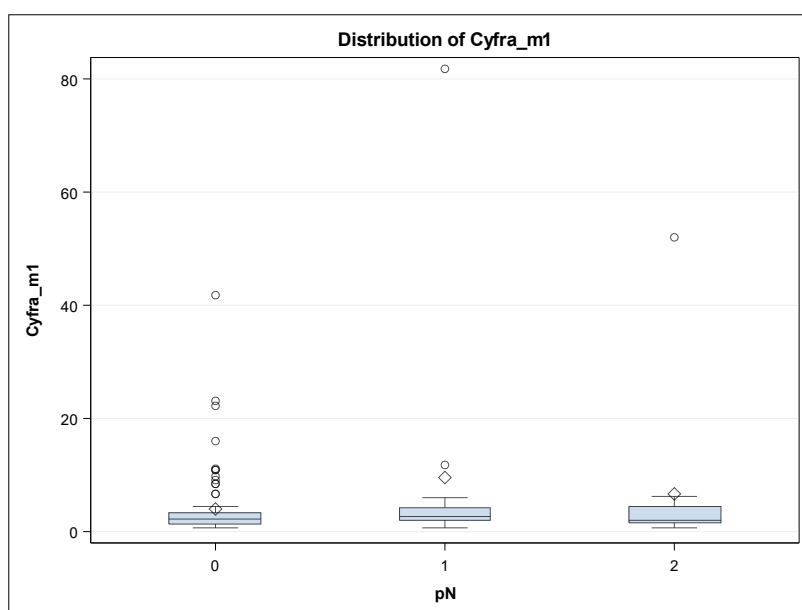
**Graf 36.:** Hladina NSE podle pN

#### 9.7.4 Hladina CYFRA 21-1 podle pN

Ani hladina CYFRA 21-1 neprokázala statisticky významné ovlivnění stavem uzlinového postižení (tabulka 56, graf 37). Nulová hypotéza nemůže být zamítnuta.

**Tabulka 56.:** Hladina CYFRA 21-1 podle pN

CYFRA 21-1		
pN	Počet	Průměr (µg/ml)
0	84	3.93
1	13	9.49
2	12	6.70
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	CYFRA 21-1	
	0.3767	



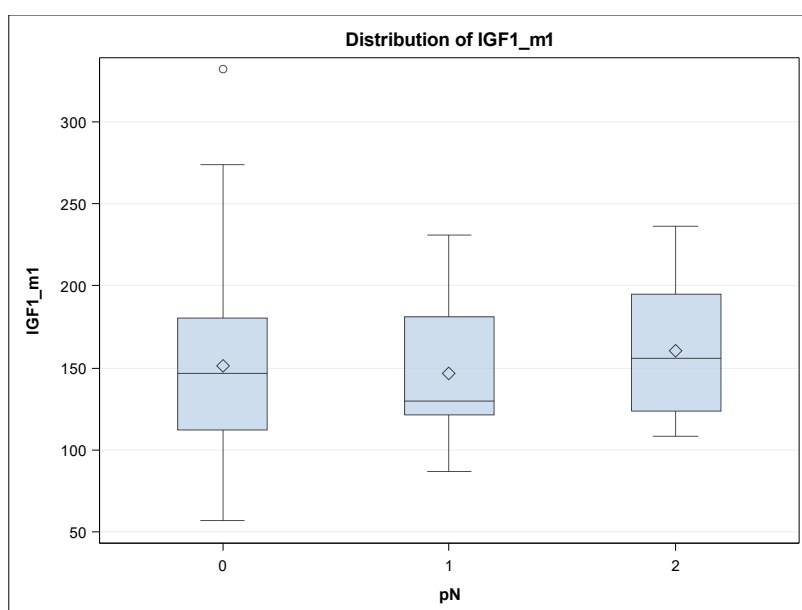
**Graf 37.:** Hladina CYFRA 21-1 podle pN

#### 9.7.5 Hladina IGF-1 podle pN

Kruskal-Wallisův test neprokázal statisticky významné rozdíly v hladině IGF-1 mezi jednotlivými kategoriemi postižení uzlin. Tabulka 57 tyto číselné hodnoty uvádí, graf 38 pak zobrazuje přehledné rozdělení skupin. Nulovou hypotézu nezamítáme.

**Tabulka 57.:** Hladina IGF-1 podle pN

IGF-1		
pN	Počet	Průměr (µg/l)
0	84	151.37
1	13	146.38
2	12	160.33
Kruskal-Wallis Test		
p-value	IGF-1	
	0.6592	



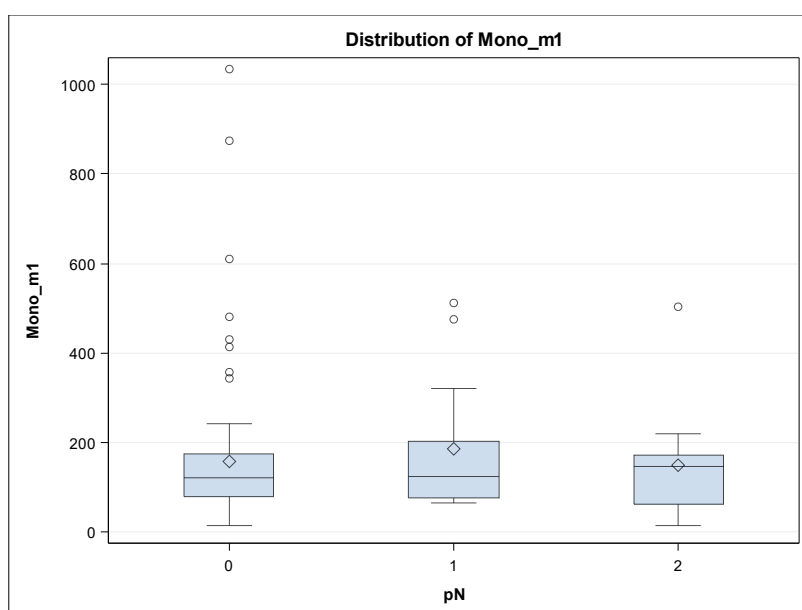
**Graf 38.:** Hladina IGF-1 podle pN

#### 9.7.6 Hladina markeru MonoTotal podle pN

Pro marker MonoTotal také nebyly nalezeny statisticky signifikantní rozdíly mezi skupinami podle uzlinového postižení. Rozdělení skupin je uvedeno v grafu 39, číselné údaje pak v tabulce 58. Nulová hypotéza není zamítnuta.

**Tabulka 58.:** Hladina markeru MonoTotal podle pN

MonoTotal		
pN	Počet	Průměr (IU/l)
0	84	158.77
1	13	186.38
2	12	147.89
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	MonoTotal	
	0.8435	



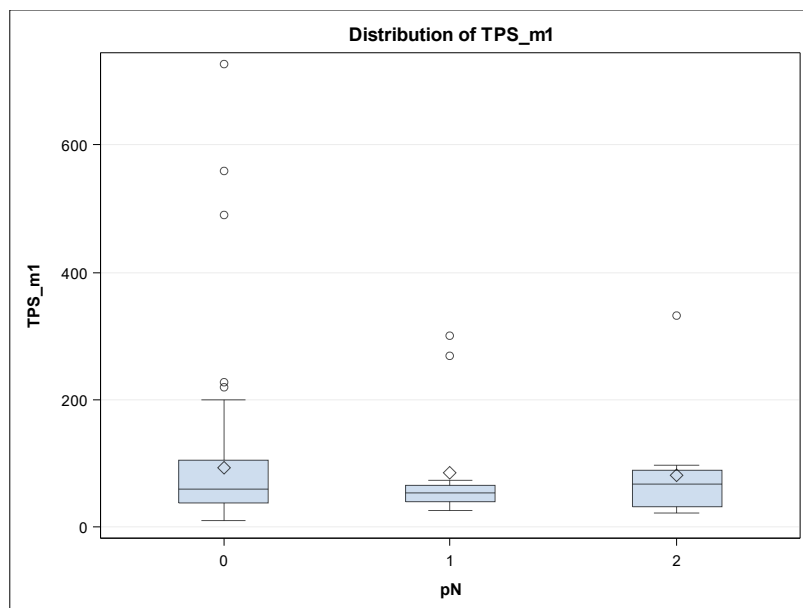
**Graf 39.:** Hladina markeru MonoTotal podle pN

### 9.7.7 Hladina TPS podle pN

Hladiny TPS se také statisticky významně nelišily mezi jednotlivými kategoriemi nádorů podle stavu uzlin. Nulovou hypotézu nezamítáme. V krabicovém grafu 40 jsou uvedeny jednotlivé skupiny, v tabulce 59 pak jejich číselné hodnoty.

**Tabulka 59.:** Hladina TPS podle pN

TPS		
pN	Počet	Průměr (IU/l)
0	84	93.08
1	13	84.54
2	12	81.25
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	TPS	
	0.7517	



**Graf 40.:** Hladina TPS podle pN



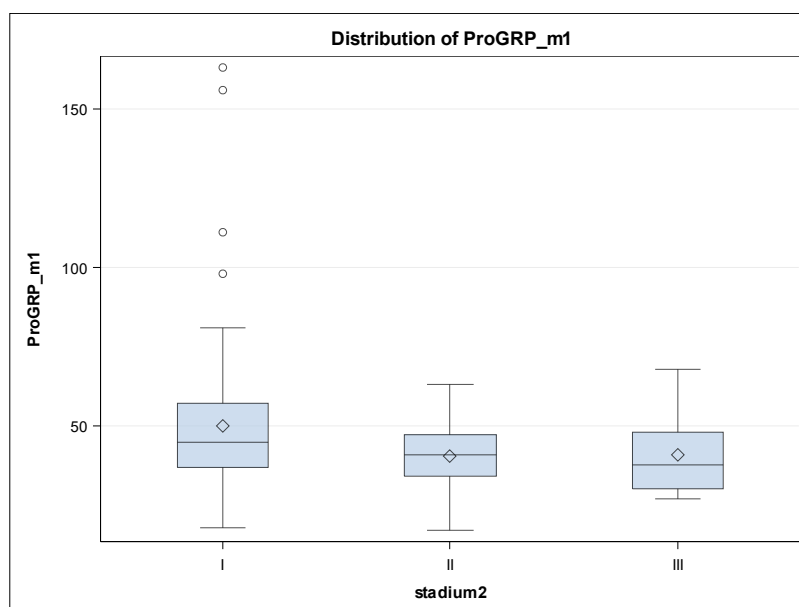
## 9.8 Distribuce markerů podle klinického stadia

### 9.8.1 Hladina proGRP podle klinického stadia

Hladina proGRP nebyla statisticky signifikantně ovlivněna klinickým stadiem. Nulovou hypotézu tedy nemůžeme zamítnout. Podrobné číselné údaje zachycuje tabulka 60 a graf 41.

**Tabulka 60.:** Hladina proGRP podle klinického stadia

proGRP		
stadium	Počet	Průměr (pg/ml)
I	57	49.91
II	20	40.50
III	18	40.83
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	proGRP	
	0.1852	



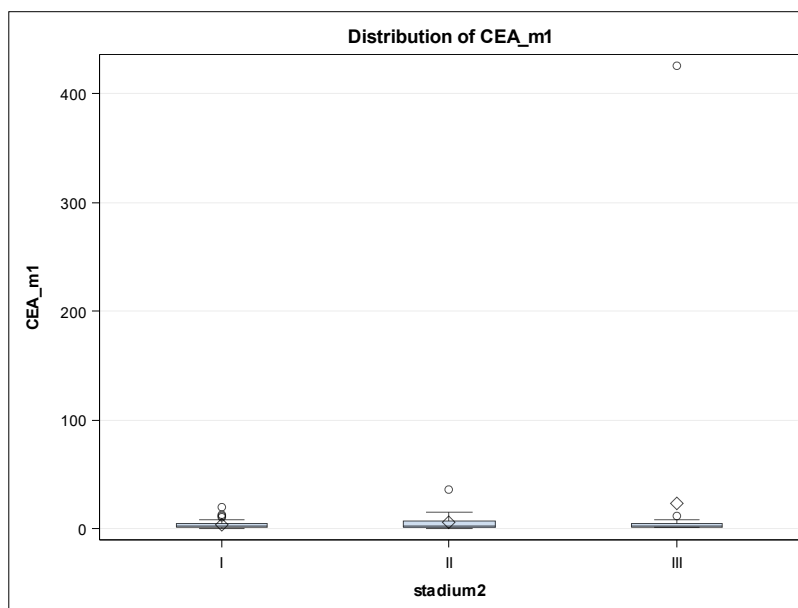
**Graf 41.:** Distribuce proGRP podle klinického stadia

### 9.8.2 Hladina CEA podle klinického stadia

Mezi jednotlivými klinickými stadii nebyly prokázány statisticky signifikantní rozdíly v hladině CEA. Nulovou hypotézu nezamítáme. Hodnoty průměrné hladiny CEA podle klinického stadia uvádíme v tabulce 61, distribuci hladiny mezi jednotlivými stadii pak v grafu 42.

**Tabulka 61.:** Hladina CEA podle klinického stadia

CEA		
stadium	Počet	Průměr (ng/l)
I	64	3.83
II	24	5.43
III	21	23.68
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	CEA	
	0.9397	



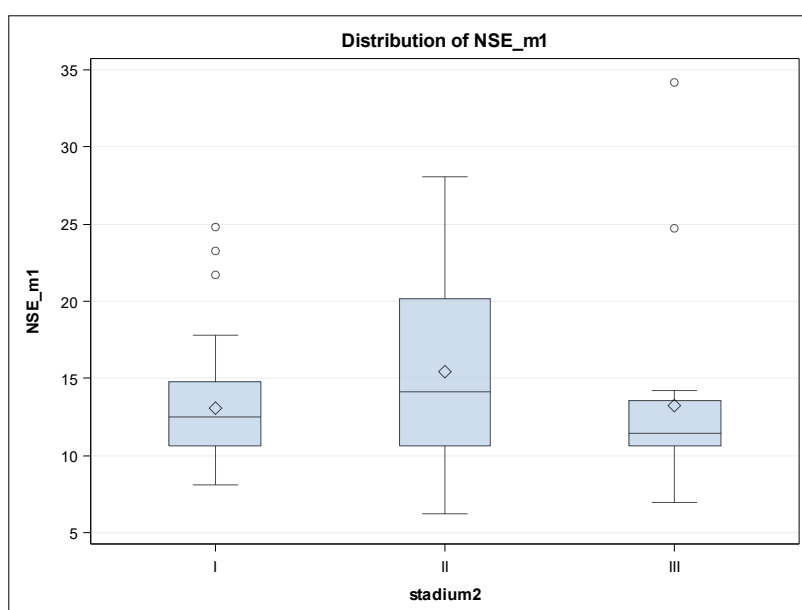
**Graf 42.:** Distribuce CEA podle klinického stadia

### 9.8.3 Hladina NSE podle klinického stadia

Ani v případě NSE nebyly prokázány statisticky významné rozdíly v hladině markeru mezi jednotlivými klinickými stadii plicního karcinomu. Hladiny pro jednotlivá stadia uvádíme v tabulce 62, přehledné znázornění zobrazuje graf 43.

**Tabulka 62.:** Hladina NSE  
podle klinického stadia

NSE		
stadium	Počet	Průměr (μg/l)
I	55	13.07
II	20	15.45
III	18	13.27
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	NSE	
	0.9397	



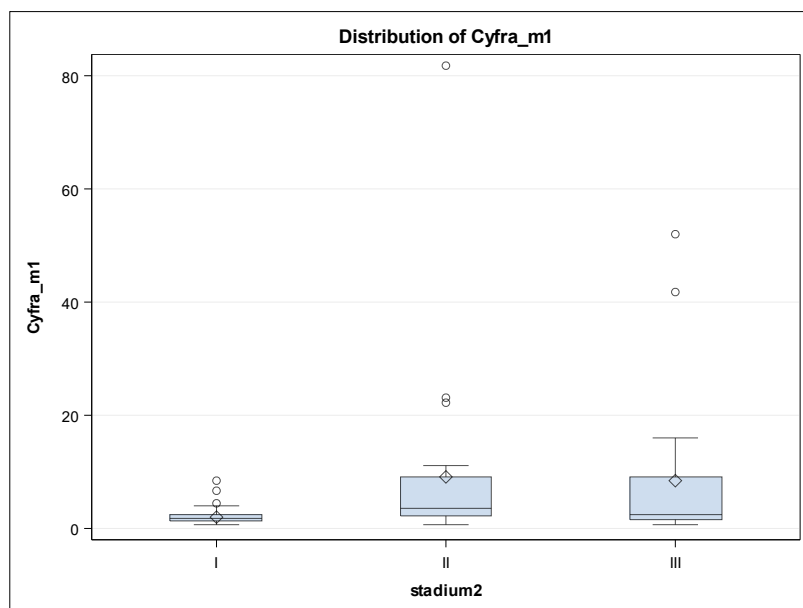
**Graf 43.:** Distribuce NSE podle klinického stadia

#### 9.8.4 Hladina CYFRA 21-1 podle klinického stadia

V hladině CYFRA 21-1 mezi jednotlivými klinickými stadii byly prokázány statisticky signifikantní rozdíly. Nulovou hypotézu můžeme zamítnout. Hladiny pro jednotlivá stadia jsou uvedeny v tabulce 63, distribuci hladin pak znázorňuje graf 44.

**Tabulka 63.:** Hladina CYFRA 21-1 podle klinického stadia

CYFRA 21-1		
stadium	Počet	Průměr (µg/ml)
I	64	2.12
II	24	9.08
III	21	8.58
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	CYFRA 21-1	
	<0.0001	



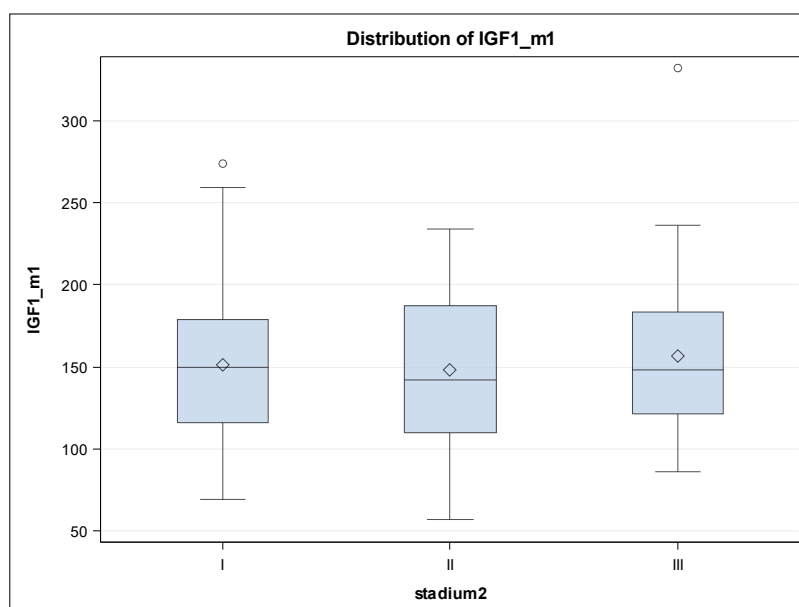
**Graf 44.:** Distribuce CYFRA 21-1 podle klinického stadia

### 9.8.5 Hladina IGF-1 podle klinického stadia

Podle našich výsledků nebyla hladina IGF-1 statisticky významně ovlivněna klinickým stadiem. Nulovou hypotézu nezamítáme. Průměrné hladiny markeru uvádí tabulka 64, rozložení skupin pak graf 45.

**Tabulka 64.:** Hladina IGF-1 podle klinického stadia

IGF-1		
stadium	Počet	Průměr (µg/l)
I	64	151.55
II	24	148.38
III	21	156.29
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	IGF-1	
	0.9472	



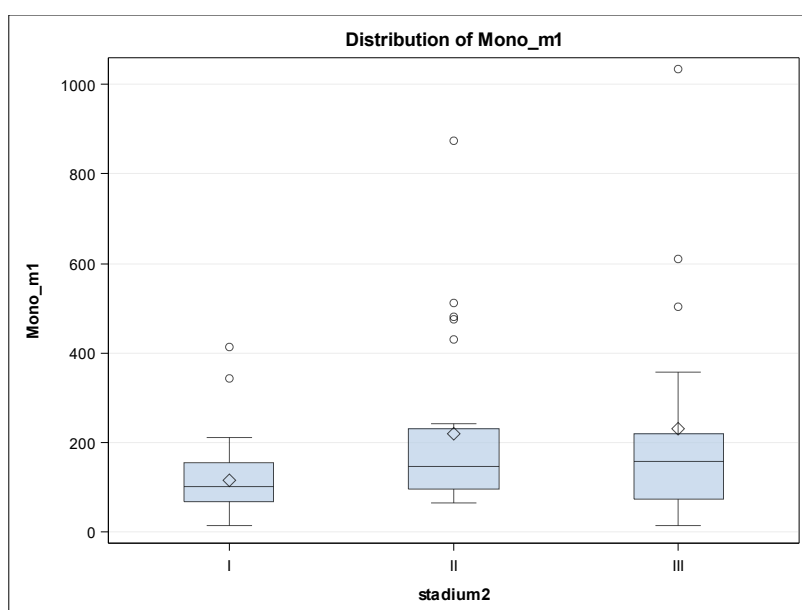
**Graf 45.:** Distribuce IGF-1 podle klinického stadia

#### 9.8.6 Hladina MonoTotal podle klinického stadia

V případě markeru MonoTotal byla nalezena statisticky významná rozdílnost mezi jednotlivými klinickými stadii, přičemž hladina markeru stoupá v závislosti na klinickém stadiu. Nulovou hypotézu můžeme zamítnout. Tabulka 65 uvádí hodnoty hladiny markeru pro jednotlivá stadia, graf 46 pak zobrazuje distribuci po skupinách.

**Tabulka 65.:** Hladina MonoTotal podle klinického stadia

MonoTotal		
stadium	Počet	Průměr (IU/l)
I	64	115.82
II	24	219.34
III	21	231.31
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	MonoTotal	
	0.0063	



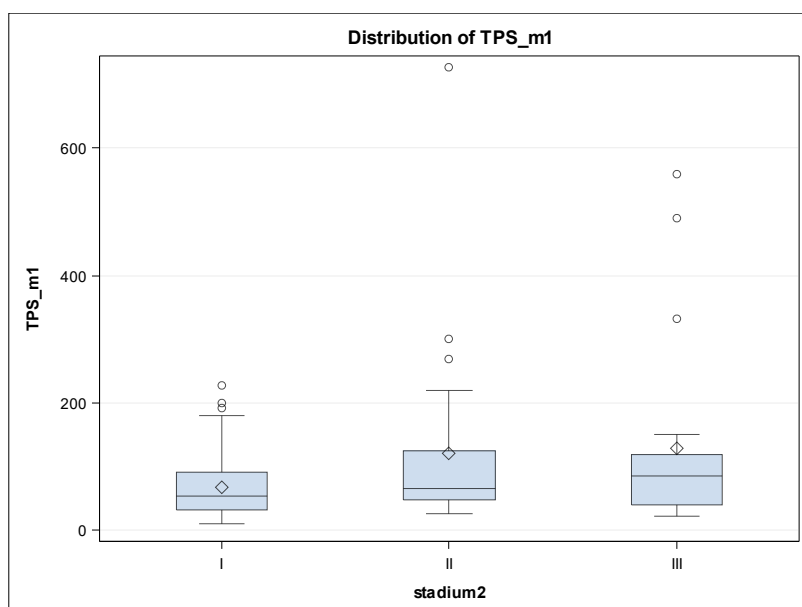
**Graf 46.:** Distribuce MonoTotal podle klinického stadia

### 9.8.7 Hladina TPS podle klinického stadia

V hladině TPS nebyla prokázána statisticky významná rozdílnost mezi skupinami podle klinického stadia. Nulovou hypotézu nezamítáme. Tabulka 66 uvádí číselné hodnoty, graf 47 pak distribuci.

**Tabulka 66.:** Hladina TPS podle klinického stadia

TPS		
stadium	Počet	Průměr (IU/l)
I	64	67.14
II	24	121.04
III	21	128.14
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	TPS	
	0.0802	



**Graf 47.:** Distribuce TPS podle klinického stadia

## 9.9 Vztah markerů a celkového přežití – OS

Pro hodnocení celkového přežití byl použit Coxův regresní model s časově závislými kovariátami. Jediným markerem, který vykazoval statisticky významnou závislost na celkovém přežití byla NSE, jejíž hladina před úmrtím roste. Nulovou hypotézu tedy zamítáme pouze v případě NSE ( $p=0.0082$ ). V ostatních případech ji zamítnout nemůžeme. V našem souboru však byl relativně malý počet úmrtí (6 zemřelých; 5.5 %). Počet přeživších a zemřelých pacientů uvádí tabulka 67, výsledky Coxova regresního modelu pak tabulka 68.

**Tabulka 67.:** Přežití vs. úmrtí

	Počet	Relativní počet
<b>Přežití</b>	103	94.5 %
<b>Úmrtí</b>	6	5.5 %

**Tabulka 68.:** Výsledky Coxova regresního modelu pro jednotlivé markery - OS

	Parameter Estimate	p-hodnota
<b>TPS</b>	0.2980	0.5450
<b>MonoTotal</b>	0.8360	0.1639
<b>IGF-1</b>	-2.0865	0.0541
<b>CYFRA 21-1</b>	6.5091	0.1299
<b>NSE</b>	2.4112	0.0125
<b>CEA</b>	2.2113	0.1159
<b>proGRP</b>	-0.1098	0.8938

## 9.10 Vztah markerů k bezpříznakovému přežití – DFS

Coxův regresní model s časově závislými kovariátami byl použit i pro vyhodnocení vztahu hladiny markeru k bezpříznakovému přežití pacienta. V našem souboru bylo zaznamenáno 26 případů vyhodnocených jako progresse onemocnění (tabulka 69). Statisticky významně byly progresí onemocnění ovlivněny markery CYFRA 21-1 a CEA, jejichž hladiny před progresí stoupaly (tabulka 70). Nulovou hypotézu tedy zamítáme pro CYFRA 21-1 a CEA ( $p=0.0453$ , resp.  $p=0.0082$ ). V případě ostatních markerů nulovou hypotézu nezamítáme.



**Tabulka 69.:** Bezpříznakové přežití vs. progrese onemocnění

	<b>Počet</b>	<b>Relativní počet</b>
<b>Bezpříznakové přežití</b>	83	76.15 %
<b>Progrese</b>	26	23.85 %

**Tabulka 70.:** Výsledky Coxova regresního modelu pro jednotlivé markery - DFS

	<b>Parameter Estimate</b>	<b>p-value</b>
<b>TPS</b>	-0.1110	0.6385
<b>MonoTotal</b>	0.2427	0.3827
<b>IGF-1</b>	-0.4750	0.3793
<b>CYFRA 21-1</b>	4.0521	0.0453
<b>NSE</b>	0.7320	0.2884
<b>CEA</b>	2.1546	0.0082
<b>proGRP</b>	0.4733	0.1163

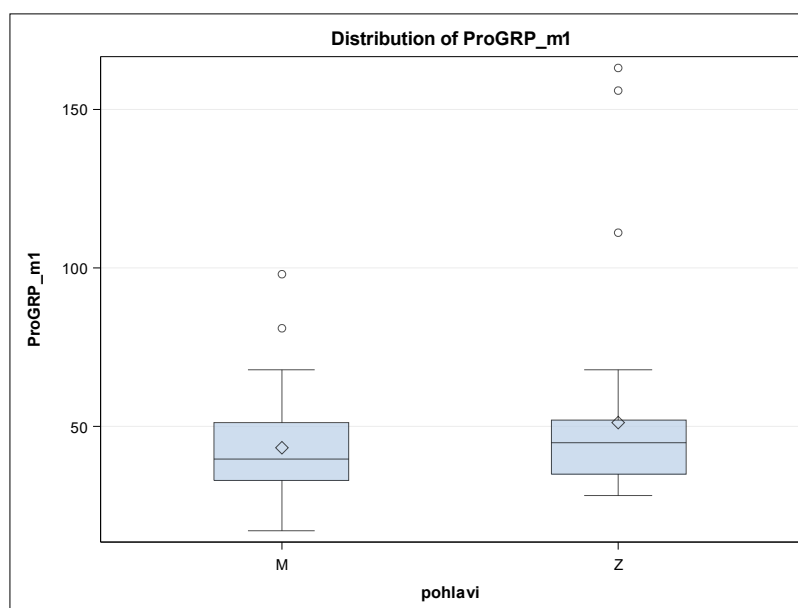
## 9.11 Distribuce markerů podle pohlaví (M vs. Z)

### 9.11.1 Hladina proGRP podle pohlaví

Použití Wilcoxonova dvouvýběrového testu neprokázalo statistickou významnost rozdílů hladin proGRP podle pohlaví pacientů (tabulka 71). Nulová hypotéza nemůže být zamítnuta. Přehledné zobrazení uvádí graf 48.

**Tabulka 71.:** Hladina proGRP podle pohlaví

proGRP		
	Počet	Průměr (pg/ml)
<b>Muži</b>	58	43.10
<b>Ženy</b>	37	51.08
Wilcoxon Two-sample test		
<b>p-hodnota</b>		<b>proGRP</b> 0.2912



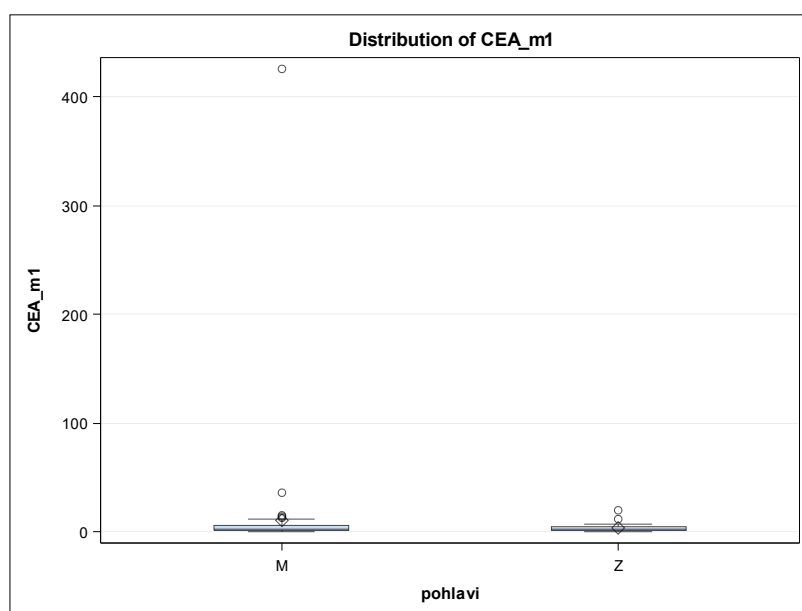
**Graf 48.:** Distribuce proGRP podle pohlaví

### 9.11.2 Hladina CEA podle pohlaví

Hladina CEA nebyla statisticky významně ovlivněna pohlavím pacienta. Nulovou hypotézu nezamítáme. Hladina markeru podle pohlaví je uvedena v tabulce 71.

**Tabulka 72.:** Hladina CEA podle pohlaví

CEA		
	Počet	Průměr (ng/ml)
<b>Muži</b>	66	10.94
<b>Ženy</b>	43	3.50
Wilcoxon Two-sample test		
p-hodnota	CEA	
	0.3324	



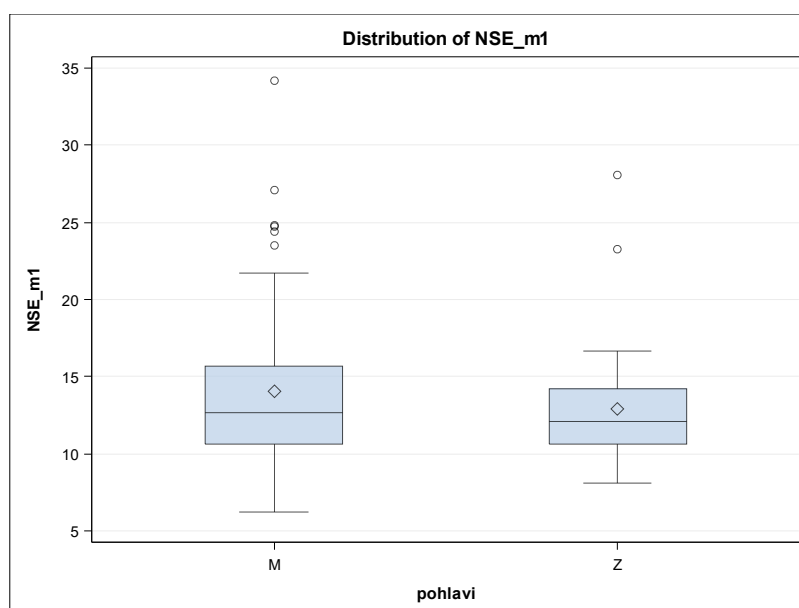
**Graf 49.:** Distribuce CEA podle pohlaví

### 9.11.3 Hladina NSE podle pohlaví

Pohlaví pacienta neovlivňovalo hladinu statisticky významně ani v případě NSE (tabulka 73). Nulová hypotéza není z tohoto důvodu zamítnuta. Graf 5 tyto výsledky znázorňuje.

**Tabulka 73.:** Hladina NSE podle pohlaví

NSE		
	Počet	Průměr (µg/l)
<b>Muži</b>	56	14.07
<b>Ženy</b>	37	12.93
Wilcoxon Two-sample test		
<b>p-hodnota</b>	NSE	
	0.4744	



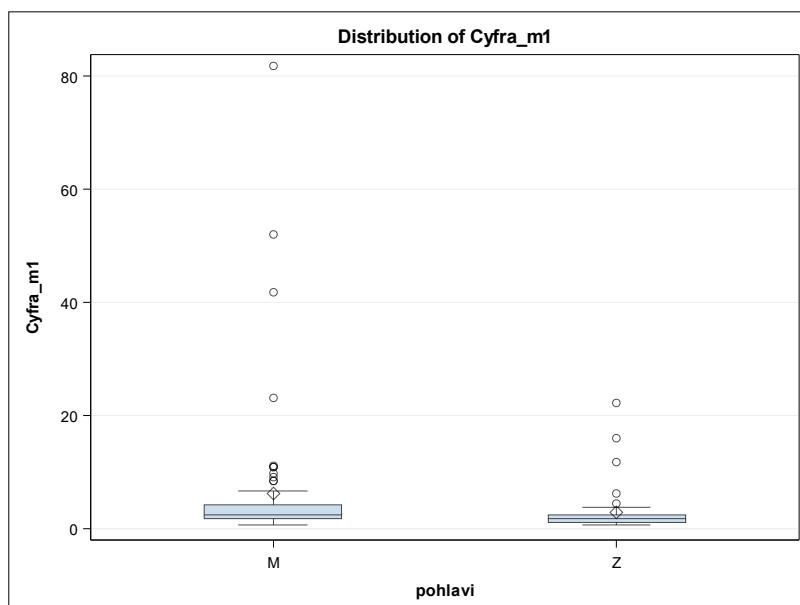
**Graf 50.:** Distribuce NSE podle pohlaví

#### 9.11.4 Hladina CYFRA 21-1 podle pohlaví

Wilcoxonův dvouvýběrový test prokázal statisticky významné rozdíly v hladině CYFRA 21-1 podle pohlaví. Muži měli statisticky významně vyšší hladinu tohoto markeru. Nulovou hypotézu tedy zamítáme. Údaje uvádí tabulka 74 a distribuci podle skupin pak graf 51.

**Tabulka 74.:** Hladina CYFRA 21-1 podle pohlaví

CYFRA 21-1		
	Počet	Průměr (µg/ml)
<b>Muži</b>	66	6.16
<b>Ženy</b>	43	2.96
Wilcoxon Two-sample test		
p-hodnota	CYFRA 21-1	
	0.0051	



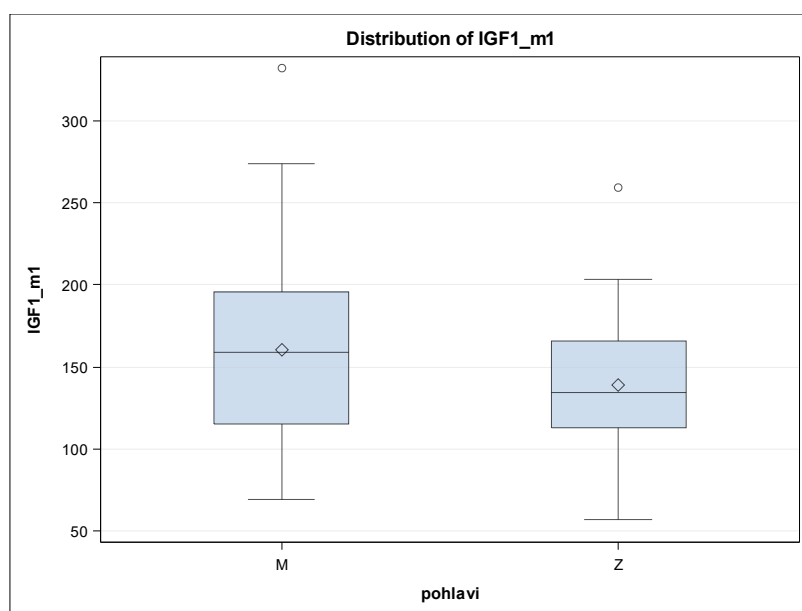
**Graf 51.:** Distribuce CYFRA 21-1 podle pohlaví

#### 9.11.5 Hladina IGF-1 podle pohlaví

Rozdíly mezi pohlavími byly statisticky významné i pro marker IGF-1. Muži měli opět vyšší hladinu tohoto markeru. Nulovou hypotézu z tohoto důvodu zamítáme. Výsledky zachycuje tabulka 75 a graf 52.

**Tabulka 75.:** Hladina IGF-1 podle pohlaví

IGF-1		
	Počet	Průměr (μg/l)
<b>Muži</b>	66	160.24
<b>Ženy</b>	43	138.74
Wilcoxon Two-sample test		
<b>p-hodnota</b>	IGF-1	
	0.0464	



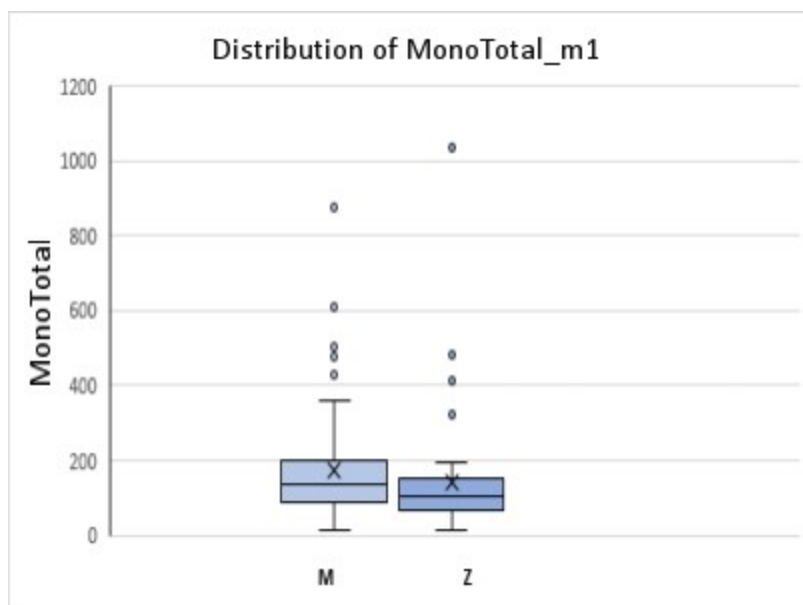
**Graf 52.:** Distribuce IGF-1 podle pohlaví

#### 9.11.6 Hladina markeru MonoTotal podle pohlaví

I v případě hladiny markeru MonoTotal byly prokázány statisticky významné rozdíly mezi muži a ženami. Muži opět vykazovali vyšší hladinu ve srovnání s ženami. Nulová hypotéza je proto zamítnuta. Číselné výsledky uvádí tabulka 76, názorné srovnání obou skupin pak graf 53.

**Tabulka 76.:** Hladina markeru MonoTotal podle pohlaví

MonoTotal		
	Počet	Průměr (IU/l)
<b>Muži</b>	66	173.29
<b>Ženy</b>	43	141.79
Wilcoxon Two-sample test		
p-hodnota	MonoTotal	
	0.0290	



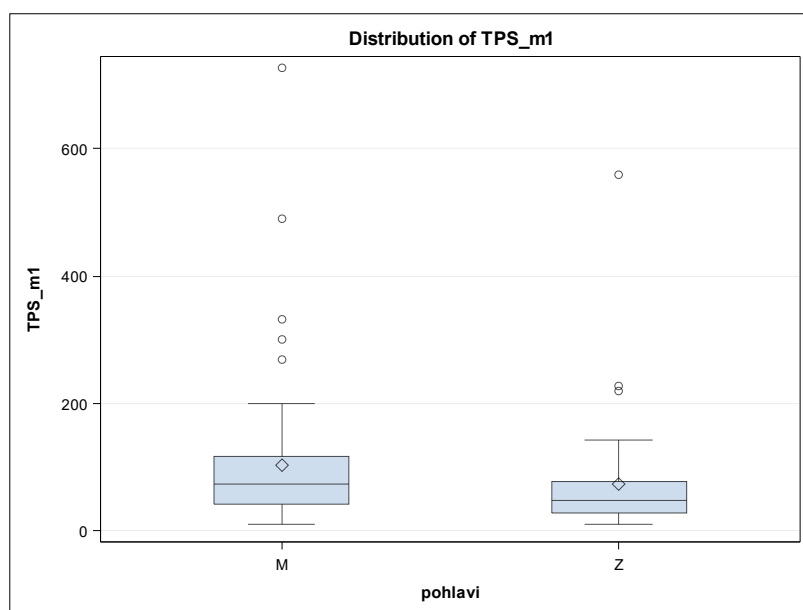
**Graf 53.:** Distribuce MonoTotal podle pohlaví

### 9.11.7 Hladina TPS podle pohlaví

Pohlaví pacienta v naší studii podle Wilcoxonova dvouvýběrového testu ovlivňovalo hladinu TPS statisticky signifikantně. Muži měli tuto hladinu vyšší než ženy. Nulovou hypotézu zamítáme. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 77 a grafu 54.

**Tabulka 77.:** Hladina TPS podle pohlaví

TPS		
	Počet	Průměr (IU/l)
<b>Muži</b>	66	102.74
<b>Ženy</b>	43	72.37
Wilcoxon Two-sample test		
p-hodnota	TPS	
	0.0137	



**Graf 54.:** Distribuce TPS podle pohlaví



## 9.12 Typ nádoru a stadium nádoru podle pohlaví

Počty pacientů v jednotlivých klinických stadiích včetně procentuálního zastoupení podle pohlaví uvádí tabulka 78. V tabulce 79 jsou pak uvedeny počty pacientů podle histologického typu nádoru.

**Tabulka 78.:** Stadium podle pohlaví

Stadium	Muži	Ženy	Součet
IA	24	27	51
	47.06 %	52.94 %	
IB	9	4	13
	69.23 %	30.77 %	
II	20	4	24
	83.33 %	16.67 %	
III	13	8	21
	61.90 %	38.10 %	
<b>Součet</b>	66	43	109
<b>Chi-kvadrát</b>		<b>p-hodnota</b>	
		0.0230	

**Tabulka 79.:** Typ nádoru podle pohlaví

Typ	Muži	Ženy	Součet
AC	26	28	54
	48.15 %	51.85 %	
ACC	1	0	1
	100 %	0 %	
DDC	2	0	2
	100 %	0 %	
EC	32	7	39
	82.05 %	17.95 %	
EC ATC	1	0	1
	100 %	0 %	
SCLC	0	1	1
	0 %	100 %	
TC	4	7	11
	36.36 %	63.64 %	
<b>Součet</b>	66	43	109
<b>Chi-kvadrát</b>		<b>p-hodnota</b>	
		0.0066	

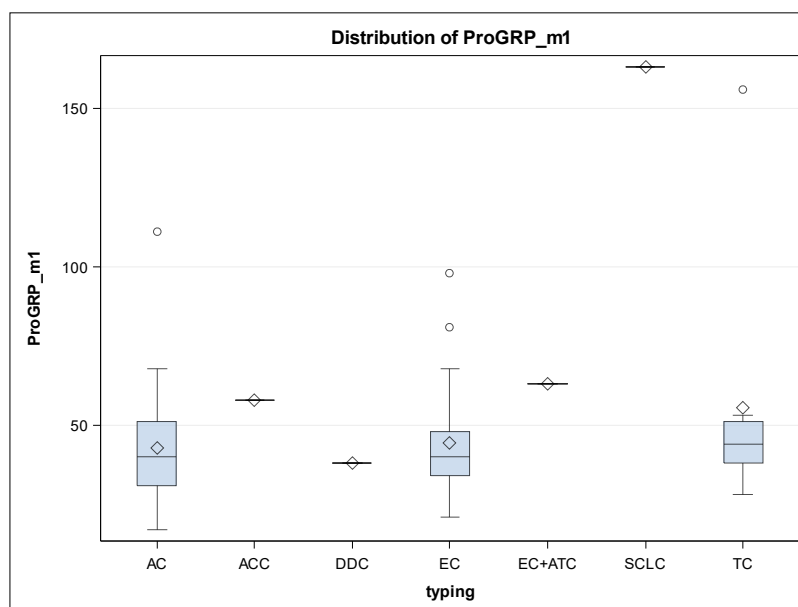
## 9.13 Distribuce markerů podle histologického typu nádoru

### 9.13.1 Hladina proGRP podle typu nádoru

Hladina proGRP nebyla statisticky signifikantně ovlivněna histologickým typem nádoru. Nulovou hypotézu nezamítáme. Počty pacientů uvádíme v tabulce 80, jejich distribuci pak v grafu 55.

**Tabulka 80.:** Hladina proGRP podle histologického typu nádoru

proGRP		
Typ	Počet	Průměr (pg/ml)
AC	47	42.79
ACC	1	58.00
DDC	1	38.00
EC	35	44.49
EC ATC	1	63.00
SCLC	1	163.00
TC	9	55.56
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	proGRP	
	0.3305	



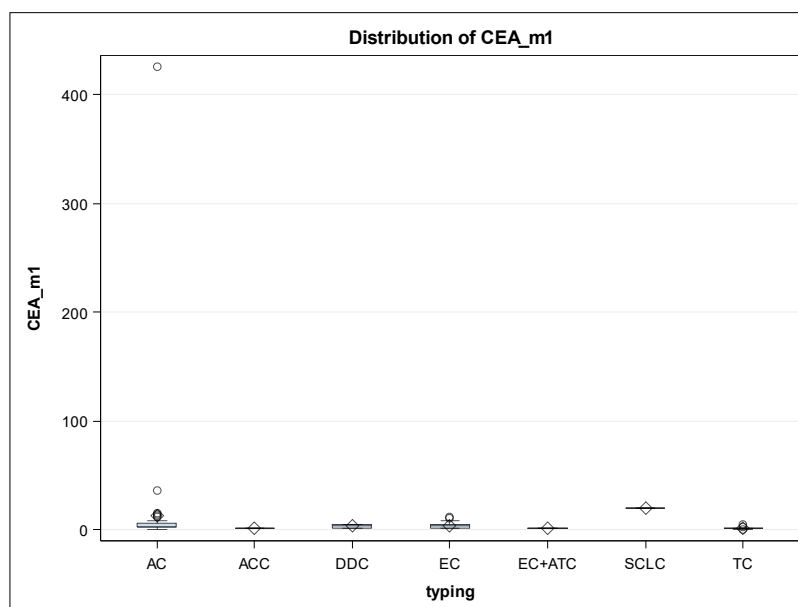
**Graf 55.:** Distribuce proGRP podle pohlaví

### 9.13.2 Hladina CEA podle typu nádoru

Kruskal-Wallisův test prokázal statistickou významnost v rozdílech mezi jednotlivými histologickými typy nádoru. Nulová hypotéza je tímto zamítnuta. Distribuce markeru je zobrazena v grafu 56, v tabulce 81 pak číselné hodnoty.

**Tabulka 81.:** Hladina CEA podle typu nádoru

CEA		
Typ	Počet	Průměr (ng/ml)
AC	54	12.58
ACC	1	1.40
DDC	1	3.15
EC	39	3.73
EC ATC	1	1.50
SCLC	1	19.60
TC	11	1.72
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	CEA	
	0.0213	



**Graf 56.:** Distribuce CEA podle typu nádoru

### 9.13.3 Hladina NSE podle typu nádoru

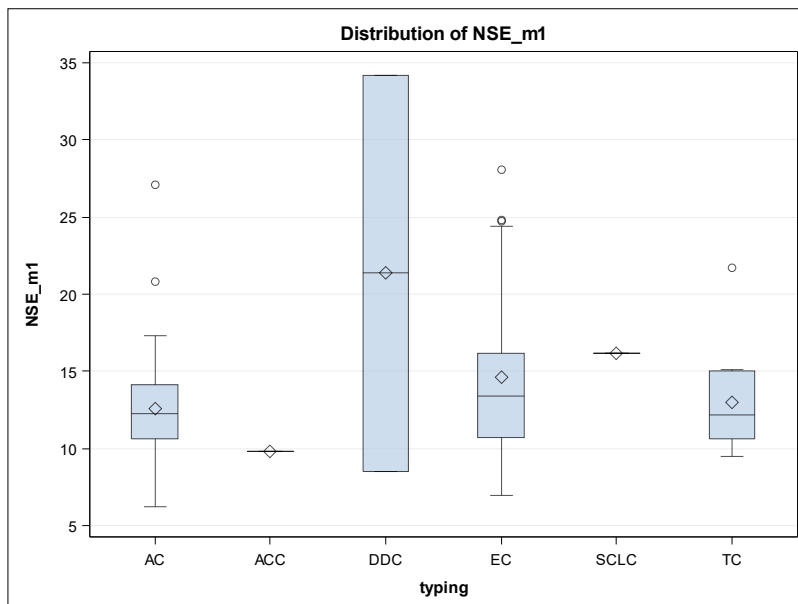
Jednotlivé typy nádorů se statisticky signifikantně nelišily v hladině NSE (tabulka 82). Nulová hypotéza není zamítnuta. Pro úplnost uvádíme graf distribuce NSE podle histologického typu (graf 57).

**Tabulka 82.:** Hladina NSE podle typu nádoru

NSE		
Typ	Počet	Průměr (µg/l)
AC	44	12.60
ACC	1	9.80
DDC	2	21.35
EC	35	14.66
SCLC	1	16.20
TC	10	13.02

Kruskal-Wallis Test	
p-hodnota	NSE
	0.4327



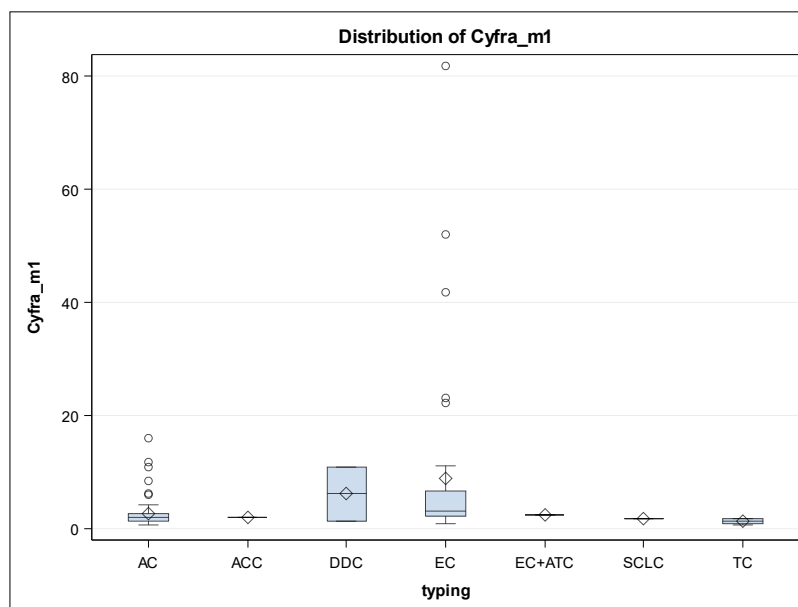
**Graf 57.:** Distribuce NSE podle typu nádoru

### 9.13.4 Hladina CYFRA 21-1 podle typu nádoru

Hladina CYFRA 21-1 vykazovala statisticky signifikantní rozdíly podle histologického typu nádoru, jak ilustruje tabulka 83 a graf 58. Nulovou hypotézu tedy můžeme zamítnout.

**Tabulka 83.:** Hladina CYFRA 21-1 podle typu nádoru

CYFRA 21-1		
Typ	Počet	Průměr (µg/ml)
AC	54	2.77
ACC	1	2.10
DDC	2	6.15
EC	39	9.00
EC ATC	1	2.50
SCLC	1	1.70
TC	11	1.30
Kruskal-Wallis Test		
p-value	CYFRA 21-1	
	<0.0001	



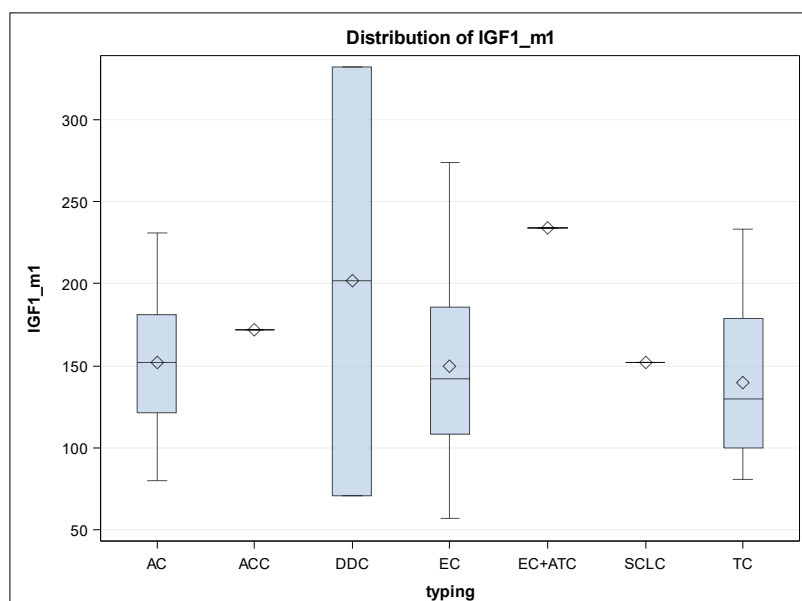
**Graf 58.:** Distribuce CYFRA 21-1 podle typu nádoru

### 9.13.5 Hladina IGF-1 podle typu nádoru

Hladina IGF-1 nevykazovala podle Kruskal-Wallisova testu statisticky signifikantní rozdíly podle histologického typu tumoru (tabulka 84, graf 59). Nulovou hypotézu z tohoto důvodu nemůžeme zamítnout.

**Tabulka 84.:** Hladina IGF-1 podle typu

IGF-1		
Typ	Počet	Průměr (µg/l)
AC	54	151.82
ACC	1	172.00
DDC	2	201.50
EC	39	149.87
EC ATC	1	234.00
SCLC	1	152.00
TC	11	139.82
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	IGF-1	
	0.6772	



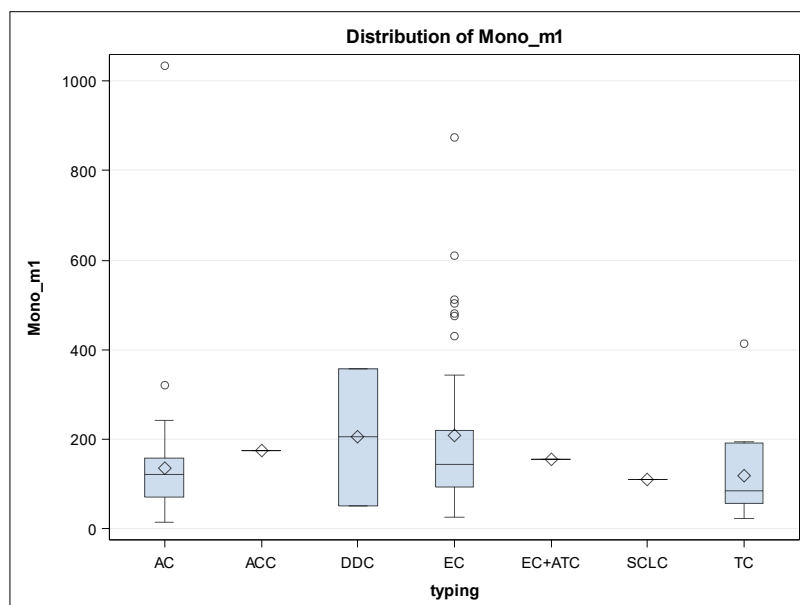
**Graf 59.:** Distribuce IGF-1 podle typu nádoru

### 9.13.6 Hladina markeru MonoTotal podle typu nádoru

Ani marker MonoTotal nevykazoval statisticky významné rozdíly v hladině podle jednotlivých histologických typů nádorů (tabulka 85, graf 60). Nulová hypotéza nemůže tedy být zamítnuta.

**Tabulka 85.:** Hladina MonoTotal podle typu nádoru

MonoTotal		
Typ	Počet	Průměr (IU/l)
AC	54	134.20
ACC	1	173.90
DDC	2	204.80
EC	39	208.45
EC ATC	1	153.70
SCLC	1	109.40
TC	11	119.21
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	MonoTotal	
	0.2302	



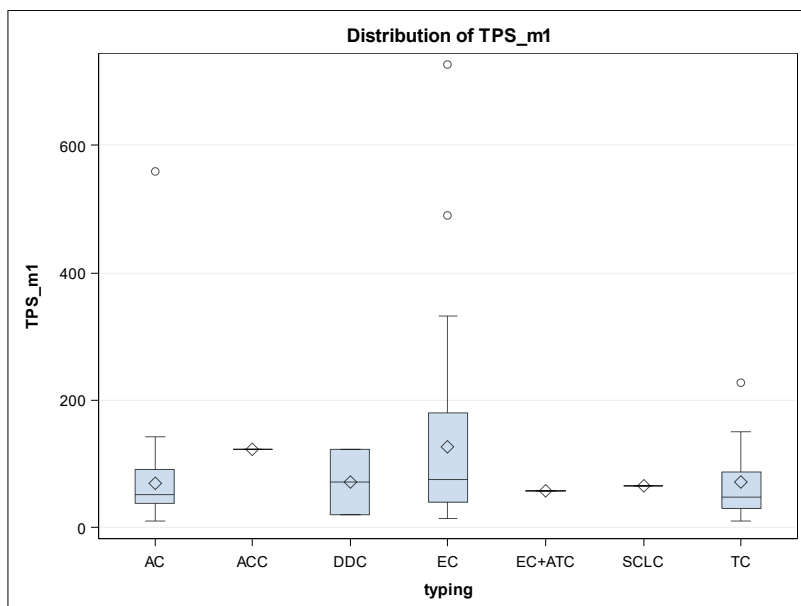
**Graf 60.:** Distribuce MonoTotal podle typu nádoru

### 9.13.7 Hladina TPS podle typu nádoru

I v případě TPS nebyla prokázána statisticky signifikantní rozdílnost mezi jednotlivými skupinami nádorů. Nulovou hypotézu není možné zamítnout. Číselné hodnoty uvádí tabulka 86, distribuci markerů pak ilustruje graf 61.

**Tabulka 86.:** Hladina TPS podle typu nádoru

TPS		
Typ	Počet	Průměr (IU/l)
AC	54	70.07
ACC	1	123.00
DDC	2	71.50
EC	39	126.31
EC ATC	1	58.00
SCLC	1	66.00
TC	11	72.09
Kruskal-Wallis Test		
p-hodnota	TPS	
	0.3593	



**Graf 61.:** Distribuce TPS podle typu nádoru



## 10 Diskuse

V naší práci jsme se zaměřili na hladinu jednotlivých imunochemických markerů přítomných v krvi pacientů s plicním karcinomem. Ve studii bylo zařazeno celkem 109 pacientů s plicním karcinomem, jejichž hladiny imunochemických markerů byly srovnávány s hladinami markerů pacientů v kontrolní skupině. Podle Wilcoxonova dvouvýběrového testu se experimentální a kontrolní skupina nelišila ani podle věku ani podle pohlaví – statistické rozdíly nebyly významné. Obě skupiny tedy můžeme vzájemně porovnávat. Pro úplnost je nutné uvést, že z provozních důvodů laboratoře bylo proGRP stanoveno pouze u 95 pacientů z experimentální skupiny a u 88 pacientů z kontrolní skupiny. V případě NSE byla analýza vzorků provedena u 93 pacientů z experimentální skupiny a 104 pacientů z kontrolní skupiny. Ostatní markery pak již byly stanoveny u všech 109 pacientů jak z experimentální skupiny, tak z kontrolní skupiny.

Při porovnávání předoperační hladiny všech imunochemických markerů kromě TPS mezi experimentální a kontrolní skupinou byly podle Wilcoxonova dvouvýběrového testu zjištěny statisticky významné rozdíly. Můžeme tedy říct, že hladina každého imunochemického markeru u pacientů s primárním plicním karcinomem mimo TPS byla statisticky signifikantně vyšší než u pacientů z kontrolní skupiny. Tento výsledek byl ve shodě s již provedenými studiemi [91, 98, 111, 117, 119, 121, 132, 133, 135].

K vykreslení ROC křivek a vypočtení plochy pod křivkou (AUC) byl použit Mann-Whitney test. V univariační analýze vyšly opět křivky pro téměř všechny markery statisticky významné. Pouze TPS neposkytl statistickou významnost. Významnost klesala od v následující řadě: CYFRA 21-1 > CEA > IGF-1 > MonoTotal > NSE > proGRP. Nejlepší výsledky poskytují CYFRA 21-1 a CEA. Plocha pod křivkou je u CYFRA 21-1 mírně vyšší než u CEA, avšak v klinicky nejzajímavější oblasti kolem 90-95% specifity poskytuje podle ROC křivky lepší výsledky CEA.

Do multivariačního modelu byly pak vybrány tři nejlépe vycházející markery v pořadí: CYFRA 21-1 > CEA > IGF-1. IGF-1 byl vybrán mimo jiné proto, že s žádným s ostatních markerů nekoreloval statisticky významně (podle Spearmannova korelačního koeficientu). Po vymodelování ROC křivky v multivariační analýze pro výše uvedené markery byla plocha pod křivkou 0.7730. To znamená, že při kombinaci těchto tří markerů správně zachytíme 77,3 % pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem. Kombinací

těchto tří markerů se nám podařilo navrhnout panel markerů vhodný jako doplňující vyšetření při diagnostice NSCLC. Tato kombinace zatím nebyla v literatuře popsána.

Pro zjištění distribuce markerů podle velikosti tumoru byli pacienti rozřazeni do skupin podle parametru T. Bylo použito jednak podrobné dělení podle nejnovější tj. 8. edice TNM klasifikace a jednak také stručnější dělení ve smyslu T1, T2, T3 a T4. V případě podrobného dělení jsou rozdíly v hladinách markeru mezi jednotlivými kategoriemi velikosti tumoru statisticky signifikantní pouze u CYFRA 21-1 ( $p=0.0002$ ) a u MonoTotal ( $p=0.0236$ ). Očekávaně hladiny markeru rostou s velikostí tumoru. Ke hladině statistické signifikance se blíží TPS ( $p=0.0526$ ), nicméně nedosahuje ji. Pokud však vezmeme v potaz stručné dělení pouze na 4 kategorie, vychází rozdíly mezi jednotlivými skupinami statisticky signifikantně nejen u CYFRA 21-1 ( $p<0.0001$ ) a u MonoTotal ( $p=0.0062$ ), nýbrž i u TPS ( $p=0.0148$ ). Naše výsledky se tedy shodují s výsledky studií uvedených v dostupných publikacích [111, 117, 119, 135].

V naší studii se nepodařilo prokázat vztah hladiny imunochemického markeru a stavu lymfatických uzlin ve smyslu N0, N1 a N2 ani v jednom případě. Nejvíce se statistické významnosti blížil marker NSE ( $p=0.0583$ ), avšak nedosáhl ji. V dostupných studiích týkajících se uzlinového stavu u pacientů s plicním karcinomem však vycházela statisticky signifikantně CYFRA 21-1 [111, 117].

Podle publikovaných prací je hladina markerů CYFRA 21-1 a MonoTotal závislá na klinickém stadiu [103, 111, 117, 119]. V naší studii jsme tento fakt potvrdili, jelikož hladina markerů CYFRA 21-1 a MonoTotal statisticky signifikantně vzrůstala v závislosti na klinickém stadiu ( $p<0.0001$ , resp.  $0.0063$ ). Při prezentování těchto výsledků je ale nutné vzít v úvahu, že klinické stadium je mimo metastatického rozsevu (parametr M) hodnoceno ještě podle velikosti tumoru (parametr T) a postižení uzlin (parametr N), kteréžto parametry jsme analyzovali zvlášť. Dále je potřeba počítat s tím, že v našem souboru se nevyskytovali pacienti ve IV. klinickém stadiu, neboť tyto pacienti nebyli indikováni k chirurgické léčbě.

Pro testování závislosti hladiny markeru na celkovém přežití (OS) jsme použili Coxův regresní model s časově závislými kovariátami, kde kovariátou je nádorový marker opakovaně měřený v čase. Testovali jsme, zda určitý marker stoupal či klesal před úmrtím. Podle tohoto testu statisticky signifikantně před úmrtím stoupal pouze NSE ( $p=0.0125$ ).

K hladině statistické signifikance se pak blížil ještě IGF-1 ( $p=0.0541$ ). K těmto výsledkům však je nutné přistupovat s určitou rezervou, neboť úmrtí bylo v našem souboru pouze 6.

Stejný model byl použit i u hodnocení bezpříznakového přežití (DFI). V naší experimentální skupině jsme zaznamenali 26 pacientů, kteří po operaci dospěli k progresi onemocnění. Jako progrese onemocnění byly hodnocena recidiva nebo úmrtí v souvislosti s plicním karcinomem. Statisticky významně před progresí vzrostla hladina CEA a CYFRA 21-1 ( $p=0.0082$ , resp.  $p=0.0453$ ).

Výsledky celkového a bezpříznakového přežití jsou však jistě ovlivněny situací spojenou s pandemií COVID-19, jelikož se nedařilo u všech pacientů zajistit náběr v den 90 resp. 365 ať již z důvodu uzavření zdravotnických zařízení či strachu z nákazy při návštěvě zdravotnického zařízení za účelem náběru krve.

Dále byl stanoven vztah jednotlivých imunochemických markerů a pohlaví pacientů. Statisticky významný rozdíl byl prokázán u CYFRA 21-1, IGF-1, MonoTotal a TPS ( $p=0.0051$ ,  $p=0.0464$ ,  $p=0.0290$ , resp.  $p=0.0137$ ), kdy u mužů je vždy vyšší hladina než u žen. Avšak k rozdílům v hladinách markerů mezi jednotlivými pohlavími je nutno přistupovat s rezervou, neboť u mužů byla v naší studii statisticky signifikantně častěji prokazována vyšší stadia, a i distribuce různých typů nádorů se statisticky signifikantně lišila. U mužů byl totiž prokázán epidermoidní karcinom výrazně častěji než u žen. Tato statistika je také ovlivněna distribucí markerů podle typu nádoru. Statisticky významně právě vychází vyšší hladina CYFRA 21-1 ( $p<0.0001$ ) u epidermoidního karcinomu, což se shoduje s dostupnou literaturou [111, 117]. Naopak u adenokarcinomů vyšla v naší studii statisticky významně vyšší hladina CEA ( $p=0.0213$ ).

## 11 Závěry

V naší studii se podařilo prokázat:

- Hladina každého imunochemického markeru kromě TPS (proGRP, CEA, NSE, CYFRA 21-1, MonoTotal, IGF-1) stanovaného v naší studii u pacientů s primárním plicním karcinomem byla statisticky signifikantně vyšší než u pacientů z kontrolní skupiny.
- AUC pro ROC křivky byla v univariační analýze statisticky signifikantní pro CYFRA 21-1 > CEA > IGF-1 > MonoTotal > NSE > proGRP (v tomto pořadí).
- V multivariačním modelu byly použity pro modelaci ROC křivky CYFRA 21-1 > CEA > IGF-1. Tato kombinace poskytuje AUC=0.7730, čímž jsme vytvořili novou kombinaci markerů ke zpřesnění diagnostiky NSCLC.
- Hladina CYFRA 21-1 a MonoTotal statisticky signifikantně vzrůstala s velikostí tumoru podle 8. edice TNM klasifikace.
- Hladina CYFRA 21-1 i MonoTotal vzrůstala statisticky signifikantně v závislosti na klinickém stadiu NSCLC.
- Před úmrtím vzrostla hladina NSE statisticky významně (hodnocení OS).
- Recidiva byla předznamenána statisticky významným nárůstem hladiny CEA a CYFRA 21-1 (hodnocení DFI).
- Epidermoidní (skvamózní) plicní karcinom je spojen se statisticky signifikantně vyšší hladinou CYFRA 21-1.
- U plicního adenokarcinomu byla statisticky signifikantně vyšší hladina CEA.
- Souvislost stavu uzlin s elevací hladiny imunochemického markeru nebyla prokázána.

## 12 Literatura:

1. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health*. 2019;85(1):8. doi:10.5334/aogh.2419
2. Neal RD, Sun F, Emery JD, Callister ME. Lung cancer. *BMJ*. Published online June 3, 2019;11725. doi:10.1136/bmj.11725
3. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson Ch, Esteve J, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*. 2018, **391**(10125), 1023–1075. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(17)33326-3
4. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *The Lancet*. 2017;389(10066):299-311. doi:10.1016/S0140-6736(16)30958-8
5. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt W, Nicholson A, Groome P, Mitchell A, Bolejack V, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016, **11**(1), 39–51. ISSN 15560864. Dostupné z: doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009
6. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková J, Žaloudík J, Vyzula R. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. <http://www.svod.cz>. Published 2005. Accessed March 2, 2020. <https://svod.cz/>
7. Petrella F, Diotti C, Rimessi A, Spaggiari L. Pulmonary metastasectomy: an overview. *J Thorac Dis*. 2017;9(S12):S1291-S1298. doi:10.21037/jtd.2017.03.175
8. Deo SSV, Shukla NK, Khanna P, Jha D, Pandit A, Thulkar S. Pulmonary metastasectomy: review of experience at a tertiary cancer care center. *J Cancer Res Ther*. 2014;10(3):535-539. doi:10.4103/0973-1482.139153
9. Vodicka J, Spidlen V, Simanek V, et al. Surgical therapy of pulmonary metastases – 10-year results. *Bratisl Med J*. 2013;114(04):218-224. doi:10.4149/BLL\_2013\_045
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34. doi:10.3322/caac.21551
11. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, eds. *Robbins Basic Pathology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2003. ISBN 0-7216-9274-5.
12. Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual: The

- Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):138-155. doi:10.3322/caac.21390
13. Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg.* 2018;8(7):709-718. doi:10.21037/qims.2018.08.02
  14. Krška Z, Hoskovec D, Petruželka L. *Chirurgická onkologie.* Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-4284-7.
  15. Mirsadraee S. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World J Radiol.* 2012;4(4):0. doi:10.4329/wjr.v4.i4.128
  16. IASCL. 8th Edition of the TNM Classification System Slides. Published 2018. Accessed February 27, 2020. [https://www.iaslc.org/Portals/0/35348-cards-erx\\_combined\\_trap\\_card3\\_1\\_copy.pdf?ver=2019-05-22-154420-317](https://www.iaslc.org/Portals/0/35348-cards-erx_combined_trap_card3_1_copy.pdf?ver=2019-05-22-154420-317)
  17. Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol.* 2015;10(12):1675-1684. doi:10.1097/JTO.0000000000000678
  18. Wang K-P. Staging of Bronchogenic Carcinoma by Bronchoscopy. *Chest.* 1994;106(2):588-593. doi:10.1378/chest.106.2.588
  19. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2(7):603-612. doi:10.1097/JTO.0b013e31807ec803
  20. UyBico SJ, Wu CC, Suh RD, Le NH, Brown K, Krishnam MS. Lung Cancer Staging Essentials: The New TNM Staging System and Potential Imaging Pitfalls. *RadioGraphics.* 2010;30(5):1163-1181. doi:10.1148/rg.305095166
  21. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4(5):568-577. doi:10.1097/JTO.0b013e3181a0d82e
  22. Detterbeck FC. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(1):356-359. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.08.138
  23. Povýšil C, Šteiner I, Univerzita Karlova. *Speciální patologie.* Praha: Galén. 2007. ISBN 978-80-7261-494-2.
  24. Wojcik E, Kulpa J. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) as a biomarker in small-cell lung cancer diagnosis, monitoring and evaluation of treatment response. *Lung Cancer Targets Ther.* 2017;Volume 8:231-240. doi:10.2147/LCTT.S149516

25. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(8):1623-1640. doi:10.1016/j.mayocp.2019.01.013
26. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-1260. doi:10.1097/JTO.0000000000000630
27. Jones KD. Whence *Lepidic*?: The History of a Canadian Neologism. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(12):1822-1824. doi:10.5858/arpa.2013-0144-HP
28. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing Epidemiology of Small-Cell Lung Cancer in the United States Over the Last 30 Years: Analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and End Results Database. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4539-4544. doi:10.1200/JCO.2005.04.4859
29. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24:vi99-vi105. doi:10.1093/annonc/mdt178
30. Skříčková J, Kolek V. *Základy moderní pneumoonkologie*. 2. vydání. Praha: Maxdorf, [2017]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-551-4.
31. Zeman M. *Speciální chirurgie*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7492-128-5.
32. Vodička J. *Speciální Chirurgie*. 2nd ed. Praha: Karolinum, 2014. ISBN 978-80-246-2512-6.
33. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28:iv1-iv21. doi:10.1093/annonc/mdx222
34. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27:v1-v27. doi:10.1093/annonc/mdw326
35. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237. doi:10.1093/annonc/mdy275
36. Bolliger CT, ed. *Interventional Bronchoscopy: 80 Tables*. Karger; 2000.
37. Rami-Porta R, Tsuboi M. Sublobar resection for lung cancer. *Eur Respir J.* 2009;33(2):426-435. doi:10.1183/09031936.00099808
38. Fan J, Wang L, Jiang G-N, Gao W. Sublobectomy versus lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer, a meta-analysis of published studies. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(2):661-668. doi:10.1245/s10434-011-1931-9
39. Blasberg JD, Pass HI, Donington JS. Sublobar resection: a movement from the Lung Cancer Study Group. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2010;5(10):1583-1593. doi:10.1097/jto.0b013e3181e77604

40. Lardinois D, Deleyn P, Vanschil P, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer☆. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30(5):787-792. doi:10.1016/j.ejcts.2006.08.008
41. Speicher PJ, Gu L, Gulack BC, et al. Sublobar Resection for Clinical Stage IA Non-small-cell Lung Cancer in the United States. *Clin Lung Cancer*. 2016;17(1):47-55. doi:10.1016/j.clcc.2015.07.005
42. McMurry TL, Shah PM, Samson P, Robinson CG, Kozower BD. Treatment of stage I non-small cell lung cancer: What's trending? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(3):1080-1087. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.03.122
43. Eberhardt WEE, De Ruysscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1573-1588. doi:10.1093/annonc/mdv187
44. Česká onkologická společnost ČLS JEP. *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 2012th ed. Brno: Masarykův onkologický ústav; 2012. <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>
45. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(21):3552-3559. doi:10.1200/JCO.2007.13.9030
46. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(25):2589-2597. doi:10.1056/NEJMoa043623
47. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(4):351-360. doi:10.1056/NEJMoa031644
48. Pirker R. Conquering lung cancer: current status and prospects for the future. *Pulmonology*. Published online March 2020:S2531043720300313. doi:10.1016/j.pulmoe.2020.02.005
49. Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized Phase III Trial of Vinorelbine Plus Cisplatin Compared With Observation in Completely Resected Stage IB and II Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Survival Analysis of JBR-10. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):29-34. doi:10.1200/JCO.2009.24.0333
50. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *The Lancet*. 2010;375(9722):1267-1277. doi:10.1016/S0140-6736(10)60059-1
51. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, et al. E1505: Adjuvant chemotherapy +/- bevacizumab for early stage NSCLC—Outcomes based on chemotherapy subsets. *J Clin Oncol*. 2016;34(15\_suppl):8507-8507. doi:10.1200/JCO.2016.34.15\_suppl.8507



52. Artal Cortés Á, Calera Urquizu L, Hernando Cubero J. Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: state-of-the-art. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(2):191-197. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2014.06.01
53. Zhang T, Guo Q, Zhang Y, Liu Z, Zhou S, Xu S. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy versus surgery alone in T2aN0 stage IB non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(1):139-144. doi:10.4103/jert.JCRT\_862\_17
54. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *The Lancet.* 2014;383(9928):1561-1571. doi:10.1016/S0140-6736(13)62159-5
55. Goss GD, O’Callaghan C, Lorimer I, et al. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013;31(27):3320-3326. doi:10.1200/JCO.2013.51.1816
56. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015;33(34):4007-4014. doi:10.1200/JCO.2015.61.8918
57. Lindberg K, Nyman J, Riesenfeld Källskog V, et al. Long-term results of a prospective phase II trial of medically inoperable stage I NSCLC treated with SBRT – the Nordic experience. *Acta Oncol.* 2015;54(8):1096-1104. doi:10.3109/0284186X.2015.1020966
58. Versteegen NE, Lagerwaard FJ, Hashemi SMS, Dahele M, Slotman BJ, Senan S. Patterns of Disease Recurrence after SABR for Early Stage Non–Small-Cell Lung Cancer: Optimizing Follow-Up Schedules for Salvage Therapy. *J Thorac Oncol.* 2015;10(8):1195-1200. doi:10.1097/JTO.0000000000000576
59. Louie AV, Palma DA, Dahele M, Rodrigues GB, Senan S. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: Controversies, insights, and changing horizons. *Radiother Oncol.* 2015;114(2):138-147. doi:10.1016/j.radonc.2014.11.036
60. Chen H, Louie AV, Boldt RG, Rodrigues GB, Palma DA, Senan S. Quality of Life After Stereotactic Ablative Radiotherapy for Early-Stage Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin Lung Cancer.* 2016;17(5):e141-e149. doi:10.1016/j.clcc.2015.12.009
61. Chen H, Senan S, Nossent EJ, et al. Treatment-Related Toxicity in Patients With Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer and Coexisting Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol.* 2017;98(3):622-631. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.03.010
62. Nambu A, Onishi H, Aoki S, et al. Rib fracture after stereotactic radiotherapy for primary lung cancer: prevalence, degree of clinical symptoms, and risk factors. *BMC Cancer.* 2013;13(1):68. doi:10.1186/1471-2407-13-68

63. Senthil S, Haasbeek CJA, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: A systematic review. *Radiother Oncol.* 2013;106(3):276-282. doi:10.1016/j.radonc.2013.01.004
64. Ambroggi MC, Fanucchi O, Dini P, et al. Wedge resection and radiofrequency ablation for stage I nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J.* 2015;45(4):1089-1097. doi:10.1183/09031936.00188014
65. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. In: The Cochrane Collaboration, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd; 2005:CD002142.pub2. doi:10.1002/14651858.CD002142.pub2
66. Le Péchoux C. Role of Postoperative Radiotherapy in Resected Non-Small Cell Lung Cancer: A Reassessment Based on New Data. *The Oncologist.* 2011;16(5):672-681. doi:10.1634/theoncologist.2010-0150
67. Schreiber D, Rineer J, Weedon J, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: Should its role be re-evaluated? *Cancer.* 2010;116(5):1350-1357. doi:10.1002/cncr.24853
68. Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance Epidemiology and End Results Evaluation of the Role of Surgery for Stage I Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5(2):215-219. doi:10.1097/JTO.0b013e3181cd3208
69. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24:vi99-vi105. doi:10.1093/annonc/mdt178
70. Pafko P, Lischke R. *Plicní chirurgie: operační manuál.* Galén; 2010.
71. Swanson SJ, Herndon JE, D'Amico TA, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802--a prospective, multi-institution feasibility study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2007;25(31):4993-4997. doi:10.1200/JCO.2007.12.6649
72. Cao C, Manganas C, Ang SC, Peeceeyen S, Yan TD. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16(3):244-249. doi:10.1093/icvts/ivs472
73. Kirby TJ, Mack MJ, Landreneau RJ, Rice TW. Lobectomy—video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109(5):997-1002. doi:10.1016/S0022-5223(95)70326-8
74. Paul S, Altorki NK, Sheng S, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: A propensity-matched analysis from the STS database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(2):366-378. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.08.026

75. Falcoz P-E, Puyraveau M, Thomas P-A, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(2):602-609. doi:10.1093/ejcts/ezv154
76. Perna V, Carvajal AF, Torrecilla JA, Gigirey O. Uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy versus other video-assisted thoracoscopic lobectomy techniques: a randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(3):411-415. doi:10.1093/ejcts/ezw161
77. Cao C, Manganas C, Ang SC, Yan TD. A systematic review and meta-analysis on pulmonary resections by robotic video-assisted thoracic surgery. *Ann Cardiothorac Surg.* 2012;1(1):3-10. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2012.04.03
78. Wei S, Chen M, Chen N, Liu L. Feasibility and safety of robot-assisted thoracic surgery for lung lobectomy in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2017;15(1):98. doi:10.1186/s12957-017-1168-6
79. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(3):615-623. doi:10.1016/0003-4975(95)00537-U
80. Naruke T. Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done?\*1. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:S17-S24. doi:10.1016/S1010-7940(99)00178-5
81. Graham ANJ, Chan KJM, Pastorino U, Goldstraw P. Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117(2):246-251. doi:10.1016/S0022-5223(99)70419-8
82. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer.* 2005;49(1):25-33. doi:10.1016/j.lungcan.2005.01.001
83. De Leyn P. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12(5):706-712. doi:10.1016/S1010-7940(97)00253-4
84. Verhagen AFT, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VCG, et al. FDG-PET in staging lung cancer. *Lung Cancer.* 2004;44(2):175-181. doi:10.1016/j.lungcan.2003.11.007
85. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer.* 1999;86(12):2668-2673.
86. Mokhles S, Macbeth F, Treasure T, et al. Systematic lymphadenectomy versus sampling of ipsilateral mediastinal lymph-nodes during lobectomy for non-small-cell lung cancer: a systematic review of randomized trials and a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51(6):1149-1156. doi:10.1093/ejcts/ezw439

87. Nomori H, Iwatani K, Kobayashi H, Mori A, Yoshioka S. Omission of mediastinal lymph node dissection in lung cancer: its techniques and diagnostic procedures. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia*. 2006;12(2):83-88.
88. Veronesi G, Maisonneuve P, Pelosi G, et al. Screening-Detected Lung Cancers: Is Systematic Nodal Dissection Always Essential? *J Thorac Oncol*. 2011;6(3):525-530. doi:10.1097/JTO.0b013e318206dbcc
89. Fletcher AD. Using Qualitative Research in Advertising. *J Advert Educ*. 2002;6(2):52-52. doi:10.1177/109804820200600210
90. Kim K-N, Joo N-S, Je S-Y, et al. Carcinoembryonic Antigen Level Can be Overestimated in Metabolic Syndrome. *J Korean Med Sci*. 2011;26(6):759. doi:10.3346/jkms.2011.26.6.759
91. Xu C-M, Luo Y-L, Li S, et al. Multifunctional neuron-specific enolase: its role in lung diseases. *Biosci Rep*. 2019;39(11):BSR20192732. doi:10.1042/BSR20192732
92. Dong A, Zhang J, Chen X, Ren X, Zhang X. Diagnostic value of ProGRP for small cell lung cancer in different stages. *J Thorac Dis*. 2019;11(4):1182-1189. doi:10.21037/jtd.2019.04.29
93. Stockley RA, Shaw J, Whitfield AG, Whitehead TP, Clarke CA, Burnett D. Effect of cigarette smoking, pulmonary inflammation, and lung disease on concentrations of carcinoembryonic antigen in serum and secretions. *Thorax*. 1986;41(1):17-24. doi:10.1136/thx.41.1.17
94. Yamaguchi K, Abe K, Kameya T, et al. Production and molecular size heterogeneity of immunoreactive gastrin-releasing peptide in fetal and adult lungs and primary lung tumors. *Cancer Res*. 1983;43(8):3932-3939.
95. Dumesny C, Patel O, Lachal S, Giraud AS, Baldwin GS, Shulkes A. Synthesis, Expression and Biological Activity of the Prohormone for Gastrin Releasing Peptide (ProGRP). *Endocrinology*. 2006;147(1):502-509. doi:10.1210/en.2005-0574
96. Paul D, Biswas R, Habib SH. Tissue Polypeptide Specific Antigen as a Marker Used to Determine the Liver Diseases. *Kathmandu Univ Med J*. 2012;9(1):24-27. doi:10.3126/kumj.v9i1.6257
97. Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, Binder L, Pichlmayr R. Predictors of one-year pretransplant survival in patients with cirrhosis. *Hepatol Baltim Md*. 1991;14(6):1029-1034.
98. Topolcan O, Kaušitz J, Karlíková M, Svobodova S. Biomarkery v onkologii. Published online 2014. [https://oid.fnplzen.cz/sites//Biomarkery\\_v\\_onkologii.pdf](https://oid.fnplzen.cz/sites//Biomarkery_v_onkologii.pdf)
99. Xu L, Lina W, Xuejun Y. The diagnostic value of serum CEA, NSE and MMP-9 for on-small cell lung cancer. *Open Med*. 2016;11(1). doi:10.1515/med-2016-0012

100. Yang RH, Tian RF, Ren QL, et al. Serum protein profiles of patients with lung cancer of different histological types: Serum proteins in lung cancer patients. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2016;12(1):70-76. doi:10.1111/ajco.12441
101. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. *Clin Chem.* 2002;48(8):1151-1159.
102. Boyer M, Tsao M-S, Jänne P, Ramalingam S, Pitman Lowenthal S, Alam M. Preparing for tomorrow: Molecular diagnostics and the changing nonsmall cell lung cancer landscape: Nonsmall cell lung cancer landscape. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2014;10:2-10. doi:10.1111/ajco.12189
103. Bates J, Rutherford R, Divilly M, et al. Clinical value of CYFRA 21.1, carcinoembryonic antigen, neurone-specific enolase, tissue polypeptide specific antigen and tissue polypeptide antigen in the diagnosis of lung cancer. *Eur Respir J.* 1997;10(11):2535-2538. doi:10.1183/09031936.97.10112535
104. Chen L, Jiang B, Wang Z, et al. Combined preoperative CEA and CD44v6 improves prognostic value in patients with stage I and stage II colorectal cancer. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2014;16(3):285-292. doi:10.1007/s12094-013-1069-2
105. Treska V, Fichtl J, Ludvik J, et al. Portal Vein Embolization (PVE) Versus PVE with Haematopoietic Stem Cell Application in Patients with Primarily Non-resectable Colorectal Liver Metastases. *Anticancer Res.* 2018;38(9):5531-5537. doi:10.21873/anticancer.12888
106. Dal Bello MG, Filiberti RA, Alama A, et al. The role of CEA, CYFRA21-1 and NSE in monitoring tumor response to Nivolumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *J Transl Med.* 2019;17(1):74. doi:10.1186/s12967-019-1828-0
107. Zhao W, Yu H, Han Z, Gao N, Xue J, Wang Y. Clinical significance of joint detection of serum CEA, SCCA, and bFGF in the diagnosis of lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(8):9506-9511.
108. Stikma J, Grootendorst DC, van der Linden PWG. CA 19-9 As a Marker in Addition to CEA to Monitor Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2014;13(4):239-244. doi:10.1016/j.clcc.2014.09.004
109. Yang Q, Zhang P, Wu R, Lu K, Zhou H. Identifying the Best Marker Combination in CEA, CA125, CY211, NSE, and SCC for Lung Cancer Screening by Combining ROC Curve and Logistic Regression Analyses: Is It Feasible? *Dis Markers.* 2018;2018:1-12. doi:10.1155/2018/2082840
110. Cai D, Huang Z-H, Yu H-C, et al. Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen/tumor size in rectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2019;25(33):4945-4958. doi:10.3748/wjg.v25.i33.4945
111. He Y, Cui Y, Chang D, Wang T. Postoperative CYFRA 21-1 and CEA as prognostic factors in patients with stage I pulmonary adenocarcinoma. *Oncotarget.* 2017;8(42). doi:10.18632/oncotarget.17611

112. *Principles and Practice of Immunoassay*. Palgrave Macmillan; 2014.
113. Moore BW, Mcgregor D. CHROMATOGRAPHIC AND ELECTROPHORETIC FRACTIONATION OF SOLUBLE PROTEINS OF BRAIN AND LIVER. *J Biol Chem*. 1965;240:1647-1653.
114. Anderson BJ, Reilly JP, Shashaty MGS, et al. Admission plasma levels of the neuronal injury marker neuron-specific enolase are associated with mortality and delirium in sepsis. *J Crit Care*. 2016;36:18-23. doi:10.1016/j.jcrc.2016.06.012
115. Kasprzak A, Zabel M, Biczysko W. Selected markers (chromogranin A, neuron-specific enolase, synaptophysin, protein gene product 9.5) in diagnosis and prognosis of neuroendocrine pulmonary tumours. *Pol J Pathol Off J Pol Soc Pathol*. 2007;58(1):23-33.
116. Kanaji N, Kadota K, Tadokoro A, et al. Serum CYFRA 21-1 but not Vimentin is Associated with Poor Prognosis in Advanced Lung Cancer Patients. *Open Respir Med J*. 2019;13(1):31-38. doi:10.2174/1874306401913010031
117. Molina R, Agusti C, Filella X, et al. Study of a new tumor marker, CYFRA 21-1, in malignant and nonmalignant diseases. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. 1994;15(6):318-325. doi:10.1159/000217908
118. Ekins R. Immunoassay design and optimization. In: Price CP, Newman DJ, eds. *Principles and Practice of Immunoassay*. Palgrave Macmillan UK; 1991:96-153. doi:10.1007/978-1-349-11234-0\_5
119. Prazakova M, Vrzalova J, Auge JM, et al. The role of MonoTotal in the primary diagnosis, prognosis and follow-up of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Anticancer Res*. 2011;31(9):3107-3112.
120. McDonald TJ, Nilsson G, Vagne M, Ghatei M, Bloom SR, Mutt V. A gastrin releasing peptide from the porcine nonantral gastric tissue. *Gut*. 1978;19(9):767-774. doi:10.1136/gut.19.9.767
121. Patel O, Shulkes A, Baldwin GS. Gastrin-releasing peptide and cancer. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer*. 2006;1766(1):23-41. doi:10.1016/j.bbcan.2006.01.003
122. Yamaguchi K, Aoyagi K, Urakami K, et al. Enzyme-linked Immunosorbent Assay of Pro-gastrin-releasing Peptide for Small Cell Lung Cancer Patients in Comparison with Neuron-specific Enolase Measurement. *Jpn J Cancer Res*. 1995;86(7):698-705. doi:10.1111/j.1349-7006.1995.tb02455.x
123. Miyake Y, Kodama T, Yamaguchi K. Pro-gastrin-releasing peptide(31-98) is a specific tumor marker in patients with small cell lung carcinoma. *Cancer Res*. 1994;54(8):2136-2140.
124. Molina R, Filella X, Augé JM. ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer. *Clin Biochem*. 2004;37(7):505-511. doi:10.1016/j.clinbiochem.2004.05.007

125. Salmon WD, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med.* 1957;49(6):825-836.
126. Rinderknecht E, Humbel RE. Polypeptides with nonsuppressible insulin-like and cell-growth promoting activities in human serum: isolation, chemical characterization, and some biological properties of forms I and II. *Proc Natl Acad Sci.* 1976;73(7):2365-2369. doi:10.1073/pnas.73.7.2365
127. Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. *Mol Pathol.* 2001;54(5):311-316. doi:10.1136/mp.54.5.311
128. D'Ercole AJ, Applewhite GT, Underwood LE. Evidence that somatomedin is synthesized by multiple tissues in the fetus. *Dev Biol.* 1980;75(2):315-328. doi:10.1016/0012-1606(80)90166-9
129. Baserga R. The IGF-I Receptor in Cancer Research. *Exp Cell Res.* 1999;253(1):1-6. doi:10.1006/excr.1999.4667
130. Fürstenberger G, Senn H-J. Insulin-like growth factors and cancer. *Lancet Oncol.* 2002;3(5):298-302. doi:10.1016/S1470-2045(02)00731-3
131. Laron Z. Somatomedin-1 (Recombinant Insulin-Like Growth Factor-1): Clinical Pharmacology and Potential Treatment of Endocrine and Metabolic Disorders. *BioDrugs.* 1999;11(1):55-70. doi:10.2165/00063030-199911010-00006
132. Yu H, Spitz MR, Mistry J, Gu J, Hong WK, Wu X. Plasma Levels of Insulin-Like Growth Factor-I and Lung Cancer Risk: a Case-Control Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1999;91(2):151-156. doi:10.1093/jnci/91.2.151
133. Zhang M, Li X, Zhang X, Yang Y, Feng Z, Liu X. Association of serum hemoglobin A1c, C-peptide and insulin-like growth factor-1 levels with the occurrence and development of lung cancer. *Mol Clin Oncol.* 2014;2(4):506-508. doi:10.3892/mco.2014.289
134. Kucera R, Topolcan O, Pecen L, et al. Reference values of IGF1, IGFBP3 and IGF1/IGFBP3 ratio in adult population in the Czech Republic. *Clin Chim Acta.* 2015;444:271-277. doi:10.1016/j.cca.2015.02.036
135. Kornek G, Schenk T, Raderer M, Djavarnmad M, Scheithauer W. Tissue polypeptide-specific antigen (TPS) in monitoring palliative treatment response of patients with gastrointestinal tumours. *Br J Cancer.* 1995;71(1):182-185. doi:10.1038/bjc.1995.37
136. Rydlander L, Ziegler E, Bergman T, et al. Molecular Characterization of a Tissue-Polypeptide-Specific-Antigen Epitope and its Relationship to Human Cytokeratin 18. *Eur J Biochem.* 1996;241(2):309-314. doi:10.1111/j.1432-1033.1996.00309.x
137. Pujol J-L, Cooper EH, Grenier J, et al. Clinical evaluation of serum tissue polypeptide-specific antigen (TPS) in non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 1994;30(12):1768-1774. doi:10.1016/0959-8049(94)00232-T

138. Shabana A, Onsrud M. Tissue Polypeptide-Specific Antigen and CA 125 as Serum Tumor Markers in Ovarian Carcinoma. *Tumor Biol.* 1994;15(6):361-367. doi:10.1159/000217913



## 13 Publikace autora

### Články s IF: 6

Brůha J., Vyčítal O., Tonar Z., Mírka H., Haidingerová L., Beneš J., Pálek R., Skála M., Třeška V., Liška V.: **Monoclonal antibody against transforming growth factor beta 1 does not influence liver regeneration after resection in large animal experiment.** *In Vivo*. 2015 May-Jun;29(3):327-40. **IF 0.832**

Křížková V, Dubová M, Šušová S, Vyčítal O, Brůha J, Skála M, Liška V, Daum O, Souček P.: **Protein expression of ATP-binding cassette transporters ABCC10 and ABCC11 associates with survival of colorectal cancer patients.** *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;78(3):595-603. doi:10.1007/s00280-016-3114-7. **IF 2.737**

Eberlová L, Liška V, Mírka H, Gregor T, Tonar Z, Pálek R, Skála M, Brůha J, Vyčítal O, Kalusová K, Haviar S, Králíčková M, Lametschwandtner A.: **Porcine liver vascular bed in Biodur E20 corrosion casts.** *Folia Morphol (Warsz)*. 2016;75(2):154-161. doi:10.5603/FM.a2015.0094 **IF 0.469**

Třeška V, Skála M, Procházková K, Švejdová A, Petráková T, Šebek J, Říha I, Rosendorf J, Polák R, Skalický T, Liška V.: **Long-term Results of Surgery for Colorectal Liver Metastases in Terms of Primary Tumour Location and Clinical Risk Factors.** *In Vivo*. 2020 Sep-Oct;34(5):2675-2685. **IF 1.541**

Vodička J, Fichtl J, Šebek J, Procházková K, Skála M, Třeška V, Kormunda S, Vaňková B, Svatoň M, Topolčan O, Kučera R.: **Outcomes and Prognostic Factors Following Surgical Treatment of Pulmonary Metastases from Colorectal Carcinoma.** *Anticancer Res*. 2020 Dec;40(12):7045-7051. **IF 1.994**

Vodička J, Pešta M, Kulda V, Houfková K, Vaňková B, Šebek J, Skála M, Fichtl J, Procházková K, Topolčan O.: **Prognostic Significance of Lymph Node Examination by the OSNA Method in Lung Cancer Patients-Comparison with the Standard Histopathological Procedure.** *Cells*. 2020 Dec 4;9(12):2611. **IF 4.829**

## **Recenzované články a kapitoly v knihách: 5**

Tonar Z., Eberlová L., Polívka J., Daum O., Witter K., Králíčková A., Gregor T., Nedorost L., Kochová P., Rohan E., Kalusová K., Pálek R., Skála M., Glanc D., Králíčková M., Liška V.: **Stereological methods for quantitative assessment of hepatic microcirculation.** Accepted for publication. - In: Méndez-Villas A. (Ed): Current Microscopy Contributions to Advances in Science and Technology. Microscopy Book Series - 2012 Edition. Formatex Research Centre, Badajoz, Spain. ISBN 978-84-939843-6-6.

Liška V, Eminger M, Skála M., Pálek R, Troup O, Novák P, Vyčítal O, Skalický T, Třeška V.: **Jaterní metastázy karcinomů kolon a rekta z pohledu rozdílů v klinických parametrech [Liver metastases from colon and rectal cancer in terms of differences in their clinical parameters].** *Rozhl Chir.* 2016;95(2):69-77.

Šafránek J, Třeška V, Skalický T, Špidlen V, Doležal J, Kubačková D, Zeithaml J, Skála M., Hošek P.: **Karcinom štítné žlázy, desetiletý soubor [Thyroid carcinoma, ten-years file].** *Rozhl Chir.* 2016;95(11):394-397.

Třeška V, Skalický T, Liška V, Fichtl J, Brůha J, Skála M., Šebek J, Duras P.: **Hemangiomy jater – kdy indikovat invazivní léčbu? [Liver hemangiomas – when is invasive treatment indicated?].** *Rozhl Chir.* 2017;96(4):151-155.

Skála M., Liška V, Třeška V.: **Mesenteric diverticuli as a reason of acute abdomen. Mezenteriální divertikly tenkého střeva jako příčina náhlé příhody břišní.** *Rozhl Chir.* 2019;98(1):27-30.

## **Postery a přednášky: 34**

Skála M., Šrámek J., Vacková P., Hájková P., Rudolf E., Pešta M., Hatina J.: **Charakterizace nového modelu fibrosarkomových linií.** 52. Studentská vědecká konference, Plzeň 3. květen 2012

Skála M., Pálek R., Liška V., Třeška V.: **Analýza klinicko-patologických faktorů s ohledem na prognózu nemocných po radikální operaci kolorektálního karcinomu.** 53. Studentská vědecká konference, Plzeň 24. duben 2013

Skála M., Pálek R., Glanc D., Eberlová L., Liška V., Mírka H.: **Analýza mikro- a makrovaskularity jater pomocí korozivních preparátů s využitím standardního CT a micro-CT.** 53. Studentská vědecká konference, Plzeň 24. duben 2013

Skála M., Pálek R., Rosendorf J., Liška V., Třeška V., Novák P.: **Analýza pooperačních komplikací u kolorektálního karcinomu ve vztahu k jejich predikci.** 54. Studentská vědecká konference, Plzeň 15. květen 2014

Skála M., Gregor T., Pálek R., Glanc D., Králíčková A., Králíčková M.: **Macro- and micro-CT analysis of porcine liver microvascular corrosion.** 6th International Student Medical Congress Košice. 25.-27. červen 2014, Košice.

Skála M., Pálek R., Rosendorf J., Glanc D., Troup O., Emingr M., Šušová K., Vyčítal O., Brůha J., Liška V., Souček P., Třeška V.: **Verifikace prognostické úlohy ABC transportérů pro kolorektální karcinom.** 55. Studentská vědecká konference, Plzeň, 22. duben 2015

Šrámek J., Vacková P., Rauner M., Skála M.: **Nový model interakce karcinomových buněk a nádorového stromatu u karcinomu močového měchýře.** Medtech, Plzeň 25. listopad 2010

Vacková P., Šrámek J., Rauner M., Skála M., Hatina J.: **Molekulární mechanismy účinku s karcinomem asociovaných fibroblastů.** Medtech, Plzeň 25. listopadu 2010 a 51. Studentská vědecká konference, Plzeň 19. květen 2011 – *oceněno prvním místem v pregraduální sekci*

Tuková J., Skála M., Šrámek J., Rauner M., Negro I., Vohradská P., Hájková L., Hatina J.: **Dva nové modely progresu karcinomu močového měchýře – schopnost růstu v polotekutých médiích koreluje s morfologickými změnami mitochondrií.** Medtech, Plzeň 3. listopad 2011

Tonar Z., Králíčková A., Eberlová L., Gregor T., Nedorost L., Kochová P., Kachlík D., Prosecká E., Daum O., Pálek R., Skála M., Glanc D., Liška V., Králíčková M., Witter

K.: **Quantitative histology and X-ray microtomography.** Morphology 2012, Hradec Králové, 9.-12. září 2012

Liška V., Třeška V., Brůha J., Skalický T., Sutnar A., Vyčítal O., Skála M.: **Jaterní metastázy u karcinomu rekta.** XIV. Bedrnův den, 18.-19. duben 2013, Hradec Králové.

Pálek R., Skála M., Liška V., Třeška V.: **Analýza komplikací a klinicko-patologických faktorů ve vztahu k laparoskopické cholecystektomii.** 53. Studentská vědecká konference, Plzeň 24. duben 2013

Eberlová L., Tonar Z., Polívka J. Jr., Daum O., Witter K., Králíčková A., Gregor T., Nedorost L., Kochová P., Rohan E., Kalusová K., Pálek R., Skála M., Glanc D., Králíčková M., Liška V.: **Mikrovaskularizace jater v korozičních preparátech.** Morfologický večer, 26. červen 2013, Plzeň.

Eberlová L., Liška V., Mírka H., Gregor T., Skála M., Králíčková A., Kalusová K., Pálek R., Brůha J., Vyčítal O., Glanc D., Nedorost L., Králíčková M., Tonar Z.: **Macro- and micro-CT analysis of porcine liver microvascular corrosion casts.** Microscopy Conference 2013, 25. – 28. srpen 2013, Regensburg.

Liška V., Třeška V., Mírka H., Beneš J., Haidingerová L., Skalický T., Sutnar A., Brůha J., Vyčítal O., Pitule P., Křečková J., Pálek R., Rosendorf J., Skála M., Holubec L., Racek J., Trefil L.: **Ovlivnění regenerace zbytkového jaterního parenchymu postiženého toxickou steatofibrózou monoklonální protilátkou proti transforming Growth Factoru beta 1 – experiment na praseti domácím.** 40. česko-slovenský chirurgický kongres, Plzeň 11. – 13. září 2013 – *oceněno prvním místem v sekci do 35 let*

Liška V., Eberlová L., Mírka H., Gregor T., Tonar Z., Skála M., Králíčková A., Pálek R., Glanc D., Králíčková M., Třeška V.: **Analýza mikro- a makrovaskularity jater pomocí korozičních preparátů s využitím jejich zobrazení standardním CT a mikro-CT.** 40. česko-slovenský chirurgický kongres, Plzeň 11. - 13. září 2013

Novák P., Liška V., Skála M., Třeška V.: **Analýza klinicko-patologických faktorů s ohledem na prognózu nemocných po radikální operaci kolorektálního karcinomu.** 40. česko-slovenský chirurgický kongres, Plzeň 11. - 13. září 2013

J. Rosendorf, R. Pálek, M. Skála, O. Troup, M. Emingr, I. Hlavatá, O. Vyčítal, J. Brůha, V. Liška, P. Souček, V. Třeška.: **Význam ABC a SLC transportérů v diagnostice a léčbě kolorektálního karcinomu.** 54. Studentská vědecká konference, Plzeň 15. květen 2014

O. Troup, M. Emingr, M. Skála, R. Pálek, J. Rosendorf, L. Eberlová, V. Liška, V. Třeška.: **Architektonika vasa vasorum břišní aorty prasete domácího – pilotní studie.** 54. Studentská vědecká konference, Plzeň 15. květen 2014

R. Pálek, M. Skála, J. Rosendorf, M. Emingr, O. Troup, L. Eberlová, V. Liška, H. Mírka.: **Mikrovaskularita jaterního parenchymu v experimentu a její klinické korelace.** 54. Studentská vědecká konference, Plzeň 15. květen 2014

J. Křečková, M. Miklíková, L. Vištějnová, R. Pálek, M. Skála, J. Rosendorf, M. Králíčková, V. Liška.: **Značení a aplikace mesenchymálních kmenových buněk v experimentálním modelu biliární obstrukce.** 54. Studentská vědecká konference, Plzeň 15. květen 2014

Pálek R., Skála M., Rosendorf J., Emingr M., Troup O., Eberlová L., Mírka H., Gregor T., Třeška V., Liška V.: **Mikrovaskularita jaterního parenchymu v experimentu a její klinické korelace.** Seminář MFILF - Co mohou matematici, fyzici a inženýři nabídnout lékařům a farmaceutům, a co by se od nich očekávalo, Praha, 6. květen 2014.

Eberlová L., Liška V., Mírka H., Gregor T., Tonar Z., Vyčítal O., Brůha J., Skála M., Rosendorf J., Pálek R., Králíčková A., Troup O., Emingr M., Králíčková M.: **Anatomy of porcine liver venous vascular bed based on corrosion casts. The 6<sup>th</sup> international symposium of clinical and applied anatomy.** Rijeka, Chorvatsko, 26.-29. červen 2014.

Pálek R., Skála M., Rosendorf J.: **Influencing of regeneration of remaining liver parenchyma injured by toxic steatofibrosis by monoclonal antibody against transforming growth factor beta-1 - experiment on pigs.** 6th International Student Medical Congress Košice. 25.-27.červen 2014, Košice.

Liška V., Pítule P., Vyčítal O., Brůha J., Novák P., Hošek P., Hlavatá I., Pálek R., Skála M., Souček P., Třeška V.: **Diferenciální exprese vybraných genů v nádorové tkáni kolorektálního karcinomu.** Koloproktologické dny, Praha, 12.-13. únor 2015.

Pálek R., Skála M., Vyčítal O., Branžovský J., Liška V., Třeška V.: **Imunohistochemické parametry tumor infiltrujících lymfocytů jako faktro prognosy kolorektálního karcinomu po jeho radikální chirurgické léčbě.** 55. Studentská vědecká konference, Plzeň, 22. duben 2015

Emingr M., Pálek R., Skála M., Troup O., Eberlová L., Liška V., Mírka H.: **Korosivní preparáty mikrořečiště jater prasete domácího v mikro-CT a rastrovacím elektronovém mikroskopu.** 55. Studentská vědecká konference, Plzeň, 22. duben 2015

Křečková J., Miklíková M., Vištejnová L., Vyčítal O., Tonar Z., Karlíková M., Kolinko Y., Zimová I., Pálek R., Skála M., Rosendorf J., Králíčková M., Liška V.: **Hodnocení vlivu mezenchymálních kmenových buněk na regeneraci jaterní tkáně v experimentálním modelu protrahované biliární obstrukce.** 55. Studentská vědecká konference, Plzeň, 22. duben 2015

Pálek R., Skála M., Glanc D., Rosendorf J., Emingr M., Troup O., Brůha J., Vyčítal O., Liška V., Třeška V.: **Příprava experimentálního modelu hemipankreatoduodenektomie s náhradou portálního řečiště alogenním žilním štěpem.** 55. Studentská vědecká konference, Plzeň, 22. duben 2015 – oceněno prvním místem v pregraduální sekci

Skála M., Geiger J., Vodička J., Třeška V.: **Opakované polknutí cizích předmětů u pacientky se schizofrenií - kazuistika.** XX. Dny mladých chirurgů, 18. - 19.6.2018

Skála M., Šebek J., Šafránek J., Geiger J., Andrlé P., Židková A., Martínek J., Třeška V., Vodička J.: **Diagnostika a léčba akutní mediastinitidy ve FN Plzeň.** XIX. Dni mladých chirurgů, Bratislava, 6.-7. června 2019

Skála M., Třeška V.: **Byla to obstipace?** XIII. Pracovní den Sekce mladých chirurgů ČCHS ČLS JEP, Plzeň, 11.12.2019

Skála M., Vodička J., Šebek J., Třeška V., Fichtl J., Procházková K., Vaňková B., Topolčan O., Pecen L., Kučera R.: **The role of serum tumour markers in the detection of lung cancer.** CELCC 2020, 27. – 29. listopad 2020, Praha – *oceněno děleným prvním místem v sekci posterů*