

17

## KLINICKÝ STANDARD KOMPLEXNÍ PÉČE O PACIENTY S MALIGNÍM PLEURÁLNÍM MEZOTELIOMEM

PŘEHLED DOPORUČENÍ

DUBEN 2012

## Vývojové týmy

Klinický standard (KS) vyvíjel autorský tým České pneumologické a ftizeologické společnosti (ČPFS) Jana Evangelisty Purkyně ve spolupráci s dalšími odbornými společnostmi, za metodické pomoci a vedení pracovníků Národního referenčního centra a Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity Brno, s použitím literárních pramenů a zahraničních guidelines.

Autorský tým		
Hlavní autor	Prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.	Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP
Spoluautoři	Prof. MUDr. Ivan Čapov, Ph.D.	Česká chirurgická společnost ČLS JEP
	Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.	Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP
Garant	Prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.	Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP
Oponent 1	Prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.	Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP
Oponent 2	Prof. MUDr. Petr Zatloukal, CSc.	Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP
Oponent 3	Prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.	Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP
Interní garant	MUDr. Miloš Suchý	Národní referenční centrum

## Vydání dokumentů klinického standardu

KS je vydáván ve čtyřech částech a to části odborné, technické, určené pro pacienty a přehled doporučení. Všechny doposud vydané části naleznete na <https://kvalita.nrc.cz/standardy/>.

## Prohlášení o účelu, autorských právech a podmínkách distribuce klinického standardu

Dokument byl vytvářen a formulován jako soubor doporučení vycházejících z nejnovějších vědeckých poznatků a s cílem podpořit zvyšování kvality péče. V důsledku toho není vhodné jej používat jako právně závazný dokument, protože se zabývá problematikou přirozeně variabilní s výskytem četných výjimek.

Klinický standard je předmětem autorských práv dle Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) v platném znění. Souhlas s používáním a šířením souvisejících dokumentů o klinickém standardu je upraven dohodou mezi autorským týmem a Národním referenčním centrem.

Klinický standard byl vytvořen s podporou projektu Interní grantové agentury MZ ČR (IGA, č. 10650–3).

## ÚVOD

Tento dokument vznikl pro možnost snadného a přehledného přístupu ke klíčovým doporučením dokumentu KKPFT0017 Klinický standard komplexní péče o pacienty s maligním pleurálním mezoteliomem, který je v plné odborné verzi dostupný na <https://kvalita.nrc.cz/standardy/>.

Dokument je určen lékařům níže uvedených oborů, dále pracovníkům zdravotních pojišťoven, studentům zdravotnických oborů.

Obory, kterých se KS týká: 205 – pneumologie a ftizeologie, 402 – klinická onkologie, 403 – radiační onkologie, 507 – hrudní chirurgie

Doporučená doba účinnosti dokumentu je dva roky od data vydání, kterým je u tohoto dokumentu duben 2012. V případě potřeby může být dokument aktualizován dříve. Za sledování aktuálnosti KS je po dobu této účinnosti odpovědný jeho garant Prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.

## KLASIFIKACE VYDANÝCH DOPORUČENÍ

Všechna doporučení převzatá a vydaná v tomto KS byla vyhodnocena experty pro EBM (American College of Chest Physicians). Použitý systém klasifikace doporučení (grading recommendation) je uveden níže a vychází z publikace dostupné na <http://chestjournal.chestpubs.org/content/129/1/174.long>

Klasifikace doporučení – popis	Přínosy versus rizika a břemena	Metodická kvalita zajištění důkazu	Závěr, důsledek
1A/ silné doporučení s vysokou kvalitou důkazu	Přínosy jasně převažují rizika a břemena	RCT bez významných omezení nebo přesvědčivé důkazy z observačních studií	Silné doporučení, které je možné aplikovat na většinu pacientů ve většině situací bez výhrad
1B/ silné doporučení se střední kvalitou důkazu	Přínosy jasně převažují rizika a břemena	RCT s významnými omezeními (nekonzistentní výstupy, metodické chyby, nepřímé, nebo málo precizní) nebo výjimečně silné důkazy z observačních studií	Silné doporučení, které je možné aplikovat na většinu pacientů ve většině situací bez výhrad
1C/ silné doporučení s nízkou, nebo velmi nízkou kvalitou důkazu	Přínosy jasně převažují rizika a břemena	Observační, nebo série případů	Silné doporučení, ale může být změněno, pokud se podaří získat důkaz vyšší kvality
2A/slabé doporučení s vysokou kvalitou důkazu	Přínosy právě vyvažují rizika a břemena	RCT bez významných omezení, přesvědčivé důkazy z observačních studií	Slabé doporučení, nejlepší postup se může lišit podle okolností (klinických, na straně pacienta, nebo jeho sociální situace)
2B/ slabé doporučení se střední kvalitou důkazu	Přínosy právě vyvažují rizika a břemena	RCT s významnými omezeními (nekonzistentní výstupy, metodické chyby, nepřímé, nebo málo precizní) nebo	Slabé doporučení, nejlepší postup se může lišit podle okolností (klinických, na straně pacienta, nebo jeho sociální

Klasifikace doporučení – popis	Přínosy versus rizika a břemena	Metodická kvalita zajištění důkazu	Závěr, důsledek (situace)
		výjimečně silné důkazy z observačních studií	
2C/ slabé doporučení s nízkou, nebo velmi nízkou kvalitou důkazu	Nejisté ohodnocení přínosů, rizik a břemen, přínosy mohou být vyváženy riziky a břemeny	Observační studie, nebo série případů	Velmi slabé doporučení, takže i jiné alternativy postupů mohou být srovnatelně vhodné

## PŘEHLED DOPORUČENÍ

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
1.	Pacienti s MPM by měli být léčeni na speciálních pneumologických pracovištích s pneumoonkologickým programem a dostupnou péčí hrudní chirurgie. Dále je vhodná dostupnost specialisty pro léčbu bolesti.	1C	
2.	Pacienti, kteří jsou považováni za kandidáty pro multimodální přístup k léčbě, by měli být zapojeni do prospektivních randomizovaných studií ve specializovaných centrech.	1C	
<b>Popis nemoci a její začátek</b>			
3.	Odborný výrok: Nízký podíl MPM ve vztahu k expozici azbestu u žen není dosud dostatečně vysvětlen a zaslouží si další výzkum, včetně vyšetřování skrytých expozic azbestem a/nebo dalších etiologických faktorů.	2B	
4.	Hodnocení expozice azbestu (především s využitím specifických dotazníků týkajících se zaměstnání a životního prostředí) je důležité a mělo by být prováděno pro účely bezpečnosti a účely medicínsko-právní, a to ve vztahu k odpovídající praxi na národní úrovni.	1A	
5.	Na základě našich znalostí nemá screening MPM žádný význam. Užitečnost zobrazovacích metod vyšetřujících hrudník a/nebo biologických markerů by měla být dále vyhodnocována ve vybraných, vysoce exponovaných populacích včetně sledování dobrovolníků.	1B 1B	
<b>Proces péče</b>			
<b>Klinické hledisko</b>			
6.	Klinické manifestace MPM jsou obvykle nespecifické a zákeřné a neměly by být používány samostatně jako diagnostická kritéria, a to ani v případech předchozí expozice azbestu.	1A	
7.	RTG hrudníku většinou vykazuje jednostranný pleurální výpotek nebo ztlustění pleury. Samostatná RTG vyšetření hrudníku by neměla být určující pro diagnózu MPM.	1A	[6]
8.	CT hrudníku není určující pro definitivní dg. MPM, ale difuzní nebo uzlinové ztlustění pleury může významně posílit podezření na tuto chorobu.	1A	[6, 28]
9.	Odborné výroky: MRI není významné pro dg. MPM Postavení PET není v současné době pro dg. MPM jednoznačné, ale přispívá k posouzení rozsahu nemoci.	1B 1C	[28, 8, 7]
10.	Je doporučeno, s výjimkou případů předoperačních kontraindikací nebo pleurálních srůstů, provést za účelem diagnózy MPM torakoskopii. Lze také provádět diagnostiku pomocí perkutánní biopsie pleury speciální jehlou.	1A	

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
<b>Patologické hledisko</b>			
11.	Není doporučeno stanovit diagnózu MPM založenou na pouhé cytologii pro vysoké riziko diagnostické chyby.	1B	
12.	Je doporučeno, aby bylo cytologické podezření na MPM potvrzeno vyšetřením tkáně.	1B	
13.	Recidiva nemoci a metastázy mohou být potvrzeny samostatnou cytologií. Toto doporučení je v souladu s doporučením vydaným International Mesothelioma Panel.	1B	
14.	Torakoskopii by měla být dána přednost při diagnostice, protože umožňuje kompletní vizuální vyšetření pleury, provést mnohočetné, hluboké a rozsáhlé biopsie (přednostně zahrnující tuk a/nebo svaly k vyhodnocení nádorové invaze) a protože umožňuje určit diagnózu v 90% případů.	1A	
15.	Biopsie tenkou jehlou nejsou primárně doporučeny pro diagnostiku MPM, protože se vyznačují nízkou sensitivitou (30%). Alternativně je možné provádět i perkutánní biopsie speciálními jehlami při navigaci pomocí CT nebo sonografie. Úspěšnost se udává od 30% do 60%.	1A	
16.	Je doporučeno provést biopsie jak abnormální tak zdánlivě normální pleury. Není doporučeno provádět diagnózu MPM pouze metodou zmrazeného vzorku tkáně.	1C 1B	
17.	Je doporučeno používat sedmou TNM klasifikaci zhoubných novotvarů z r. 2009. Poskytuje srovnávací základ pro diagnózu, prognózu a řízení péče. Aktualizovaná klasifikace od International Mesothelioma Interest Group je očekávána v nejbližších letech.	1A	[22]
18.	Je doporučeno, aby byla diagnóza MPM založena vždy na imunohistochemickém vyšetření.	1A	
19.	K rozlišení epiteloidního MPM od adenokarcinomu je doporučeno, aby byly k validaci diagnózy použity: 2 markery s pozitivní diagnostickou hodnotou pro mezoteliom (nukleární markery jako anticalretinin and anti-Wilms tumour antigen-1 nebo membránové markery - anti-epithelial membrane antigen (EMA); pro epiteloidní mezoteliom, anti-cytokeratin(CK)5/6, antiD2-40 (podoplanin) nebo anti-mesothelin, atd.) a dva markery s negativní diagnostickou hodnotou (anti-Ber-EP4, membránový marker; antithyroid transcription factor-1, a nukleární marker; nebo monoclonální anti-carcinoembryotický antigen, anti-B72-3, anti-MOC-31, antioestrogen/ progesteron, anti-EMA, cytoplasmické barvení). Z množství různých zdrojů protilátek je nezbytné používat ty, které vykazují minimálně 60-70% sensitivitu. Není doporučeno používat anti-CK7/anti-CK20 k průkazu diagnózy MPM. Požadavky na protilátky jsou shrnuty <a href="#">V TABULCE 1 V PŘÍLOZE 1</a>	1A  1A	

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
20.	K rozlišení sarkomatoidního mezoteliomu od skvamózního karcinomu a karcinomu z přechodných buněk ( <a href="#">VIZ. TABULKA 2 V PŘÍLOZE 1</a> ) se doporučuje použít k potvrzení diagnózy dvě širokospektré anticytokeratinové protilátky a dva markery s negativní prediktivní hodnotou (jako anti-CD34 a anti-B-cell lymphoma 2 marker, anti-desmin, anti-S100).	1A 1C	
21.	Elektronová mikroskopie ani molekulární biologie by neměly být používány rutinně pro potvrzení diagnózy MPM.	1A	
22.	Odborný výrok: není žádný diagnostický ani léčebný důvod pro zmrazování pleurální nádorové tkáně.	1A	
23.	Nezávislý panel expertů by měl být dotazován pro potvrzení diagnózy především v klinických studiích nebo ve všech případech, kdy jsou přítomny pochybnosti o diagnóze.	1B	
<b>Stanovení stádia, vyšetření předcházející léčbu a prognostické faktory</b>			
24.	Při absenci jednotného, robustního a validovaného systému stagingu se experti přiklánějí k použití nejnovější klasifikace UICC založené na TNM klasifikaci.	1C	[30]
25.	Je doporučeno tříkrokové vyhodnocení před léčbou, založené na empirickém sledování, správné klinické praxi a skutečnosti, že léčebné záměry se liší u jednotlivých pacientů.	1C	
26.	Celkový stav výkonnosti pacientů a histopatologický subtyp jsou v současné době jediné prognostické faktory klinické důležitosti, které mohou být rutinně používány při péči o pacienty s MPM.	2A	
27.	Jiné parametry s prognostickým potenciálem jako jsou věk, pohlaví, celkový stav, přítomnost nebo nepřítomnost konkrétních symptomů a hematologické faktory by měly být zaznamenány jako základní parametry a vykazovány v klinických studiích.	2A	
<b>Chirurgická léčba</b>			
28.	Pleurektomie a/nebo dekortikace by neměla být navrhována pro kurativní záměr, ale může být zvažována za účelem symptomatické léčby speciálně u pacientů se symptomy syndromu uvězněné plíce, kteří nemohou profitovat z chemické pleurodýzy.	2C 1C	
29.	Radikální operace (EPP) by měla být prováděna pouze v rámci klinických studií, ve specializovaných centrech jako součást multimodální léčby.	Doporučení expertů	
<b>Radioterapie</b>			
30.	Paliativní radioterapie cílená na snížení bolesti má být zvažována v případech bolestivých infiltrací stěny hrudníku nebo uzlin.	2C	
31.	Hodnota profylaktické radioterapie je diskutabilní. Takže experti nebyli schopni vydat žádné doporučení.	Doporučení expertů	

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
32.	Radioterapie by neměla být prováděna po pleurektomii nebo dekortikaci. Pooperační ozáření po EPP by mělo být prováděno pouze v klinických studiích, ve specializovaných centrech jako součást multimodální léčby.	1A 1A	
33.	Při absenci randomizovaných studií 3. fáze je doporučena příprava prospektivní kontrolované studie vyhodnocující účinnost a toleranci adjuvantní radioterapie po EPP (minimální dávka 50 Gy s denní dílčí dávkou 1.8 – 2 Gy). Probíhá evropská randomizovaná multicentrická studie zaměřená na tyto otázky (studie SAKK). Na základě retrospektivních studií, se zdá, že další studium radiačního efektu by mělo být zaměřeno na konformní radiační techniky. Ve studii vedené RUSCH a kolektivem, který použil 54 Gy k ozáření hemitoraxu jako adjuvantní terapii po EPP byla místní rekurence 13% se 4% výhradně místní rekurencí, zatímco ve studii vedené BALDINI byla 50% místní rekurence se 13% výhradně místní rekurencí po trimodální terapii. Možnost zcela pokrýt všechny oblasti rizik, limitovaná normálními okolními strukturami (především srdce a jater), celková podaná dávka a technika ozáření přispívají k objasnění těchto diskrepancí.	1C	[18, 2]
34.	Proto je doporučeno provádět radioterapii pouze ve specializovaných centrech.	doporučení expertů	
<b>Chemoterapie</b>			
35.	Každý pacient by měl dostávat co nejlepší podpůrnou léčbu. Pokud je učiněno rozhodnutí léčit pacienta chemoterapií, pak by pacienti v dobrém stavu celkové výkonnosti (60% na škále Karnofského, nebo 3 na škále Eastern Cooperative Oncology Group) měli být léčeni kombinací chemoterapie první linie zahrnující platinový preparát a pemetrexed, nebo raltitrexed. Alternativně mohou být pacienti zahrnuti v klinických studiích první a druhé linie.	1A 1B	
36.	Ve světle limitovaných důkazů o účinnosti chemoterapie by mělo být rozhodnutí podávat chemoterapii diskutováno s pacienty a jejich blízkými osobami a to případ od případu stejně jako všechny ostatní léčebné modalilty bez kurativního účelu.	doporučení expertů	
37.	Podání chemoterapie by nemělo být opožděno a mělo by být zvažováno před manifestací funkčních klinických příznaků.	1C	
38.	Chemoterapie by měla být přerušena v případě progresivního průběhu choroby, toxicity stupně 3-4 nebo při kumulaci toxických dávek nebo po uplynutí 6-ti cyklů u pacientů s (pozitivní) léčebnou odpovědí nebo u pacientů stabilních.	1A 2C	
39.	Pacienti vykazující prodlouženou symptomatickou, nebo objektivní odpověď na léčbu mohou být léčeni opakovaně se stejným režimem v případě rekurence.	2C	
40.	V ostatních případech je doporučeno zahrnutí pacientů do	2C	



Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
	klinických studií.		
41.	Imunomodulační agens, cílená bioterapie a vakcinace by neměly být používány v léčbě MPM mimo klinické studie.	1C	
42.	Pro vyhodnocení a následnou léčbu MPM je doporučeno CT vyšetření. Pokud měl pacient provedenu pleurodézu, mělo by být provedeno CT hrudníku opakovaně před zahájením chemoterapie za účelem lepšího vyhodnocení léčebné odpovědi.	1B	
43.	Modifikovaná RECIST kritéria jsou preferovanou metodou měření odpovědi na léčbu.	1B	
44.	Využití PET a biologických markerů v hodnocení odpovědi na léčbu MPM je dosud předmětem výzkumu.	Doporučení expertů	
<b>Léčba II. linie</b>			
Tato léčba nemá standardní postup. Lze opakovat 1. linii, nebo podat epirubicin, mitomycin C, vinblastin, vinorelbin nebo cisplatinu v monoterapii s malým efektem.			
<b>Přístup využívající kombinaci modalit</b>			
45.	Pacienti, kteří jsou považováni za kandidáty pro multimodální přístup k léčbě, by měli být zapojeni do prospektivních randomizovaných studií ve specializovaných centrech.	Doporučení expertů	
<b>Symptomatická léčba bolesti</b>			
46.	Použití nástrojů vizuálního analogického vyhodnocení bolesti zlepšuje léčbu bolesti.	1C	
47.	Pokud má pacient poškození smyslů v důsledku bolesti nebo pokročilé nemoci, měla by být bolest vyhodnocována behaviorálními nástroji jako je škála Doloplus - 2	1C	
48.	Léčba bolesti u MPM by měla probíhat podle principů léčby bolesti u rakoviny.	1C	
49.	Nicméně, v důsledku komplexní podstaty bolesti u MPM může být vyžadována dodatečná analgezie opiáty. V případech úporné bolesti nereagující na běžnou léčbu může být vyhledávána konzultace specialistů na léčbu bolesti, nebo specialistů na paliativní medicínu.	1C	
50.	Příležitostně mohou být vyžadovány neuroablativní techniky na základě doporučení specialistů a s pečlivým zvažováním rizik a přínosů pro pacienta.	2C	
51.	Paliativní radioterapie může být indikována a může být efektivní v léčbě bolesti způsobené nádorovými uzly.	2C	
<b>Symptomatická léčba dušnosti</b>			
52.	Mělo by se vyloučit, aby pleurodéza byla provedena časně a před vytvořením sept nebo před fixací plíce s neschopností se rozvíjet	1C	
53.	Opakované odsátí, nebo dočasný hrudní drén mohou být příležitostně nejpraktičtější cestou jak léčit opakované výpotky	2C	

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
	u velmi fyzicky slabých pacientů		
54.	Pleurodéza je užitečná v prevenci opakovaných výpotků. Sterilní talek je preferován před jinými prostředky.	1A	
55.	Pleurodéza je velmi účinná, pokud je provedena včas, ale neměla by být provedena dříve, než byla získána vhodná tkáň pro diagnózu.	1C 1A	
56.	Malé dávky morfinu podaného orálně mohou být užitečné pro snížení vnímání dušnosti a tím i pro snížení s ní spojené úzkosti.	1A	
57.	Podání kyslíku může být užitečné, ale nemělo by být provedeno bez důkazu snížené saturace kyslíku.	1C	
<b>Symptomatická léčba psychologických problémů</b>			
58.	Podpora může být nabídnuta specializovanými sestrami, psychologickými a psychiatrickými službami a skupinami podporujícími občany exponované azbestem.	1C	
<b>Výsledky</b>			
59.	Je doporučeno sledovat epidemiologické statistiky (incidenci a mortalitu) a počty hospitalizovaných a operovaných v jednotlivých centrech	Doporučení expertů	
<b>Koncentrace péče</b>			
60.	Pacienti s MPM by měli být léčeni na speciálních pneumologických pracovištích s pneumoonkologickým programem a dostupnou péčí hrudní chirurgie. Dále je vhodná dostupnost specialisty pro léčbu bolesti. (viz. také doporučení 1)	1C	
61.	Pacienti, kteří jsou považováni za kandidáty pro multimodální přístup k léčbě, by měli být zapojeni do prospektivních randomizovaných studií ve specializovaných centrech. (viz. také doporučení 2)	1C	

## ODKAZY NA LITERATURU

1. ASTOUL, P, PICAT-JOOSSEN, D, VIALLAT, JR, et al. Intrapleural administration of interleukin-2 for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Cancer*, 1998, 83, 2099-2104
2. Baldini EH. External beam radiation therapy for the treatment of pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004; 14: 543–548.
3. [BERGHMANS T](#), [LAFITTE JJ](#), [PAESMANS M](#), et al.: A phase II study evaluating the cisplatin and epirubicin combination in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma. [Lung Cancer](#), 2005, 50, 75-82.
4. BIGNOM J: Overview of current issues with respect to mesothelioma. *Eur Respir Rev*, 1993, 11, 12-17
5. CREANEY, J., YEOMAN, D., DEMELKER, Y. et al: Comparison of Osteopontin, Megakaryocyte Potentiating Factor, and Mesothelin Proteins as Markers in the Serum of Patients with Malignant Mesothelioma. *J T. Oncol.* 2008, 3, 851-857
6. Eibel R, Tuengerthal S, Schoenberg SO. The role of new imaging techniques in diagnosis and staging of malignant pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 131–138.
7. Flores RM. The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 49: Suppl. 1, S27–S32.
8. Francis RJ, Byrne MJ, van der Schaaf AA, et al. Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3-dimensional volume-based analysis of serial 18F-FDG PET scans. *J Nucl Med* 2007; 48: 1449–1458.
9. HUNCHAREK, M, KELSEY, K, MARK, EJ, et al. Treatment and survival in diffuse malignant pleural mesothelioma: a study of 83 cases from the Massachusetts General Hospital. *Anticancer Res*, 1996, 16, 1265-1268
10. CHAHINIAN, AP, ALTMAN, K, GOUTSOU, M, et al. Randomized phase II trial of cisplatin with mitomycin or doxorubicin for malignant mesothelioma by the Cancer and Leukemia Group. *Br J Clin Oncol*, 1993, 11, 1559-1565.
11. CHAKRABARTI B et al: The role of Abrams percutaneous pleural biopsy in the investigation of exudative pleural effusions. *Cesht* 129,6, 2006
12. CHRISTMAS, TI, MANNING, LS, GARLEPP, MJ, et al. Effect of interferon alfa 2a on malignant mesothelioma. *J Interferon Res*, 1993, 13, 9-12
13. KOLEK, V., FIALOVÁ, J., PETŘEK, M. et al: Význam sledování alveolárních změn u pracovníků s azbestem. *Prac. Léč.*, 48, 1996, 79-84
14. KOLLS, J, FREEMAN, S, RAMESH, R, et al. The treatment of malignant pleural mesothelioma with gene modified cancer cells: a phase I study. *Am J Respir Care Med*, 1998, 157, 563
15. NCCN Guidelines TM vision 1.2012 Panel Members Malignant pleural Mesothelioma 2011
16. PALATKA, K., KOLEK, V., DUŠEK, J. et al.: Zkušenosti s diagnostikou a léčbou maligního mezoteliomu. *Stud. Pneumol. Phthiseol.*, 61, 2001, 258-261.
17. PALATKA K., KOLEK V., TICHÝ T. et al., Zkušenosti s diagnostikou a léčbou maligního mezoteliomu, srovnání období 1990–1999 a 2000–2004. *Stud. Pneumol. Phthiseol.*, 67; 2007, 188- 193.
18. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 788–795.
19. SCHERPEREEL, A. et al: ERS/ESTS task force. Guidelines of the ERS and the ESTS for management of malignant pleural mesothelioma. *Eur. Respir. J.*, 2010, 35, 479-495
20. STAHEL RA et al: Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *An Onco* 21 S5, v 126-128, 2010
21. SUGARBAKER, DJ, FLORES, RM, JAKLITSCH, MT, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999, 117, 54-63
22. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and

- Heart. Lyon, IARC, 2004. NCCN Guidelines TM vision 1.2012 Panel Members Malignant pleural Mesothelioma 2011
23. VOGELZANG, NJ, et al. Trimetrexate in malignant mesothelioma: a cancer and leukemia group B phase II study. *J Clin Oncol*, 1994, 12, 1436-1442
  24. VOGELZANG, NJ, RUSTHOVEN, J, SYMANOWSKI, J, et al. A phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*, 2003, 21, 2636-2644
  25. WAGNER, E Das Tuberkelähnliche Lymphadenom. *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlopfeild*, 1870, 2, 495-525
  26. WAGNER, JC et al. Asbestos Dust and Malignancy. Proceedings of the XIV International Conference of Occupational Health, Madrid, 1963. *Excerpta Medica*, 1066-1067,
  27. WAGNER, JC The discovery of the association of mesotheliomas and asbestos exposure. *Eur Respir Rev*, 1993,11, 9-11
  28. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics* 2004; 24: 105–119
  29. WEDLER, HW, Asbestos und Lungenkrebs. *DTSCH MED Wochenschr*, 1943, 69, 575
  30. Wittekind Ch, Greene FL, Hutter RVP, et al., eds. UICC, International Union Against Cancer. TNM Atlas. Illustrated Guide to the TMN Classification of Malignant Tumours. 5th Edn, Berlin, Springer, 2004; pp. 169–176.

# 1 PŘÍLOHA 1 IMUNOCHEMICKÉ METODY DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKY

**Tab. 1**  
**Immunohistochemické metody k odlišení epiteloidního mezoteliomu od adenokarcinomu**

Protilátka	Aktuální hodnota	MPM	Positivita	Adenocarcinom	Positivita
<b>MPM</b>					
Calretinin	Podstatný	Positivní (v jádře a cytoplasmě)	80–100%	Obvykle negativní	5–10% cytoplasmické positivity plicního adenokarcinomu
Keratin CK5/6	Užitečný	(v jádře a cytoplasmě)	60–100%	Obvykle negativní	2–10% fokální positivity
WT-1	Užitečný	Positivní (v jádře)	43–93%	Plicní adenocarcinom je negativní	0%
EMA	Užitečný	Positivní (membranózní)	60–100%	Positivní (v cytoplasmě)	70–100%
Podoplanin	Užitečný	Positivní (membranózní)	80–100%	Obvykle negativní	7% fokální positivity
<b>Plicní adenokarcinom</b>					
CEA monoklonální	Velmi užitečný	Téměř bez výjimek negativní	0%	Positivní (v cytoplasmě)	50–90%
CD15	Užitečný	Nikdy není vyjádřen u MPM	0%	Positivní (membranózní)	50–70% fokálně pozitivní
Ber-EP4	Velmi užitečný	Positivní, nebo negativní (membranózní)	Až do 20% může být fokálně pozitivní	Positivní (membranózní)	95–100%
TTF-1	Velmi užitečný	Nikdy není vyjádřen	0%	Positivní (v jádře)	70–85% plicního adenokarcinomu
B72.3	Velmi užitečný	Vzácně pozitivní	<1%	Positivní (v cytoplasmě)	70–85% plicního adenokarcinomu
<b>Breast carcinoma</b>					
ER	Velmi užitečný	Nikdy není vyjádřen u MPM	0%	Positivní skvrnitost jader ?	~70%

CK5/6: cytokeratin 5/6; WT-1: Wilms tumour antigen-1; EMA: epithelial membrane antigen; CEA: carcinoembryonic antigen; TTF-1: thyroid transcription factor-1; ER: endoplasmic reticulum marker.

**Tab. 2**  
**Immunohistochemické metody k odlišení sarkomatoidního mezoteliomu od skvamózního karcinomu a karcinomu přechodových buněk**

Protilátka	Aktuální hodnota	MPM	Positivita	Skvamózní ca a přechodových buněk	Positivita
<b>MPM</b>					
Calretinin	Užitečný	Positivní (silně v jádře a cytoplasmě)	80–100%	Obvykle cytoplasmická pozitivita	5–40%
Keratin CK5/6	Neužitečný	Positive (v cytoplasmě)	60–100%	Cytoplasmická pozitivita	100%
WT-1	Velmi užitečný	Positivní (v jádře)	43–93%	Negativní	0%
<b>Karcinom squamózních buněk</b>					
p63	Velmi užitečný	Téměř vždy negativní	0%	Positivní (v jádře)	~100%
Ber-EP4	Užitečný	Positivní nebo negativní	Až do 20% pozitivní	Positivní (v cytoplasmě)	80–100%
MOC 31	Užitečný	Positivní nebo negativní (fokální membranózní skvrnitost)	2–10%	Positivní (membranózní)	97–100%

CK5/6: cytokeratin 5/6; WT-1: Wilms tumour antigen-1.