

16

KLINICKÝ STANDARD KOMPLEXNÍ PÉČE O PACIENTY S BRONCHOGENNÍM NEMALOBUNĚČNÝM KARCINOMEM PLIC

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. Petr Zatloukal, CSc.	Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP
Spoluautoři	MUDr. Adam Peštál Ph.D.	Česká chirurgická společnost ČLS JEP
	Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.	Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP
	Prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.	Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP
Garant	Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.	Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP
Oponenti	Prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.	Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP
	Prof. MUDr. Ivan Čapov, Ph.D.	Česká chirurgická společnost ČLS JEP
	Prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.	Česká onkologická společnost ČLS JEP
	Prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.	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 kolektivem 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 KKPFT0016 Klinický standard komplexní péče o pacienty s bronchogenním nemalobuněčným karcinomem plic, který je v plné odborné verzi dostupný na [HTTPS://KVALITA.NRC.CZ/STANDARDY/](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 odpovědná Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc. jako garant KS.

KLASIFIKACE VYDANÝCH DOPORUČENÍ

Při vývoji KS byl použit systém klasifikace doporučení American Society of Clinical Oncology.

	Kvalita vědeckého důkazu
I	Důkazy získané z meta-analýzy více kvalitních, kontrolovaných studií. Randomizované studie s nízkou mírou falešně pozitivních a falešně negativních výsledků (vysoká kvalita)
II	Důkazy získané z nejméně jedné kvalitní experimentální studie. Randomizované studie s vysokou mírou falešně pozitivních a/nebo falešně negativních výsledků (nízká kvalita).
III	Důkazy získané z kvalitních quasi experimentálních studií jakými jsou nerandomizované studie, kontrolované nekomparativní, kohortové studie případů a kontrol.
IV	Důkazy získané z dobře navržených, neexperimentálních studií jakými jsou srovnávací a korelační deskriptivní studie a studie případové.
V	Důkazy získané z kazuistik

	Síla doporučení
A	Důkazy úrovně I, nebo konsistentní závěry z více studií úrovně II, III, nebo IV
B	Důkazy úrovně II, III, nebo IV a nálezy jsou celkově konsistentní
C	Důkazy úrovně II, III, nebo IV, ale závěry nejsou konsistentní
D	Málo důkazů nebo nejsou žádné systematické empirické důkazy

PŘEHLED DOPORUČENÍ

Pořadí	Doporučení	Klasifikace
Kvalifikační a technické požadavky na poskytovatele		
1.	Pacienti s MB BCa měli být léčeni na speciálních pneumologických pracovištích s pneumoonkologickým programem a dostupnou péčí hrudní chirurgie a neustálou podporou dalších oborů umožňující zahájit aktivní onkologickou terapii nejpozději do dvou týdnů ode dne přijetí nemocného.	VD
2.	Pacienti, kteří jsou považováni za kandidáty pro multimodální přístup k léčbě by měli být zapojeni do prospektivních randomizovaných studií ve specializovaných centrech.	1C
Popis nemoci a její začátek		
3.	Pacienti s rizikovými faktory by měli být pravidelně vyšetřováni praktickým lékařem především fyzikálním vyšetřením hrudníku, plic a srdce a alespoň 1x ročně by u nich měl být proveden skiagram hrudníku. [7]	Doporučení expertů
Proces péče		
Určení stádia		
4.	Kompletní anamnéza, fyzikální vyšetření, CT vyšetření hrudníku a horní části břicha včetně celých jater.	Doporučení expertů
5.	Při abnormálním neurologickém nálezu se provede MRI mozku (nebo CT, když MRI není dostupné).	Doporučení expertů
6.	Scintigrafie skeletu v případě bolestí ve skeletu, zvýšené sérové hladiny kalcia nebo alkalické fosfatázy.	Doporučení expertů
Diagnostika u pacientů s potenciálně kurativní léčbou		
7.	Pokud je dostupné, provede se celotělové vyšetření FDG-PET. V případě patologického vychytávání radionuklidu v mediastinálních uzlinách se doporučuje provést biopsii abnormálních uzlin (je požadováno v případě, že pozitivita může ovlivnit kurativní léčbu, např. N3 lymfatické uzliny)	Doporučení expertů
8.	Pokud není vyšetření FDG-PET dostupné, nebo je jeho výsledek neprůkazný, doporučuje se biopsie mediastinálních uzlin ≥ 1 cm v krátké ose.	Doporučení expertů
9.	Biopsie mediastinálních lymfatických uzlin může provedena mediastinoskopií, transbronchiální punkční biopsií, ultrasonografií naváděnou bronchoskopií s aspirací tenkou jehlou a/nebo jícnovou endoskopickou ultrasonograficky naváděnou aspirací tenkou jehlou.	Doporučení expertů
10.	Doporučuje se provést vyšetření MRI mozku u pacientů ve stádiu III (ev. CT scan, pokud není MRI dostupné) plánovaných pro lokální léčbu.	Doporučení expertů
11.	Scintigrafie skeletu, pokud není vyšetření FDG-PET dostupné u pacientů ve stádiu III plánovaných pro lokální léčbu.	Doporučení expertů
12.	U pacientů se solitární metastatickou lézí identifikovanou v zobrazovacích metodách se doporučuje zkusit provést biopsii k potvrzení metastázy, pokud je stav jinak kurativně léčitelný.	Doporučení expertů
13.	Cytologie pleurálního, nebo perikardiálního výpotku má být provedena u pacientů jinak kurativně léčitelných.	Doporučení expertů

Pořadí	Doporučení	Klasifikace
Léčba lokalizovaného nádoru		
14.	Chirurgie je modalitou první volby pro nemocné s nemalobuněčným karcinomem plic v prvním klinickém stadiu u pacientů funkčně schopných. Standardní rozsah výkonu je lobectomie (nebo pneumonectomie plus systematický odběr vzorků mediastinálních lymfatických uzlin nebo kompletní lymfadenektomie)	Doporučení expertů
15.	Ve stádiích II a IIIA je doporučena adjuvantní kombinovaná chemoterapie s cisplatinou a může být zvažována u vybraných pacientů ve stádiu IB (T > 4 cm).	[I, A]
16.	Předoperační kombinovaná chemoterapie cisplatinou může být zvažována u pacientů ve stádiu IIIA–N2.	[II, B]
17.	Pooperační radioterapie může být zvažována u pacientů, u nichž nebyla provedena radikální resekce.	Doporučení expertů
18.	Pooperační radioterapie není doporučena u pacientů s radikální resekci ve stádiu I a II a může být zvažována u resekováných pacientů ve stádiu IIIA.	[I, A]
19.	Kurativní konformální radioterapie jako samostatná léčebná modalita má být zvažována u pacientů neschopných podstoupit standardní operaci.	Doporučení expertů
20.	Chemoterapie založená na platině podávaná konkomitantně s radioterapií je standardní léčbou pro vybrané pacienty s lokálně pokročilým, neresekabilním stádiem III NSCLC a přiměřenými plicními funkcemi.	Doporučení expertů
Léčba stádia 4		
21.	Chemoterapie první linie dvojkombinací cisplatinou nebo karboplatinou kombinovanou s preparáty 3. generace (vinorelbin, gemcitabin, taxany, nebo pemetrexed v kombinaci s cisplatinou u pacientů s histologickým typem adenokarcinomu nebo velkobuněčného karcinomu) je považována za standardní léčbu u pacientů v dobrém stavu výkonnosti. Za alternativu je možno pokládat kombinovanou chemoterapie novými preparáty bez použití platiny.	[I, A]
22.	U léčby první linie u vybraných, pokročilých neskvamózních NSCLC bylo prokázáno, že kombinace bevacizumabu s paklitaxelem/karboplatinou a kombinace bevacizumabu s cisplatinou/gemcitabinem vede k lepším léčebným výsledkům, než samotná chemoterapie.	Doporučení expertů
23.	U léčby první linie u pacientů s aktivačními mutacemi genu pro receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR), by mělo být zvažováno použití EGFR inhibitorů tyrozin kinázy (gefitinib, erlotinib).	Doporučení expertů
24.	U starších pacientů s horší kondicí a u pacientů s horším celkovým stavem výkonnosti může být zvažována terapie jedním preparátem.	[II, B]
25.	Časování a trvání paliativní léčby první linie: chemoterapie by měla být zahájena, dokud je pacient v dobrém celkovém stavu. Počet cyklů 4 – 6.	Doporučení expertů
26.	Resekce solitární metastázy může být zvažována ve vybraných případech.	[III, B]
27.	Pro paliativní léčbu vícečetných mozkových metastáz je doporučena radioterapie celého mozku.	Doporučení expertů

Pořadí	Doporučení	Klasifikace
Léčba 2. linie		
28.	Systémová léčba druhé linie (docetaxel, erlotinib, nebo pemetrexed u pacientů s převážně neskvamózní histologií) by měla být podána u adekvátně vybraných pacientů.	[I, A]
Hodnocení léčebné odpovědi		
29.	Hodnocení léčebného efektu je doporučeno po dvou nebo třech cyklech chemoterapie provedením stejné radiografické metody, která původně zobrazovala nádorové léze.	Doporučení expertů
Následné sledování (follow up)		
30.	Optimální přístup ke sledování pacienta po léčbě NSCLC, včetně role RTG vyšetření je kontroverzní. Pro pacienty léčené s kurativním léčebným záměrem by měla být anamnéza a fyzikální vyšetření provedeno každé 3-6 měsíců v průběhu prvních 2 let a potom každých 6-12 měsíců, přičemž RTG vyšetření by mělo být provedeno v těchto intervalech.	Doporučení expertů
Výsledky		
31.	Doporučuje se sledovat epidemiologické parametry celorepublikově, regionálně a u jednotlivých center.	Doporučení expertů
32.	Doporučuje se sledovat základní ukazatele kvality a výkonnostní ukazatele registrované v Národní sadě ukazatelů zdravotních služeb.	Doporučení expertů
Koncentrace péče		
33.	Pacienti s BPC 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
34.	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. 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, p. 351 - 360
2. Auperin, A., Arriagada, R., Pignon, J.P., Le Pechoux, C., Gregor, A., Stephens, R., Kristjansen, P.E.G., Johnson, B.E., Ueoka, H., Wagner, H., Aisner, J.: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *New Engl. J. Med.*, 341, 1999, 476 - 484
3. Belani, C.P., Brodowicz, T., Ciuleanu, T., Kim, J.H., Krzakowski, M., Laack, E., Wu, Z.L., Peterson, P., Krejcy, K., Yielinski, C.: Maintenance pemetrexed (Pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (Plac) plus BSC: A randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.*, 27, 2009, No. 18S, Part II, 806s, Abstr. CRA 8000
4. Bunn, P.A.: To treat or not to treat non-small-cell lung cancer patients? Current perspectives. *Oncology*, 13, 1999, dopl. 4, 9 - 15
5. Cappuzzo, F., Ciuleanu, T., Stelmakh, L., Cicenias, S., Szczesna, A., Juhasz, E., Esteban, Gonzales, E., Molinier, O., Klingelschmitt, G., Giaccone, G.: SATURN: A double-blind, randomized, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC. *J. Clin. Oncol.*, 27, 2009, No. 15S, Part I, 407s, Abstr. 8001
6. Depierre, A., Milleron, B., Moro-Sibilot, D., et al.: Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II a IIIa non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2002, 20, p. 247-253
7. DOPORUČENÉ POSTUPY PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE, Bronchogenní karcinom plic autorů Pešek, M., Zatloukal, L., Petruželka, L.
8. Eckardt, J.R., von Pawel, J., Pujo, J.L., Papai, Z., Quoix, E., Ardizzoni, A., Poulin, R., Preston, A.J., Dane, G., Ross, G.: Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 25, 2007, 15, 2086-2092
9. Fukuoka, M., Furuse, K., Saijo, N., Nishiwaki, Y., Ikegami, H., Tamura, T., Shimoyama, M., Suemasu, K.: Randomized trial of Cyclophosphamide, Doxorubicin and Vincristine versus Cisplatin and Etoposide versus alternation of these regimens in small cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 83, 1991, 855 - 861
10. Ginsberg, R.J., Rubinstein, L.V.: Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 60, 1995, 615 - 623
11. Goldstraw, P. /ed./: Staging manual in thoracic oncology. International Association for the study of Lung Cancer Publication, Editorial Rx Press, Orange Park, Florida, 2009
12. Green, R.A., Humphrey, E., Close, H., Patno, M.E.: Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Am. J. Med.*, 46, 1969, 516 - 525
13. Hanna, N., Bunn, P.A, Jr., Langer, C, et al.: Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2038-43. Hermes, A, Bergman, B, Bremnes, R. et al.: Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008;26(26):4261-7.
14. Lara, P.N., Natale, R.B., Crowley, J., Lenz, H.J., Redman, M.W., Carleton, J.E., Jett, J., Langer, C.J., Kuebler, J.P., Dakhill, S.R., Chansky, K., Gandara, G.R.: Phase III Trial of Irinotecan/Cisplatin Compared With Etoposide/Cisplatin in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Clinical and Pharmacogenomic Results From SWOG S0124. *J Clin Oncol*, 27, 2009; 15, 2530 - 2535
15. Martini, N., Kris, M., Flehinger, B.J., Gralla, R.J., Bains, M.S., Burt, M.E., Heelan, R., McCormack, P.M., Pisters, K.M., Rigas, J.R.: Preoperative chemotherapy for stage IIIA (N2) lung cancer: Te Sloan Kettering experience with 136 patients. *Ann. Thorac. Surg.*, 35, 1993, 1365 - 1374

16. Martini, N., Kris, M.G., Gralla, R.J.: The effect of pre-operative chemotherapy on the resectability of non-small-cell lung carcinoma with mediastinal node metastases. *Ann.Thorac.Surg.*, 45, 1988, 370 - 379
17. Murray N.,Turrisi, A.T.: A review of first-line treatment for small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2006,1, p. 270-278
18. Noda, K, Nishiwaki, Y, Kawahara, M, et al.: Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):85-91.
- Pass, H.I., Pogrebniak, H.W., Steinberg, S.M., Mulshine, J., Minna, J.: Randomized trial of neoadjuvant herapy for lung cancer: Interim analysis. *Ann.Thorac. Surg.*, 53,1992, 992 – 998
19. Pignon, J.P., Tribodet, H., Scagliotti, G.V., Douillard,J.Y., Shepherd, F.A., Stephens, R.J., Dunant, A., Torri, V., Rosell, R., Seymour, L., Spiro, S.G., Rolland, E., Fossati, R., Aubert, D., Ding, K., Waller, D., Le Chevalier: T.: Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 26, No 21 (July 20), 2008: pp. 3552-3559
20. Pisters, K.M.W., Le Cevalier, T.: Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23, p. 3270-3278
21. Reck, M., von Pawel, J., Zatloukal, P., Ramlau, R., Gorbounova, V., Hirsh, V., Leighl, N., Mezger, J., Archer, V., Moore, N., Manegold, C.: Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: AVAiL. *J Clin Oncol.*, 2009, 28, 1227-1234.
22. Rosell, R., Gomez-Godina, J., Comps, J.: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 330, 1994, 153 - 158
23. Roth, B.J., Johnson, D.H., Einhorn, L.H., Schacter, L.P., Cherg, N.C., Cohen, H.J., Crawford, J., Randolph, J.A., Goodlow, J.L., Broun, G.O., et al.: Randomized study of Cyclophosphamide, Doxorubicin and Vincristine versus Etoposide and Cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small cell lung cancer: A phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 10, 1992, 282 – 291
24. Roth, J.A., Fossella, F., Komaki, R., Ryan, M.B., Putnam, J.B. Jr, Lee, J.S., Dhingra, H., De Caro, L., Chasen, M., McGavran, M.: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable non-small-cell-lung cancer. *J. Natl. Canc. Inst.*, 86, 1994, 673 – 680
25. Slotman, B.; Faivre-Finn, C.; Kramer, G.; Rankin, E.; Snee, M.; Hatton, M.; Postmus, P.; Collette, L.; Musat, E.; Senan, S.: Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *New Engl.J.Med.*, 357, 2007, 664-672
26. Sandler, A, Gray, R, Perry ,M.C, et al.: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355:2542-2550, 2006
27. Scagliotti, G. V., Parikh, P., von Pawel, J., Biesma, B., Vansteenkiste, J., Manegold, C., Serwatowski, P, Gatzemeier, U., Digumarti, R., Zukin, M., Lee, J.S., Mellemgard, A., Park, K., Patil, S., Rolski, J., Goksel, T, de Marinis, F., Simms, L., Sugarman, K.P., Gandara, D.: Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.*, 26, 2008: 3543-3551
28. Skarlos, D.V., Samantas, E., Kosmidis, P., Fountzilas, G., Angelidou, M., Palamidis, P., Mylonakis, N., Provata, A., Papadakis, E., Klouvas ,G., et al.: Randomized comparison of etoposide-cisplatin versus etoposide-carboplatin and irradiation in small cell lung cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Ann. Oncol.*, 5, 1994, 601 - 607
29. Stahel, R.A., Ginsberg, R., Havemann, K., Hirsch, F.R., Ihde, D.C., Jassem ,J., Karrer, K., Maurer, H., Osterlind, K., Van Houtte, P.: Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. In: H.H. Hansen, Kristjansen P.E.G. (eds.): *Management of small cell lung cancer. Third IASLC Workshop on small cell lung cancer.* Elsevier, Amsterdam, 1989, 1 - 8
30. Travis, W.D., Brambilla, E., Müller-Hermelink, H.K., Harris, C.C.: *World Health Organisation Classification of tumours. Pathology and genetics tumours of the lung, pleura, thymus and heart.* IARC Press, Lyon, 2004

31. ÚZIS ČR NOR ČR: Novotvary 2006 ČR. Zdravotnická statistika, ÚZIS, Praha, 2009. ISBN 978-80-7280-796-3
32. Winton, T, Livingston, R, Johnson, D. et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 352. 2005; 2589–2597.
33. Wolf, M., Havemann, K., Drings, P.: Alternating chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide and vincristine plus cisplatin and etoposide versus doxorubicin, ifosfamide and vincristin plus carboplatin and etoposide in small cell lung cancer. In: Bunn P.A.Jr., Cannella R, Ozols R.F. et al.(eds): Carboplatin (JM-8): Current perspectives and future directions. Saunders, Philadelphia, PA, USA, 1990, 283 - 294
34. Zelen, M.: Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother. Rep.*, 4, 1973, část 3, 31- 42