

Léčba karcinomu plic

Jana Skříčková

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy

Lékařské fakulty Masarykovy university a Fakultní nemocnice Brno

Onkologické diagnózy – Česká republika (ČR)

Počet nových onkologických onemocnění v registru ČR

- 1977: 37 000 nových onemocnění
- 1999: 59 500 nových onemocnění
- **2010: 70 000 očekávaný počet**

Zemřelí na zhoubné novotvary v ČR - 2002

Muži

Počet případů na 100 000 osob

ZN průdušnice, průdušky a plíce (C33, C34)

83,2

ZN tlustého střeva a konečníku (C18-C21)

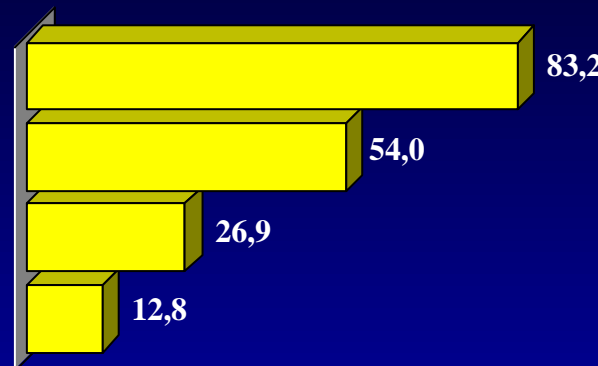
54,0

ZN prostaty (C61)

26,9

ZN močového měchýře (C67)

12,8



Ženy

Počet případů na 100 000 osob

ZN tlustého střeva a konečníku (C18-C21)

37,4

ZN průdušnice, průdušky a plíce (C33, C34)

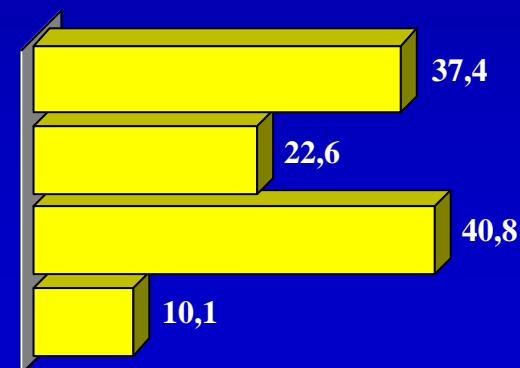
22,6

ZN prsu (C50)

40,8

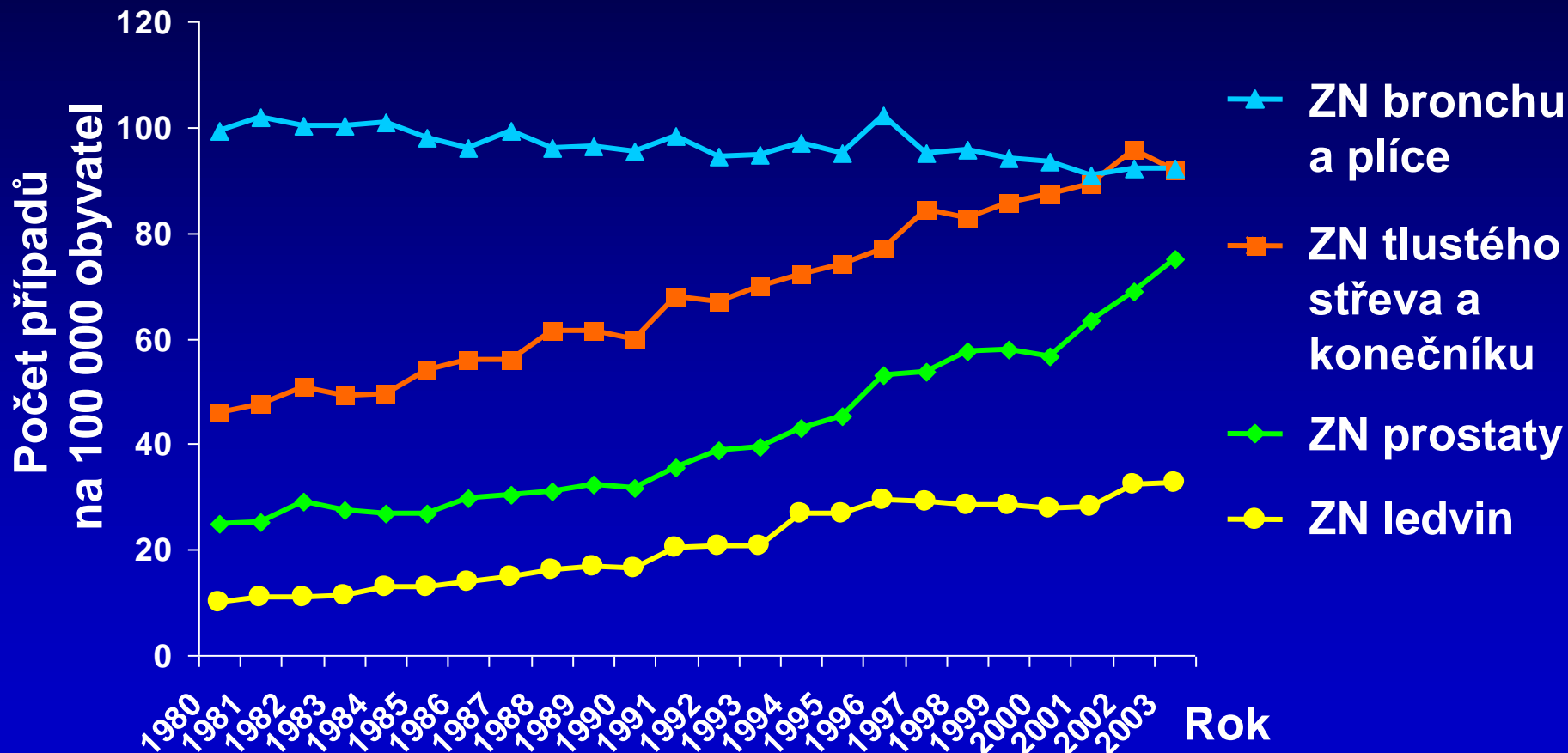
ZN dělohy (C54, C55)

10,1



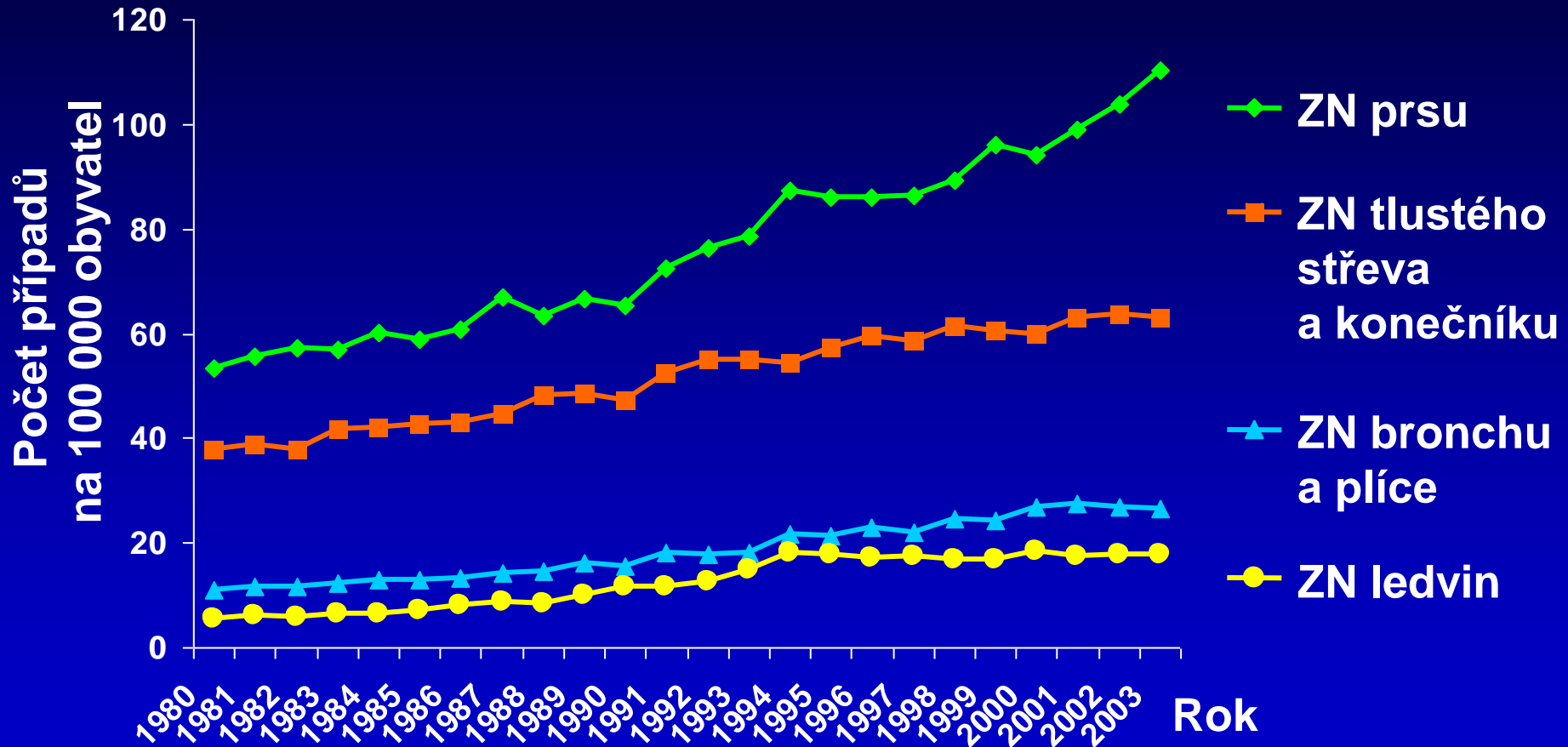
Vývoj hrubé incidence zhoubných nádorů v České republice

Vybrané diagnózy u mužů



Vývoj hrubé incidence zhoubných nádorů v České republice

Vybrané diagnózy u žen

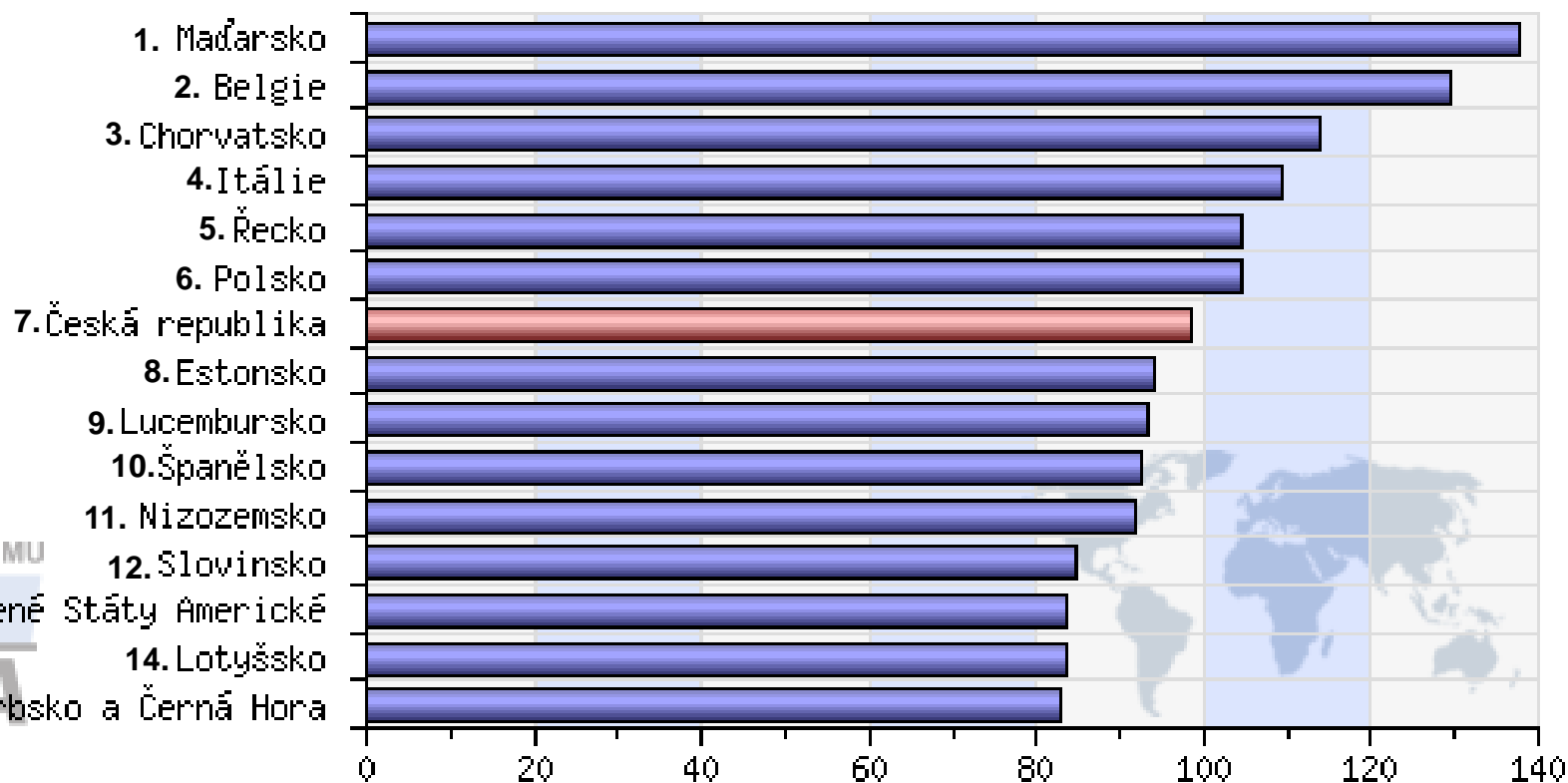


Karcinom průdušnice a plic v České republice a ve světě (2000)

Zdroj: <http://www.svod.cz> - CBA

C33,C34 - Průdušnice, průdušky a plíce, muži

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



Pořadí České republiky: 7

<http://www.svod.cz>

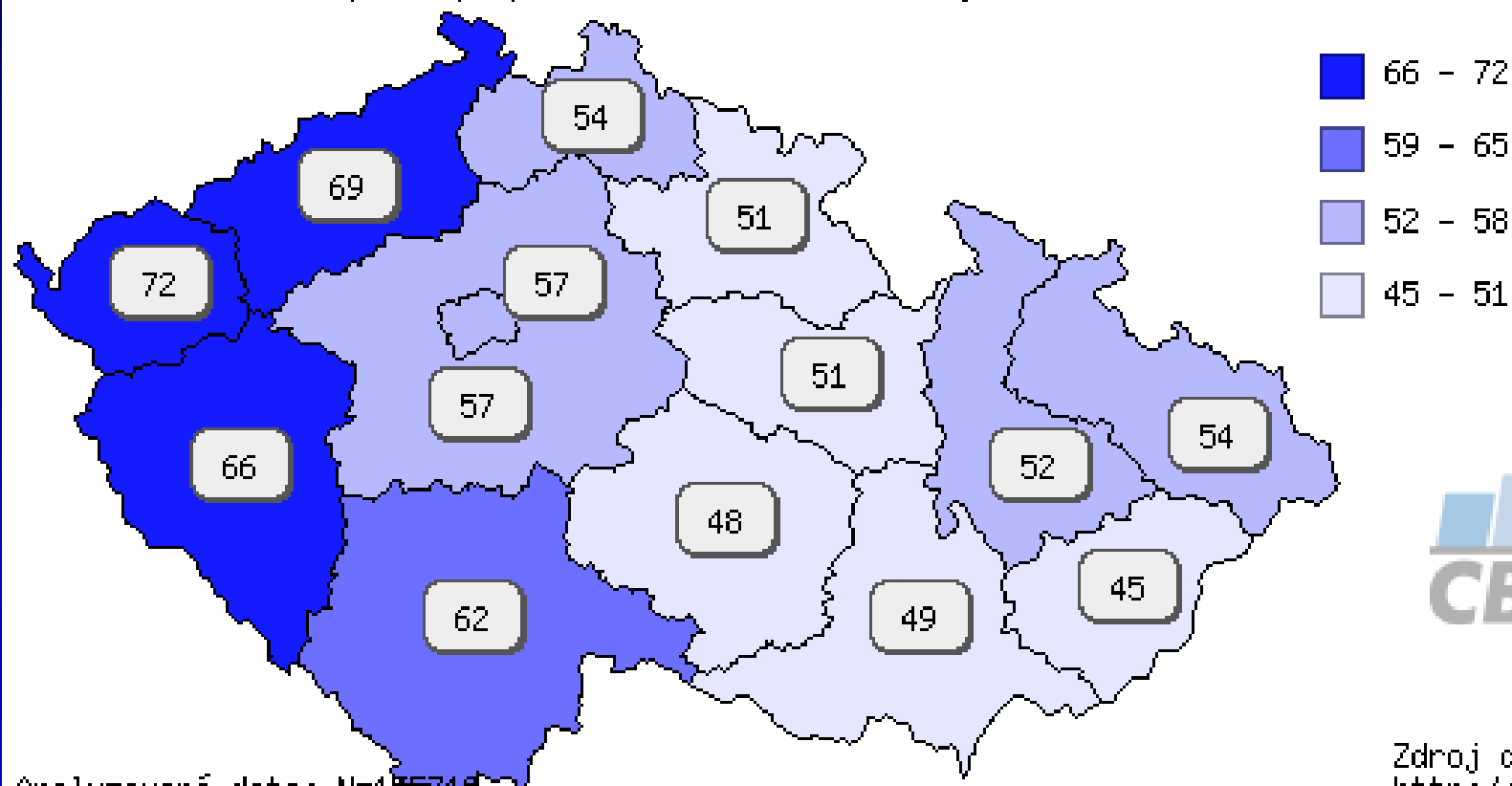
Zdroj dat: GLOBOCAN 2002

Incidence karcinomu plic dle krajů ČR v letech 1977-2003

Zdroj: <http://www.svod.cz> - CBA

C34 - ZN průdušky - bronchu a plíce - Incidence

počet případů na 100000 osob v krajích za období 1977-2003

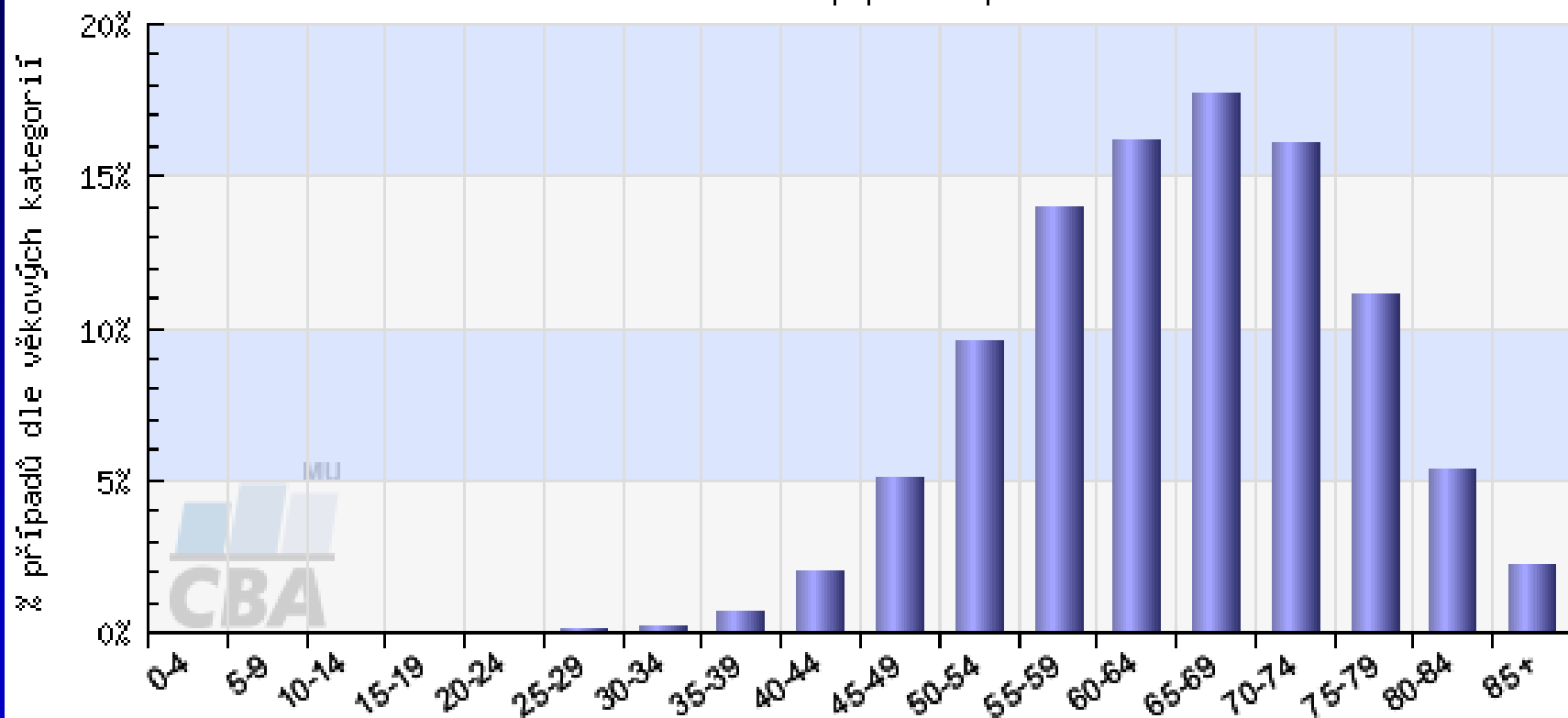


Věková struktura pacientů s karcinomem plic

Zdroj: <http://www.svod.cz> - CBA

C34 - ZN průdušky - bronchu a plíce - Incidence

věková struktura populace pacientů



Analyzovaná data: N=155719

<http://www.svod.cz>

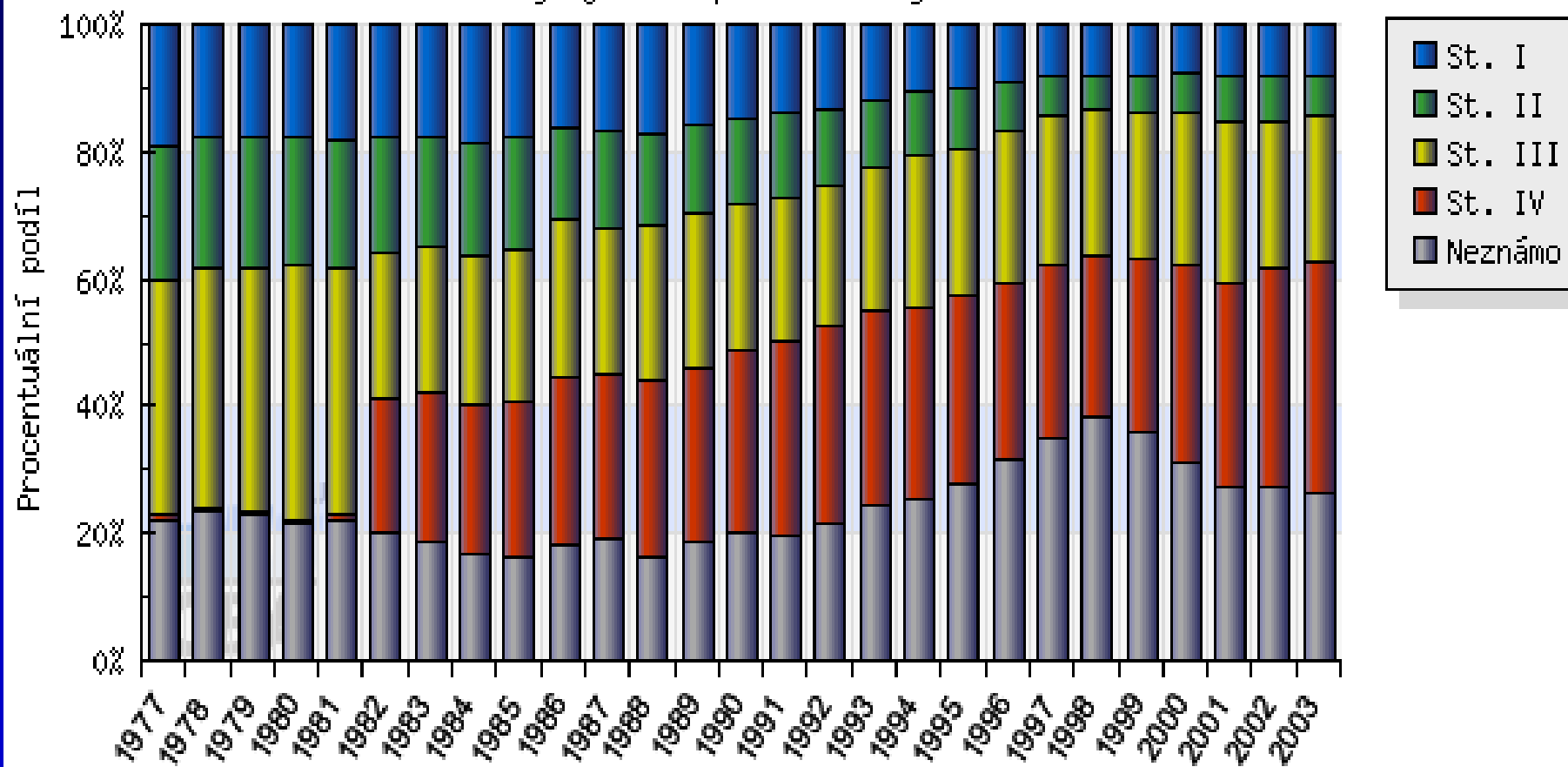
Zdroj dat: ÚZIS ČR

Karcinom plic v ČR – zastoupení klinických stádií v letech 1977-2003

Zdroj: <http://www.svod.cz> - CBA

C34 - ZN průdušky - bronchu a plíce

vývoj zastoupení klinických stádií



Analýzovaná data: N=155719

Zdroj dat: ÚZIS ČR

<http://www.svod.cz>

Rizikové faktory vzniku karcinomu plic

- **Kouření cigaret**

- Profesionální expozice kancerogenům – radioaktivní látky, ionizující záření, azbest, arzén, nikl, chemikálie (polycyklické aromatické uhlovodíky)
- Rodinná predispozice
- Znečištění ovzduší
- Zjizvení plicní tkáně způsobené předchozím zánětem

Jackman et al, Lancet 366: 1385-96, 2005

Klinické příznaky karcinomu plic

Místní příznaky

výskyt (%)

- | | |
|-------------------|----|
| • Kašel | 50 |
| • Dušnost | 40 |
| • Bolest na hrudi | 35 |
| • Hemoptýza | 20 |
| • Chrapot | 10 |

Celkové příznaky

výskyt (%)

- | | |
|--|-----------|
| • Váhový úbytek | 50 |
| • Slabost | 40 |
| • Nechutenství | 30 |
| • Paraneoplastické
příznaky | 15 |
| • Horečka | 10 |

Jackman et al, Lancet 366: 1385-96, 2005

*Skříčková J., Vorlíček J.: Omyly při posuzování osteoartikulárních příznaků.
Vnitřní lékařství 35, 1989, 8, 812-815.*

Dělení karcinomu plic

**SCLC - Small Cell Lung Cancer,
NSCLC - Non-Small Cell Lung Cancer**

	SCLC	NSCLC
% případů rakoviny plic	20 – 25%	75 – 85%
Doba zdvojení buněk	30 dní	100 dní
Základní léčba	Chemoterapie	Operace Radioterapie Chemoterapie

Monnerat, C., Lechevalier, T. Chemotherapy for non-small-cell lung carcinoma, a look at the past decade. Annals of Oncology, 2000, 11, p. 773-776

Malobuněčný karcinom plic

SCLC - Small Cell Lung Cancer

- Uspokojivá reakce na chemoterapii, zejména limitované stádium
- Krátké trvání léčebné odpovědi (medián 6-8 měsíců)
- Rychlá doba zdvojení (doubling time) nádorových buněk – 30 dnů
- Pouhých 5% pacientů s limitovaným onemocněním přežívá více než 2 roky

Boral, AL., Lurch, T. (JR). Chemotherapy of Small – Cell Lung Cancer. 381-403. In: Skarin, AT. (ed). Multimodality Treatment of Lung Cancer. New York: Marcel Dekker, Inc., 2000, p. 381-403.

Prognóza SCLC

Závislá na stádiu onemocnění v době stanovení diagnózy

Limitované onemocnění (LD)

- bez léčby medián přežití 3 měs.
- chemoterapie 12 - 14 měs.
- chemoterapie + RT 14 - 16 měs.

Extenzivní onemocnění (ED)

- bez léčby medián přežití 6 týdnů
- chemoterapie 7,8 měs.

Přežití 2 roky: 5%

Boral, AL., Lunch, T. (JR). Chemotherapy of Small – Cell Lung Cancer. 381-403. In: Skarin, AT. (ed). Multimodality Treatment of Lung Cancer. New York: Marcel Dekker, Inc., 2000, p. 381-403.

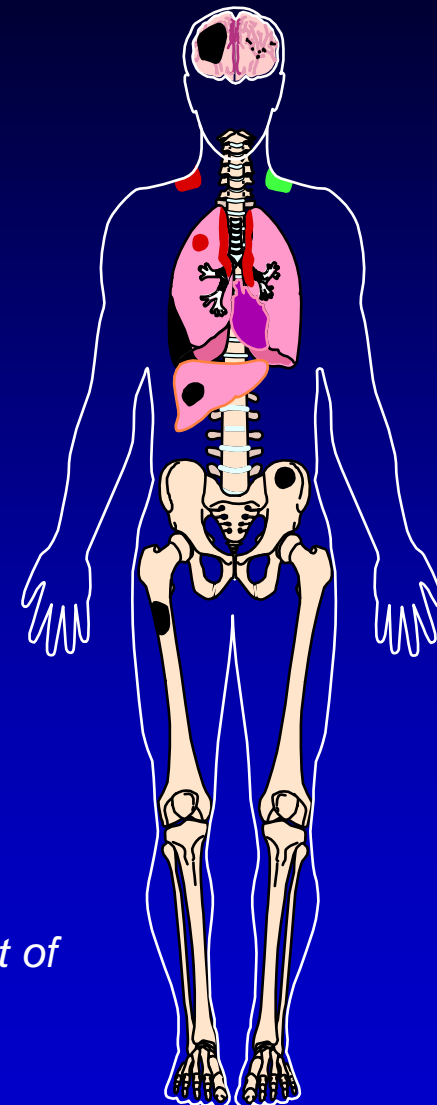
Určení stádia SCLC

■ **Limitované onemocnění (LD)**

postiženy jedna polovina hrudníku,
mediastinum, lymfatické uzliny vč.
možného stejnostranného
pohrudničního výpotku a
stejnostranných nadklíčkových
uzlin

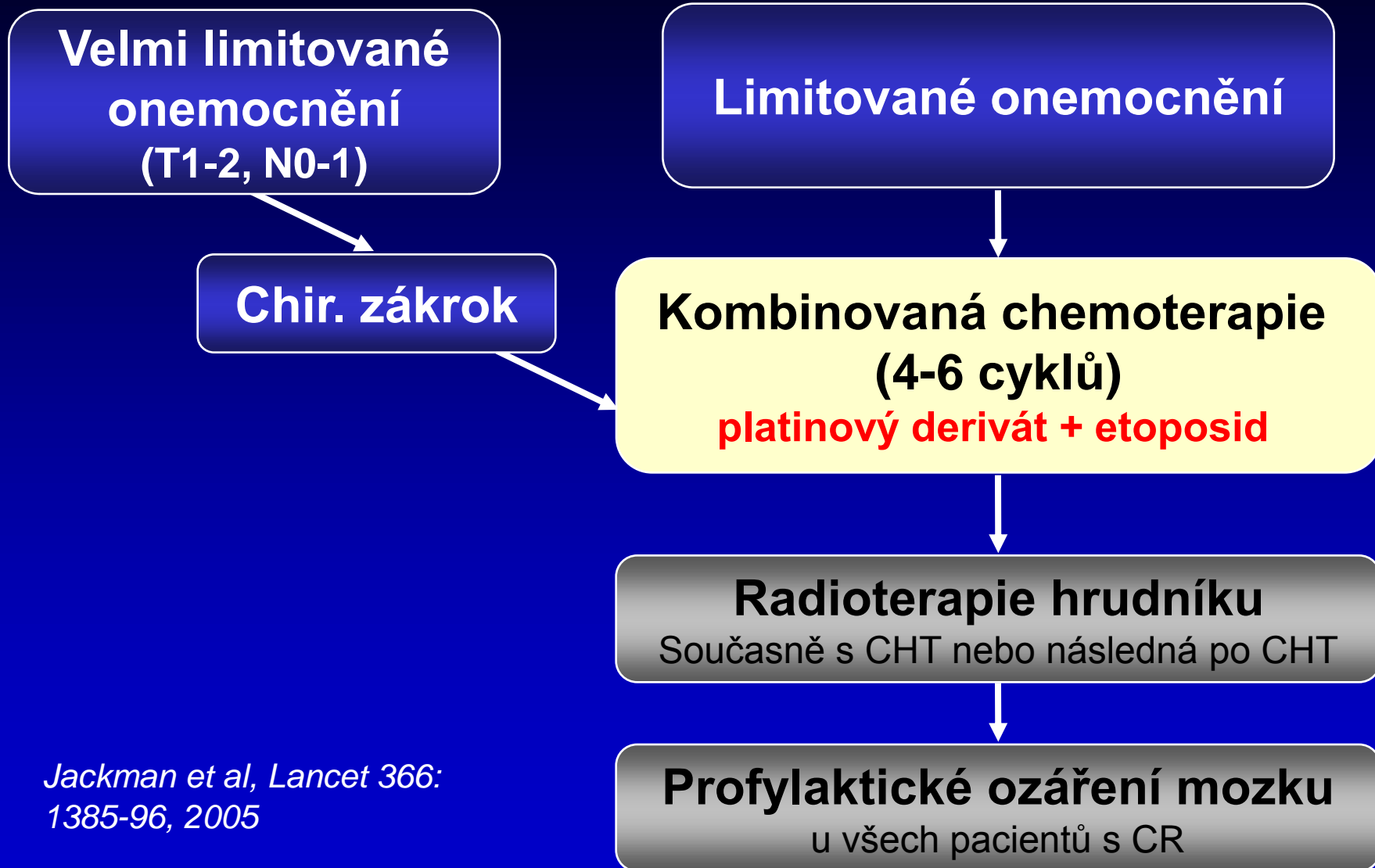
■ **Extenzivní onemocnění (ED)**

postižení protilehlé poloviny hrudníku a
jakéhokoliv jiného orgánu
(metastázy)



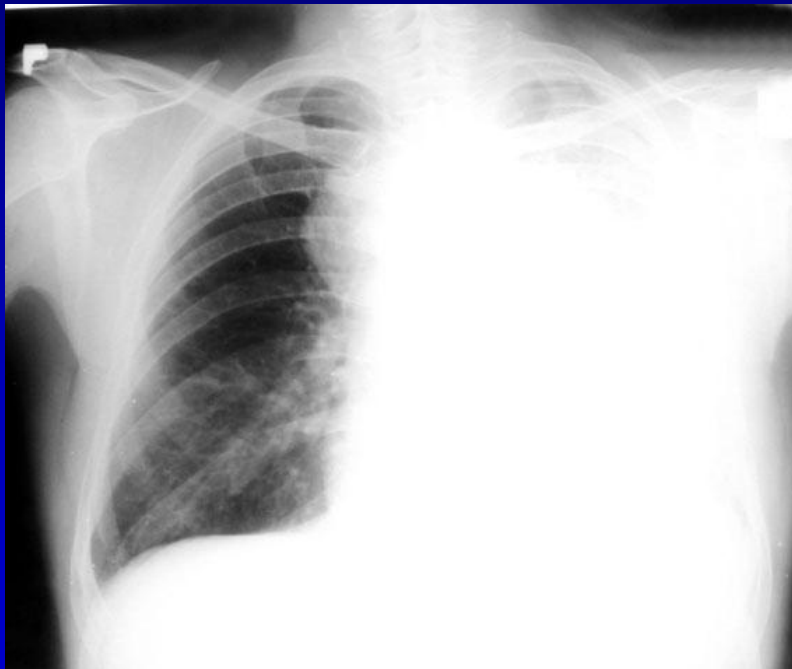
Boral, AL., Lurch, T. (JR). Chemotherapy of Small – Cell Lung Cancer. 381-403. In: SKARIN, AT. (ed). Multimodality Treatment of Lung Cancer. New York: Marcel Dekker, Inc., 2000, p. 381-403.

Algoritmus léčby 1. linie LD SCLC



*Jackman et al, Lancet 366:
1385-96, 2005*

**SCLC levé plíce s postižením mediastina
před léčbou a po léčbě kombinovanou
chemoterapií
ifosfamid + karboplatina + etoposid
a souběžnou radioterapií**



Nemalobuněčný karcinom plic

NSCLC - Non-Small Cell Lung Cancer

- Základní histol. typy
 - Spinocelulární ca
 - Adenokarcinom
 - Velkobuněčný ca
 - Nediferencovaný ca
 - Adenosquamózní ca
 - Sarkomatoidní ca
 - Ca typu slinných žláz
 - Preinvazivní léze
- Méně agresivní než SCLC, doba zdvojení buněk je 100 dnů
- Méně citlivý k chemoterapii a radioterapii

Martins, S.J., Pereira, J.R. Clinical Factors and Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. Am. J. Clin. Oncol., 1999, 22, p. 453-457.

Délka přežití nemocných s NSCLC

Stadium	5ti leté přežití	
	klinické stadium	patologické stadium
I A	61%	67%
I B	38%	57%
II A	34%	55%
II B	24%	39%
III A	13%	23%
III B	5%	-
IV	1%	-
I-IV	10-15%	-

Mountain CF. Revisions in the international system in staging lung cancer, Chest, 1997; 111; 1710-1717

NSCLC

Klinická stádia v době stanovení diagnózy > 50% - IIIB, IV

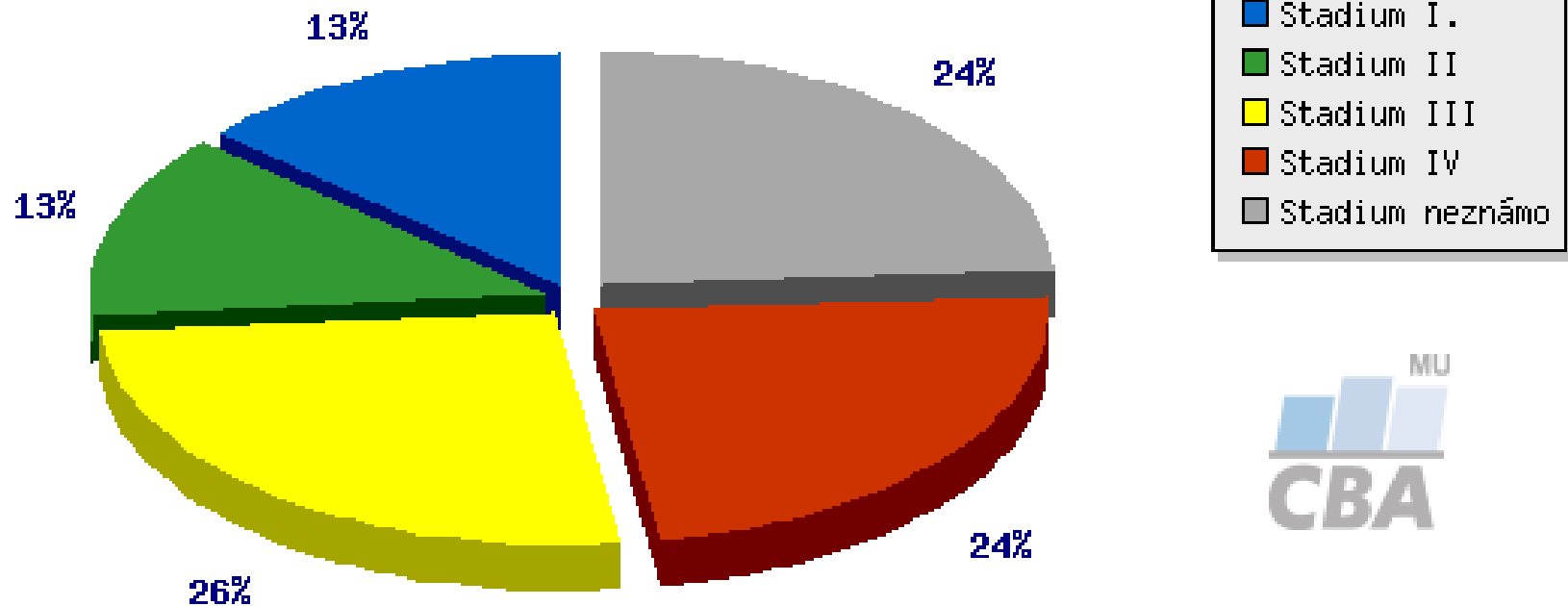
Pass H.I., Mitchel J.B., Johnson D.H., Turrisi A.T.: Lung cancer: Principles and Practise. Lippincot-Raven, Philadelphia 1996, 982 s.

J. Skříčková, S. Špelda, J. Kaplanová: The Limits of Surgical Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. Acta Medica Austriaca, 28, 2001, 2, 43-46

NSCLC v ČR – zastoupení klinických stádií v roce 2003

Zdroj: <http://www.svod.cz> - CBA

C34 - ZN průdušky - bronchu a plíce
zastoupení klinických stádií v procentech



NSCLC

Základní léčebné modality

Chirurgická léčba – st. IA, IB IIA, IIB, IIIA?
5- leté přežití: st. I - 60%-70%, st. II 35%-40%,
st. III A (N2) – 10%-15%

**V době stanovení diagnózy je chirurgická léčba reálná
u 20% - 25%**

V době stanovení diagnózy
- klinické stádium IIIB a IV
- více než u 50% nemocných

Chemoterapie
Radioterapie

*Pass H.I., Mitchel J.B., Johnson D.H., Turrisi A.T.: Lung cancer: Principles and Practise.
Lippincot-Raven, Philadelphia 1996, 982 s.*

NSCLC

Klinické stádium IA, IB, IIA, IIB, (IIIA)

Resekce primárního tumoru

- Minimálně lobektomie
- Klínovitá resekce (segmentektomie) jen v případě, že lobektomie není možná (většinou z důvodu plicních funkcí)

Radioterapie

- Alternativa u inoperabilních pacientů. Dávka by měla činit alespoň 60 Gy

Laskin J.J., Sander A.B.: State of the Art in Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Investigation, 2005, 23:427-442

J. Skříčková, S. Špelda, J. Kaplanová: The Limits of Surgical Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. Acta Medica Austriaca, 28, 2001, 2, 43-46

NSCLC

Klinické stadium IB, IIA, IIB, IIIA

Adjuvantní chemoterapie

Prokázán jednoznačný přínos (2004, 2005)

Cisplatina + vinorelbin, karboplatina + paklitaxel

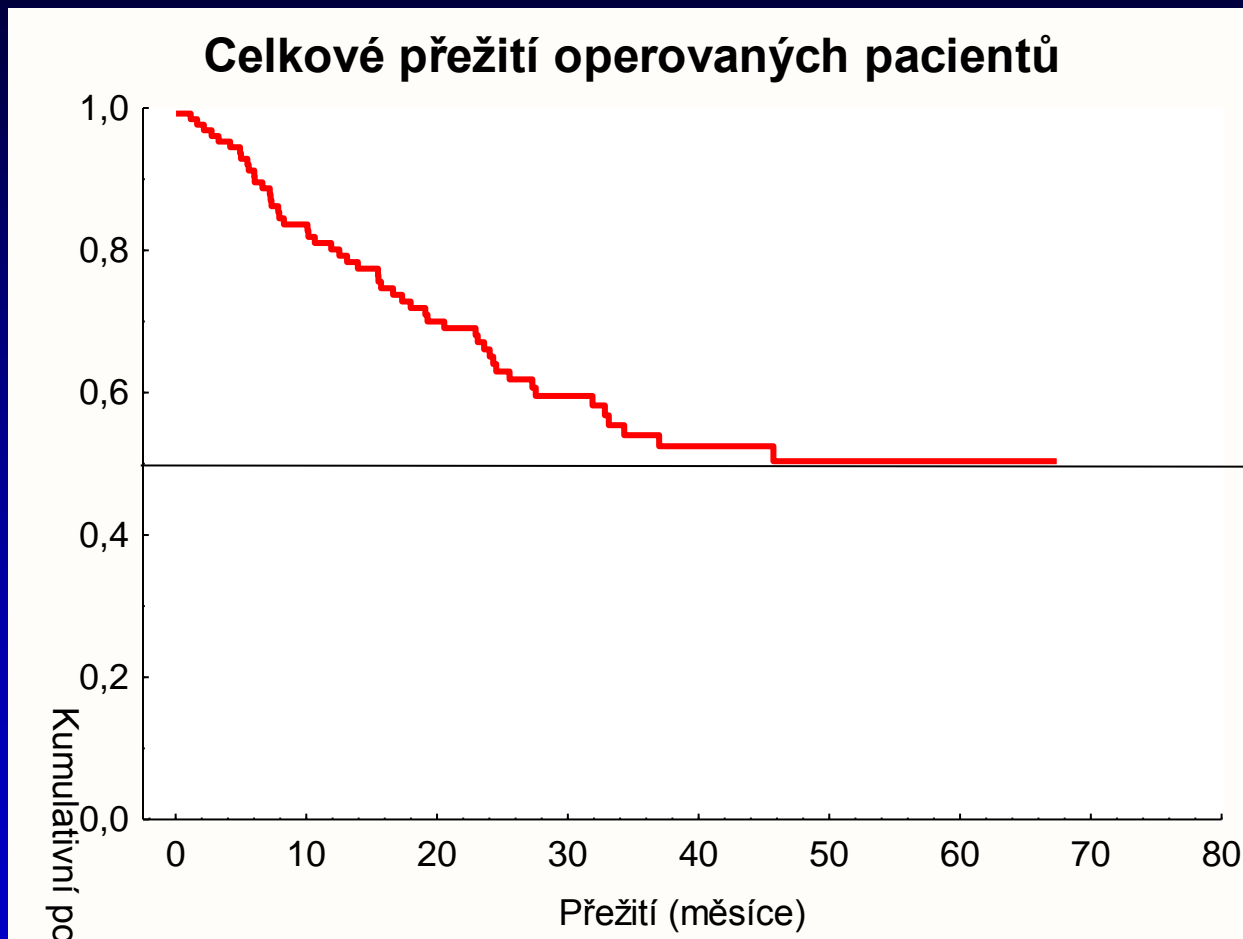
Domont J., Soria J.Ch., and Le Chevalier T: Adjuvant Chemotherapy in Early –Stage Non-Small Cell Lung Cancer. Semin Oncol 2005, 32:279-283
Winton T., Livingston R., Johnson D. et al.: Vinorelbin plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl j. Med 2005, 352: 2589-2597

Adjuvantní radioterapie

Není jednoznačný názor - prokázáno snížení četnosti lokálních recidiv,
neprokázáno prodloužení přežití

Laskin J.J., Sander A.B.: State of the Art in Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Investigation, 2005, 23:427-442

Celkové přežití všech operovaných nemocných



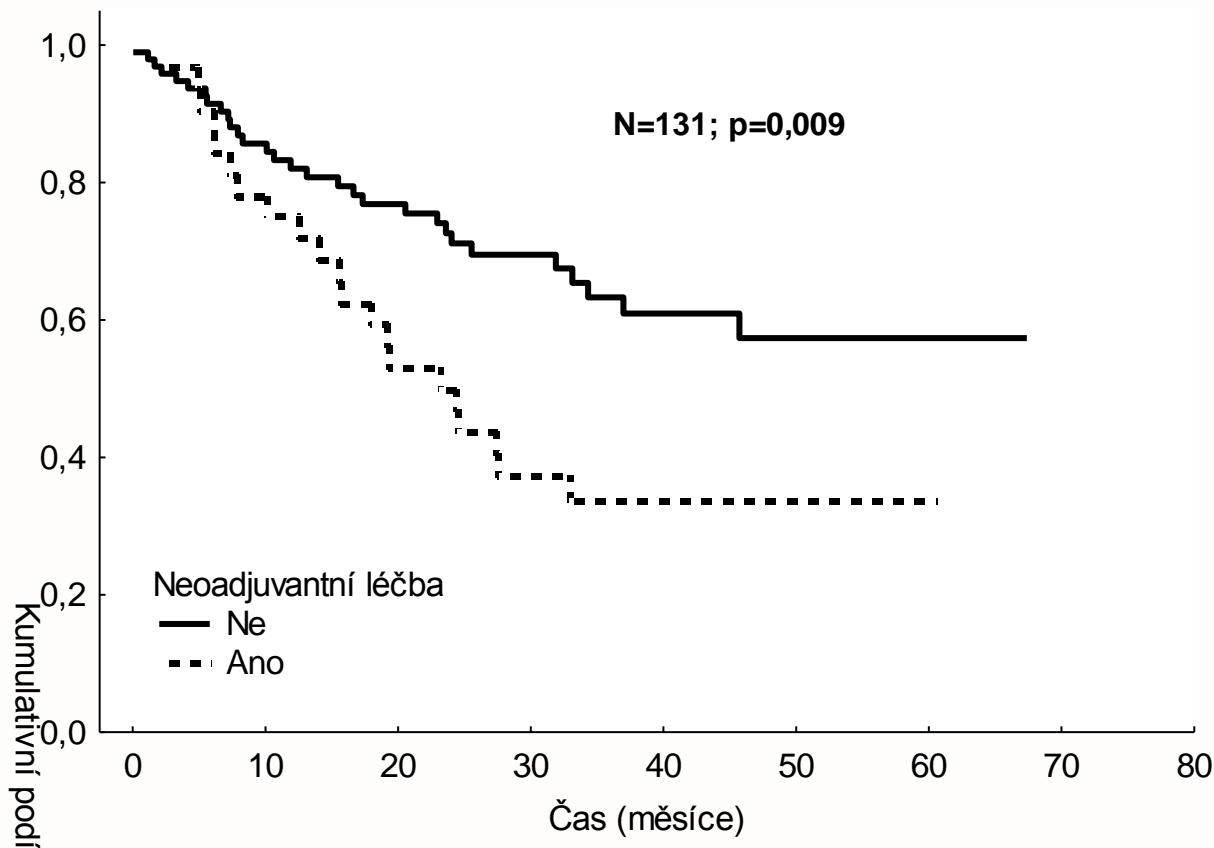
V grafu je zobrazena křivka celkového přežití 131 ze 714 operovaných pacientů. Data byla zpracována standardní Kaplan-Meier analýzou, přežití bylo měřeno od data diagnózy do data úmrtí nebo poslední informace o stavu pacienta (leden 2006).

Mediánu přežití nebylo dosud dosaženo vzhledem k relativně krátkému follow-up sledování pacientů.

J. Skříčková, M. Tomíšková, A Svobodník, J. Kaplanová, B. Kadlec et al.: The 6-year results of surgical treatment in patient with non-small cell lung cancer (NSCLC) and the influence of neoadjuvant treatment. Lung Cancer 52, Suppl. 2, 2006, 28 – 29

Srovnání celkového přežití operovaných s a bez neoadjuvantní léčby

Celkové přežití pacientů podle neoadjuvantní léčby



V grafu je srovnáno celkové přežití 131 operovaných pacientů podle toho, zda byla použita neoadjuvantní léčba

Ve skupině 37 pacientů s neoadjuvantní léčbou byl medián celkového přežití 23,1 měsíce, ve skupině 94 pacientů bez neoadjuvantní léčby nebylo dosud mediánu přežití dosaženo

Rozdíl mezi přežitím obou skupin pacientů byl hodnocen log rank testem a jeho výsledek byl statisticky významný (**P=0,009**)

Lokálně pokročilé onemocnění Stadium IIIB - NSCLC

- **Kombinovaná léčba chemoterapií
a radioterapií**

Kontraindikace chemoterapie

• Špatný klin stav, PS >2, kachexie,
souběžná onemocnění

Radioterapie

Symptomatická léčba

NSCLC

Postavení chemoterapie a radioterapie

- Chemoterapie + radioterapie souběžně – IIIA, IIIB souběžná (konkomitantní, konkurentní)
Léčba dobře tolerována, ambulantně, toxicita malá, především esofagitida, vhodná pro ambulantní
- Chemoterapie s následnou radioterapií – IIIA, IIIB – následná, sekvenční
- Pouze chemoterapie – IIIB, IV (radioterapie paliativní v určitých indikacích – dušnost, bolest...)

Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. J. Clin. Oncol. 2004; 22:330 – 363

Perry, M.C., Herndon, J.E., Eaton, W.L. et al.: Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B study 8083. J. Clin. Oncol. 1998, 16:2466-2467

**NSCLC (spinocelulární) horního laloku pravé plíce
před léčbou a po léčbě kombinovanou
chemoterapií
paclitaxel + karboplatina + etoposid
a souběžnou radioterapií**



Klinické stadium IV (metastázy) NSCLC-

Chemoterapie

- Prokázáno prodloužení přežití (řádově týdny-měsíce) ve srovnání s podpůrnou léčbou
- Prokázáno zlepšení kvality života ve srovnání s podpůrnou léčbou

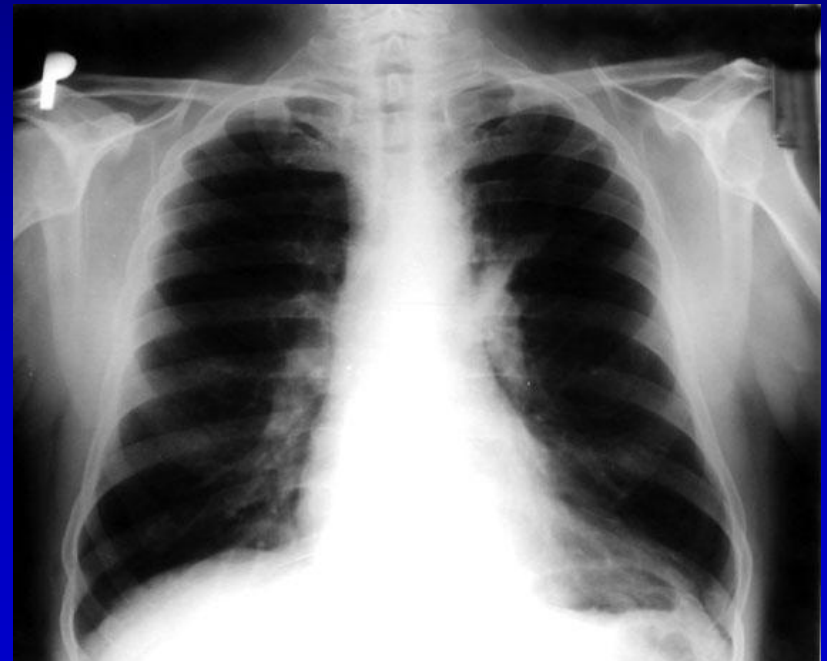
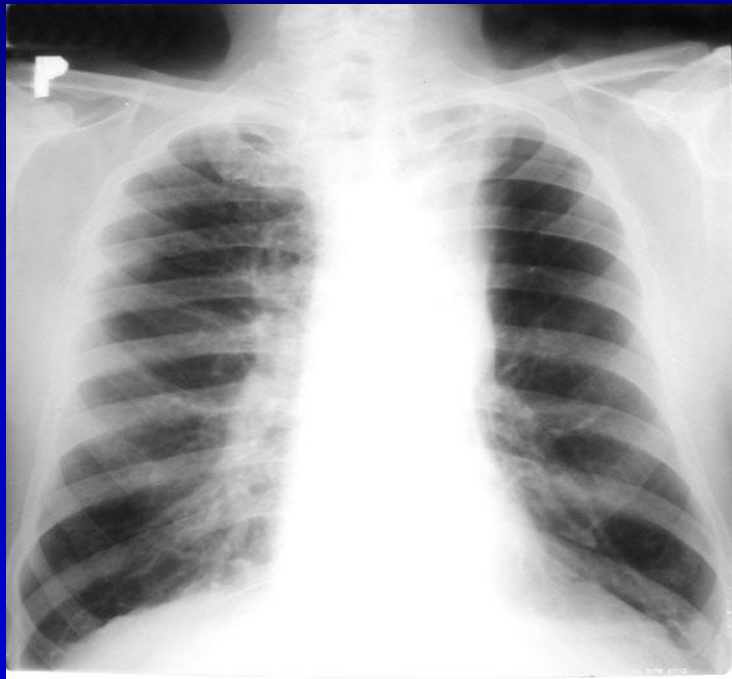
Indikace chemoterapie musí být pečlivě vyhodnocena

- PS 0-1(2), není přítomen závažný váhový úbytek (5-10%)
- Není přítomno jiné závažné přidružené onemocnění
- Adekvátní renální funkce

Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. J. Clin. Oncol.2004; 22:330 – 363

NSCLC (spinocelulární) horního laloku levé plicе

- před léčbou a po léčbě
- kombinovanou chemoterapií
- cisplatina + vinorelbin

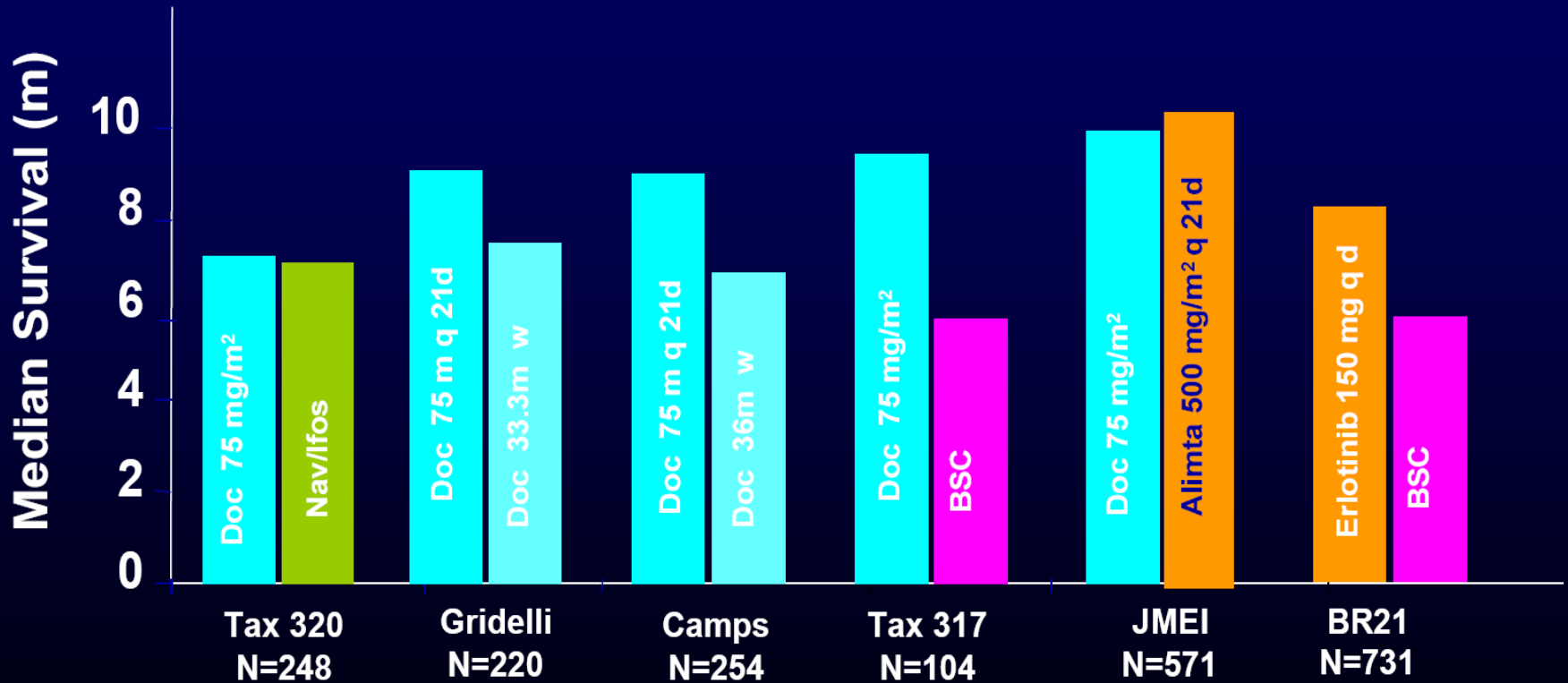


Léčba 2. linie NSCLC

- randomizované studie fáze III

Možné zvažovat u pacientů v dobrém klinickém stavu

docetaxel, pemetrexed, erlotinib



Kumar A., Wakelee H.: Second- and Third-Line Treatments in Non-Small Cell Lung cancer. *Current Treatment Options in Oncology* 2006, 7:37-49

Opravdu pokrok v chemoterapii NSCLC ?

NSCLC – bez léčby

před rokem 1980, medián přežití 6 měsíců, 1-leté přežití 10%

NSCLC – cisplatina

počátek 80. let, medián přežití 7-8 měsíců, 1-leté přežití 20%

NSCLC – etoposid + platinový derivát

**druhá polovina 80. let, medián přežití 8-9, měsíců,
1-leté přežití 30%**

NSCLC – platinový derivát + cytostatikum III. generace

**počátek 90. let, medián přežití 10-12 měsíců,
1- leté přežití 40%-50%**

Je to pokrok?

Skříčková J., Pálková I., Špelda S., Babičková L., Kaplanová J., Kubová O.: Některé aspekty v chemoterapii bronchogenního karcinomu. Vnitřní lékařství 47, 2001, 8, 561-567

Biologická léčba - další možnost léčby NSCLC

- Možnosti konvenční chemoterapie jsou vyčerpány
- Rozvoj molekulární biologie v posledním desetiletí umožnil hlubší poznání regulačních pochodů normálních i maligních buněk
- Kancerogeneze je složitý pochod, který je podmíněn několikanásobnými genetickými změnami buňky

Historie a podstata biologické léčby

- V okamžiku, kdy byly odchylky mezi maligními a normálními buňkami rozpoznány, soustředily se laboratoře na **hledání nových léků, které by ovlivnily pochody uvnitř nádorových buněk**
- Vzniká nová generace léků, které na rozdíl od konvenční cytostatické léčby nezasahují a nepoškozují genetickou informaci buňky, ale **zasahují na několik úrovní níže, v oblasti proteinů s regulačními a signálními účinky**

Historie a podstata biologické léčby

- Léky biologické léčby - všechny léky, jejichž účinek je jiný, než necílené poškození nukleových kyselin
- Monoklonální protilátky (např. cetuximab, bevacizumab...), které jsou namířeny proti některému proteinovému cíli
- Inhibitory s velmi nízkou molekulovou hmotností (erlotinib, gefitinib...), které blokují aktivní centrum některého regulačně důležitého enzymu

Historie a podstata biologické léčby

- Počátkem roku 2002 – připraveno více než 300 látek biologické léčby
- U 1/3 z nich bylo zahájeno klinické zkoušení
- Pouze 15 z nich se dostalo do fáze 3. a jejich výrobci usilují o to, aby byly registrovány a následně kategorizovány

Biologická léčba NSCLC

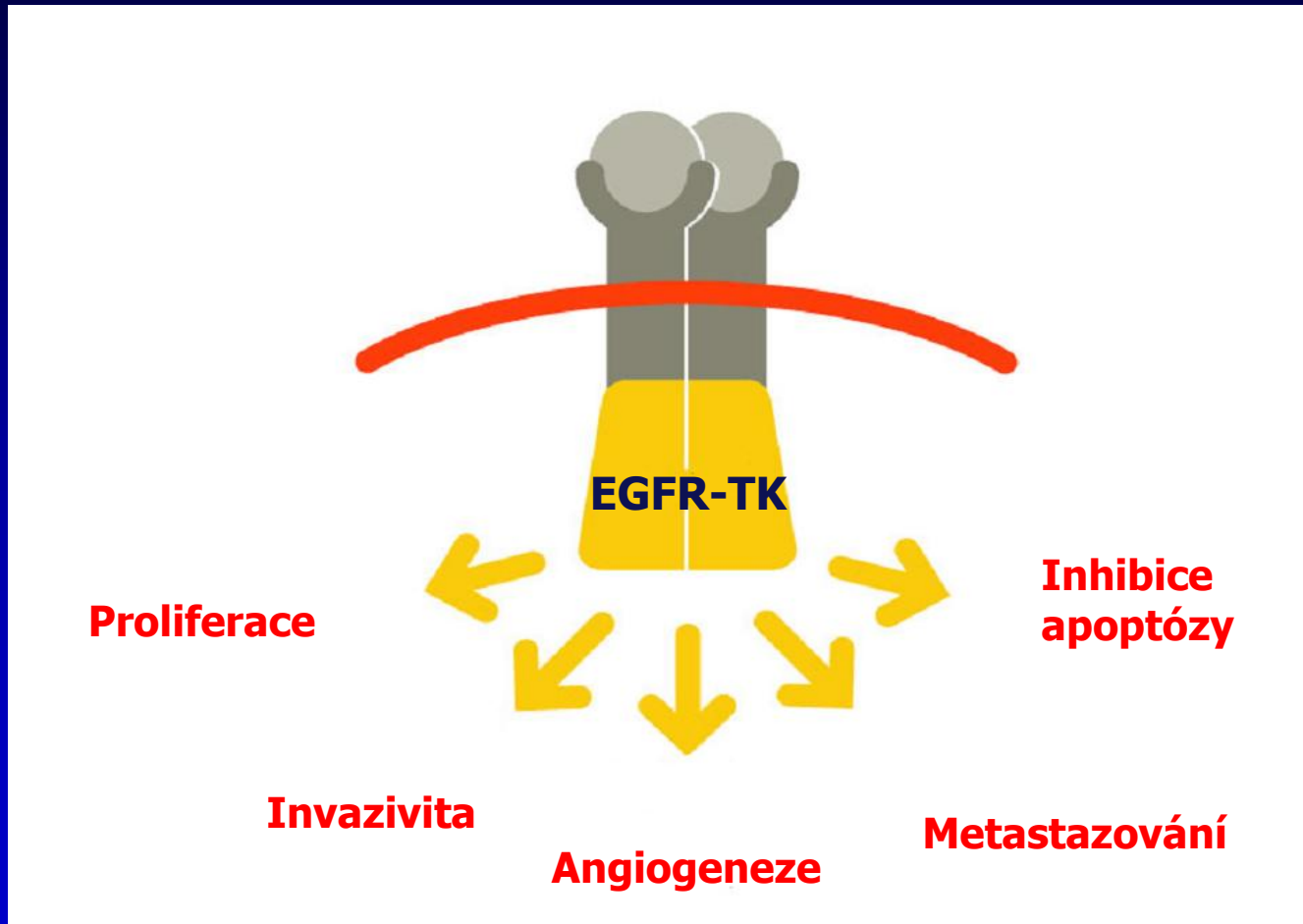
- **Inhibitory** tyrozinkinázové fosforylace v intracelulární části EGFR (receptoru pro epidermální růstový faktor)
- Zatím nejznámější **erlotinib (Tarceva)**, **registrován a kategorizován, II. Linie NSCLC**
- **Gefitinib (Iressa)**

Úloha EGFR

(receptoru pro epidermální růstový faktor)

- **Důležitý pro všechny kritické fáze vzniku a růstu nádorů**
- Zahajuje počáteční proliferaci buněk
- Zahajuje angiogenezi
- Zahajuje migraci buněk
- Zahajuje nádorovou invazi
- Zahajuje metastazování

Výsledkem aktivace signální kaskády EGFR-TK (tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor) je nekontrolovaný růst nádorových buněk



Woodburn JR. Pharmacol Ther. 1999;82:241-250
Ciardiello et al. Clin Cancer Res. 2001;7:1459-1465

Erlotinib v léčbě nemocných s NSCLC

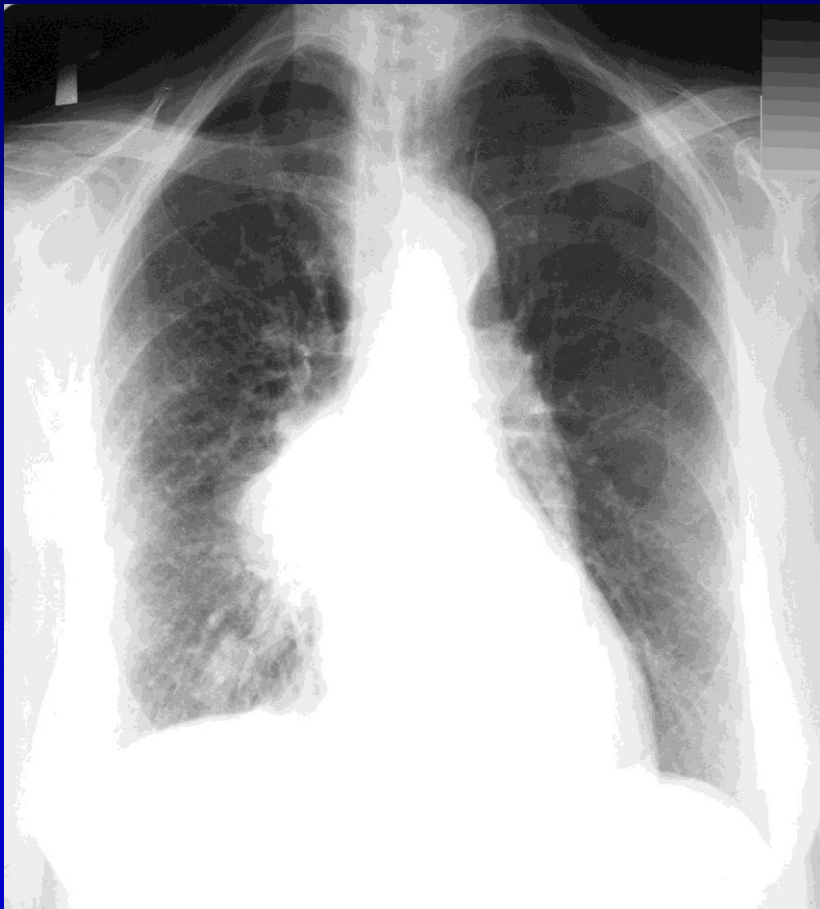
- Je první inhibitor EGFR, u kterého bylo studií fáze III prokázáno, že **ve srovnání s placebem statisticky významně prodlužuje přežití nemocných s NSCLC**
 - **Prodlužuje dobu do progresu onemocnění**
 - **Prodlužuje dobu do zhoršení symptomů**
 - **Je dobře tolerován**

Shepherd F.A., Pereira J.R., Ciuleanu T. et al.: Erlotinib in Previously treated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2005, 353:123-132

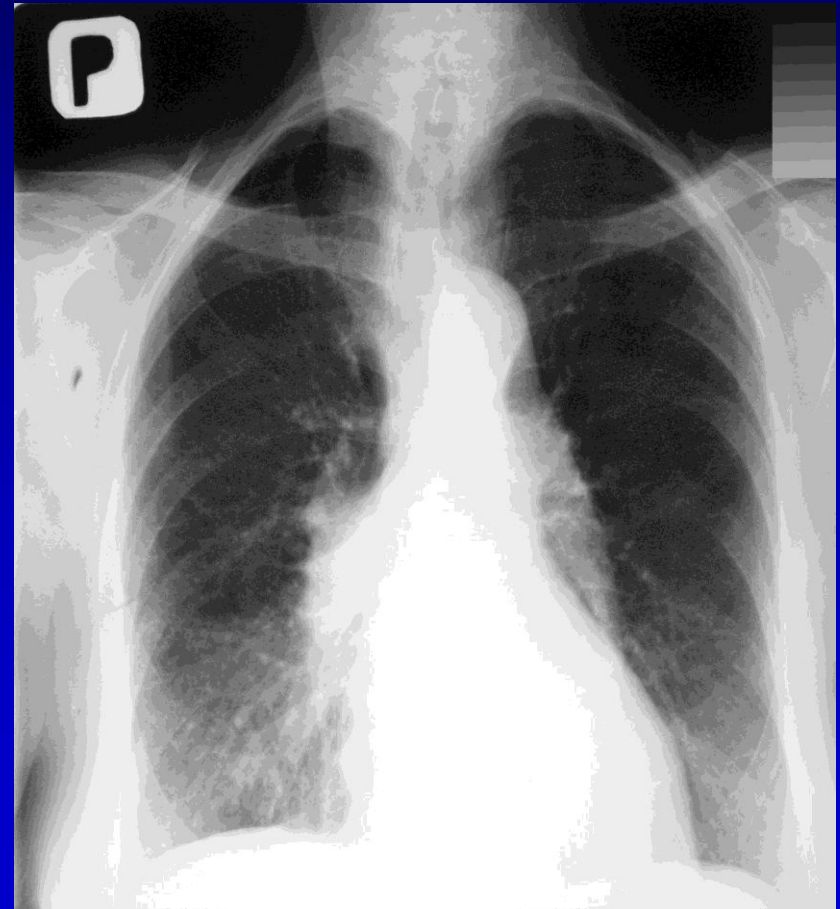
Erlotinib ve 2. linii léčby NSCLC

Žena, 1927, bývalá kuřačka, I.linie, NSCLC T4,N3,M1

Před zahájením léčby (23.11.2005)
dráždivý kašel, námahová dušnost



Po 2 měsících léčby (21.1.2006)
RTG částečná regrese (CT,
bronchoskopie), zmírnění dráždivého
kašle, námahové dušnosti



Gefitinib v léčbě nemocných s NSCLC

- Prokázána účinnost ve 2. a vyšších liniích léčby NSCLC
- Na rozdíl od erlotinibu nebylo prokázáno statisticky významně delší přežití ve srovnání s placebem
- Ženy
- Adenokarcinomy (bronchioloalveolární karcinom)
- Nekuřačky
- Asiatky
- *Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. N Engl J Med 2004; 350: 2129-2139*
- *M. Pešek, J. Skříčková, V. Kolek, P. Zatloukal, L. Petrželka: Clinical experience on EGFR tyrosine kinase inhibitor in non-small cell lung cancer, compassionate programme in Czech republic. Lung Cancer 52, Suppl. 2, 2006, S27 –S29*

Závěry studií s inhibitory EGFR 2004, 2005, 2006

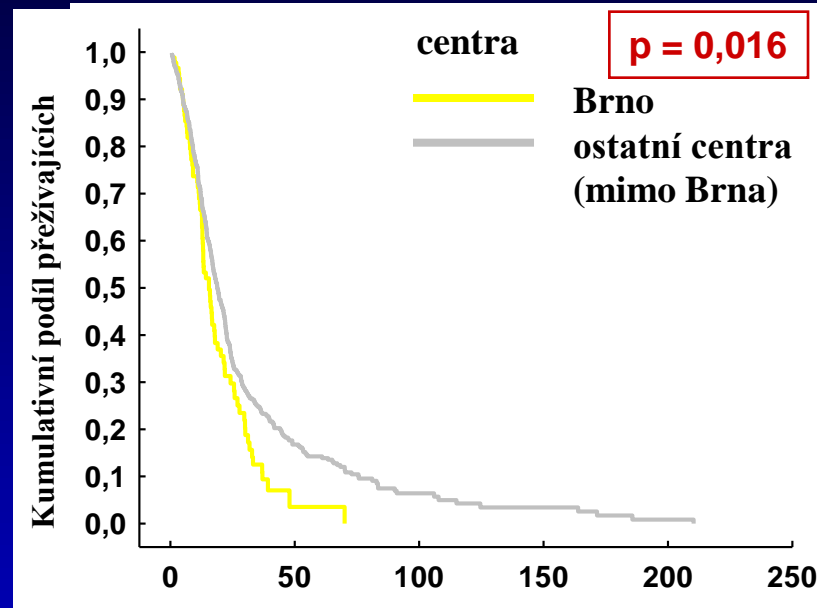
- **2004** - přítomnost mutace v tyrozinkinázové doméně EGFR genu pravděpodobně souvisí s vynikající odpovědí na léčbu gefitinibem
- **2005** - ženy, nekuřačky, bronchioloalveolární karcinom, Asiatky
- **2006** - přesné určení toho, který nemocný bude mít **jednoznačně** profit z léčby gefitinibem není zatím možné, předpokládá další molekulárně genetické studie

Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. N Engl J Med 2004; 350: 2129-2139

M. Pešek, J. Skříčková, V. Kolek, P. Zatloukal, L. Petrželka: Clinical experience on EGFR tyrosine kinase inhibitor in non-small cell lung cancer, compassionate programme in Czech republic. Lung Cancer 52, Suppl. 2, 2006, S27 (ISSN 0169-5002)

Analýza přežití pacientů s NSCLC léčených gefitinibem v ČR

Celkové přežití od diagnózy



		medián přežití
Centrum Brno	(n=90)	15,5 měsíce
Ostatní centra	(n=600)	18,8 měsíce

Gefitinib ve II. linii

Žena, 72 let, adenokarcinom, stádium IV, metastatické postižení obou plic, předchozí chemoterapie gemcitabin + cisplatina

**ZP skiagram hrudníku
před podáním gefitinibu**



**ZP skiagram hrudníku
3 týdny po zahájení léčby
gefitinibem**



Další možnost biologické léčby NSCLC - inhibice angiogeneze

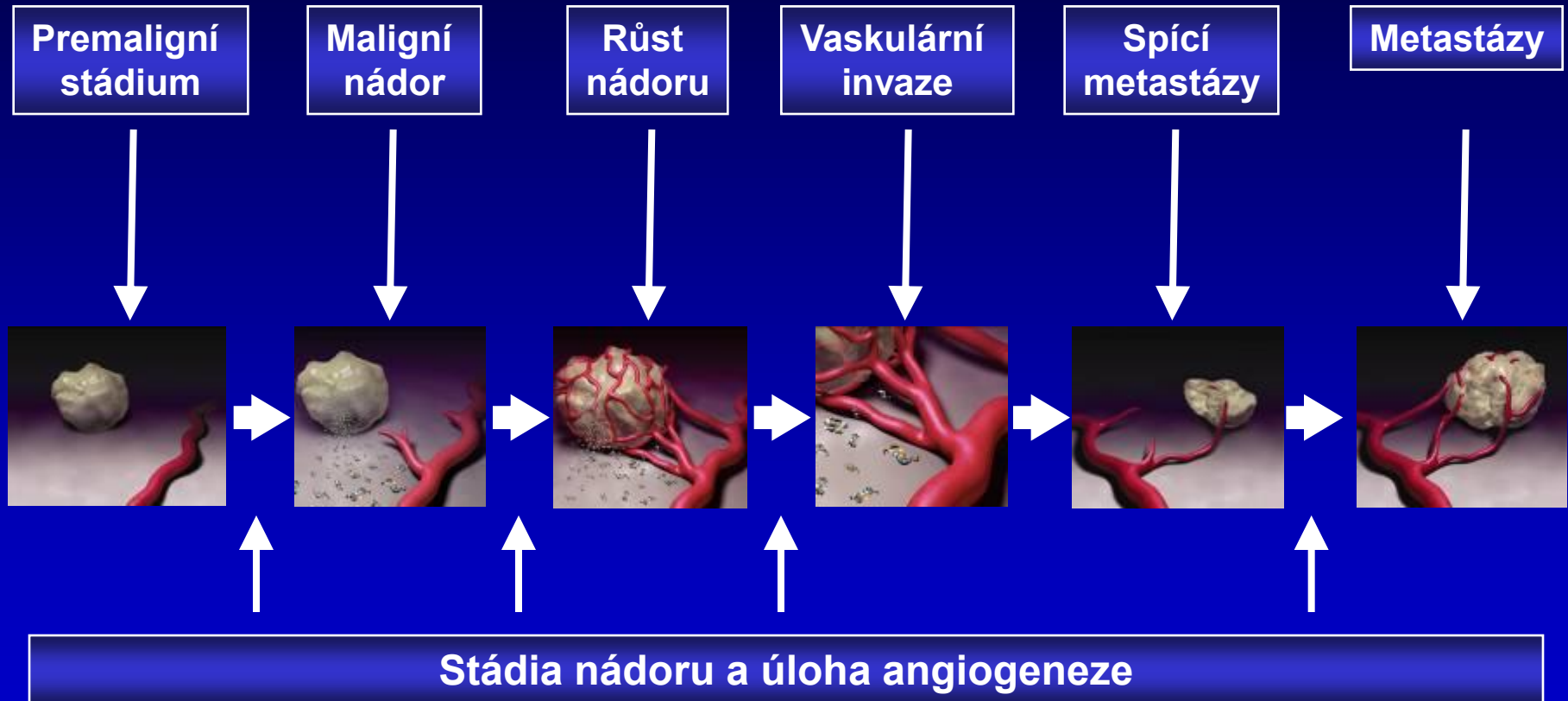
- **Angiogeneze hraje roli při růstu a progresi všech typů solidních nádorů**, nádory nejsou schopny růstu nad 1–2 mm bez novotvorby cév
- Exprese vysokých hladin VEGF (vascular endothelial growth factor) je spojena se špatnou prognózou nemocných s NSCLC

Folkman J. J Natl Cancer Inst 1990;82:4–6; Volm M, et al. Int J Cancer 1997;74:64–8

O'Byrne KJ, et al. Br J Cancer 2000;82:1427–32; Fontanini G, et al. Br J Cancer 2002;86:558–63

Socinski MA. Respir Care Clin N Am 2003;9:207–36

Angiogeneze při vzniku a růstu nádoru a metastáz



Poon RT, et al. J Clin Oncol 2001;19:1207–25

Bevacizumab v léčbě NSCLC

- Bevacizumab při přidání k chemoterapii (paklitaxel + karboplatina) **prodlužuje přežití nemocných s nedlaždicobuněčným NSCLC**
- Bevacizumab **zvyšuje četnost odpovědí a prodlužuje přežití bez progresu**
- Bevacizumab je spojen s malým zvýšením četnosti závažného krvácení, včetně hemoptýzy

*Folkman J. J Natl Cancer Inst 1990;82:4–6; Volm M, et al. Int J Cancer 1997;74:64–8
O’Byrne KJ, et al. Br J Cancer 2000;82:1427–32; Fontanini G, et al. Br J Cancer
2002;86:558–63
Socinski MA. Respir Care Clin N Am 2003;9:207–36*

Karcinom plic - nemedikamentózní léčebné postupy (převážně)

- **Endobronchiální léčba** – brachyterapie, laser, elektrokauter, stenty
- **Radiofrekvenční termoablace** – tepelná energie dodávaná radiofrekvenčním generátorem prostřednictvím jehly, bezpečná pro léčbu periferně uložených nádorů menších než 4 centimetry, nutné randomizované studie
- **Vývoj chirurgických technik**
- **Fotodynamická léčba** – výzkumná problematika

Prognostické faktory úspěšnosti onkologické léčby bronchogenního karcinomu

Stádium onemocnění, PS, váhový úbytek, přítomnost paraneoplastických příznaků, imunitní stav organismu, klinická a sociodemografická charakteristika

Subjektivní zlepšení při léčbě do 2 měsíců

Léčebná odpověď po

2 cyklech léčby

Farmakoeconomická rozvaha

Přání pravdivě informovaného nemocného

Prognóza nemocných s bronchogenním karcinomem

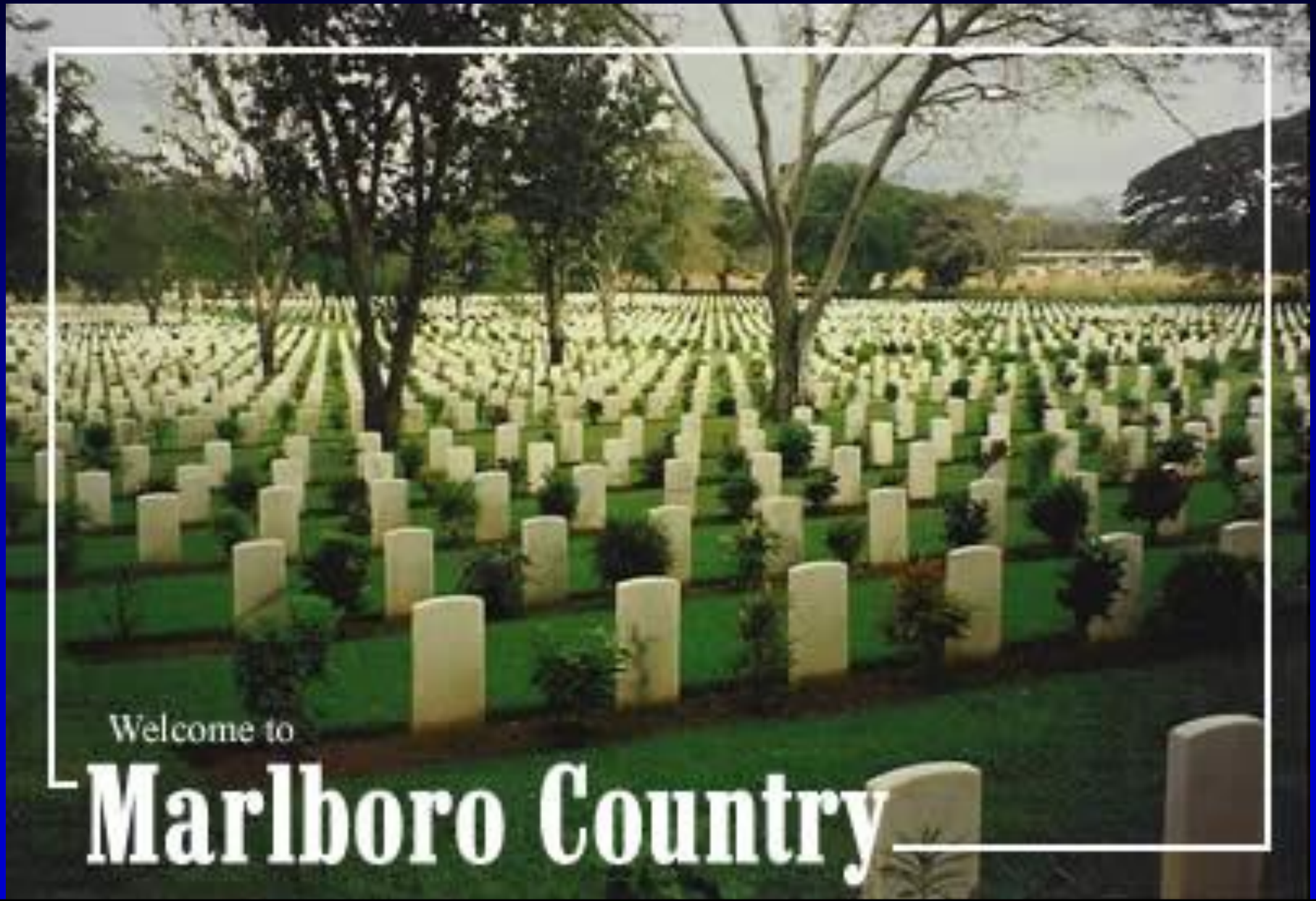
- NSCLC – 5-leté přežití do 10%
- SCLC – 5-leté přežití do 5%

PŘEDEVŠÍM PREVENCE!

Podmínky pro další pokroky v léčbě karcinomu plic

- **Mezioborová spolupráce v diagnostice i léčbě a výzkumu**
(onkologie-pneumologie, zobrazovací metody, bronchologické metody, patologická anatomie, molekulární genetika, chirurgie, radioterapie, anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicína, všechny interní obory, mikrobiologie, psychiatrie a psychologie, preklinické obory....)
- **Včasná diagnostika**
- **Poznání prediktivních faktorů**
- **Nové léčebné postupy – farmakologické i nefarmakologické**

Nikdy nezačít kouřit = nejlepší prevence



Welcome to

Marlboro Country



Děkuji za pozornost