

# Doporučené diagnostické a léčebné postupy u NSCLC stadia III

**Gabriela Krákorová**

Klinika pneumologie a ftizeologie FN Plzeň

Stadium III nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) má nízké 5leté přežití (méně než 30 %). Abychom měli reálnou šanci zlepšit přežití nemocných, je nutné dodržet kvalitní staging a použít kvalitní léčbu. V rámci stagingu je důležité přesně určit postižení regionálních mízních uzlin a vyloučit generalizaci. Pro staging regionálních uzlin je doporučeno použití PET/CT trupu (pozitronové emisní tomografie/výpočetní tomografie). Pozitivní nálezy, měnící stadium, je doporučeno biopticky verifikovat. Indikace léčby je vždy přísně individuální, ideálně v rámci multidisciplinárních týmů; používáme léčbu multimodální, s využitím více léčebných metod (chemoterapie, radioterapie, operace). Nadějným příslibem do budoucna je pro nemocné se stadiem III imunoterapie.

**Klíčová slova:** stadium III, NSCLC, FNAB, EBUS, EUS, imunoterapie.

## Diagnostic and therapeutic guidelines for stage III non-small-cell lung cancer

Stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) has a low 5-year survival rate (less than 30%). In order to have a real chance of improving patient survival, both staging and treatment must be of appropriate quality. During staging, it is important to precisely determine regional lymph node involvement and rule out generalization. PET/CT (positron emission tomography/computed tomography) of the torso is recommended to be used for regional lymph node staging. Positive findings that alter the stage are to be confirmed bioptically. Treatment is always indicated strictly individually, ideally within multidisciplinary teams; it is multimodal, using multiple therapeutic methods (chemotherapy, radiotherapy, surgery). For stage III patients, immunotherapy is a promising approach for the future.

**Key words:** stage III, NSCLC, multimodal, FNAB, EBUS, EUS, immunotherapy.

Stadium III NSCLC představuje velmi heterogenní skupinu nemocných. Na jedné straně máme tumory větších rozměrů (či menších, se satelitními uzly ve stejném laloku), s postižením pouze hilových uzlin, kdy jsou nemocní primárně kandidáty resekčního výkonu, s následnou adjuvantní léčbou (T3 N1). Dále nemocné marginálně resekabilní, s rizikem lokálního relapsu (jednoetážové non-bulky N2) či neradikálního výkonu (centrálně lokalizované tumory, T4 N0), kde indukční chemo/chemoradio/terapie může napomoci k léčebnému úspěchu (jak zmenšení T, tak down-stagingu N), s možností následné radikální resekce. A v neposlední řadě nemocné s primárně

neresekeabilními, IIIB tumory (T4 s prorůstáním do mediastina, N3 s postižením druhostranných mediastinálních či nadklíčkových uzlin, bulky N2, víceetážové N2).

Stadium III zahrnuje takové nemocné, u kterých léčba pouze jednou léčebnou modalitou nevede k významnějšímu prodloužení přežití. Vždy u těchto nemocných zvažujeme léčbu multimodalitní (s použitím kombinací chemoterapie, radioterapie a chirurgie). V článku uvedená diagnostická a léčebná doporučení vycházejí především z guidelines NCCN a ESMO (1, 2).

Nicméně i při využití nejlepší volby diagnostiky a léčby představuje šance na 5leté přežití

výrazně méně než 30 % (7–24 %). Vzhledem k heterogenitě nemocných, navíc s ohledem na posun stadií mezi současnou a předchozí TNM klasifikací, zavedením PET/CT do diagnostiky, je limitovaná i interpretace výsledků klinických studií (2). Návrh léčebného postupu by měl vždy probíhat individuálně u daného nemocného, ideálně v rámci multidisciplinárních týmů. V týmu by měl být zastoupen minimálně pneumoonkolog, pneumolog, chirurg a radiační onkolog.

Abychom zlepšili přežití u stadia III NSCLC, v rámci svých pracovišť, i v celosvětovém měřítku, musíme vylepšit diagnostický i terapeutický postup – viz tabulka 1.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Gabriela Krákorová, Ph.D., krakorova@fnplzen.cz

Klinika pneumologie a ftizeologie FN Plzeň, dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(1): 11–14

Článek přijat redakcí: 4. 12. 2015

Článek přijat k publikaci: 7. 1. 2016

**Tab. 1.** Optimální výsledky léčby stadia III vyžadují

■ Kvalitní diagnostiku
■ Kvalitní plán léčby (v rámci multidisciplinárního týmu)
■ Kvalitní lokální léčbu (operace, radioterapie)
■ Kvalitní chemoterapii (indukční, adjuvantní či konkomitanti)
■ Přidat udržovací (= konsolidační) léčbu?
■ Přidat imunoterapii?

**Tab. 2.** Invazivní mediastinální staging – senzitivita/negativní prediktivní hodnota

Invazivní mediastinální staging	(Senzitivita) negativní prediktivní hodnota
Mediastinoskopie	78 % / 91 %
Video MS	89 % / falešně negativní 8 %
Konvenční TBNA	74 % / 77 %
EBUS	89 % / 91 %
EUS	89 % / 86 %
EBUS/EUS	91 %

**Tab. 3.** Plán léčby – multidisciplinární tým – posouzení resekability

■ Resekabilní
■ Potenciálně resekabilní – s rizikem neradikální resekce či lokálního relapsu:
▪ N2 jednoetážové
▪ Vybrané T4N0
■ Neresekabilní III:
▪ IIIA bulky či více etáží
▪ IIIB

## Kvalitní diagnostika

Kvalitní diagnostika je představována precizním zhodnocením rozsahu tumoru (T), regionálních uzlin (N) a vyloučením metastatického postižení (M). Postižení uzlin, které ovlivňuje staging (N2?, N3?) i izolované metastatické postižení, by mělo být potvrzeno biopsií tkáně. Je zřejmé, že úplný staging zlepšuje výsledky léčby (2). V rámci mediastinálního stagingu máme k dispozici jak staging neinvazivní, pomocí zobrazovacích metod (výpočetní tomografie – CT, pozitronová emisní tomografie plus výpočetní tomografie – PET/CT), tak invazivní, a to buď nechirurgický – transbronchiální punkce uzlin tenkou jehlou – FNAB, endoskopická bronchiální ultrasonografie – EBUS (viz obrázek 1), endoskopická jícnová ultrasonografie – EUS, anebo chirurgický – videoasistovaná mediastinoskopie – VAMS, či videoasistovaná torakoskopie – VATS. Volba EBUS a EUS, stejně jako VAMS a VATS vyplývá z lokalizace postižených uzlin. EBUS umožní punktovat uzliny 1, 2, 4, 7, 10, 11 a 12, EUS pak 2, 4, 5, 7, 8 a 9 (2, 4R a 5 – variabilně).

Zásadní význam má fakt, že pouhé CT hrudníku nemá dostatečnou váhu pro zhodnocení mediastinálních uzlin – medián senzitivity je 55 %, medián specifity 81 %. Naopak PET/CT

trupu má medián senzitivity okolo 80 %. Pokud se podle PET/CT jako pozitivní hodnotí uzliny větší než 7 mm, se SUV 18F-FDG více než 2,5 (SUV = standardized uptake value = semikvantitativní ukazatel utilizace, 18F-FDG = 18fluor-fluorodeoxyglukózy), dosahuje medián senzitivity 80 % a medián specifity 88 % (3). I při negativních uzlinách na CT, prokazuje mediastinoskopie, stejně jako kombinace EUS/EBUS (4, 5) často pozitivní nález v mediastinálních uzlinách. Tento pozitivní nález bývá doložen dokonce i v PET negativních uzlinách, a to v 9–11 % (6).

Pokud je přítomna periferní léze do 3 cm, bez postižení uzlin dle CT, a nemocný je zvažován k resekčnímu výkonu, není podle NCCN guidelines potřeba s ohledem na nízkou výtežnost, cenu a časovou prodlevu doplňovat PET/CT. ESMO guidelines provedení PET/CT nevylučují. N1 postižení naopak dle obou guidelines opravňuje k provedení PET/CT, k vyloučení N2 (event. N3) a metastatického postižení. Pokud jsou pozitivní uzliny N2, N3 dle PET/CT, je indikován invazivní staging k jejich verifikaci. Primární volbou mediastinálního stagingu jsou, ve většině případů, metody nechirurgické. Jak je uvedeno v tabulce 2, kombinace EBUS/EUS má srovnatelnou senzitivitu s videomediastinoskopií (7). U vybraných centrálních tumorů T4, kde se zvažuje operační výkon, je vždy doporučován invazivní chirurgický staging, i při negativních mediastinálních uzlinách na CT či PET a tudíž se vstupní PET/CT nedoporučuje. Dosažení negativní resekční linie (R0) u těchto selektovaných T4 je vždy otázkou, kterou je nutné pečlivě zvažovat, a proto je nutné iniciálně rovněž jednoznačně vyloučit uzlinové postižení.

Klasifikace postižení mediastinálních uzlin u stadia IIIA podle Robinsona (IIIA1-IIIA4) (8) se na většině pracovišť neužívá. Z praktického hlediska je pro volbu terapeutického postupu daleko zásadnější prosté určení toho, zda se jedná o jednoetážové postižení uzlin (tedy marginálně resekabilní), nebo víceetážové či bulky (tedy neresekabilní). Pokud máme dle PET/CT obraz postižení druhostranných uzlin (N3), vždy začínáme EBUS/EUS s punkcí této uzliny a pokud je pozitivní, již s další verifikací nemusíme pokračovat. Tato pozitivní uzlina nám ovlivňuje staging, a další uzlinové etáže již nikoliv.

U nemocných s radikálním léčebným záměrem stadia III je doporučováno v rámci stagingu provést magnetickou rezonanci (MR) mozku,

k vyloučení asymptomatických metastáz – dle NCCN síla doporučení 2A, dle ESMO – 3B.

## Plán léčby

Jak bylo uvedeno výše, plánování léčby probíhá v rámci multidisciplinárního týmu. Primární úlohou týmu je určit, zda je nemocnění resekabilní, potenciálně (marginálně) resekabilní, či neresekabilní (viz tabulka 3). Neméně důležitou rolí týmu je posoudit vhodnost nemocného ke zvolené léčebné modalitě. Nemocní mají často komorbiditu spojené s kuřáctvím, zejména kardiopulmonální, které mohou bránit v kurativním léčebném záměru. Zásadní je tedy m.j. zhodnocení plicních funkcí (9). Důležité je brát v potaz i preference nemocného s ohledem na volenou léčebnou modalitu. Jinak vnímané může například být akceptovatelné operační riziko z pohledu lékaře, a zcela odlišné z pohledu nemocného. Pro některého nemocného bude přijatelné i 50 % riziko selhání vitálních funkcí, pro jiného naopak nebude přijatelné ani 10 %.

Léčba by měla ideálně probíhat v zařízeních o vysokých objemech péče. Je známo, že s vysokým objemem pacientů a kontrolou kvality jdou ruku v ruce i lepší výsledky léčby.

## Lokální léčba

Lokální léčba (operace, radioterapie) probíhá podle sekvence, stanovené plánem léčby, který se samozřejmě upravuje podle výsledků následných vyšetření (v rámci restagingu atp.). Kvalita lokální léčby odvisí od zkušenosti daného odborníka a proto mohou být ve výsledcích značné interinstitucionální rozdíly. Standardem rozsahu operačního výkonu je lobektomie; pneumonektomie je spojená s vyšší pooperační mortalitou. Proto je snaha se pneumonektomii vyhnout, pokud je to možné, parenchym šetřící operací (například sleeve resekce atp.). Zkušený chirurg je schopen provádět i extenzivní operace, zahrnující kromě zmíněné sleeve resekce i resekce invadovaných struktur v hrudníku (trachey, horní duté žíly, obratle, perikardu atp.).

Standardem radioterapie je ozáření tumoru a postižených uzlin 60–66 Gray. Radiační onkolog-expert je schopen precizně zvolit cílený objem, posoudit poměr efektivity a toxicity – na jedné straně zvýšení dávky v cílovém objemu může způsobit předávkování se zvýšením počtu

**Obr. 1.** Vizualizace punktované uzliny pomocí EBUS (podle 22)



komplikací a na druhé straně poddávkování vede ke snížení kontroly nádoru a snížení šance na vyléčení.

Zásadní je kooperace mezi jednotlivými odborníky, kteří se na léčbě podílejí. Je nepřípustné, aby u nemocného bez závažnějších komorbidit a s dobrým stavem výkonnosti neproběhla plánovaná konkomitantní chemoradioterapie proto, že vážné organizace načasování léčby chemoterapie a souběžné radioterapie. Stejně tak je důležitá časová návaznost operace na indukční chemoterapie, či naopak adjuvantní chemoterapie u tumorů s patologicky pozitivními N1 či preoperačně neočekávanými, pozitivními N2.

## Chemoterapie (indukční, adjuvantní či konkomitantní?)

Chemoterapie v léčbě rakoviny plic obecně již dosáhla svého plató, a proto nelze očekávat další zásadní posun od dosavadních standardů. Cílem neoadjuvantní chemoterapie je dosažení kurativní resekce a zlepšení kurativního efektu léčbou časných nedetekovatelných mikrometastáz. Adjuvantní chemoterapie po kompletní resekci má rovněž za cíl likvidaci potenciálních mikrometastáz a tím zvýšení podílu vyléčených nemocných.

Pro neadjuvantní (indukční) léčbu jednoznačně volíme režimy s cisplatinou. Stejně tak byl benefit platinového dubletu s cisplatinou prokázán v rámci adjuvantní pooperační léčby (LACE-metaanalýza) (10). Adjuvanci podáváme u všech nemocných stadia III, včetně preope-

račně neočekávaných pN2 (mikro-/ nebo makro – Robinson IIIA1 /2); své místo má samozřejmě adjuvantní chemoterapie i u nižších stadií, od stadia IB (při velikosti tumoru nad 4 cm).

V rámci konkomitantní chemoradioterapie mají pozitivní data kombinace s cisplatinou (etoposid/cisplatina, vinorelbin/cisplatina), u nemocných s kontraindikací k cisplatině lze použít i schéma s karboplatinou (paclitaxel/karboplatina). Nicméně, monoterapie cisplatinou má svá pozitivní data v konkomitantním režimu, kdežto u karboplatiny toto doloženo nebylo. Příznivá jsou data, která zkoumala v rámci konkomitance použití kombinace pemetrexed/cisplatina. Studie Proclaim s kombinací pemetrexed/cisplatina sice nedoložila efekt konsolidační léčby pemetrexedem po ukončení ozáření (viz dále Udržovací léčba), ale prokázala srovnatelný efekt v rámci konkomitance vůči kombinaci etoposid/cisplatina, doložila vyšší procento dodržených dávek a příznivý profil toxicity (11, 12).

## Udržovací léčba

Udržovací léčba pemetrexedem (13) či bevacizumabem (14) má i u lokálně pokročilých onemocnění (nejen u metastazujících) své opodstatnění a to u nemocných, kteří nemohou být po chemoterapii indikováni k lokální léčbě (radioterapie, operace).

Po dokončení léčebného plánu, s použitím chemoradioterapie, navzdory příznivým léčebným výsledkům není dosahováno dlouhodobě vysoké lokální a hlavně systémové kontroly onemocnění. Při použití konsolidační chemoterapie nebyl však prokázán efekt (12, 15, 16). Předpokládalo se, že by mohla přinést benefit konsolidační léčba TKI. Tato očekávání však udržovací (konsolidační) léčba EGFR-tyrozinkinázovými inhibitory nesplnila. Po konkomitantní chemoradioterapii nebyl doložen efekt ani konsolidační léčby EGFR TKI (17).

Podobně dopadly TKI i po operaci. Negativní výsledky přinesla studie s gefitinibem po operaci, jak v celé populaci nemocných, tak i v podskupině EGFR + (18) a studie RADIANT s erlotinibem u EGFR mutovaných nemocných, po radikální operaci (19).

## Imunoterapie

Adjuvantní chemoterapie je pro nemocné toxická, ne všichni nemocní jsou únosní jejího podání a rozhodně ne všichni ji zvládnou

absolvovat v plném rozsahu. Alternativou adjuvantní chemoterapie by mohla být výhledově imunoterapie. Její použití by bylo výhodné zejména tehdy, pokud není nemocný únosný podání chemoterapie. Výsledky pooperační imunoterapie protinádorovou MAGE-A3 vakcínou, u radikálně resektovaných nemocných patologického stadia Ib, II a IIIA, přinesly další zklamání pro vývoj vakcín. Studie MAGRIT byla robustní studií, skrýjící téměř 13 500 nemocných, kde 1/3 nemocných měla pozitivitu MAGE antigenu ve svém tumoru. Do studie vstoupilo nakonec 2 272 nemocných. MAGE-A3 vakcína nepřinesla benefit prodloužení intervalu bez progresu ve srovnání s placebem ani ve skupině všech nemocných, ani ve skupině nemocných bez adjuvantní chemoterapie (20).

Otázkou je i využití imunoterapie jako konsolidační léčby po chemoradioterapii. Negativní výsledky v tomto ohledu přinesla studie s tecemotidem, anti-MUC1, monoklonální protilátkou, podávanou po sekvenční či konkomitantní chemoradioterapii. První publikovaná data studie START s tecemotidem, jakkoliv nevyšla pro celou populaci nemocných, vypadala nadějně pro skupinu s konkomitancí (21). Nicméně, na základě dat z další studie již MERCK ohlásil pozastavení vývoje tecemotidu jako monoterapie u NSCLC.

Očekávají se naopak v této indikaci výsledky studií s jinými monoklonálními protilátkami, jako jsou anti-PDL1 (MEDI4736) a anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab).

## Závěr

Nemalobuněčný karcinom plic, stadia III, je pro lékaře výzvou jak z hlediska diagnostického, tak léčebného. Úplný vstupní staging, který ve většině případů zahrnuje PET/CT trupu, a následný invazivní mediastinální staging (EBUS/EUS či mediastinoskopie atd.) zlepšuje přežití nemocných. Léčba nemocných je multimodální, s použitím chemoterapie, radioterapie, chirurgie. Indikace léčby probíhá ideálně v rámci multidisciplinárních týmů. Pro zlepšení výhledů našich nemocných je nutná úzká spolupráce pneumologa, pneumoonkologa, chirurga a radičního onkologa, kdy jde nejen o kvalitu dané léčby, ale i o její správné načasování. Zatím nemáme k dispozici žádnou léčbu konsolidační po dokončené lokální léčbě, nadějí do budoucna je imunoterapie s použitím anti-PD1 či anti-PDL1.

## LITERATURA

1. NCCN Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer v. 1 2015, dostupné z: [www.nccn.org](http://www.nccn.org), [cit. 2015-11-27].
2. Eberhardt WEE, De Ruysscher D, Weder W, et al. 2<sup>nd</sup> ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2015; 26: 8: 1573–1588.
3. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143(5 Suppl): 211–250.
4. Tahara RW, Lackner RP, Graver LM, et al. Is there a role for routine mediastinoscopy in patients with peripheral T1 lung cancers? *Am J Surg* 2000; 180: 488–491.
5. Wallace MB, Ravenel J, Block MI, et al. Endoscopic ultrasound in lung cancer patients with a normal mediastinum on computed tomography. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1763–1768.
6. Herth FJ, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest* 2008; 133: 4: 887–891.
7. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *Jama* 2010; 2245–2252.
8. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr, Stevens CW. American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3): (Suppl): 243–265.
9. [Pneumologie.cz](http://pneumologie.cz) [internetová stránka]. Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP, Česká Republika; Guidelines, NSCLC, Odborná část, Klinický standard komplexní péče o pacienty s bronchogenním nemalobuněčným karcinomem plic, verze 1.0, [aktualizováno duben 2012; cit. 2015-10-30]. Dostupné z: <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>.
10. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3552–3559.
11. Choy H, Gerber DE, Bradley JD. Concurrent pemetrexed and radiation therapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: a systematic review of completed and ongoing studies. *Lung Cancer* 2015; 87(3): 232–240.
12. Vokes EE, Senan S, Treat JA, et al. PROCLAIM: A phase III study of pemetrexed, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation pemetrexed versus etoposide, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation cytotoxic chemotherapy of choice in locally advanced stage III non-small-cell lung cancer of other than predominantly squamous cell histology. *Clin Lung Cancer* 2009 May; 10(3): 193–198.
13. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(23): 2895–2902.
14. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel–carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–2550.
15. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008; 26(35): 5755–5760.
16. Carter DL, Garfield D, Hathorn J, et al. A randomized phase III trial of combined paclitaxel, carboplatin, and radiation therapy followed by weekly paclitaxel or observation for patients with locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2012; 13: 205–213.
17. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE. Phase III Trial of Maintenance Gefitinib or Placebo After Concurrent Chemoradiotherapy and Docetaxel Consolidation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol* 2008; 26(15): 2450–2456.
18. Goss GD, O'Callaghan GH, 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* 2013; 31(27): 3320–3326.
19. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE, et al. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (RADIANT): A randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol*, doi: 10.1200/JCO.2015.61.8918.
20. Vansteenkiste J, Cho BC, De Pas T, et al. MAGRIT, a double-blind, randomized, placebo-controlled Phase III study to assess the efficacy of the recMAGE-A3 + AS15 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2014 congress, Madrid, abstrakt 11730.
21. Butts CH, Socinski MA, Mitchell PL, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet* 2014; 15(1): 59–68.
22. Vizualizace punktované uzliny pomocí EBUS. Dostupné z <<http://www.cpd.utoronto.ca/ebus/>> [PŘÍSTUP: 12-02-2015]