

Bronchogenní karcinom a jeho prognostické a prediktivní faktory

Miloš Pešek

Klinika TRN, FN Plzeň

Bronchogenní karcinom patří mezi nádory s vysokým výskytem a velmi špatnou prognózou. Přes výrazný pokrok v diagnostice i v terapii se léčebné výsledky zlepšují jen zvolna. Postupně se zvyšuje procento morfologicky ověřených novotvarů, ale také procento onkologicky léčených nemocných.

Při rozhodování o léčbě tak morfologicky, klinicky i geneticky heterogenní skupiny onemocnění se využívají faktory prognostické a faktory prediktivní.

Autoři uvádějí v přehledu údaje o těchto faktorech se zaměřením na volbu chemoterapie a biologicky cílené léčby.

K prediktorům účinnosti chemoterapie patří např. histologický typ nádoru, neskvamózní karcinomy reagují lépe na pemetrexed, skvamózní lépe na docetaxel. Expresí genů zodpovědných za opravu DNA a ribonukleotid reduktázy umožňují předpovědět pravděpodobnost účinnosti kombinace gemcitabinu s cisplatinou, thymidylát syntetáza je pravděpodobným prediktorem účinnosti pemetrexedu.

Účinnost biologicky cílených preparátů – inhibitorů tyrozinkinázy, gefitinibu a erlotinibu souvisí s přítomností mutací genů pro EGFR a pravděpodobně i se zmožením kopií tohoto genu. Rezistence k této terapii má rovněž prediktor – mutaci na exonu 20 – T790M.

Strategie léčby založená na využití zejména prediktivních faktorů vede postupně ke zlepšování výsledků léčby i tak závažného onemocnění, jako je bronchogenní karcinom.

Klíčová slova: bronchogenní karcinom, histologické typy, genové exprese, mutace genů EGFR, chemoterapie, biologicky cílená léčba.

Bronchogenic carcinoma and its prognostic and predictive factors

Bronchogenic carcinoma is one of the most common tumours and one with a very poor prognosis. Despite significant advances in diagnosis and treatment, therapeutic outcomes have improved only slowly. Gradually, the proportion of morphologically confirmed neoplasms has increased as has the proportion of oncological patients.

Both prognostic and predictive factors are used in making decisions about the treatment of such morphologically, clinically as well as genetically heterogeneous group of disease.

The authors present the data on these factors, with a focus on selecting chemotherapy and biologically targeted therapy.

One of the predictors of chemotherapy efficacy is the histological type of tumour; nonsquamous carcinomas respond better to pemetrexed while squamous ones to docetaxel. Expression of genes responsible for DNA repair and of ribonucleotide reductase allows to predict the likelihood of efficacy of gemcitabine and cisplatin combination; thymidylate synthetase is a probable predictor of pemetrexed efficacy. The efficacy of biologically targeted agents – tyrosine kinase inhibitors, gefitinib, and erlotinib, is directly related to the presence of EGFR gene mutations and also likely related to copy amplification of this gene. Resistance to this therapy also has a predictor – the T790M mutation in exon 20.

A treatment strategy primarily based on the use of predictive factors gradually results in improved therapeutic outcomes even in a disease as serious as bronchogenic carcinoma.

Key words: bronchogenic carcinoma, histological types, gene expression, EGFR gene mutations, chemotherapy, biologically targeted therapy.

Onkologie 2009; 3(5): 299–302

Bronchogenní karcinom patří mezi nejčastější zhoubné novotvary celosvětově i v populaci naší republiky a zároveň i mezi nádory s nejhorší fatalitou. Tento karcinom je nejčastějším zhoubným nádorem u kuřáků tabákových výrobků. Za zmínku však stojí i skutečnost, že karcinom plic nekuřáků je na sedmém stupni výskytu všech zhoubných novotvarů. Zatímco v populaci mužů dochází v řadě zemí ke stagnaci incidence i mortality, v populaci žen jsme svědky trvalého vzestupu jak incidence, tak i mortality.

Česká republika patří mezi země, kde je více než 80 % nemocných v době stanovení dia-

gnózy postiženo již pokročilými stadii tohoto onemocnění.

Třebaže vývojové tendence dlouhodobého přežití takto postižených nemocných jsou i v naší republice dlouhodobě příznivé, setkáváme se stále s relativně vysokým procentem nemocných v době stanovení diagnózy onkologicky neléčených či neléčitelných. Z tohoto hlediska jsou patrné i značné rozdíly mezi jednotlivými regiony České republiky, ať už jde o procento nemocných, jejichž nádory jsou morfologicky ověřené, nebo o procento akutně onkologicky léčených pacientů. Ekvita péče, jejíž zajištění

patří ke strategickým cílům České onkologické společnosti, není tedy v současnosti realitou.

Celkový počet nově zjištěných onemocnění u mužů byl v roce 2006 4 519, incidence u mužů 90,1 na 100 000 mužů. U žen bylo nově zjištěných onemocnění diagnostikováno u 1 652 pacientek, incidence dosáhla 31,4 na 100 000 žen (1).

Tak například procento morfologicky ověřených onemocnění se v roce 2006 zvýšilo na 74,5 %, přičemž nejnižší procento morfologicky ověřených nádorů je v krajích Hradeckém a Pardubickém (59,3 % a 60,4 %). Nejvyšší procento morfologicky ověřených novotvarů je na-

opak v krajích Olomouckém a Plzeňském (90,8 % a 84,1 %). Procento onkologicky neléčených pacientů se v uvedeném roce snížilo na celorepublikový průměr 38,9 %, nejvíce onkologicky neléčených pacientů je v krajích Jihočeském a Karlovarském (46,1 % a 45,7 %), nejméně je těchto nemocných v krajích Ústeckém a Libereckém (33,5 % a 35,3 %). Za zmínku stojí i významné regionální rozdíly v incidenci karcinomu plic u mužů. Nejvyšší incidence mají kraje Plzeňský a Ústecký (115,7 a 112,4/100 000 mužů), naopak nejnižší incidence v ČR zjišťujeme v kraji Zlínském a Moravskoslezském (64,7 a 77,4/100 000 mužů).

Pětileté přežívání nemocných mužů se v porovnání s předchozími lety zlepšilo, přesto však statistické údaje zůstávají poměrně tristní – celkové procento činí 7,5 % ze všech onemocnělých, pětileté přežití nemocných se stadii I a II činí 24,9 %, u pokročilých stadií jen 4,1 % (1).

Rozhodování o vhodném léčebném plánu u konkrétního pacienta vyžaduje především znalost řady klinických i laboratorních údajů. Tyto údaje mohou mít prognostický či predikční význam.

Prognostické faktory jsou data, která mají signifikantní vztah k průběhu onemocnění u daného pacienta bez ohledu na volbu léčebného postupu.

Prediktivní faktory umožňují předpovědět, do jaké míry bude konkrétní léčebná modalita účinná u nemocného, kde je tento faktor přítomen, ve srovnání s účinností léčby nemocného bez tohoto faktoru. Prediktivní faktory, podobně jako faktory prognostické, se mohou vztahovat k frekvenci léčebných odpovědí, času do progresu novotvaru či k délce přežití pacientů. Některé z dále zmiňovaných faktorů mohou mít částečně prognostický i částečně prediktivní význam.

Faktory prognostické

Stadium zhoubného novotvaru – platí, že čím vyšší stadium onemocnění, tím horší prognóza co do přežití. Podrobné rozborly přežití nemocných ve vztahu k faktorům T, N a M tak umožňují postupně vyčleňovat podstadii s horší prognózou, u kterých je na místě zvolit další přídatnou terapii. Tak je tomu např. u nemocných radikálně operovaných pro nemalobuněčný karcinom st. IB, kde je doložena významně horší prognóza u nemocných s tumory o větším průměru než 4 cm. U těchto nemocných je podání adjuvantní chemoterapie z hlediska pravděpodobného prodloužení života pozitivním prediktorem, zatímco u nemocných s kompletně resekovánými nádory st. T IA tomu tak není.

Kvalita života, respektive stav výkonnosti nemocného, je prognostickým faktorem

pro všechny modalit onkologické terapie, podobně jako status nekuřáka. K prognostickým faktorům se dále počítají: asijská etnicita, hubnutí, hladiny sérových faktorů, jako jsou: nádorové markery, sérová LDH, leukocytóza, anémie, hladiny sérového osteopontinu a exprese VEGF (2–6).

Vyšetření nádorové tkáně umožňuje zjistit další prognostické faktory, jako jsou exprese β tubulinu (7), úroveň exprese neuroendokrinních nádorových markerů u malobuněčného karcinomu (8) a metylace tumor supresorových genů (9, 10). Negativním prognostickým faktorem mohou být i vysoká metabolická aktivita nádorů a jejich endolymfatická propagace, což zřejmě patří i v případech časně rozpoznávaných a radikálně resekováných tumorů (11).

Odlišení, zda se v konkrétní situaci jedná o faktor prediktivní či prognostický, je možné zpravidla jen tam, kde je provedena placebem kontrolovaná klinická studie a kde se hodnotí vliv jednoho léku nebo jednoho léčebného postupu. Tak mohou být některé faktory jak prognostické, tak i prediktivní. Jako příklad lze uvést např. epigenetickou metylaci genu RASS F1. Tato změna nalezená v radikálně chirurgicky odstraněném nádoru je negativním prognostickým faktorem co do délky přežití nemocných. Tatáž změna je však i zároveň negativním prediktorem účinnosti perioperativní chemoterapie (9). Histologický typ nádoru může být prediktorem pro účinnost kombinované protinádorové chemoterapie u nemocných s pokročilými nemalobuněčnými karcinomy plic, a to jak v první, tak i v druhé léčebné linii. Nemocní se skvamózními karcinomy profitují lépe z terapie kombinací pemetrexed-cisplatina, zatímco nemocní se skvamózními karcinomy mají naopak delší střední dobu života při léčení kombinací gemcitabin-cisplatina (12, 13, 14).

1. Prediktory účinnosti chemoterapie

Histologický typ nemalobuněčného karcinomu není sám o sobě faktorem prognostickým a pokud jde o účinnost kombinací cytostatik III. generace a platinových derivátů, neprokázaly dosavadní klinické studie až do roku 2004 ani příslušné metaanalýzy lepší účinnost některé z léčebných kombinací ve vztahu k určitému histologickému typu plicního karcinomu. Prediktivní význam histologie ve vztahu k účinnosti pemetrexedu a docetaxelu ve II. linii a kombinace pemetrexed-cisplatina a gemcitabin-cisplatina v linii první prokázaly až studie Hanny a spol. a Scagliottiho a spol. (14). Z uve-

dených prací vyplývá nejen výhodnější profil nežádoucích účinků pemetrexedu ve srovnání s docetaxelem, ale především rozdílná účinnost uvedených cytostatik ve vztahu k histologickým typům nádorů. Tak se jeví u neskvamózních nemalobuněčných karcinomů plic v první linii účinnější kombinací pemetrexed-cisplatina, zatímco u skvamózních karcinomů je výhodnější z hlediska účinnosti kombinace gemcitabin-cisplatina. Analýza výsledků léčby II. linie studie fáze III ukázala, že u neskvamózních nemalobuněčných karcinomů plic je z hlediska času do progresu i celkového přežití nemocných výhodnější pemetrexed, u karcinomů skvamózních je to naopak docetaxel (14).

Prediktorem účinnosti chemoterapie může být dle zjištění brněnských autorů i stav výživy nemocného hodnocený nutričním skríníngem (15).

Vyšetřování nádorové tkáně zaměřené na molekulární biomarkery vyžaduje řadu speciálních technologií. Jsou to zejména imunohistochemie, umožňující semikvantitativní stanovení exprese proteinů. Další metodou je tzv. fluorescence in situ hybridisation (FISH), která detekuje chromozomální a genomické změny v tkáni hybridizací značenými DNA probami. Přímá sekvenace je standardní metodou pro detekování genomových mutací, v současnosti jsou již k dispozici citlivější metodiky, které umožňují vyšetřit i velmi malé vzorky tkání. Genomové expresní profily odvozené od tzv. microarrays umožní získat genomické charakteristiky, na rozdíl od technik zaměřených na exprese jednotlivých genů. Nejnovější technologie využívají vyšetření nádorových buněk cirkulujících v krvi (16).

K molekulárním prediktorům odpovědi na chemoterapii patří exprese těchto genů. Podjednotka 1 ribonukleotid reduktázy (RRM1), jejíž úroveň exprese umožňuje předpovědět odpověď nádoru na gemcitabin. Mezi úrovní exprese a regresí nádoru to popisuje inverzí korelace. Zatím byly v tomto ohledu klinicky prokázány častější remise onemocnění, ne však prodloužení celkové doby přežití.

Expres ERCC1 (excision repair cross-complementing group 1) je nukleáza zodpovědná za opravu DNA poškozenou platinovými cytostatiky.

Studie IALT prokázala významně delší přežití nemocných léčených adjuvantní chemoterapií s obsahem cisplatiny po kompletní resekci nádorů jen u nemocných, jejichž nádory byly ERCC1 protein negativní.

Individualizovaná chemoterapie založená na současné analýze expresí ERCC1 a RRM1 přinesla povzbudivé výsledky (střední dobu přežití nemocných 13,3 měsíce, čas do progresu 6,6 mě-

síce), tyto výsledky by měly být potvrzeny v současnosti probíhající multicentrickou studií fáze III (17). V současnosti se pro volbu individualizované terapie používá i exprese mRNA BRCA 1 (18).

Thymidylát syntetáza (TS) je pravděpodobným prediktorem účinnosti pemetrexedu, její vysoká exprese, častější u skvamózních karcinomů, koreluje s rezistencí k pemetrexedu.

Některé studie (14, 16) signalizují možnost, že úroveň exprese TS umožní zlepšit prediktivní hodnotu histologických typů ve vztahu k účinnosti pemetrexedu.

Genomové jednonukleotidové polymorfismy jsou další alternativou pro stanovení prediktivních faktorů účinnosti a toxicity chemoterapie. Patří sem zejména polymorfismy genů ERCC1, XPD a CDA, které mohou mít vztah k účinnosti a toxicitě platiny nových derivátů a gemcitabinu (19, 20, 21).

2. Prediktory odpovědi na biologicky cílenou léčbu

V současnosti je již známa účinnost tyrosinkinázových inhibitorů gefitinibu a erlotinibu a monoklonálních protilátek cílených na EGFR a VEGF v léčbě NSCLC. Mezi prediktory senzitivity nádorů k TK inhibitorům patří mutace genu EGFR, jejichž význam poprvé prokázali Lynch (22) a Paez (23). V současnosti dokládá jejich význam pro rozhodování o pořadí léčby mezi chemoterapií a léčbou gefitinibu studie IPASS. Při stratifikaci podle přítomnosti EGFR mutací byly prokázány delší časy do progresu i celkového přežití u nemocných s mutacemi EGFR léčenými gefitinibem ve srovnání s nemocnými léčenými iniciačně chemoterapií. Naopak, nemocní bez mutací genu EGFR profitovali významně lépe z léčby chemoterapií než při podání gefitinibu.

Vysoký počet kopií genu EGFR je pokládán rovněž za prediktor účinnosti TK inhibitorů, ale jeho prediktivní hodnotu bude třeba ještě potvrdit v dalších studiích. Vysoký počet kopií genu EGFR může být, podobně jako zvýšená exprese EGFR protein, prediktorem účinnosti monoklonální protilátky cetuximabu (16). Exprese e-cadherinu je rovněž pokládána za prediktor účinnosti TK inhibitorů (24).

3. Prediktory rezistence na TK inhibitory

Z hlediska využití tzv. negativních prediktorů účinnosti zejména TKK inhibitorů je věnována pozornost především mutacím genu KRAS. Přítomnost těchto mutací je zřejmě negativním prediktorem co do frekvence léčebných odpovědí, ne však negativním prediktorem délky přežití této z hlediska typů mutací značně heterogenní

skupiny nemocných. Prediktorem rezistence k TK inhibitorům může být i přítomnost mutace i exonu 20 -T790M, která bývá obvykle zjišťována v době relapsu nemoci dosud úspěšně léčené TKI (16). Přítomnost tzv. TKI rezistentních mutací bude mít v blízké budoucnosti patrně význam pro indikaci léčby inhibitory TKI další generace (vandetamid), které jsou podle posledních zpráv schopny tuto rezistenci překonat. Zajímavým zjištěním je skutečnost, že polymorfismus genu podjednotky nikotinového acetylcholinového receptoru může negativně ovlivnit odpověď nádoru na erlotinib (25).

Závěr

Genetickými vyšetřeními stanovené prediktory mohou zlepšit výsledky chemoterapie i biologicky cílené léčby.

Exprese ERCC1, RRM1 a TS mohou přispět k racionální a cílené chemoterapii, zatím co vyšetřování mutací genu EGFR, exprese EGFR protein a zmnožení kopií genu pro EGFR mohou přispět k cílené indikaci biologicky cílené léčby. Přínosem v tomto ohledu mohou být jak některé genové polymorfismy, tak i genové expresní profily. V blízké budoucnosti pak lze očekávat další přínos především od dalších biologicky cílených preparátů s využitím nových prediktorů v návaznosti na již známé faktory prognostické i prediktivní. V současnosti jsou však naléhavě zapotřebí standardizované a z technického hlediska dostupné metodologie výše uvedených vyšetření, aby bylo možné získané poznatky zavést do běžné klinické praxe. V kontextu s tímto předpokladem je i rozvoj vysoce specializovaných center pneumoonkologické péče, kde bude možné nejen nejnovější vyšetření provádět, ale i hodnotit jejich přínos ve vztahu k cílené terapii bronchogenního karcinomu.

Literatura

- Novotvary 2006 ČR, Statistická zdravotnická ročenka, ÚZIS ČR, NOR ČR 2009.
- Isa S-I, Kawaguchi T, Teramukai S, Minato K, Ohsaki Y, Shibata K, Yonei T, Hayashibara K, Fukushima M, Kawahara M, Furuse K, Mack PC. Serum Osteopontin Levels are Highly Prognostic for Survival in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: Results from JMT0 LC 0004. *Journal of Thoracic Oncol.* 2009; 4(9): 1104–1110.
- Novello S. Sex as a prognostic and predictive factor. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(9): Suppl. 1: S 62, M11.4.
- Ou S-HI, Ziogas A, Zell JA. Asian Ethnicity Is a Favorable Prognostic Factor for Overall Survival in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Is Independent of Smoking Status. *Journal of Thoracic Oncol.* 2009; 4(9): 1083–1093.
- Qi Y, Schild SE, Mandrekar SJ, Tan AD, Krook JE, Rowland KM, Garces YI, Soori GS, Adjei AA, Sloan JA. Pretreatment Quality of Life Is an Independent Prognostic Factor for Overall Survival in Patients with Advanced Stage Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncol.* 2009; 4(9): 1075–1082.

- Zhan P, Wang J, Lv X, Wang Q, Qiu L, Lin X, Yu L, Song Y. Prognostic Value of Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Patients with Lung Cancer: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Journal of Thoracic Oncol.* 2009; 4(9): 1094–1103.
- Zalcman G, Levallet G, Bergot E, Antoine M, Creveuil Ch, Beau-Faller M, Brambilla E, Galateau-Salle F, Dumontet Ch, Morin F, Depierre A, Milleron B. Class III beta-tubulin (β TubIII) expression is an independent and powerful prognostic marker in patients with resectable nonsmall cell lung cancer (NS-CLC) in the phase III trial IFCT-0002. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(9): Suppl. 1, S297, A 4.1.
- Hamanaka W, Motoi N, Okumura S, Nakagawa K, Nishio M, Horai T, Ishikawa Y. A subset of small cell lung cancer with low expression of neuroendocrine markers links to a good prognosis: a so far unrecognized subtype. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(9): Suppl. 1, S509, PD 7.4.2.
- Zalcman G, De Fraipont F, Creveuil Ch, Levallet G, Beau-Faller M, Bergot E, Antoine M, Mounawar M, Braun D, Breton J-L, Debieuvre D, Mazieres J, Favrot M-Ch, Brambilla E, Morin F, Hainaut P, Quoix E, Depierre A, Milleron B. RASSF1A silencing by exon 1 specific promoter methylation as a prognostic and predictive marker in early stage I a II non small cell lung cancer (NSCLC) patients: final results of bio-IFCT 0002, the French Intergroup phase III trial of perioperative chemotherapy (CT). *J Thorac Oncol.* 2009; 4(9): Suppl. 1, S404, D 8.1.
- Zöchbauer-Müller S. DNA methylation markers in lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(9): Suppl. 1, S204, E 11.1.
- Shiono S, Abiko M, Sato T. PET-CT and lymphovascular invasion predict recurrence in stage I lung cancers. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(9): Suppl. 1, S479, PD 5.4.5.
- Esteban E, Casillas M, Cassinello A. Pemetrexed in First-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2009; doi: 10.1016/j.ctrv.2009.02.002.
- Hirsch FR, Spreafico A, Novello S, Wood MD, Simms L, Pappot M. The Prognostic and Predictive Role of Histology in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2008; 3(12): 1468–1481.
- Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Petersen P, Simms L and Shepherd F. The Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC. Histology: A Review of Two Phase III Studies. *The Oncologist* 2009; 14: 253–263.
- Tomiskova M, Tomiska M, Illa P, Skrickova J, Buresova L. Nutritional risk screening predicts tumor response in lung cancer patients. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(9): Suppl. 1, S435, PD 2.2.1.
- West H, Lilienbaum R, Harpole D, Wozniak A, Sequist L. Molecular Analysis-Based Treatment Strategies for the Management of Non-small Cell Lung Cancer. *J Thoracic Oncol.* 2009; 4: S1029–S1039.
- Kim Y-Ch, Kim K-S, Oh I-J, Na K-J, Kim Y-H, Ahn S-J, Choi S, Lee K-H, Jeon Y-J, Cho H-J, Back S-M, Gong K-E, Park S-R. Response to gemcitabine-platinum chemotherapy by single nucleotide polymorphisms (SNPs) of RRM1 and ERCC1 genes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* 2009; 4(9): Suppl. 1, S554, PD 10.3.2.
- Massuti B, Cobo M, Sanchez JM, Rodriguez-Paniagua JM, Jimenez U, Aguiar D, Arrabal R, Gonzalez-Larriba JL, Reguart N, Astudillo J, Tarón M, Rosell R. The pharmacogenomic approach in adjuvant setting of NSCLC: postoperative chemotherapy customized according BRCA1 levels; docetaxel single agent arm compared with platinum doublets; SCAT pilot trial results. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(9): Suppl. 1, S299, A 4.4.
- Shiono S, Abiko M, Sato T. PET-CT and lymphovascular invasion predict recurrence in stage I lung cancers. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(9): Suppl. 1, S479, PD 5.4.5.
- Tibaldi C, Giovannetti E, Tiseo m, Danesi R, Leon LG, Bartolotti M, D'Incecco A, Erozzenci AL, Falcone A, Peters GJ, Arduzzoni A. Correlation between cytidine deaminase (CDA) genotype and clinical outcome/toxicity in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with gemcitabine/platinum-based chemotherapy. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(9): Suppl. 1, S553, PD 10.3.1.

21. Tomiskova M, Tomiska M, Illa P, Skrickova J, Buresova L: Nutritional risk screening predicts tumor response in lung cancer patients. J Thorac Oncol. 2009; 4(9), Suppl. 1, S435, PD 2.2.1

22. West H, Lilenbaum R, Harpole D, Wozniak A, Sequist L.: Molecular Analysis-Based Treatment Strategies for the Management of Non-small Cell Lung Cancer. J Thoracic Oncol. 2009; 4: S1029-S1039

23. Zalcman G, De Fraipont F, Creveuil Ch, Levallet G, Beau-Faller M, Bergot E, Antoine M, Mounawar M, Braun D, Breton J-L, Debieuvre D, Mazieres J, Favrot M-Ch, Brambilla E, Morin F, Hainaut P, Quoix E, Depierre A, Milleron B: RASSF1A silencing by exon 1 specific promoter methylation as a prognostic and predictive marker in early stage I a II non small cell lung cancer (NSCLC) patients: final results of bio-IFCT 0002, the French

Intergroup phase III trial of perioperative chemotherapy (CT). J Thorac Oncol. 2009; 4(9), Suppl. 1, S404, D 8.1

24. Zalcman G, Levallet G, Bergot E, Antoine M, Creveuil Ch, Beau-Faller M, Brambilla E, Galateau-Salle F, Dumontet Ch, Morin F, Depierre A, Milleron B: Class III beta-tubulin (β TubIII) expression is an independant and powerful prognostic marker in patients with resectable nonsmall cell lung cancer (NS-CLC) in the phase III trial IFCT-0002. J Thorac Oncol. 2009; 4(9), Suppl. 1, S297, A 4.1

25. Zhan P, Wang J, Lv X, Wang Q, Qiu L, Lin X, Yu L, Song Y.: Prognostic Value of Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Patients with Lung Cancer: A Systematic Review with Meta-Analysis. Journal of Thoracic Oncol., 2009; 4, 9: 1094-1103

26. Zöchbauer-Müller S: DNA methylation markers in lung cancer. J Thorac Oncol. 2009; 4(9), Suppl. 1, S204, E 11.1

prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.

Klinika TRN, FN Plzeň

Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň

pesek@fnplzen.cz
