

# Prognostické a prediktivní markery u nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) – 2. díl

**Martin Svatoň**

Klinika pneumologie a ftizeologie FN Plzeň

Tento druhý díl článku o prognostických a prediktivních markerech u NSCLC se zabývá dalšími potenciálně využitelnými geny/proteiny mimo tyrozinkináz, které byly popsány v díle prvním. Jsou zmíněny geny spjaté s klíčovými drahami v růstu tumoru a jeho metastazování, stejně jako mechanismy hormonální, epigenetické i imunohistochemické a proteomické. Rovněž je zvláště věnována pozornost markerům spojovanými s predikcí účinnosti imunoterapie a chemoterapie.

**Klíčová slova:** nemalobuněčný plicní karcinom, prediktivní marker, prognostický marker, review.

## Prognostic and predictive markers in non-small cell lung cancer (NSCLC) – 2<sup>nd</sup> part

This second part of the article on prognostic and predictive markers in NSCLC addresses other potentially useful genes / proteins except tyrosine kinases that were described in the first part. There are mentioned genes with key pathways in tumor growth and metastasis as well as hormonal, epigenetic and immunohistochemical and proteomic mechanisms. Special attention is also paid to markers associated with the prediction of immunotherapy and chemotherapy.

**Key words:** non-small cell lung cancer, prognostic marker, predictive marker, review.

## Angiogeneze a lymfangiogeneze

Mezi geny ovlivňujícími angiogenezi patří VEGF (vascular endothelial growth factor) a jeho receptory, FGF (fibroblast growth factor) se svými receptory, HGF (hepatocyte growth factor), některé interleukiny, PDGF (platelet derived growth factor), TGF $\beta$  (transforming growth factor $\beta$ ), COX2 (cyklooxygenáza 2) či endothelin (45, 87, 88). Zvýšená exprese VEGF je spojována s horší prognózou, stejně to platí pro jeho receptory (VEGF 1–3) (45). Mezi nejvíce zkoumané receptory FGF patří FGF-2 (též známý jako tzv. basicFGF = bFGF), který ovlivňuje především některé matrixové metaloproteinázy (MMP). Dle metaanalýzy Hu et al. je spojován s horší prognózou u resekovaných pacientů s NSCLC, na prognózu pokročilých tumorů

neměl v této práci vliv (87). Obdobný vztah platí i pro PDGF secernovaný z destiček, kdy jeho přítomnost zvyšuje migrační schopnost epiteliálních buněk (12, 45). COX2, resp. jeho hlavní metabolit prostaglandin E2 (PGE2), jsou zvýšeně exprimovány u řady tumorů vč. NSCLC. Podílí se nejen na angiogenezi, ale též na nádorovém růstu, inavazivitě a snížení protinádorové imunity, čímž působí jako negativní prognostický faktor (89).

Rovněž byly zkoumány markery lymfangiogeneze, která je vnímána jako negativní prognostický faktor sama o sobě (90). Metaanalýza prokázala jako nejvýznamnější faktory VEGF-C a D (vascular endothelial growth factor C a D) a jejich receptor VEGFR-3 (vascular endothelial growth factor receptor 3) a LVD (lymphatic vascular density). Dále je patrný vliv FGF, IGF1 a COX2 (43, 91).

## Kostní metabolismus

Vliv na prognózu pacientů mohou hrát i některé parametry u kostních metastáz – jde o např. o molekulu RANKL (inhibovanou denosumabem) či zvýšené hladiny BALP (bone specific alkaline phosphatase) nebo NTX (N-telopeptide of type I collagen) spojené s kostní remodelací, jejichž pokles je spjat s účinkem kyseliny zolen-dronové (92).

## Buněčný cyklus

Významnými prognostickými markery jsou i molekuly regulující buněčný cyklus, především cykliny (např. zvýšená exprese cyklinu D1, B1 a E je spojena s horší prognózou) a jejich regulátory – tzv. cyklin dependentní kinázy. Jejich nefunkčnost je spojena s horší prognózou – patří sem např. p21, p27, p57 či známý p53 dis-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martin Svatoň, Ph.D., svatonm@gmail.com

Klinika pneumologie a ftizeologie FN Plzeň, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín

Cit. zkr: Onkologie 2019; 13(6): 287–291

Článek přijat redakcí: 16. 7. 2019

Článek přijat k publikaci: 18. 9. 2019

kutovaný níže (93). Existují však i protichůdné práce – např. metaanalýza nepotvrzující vliv cyklinu D na prognózu (94). Aurora kinasa A je regulátorem DNA poškození spouštějícího apoptózu. Její amplifikace je též dávana do souvislosti s prognózou u NSCLC a též odpovědí na cisplatinu (93, 95).

p53 reguluje odpověď na řadu buněčných stresů zastavením buněčného cyklu či apoptózou. Aktivátorem tohoto tumorsupresoru je poškození DNA. Mutovaný gen p53 se objevuje u cca 50% NSCLC, více u kuřáků (a tedy SCC). Tyto mutace zabraňují normální funkci p53 a jeho ochranné funkci před maligní transformací. Mutace p53 je uváděna jako negativní prognostický faktor, rovněž je spojována s horší odpovědí na terapii cisplatinou (96). Funkci p53 ovlivňuje další řada genů – pozornost byla věnována například TP53, který je též prognostickým faktorem a některými autory je dáván i do souvislosti s rezistencí na cisplatinu (96). Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) je lokalizován na vnitřní mitochondriální membráně, kde inhibuje apoptózu pomocí zastavení cyklu v G0/G1 fázi. Jeho zvýšená exprese je spojována s lepší prognózou pacientů (97). Rb (retinoblastoma gen) je významným kontrolorem buněčného cyklu a u NSCLC je často inaktivován, což však patrně není spojeno s horší prognózou nemocných (98).

## Hormonální vlivy

Pozornost byla věnována též případnému hormonálnímu vlivu na NSCLC, kdy se pozornost zaměřovala především na estrogen. Samotné studie měly rozporuplné výsledky a byly poměrně heterogenní, jejich metaanalýza tak přináší pouze omezenou informaci, kdy se zdá možný vliv estrogenového receptoru 1 (ER1) na prognózu pacientů zejména s pokročilými NSCLC. Tuto domněnku je však nutno dále ověřit (99). Mezi další hormonální vlivy s dopadem na prognózu pacientů by mohly být produkty tukové tkáně – tzv. adiponektiny (100, 101).

## Nekódující RNA, metylace DNA a další epigenetické mechanismy

Tzv. nekódující RNA (ncRNA) – ncRNA lze rozdělit na dvě velké skupiny – na krátké (do 200 bp), kam z klinického pohledu řadíme především mikroRNA (miRNA), a na tzv. dlouhé nekódující RNA (lncRNA), které jsou delší než 200 bp (102).

lncRNA byly objeveny v 90. letech 20. století a dnes jsou známy již stovky těchto epigenetických faktorů. Jejich exprese je přísně regulována řadou mechanismů, kdy výsledné lncRNA regulují expresi vybraných genů na mnoha úrovních, a tak se mohou podílet mj. na řízení proliferace a diferenciace buněk či lékové rezistenci. U NSCLC byla popsána změněná exprese řady z nich, kdy je některými autory dáván vztah k hladině jejich exprese a kuřáctví či znečištění ovzduší. Potencionálně mohou být též využitelné k diagnostice NSCLC, odlišení SCC od ACC, jako prognostické i prediktivní faktory (popisován možný vztah k cisplatině či gefitinibu). Zatím však jejich role není dostatečně charakterizována a je třeba řady dalších studií k přesnějšímu pochopení jejich funkce (102, 103).

miRNA patří mezi malé nekódující RNA. Její funkcí je regulace genové exprese na posttranskripční úrovni. Na své cíle působí buď útlumem přepisu dané mRNA nebo její degradací. Působí takřka na všechny buněčné děje včetně buněčného cyklu a proliferace, apoptózy, angiogeneze, invazivity a metastazování, čímž se stává významným hráčem v onkologii. Podle převahy regulujících molekul (jedna miRNA působí obvykle na desítky mRNA) může vystupovat jako tumorsupresor i onkogen u řady tumorů včetně NSCLC. Samotné miRNA pak podléhají další epigenetické regulaci (např. metylace jejich čtecího rámce) a mohou se u nich objevit též SNPs či mutace v jejich čtecím rámci. Jejich výhodou je stabilita ve tkáni i tělních tekutinách, a proto dobrá možnost stanovení jako případného biomarkeru. Jejich potenciale uplatnění je bohaté – od diagnostiky a histopatologického určení NSCLC přes prediktivní (CHT i cílené léčby) a prognostické markery až po možné cíle léčby NSCLC. Mezi nejčastěji zkoumané miRNA patří především tumorsupresorová rodina let-7 (spojená s horší prognózou při negativní regulaci řady onkogenů jako KRAS) a onkogenní miR-21 (s patrně prognostickým významem). Byla zkoumána celá řada dalších miRNA, z nichž některé z nich jsou např. detailně popsány v naší předchozí publikaci (104–111).

Dalším epigenetickým faktorem, který se může uplatňovat v prognóze NSCLC, jsou tzv. hypermetylace DNA, které vedou ke snížení exprese takto pozměněných genů. Wu et al. ve své metaanalýze například dokládají prognostický vliv hypermetylace tumor supresoru FHIT

(fragile histidine triad protein), který hraje roli v alveolární diferenciaci (112). Jiná práce poukazuje na prognostický vliv hypermetylace tumorsupresoru p16, který vystupuje jako negativní regulátor buněčného cyklu (113). Ovšem možných zkoumaných genů, jejichž metylace je spojena patrně s horší prognózou, bylo daleko více (91). Je třeba též upozornit na provázanost jednotlivých epigenetických faktorů, kdy kódy pro miRNA mohou být též metylovány a naopak miRNA může regulovat metylaci DNA (114).

Mezi významné epigenetické mechanismy patří i stupeň acetylace histonů ovlivňující stupeň transkripce. Za odstranění acetylových skupin z histonů jsou odpovědné HDAC (histon deacetylázy), které se dělí do několika tříd. Exprese řady z nich je deregulovaná (u některých i díky methyloci) u NSCLC. Snížená exprese HDAC 5 a 10 z druhé třídy histonů je pak spojována s negativním prognostickým významem u NSCLC (115).

## Cytogenetika

Stran cytogenetiky je NSCLC obvykle spojen s nebalancovanými abnormalitami chromozomů. Jsou často odlišné nejen mezi dlaždicovým karcinomem a adenokarcinomem, ale i mezi jednotlivými grady a stadii tumorů a dokonce často i mezi jednotlivými nádory samými. Určit jejich prognostický význam tedy není prozatím, při absenci rozsáhlejších prací, možné (98).

## Imunoterapeutické markery

Velká pozornost je v současné době věnována prediktivním a prognostickým faktorům imunoterapie. Jako prediktivní markery odpovědi na imunitní vakcíny (cílicí právě na tyto molekuly) bylo zkoumáno několik markerů, ale prozatím všechny neúspěšně. Mezi nejznámější historické cíle patří MAGE-A3 (melanoma-associated antigen A3), na něž byla zaměřena vakcína zkoušená v rozsáhlé studii fáze III u adjuvantní léčby NSCLC (116). MUC1 (episialin) byl cílem tecemotidu ve studii fáze III START. Ačkoliv se MUC1 jeví jako prognostický faktor u NSCLC a je abnormálně glykolysován u NSCLC, tecemotide neprokázal zlepšení OS v celkové populaci tumorů stadia III (117, 118). Rovněž byla zkoumána role některých chemokininů, kdy např. pro CD184 je popisován vztah k prognóze (119). Mezi naopak rutinně využívaným prediktivním markerem v imunoterapii je PD-1 resp. PDL-1, který má patrně vliv

na stupeň odpovědi nových checkpoint inhibitorů (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab) (120). Jeho nevýhodou je zatím možná nejednotnost testování, heterogenita v tumoru a jeho možné změny v čase (i např. vlivem podávané kortikoterapie), odlišení PD-L1 exprese nádorových buněk od okolí či patrně falešné zvýšení při zánětu či nadměrné expresi dráhy EGFR (121, 122). Vyšší exprese PD-L1 je též spojována s horší prognózou nemocných (123). Uprěsnění k prognóze PD-L1 by mohl přinést současně stanovený stupeň somatických mutací v nádoru či stanovení pomocného markeru. Nejvíce se v tomto smyslu pracuje s CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), ale uplatnění možná najdou i další molekuly – např. PD-L2, fractalkine (CX3CL1), Tim3 (T-cell immunoglobulin-3) či LAG-3 (lymphocyte-activation gene) (122). Rovněž je popisován příznivý vliv vyšší exprese IFN (interferon)  $\gamma$  resp. jeho induktorů – např. gen IDO1 (indoleamine 2,3-dioxygenase 1) (15). Stupeň mutací v tumoru se zdá být relativně snadno měřitelným parametrem, ale jeho problémem je rozdílný význam mutací jako neoantigenů a ovlivnění imunity některými mutacemi (např. EGFR), které je třeba detailněji prozkoumat (124), ačkoliv mutační nálož tumor (tumor mutation burden – TMB) se i přesto ukázala jako spolehlivý prediktivní marker účinnosti nivolumabu v první linii léčby (125). siCAM-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1) patří mezi rodinu imunoglobulinů. Je důležitý pro transendoteliální transport leukocytů a jeho zvýšená exprese je dávana do souvislosti s horší prognózou nemocných (126). Mezi zkoumané potencionální prognostické markery patří řada dalších genů podílejících se na imunitních reakcích (32).

## Nádorové kmenové buňky

Nádorové kmenové buňky jsou teoreticky „jádem“ tumoru, které produkuje ostatní, již více či méně heterogenní, nádorové populace. Markerem těchto buněk je např. CD133, u kterého byl též prokázán vztah k prognóze NSCLC (127, 128). Rovněž i další antigeny spjaté s nádorovými kmenovými buňkami (CSCs) – BCRP-1 (= ABCG-2 – viz níže) a ALD-H1 – jsou patrně spjaté s prognózou pacientů s plicními karcinomy. CSCs tedy představují důležitý faktor pro OS pacientů (129). Je též popisována rezistence buněk exprimujících CD133 k cisplatině (95).

## Matrixové metaloproteinázy

Matrixové metaloproteinázy (MMP) a jejich inhibitory (TIMP) hrají významnou úlohu v procesu nádorové invaze a metastazování díky schopnosti rozrušovat (resp. blokovat) extracelulární matrix. Pro některé z nich je též popisován prognostický význam u NSCLC (130–132). Rovněž RECK (reversion-inducing cysteine rich protein with Kazal motifs) – inhibitor MMP-2 a 9 – prokázal prognostický význam u NSCLC (133, 134).

## Ostatní vybrané DNA prognostické markery

Jako další možné prognostické faktory jsou uváděny i v klinice méně známé geny. Jde například o HIF-1 $\alpha$  (Hypoxia-inducible factor-1 alpha), který v metaanalýze prokázal zvýšenou expresi u NSCLC (zejména v postižených lymfatických uzlinách a u SCC) se zhoršením OS, kdy jeho hladina korelovala též s VEGF a EGFR (135). Mezi alterované geny až u 1/3 SCC lze řadit Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-like factor 2). Vyšší exprese tohoto onkogenu je spjata s horší prognózou nemocných díky zvýšenému potenciálu přežít takto postižených buněk a jeho alterací s dalšími onkogenními dráhami (např. KRAS či PIK3-AKT) (136). Dalším prognostickým markerem může být survivin. Jde o regulátor apoptózy a mitózy, kdy jsou jeho zvýšené exprese u NSCLC spojovány s horší prognózou pacientů (137). FOXM1 (Forkhead box M1) patří mezi regulátory buněčného cyklu s vlivem na buněčnou proliferaci a metastazování tumorů. Metaanalýza prokázala též jeho prognostický vliv u NSCLC (138). LIRG (rich repeats and immunoglobulin-like domains) jsou tumorsupresory s vazbou na EGFR, RET či MET. Metaanalýza prokázala jejich prognostický význam u plicního karcinomu (139). Rodina genů S100 má za úkol intracelulární regulace aktivit spojených především s Ca<sup>2+</sup>. Její člen S100A2 je pak dáván do souvislosti s prognózou zejména v časných stadiích NSCLC (140). STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), představuje jednu z aktivačních drah signálu od EGFR. Aktivací STAT3 jsou v nukleu exprimovány signály vedoucí k angiogenezi, inhibici apoptózy a buněčné proliferaci. STAT3 je negativním prognostickým markerem u NSCLC (141). Dalším často mutovaným genem u NSCLC je LKB1 (liver kinase B1). LKB1 patří k calcium/calmodulin regulující kinázové rodině a je spojována s horší prognózou při vět-

ší tendenci k metastazování tumoru (142). Mezi důležité proteinové kinázy patří též PKC (protein kináza C), která hraje významnou úlohu v přenosu buněčných signálů do jádra, mimo jiné i na cestě skrze KRAS. PKC vystupuje jako onkogen s negativním prognostickým efektem (143). Amplifikace onkogenu myc se objevuje u 5–10% pacientů s NSCLC a je spojena s nádorovou proliferací a též zhoršenou prognózou pacientů (98).

## Potencionální prediktivní markery chemoterapie

Mezi potencionální prediktivní biomarkery léčby s nutnou další validací patří řada molekul dále členěná dle korelace k dané CHT. K cisplatině je udáván vztah jednak efluxních pump (především tzv. ABC transportérů), které jsou blíže popsány v našem dříve vydaném článku a mají vztah též k taxanům či etoposidu (111). Dále patrně hrají roli molekuly podílející se na influxu cisplatinu, jejichž snížená exprese vede k její nižší intracelulární koncentraci – jedná se především o NA/K-ATPazu a gen CTR-1 (constitutive triple response 1). GSH (glutathion) se pak může podílet na nadměrné detoxikaci cisplatinu. V neposlední řadě je důležitý vliv tzv. opravných genů – např. PARP1 (poly adenosine diphosphate-ribose polymerase 1), další z nich jsou diskutovány níže (95, 144, 145).  $\beta$ -tubulin třídy III ( $\beta$ TubIII) je důležitou součástí mikrotubul. Některé práce poukazují nejen na jeho prognostický efekt, ale i možný prediktivní ukazatel vůči odpovědi na vinorelbin a taxany (146, 147). Výše popisovaný HIF může mít kromě prognostické hodnoty i prediktivní význam při léčbě taxany (145). Mezi možné prediktivní faktory vinorelbinu lze řadit i PLKs (polo-like kinases), jejichž zvýšená exprese u NSCLC ovlivňuje pozitivně účinnost vinorelbinu díky vlivu na mikrotubuly (145). Folátový receptor (hrající roli v transportu pemetrexedu) a níže diskutovaná TS (thymidylát syntáza) mají patrně vliv na účinnost pemetrexedu (145, 148). Jako prediktivní marker gemcitabinu může sloužit RRM (diskutováno níže) či hENT1 (human equilibrative nukleoside transporter 1) podílejí se na absorpci gemcitabinu do buňky (144, 145). Rovněž byl popsán možný prediktivní vliv snížené exprese deoxycitidine kinázy, která je zodpovědná za přeměnu gemcitabinu v aktivní metabolit. Opačný vliv má 5'-nukleotidáza, která defosforyluje aktivní metabolit gemcitabinu, případně může být deaktivován cytidine deaminázou (149). Zvýšená exprese TOP2a (topoisomerase

lla), která je cílem etoposidu či duplikace CEP17 (ericentromeric alpha satellite repeat on chromosome 17) jsou jedny ze zvažovaných prediktivních markerů etoposidu (144, 145).

## Opravné geny

Opravné geny (především ERCC1= excision repair cross-complementation group 1, BRCA1 = breast cancer type 1 susceptibility protein, RRM1 = ribonucleotide reductase M1 a TS) byly zkoumány jako možné prediktory adjuvantní, případně též paliativní, chemoterapie. Funkční význam genů ERCC1, RRM1 a BRCA1 je popsán v našem předchozím článku (150). TS katalyzuje metylaci deoxyuridinmonofosfátu (dUMP) na deoxythymidinmonofosfát (dTMP), který hraje klíčovou roli v replikaci a opravě DNA a proliferaci nádorových buněk. TS je klíčovým cílem pemetrexedu. Stran prognózy je snížená exprese RRM1 spojována s horší prognózou, u ERCC1, BRCA1 i TS existuje řada odporujících si prací, jejichž společná interpretace je pro jejich vzájemnou heterogenitu poměrně obtížná. Obdobná situace panuje i na poli jejich možného prediktivního významu (obecně nižší exprese těchto genů má vést k lepšímu efektu dané léčby), kdy ERCC1 je spojován především s odpovědí na cisplatinu, RRM1 s odpovědí na gemcitabin, BRCA1 s odpovědí na taxany a TS s odpovědí na pemetrexed. Problémy zůstává rozdílná metodika stanovení (IHC vs. RT-PCR) s různými užitými protilátkami, cut-off i vzorky (FFPE vs. mražená tkáň) a heterogenitou jednotlivých skupin pacientů mezi publikovanými studii. Navíc je otázkou, zda jeden z genů podílejících se na opravných krocích DNA, může obsáhnout celý tento složitý a komplexní děj

a zda tedy nebude nutné stanovit a validovat širší molekulární panel (146, 148, 151–156). U řady opravných genů nemusí hrát roli jen samotná výše jejich exprese, ale též stanovení jednonukleotidových polymorfismů (SNPs) těchto genů (157–159). Výsledkem je, že žádný z těchto markerů se zatím neužívá v klinické praxi a je třeba provést precizní prospektivní studie k vyjasnění výše popsaných problémů.

## Genetické panely

Jiné práce neoperují s pouze jedním genem či miRNA, ale snaží se stanovit genetický panel sloužící k diagnostickým, prediktivním či prognostickým účelům. Problém však zůstává validace těchto výsledků dalšími studii a stanovení přesných postupů uchopitelných v klinické praxi (160–164). Pozornost byla věnována i hmotnostní spektrometrii při určování panelu peptidů v plazmě resp. séru. U NSCLC byly zkoumány vybrané panely zejména ve vztahu k EGFR-TKIs, kde prokázaly nadějný prediktivní i prognostický efekt. Vzhledem k malým souborům je však nutné tyto výsledky podpořit rozsáhlejší konfirmační prací (165).

## Imunohistochemie

Pozornost byla též věnována imunohistochemickému (IHC) určení prognostických biomarkerů, kdy byla určena řada kandidátních molekul, avšak žádná z nich zatím neprošla do klinické praxe (166). Z užívaných markerů je znám především možný prognostický vliv exprese thyroideálního transkripčního faktoru 1 (TTF1) a p63 (167–169). Vliv dalšího známého indexu Ki-67 (marker proliferace) na prognózu zůstává nejasný (170).

## Proteomika

Slibně se rozvíjícím oborem je proteomika, která zkoumá funkci proteinů. U NSCLC lze takto vyšetřovat řadu vzorků – nádorovou tkáň, plicní výpotek, krev, moč či sputum. Její využití může být v diagnostice plicních tumorů. Ale též může sloužit k určení prognostických (např. rodina S100, annexiny) i prediktivní markerů – např. H-FABP (heart fattyacid-binding protein) je spojován s odpovědí na EGFR-TKI (171).

## Markery ve vydechaném vzduchu

Zajímavou možností představuje též měření markerů neinvazivní cestou pomocí zachycení v kondenzátu vydechaného vzduchu, kde se ohledně diagnostiky NSCLC pracuje nejčastěji s markery oxidativního stresu a prozánětlivými proteiny rodiny S100, které by navíc mohly být markery i pro CHOPN (172).

## Závěr

Úloha klinických i molekulárních markerů je nadále bouřlivě se rozvíjící téma u plicního karcinomu. Bohužel u řady léčebných strategií se nelze spolehnout na užití pouze jednoho vybraného markeru – jako je tomu např. u některých TKI. I zde však není pozitivita těchto markerů stoprocentní zárukou úspěchu léčby. To je dáno především složitou provázaností jednotlivých molekul na bázi genetické, epigenetické i endokrinní, kdy roli hrají nejen vlivy samotného tumoru, ale i nádorové stroma a samotný organismus nemocného. Kromě objevování nových markerů bude tedy stěžejní (a nelehkou) úlohou pochopit též vzájemné vazby mezi zúčastněnými markery, a tím dále lépe cílit péči o naše pacienty.

## LITERATURA

- Zhu CQ, Tsao MS. Prognostic markers in lung cancer: is it ready for prime time? *Transl Lung Cancer Res* 2014; 3(3): 149–58.
- Oldenhuis CN, Oosting SF, Gietema JA, de Vries EG. Prognostic versus predictive value of biomarkers in oncology. *Eur J Cancer* 2008; 44(7): 946–953.
- Malottki K, Popat S, Deeks JJ, et al. Problems of variable biomarker evaluation in stratified medicine research. A case study of ERCC1 in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2016; 92: 1–7.
- Carter GC, Barrett AM, Kaye JA, et al. A comprehensive review of nongenetic prognostic and predictive factors influencing the heterogeneity of outcomes in advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Manag Res* 2014; 6: 437–49.
- van Meerbeek JP, Janssens A. The seventh tumour-node-metastasis staging system for lung cancer: Sequel or prequel? *EJC Suppl* 2013; 11(2): 150–158.
- Nakamura H, Ando K, Shinmyo T, et al. Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung

- cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 17(5): 469–480.
- Zhou W, Christiani DC. East meets West: ethnic differences in epidemiology and clinical behaviors of lung cancer between East Asians and Caucasians. *Chin J Cancer* 2011; 30(5): 287–292.
- Pallis AG, Gridelli C. Is age a negative prognostic factor for the treatment of advanced/metastatic non-small-cell lung cancer? *Cancer Treat Rev* 2010; 36(5): 436–41.
- Hirsch FR, Spreafico A, Novello S, et al. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: a literature review. *J Thorac Oncol* 2008; 3(12): 1468–81.
- Sarkaria IS, Pham D, Ghossein RA, et al. SCCRO expression correlates with invasive progression in bronchioloalveolar carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(5): 1734–41.
- Okada M. Subtyping lung adenocarcinoma according to the novel 2011 IASLC/ATS/ERS classification: co-

- relation with patient prognosis. *Thorac Surg Clin* 2013; 23(2): 179–86.
- Mountzios G, Dimopoulos MA, Soria JC, et al. Histopathologic and genetic alterations as predictors of response to treatment and survival in lung cancer: a review of published data. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 75(2): 94–109.
- Birim O, Kappetein AP, van Klaveren RJ, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(1): 12–23.
- Ramon Rami-Porta, *IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology*, 2<sup>nd</sup> Edition. North Fort Myers: Editorial Rx Press, 2016.
- North Fort Myers: Editorial Rx Press, 2016: 262.
- Shien K, Papadimitrakopoulou VA, Wistuba II. Predictive biomarkers of response to PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2016; 99: 79–87.
- Mitchell P, Mok T, Barraclough H, et al. Smoking history as a predictive factor of treatment response in advanced non-

- small-cell lung cancer: a systematic review. *Clin Lung Cancer* 2012; 13(4): 239–51.
17. Patel AN, Simone CB 2nd, Jabbar SK. Risk factors and management of oligometastatic non-small cell lung cancer. *Ther Adv Respir Dis* 2016; 10(4): 338–48.
  18. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, et al. An individual patient data meta-analysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2014; 15(5): 346–55.
  19. Deng XF, Liu QX, Zhou D, et al. Bone marrow micrometastasis is associated with both disease recurrence and poor survival in surgical patients with node-negative non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015; 21(1): 21–7.
  20. Coello MC, Luketich JD, Little VR, Godfrey TE. Prognostic significance of micrometastasis in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2004; 5(4): 214–25.
  21. Jakobsen KR, Demuth C, Sorensen BS, Nielsen AL. The role of epithelial to mesenchymal transition in resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2016; 5(2): 172–82.
  22. Gkogkou C, Frangia K, Saif MW, et al. Necrosis and apoptotic index as prognostic factors in non-small cell lung carcinoma: a review. *Springerplus* 2014; 3: 120.
  23. Fleitas T, Martínez-Sales V, Gómez-Codina J, et al. Circulating endothelial and endothelial progenitor cells in non-small-cell lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2010; 12(8): 521–5.
  24. Liu J, Dong M, Sun X et al. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Surgical Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11(1): e0146195.
  25. Novello S, Gajj Levrá M, Vavalà T. Functional imaging in predicting response to antineoplastic agents and molecular targeted therapies in lung cancer: a review of existing evidence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 83(2): 208–15.
  26. Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging* 2012; 30(9): 1234–48.
  27. Brustugun OT. Hypoxia as a cause of treatment failure in non-small cell carcinoma of the lung. *Semin Radiat Oncol* 2015; 25(2): 87–92.
  28. Remark R, Becker C, Gomez JE, et al. The non-small cell lung cancer immune contexture. A major determinant of tumor characteristics and patient outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(4): 377–90.
  29. Sautès-Fridman C, Cherfils-Vicini J, Damotte D, et al. Tumor microenvironment is multifaceted. *Cancer Metastasis Rev* 2011; 30(1): 13–25.
  30. Yin Y, Wang J, Wang X, et al. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: A meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)* 2015; 70(7): 524–30.
  31. Jafri SH, Shi R, Mills G. Advance lung cancer inflammation index (ALI) at diagnosis is a prognostic marker in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a retrospective review. *BMC Cancer* 2013; 13: 158.
  32. Suzuki K, Kachala SS, Kadota K, et al. Prognostic immune markers in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17(16): 5247–56.
  33. Svaton M, Fiala O, Pesek M, et al. Predictive and Prognostic Significance of Sodium Levels in Patients with NSCLC Treated by Erlotinib. *Anticancer Res* 2014; 34(12): 7461–5.
  34. Fiala O, Pesek M, Finek J, et al. High serum level of C-reactive protein is associated with worse outcome of patients with advanced-stage NSCLC treated with erlotinib. *Tumour Biol.* 2015; 36(12): 9215–22.
  35. Watine J. Prognostic evaluation of primary non-small cell lung carcinoma patients using biological fluid variables. A systematic review. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60(4): 259–73.
  36. Kanters SD, Lammers JW, Voest EE. Molecular and biological factors in the prognosis of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1995; 8(8): 1389–97.
  37. Vitale C, D'Amato M, Calabrò P et al. Venous thromboembolism and lung cancer: a review. *Multidiscip Respir Med* 2015; 10(1): 28.
  38. Crosbie PA, Shah R, Summers Y, et al. Prognostic and predictive biomarkers in early stage NSCLC: CTCs and serum/plasma markers. *Transl Lung Cancer Res* 2013; 2(5): 382–97.
  39. Grunnet M, Sorensen JB. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 76(2): 138–43.
  40. Fiala O, Pesek M, Finek J, et al. The role of neuron-specific enolase (NSE) and thymidine kinase (TK) levels in prediction of efficacy of EGFR-TKIs in patients with advanced-stage NSCLC [corrected]. *Anticancer Res* 2014; 34(9): 5193–8.
  41. Fiala O, Pesek M, Finek J et al. Predictive role of CEA and CYFRA 21–1 in patients with advanced-stage NSCLC treated with erlotinib. *Anticancer Res* 2014; 34(6): 3205–10.
  42. Frydrychowicz M, Kolecka-Bednarczyk A, Madejczyk M, et al. Exosomes – structure, biogenesis and biological role in non-small-cell lung cancer. *Scand J Immunol* 2015; 81(1): 2–10.
  43. Mollberg NM, Bennette C, Howell E, et al. Lymphovascular invasion as a prognostic indicator in stage I non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2014; 97(3): 965–71.
  44. Wang J, Chen J, Chen X, et al. Blood vessel invasion as a strong independent prognostic indicator in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6(12): e28844.
  45. Salgia R. Prognostic significance of angiogenesis and angiogenic growth factors in non-small cell lung cancer. *Cancer* 2011; 117(17): 3889–99.
  46. Liu HB, Wu Y, Lv TF, et al. Skin rash could predict the response to EGFR tyrosine kinase inhibitor and the prognosis for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(1): e55128.
  47. Evans T. Utility of hypertension as a surrogate marker for efficacy of antiangiogenic therapy in NSCLC. *Anticancer Res* 2012; 32(11): 4629–38.
  48. Reck M, Barlesi F, Crinò L, et al. Predicting and managing the risk of pulmonary haemorrhage in patients with NSCLC treated with bevacizumab: a consensus report from a panel of experts. *Ann Oncol* 2012; 23(5): 1111–20.
  49. Saunders MI. Predictive testing of radiosensitivity in non-small cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 1994; 10 Suppl 1: S83–90.
  50. Palma DA, Senan S, Tsujino K, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85(2): 444–50.
  51. Sholl LM. Protein correlates of molecular alterations in lung adenocarcinoma: Immunohistochemistry as a surrogate for molecular analysis. *Semin Diagn Pathol* 2015; 32(5): 325–33.
  52. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(7): 763–74.
  53. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(18): 1689–99.
  54. Lopes GL, Vattimo EF, Castro Junior Gd. Identifying activating mutations in the EGFR gene: prognostic and therapeutic implications in non-small cell lung cancer. *J Bras Pneumol* 2015; 41(4): 365–75.
  55. Passiglia F, Bronte G, Castiglia M, et al. Prognostic and predictive biomarkers for targeted therapy in NSCLC: for whom the bell tolls? *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15(11): 1553–66.
  56. Svaton M, Pesek M, Chudacek Z, Vosmiková H. Current two EGFR mutations in lung adenocarcinoma – case report. *Klin Onkol* 2015; 28(2): 134–7.
  57. Fiala O, Pesek M, Finek J, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Gene Amplification in Patients with Advanced-stage NSCLC. *Anticancer Res* 2016; 36(1): 455–60.
  58. Pirker R. EGFR-directed monoclonal antibodies in non-small cell lung cancer. *Target Oncol* 2013; 8(1): 47–53.
  59. Galvani E, Peters GJ, Giovannetti E. EGF receptor-targeted therapy in non-small-cell lung cancer: role of germline polymorphisms in outcome and toxicity. *Future Oncol* 2012; 8(8): 1015–29.
  60. Svaton M, Pesek M, Chudacek Z. Pokročilý karcinom plic jako chronické onemocnění. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 2015; 12(2): 4–7.
  61. Mengoli MC, Barbieri F, Bertolini F, et al. K-RAS mutations indicating primary resistance to crizotinib in ALK-rearranged adenocarcinomas of the lung: Report of two cases and review of the literature. *Lung Cancer* 2016; 93: 55–8.
  62. Faugereux V, Pailler E, Auger N, et al. Clinical Utility of Circulating Tumor Cells in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Front Oncol* 2014; 4: 281.
  63. D'Arcangelo M, Wynes MW, Hirsch FR. The role of anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2013; 25(2): 121–9.
  64. Jiang L, Yang H, He P, et al. Improving Selection Criteria for ALK Inhibitor Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer: A Pooled-Data Analysis on Diagnostic Operating Characteristics of Immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* 2016; 40(5): 697–703.
  65. Li CM, Chu WY, Wong DL, et al. Current and future molecular diagnostics in non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2015; 15(8): 1061–74.
  66. Svaton M, Pesek M, Grossmann P, Ferda J. ROS1 – další potenciální cíl našich pacientů. *Studia pneumologica et phtiseologica* 2014; 74(6): 216–219.
  67. D'Arcangelo M, D'Incecco A, Cappuzzo F. Rare mutations in non-small-cell lung cancer. *Future Oncol* 2013; 9(5): 699–711.
  68. Rose-James A, Te S. Molecular Markers with Predictive and Prognostic Relevance in Lung Cancer. *Lung Cancer Int* 2012; 2012: 729532.
  69. Mar N, Vredenburg JJ, Wasser JS. Targeting HER2 in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015; 87(3): 220–5.
  70. Tiseo M, Gelsomino F, Alfieri R, et al. FGFR as potential target in the treatment of squamous non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2015; 41(6): 527–39.
  71. Van Der Steen N, Giovannetti E, Pauwels P, et al. cMET Exon 14 Skipping: From the Structure to the Clinic. *J Thorac Oncol* 2016; 11(9): 1423–32.
  72. Finocchiaro G, Toschi L, Gianoncelli L, et al. Prognostic and predictive value of MET deregulation in non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med* 2015; 3(6): 83.
  73. Zhao S, Qiu Z, He J, et al. Insulin-like growth factor receptor 1 (IGF1R) expression and survival in non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7(10): 6694–6704.
  74. Yang Y, Luo J, Zhai X, et al. Prognostic value of phospho-Akt in patients with non-small cell lung carcinoma: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2014; 135(6): 1417–24.
  75. Li L, Liu D, Qiu ZX, et al. The prognostic role of mTOR and p-mTOR for survival in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(2): e0116771.
  76. Garzón M, Villatoro S, Teixidó C, et al. KRAS mutations in the circulating free DNA (cfDNA) of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Transl Lung Cancer Res* 2016; 5(5): 511–516.
  77. Wei MM, Zhou GB. Long Non-coding RNAs and Their Roles in Non-small-cell Lung Cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2016; 14(5): 280–288.
  78. Garzón M, Villatoro S, Teixidó C, et al. KRAS mutations in the circulating free DNA (cfDNA) of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Transl Lung Cancer Res* 2016; 5(5): 511–516.
  79. Ricciuti B, Leonardi GC, Metro G et al. Targeting the KRAS variant for treatment of non-small cell lung cancer: potential therapeutic applications. *Expert Rev Respir Med* 2016; 10(1): 53–68.
  80. Svaton M, Pesek M, Chudacek Z, Ferda J. Současné dvě řídící mutace u adenokarcinomu plic – kazuistika. *Studia pneumologica et phtiseologica* 2013; 73(6): 230–235.
  81. Svaton M, Fiala O, Pesek M, et al. The Prognostic Role of KRAS Mutation in Patients with Advanced NSCLC Treated with Second – or Third-line Chemotherapy. *Anticancer Res* 2016; 36(3): 1077–82.

82. Fiala O, Pesek M, Finek J, et al. The dominant role of G12C over other KRAS mutation types in the negative prediction of efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Cancer Genet* 2013; 206(1–2): 26–31.
83. Neuzillet C, Tijeras-Raballand A, de Mestier L, et al. MEK in cancer and cancer therapy. *Pharmacol Ther* 2014; 141(2): 160–71.
84. Matikas A, Syrigos KN, Agelaki S. Circulating Biomarkers in Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Future Challenges. *Clin Lung Cancer* 2016; 17(6): 507–516.
85. Lianidou ES, Markou A, Strati A. The Role of CTCs as Tumor Biomarkers. *Adv Exp Med Biol* 2015; 867: 341–67.
86. Tognela A, Spring KJ, Becker T, et al. Predictive and prognostic value of circulating tumor cell detection in lung cancer: a clinician's perspective. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 93(2): 90–102.
87. Hu M, Hu Y, He J, Li B. Prognostic Value of Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) in Lung Cancer: A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11(1): e0147374.
88. Jiang H, Shao W, Zhao W. VEGF-C in non-small cell lung cancer: meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2014; 427: 94–9.
89. Krysan K, Reckamp KL, Sharma S, Dubinett SM. The potential and rationale for COX-2 inhibitors in lung cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2006; 6(3): 209–20.
90. Kilvaer TK, Paulsen EE, Hald SM, et al. Lymphangiogenic Markers and Their Impact on Nodal Metastasis and Survival in Non-Small Cell Lung Cancer—A Structured Review with Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(8): e0132481.
91. Werynska B, Dziegiel P, Jankowska R. Role of lymphangiogenesis in lung cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2009; 47(3): 333–42.
92. Hirsh V. Targeted treatments of bone metastases in patients with lung cancer. *Front Oncol* 2014; 4: 146.
93. Sterlacci W, Fiegl M, Tzankov A. Prognostic and predictive value of cell cycle deregulation in non-small-cell lung cancer. *Pathobiology* 2012; 79(4): 175–94.
94. Zhang LQ, Jiang F, Xu L, et al. The role of cyclin D1 expression and patient's survival in non-small-cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2012; 13(3): 188–95.
95. Fennell DA, Summers Y, Cadranel J. Cisplatin in the modern era: The backbone of first-line chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2016; 44: 42–50.
96. Deben C, Deschoolmeester V, Lardon F, et al. TP53 and MDM2 genetic alterations in non-small cell lung cancer: Evaluating their prognostic and predictive value. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 99: 63–73.
97. Zhao XD, He YY, Gao J, et al. High expression of Bcl-2 protein predicts favorable outcome in non-small cell lung cancer: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(20): 8861–9.
98. Panani AD, Roussos C. Cytogenetic and molecular aspects of lung cancer. *Cancer Lett* 2006; 239(1): 1–9.
99. Li W, Tse LA, Wang F. Prognostic value of estrogen receptors mRNA expression in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Steroids* 2015; 104: 129–36.
100. Boura P, Loukides S, Grapsa D, et al. The diverse roles of adiponectin in non-small-cell lung cancer: current data and future perspectives. *Future Oncol* 2015; 11(15): 2193–203.
101. Ntikoudi E, Kiagia M, Boura P, et al. Hormones of adipose tissue and their biologic role in lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(1): 22–30.
102. Wei MM, Zhou GB. Long Non-coding RNAs and Their Roles in Non-small-cell Lung Cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2016; 14(5): 280–288.
103. Ricciuti B, Mencaroni C, Paglialunga L, et al. Long non-coding RNAs: new insights into non-small cell lung cancer biology, diagnosis and therapy. *Med Oncol* 2016; 33(2): 18.
104. Wang Y, Zhang X, Liu L, et al. Clinical implication of microrna for lung cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2013; 28(4): 261–7.
105. Zandberga E, Kozirovskis V, Åbols A, et al. Cell-free microRNAs as diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers for lung cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2013; 52(4): 356–69.
106. Boeri M, Pastorino U, Sozzi G. Role of microRNAs in lung cancer: microRNA signatures in cancer prognosis. *Cancer J* 2012; 18(3): 268–74.
107. Markou A, Liang Y, Lianidou E. Prognostic, therapeutic and diagnostic potential of microRNAs in non-small cell lung cancer. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(10): 1591–603.
108. Skrzypski M, Dziadziszko R, Jassem J. MicroRNA in lung cancer diagnostics and treatment. *Mutat Res* 2011; 717(1–2): 25–31.
109. Gao W, Xu J, Shu YQ. miRNA expression and its clinical implications for the prevention and diagnosis of non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5(5): 699–709.
110. Slabý O, Svoboda M. MikroRNA v onkologii. Praha: Galén, 2012. ISBN 978–80–7262–587–1.
111. Svaton M, Kulda V, Mukensnabl P, et al. Vliv exprese vybraných protein kódujících genů a mikroRNA na riziko relapsu plicních adenokarcinomů stadia I. *Studia pneumologica et phthiseologica* 2017; 77(3): 93–103.
112. Wu X, Wu G, Yao X, et al. The clinicopathological significance and ethnic difference of FHIT hypermethylation in non-small-cell lung carcinoma: a meta-analysis and literature review. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 699–709.
113. Lou-Qian Z, Rong Y, Ming L, et al. The prognostic value of epigenetic silencing of p16 gene in NSCLC patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(1): e54970.
114. Heller G, Zielinski CC, Zöchbauer-Müller S. Lung cancer: from single-gene methylation to methylome profiling. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29(1): 95–107.
115. Vendetti FP, Rudin CM. Epigenetic therapy in non-small-cell lung cancer: targeting DNA methyltransferases and histone deacetylases. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13(9): 1273–85.
116. Cuppens K, Vansteenkiste J. Vaccination therapy for non-small-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2014; 26(2): 165–70.
117. Xu F, Liu F, Zhao H et al. Prognostic Significance of Mucin Antigen MUC1 in Various Human Epithelial Cancers: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(50): e2286.
118. Berman AT, Simone CB. Immunotherapy in locally-advanced non-small cell lung cancer: releasing the brakes on consolidation? *Transl Lung Cancer Res* 2016; 5(1): 138–42.
119. Zhang C, Li J, Han Y, Jiang J. A meta-analysis for CXCR4 as a prognostic marker and potential drug target in non-small cell lung cancer. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 3267–78.
120. Leventakos K, Mansfield AS. Advances in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer: Focus on Nivolumab, Pembrolizumab, and Atezolizumab. *BioDrugs* 2016; 30(5): 397–405.
121. Kerr KM, Tsao MS, Nicholson AG, et al. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry in Lung Cancer: In what state is this art? *J Thorac Oncol* 2015; 10(7): 985–9.
122. Chae YK, Pan A, Davis AA, et al. Biomarkers for PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Non-Small-cell Lung Cancer: Is PD-L1 Expression a Good Marker for Patient Selection? *Clin Lung Cancer* 2016; 17(5): 350–361.
123. Wang A, Wang HY, Liu Y, et al. The prognostic value of PD-L1 expression for non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(4): 450–6.
124. Pilotto S, Molina-Vila MA, Karachaliou N et al. Integrating the molecular background of targeted therapy and immunotherapy in lung cancer: a way to explore the impact of mutational landscape on tumor immunogenicity. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4(6): 721–7.
125. Reck M, Schenker M, Lee KH, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. *Eur J Cancer* 2019; 116: 137–147.
126. Gu X, Ma C, Yuan D, Song Y. *Transl Lung Cancer Res* 2012; 1(1): 36–44.
127. Wu H, Qi XW, Yan GN et al. Is CD133 expression a prognostic biomarker of non-small-cell lung cancer? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(6): e100168.
128. Qu H, Li R, Liu Z, et al. Prognostic value of cancer stem cell marker CD133 expression in non-small cell lung cancer: a systematic review. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6(11): 2644–50.
129. Gottschling S, Schnabel PA, Herth FJ, Herpel E. Are we missing the target? Cancer stem cells and drug resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Genomics Proteomics* 2012; 9(5): 275–86.
130. Zhu L, Yu H, Liu SY, et al. Prognostic value of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(4): e0124230.
131. Safranek J, Pesta M, Holubec L, et al. Expression of MMP-7, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 mRNA in lung tissue of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and benign pulmonary disease. *Anticancer Res* 2009; 29(7): 2513–7.
132. Qian Q, Wang Q, Zhan P, et al. The role of matrix metalloproteinase 2 on the survival of patients with non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Cancer Invest* 2010; 28(6): 661–9.
133. Clark JC, Thomas DM, Choong PF, et al. RECK—a newly discovered inhibitor of metastasis with prognostic significance in multiple forms of cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26(3–4): 675–83.
134. Pesta M, Kulda V, Topolcan O, et al. Significance of methylation status and the expression of RECK mRNA in lung tissue of patients with NSCLC. *Anticancer Res* 2009; 29(11): 4535–9.
135. Yang SL, Ren QG, Wen L, Hu JL. Clinicopathological and prognostic significance of hypoxia-inducible factor-1 alpha in lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2016; 36(3): 321–7.
136. Tian Y, Liu Q, He X, et al. Emerging roles of Nrf2 signal in non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* 2016; 9: 14.
137. Cho HJ, Kim HR, Park YS, et al. Prognostic value of survivin expression in stage III non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based therapy. *Surg Oncol* 2015; 24(4): 329–34.
138. Dai J, Yang L, Wang J, et al. Prognostic Value of FOXM1 in Patients with Malignant Solid Tumor: A Meta-Analysis and System Review. *Dis Markers* 2015; 2015: 352478.
139. Lindquist D, Kvarnbrink S, Henriksson R, Hedman H. LRIg and cancer prognosis. *Acta Oncol* 2014; 53(9): 1135–42.
140. Hountis P, Matthaios D, Frourarakis M, et al. S100A2 protein and non-small cell lung cancer. The dual role concept. *Tumour Biol* 2014; 35(8): 7327–33.
141. Xu YH, Lu S. A meta-analysis of STAT3 and phospho-STAT3 expression and survival of patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40(3): 311–7.
142. Gao Y, Ge G, Ji H. LKB1 in lung cancerigenesis: a serine/threonine kinase as tumor suppressor. *Protein Cell* 2011; 2(2): 99–107.
143. Fields AP, Regala RP. Protein kinase C iota: human oncogene, prognostic marker and therapeutic target. *Pharmacol Res* 2007; 55(6): 487–97.
144. Olaussen KA, Postel-Vinay S. Predictors of chemotherapy efficacy in non-small-cell lung cancer: a challenging landscape. *Ann Oncol* 2016; 27(11): 2004–2016.
145. Kim ES. Chemotherapy Resistance in Lung Cancer. *Adv Exp Med Biol* 2016; 893: 189–209.
146. Carnio S, Novello S, Papotti M, et al. Prognostic and predictive biomarkers in early stage non-small cell lung cancer: tumor based approaches including gene signatures. *Transl Lung Cancer Res* 2013; 2(5): 372–81.
147. Sève P, Reiman T, Dumontet C. The role of beta11 tubulin in predicting chemoresistance in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 67(2): 136–43.
148. Liu Q, Yu Z, Xiang Y, et al. Prognostic and predictive significance of thymidylate synthase protein expression in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Biomark* 2015; 15(1): 65–78.
149. Danesi R, Altavilla G, Giovannetti E, Rosell R. Pharmacogenomics of gemcitabine in non-small-cell lung cancer and other solid tumors. *Pharmacogenomics* 2009; 10(1): 69–80.

150. Svaton M, Pesek M, Krakorova G, et al. Prognostický význam ERCC1, RRM1 a BRCA1 u chirurgicky léčených pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem. *Studia pneumologica et phthiseologica* 2014; 74(3): 85–92.
151. Wallerek S, Sørensen JB. Biomarkers for efficacy of adjuvant chemotherapy following complete resection in NSCLC stages I-IIIa. *Eur Respir Rev* 2015; 24(136): 340–55.
152. Deng Q, Yang H, Lin Y, et al. Prognostic value of ERCC1 mRNA expression in non-small cell lung cancer, breast cancer, and gastric cancer in patients from Southern China. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7(12): 8312–21.
153. Besse B, Olausson KA, Soria JC. ERCC1 and RRM1: ready for prime time? *J Clin Oncol* 2013; 31(8): 1050–60.
154. Gachechiladze M, Skarda J. The role of BRCA1 in non-small cell lung cancer. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012; 156(3): 200–3.
155. Chae YK, Pan A, Davis AA, et al. Biomarkers for PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Non-Small-cell Lung Cancer: Is PD-L1 Expression a Good Marker for Patient Selection? *Clin Lung Cancer* 2016; 17(5): 350–361.
156. Liu Y, Yin TJ, Zhou R, et al. Expression of thymidylate synthase predicts clinical outcomes of pemetrexed-containing chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 72(5): 1125–32.
157. Han Y, Liu J, Sun M, et al. A Significant Statistical Advancement on the Predictive Values of ERCC1 Polymorphisms for Clinical Outcomes of Platinum-Based Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: An Updated Meta-Analysis. *Dis Markers* 2016; 2016: 7643981.
158. Qiu M, Yang X, Hu J, et al. Predictive value of XPD polymorphisms on platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(8): e72251.
159. Shen XY, Lu FZ, Wu Y, et al. XRCC3 Thr241Met polymorphism and clinical outcomes of NSCLC patients receiving platinum-based chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(8): e69553.
160. Burotto M, Thomas A, Subramaniam D, et al. Biomarkers in early-stage non-small-cell lung cancer: current concepts and future directions. *J Thorac Oncol* 2014; 9(11): 1609–17.
161. Yu Y, He J. Molecular classification of non-small-cell lung cancer: diagnosis, individualized treatment, and prognosis. *Front Med* 2013; 7(2): 157–71.
162. Petrosyan F, Daw H, Haddad A, et al. Gene expression profiling for early-stage NSCLC. *Am J Clin Oncol* 2015; 38(1): 103–7.
163. Kuner R. Lung Cancer Gene Signatures and Clinical Perspectives. *Microarrays (Basel)* 2013; 2(4): 318–39.
164. Subramanian J, Simon R. What should physicians look for in evaluating prognostic gene-expression signatures? *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(6): 327–34.
165. Labots M, Schütte LM, van der Mijl JC, et al. Mass spectrometry-based serum and plasma peptidome profiling for prediction of treatment outcome in patients with solid malignancies. *Oncologist* 2014; 19(10): 1028–39.
166. Qian HH, Xu TS, Cai XQ, et al. Prognostic value of TTF-1 expression in patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2015; 451(Pt B): 208–14.
167. Lindskog C, Edlund K, Mattsson JS, Micke P. Immunohistochemistry-based prognostic biomarkers in NSCLC: novel findings on the road to clinical use? *Expert Rev Mol Diagn* 2015; 15(4): 471–90.
168. Kim JH, Kim HS, Kim BJ et al. Prognostic Impact of TTF-1 Expression in Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *J Cancer* 2018; 9(22): 4279–4286.
169. Zhu WY, Hu XF, Fang KX, et al. Prognostic value of mutant p53, Ki-67, and TTF-1 and their correlation with EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer. *Histol Histopathol* 2019; 7: 18124.
170. Jakobsen JN, Sørensen JB. Clinical impact of ki-67 labeling index in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013; 79(1): 1–7.
171. Lindquist D, Kvarnbrink S, Henriksson R, Hedman H. LRIg and cancer prognosis. *Acta Oncol* 2014; 53(9): 1135–42.
172. Lim MY, Thomas PS. Biomarkers in Exhaled Breath Condensate and Serum of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int J Chronic Dis* 2013; 2013: 578613.