

**MOLEKULÁRNÍ A LABORATORNÍ PREDIKTIVNÍ A
PROGNOSTICKÉ MARKERY U NEMALOBUNĚČNÉHO
PLICNÍHO KARCINOMU**

**MOLECULAR AND LABORATORY PREDICTIVE AND
PROGNOSTIC MARKERS IN NON-SMALL CELL LUNG
CANCER**

MUDr. Martin Svatoň, Ph.D.

Habilitační práce

Pracoviště

Klinika pneumologie a ftizeologie LF Plzeň

Místo obhajoby

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Plzni

2021

Poděkování

Děkuji tímto prof. MUDr. Miloši Peškovi, CSc. za odbornou pomoc a trvalou podporu. Dále bych chtěl poděkovat kolektivu Kliniky pneumologie a ftizeologie FN a LF UK Plzeň za spolupráci na projektech v rámci klinického výzkumu. Díky patří i řadě dalších spolupracujících pracovišť v rámci LF UK v Plzni, stejně jako spolupracujícím plicním a onkologickým klinikám napříč Českou republikou.

V Plzni, březen 2021

Martin Svatoň

Obsah

1 Úvod.....	6
2 Prognostické a prediktivní markery u NSCLC	8
2.1 Klinické markery	8
2.2 Molekulární markery	10
2.2.1 Tyrozinkinázy	10
2.2.2 Angiogeneze a lymfangiogeneze	13
2.2.3 Kostní metabolismus.....	14
2.2.4 Buněčný cyklus	14
2.2.5 Hormonální vlivy	14
2.2.6 Nekódující RNA, metylace DNA a další epigenetické mechanismy.....	14
2.2.7 Cytogenetika	15
2.2.8 Imunoterapeutické markery	16
2.2.9 Nádorové kmenové buňky	16
2.2.10 Matrixové metaloproteinázy	16
2.2.11 Ostatní vybrané DNA prognostické markery.....	17
2.2.12 Potenciální prediktivní markery chemoterapie	17
2.2.13 Opravné geny	17
2.2.14 Genetické panely.....	17
2.2.15 Imunohistochemie.....	18
2.2.16 Proteomika	18
2.2.17 Markery ve vydechovaném vzduchu	18
3 Moderní cílená léčba, inhibitory angiogeneze a imunoterapie u NSCLC ve vztahu k molekulárním markerům	19
3.1 Cílená léčba	19
3.1.1 EGFR	19
3.1.2 ALK	21
3.1.3 ROS1.....	21
3.1.4 BRAF	22
3.1.5 NTRK.....	22
3.1.6 RET	22
3.1.7 cMET	23
3.1.8 HER2.....	23
3.1.9 KRAS	23
3.2 Inhibitory angiogeneze	23

3.2.1 Bevacizumab.....	24
3.2.2 Nintedanib.....	27
3.2.3 Ramucirumab.....	27
3.3 Imunoterapie.....	27
3.3.1 Nivolumab.....	28
3.3.2 Pembrolizumab.....	28
3.3.3 Atezolizumab.....	30
3.3.4 Durvalumab.....	30
4 Vlastní práce.....	32
4.1 Laboratorní parametry.....	32
4.1.1 Prediktivní a prognostický význam hladin natria u pacientů s NSCLC léčených erlotinibem.....	32
4.1.2 Změny hladin LDH a jejich spojitost s výsledky léčby erlotinibem u pokročilých NSCLC.....	32
4.1.3 Chronický zánět jako možný prediktivní faktor léčby nivolumabem u NSCLC.....	33
4.2 Onkomarkery.....	34
4.2.1 Vliv onkomarkerů na výsledky léčby pemetrexedem u pokročilého NSCLC.....	34
4.3 Imunohistochemické parametry.....	37
4.3.1 Exprese TTF1 a její vztah k výsledkům léčby pemetrexedem u pokročilých NSCLC.....	37
4.3.2 Exprese TTF1 a p63 ve vztahu k výsledkům léčby erlotinibem u pokročilých NSCLC.....	37
4.4 Genetické markery.....	38
4.1.1 Prognostický význam KRAS mutací u pacientů s pokročilými NSCLC léčenými pemetrexedem či docetaxelem ve druhé či třetí linii léčby.....	38
4.1.2 Prognostický význam exprese thymidylát syntázy (TS) u NSCLC.....	39
4.1.3 Prognostický význam ERCC1, RRM1 a BRCA1 u chirurgicky léčených pacientů s NSCLC.....	40
4.1.4 Prognostický význam exprese miR-34a, miR-224 and miR-342 u pacientů s pokročilými dlaždicovými NSCLC léčenými paliativní chemoterapií.....	40
4.1.5 Vliv exprese vybraných protein kódujících genů a mikroRNA na riziko relapsu plicních adenokarcinomů stadia I.....	41
5 Komentář.....	42
5.1 Laboratorní parametry.....	42
5.2 Onkomarkery.....	43
5.3 Imunohistochemické parametry.....	44
5.4 Genetické markery.....	44

6 Závěr.....	46
7 Seznam literatury.....	47
8 Seznam zkratk	66
9 Publikační činnost	69
10 Přílohy	73
Příloha 1.....	75
Příloha 2.....	76
Příloha 3.....	77
Příloha 4.....	78
Příloha 5.....	79
Příloha 6.....	80
Příloha 7.....	81
Příloha 8.....	82
Příloha 9.....	83
Příloha 10.....	84
Příloha 11.....	85

1 Úvod

Při celosvětově neustupující epidemii kuřáctví patří plicní karcinom nadále mezi tumory s největší incidencí i mortalitou. A to jak v rozměru České republiky, tak i celosvětově. V současné době po morfologické stránce výrazně dominuje (více než 80 %) nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC) oproti malobuněčnému plicnímu karcinomu (SCLC). Vysoká úmrtnost na tyto choroby je spojena zejména s diagnostikou až v pozdních stádiích. To by do budoucna mohl částečně ovlivnit screening plicního karcinomu u osob s vysokým rizikem tohoto tumoru. Nicméně je nutné připomenout, že i u tumorů stadia II a III dochází i přes adjuvantně podávanou léčbu k nemalému procentu recidiv.

I přes stále trvající vysokou mortalitu na toto onemocnění dochází zejména v případě NSCLC k prudkému rozvoji léčebných možností. Zároveň dochází k ústupu od podávání stejné léčby pro všechny pacienty daného stádia k tzv. léčbě šité pacientům na míru neboli personalizované medicíně. V té prozatím dominuje tzv. cílená léčba pomocí tyrosinkinázových inhibitorů při výskytu některé specifické mutace. Posun však nastává i v případě průlomové imunoterapie, kde výzkum nalézá nové potenciální prediktivní markery krom již obvykle užívané exprese markeru PD-L1. Základním předpokladem takto cílené léčby je tedy objevení prediktivních a prognostických markerů k určení správné léčebné strategie pro konkrétního pacienta. Prediktivní a prognostické parametry lze nejspíše dělit na parametry klinické (histologie, pohlaví, stadium onemocnění apod.), na běžné laboratorní parametry a molekulární parametry.

Prognostickým markerem bude tato práce označovat parametr, který ukazuje na průběh (tedy „agresivitu“) dané nemoci a to bez ohledu na zvolené léčebné modality. V onkologii je nejčastěji vyjadřován vlivem daného parametru na celkové přežití pacientů (OS). Pacienty s nepříznivými prognostickými faktory je tedy vhodné podrobněji sledovat a včas reagovat na neúčinnost dané léčby její změnou. Naopak prediktivní markery jsou přímo propojené s účinností dané léčebné modality. Snaží se tedy odpovědět na otázku, zda bude konkrétní léčba vhodná pro daného pacienta, či bude lepší volit jinou terapii. V onkologii se k prediktivním markerům váží obvykle statistické parametry vyjadřující procento odpovědi na danou léčbu (objektivní odpověď na léčbu – objective response rate = ORR / hodnota kontroly onemocnění – disease control rate = DCR) a její dobu úspěšného trvání (doba do progresu onemocnění – PFS). Existuje nemalý počet parametrů, které mohou najednou plnit roli jak prognostického, tak i prediktivního markeru.

Tato práce se zabývá laboratorními markery a molekulárními markery – z pole DNA (deoxyribonukleové kyseliny) a RNA (ribonukleových kyselin).

Ze široké palety podtypů RNA jsou diskutovány vybrané mRNA (mediátorové RNA) a tzv. miRNA (mikro RNA). Jako všechny molekulární markery mají oproti jiným případným genetickým cílům některé výhody i nevýhody (např. otázky degradace, provázanosti markerů, jejich vývoj v čase apod.), a dokládají tak obtíže v cestě za hledáním ideálního markeru, jehož nalezení se bohužel patrně nikdy zcela nepodaří. Určitým řešením tak v některých případech může být použití více vzájemně se doplňujících parametrů či jejich měření v čase se sledováním vývoje jejich hladin. Některé molekulární markery u NSCLC již vstoupily do rutinní klinické praxe. I přes řadu nedostatků se již u NSCLC dostaly do praxe první z markerů na bázi DNA. Například mutace v genu EGFR (receptor pro epidermální růstový faktor) nebo translokace genu ALK (anaplastic lymphoma kinase) pomáhají při volbě tzv. cílené léčby. Rovněž se rozvíjí snaha o zlepšení predikce účinnosti imunoterapie. Zde je v současné době užíván především marker PD-L1, který ale trpí značnými nedostatky. V hledání možných prediktivních markerů se tak mohou teoreticky (nejspíše v kombinaci s dalšími parametry) uplatnit i laboratorní parametry z pole hematologie, biochemie či případně imunohistochemie. Jejich výhodou je obvykle nízká cena za vyšetření, které navíc bývá prováděno rutinně i z jiných důvodů. Nevýhodou pak může být nižší specificita.

2 Prognostické a prediktivní markery u NSCLC

Výsledky léčby u NSCLC se liší pacient od pacienta. Je proto vhodné hledat nejen obecné vlivy určující prognózu konkrétního nemocného, ale především prediktivní markery pro zvolení správné léčebné strategie. Prognostickým markerem se obvykle rozumí takový parametr (klinický či laboratorní), na který nemá vliv vybraný druh terapie a je spojen s celkovým přežitím nemocného (OS). Prediktivním faktorem pak popisujeme marker, který má spojitost s efektem vybrané léčebné modality. V tomto ohledu se může jednat o nežádoucí účinky léčby, či dobu do progresu onemocnění (PFS), resp. recidivy onemocnění (DFS / DFI). V tomto textu je užito jedno z možných dělení těchto markerů – a to na parametry klinické + běžné laboratorní a molekulární. V popisném úvodu není užito dělení parametrů na prognostické a prediktivní, jelikož řada těchto markerů spadá do obou těchto skupin a takovéto dělení je tedy značně didakticky nepraktické [1,2]. V samotné klinické praxi se ale používá pouze malá část vědecky studovaných parametrů. U řady zkoumaných markerů totiž naráží jejich průnik do klinické praxe na prospektivní validaci, což je nezdárka obtížné pro jiné postupy a cut-off v daných vědeckých studiích [3].

Následující odstavce mají za úkol přinést základní pohled na danou problematiku. Bližší informace pak mohou přinést např. mé dva články blíže popisující tuto tematiku [4,5].

2.1 Klinické a běžné laboratorní markery

Ke standardně užívaným prognostickým faktorům v onkologii (nejen u NSCLC) patří zejména stav celkové výkonnosti nemocného (ECOG PS), kdy horší stav výkonnosti pacienta je spojen s horší prognózou. A dále pak stadium onemocnění, kdy se opět pokročilejší stadium tumoru váže k horší prognóze onemocnění. Mezi další faktory, které mají vliv na prognózu onemocnění NSCLC se řadí pohlaví (u mužů horší prognóza), rasa (lepší prognóza u Asiatů) a kachektizace (zhoršuje prognózu). Mezi faktory spojenými s lepší prognózou lze zmínit např. i nekuřáctví. Naopak sporné je, zda diagnóza adenokarcinomu sama o sobě představuje lepší prognostický faktor oproti diagnóze skvamózního karcinomu nebo zde hraje roli především profil pacientů s těmito diagnózami, možnosti jejich léčby a bližší molekulární profil těchto tumorů [6-12]. Naopak jednotlivé histologické subtypy a grading tumoru by na prognózu pacientů vliv mít mohly [13, 14]. Na prognózu ale mohou mít vliv i čistě klinicky popsány stavy, jako např. nižší plicní funkce pro operované pacienty či u pokročilých tumorů syndrom horní duté žíly [15, 16]. Značný vliv má i dostupnost lékařské péče v jednotlivých státech [16].

Těmto obecným faktorům se věnovaly též naše dvě práce [17, 18]. První z nich poukazuje zejména na vliv ECOG PS při zvažování léčby erlotinibem u nemocných bez prokázané EGFR mutace ve vyšších liniích léčby. Druhá z těchto prací ve své části věnované klinickým parametrům prokázala rozdílnou účinnost nivolumabu ve vztahu k histologii NSCLC (delší PFS u pacientů s dlaždicovými typy NSCLC).

Mezi faktory na pomezí popisných patologických parametrů a parametrů molekulárních bychom pak mohli zařadit tzv. epiteliálně-mezenchymální přechod (EMT = epithelial to mesenchymal transition) nebo stupeň nekróz či apoptóz v tumoru. EMT je spojen nejen s horší prognózou pacientů s NSCLC, ale i možnou rezistencí cílené léčby (při EGFR mutacích). Stupeň nádorových nekróz by pak mohl ukazovat na větší agresivitu tumoru [19, 20]. U časných stadií tumorů může obdobně sloužit průkaz lymfangioinvasze nebo cévní invaze v resektátu, které zhoršují prognózu pacienta [21, 22].

V posledních letech je též intenzivně zkoumán vliv některých radiologických parametrů při čím dál tím více užívaném PET/CT vyšetření. Mezi nejznámější popisované parametry s možným zhoršením prognózy pacientů patří např. maximální zvýšení koncentrace daného radiofarmaka v daném místě (SUVmax = maximal standard uptake value) nebo objem lézí s vychytáváním radiofarmaka (MTV = metabolic tumor volume) [23, 24]. Vlivu PET/CT nálezů u nemocných s pokročilými plicními adenokarcinomy se věnuje i naše práce, která dokládá vliv vybraných parametrů na staging a na vývoj nálezu u daných pacientů [25].

Rozmach imunoterapie v posledních letech obrátil pozornost i k běžně stanovovaným imunitním parametrům [6]. Vzhledem k roli T lymfocytů v protinádorové imunitní odpovědi je jejich prostoupení tumoru obecně spojeno s dobrou prognózou, nicméně jejich význam se liší dle jednotlivých typů. Dalšími buňkami, které v případě imunoterapie mohou hrát významnější roli, jsou nádorové makrofágy (TAMs), jejichž fenotyp M1 se váže k lepší prognóze, naopak se špatnou prognózou je spojován fenotyp M2. Korelaci s dobrou prognózou pak zřejmě mají buňky dendritické či Langerhansovy [26, 27]. Významnou roli zde hraje i zánětlivé prostředí, jak je diskutováno i v naší níže uvedené práci (viz Kapitola 4).

Tyto zánětlivé a i některé další laboratorní parametry mají prognostický vliv u NSCLC obecně. S horší prognózou je spojováno snížení hladin hemoglobinu, albuminu a natria a naopak zvýšené hladiny poměru neutrofilů k lymfocytům (NLR =neutrophil to lymphocyte ratio) C-reaktivního proteinu (CRP), vápníku, laktát dehydrogenázy (LDH) a alkalické fosfatázy (ALP) [2, 6, 29-30]. Blíže je toto komentováno v Kapitole 4.

Další často zkoumané markery tvoří skupina onkomarkerů. U NSCLC mezi nejčastěji zkoumané patří karcinoembryonální antigen (CEA), cytokeratinový fragment 21-1 (CYFRA-21-1), thymidinkináza (TK) a neuron-specifická enoláza (NSE). Jejich vyšší hladiny korelují obvykle s horší prognózou pacientů [31-34]. Vliv onkomarkerů je též blíže komentován v Kapitole 4.

2.2 Molekulární markery

2.2.1 Tyrozinkinázy

Vzhledem k přímému dopadu na léčbu pacientů v klinické praxi patří tyrozinkinázy k nejčastěji zkoumaným molekulárním parametrům u NSCLC. Řadíme mezi ně tyrozinkinázové receptory (především EGFR, ALK či ROS1 – pozn. zkratky uvedeny u jednotlivých genů níže) a dále pak tyrozinkinázy sloužící k přenosu těchto signálů do buněčného jádra. K nejdůležitějším přenosným drahám patří cesty PIK3-AKT-mTOR a RAS-BRAF-MEK-ERK [35].

Mutace EGFR (receptor pro epidermální růstový faktor) patří k prvně využívaným markerům tyrozinkináz v klinické praxi. Jedná se o onkogen, jehož zvýšená exprese se pojí s vyšší agresivitou tumoru kvůli zvýšené míře proliferace, angiogeneze i invazivity tumoru. Mutace EGFR se stejně jako jiné tzv. řídicí mutace obvykle nevyskytují s jinými řídicími mutacemi. To je jeden z rozdílů, kterým se liší od tzv. cestujících mutací, které mají menší vliv a spíše jen přispívají k vlivu hlavní řídicí mutace. Mutace EGFR se vyskytují výrazně častěji u adenokarcinomů, a to především u Asiatů, nekuřáků a žen. Celkově se jejich výskyt u adenokarcinomů uvádí okolo 10-15 % případů. Můžeme je rozdělit na tzv. časté mutace (mutace L858R na exonu 21 a delece na exonu 19), které tvoří drtivou většinu EGFR mutací, a na mutace vzácné, které pokrývají ostatní místa aktivní domény genu EGFR (exon 18 až exon 21). Časté mutace jsou jasným pozitivním prediktivním faktorem pro úspěšnost léčby EGFR tyrozinkinázovými inhibitory (TKI). O vzácných mutacích, stejně jako o dvou současně se vyskytujících mutacích, máme výrazně méně dat a je třeba je posuzovat individuálně. Zde je výjimkou EGFR mutace T790M, která je zjevným prediktorem úspěšné léčby osimertinibem. Sporný je vliv exprese EGFR na účinnost EGFR-TKI, a proto není její užití v klinické praxi doporučováno. Vliv amplifikací genu EGFR na predikci účinnosti EGFR-TKI se v naší práci neprokázal. Možný vliv jednonukleotidových polymorfismů (SNPs) na účinek EGFR TKI či na toxicitu této léčby je zmiňován některými menšími studiemi, ale bylo by nutné prospektivní klinické ověření [35-43]. Na tomto poli jsme se zabývali vyjma již výše zmíněné práce o amplifikacích genu EGFR též vlivem vícečetných EGFR mutací ve vztahu k predikci možné léčby, kdy upřesňujeme postavení těchto vzácnějších kombinací v léčbě EGFR-TKI [44,45].

V našem dalším článku se zabýváme důležitostí rebiopsií u cílené léčby mířící na pacienty s EGFR mutacemi [46].

ALK (anaplastic lymphoma kinase) translokace se vyskytuje též u adenokarcinomů a stejně jako EGFR mutace převládá u žen a nekuřáků. Její výskyt je nižší – udává se do cca 5 %. Jejím nejčastějším fúzním partnerem je EML4 (microtubule-associated protein-like 4). Imunohistochemická pozitivita ALK translokace je patrně pozitivním prognostickým faktorem. Především jsou ale tyto translokace významným prediktivním markerem pro odpověď na cílenou léčbu pomocí ALK TKI [35, 47-52]. Na tomto poli jsme publikovali tři články [53-55]. První z nich se zaměřoval na možnou heterogenitu metastáz ve vztahu k ALK přestavbě. Druhý popisoval případ nemocné se změnou tumoru v dlaždicový karcinom se zachovalou ALK translokací. Třetí pak popisoval výsledky léčby pomocí crizotinibu u nemocných s ALK translokacemi v České republice.

ROS1 (C-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase) se u plicních adenokarcinomů uplatňuje též v podobě translokací. Sekvence je podobná s ALK, proto některé léky (např. crizotinib) mohou cílit na obě tyto přestavby. Zdravé plíce neexprimují ROS1, u adenokarcinomů pak můžeme najít tuto přestavbu v cca 1 % případů. Větší výskyt byl rovněž pozorován u žen a nekuřáků. Tato přestavba patrně nemá prognostický význam, ale slouží jako prediktor odpovědi pro ROS1 inhibitory [35, 39, 56]. V našem článku pak popisujeme prvně publikovaný případ úspěšné léčby nemocného s ROS1 translokací crizotinibem na území České republiky [57].

RET (rearranged during transfection) se vyskytuje u cca 1 až 2 % NSCLC též v podobě translokací. Jeho průkaz slouží rovněž jako prediktivní marker pro užití RET inhibitorů [35, 52].

HER2 (human epidermal growth factor 2) je receptor tyrozinkinázy, která je kódována genem ERBB2. Zejména opět u adenokarcinomů můžeme nalézt mutace tohoto genu (2-4 % případů), u NSCLC obecně pak i HER2 amplifikace (10-20 % tumorů) případně zvýšené exprese HER2 (až okolo 30 % nemocných). HER2 sice patrně nemá vliv na prognózu, ale mutace na exonu 20 jsou nadějným prediktorem k odpovědi na HER2 inhibitory [39, 58-60].

FGFR (fibroblast growth factor receptor) je tvořen rodinou čtyř FGFR receptorů (FGFR 1-4). U NSCLC můžeme opět najít různé typy genetických změn – amplifikace (až 20 % skvamózních karcinomů – nezvykle více u kuřáků), mutace (udáváno až 10 % případů NSCLC), tak i translokace (opět častější u skvamózních tumorů, kde se vyskytují v cca 2-3 % případů). Zatímco amplifikace nemají vliv na přežití nemocných, tak translokace v genu FGFR

může působit jako negativní prognostický faktor, jak dokládá i naše kazuistika. Inhibitory FGFR genetických změn jsou teprve ve fázi vývoje [59, 61, 62].

cMET (mesenchymal-epithelial transition factor) je stimulován pomocí navázání svého ligandu HGF (hepatocyte growth factor). U NSCLC se vyskytují nejen změny v jeho expresi a MET amplifikace, ale zejména cMET mutace. Tyto mutace na exonu 14 (známé jako skipping mutace, neboť při sestřihu RNA je abnormálně přeskočen exon 14) se vyskytují až u 4 % NSCLC a představují prediktivní marker pro cílenou léčbu [35, 63, 64].

DDR2 (discoidin death receptor 2) je spojován s mutacemi u dlaždicových karcinomů, které lze nalézt v méně než 4 % případů. DDR2 mutace by mohly sloužit jako prediktory vyvíjených cílených léků [52, 59].

IGF1R (insulin-like growth factor receptor-1) je tyrozinkináza, jejíž zvýšená exprese je spojována s negativní prognózou u NSCLC [65].

PTEN (phosphatase and tensin homolog) reguluje dráhu PIK3-AKT-mTOR, kde působí jako tumorsupresor. Jeho mutace se vyskytují u cca 4 až 8 % pacientů s NSCLC, častější je u skvamózních karcinomů. Tyto mutace mohou vyvolávat rezistenci na EGFR-TKI [52, 59].

PIK3CA (phosphoinositide-3-kinase catalytic alpha polypeptide) mutace se vyskytují u cca 1 až 3 % pacientů s NSCLC. Stejně jako mutace v genu PTEN jsou spojovány s rezistencí na EGFR-TKI [52, 59].

AKT (serine-threonine protein kinase) je tyrozinkináza, jejíž zvýšená exprese je spojována s horší prognózou pacientů [66].

mTOR (mammalian target of rapamycin) pak patrně nehraje roli v prognóze pacientů s NSCLC, ačkoliv je klíčovým hráčem ve zmíněné dráze PIK3CA – AKT – mTOR [67].

KRAS (Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog) mutace jsou nejčastějšími řídicími mutacemi u adenokarcinomů s výskytem okolo 20 % nemocných. Na rozdíl od řady jiných mutací v tyrozinkinázách u adenokarcinomů jsou častější u kuřáků. Též jsou častější v kavkazské populaci. Mutace se obvykle objevují v kodonech 12, případně méně často v kodonech 13 a 61. Typ bodových mutací na exonu 12 je dáván do souvislosti s kuřáckými návyky – u kuřáků jsou nejvíce zastoupené mutace G12C, u nekuřáků pak mutace G12S či G12D. Řada prací zkoumala jak prognostický, tak i prediktivní vliv KRAS mutací (zejména ve vztahu k chemoterapii a EGFR-TKI). Jeho prediktivní vliv na CHT i EGFR-TKI nebyl dosud spolehlivě prokázán. Naopak jeho negativní prognostický vliv byl popisován řadou autorů

(včetně naší práce – viz Kapitola 4). Roli zde ale patrně hraje typ KRAS mutace. V poslední době, vzhledem k probíhajícím klinickým studiím, se mutace KRAS G12C jeví i jako možný prediktor pro TKI cílící na tuto genetickou přestavbu [68-75].

BRAF (B-Raf proto-oncogene) mutace se vyskytují u cca 2 % adenokarcinomů. Tyto mutace můžeme dělit na dvě přibližně stejně početné skupiny, a to mutace BRAF V600E (převládají u nekuřáků) a BRAF non-V600E (převládají u kuřáků). Prognostický význam těchto mutací není dosud objasněn. Nicméně mutace BRAF V600E je významným prediktivním faktorem pro cílenou léčbu kombinací BRAF a MEK inhibitorů [35, 39, 59]. Úspěšnou léčbu takového pacienta popisujeme i v naší kazuistice (Studia pneumol. et pthis. - v tisku).

MEK (mitogen activated extracellular signal-regulated kinase) mutace lze nalézt u cca 1 % NSCLC, zvláště u adenokarcinomů. Zkoumá se jejich vliv jako prediktorů cílené léčby [59, 76].

NTRK (neurotrophic tyrosine receptor kinase) fúze se v posledních letech staly prediktivním faktorem pro léčbu NTRK inhibitory [77].

Klasicky se tyto markery vyšetřují geneticky z histologických nebo cytologických vzorků. V současné době je možné se je pokusit stanovit pomocí tzv. tekuté biopsie. Tedy jejich molekulární stanovení z tekutých materiálů – výpotky, moč a zejména krev. Takovéto stanovení mutací v tzv. cirkulující nádorové DNA (ctDNA) má pochopitelně výhodu v minimální invazivitě. Nevýhodou je možná falešná negativita, proto při negativním výsledku by měla být snaha vyšetřit klasický bioptický materiál. Do praxe prozatím vstoupilo vyšetření ctDNA na EGFR mutace. Translokace představují složitější diagnostiku oproti mutacím, neboť je třeba stanovovat RNA. Nicméně toto je již možné pomocí některých platform NGS (sekvenování nové generace). Rovněž i jiné formy RNA (zejména miRNA) stanovované v krvi jsou předmětem probíhajících výzkumů [78-81]. Na tomto poli jsme aktivní ve dvou dokončovaných projektech zkoumajících vliv vývoje hladin ctDNA u pokročilých adenokarcinomů a skvamózních karcinomů. Výsledky těchto prací by měly být publikovány v příštím roce.

2.2.2 Angiogeneze a lymfangiogeneze

Angiogeneze tumoru je ovlivňována řadou genů, jako je např. VEGF (vascular endothelial growth factor) či PDGF (platelet derived growth factor). Ačkoliv některé z nich jsou cílem antiangiogenní terapie (viz Kapitola 3), zatím nebyl prokázán jejich prediktivní vliv na tuto léčbu. Nicméně řada z nich má patrně prognostický potenciál – např. vyšší exprese genu VEGF

je patrně negativním prognostickým faktorem, obdobný prognostický význam má i vyšší exprese PDGF, která vede k lepším migračním vlastnostem epiteliálních buněk [14, 82, 39, 83-85].

Lymfangioinvaze je vnímána sama o sobě jako negativní prognostický faktor. Proto nepřekvapí, že byly zkoumány geny, které se na ní podílejí. Opět se zde uplatňují zejména některé růstové faktory jako např. VEGF [21, 86, 87].

2.2.3 Kostní metabolismus

Na prognózu pacientů patrně mají vliv i některé parametry z metabolismu kostních metastáz. Nejznámější je patrně molekula RANKL, kterou je možné inhibovat denosumabem [88].

2.2.4 Buněčný cyklus

V buněčném cyklu hrají zásadní roli především cykliny a molekuly, které je regulují – tzv. cyclin dependentní kinázy. Zvýšená exprese cyklinů a naopak špatná funkce regulátorů jsou často spojeny s horší prognózou nemocných, ačkoliv nebyl jednoznačně prokázán vliv všech těchto molekul. Patrně nejznámějším zástupcem cyklinů je p53. Jeho mutace jsou u NSCLC dosti časté (u cca 50 % případů, více u kuřáků). Navíc nejen, že mutovaný gen podporuje tumorigenezi kvůli ztrátě své funkce tumorsupresoru (p53 normálně při buněčném stresu zastavuje buněčný cyklus, případně vede tyto buňky k apoptóze), ale též se jeho mutace možná podílejí na horší odpovědi na cisplatinu. Mezi další známější geny, které patrně mění prognózu pacientů, patří například Bcl-2 (B-cell lymphoma 2), jehož vyšší exprese je spojována s lepší prognózou – patrně díky lepší kontrolní funkci na buněčný cyklus. Naopak Rb (retinoblastoma gen), též regulátor buněčného cyklu, může být příkladem genu, u nějž se změněné chování v tumoru (inaktivace) na prognóze pacientů nejspíše neprojeví [89-94].

2.2.5 Hormonální vlivy

Na rozdíl od karcinomu prsu je vliv hormonů na NSCLC mnohem méně jasný. Nejvíce pozornosti bylo též věnováno vlivu estrogenu, ale jednotlivé studie přinášely při své heterogenitě často rozdílné výsledky. Dle provedené metaanalýzy je pak pravděpodobný vliv estrogenového receptoru 1 (ER1) na prognózu nemocných s vyššími stadii NSCLC. Mezi dalšími zkoumanými hormony lze zmínit např. adiponektiny, které produkuje tuková tkáň a též by mohly mít vliv na prognózu nemocných [95-97].

2.2.6 Nekódující RNA, metylace DNA a další epigenetické mechanismy

Tzv. nekódující RNA (ncRNA) i metylace DNA se řadí k tzv. epigenetickým vlivům, které nepřenáší genetický kód pro tvorbu proteinů samotných, ale svým působením mohou měnit

expresi určitých genů. ncRNA se obvykle dělí na dvě základní skupiny – na tzv. dlouhé nekódující RNA (lncRNA) a na krátké ncRNA. Dělicím mezníkem je délka 200 bp. Ke krátkým ncRNA se řadí především tzv. mikroRNA (miRNA) [98].

lncRNA regulují expresi jimi řízených genů pomocí řady mechanismů a mohou tedy zasahovat i do řízení tumorogeneze. I u NSCLC je zmiňována odlišná exprese některých z nich ve vztahu k normální plicní tkáni. U některých byl popisován možný vliv na efekt gefitinibu nebo cisplatinu. Nicméně celkově jejich komplexní role u NSCLC ještě není dostatečně prozkoumána [98, 99].

miRNA slouží k regulaci exprese jimi cílených genů na úrovni po proběhlé transkripci. Mohou danou mRNA buďto degradovat, nebo tlumit její přepis. Protože působí na prakticky všechny buněčné pochody včetně procesů důležitých k růstu buněk, je zřejmé, že jsou důležitým aspektem v biologii tumorů. Zajímavé je, že díky působení jedné miRNA na řadu mRNA a jejich vzájemné provázanosti může pak jednotlivá miRNA působit v daném kontextu jako tumorsupresor i onkogen. Oproti klasické nestabilní mRNA je jejich výhodou stálost v biologickém prostředí, což usnadňuje jejich stanovení. Jako prognostické markery byla zkoumána řada miRNA (některé přibližuje Kapitola 4). Mezi patrně nejznámější patří např. rodina let-7 nebo miR-21 [100-107].

Hypermetylace DNA svým působením snižují expresi metylovaných genů. Vliv na prognózu pacientů byl zkoumán u metylací řady genů u NSCLC – např. hypermetylace tumorsupresoru p16, který se podílí na řízení buněčného cyklu. Rovněž je zajímavá i vzájemná provázanost některých epigenetických faktorů mezi sebou – např. hypermetylace může vést k regulaci miRNA a naopak některé miRNA regulují vybraná metylační schémata [87, 108-110].

Mezi další epigenetické mechanismy patří zejména acetylace histonů. Stupeň této acetylace ovlivňuje rovněž míru transkripce jednotlivých genů. HDAC (histon deacetylázy) pak hrají roli v odstraňování acetylových skupin. Některé z nich jsou deregulovány u NSCLC, což může mít vliv na prognózu pacientů – např. nižší exprese HDAC5 či 10 má patrně negativní prognostický vliv [111].

2.2.7 Cytogenetika

Nebalancované abnormality chromozomů se vyskytují u NSCLC jak u adenokarcinomů, tak i skvamózních karcinomů. Existuje zde řada abnormalit rozdílných mezi pacienty, jejichž vliv na prognózu nebyl dosud spolehlivě určen [84].

2.2.8 Imunoterapeutické markery

Současnému rozvoji imunoterapie předcházely výzkumy na poli imunitních vakcín, pro které měly být prediktorem vybrané markery na povrchu nádorových buněk. Patrně největší pozornost si získala vakcína cílící na MAGE-A3 (melanoma-associated antigen A3), která byla zkoušena i ve studii fáze III, ale obdobně jako jiné typy těchto vakcín neprokázala zlepšení přežití v adjuvantní léčbě NSCLC. Stejně dopadla i vakcína cílící na MUC1 (episialin), který je ale patrně prognostickým faktorem u NSCLC. Jako prognostické faktory u NSCLC byly studovány i některé chemokiny, které se však používají v rutinní klinické praxi též zatím nedočkaly. Naopak PD-L1 je široce užívaným markerem, neboť je prediktorem odpovědi na některé imunoterapeutické režimy (blíže viz Kapitola 4). Nejedná se však rozhodně o marker dokonalý, jednak bylo nutné alespoň do jisté míry harmonizovat jeho testování pomocí různých typů protilátek a jednak jeví jistou heterogenitu jak v čase, tak i místě (na konkrétním patologickém řezu). Vyšší exprese tohoto markeru pak není jen prediktivním markerem pro některé checkpoint inhibitory, ale i markerem prognostickým – jeho vyšší exprese se pojí s horší prognózou. Role dalších checkpointů na prognózu pacientů či predikci dalších užívaných / vyvíjených preparátů je zkoumána – lze zmínit např. molekuly CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) či LAG-3 (lymphocyte-activation gene). V poslední době se též ukazuje zásadní vliv interferonu γ pro imunitní odpověď, protože jeho vyšší exprese navíc zlepšuje prognózu nemocných. I mnoho dalších genů ovlivňujících protinádorovou imunitu má potenciálně prognostický význam. V souvislosti s imunoterapií je pak také diskutován vliv počtu nádorových mutací (tumor mutation burden = TMB) na predikci některých checkpoint inhibitorů – zejména nivolumabu [13, 112-123].

2.2.9 Nádorové kmenové buňky

Pomyslným základním kamenem tumorů jsou teoreticky nádorové kmenové buňky, které následně vedou k produkci další nádorové buněčné populace. Není proto divu, že se zkoumal vliv markerů uváděných jako charakteristické pro tento druh buněk na prognózu pacientů s NSCLC. Mezi nejznámější patří CD133, u kterého byl popisován nejen vliv na prognózu nemocných, ale i na účinnost cisplatinu [91, 124-126].

2.2.10 Matrixové metaloproteinázy

Matrixové metaloproteinázy (MMP) stejně jako jejich inhibitory jsou jedny z klíčových molekul pro proces nádorového metastázování díky schopnosti narušovat a blokovat správnou funkci extracelulární matrix, což přispívá k nádorové invazi. U některých z nich pak byl prokázán prognostický vliv na přežití pacientů s NSCLC [127-131].

2.2.11 Ostatní vybrané DNA prognostické markery

Jako prognostické faktory byla v pracích různých autorů popsána celá řada dalších více či méně známých molekul, jejichž rámec přesahuje možnosti tohoto shrnujícího textu. Pro příklady některých z nich odkazuji na mé dvě již zmíněné publikované práce [4,5].

2.2.12 Potenciální prediktivní markery chemoterapie

Mezi molekuly s potenciálním prediktivním účinkem chemoterapie byla zkoumána celá řada genů. Žádný z nich však zatím nevstoupil do klinické praxe, neboť se ukazuje složitá provázanost jednotlivých molekulárních drah. Jako příklady molekul, které byly intenzivně zkoumány, lze zmínit např. možný vztah efluxních pump k účinnosti cisplatiny (více přiblíženo v Kapitole 4), vztah opravných genů (viz odstavec níže) k různým chemoterapeutikům, β -tubulinu třídy III (β TubIII) k vinca alkaloidům, folátového receptoru či TS (thymidylát syntázy) k pemetrexedu nebo TOP2 α (topoisomerase II α) k etoposidu [107, 132-137].

2.2.13 Opravné geny

Řada opravných genů byla zkoumána jako možný prediktivní marker chemoterapie a to jak v adjuvantním, tak i v paliativním podání. Mezi nejvíce zkoumané geny patří ERCC1 (excision repair cross-complementation group 1), RRM1 (ribonucleotide reductase M1), BRCA1 (breast cancer type 1 susceptibility protein) a TS. Molekulární podstata významu těchto genů je podrobně rozebírána v našich předchozích článcích [138, 139]. I přes řadu často rozsáhlých prací se dosud nepodařilo jednoznačně prokázat jejich prognostický (snad s výjimkou RRM1, u kterého je snižená exprese dávána do souvislosti s horší prognózou) ani prediktivní význam. ERCC1 se studoval zejména ve vazbě na účinnost cisplatiny, RRM1 ve vazbě ke gemcitabinu, BRCA1 k taxanům a TS k pemetrexedu. Za rozpory ve výsledcích jednotlivých autorů může patrně jednak rozdílný způsob stanovení (RT-PCR vs. IHC), jednak různá cut-off pro rozlišení vysokých a nízkých hladin, dále ale i heterogenita jednotlivých souborů nemocných, a především pak nevzetí v úvahu složitějších vazeb mezi molekulami, které se podílí na účinku chemoterapie [134, 136, 140-145]. Navíc u těchto genů nemusí být důležitá jen samotná hladina jejich exprese, ale určení stanovení SNPs [146-148]. Této problematice se věnovaly i naše dvě práce – blíže v Kapitole 4.

2.2.14 Genetické panely

Vzhledem k provázanosti jednotlivých genetických i epigenetických molekulárních hráčů v onkogenezi se snažila řada autorů o stanovení panelu genů, které by mohly posloužit jako prognostické, případně i prediktivní či diagnostické markery. Nevýhodou je ale obvyklá absence validace těchto výsledků rozsáhlejšími prospektivními studiemi a rovněž někdy

obtížné stanovení pro rutinní zvládnání v klinické praxi. Některé práce se pak nezaměřují na DNA, resp. RNA, ale na určování přímo již vzniklých peptidů v krevní plasmě pomocí spektroskopie. I zde je však nutné doplnit validační práce [149-154].

2.2.15 Imunohistochemie

Imunohistochemické (IHC) stanovení vybraných cílů v bioptických preparátech je další cestou, jak nalézt prognostické či prediktivní markery u NSCLC. Nejznámějšími zástupci z této skupiny jsou patrně diagnostické markery (rozlišující adenokarcinomy od skvamózních karcinomů) TTF1 (thyroidálního transkripčního faktoru 1), p63 a proliferační marker Ki-67. Zatímco u TTF1 a p63 byl popisován vliv na prognózu pacientů s NSCLC, u Ki-67 je tento aspekt nejasný [156-158]. Této problematice se též věnují naše dvě práce – blíže v Kapitole 4.

2.2.16 Proteomika

Jak již bylo zmíněno u genetických panelů, jako markery prognózy či predikce lze u tumorů zkoumat i samotné proteiny jak v nádorové tkáni, tak i krvi a dalších materiálech. Této problematice se věnuje proteomika. Některé markery (např. S-100) jsou u NSCLC popisovány jako prognostické [159].

2.2.17 Markery ve vydechovaném vzduchu

Lákavou neinvazivní alternativu pro získání markerů predikce / prognózy u NSCLC představuje měření vybraných molekul v kondenzátu vydechovaného vzduchu. U NSCLC jsou v tomto ohledu nejvíce zkoumány parametry spojené s oxidačním stresem či zánětem [160].

3 Moderní cílená léčba, inhibitory angiogeneze a imunoterapie u NSCLC ve vztahu k molekulárním markerům

3.1 Cílená léčba

Od přelomové studie fáze III srovnávající gefitinib vůči chemoterapii u EGFR mutovaných pacientů s pokročilým NSCLC uběhlo již 13 let [161]. Toto nastolení cílené léčby jako standardu pro nemocné s konkrétní genetickou aberací odstartovalo rozvoj TKI pro řadu dalších cílů. Rovněž se brzy ukázala slabina těchto léků – vznik rezistentních klonů s novými mutacemi v původním genu či využití bypass cesty pomocí genetických změn v přidružených tyrosinkinásách. To se alespoň částečně snaží odstranit účinnější TKI nových generací. Některé tyto nové TKI pak dokáží cílit i na dříve rezistentní mutace (např. osimertinib na mutaci EGFR T790M) [162]. Možnosti cílení na jednotlivé konkrétní genetické změny se věnují níže uvedené odstavce.

3.1.1 EGFR

Na základě výsledků studie FLAURA se osimertinib stal (pokud je v daném státě dostupný) preferovaným lékem pro pacienty s tzv. častými EGFR mutacemi [163,164]. V této randomizované dvojité zaslepené studii fáze III srovnávající v první linii osimertinib s gefitinibem či erlotinibem bylo dosaženo jak signifikantního zlepšení PFS i OS při nižším výskytu závažných nežádoucích účinků. A to i přes cross-over vcelku odrážející běžnou klinickou praxi (ve skupině užívající první generaci EGFR-TKI byl osimertinib v druhé linii užít u 47 % pacientů). Z pohledu přežití pak bylo pouze lehce zarážející poněkud nižší procento pacientů, kteří po EGFR TKI 1. generace neobdrželi 2. linii léčby (min. 30 % nemocných, 5 % pacientů bylo v době vyhodnocení ještě na léčbě), což je o něco více, než je zvykem v reálné klinické praxi. To dokazují i data ze studie LUX-LUNG 7, kde po gefitinibu nepokračovalo v léčbě jen 18,5 % nemocných a po afatinibu 26 % nemocných [165]. Na druhou stranu i tak by doba přežití ve srovnávací skupině nejspíše nepřekročila OS pro osimertinib, který při lepším PFS a nižší toxicitě zůstává první volbou monoterapie první linie.

Otázkou je, zda tomu zůstane i nadále, jelikož se objevila řada zajímavých studií s léčebnými kombinacemi. V zásadě jde o tři cesty: kombinace EGFR-TKI s chemoterapií / inhibitory angiogeneze / s jinými EGFR-TKI.

Kombinace EGFR-TKI s chemoterapií byla úspěšně testována ve studii fáze III srovnávající léčbu samotným gefitinibem vs. gefitinibem + pemetrexedem + carboplatinou [166].

Kombinovaná léčba vedla k signifikantně delšímu PFS (medián 16 vs. 8 měsíců, HR 0,51) i OS (HR 0,45), ale za cenu výrazně vyšší toxicity (nežádoucí účinky stupně 3 u 51 vs. 25 % pacientů). Vezmeme-li v úvahu výsledky osimertinibu (medián PFS 18,9 měsíce), je tato kombinovaná léčba příliš toxická, a proto se v praxi neujala. V letošním roce byl též představen design studie fáze II studující účinek kombinace osimertinibu s chemoterapií (opět kombinace carboplatina + pemetrexed) [167]. Výsledky této studie zatím nejsou k dispozici.

Několik prací se pak zabývalo kombinací EGFR-TKI 1. generace s inhibitory angiogeneze. Na ESMO 2020 byly představeny výsledky studie fáze III srovnávající léčbu gefitinibem + apatinibem vs. gefitinibem + placebem [168]. Studie sice dosáhla svého primárního cíle (signifikantní prodloužení PFS – medián 13,7 vs. 10,2 měsíce, HR = 0,71), ale jednak nejsou známa zatím data pro OS a jednak výsledky nedosahují dat osimertinibu. Erlotinib byl ve studiích kombinován jak s bevacizumabem, tak i s ramucirumabem. Kombinací s bevacizumabem se zabývaly studie fáze III NEJ026 a ARTEMIS [169, 170]. Obě dosáhly svého primárního cíle – tj. signifikantního zlepšení PFS (medián 16,9 měsíce vs. 11,1 měsíce a 16,6 měsíce vs. 11,1 měsíce). Kombinací s ramucirumabem se pak zabývala studie RELAY, která měla za primární cíl též PFS [171]. Rovněž dosáhla signifikantního prodloužení PFS (medián 19,4 vs. 12,4 měsíce, HR 0,59). Zlepšení PFS po přidání angiogenního inhibitoru k erlotinibu potvrzuje i publikovaná metaanalýza 5 randomizovaných studií [170]. Nezralá data však zatím nepotvrdila benefit ve formě OS, proto bude nutné počkat na definitivní výsledky.

Možnosti kombinovat osimertinib s gefitinibem se ve své přednášce na ASCO 2020 věnovali Rotow et al. [172]. Myšlenkou bylo překonat případně vznikající rezistentní mutaci EGFR C797S díky účinku gefitinibu. Tato kombinace byla dobře tolerována a přinášela očekávané vysoké procento odpovědí na léčbu (parciální odpověď v 85,2 % případů). PFS zatím nebyla při krátkém sledování dosažena.

Díky studii fáze I / II s preparátem TAK788 se objevuje naděje pro cílenou léčbu i pro pacienty s insercemi na exonu 20, které se dosud jevíly rezistentní k užívaným EGFR-TKI [173]. TAK-788 v dávce 160 mg / den dosáhl nadějných léčebných odpovědí při přijatelné toxicitě zvyklé u EGFR-TKI (především kožní a gastrointestinální). Na další data je nutné vyčkat studií vyšších fází.

Studie ADAURA pak prvně ukázala pozitivní výsledky i pro radikálně resekovaná onemocnění stadia IB až IIIA [174]. V této dvojité zaslepené randomizované studii fáze III srovnávající adjuvantně užitý osimertinib vůči placebo bylo primárním cílem přežití bez příznaků

onemocnění (disease free survival = DFS) u pacientů stadií II a IIIA. Adjuvantní chemoterapie byla volena dle úvahy zkoušejících lékařů, z publikovaných dat pak vyplývá, že byla užita u většiny pacientů stadia II a III a to ve stejné míře v obou ramenech studie. Studie dosáhla svého primárního cíle – DFS po 2 letech sledování bylo signifikantně lepší ve skupině s osimertinibem vůči placebo (HR 0,17; $p < 0,001$). Celkové přežití, což byl jeden ze sekundárních cílů studie, prozatím nedosahuje potřebné zralosti dat.

3.1.2 ALK

Alectinib již v roce 2017 prokázal ve studii fáze III ALEX významnou superioritu nad crizotinibem v PFS [175]. V roce 2020 pak byly publikovány definitivní výsledky PFS (medián 34,8 vs. 10,9 měsíce, HR 0,43 – tj. srovnatelné s prvotními výsledky, kde bylo dosaženo HR 0,47) a též první (byť zatím nezralá data) ohledně OS – pacienti léčení alectinibem dosahovali častěji pětiletého přežití vůči těm léčeným crizotinibem (62,5 vs. 45,5 %) [175, 176].

Též byly publikovány výsledky pro další ALK inhibitory vyšších generací. Brigatinib v další interní analýze ze studie fáze III ALTA-1L potvrdil superioritu nad crizotinibem v první linii léčby ohledně PFS (medián 24,0 vs. 11,0 měsíců, HR 0,49) [177]. Obdobná data byla na WCLC 2020 zveřejněna i o ensartinibu, který též ve studii fáze III prokázal v první linii léčby superioritu nad crizotinibem pro PFS ve studii eXalt3 (medián PFS 25,8 vs. 12,7 měsíce, HR 0,52) [178]. Stejně tak lorlatinib prokázal v první interní analýze superioritu nad crizotinibem v první linii léčby (medián PFS zatím nedosažen vs. 9,3 měsíce, HR 0,28) [179].

K dispozici tedy v dohledné době bude několik možností léčby pro první linii pacientů s ALK pozitivitou. Ačkoliv alectinib, brigatinib i ensartinib dosahují vůči crizotinibu obdobných hodnot HR (0,47 vs. 0,49 vs. 0,52) přímé srovnání jejich účinnosti není k dispozici a nepřímé je obtížné pro určité odlišnosti v designu těchto studií. Nižšího HR (0,28) pak dosahuje dle prvních výsledků lorlatinib, ale data jsou zatím poměrně nezralá. Navíc není prozatím jasné, zda je lepší volit léčbu lorlatinibem v první linii, nebo ho ponechat až do linie druhé po předlčení některým z výše uvedených preparátů.

3.1.3 ROS1

Prvním užívaným lékem pro pacienty s ROS1 translokací byl crizotinib. Ve studii fáze I a II prokázal dobré procento objektivní odpovědi na léčbu (ORR) (72 % a 70 %) i PFS (medián 19,3 a 20 měsíců). První údaje ze studie fáze I poukazují i na dobré OS (medián 51,4 měsíce) [180, 181].

Následovaly studie i s dalšími TKI. Již v roce 2017 byla publikována studie fáze II s ceritinibem, která zkoumala bohatě předlěčené pacienty (ovšem jen u 2 byl podáván crizotinib) [182]. ORR dosáhla 62 % (primární cíl studie), medián PFS pak 19,3 měsíce (u nemocných bez předlěčení crizotinibem). Entrectinib dosáhl v integrované analýze 3 studií fáze I / II ORR 77 % (primární cíl) a mediánu PFS 19,0 měsíce [183]. Další TKI repotecinib dosáhl obdobného výsledku – ORR 71 % (u nemocných ROS1 TKI naivních nemocných) [184]. Lorlatinib pak přinesl nadějná data nejen pro první linii léčby (ORR 62 %), ale i pro pacienty již předlěčené crizotinibem (ORR 35 %) [185].

3.1.4 BRAF

Účinnost cílené léčby vůči BRAF mutaci V600E prokázala kombinace BRAF inhibitoru dabrafenibu a MEK inhibitoru trametinibu [186]. Ve studii fáze II v první linii léčby tato léčebná kombinace přinesla parciální odpověď na léčbu u 64 % pacientů a medián PFS činil 10,9 měsíce. Pro rozsáhlou klonalitu je obtížné najít cílenou léčbu pro pacienty se širokým spektrem BRAF non-V600E mutací, nicméně je možné, že alespoň pro některé z nich by mohly fungovat BRAF +/- MEK inhibitory, které jsou již nyní k dispozici [187].

Mezi klíčové otázky při nástupu imunoterapie patří nejen u BRAF mutací, ale i u níže diskutovaných genetických změn (HER2, MET, RET) účinnost check-point inhibitorů u těchto pacientů. Odpověď se snažila najít studie Gusiera et al. [188]. Dle zde publikovaných omezených dat z reálné klinické praxe se zdá, že by imunoterapie u těchto nemocných mohla dosahovat obdobných výsledků jako v neselektované populaci.

3.1.5 NTRK

Larotrectinib v kombinované analýze ze třech předchozích studií fáze I / II u solidních tumorů (včetně 12 nemocných s NSCLC) prokázal ORR 79 % a medián PFS 28,3 měsíce [189]. U NSCLC bylo dosaženo odpovědi u 9 z 12 pacientů (tj. 75 %), přičemž doby trvání odpovědi na léčbu zatím nebylo dosaženo.

Entrectinib v obdobné kombinované analýze třech studií fáze I / II u solidních tumorů (opět včetně NSCLC – 10 pacientů) dosáhl ORR 57 % a mediánu PFS 11 měsíců [190]. U NSCLC bylo dosaženo ORR u 7 z 10 pacientů (tj. 70 %).

3.1.6 RET

Selpercatinib (= LOXO-292) ve studii fáze I/II dosáhl u pacientů předlěčených platinovým doubletem ORR 64 % s mediánem PFS 16,5 měsíce a u nepředlěčených pacientů pak ORR 85 % a mediánu PFS 18,4 měsíce [191].

Výsledky pralsetinibu (= BLU-667) byly publikovány na ASCO 2020 [192]. ORR u chemoterapií předléčených pacientů s pokročilými NSCLC byla dosažena v 61 % a u nepředléčených pacientů v 73 %.

3.1.7 cMET

Na základě studie fáze I PROFILE 1001 poukazující na slibnou ORR 44 % u nemocných se cMET skipping 14 mutací byly prováděny studie fáze II METROS a AcSé [193, 194]. Ty však nedosáhly očekávaných výsledků – léčba crizotinibem vedla pouze k nízkému ORR (okolo 30 %), PFS (2-4 měsíce) i OS (5-8 měsíců). To vedlo k vývoji dalších TKI cílících na mutace v exonu 14. Mezi tyto léky patří i tepotinib a capmatinib. Tepotinib ve studii fáze II dosáhl ORR 46 %, mediánu PFS 8,5 měsíce a mediánu OS 17,1 měsíce [195]. V této studii však není publikováno, zda byl rozdíl mezi předléčenými pacienty a těmi, kteří obdrželi tepotinib v první linii. Toto přináší studie fáze II s capmatinibem, který u předléčených pacientů dosáhl obdobné ORR (41 %), ale u pacientů v první linii léčby toto číslo bylo vyšší (ORR 68 %) [196]. Tito pacienti dosahovali i výrazně vyššího PFS (12,4 měsíce vs. 5,4 měsíce u předléčených nemocných). Ve vývoji je i řada dalších molekul [197].

3.1.8 HER2

V cílení na HER2 mutace (zejména na exonu 20) doposud většina léků selhávala. V roce 2020 však byla publikována nadějná studie fáze I s trastuzumab deruxtecanem, která u kohorty pacientů s NSCLC (n = 11) dosáhla povzbudivého výsledku (ORR 72,7 %, medián PFS 11,3 měsíce). Rovněž je ve vývoji i několik nových TKI [198,199].

3.1.9 KRAS

Inhibice mutovaného genu KRAS se zdála být dlouhou dobu nemožná. V poslední době však byly publikovány nadějně výsledky pro mutaci KRAS G12C pomocí léčby specifickými kovalentními inhibitory [200]. Jedním z nich je i AMG 510, který u předléčených pacientů dosáhl ORR 54 % a kontroly onemocnění (DCR) 100 %. Mezi další preparáty patří například MRTX 849, který díky nadějným in vivo výsledkům vstoupil do klinické fáze testování [201].

3.2 Inhibitory angiogeneze

Angiogeneze patří mezi základní vlastnosti tumorů. Není proto divu, že u řady tumorů (NSCLC nevyjímaje) byly zkoumány možnosti inhibice proangiogenních faktorů. Jako klíčové se jeví především molekuly VEGF, PDGF a FGF (fibroblast growth factor). Byly proto vyvinuty protilátky cílící na VEGF a dále pak TKI cílící na větší počet zmíněných molekul. V současné době jsou v klinické praxi prozatím využívány tři látky v kombinaci s chemoterapií, které jsou

popisovány níže. Jejich trvalí nevhodou je stále nepřítomnost prediktivního faktoru pro jejich užití [202].

3.2.1 Bevacizumab

Bevacizumab a chemoterapie u pokročilého plicního adenokarcinomu

Bevacizumab je zástupcem skupiny humanizovaných protilátek. Jeho cílem je VEGF a indikací pak užití v první linii léčby pokročilého neskvamózního NSCLC spolu s chemoterapií založenou na platině [203]. Toto klinické využití se opírá o výsledky z klinických studií fáze III. První z nich, ECOG 4599, zkoumala léčbu klasickou chemoterapií (zde konkrétně v kombinaci carboplatina s paclitaxelem) s bevacizumabem a bez něho. Jednalo se rovněž jen o adenokarcinomy, neboť u pacientů se skvamózními karcinomy bylo v dřívějších studiích zaznamenáno větší množství krvácivých komplikací, a tito nemocní byli proto z této studie již vyřazeni. Výsledkem této práce bylo významné zlepšení PFS (medián 6,4 vs. 4,5 měsíce) i OS (medián 12,3 vs. 10,3 měsíce) po přidání bevacizumabu. Ve studii AvaiL pak opět bylo prokázáno signifikantní nárůst PFS při užití režimu cisplatina s gemcitabinem po přidání bevacizumabu oproti režimu bez něj. OS v této studii významně zvýšeno nebylo, což ale mohlo být zapříčiněno mimo jiné tím, že s ním nebylo počítáno jako s primárním cílem. Další možností je vliv jiného chemoterapeutického režimu. Zlepšení jak v PFS i OS je pak doloženo i metaanalýzou předchozích studií druhé a třetí fáze. Reálná klinická data vyřadila z kontraindikací mozkové metastázy, nadále se nedoporučuje podání bevacizumabu u tumorů s rizikem hemoptýzy. U nemocných je pro riziko arteriální hypertenze a proteinurie nutné pravidelně kontrolovat krevní tlak a močový sediment. Bezpečnostními aspekty podávání bevacizumabu se zabývala studie čtvrté fáze Sail [202-207].

Bevacizumab byl rovněž zkoumán nejen jako lék k přidání k podávaným čtyřem cyklům základní chemoterapie, ale i jako lék vhodný pro následnou udržovací léčbu. A to jak samotný, tak s případným přidáním pemetrexedu. Pozitivní data pro delší PFS i OS při udržovací léčbě bevacizumabem pocházejí z již zmiňované studie ECOG 4599. Tyto výsledky dále podpořila data z observační studie ARIES. Studie fáze III AVAPERL si pak dala za cíl srovnat udržovací léčbu samotným bevacizumabem nebo kombinací bevacizumabu s pemetrexedem. Studie splnila svůj primární cíl, když potvrdila delší PFS při užití kombinované udržovací léčby. Obdobný design měla i studie třetí fáze PointBreak, která porovnávala pacienty léčené 4 cykly carboplatiny v kombinaci s pemetrexedem a bevacizumabem s následnou udržovací léčbou kombinací pemetrexedem a bevacizumabem vůči standardnímu režimu obsahujícímu 4 cykly carboplatiny s paclitaxelem a bevacizumabem a další udržovací léčbou samotným

bevacizumabem. Tato studie měla za primární cíl celkové přežití a v tomto smyslu byla negativní. Obdobné PFS po přidání bevacizumabu k pemetrexedu pak dokládá jiná menší práce. Studie třetí fáze ECOG 5508 rovněž nedoložila zlepšení jak PFS, tak i OS po přidání pemetrexedu k udržovací léčbě bevacizumabem po standardním léčebném chemoterapeutickém schématu s bevacizumabem. Užití dvojkombinace bevacizumab + pemetrexed v udržovací léčbě tedy nemá v současné době dostatečná data pro její podávání [208-216].

Bevacizumab a TKI u pokročilého plicního adenokarcinomu

V preklinickém výzkumu bylo prokázáno, že signální cesty vycházející z EGFR a VEGF mají společné signální dráhy [217]. Rovněž se zdá, že inhibice jednoho z těchto systémů může pomoci inhibovat systém druhý, což bylo ověřeno i na zvířecím modelu [217, 218]. Toto následně potvrdila i studie fáze I/II, kdy byla kombinace bevacizumabu s erlotinibem (BE) podávána ve vyšších liniích léčby u pokročilých nedlaždicových plicních karcinomů (stadia IIIB / IV) bez testace na mutaci u genu EGFR [219]. Mezi 40 pacienty bylo dosaženo ORR 20 % a u 65 % stabilního onemocnění (SD) při mediánu PFS 6,2 měsíce a OS 12,6 měsíce. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly dle očekávání rash, průjmy a proteinurie. Mezi léky nebyly zaznamenány žádné vzájemné interakce a při jejich uspokojivém profilu nežádoucích účinků mohly být zkoušeny v dalších studiích.

Nejprve šlo o studie v první i druhé linii léčby, ale bez selekce při výběru na základě EGFR mutační pozitivitu. Studie fáze II Dingemans et al. zkoumala účinnost kombinace BE v první linii léčby [220]. Ačkoliv medián PFS dosáhl vcelku uspokojivé hodnoty 3,8 měsíce, OS bylo při hodnotě mediánu 6,9 měsíce zklamáním. Navíc se zdálo, že tuto hodnotu neovlivňují pozitivně ani EGFR senzitivní mutace. Další práce proto zkoušely podávat BE následovaný klasickým platinovým doubletem [221, 222]. Nicméně jak studie SAKK 19/05, tak i studie TACTICS (kde nemocní, kteří neprogredovali na předchozí terapii, navíc obdrželi BE v udržovací léčbě) neprokázaly významné odpovědi na léčbu při kombinaci BE v neselektované populaci. Obdobně nelichotivých výsledků bylo dosaženo též ve studiích fáze II porovnávajících v první linii kombinaci BE s platinovým doubletem spolu s bevacizumabem [223, 224]. Cilueanu et al. prokázali v subanalýze nižší PFS pro kombinaci BE, studie byla proto předčasně ukončena. Studie INNOVATIONS při obdobném designu dosáhla také negativních výsledků, navíc se zdálo, že benefit BE nelze očekávat ani u podskupiny s EGFR mutacemi. Riggs et al. se zabývali otázkou, zda by tato kombinace u neselektované populace nemohla být vhodná alespoň pro nemocné s horším stavem výkonnosti (PS2) či starší pacienti

[225]. Avšak výsledky jejich studie opět přinesly spíše skepticismus. Bylo tedy jasné, že bude potřeba najít prediktivní faktor pro úspěšnou terapii touto kombinací. Nejprve byl zkoušen výběr nemocných na základě výsledků ze systému VeriStrat (hodnotící expresi vybraných proteinů), který se zdál být úspěšný ve studiích nižších fází [226, 227]. Snadnější cestu ale ukázala studie SAKK 19/09, která poukázala na patrný přínos senzitivních mutací genu EGFR [228].

Obdobný vývoj zaznamenala kombinace BE ve vyšších liniích léčby. Herbst et al. ve své práci srovnávali léčbu bevacizumabem spolu s CHT druhé linie (docetaxel či pemetrexed) nebo erlotinibem a samotnou CHT [229]. Data poukázala na číselně lepší výsledky kombinované léčby (byť ne statisticky). Byla proto uskutečněna studie fáze III BeTA, která porovnávala ve druhé linii léčby BE s erlotinibem a placebem u 636 pacientů [219]. Primárním cílem studie bylo OS. Ačkoliv se PFS i ORR zdály být lepší při kombinované léčbě, OS se nelišilo mezi oběma skupinami (medián OS 9,3 vs. 9,2 měsíce, HR = 0,97, p = 0,7584). I když mohl být výsledek ovlivněn následnou léčbou, zdálo se, že mnohem zajímavější je zjištění, které poukázalo na pravděpodobný benefit u pacientů s EGFR mutacemi.

Obdobný signál vyplynul i ze studie fáze IIIB ATLAS, která srovnávala v udržovací léčbě bevacizumab +/- erlotinib po předchozím podávání platinového doubletu spolu s bevacizumabem [230, 231]. Přestože studie splnila svůj primární cíl a mírně prodloužila PFS u všech pacientů, v následné genové analýze se ukázalo, že tento benefit je patrný pouze u skupiny nemocných s EGFR mutacemi. OS nebylo lepší ani u této podskupiny pacientů, patrně v důsledku následného podávání erlotinibu významné části nemocných v rameni s bevacizumabem + placebem.

Proto nepřekvapí, že následovaly studie fáze II studující efekt kombinace BE u pacientů s EGFR senzitivními mutacemi [217, 232]. Studie BELIEF byla mezinárodní multicentrická jednoramenná studie zkoumající efekt kombinace BE u 109 EGFR+ pacientů s důrazem na PFS [230]. Medián PFS dosáhl hodnoty 13,2 měsíce, přičemž tato hodnota se lišila mezi nemocnými s mutací T790M (medián PFS 16 měsíců) vs. T790M negativních pacientů (medián PFS pouze 10,5 měsíce). Japonská studie JO25567 pak porovnávala kombinaci BE se samotným erlotinibem u 154 pacientů s EGFR senzitivními mutacemi [232]. PFS bylo významně zvýšeno při kombinované léčbě (medián PFS 16 vs. 9,6 měsíce, HR = 0,54, p = 0,0015). Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby BE stupně ≥ 3 byly rash (25 % pacientů), hypertenze (60 % pacientů) a proteinurie (8 % pacientů). Na základě těchto prací byla tato kombinace předběžně schválena Evropskou lékovou agenturou (EMA) pro pacienty s EGFR senzitivními mutacemi. Zlepšení

v PFS prokázala i studie fáze III NEJ026, kdy kombinace BE dosáhla mediánu PFS 16,9 měsíce oproti 13,3 měsícům při léčbě samotným erlotinibem (HR = 0,60; p = 0,016) [233]. Tyto závěry by měla potvrdit probíhající studie fáze III BEVERLY a Artemis [234, 235].

Bevacizumab a imunoterapie u pokročilého plicního adenokarcinomu

Bude popsáno níže v oddíle týkajícím se užití atezolizumabu v 1. linii léčby pokročilého NSCLC.

3.2.2 Nintedanib

Nintedanib je TKI cílící na celou triádu receptorů podílejících se na nádorové angiogenezi (VEGF, PDGF a FGF). Jeho účinnost ve druhé linii léčby spolu s monochemoterapií byla zkoumána ve dvou studiích fáze III. První z nich, LUME-Lung 1, prokázala zlepšení PFS u NSCLC celkově a OS pak u předem definované skupiny adenokarcinomů (medián OS 12,6 versus 10,3 měsíce; HR 0,83; p = 0,0359) při přidání nintedanibu k docetaxelu za přijatelného navýšení toxicity. Studie LUME-Lung 2 pak zkoumala přidání nintedanibu k režimu s pemetrexedem. Tato studie byla předčasně ukončena, ačkoliv se ve výsledku ukázalo, že bylo dosaženo významného zlepšení primárního cíle (PFS). OS prodlouženo nebylo, ale roli zde mohla hrát slabá síla studie při nenabrání dostatečného počtu pacientů [236, 237].

3.2.3 Ramucirumab

Ramucirumab je pak protilátka opět cílící na VEGF. Ve studii třetí fáze REVEL bylo prokázáno zlepšení jak PFS, tak i OS (medián 10,5 versus 9,1 měsíce; HR 0,86; p = 0,023) po přidání ramucirumabu k monochemoterapii s docetaxelem. Tato studie byla pozitivní nejen pro adenokarcinom, ale i pro dlaždicobuněčný karcinom [238].

3.3 Imunoterapie

Imunoterapie je v posledních letech nejprogresivněji se rozvíjející léčebná modalita na poli nejen NSCLC, ale i řady dalších tumorů. Jejím smyslem je posílit imunitu natolik, aby mohla správně rozpoznat nádorové buňky a následně je ničit. K tomu využívá reaktivaci imunity pozměněné nádorovým mikroprostředím. V současné době hrají na tomto poli hlavní roli tzv. inhibitory kontrolních bodů imunity (checkpoint inhibitory), které cílí na molekuly PD-1 (programmed death-1) resp. PD-L1 (receptor PD-1) a CTLA-4. Na rozdíl od chemoterapie jsou možné nežádoucí účinky obvykle projevem nadměrné imunitní odpovědi proti vlastním tělním strukturám. Tyto autoimunitní projevy se nejčastěji manifestují jako kolitidy, pneumonitidy, poruchy funkce štítnice apod. [239, 240].

3.3.1 Nivolumab

Nivolumab ve 2. linii léčby pokročilého NSCLC

Jedná se o protilátku, jejímž cílem je PD-1. První studie fáze III probíhaly ve druhé linii léčby, kde byl nivolumab srovnáván s docetaxelem jak u adenokarcinomu, tak i u skvamózního karcinomu, a to ve studiích CheckMate 017 a CheckMate 057 [241, 242]. V obou případech jeho podávání vedlo k signifikantnímu zlepšení přežití ve srovnání s léčbou docetaxelem (u skvamózních karcinomů HR = 0,59, u adenokarcinomů pak HR = 0,73).

Nivolumab v 1. linii léčby pokročilého NSCLC

Monoterapii nivolumabem v 1. linii zkoumala studie fáze III CheckMate 026, kde byli zařazeni pacienti pouze PD-L1 pozitivní a srovnáváni s platinovým doubletem [243]. Nebylo dosaženo žádného zlepšení v parametrech účinnosti. Nicméně v explorativní retrospektivní analýze bylo poukázáno na možný vliv mutační nálože tumoru (TMB), kdy pacienti s vysokým TMB profitovali z léčby nivolumabem [244]. Predikci účinnosti léčby pomocí hladiny TMB 10 mutací na megabazi naznačovala i studie CheckMate 568 [245].

Ve studii fáze III CheckMate 227 byla srovnávána klasická CHT platinovým doubletem s nivolumabem +/- ipilimumabem (checkpoint inhibitor působící proti CTLA-4) [271]. Nemocní s pozitivitou PD-L1 dostávali buď nivolumab + ipilimumab, nebo monoterapii nivolumabem anebo CHT. PD-L1 negativní pacienti byli léčeni nivolumabem + ipilimumabem, nivolumabem + CHT nebo CHT. U nemocných s vysokým TMB byla léčba v kombinaci nivolumab + ipilimumab spojena s delším PFS než CHT (HR = 0,58; p < 0,001). Toto bylo pozorováno nezávisle na PD-L1 stavu i histologii tumoru. Naproti tomu nemocní s nízkým TMB nevykazovali rozdíl v PFS. Nežádoucí účinky fáze 3 až 4 byly častější při léčbě CHT. Kombinace nivolumab + ipilimumab pak prokázala delší OS bez vztahu k PD-L1 nejen vůči chemoterapii, ale i vůči ostatním ramenům studie [246]. Ostatní ramena studie nepřinesla významné vůči CHT pro PFS.

Recentně byla publikována studie fáze III (CheckMate 9LA) poukazující na benefit nivolumabu s nízkou dávkou ipilimumabem s úvodními dvěma cykly CHT vůči CHT samotné [247]. Rameno studie s imunoterapií signifikantně prodlužovalo OS (HR = 0,69, p = 0,00065) při přijatelné toxicitě.

3.3.2 Pembrolizumab

Pembrolizumab ve 2. linii léčby pokročilého NSCLC

Stejně jako nivolumab byl nejprve zkoušen v druhé linii léčby, kde byl rovněž srovnáván se zavedenou léčbou docetaxelem. Ve studii byly zkoumány oba hlavní histologické typy NSCLC, ale soubor pacientů byl omezen pouze na ty s PD-L1 pozitivitou. Takto koncipovaná studie fáze III KEYNOTE-010 přinesla rovněž signifikantní zlepšení přežití vůči docetaxelu, a tak byl pembrolizumab pro tuto indikaci schválen pro pacienty s pozitivní expresí PD-L1 [248, 249].

Pembrolizumab v 1. linii léčby pokročilého NSCLC

Pembrolizumab byl v první linii NSCLC nejprve studován v kombinaci s carboplatinou a pemetrexedem, kdy prokázal lepší ORR ve srovnání s chemoterapií ve studii KEYNOTE 021 [250]. Tyto povzbudivé výsledky dále posílila studie třetí fáze KEYNOTE 024, která u nemocných s PD-L1 expresí převyšující 50 % prokázala lepší PFS (primární cíl studie) ve srovnání s chemoterapií. Léčba pembrolizumabem byla spojena i s lepším OS a ORR. Vyloučení ze studie byli nemocní s EGFR mutacemi a ALK translokacemi [251, 252]. Tyto závěry pak potvrdila i studie KEYNOTE 042 [253]. Jednalo se o studii fáze III srovnávající pembrolizumab s CHT na třech úrovních PD-L1 positivity ($\geq 50\%$, $\geq 20\%$ a $\geq 1\%$). HR pro OS bylo 0,69, 0,77 a 0,81, což pro jednotlivé skupiny bylo signifikantní. Nicméně ve sloučené skupině s PD-L1 pod 50 % nebylo dosaženo signifikantního výsledku. Ačkoliv se jednalo o explorativní analýzu, je zde tedy patrně jistějším postupem volit kombinaci imunoterapie (IT) s CHT.

Racionálnost této kombinace (IT + CHT) potvrdily dvě studie fáze III [254, 255]. Ve studii KEYNOTE 189 byli zkoumáni nemocní s neskvamózními NSCLC (bez senzitivních mutací EGFR či ALK). První rameno bylo léčeno pemetrexedem a platinovým derivátem a placebem, v druhém rameni byl k této CHT přidán místo placeba pembrolizumab (200 mg). Následně bylo po 4 cyklech léčby pokračováno v udržovací terapii pemetrexedem a navíc pembrolizumabem či placebem. Došlo jak k prodloužení OS (HR = 0,49, $p < 0,001$), tak i PFS (sekundární cíl). OS bylo prodlouženo bez ohledu na hladinu PD-L1 exprese. Nemocné se skvamózními NSCLC pak zkoumala studie KEYNOTE 407. Zde byla porovnávána CHT v kombinaci carboplatina + paclitaxel (příp. paclitaxel vázaný na albumin = nab-paclitaxel) a pembrolizumabem s CHT a placebem. Následně bylo pokračováno udržovací terapií pembrolizumabem či placebem. Opět bylo dosaženo zlepšení v OS (HR = 0,64, $p = 0,0008$) bez ohledu na PD-L1 status.

Otázkou tedy je, zda u nemocných s PD-L1 $\geq 50\%$ volit stran účinnosti pouze monoterapii pembrolizumabem či kombinovanou léčbu s chemoterapií (s pochopitelně větším procentem nežádoucích účinků). Alespoň částečnou odpověď dává srovnání obou studií, které poukazuje

na patrně podobné OS, ale rozdílnou toxicitu [256]. Nicméně roli zde může hrát i rychlost růstu tumoru (samotná IT má delší nástup účinku) apod. Rovněž není známo, zda u vysokého TMB volit nivolumab s ipilimumabem či jinou zde zmíněnou kombinací, případně níže uvedené kombinace s atezolizumabem.

3.3.3 Atezolizumab

Atezolizumab ve 2. linii léčby pokročilého NSCLC

Atezolizumab je protilátka cílící na receptor PD-L1. Zlepšení přežití ve druhé linii léčby ve srovnání s docetaxelem již naznačila studie fáze II POPLAR a následně tyto výsledky potvrdila studie fáze III OAK (HR = 0,73). Atezolizumab byl ve studii podáván bez ohledu na PD-L1 statut, nicméně byl pozorován jistý trend pro lepší výsledky při vyšších PD-L1 pozitivitách [240, 257-259].

Atezolizumab v 1. linii léčby pokročilého NSCLC

Možnosti užití atezolizumabu v 1. linii léčby zkoumalo opět několik studií fáze III. Studie IMpower 150 se zabývala vlivem přidání atezolizumabu k CHT (carboplatina + paclitaxel) s bevacizumabem (s následnou adjuvantní léčbou bevacizumabem +/- atezolizumabem) u pacientů s neskvamózními NSCLC [260]. Výsledkem přidání atezolizumabu bylo signifikantní prodloužení jak PFS (HR = 0,59, $p < 0,001$), tak OS (HR 0,78, $p = 0,02$) bez ohledu na PD-L1 expresi. V této studii byli rovněž zahrnuti pacienti s EGFR a ALK pozitivitou. I pro tyto skupiny bylo dosaženo lepšího PFS (HR = 0,59) i OS (HR = 0,54). Studie IMpower 132 pak zkoumala vliv přidání atezolizumabu k CHT (platinový derivát + pemetrexed) s udržovací terapií pemetrexed +/- atezolizumab u nemocných s neskvamózními NSCLC [261]. Studie prokázala zlepšení PFS (HR = 0,60, $p < 0,0001$), ale ne OS ($p = 0,078$) po přidání atezolizumabu. Atezolizumab byl též zkoumán u skvamózního NSCLC ve studii IMpower 131 [262]. IMpower 131 randomizovala pacienty na skupiny atezolizumab + carboplatina + paclitaxel, atezolizumab + carboplatina + nab-paclitaxel a carboplatina + paclitaxel. Použití atezolizumabu + carboplatiny + nab-paclitaxelu vedlo opět ke zlepšení PFS (HR = 0,715, $p < 0,0001$), ale prozatím ne OS v době první interní analýzy – zde bude třeba zralejších dat. Studie IMpower 130 měla obdobný design (nab-paclitaxel + carboplatina +/- atezolizumab), ale byla provedena u pacientů s neskvamózními NSCLC [263]. Studie vedla ke zlepšení jak OS (HR = 0,79, $p = 0,033$), tak i PFS (HR = 0,64, $p < 0,0001$).

3.3.4 Durvalumab

Durvalumab v léčbě NSCLC stadia III

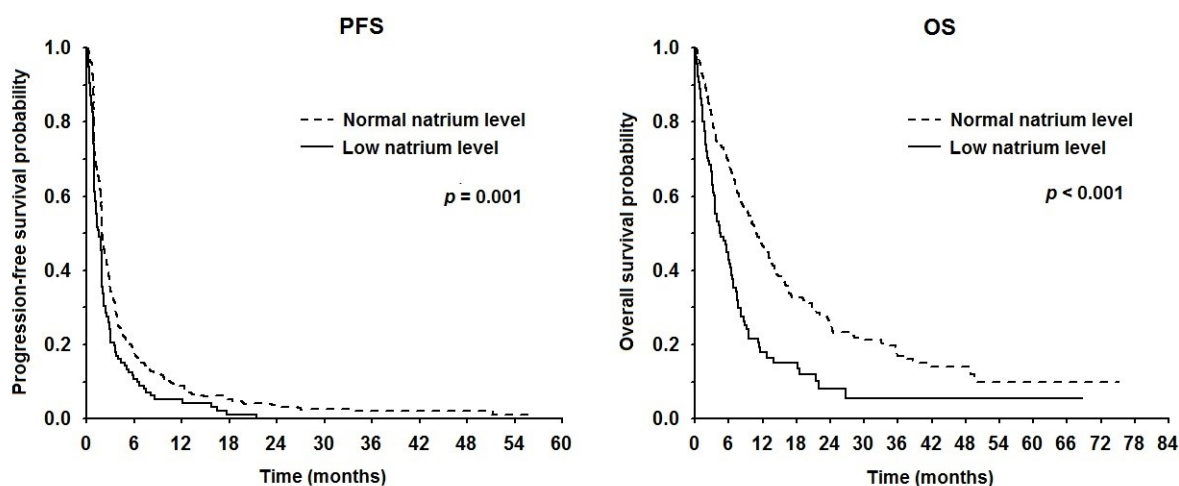
Studie PACIFIC zkoumala přínos užití durvalumabu (anti-PD-L1 protilátka) u nemocných s NSCLC stádia III s předchozí chemoradioterapií [264, 265]. Po proběhlé konkomitantní chemoradioterapii byli nemocní randomizováni mezi placebo a durvalumab. Primárními cíli byly OS a PFS. Medián PFS od doby randomizace byl delší při užití durvalumabu oproti placebo (HR = 0,52, $p < 0,001$). Stejně tak OS bylo zlepšeno při užití durvalumabu (HR = 0,68, $p < 0,0025$). Tato léčba tedy opět přináší nový terapeutický standard pro nemocné s NSCLC stadia III.

4 Vlastní práce

4.1 Laboratorní parametry

4.1.1 Prediktivní a prognostický význam hladin natria u pacientů s NSCLC léčených erlotinibem

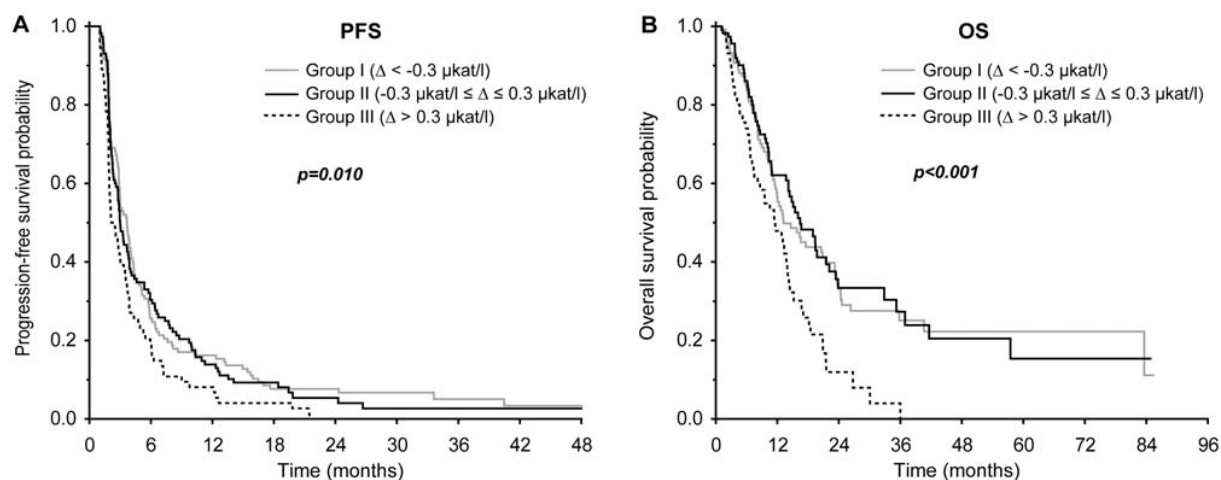
Tato práce [266] se zabývala vlivem hyponatremie na účinnost léčby erlotinibem u pokročilého NSCLC. Celkem bylo retrospektivně vyhodnocováno 544 pacientů. Hyponatremie byla prokázána u 21,5 % z nich. Prokázali jsme vyšší účinnost erlotinibu u pacientů s normální hladinou natria vs. hyponatremických pacientů a to jak v odpovědi na léčbu (disease control rate = DCR – $p < 0,001$), tak i PFS (medián 2,0 vs. 1,6 měsíce, $p = 0,001$) a OS (medián 10,9 vs. 4,6 měsíce, $p < 0,001$). Tyto závěry byly potvrzeny i multivariačním Coxovým modelem. Celkově jsme tedy prokázali prediktivní i prognostický vliv hyponatremie ve skupině pacientů s pokročilými NSCLC léčenými erlotinibem. V grafické podobě dokládají naše výsledky Kaplan-Meierovy křivky pro PFS a OS:



4.1.2 Změny hladin LDH a jejich spojitost s výsledky léčby erlotinibem u pokročilých NSCLC

V této retrospektivní práci [267] se zabýváme vlivem změn hladin laktát dehydrogenázy (LDH) na účinnost léčby erlotinibem u pokročilých NSCLC. Do studie bylo zařazeno celkem 309 pacientů. Byla měřena hladina LDH před začátkem léčby a po 1 měsíci terapie. Nemocní byli rozděleni do 3 skupin – pacienti s poklesem LDH ($\Delta < -0,3 \mu\text{kat/l}$), stabilní LDH ($-0,3 \leq \Delta \leq 0,3 \mu\text{kat/l}$) a vzrůstající LDH ($\Delta > 0,3 \mu\text{kat/l}$). Počet pacientů v daných skupinách činil: 120 (38,8 %), 115 (37,2 %) a 74 (23,9 %) pacientů. Nemocní ze skupiny s rostoucími hladinami LDH měli nejhorší výsledky stran DCR (klesající LDH 86,7 % vs. stabilní LDH 85,2 % vs. stoupající LDH 73,0 %, $p = 0,006$), PFS (medián 3,7 vs. 3,0 vs. 2,1 měsíce, $p = 0,010$) i OS

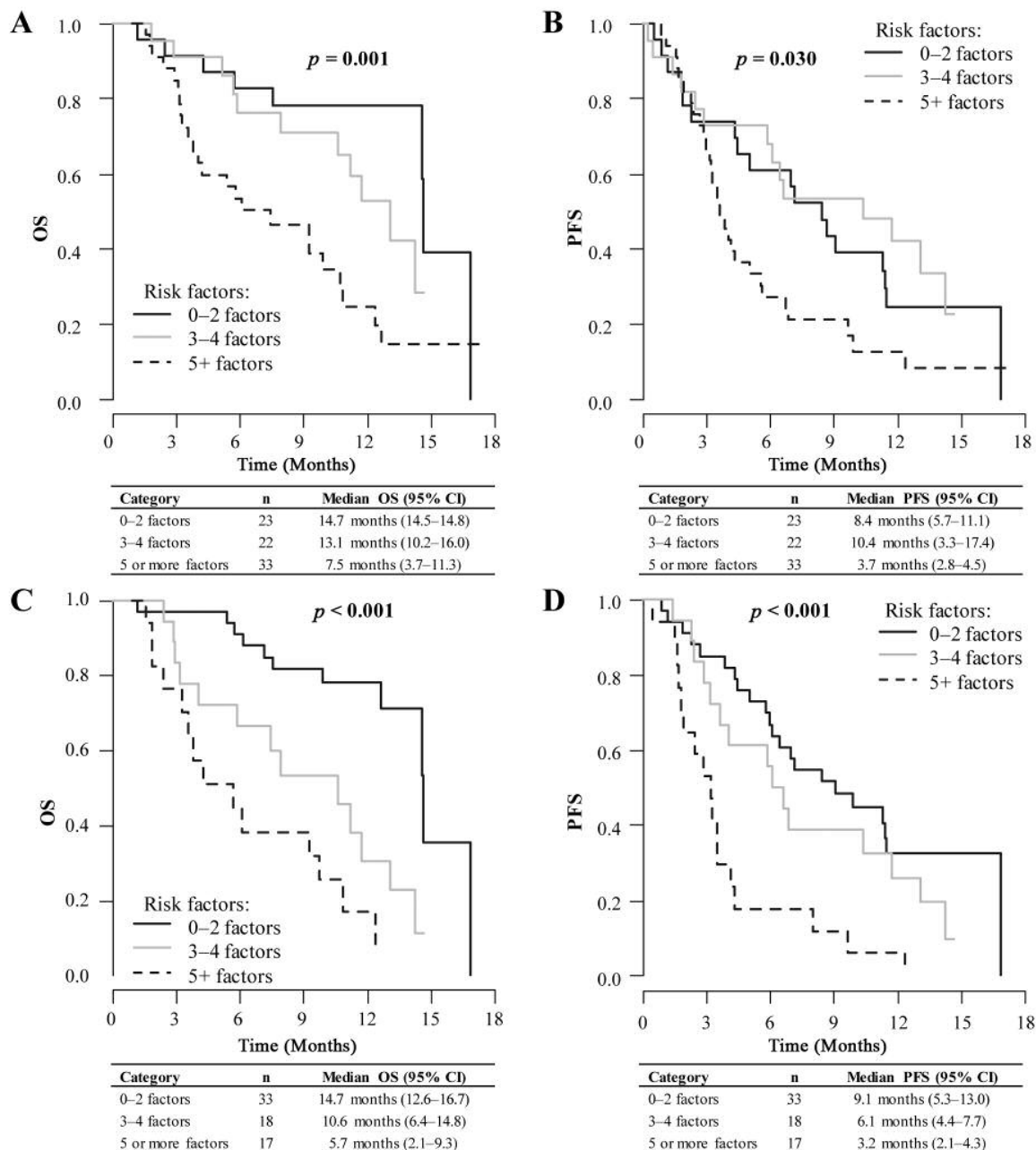
(medián 13,2 vs. 16,4 vs. 11,4 měsíce, $p < 0,001$). Tyto výsledky pak byly potvrzeny i multivariačním modelem pro PFS a OS. V grafické podobě dokládají naše výsledky Kaplan-Meierovy křivky pro PFS a OS:



4.1.3 Chronický zánět jako možný prediktivní faktor léčby nivolumabem u NSCLC

V této studii [18] jsme se zabývali vlivem jak klinických, tak i laboratorních hodnot na výsledky léčby nivolumabem (PFS a OS) ve vyšších liniích léčby u pacientů s pokročilými NSCLC. Jednalo se o multicentrickou retrospektivní explorativní studii, do které bylo zařazeno celkem 120 pacientů. Z klinických parametrů jsme prokázali pouze vliv histologie na PFS (lepší výsledky u dlaždicových karcinomů než u adenokarcinomů). Vliv věku, výkonnostního stavu (ECOG PS 0 vs. 1), stadia (III vs. IV), počtu metastáz, linií předchozí léčby i kuřáctví nebyl prokázán. Z laboratorních parametrů jsme zaznamenali signifikantní vliv neutrofilů (lepší byla nižší hodnota), lymfocytů (lepší byla vyšší hodnota), hemoglobinu (lepší byla vyšší hodnota), albuminu (lepší byla vyšší hodnota), CRP (lepší byla nižší hodnota) a korigovaného kalcia (lepší byla vyšší hodnota) na PFS. Pro OS jsme zaznamenali obdobné hodnoty, kde navíc byly signifikantně lepší výsledky pro hladiny natria (horší byly nízké hodnoty) a LDH (horší byly vzrůstající hodnoty). Vzhledem k charakteru výsledků, ve kterých většina měřených veličin spojených s PFS (mimo korigovaného kalcia) měla souvislost s typem chronického zánětu, jsme vyhodnocovali dále skupinu nemocných s těmito charakteristikami („skupina chronického zánětu“) vůči ostatním pacientům. Zde byl prokázán vliv chronického zánětu na PFS a OS jak v univariační, tak i v Coxově multivariační analýze. Rovněž jsme se zabývali otázkou, zda změna ve sledovaných laboratorních parametrech po 2 měsících léčby může mít vliv na OS či PFS. V tomto ohledu jsme prokázali pouze příznivý vliv nárůstu eozinofilů na OS ($p = 0,029$). V grafické podobě dokládají naše výsledky (horší PFS a OS u skupiny s kumulací faktorů

obrazu chronického zánětu) Kaplan-Meierovy křivky pro PFS a OS (A + B pro začátek léčby, C+D pak pro hodnoty parametrů po 2 měsících terapie nivolumabem):

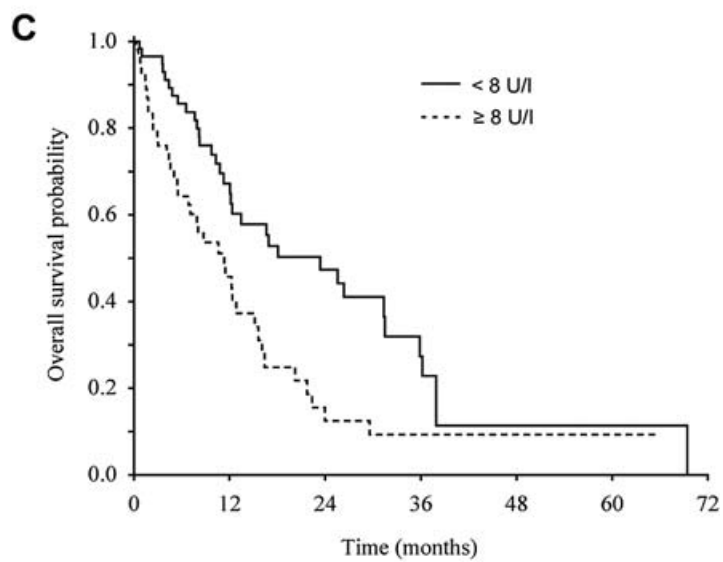
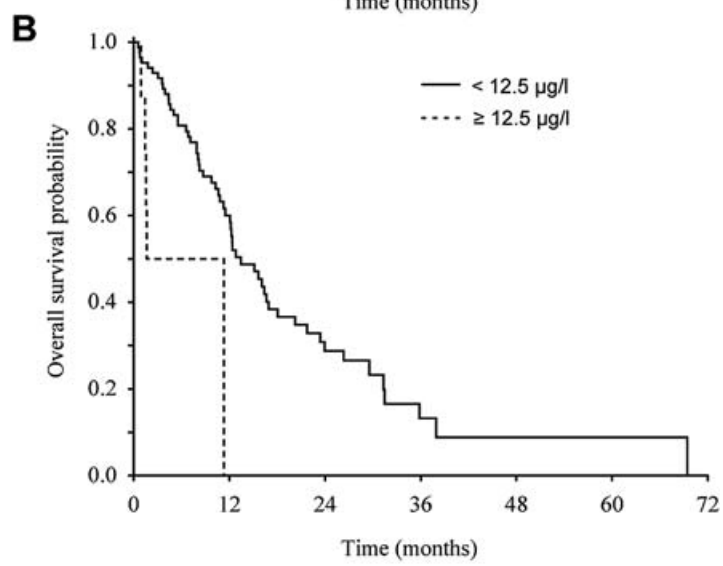
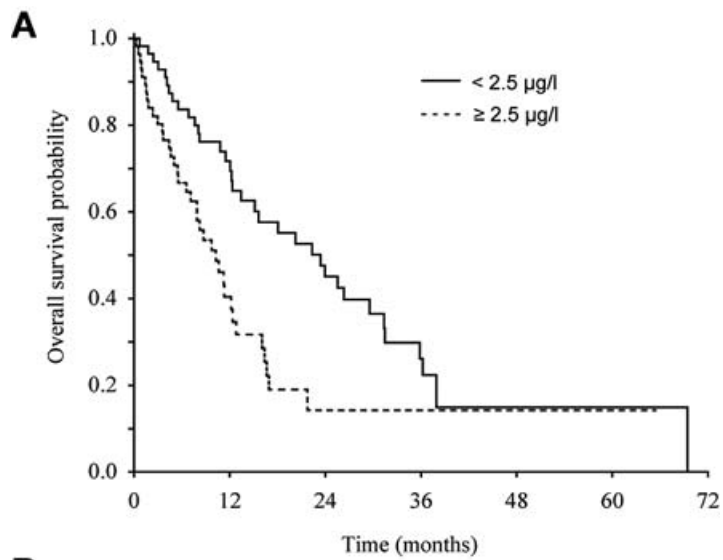


4.2 Onkomarkery

4.2.1 Vliv onkomarkerů na výsledky léčby pemetrexedem u pokročilého NSCLC

V této práci [268] se zabýváme vlivem vybraných onkomarkerů – CEA, CYFRA 21-1, MonoTotal, NSE, SCC a TK – na výsledky léčby pemetrexedem u pacientů s pokročilými NSCLC. Jednalo se o retrospektivní studii, do které bylo zařazeno celkem 114 pacientů z větší

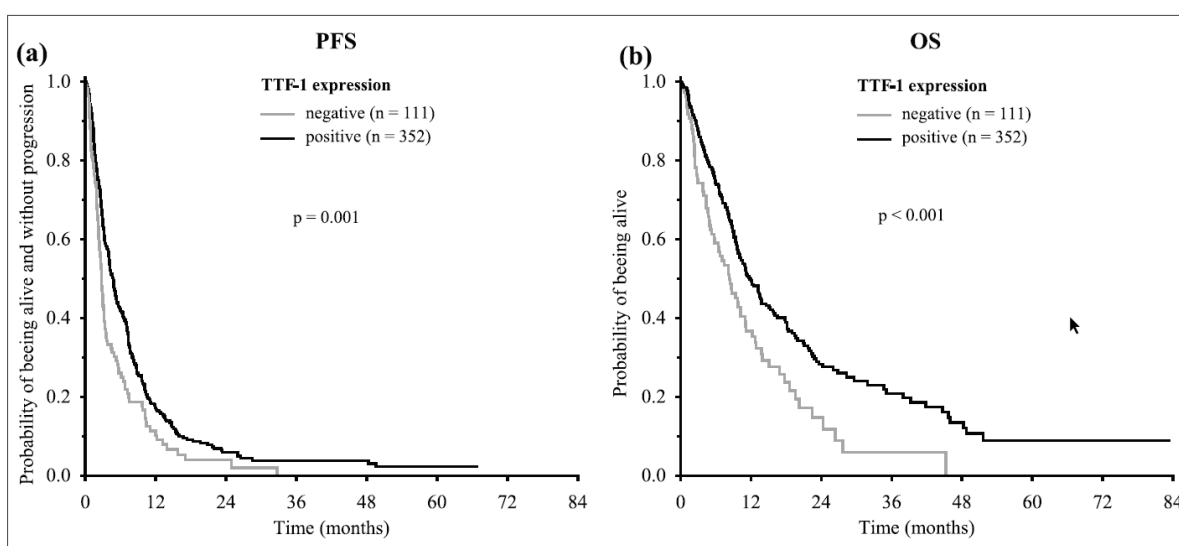
části léčených v první linii (63,2 % nemocných). Zaznamenali jsme nižší OS u nemocných s vyššími (vs. normálními) hladinami CYFRA 21-1 (medián 10,3 vs. 23,4 měsíců, $p < 0,001$), NSE (medián 1,6 vs. 13,5 měsíce, $p = 0,003$) a TK (medián 11,3 vs. 23,4 měsíce, $p = 0,003$). Žádný z těchto markerů neměl signifikantní vliv na PFS. Výsledky pro OS pak byly potvrzeny i v Coxově multivariačním modelu. V grafické podobě dokládají naše výsledky Kaplan-Meierovy křivky pro PFS a OS:



4.3 Imunohistochemické parametry

4.3.1 Exprese TTF1 a její vztah k výsledkům léčby pemetrexedem u pokročilých NSCLC

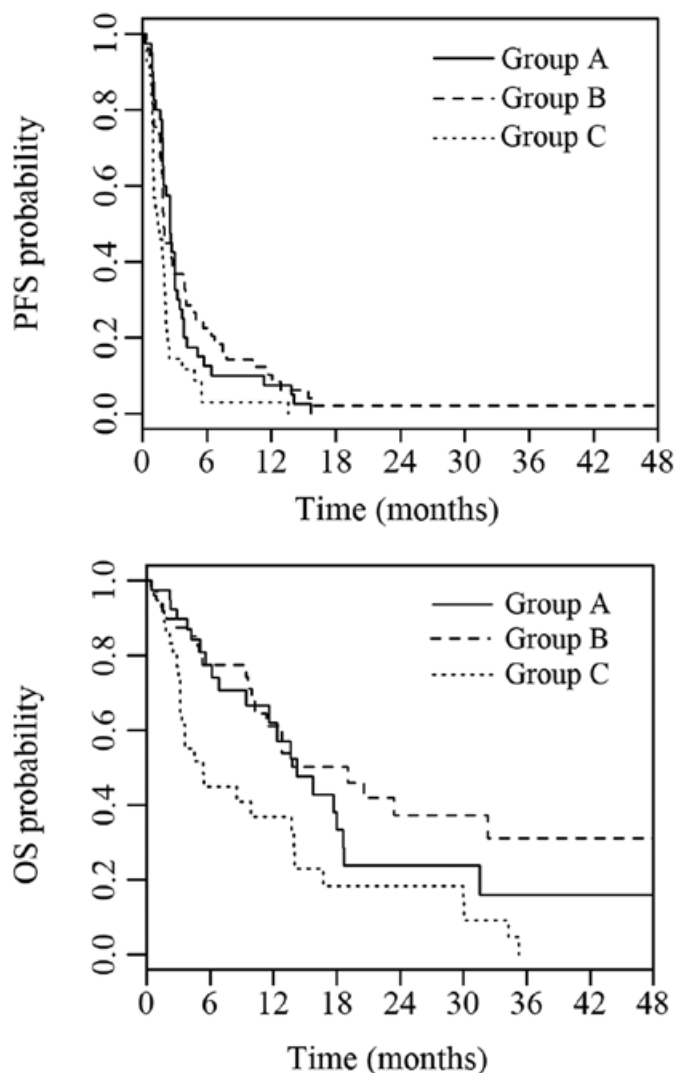
Tato retrospektivní multicentrická studie [269] se zabývala možným vlivem imunohistochemického parametru TTF1 na výsledky léčby pemetrexedem u pacientů s pokročilými neskvamózními NSCLC. Celkem bylo zařazeno 463 pacientů. TTF1 je standardně používán jako marker pro diagnostiku plicního adenokarcinomu, ale ne u všech adenokarcinomů je nutně přítomna jeho pozitivita [270]. V naší studii mělo pozitivní marker TTF1 76 % pacientů, ostatní měli tento marker negativní. U nemocných s negativním TTF1 jsme prokázali signifikantně horší PFS (medián 2,8 vs. 4,8 měsíce, $p = 0,001$) i OS (8,3 vs. 11,8 měsíce, $p < 0,001$). Multivariační Coxův model též potvrdil tyto výsledky. V grafické podobě dokládají naše výsledky Kaplan-Meierovy křivky pro PFS a OS:



4.3.2 Exprese TTF1 a p63 ve vztahu k výsledkům léčby erlotinibem u pokročilých NSCLC

V této retrospektivní práci [271] jsme se zabývali vlivem imunohistochemických parametrů TTF1 a p63 na výsledky léčby erlotinibem u nemocných s negativním či neznámým mutačním stavem genu EGFR. Do studie bylo zahrnuto celkem 345 pacientů, přičemž výsledek jak TTF1, tak i p63 byl znám zároveň u 126 z nich. Ti byli zahrnuti do následných výpočtů při rozdělení do 3 skupin: skupina A – pacienti s adenokarcinomy TTF1 pozitivními a p63 negativními, skupina B – pacienti s dlaždicovými karcinomy TTF1 negativními a p63 pozitivními a skupina C – pacienti, kteří neodpovídali požadavkům skupin A a B. Pacienti skupiny C dosáhli signifikantně horšího PFS (skupina A vs. B vs. C: medián 2,6 vs. 1,9 vs. 1,4 měsíce, $p = 0,006$) i OS (skupina A vs. B vs. C: medián 14,9 vs. 19,1 vs. 5,3 měsíce). Signifikantně horší výsledky

léčby u skupiny C potvrdil i Coxův multivariační model. V grafické podobě dokládají naše výsledky Kaplan-Meierovy křivky pro PFS a OS:

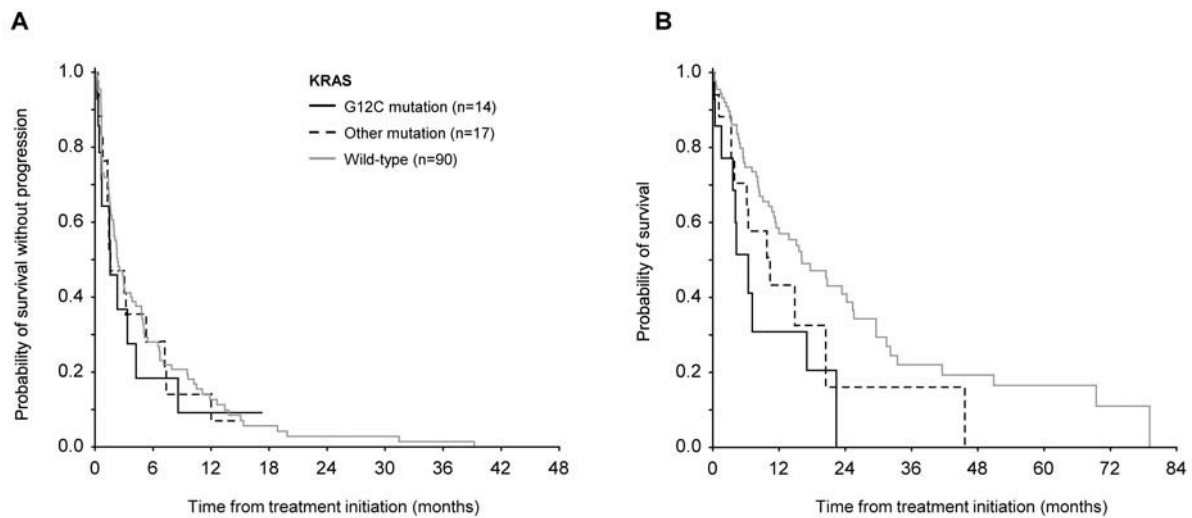


4.4 Genetické markery

4.1.1 Prognostický význam KRAS mutací u pacientů s pokročilými NSCLC léčenými pemetrexedem či docetaxelem ve druhé či třetí linii léčby

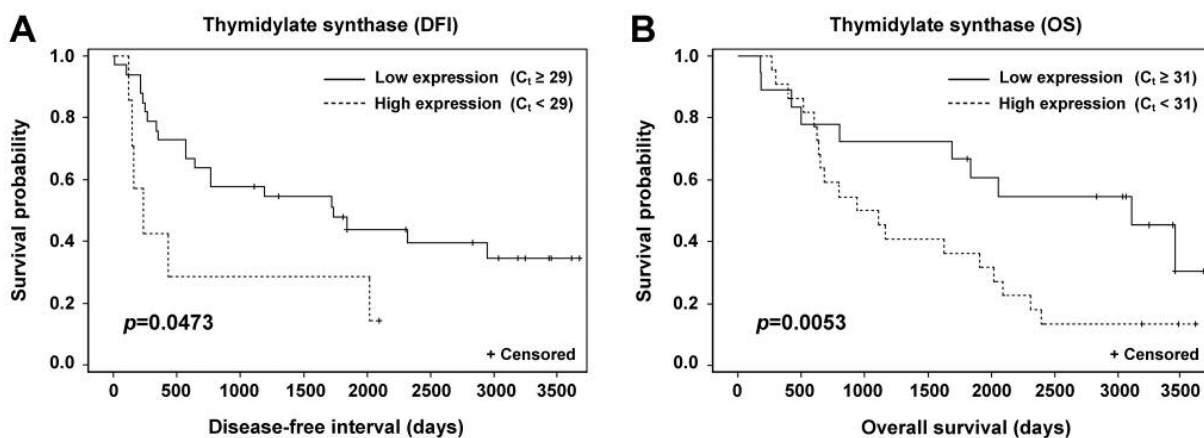
V této retrospektivní práci [272], která čítala 127 pacientů, jsme se zabývali vlivem mutací KRAS na výsledky léčby pacientů léčených vyššími liniemi chemoterapie (pemetrexed či docetaxel). KRAS status (mutovaní vs. wild type = wt) neměl vliv na PFS této léčby. Celkové přežití bylo ale signifikantně kratší ve skupině pacientů s KRAS mutacemi vs. KRAS-wt (medián OS 16,1 vs. 7,2 měsíce, $p = 0,008$). Tento vliv byl zřejmý především pro pacienty s mutacemi KRAS G12C, neboť jejich přežití bylo významně kratší ve srovnání s pacienty

s ostatními typy KRAS mutací (medián OS 10,3 vs. 6,4 měsíce, $p = 0,011$). Celkově pak tato data v grafické podobě ilustrují Kaplan-Meierovy křivky pro OS:



4.1.2 Prognostický význam exprese thymidylát syntázy (TS) u NSCLC

Tato retrospektivní práce [139] se zabývala hodnocením vlivu exprese mRNA TS (v nádorové tkáni) na dobu do navrácení onemocnění (DFI) a OS u nemocných s radikálně resekovánými NSCLC stadií I – III. Studie zahrnovala celkem 64 pacientů, z nichž 40 bylo indikováno k adjuvantní chemoterapii. Prokázali jsme vyšší expresi TS v nádorové tkáni ve srovnání s normální plicní tkání. Ve skupině nemocných bez adjuvantní chemoterapie jsme neprokázali signifikantní vztah mezi expresí TS a DFI ani TS a OS. Ve skupině pacientů s adjuvantní chemoterapií (platinovým doubletem) jsme prokázali signifikantně nižší DFI ($HR = 0,858$, $p = 0,0473$) a OS ($HR = 0,796$, $p = 0,0053$) při vysoké expresi TS. Názorně tato data zobrazují Kaplan-Meierovy křivky pro DFI a OS:



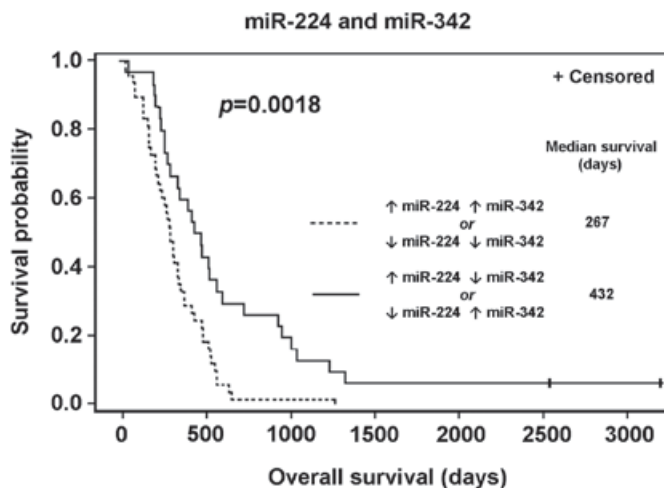
4.1.3 Prognostický význam ERCC1, RRM1 a BRCA1 u chirurgicky léčených pacientů s NSCLC

Tato retrospektivní práce [273] se zabývala vlivem mRNA exprese (v nádorové tkáni) opravných genů (ERCC, RRM1 a BRCA1) na DFI a OS u pacientů, kteří podstoupili resekci pro NSCLC a adjuvantní CHT. Do studie bylo zařazeno celkem 90 pacientů, vyhodnocení k DFI a OS pak probíhalo u 59 pacientů, kteří obdrželi adjuvantní CHT. Prokázali jsme signifikantně nižší expresi mRNA ERCC1 a RRM1 u tkáně NSCLC ve srovnání s normální plicní tkání ($p < 0,001$, $p = 0,023$). Vyšší exprese ERCC1, RRM1 i BRCA1 pak byla zaznamenána u adenokarcinomu ve srovnání s dlaždicovým karcinomem ($p = 0,021$, $p = 0,011$, $p = 0,011$). Rozdíly v DFI a OS byly nalezeny pouze ve specifických podskupinách pacientů podle typu nádoru a jeho stádia. Vyšší hladina exprese mRNA RRM1 u pacientů s adenokarcinomem byla ve spojitosti s delším OS ($p = 0,002$). Vyšší exprese genu BRCA1 u pacientů se SCC byla ve vztahu k delšímu OS ($p = 0,041$). Dále jsme prokázali, že u stádia III NSCLC je vyšší exprese RRM1 a ERCC1 ($p = 0,040$, $p = 0,038$) ve vztahu k delšímu DFI. U skupiny SCC stádia I byla vyšší hladina exprese mRNA BRCA1 a ERCC1 spojena s delším OS ($p = 0,033$, $p = 0,028$) a dále u stádia III byla prokázána souvislost mezi vyšší hladinou exprese ERCC1 a RRM1 a delším DFI ($p = 0,040$, $p = 0,036$). Vyšší exprese mRNA RRM1 u stádia III byla ve vztahu k delšímu OS ($p = 0,044$). V celkové populaci jsme však signifikantní vliv exprese těchto genů k DFI či OS neprokázali. Dále jsme se rovněž zabývali analýzou více proměnných, v níž jsme řešili otázku, zda existují posilující / zeslabující kombinace námi vybraných genů vzhledem k prognóze. Zde jsme žádný signifikantně významný vztah nezaznamenali.

4.1.4 Prognostický význam exprese miR-34a, miR-224 and miR-342 u pacientů s pokročilými dlaždicovými NSCLC léčenými paliativní chemoterapií

V této retrospektivní studii [274] jsme zkoumali vliv exprese 17 vybraných miRNA (v nádorové tkáni) na OS u nemocných léčených paliativní chemoterapií pro pokročilý dlaždicový NSCLC. Do studie bylo zařazeno 81 pacientů. Nebyl prokázán rozdíl v OS dle typu zvolené chemoterapie (platinový derivát plus paclitaxel či gemcitabin). Prokázali jsme signifikantně kratší OS u kuřáků při nízké expresi miR-342 ($p = 0,500$) a vysoké expresi miR-34a ($p = 0,0338$) a miR-224 ($p = 0,0400$). Vysoká exprese miR-34a vykazovala též negativní prognostický význam u nemocných léčených gemcitabinem ($p = 0,0364$). Vysoká exprese miR-224 pak vykazovala kratší OS u nemocných, kteří obdrželi po chemoterapii ještě RT ($p = 0,025$). Následně vytvořené Kaplan-Meierovy křivky prokázaly signifikantní vliv miR-342

u kuřáků ($p = 0,0243$), miR-34a u nemocných léčených gemcitabinem ($p = 0,0239$) a miR-224 u nemocných, kteří po chemoterapii podstoupili ještě radioterapii ($p = 0,0093$). Vzhledem k některým společným cílům těchto miRNA jsme se následně zabývali jejich společnými vazbami ve vztahu k OS. Prokázali jsme párové vazby mezi miR-224 a miR-342, které byly v signifikantním vztahu k celkovému OS, jak dokládají Kaplan-Meierovy křivky níže:



4.1.5 Vliv exprese vybraných protein kódujících genů a mikroRNA na riziko relapsu plicních adenokarcinomů stadia I

Tato studie [275] zahrnovala 42 pacientů (31 mužů a 11 žen, vyjma 4 nemocných byli všichni kuřáci či bývalí kuřáci) s radikálně operovaným plicním adenokarcinomem stadií IA nebo IB bez adjuvantně podávané chemoterapie. Byl analyzován vztah mezi hladinou genové exprese vybraných mRNA (ABCC1, ABCC10, ABCG2, ATP7B, SLC22A1, SLC29A1, ERCC1, BRCA1) a miRNA (miR-15b, miR-21, miR-27a, miR34a, miR-99a, miR-106a, miR-107, miR-143, miR-150, miR-192, miR-211, miR-218, miR-221, miR-224, miR-342 a miR-375) ve vztahu k DFI a OS. Z celkového setu mRNA a mikroRNA jsme neprokázali žádný statisticky významný vztah mezi jejich expresí a DFI / OS. Pouze u podskupiny kuřáků / exkuřáků byl prokázán signifikantní vztah mezi hladinou mRNA BRCA1 a OS ($p = 0,0415$, HR = 2,23).

5 Komentář

5.1 Laboratorní parametry

Vliv laboratorních parametrů minimálně na prognózu nemocných byl relativně dobře zdokumentován u jiných typů tumorů – např. kolorektálního karcinomu [276]. Zejména zánětlivé parametry jako CRP pak ovlivňují nádorové mikroprostředí [277]. Celkově se dá říci, že zánětlivé prostředí jako takové patří mezi jednu ze základních charakteristik tumoru [278]. Vliv těchto parametrů na prognózu nemocných je tedy relativně očekávaným výsledkem. Jeho možná prediktivní role, stejně jako jiných případných laboratorních parametrů – např. natria, však byla u NSCLC až do nedávné doby relativně pomíjena. Patrně to souviselo s rozvojem cílené léčby, ve které hrály dominantní roli genetické faktory. V posledních letech je ale v souvislosti s nástupem imunoterapie kladen čím dál tím větší důraz i na nádorové mikroprostředí, které je neméně důležité ve srovnání se samotnými nádorovými buňkami. Zde rozpoznání vlivu chronického zánětu na jednotlivé modalities léčby nabývá na významu. Obzvláště pokud vezmeme v úvahu nedokonalost zatím jediného rutinně užívaného markeru imunoterapie u NSCLC – tj. PD-L1. Zejména jde o jeho heterogenitu a možné změny v čase [279]. V tomto ohledu může být zajímavý náš přínos v podobě průkazu negativního vlivu zánětlivých parametrů na predikci imunoterapie. Tento výsledek podporuje i naše další práce, která se primárně zabývala vlivem komedikace na účinnost léčby nivolumabem [280]. Zde jsme na větším vzorku pacientů opětovně potvrdili negativní prediktivní význam CRP. Navíc se zde ukázala další možná zajímavá souvislost – tato práce ve svém Coxově modelu naznačuje možný pozitivní vliv nesteroidních antiflogistik na PFS. Lze to teoreticky vysvětlit jejich pozitivním ovlivněním nádorového zánětu. Tuto domněnku by ale bylo nutné potvrdit další prací. Nedostatkem našich studií (kromě pochopitelných omezení vyplývajících z jejich retrospektivního rázu) je absence korelace zánětlivých parametrů k PD-L1. V tomto ohledu nyní zahajujeme českou multicentrickou studii, která se snaží prokázat možné vlivy mezi expresí PD-L1 v nádorových buňkách a laboratorními parametry či komedikacemi. Další neznámou našich studií je též potenciální vliv akutního nenádorového zánětu (např. pneumonie, cystitidy apod.) na naše výsledky, neboť z dostupných dat nelze určit přesně, u kterých pacientů hrála tato skutečnost roli a jak případně velkou. Na druhou stranu naše již zmiňovaná práce o komedikacích ve vztahu k nivolumabu [308] neprokázala signifikantní vliv antibiotické léčby na výsledky terapie nivolumabem. Nabízí se tedy myšlenka, že vliv těchto zánětů na výsledky imunoterapie nemusí být příliš velký.

Poznání laboratorních parametrů ale nemusí být přínosnou doménou jen imunoterapie. Jak ukazuje naše práce o erlotinibu či pemetrexedu, můžou tyto hodnoty přinášet vodítko pro další léčbu i u pacientů s jinými terapeutiky, kdy není pro daného pacienta znám jiný prediktivní marker. To je právě situace erlotinibu u EGFR-wt nemocných, kde jediným dosud klinicky uchopitelným parametrem pro výběr léčby je patrně celkový stav pacienta (ECOG PS), jak dokládá naše práce na toto téma [17]. Stejný nedostatek prediktivních parametrů panuje i u léčby pemetrexedem a bevacizumabem. Dřívější práce z našeho pracoviště týkající se pemetrexedu a erlotinibu (u EGFR-wt) [281-283], stejně jako naše nová data (t. č. v recenzním řízení) týkající se bevacizumabu, opět ukazují především na negativní dopad již zmiňovaného chronického zánětu spjatého s tumorem.

Kontroverzní otázkou zůstává, zda je podstatný vývoj laboratorních parametrů v čase (jak ukazuje naše práce s pemetrexedem ve vztahu k LDH), nebo tento vývoj hodnot vliv nemá (jak naopak ukazuje naše práce týkající se nivolumabu). Je tedy možné, že zde záleží na konkrétním parametru a i na konkrétní léčbě, což si vyžádá další výzkum.

Nejdůležitější otázkou pak zůstává ta, zda je možné obraz chronického zánětu v tumoru určitým způsobem ovlivnit. Domníváme se, že před jejím zodpovězením je třeba nejprve blíže poznat vztahy laboratorních parametrů k dalším parametrům, které hrají v komplexní odpovědi tumor vs. pacient roli. V tomto duchu nyní zahajujeme studii, která by měla kombinovat genetickou specifikaci tumoru a její monitoraci pomocí ctDNA s laboratorními parametry a hladinou onkomarkerů, na základě čehož se budeme snažit lépe pochopit vztahy mezi nimi.

5.2 Onkomarkery

Nádorové markery jsou používány především ve snaze časně zachytit případnou recidivu u radikálně operovaných pacientů [284]. Jejich přínos pro sledování odpovědi paliativní léčby je kontroverzní. Naše práce týkající se pemetrexedu v tomto ohledu hovoří spíše jen o jejich prognostickém vlivu. V podobném duchu vyznívají i výsledky z Coxova modelu pro nemocné léčené bevacizumabem, kde jsme prokázali prognostický vliv CYFRA 21-1 (v tisku). Na druhou stranu dřívější studie z našeho pracoviště zabývající se erlotinibem hovoří i o jejich možném prediktivním vlivu. Nelze tedy vyloučit, že se liší jejich význam v závislosti na užití terapii. Nelze ale vyloučit i zkreslení výsledků v retrospektivní studii vlivy jako je např. horší renální funkce některých nemocných [285]. Celkově je při jejich senzitivitě a specificitě nutné brát ohledy i na další možné zkreslující faktory [286]. Náš již výše zmiňovaný projekt má proto za jeden z cílů určit, nakolik onkomarkery odrážejí vliv samotné nádorové masy, a to za pomoci korelace k hladině ctDNA.

5.3 Imunohistochemické parametry

Zmiňované imunohistochemické markery (TTF1, p63) primárně slouží k lepšímu určení, zda řadit NSCLC do typu adenokarcinomu či dlaždicového karcinomu [270, 287]. Metaanalýza 17 studií z roku 2015 naznačuje pozitivní prognózu pacientů s NSCLC s pozitivní expresí TTF1 [288]. Stejný závěr se objevuje i v práci Kima et al. týkající se metaanalýzy TTF1 ve vztahu k neskvamózním NSCLC [289]. To by mohlo být dáno jeho potenciální tumorsupresorovou rolí s indukcí apoptózy nádorových buněk [290]. Role p63 v prognóze pacientů s NSCLC je kontroverzní [291, 292]. Tyto rozdíly ale mohly být dány tím, že zatímco Yaman et al. zkoumali expresi p63 napříč histologickými typy NSCLC, tak Ma et al. se zabývali pouze dlaždicobuněčnými NSCLC, pro které právě bývá exprese p63 typická.

Prediktivní význam TTF1 a p63 u NSCLC nebyl doposud příliš zkoumán. Možný pozitivní vliv TTF1 positivity na léčbu docetaxelem popisuje práce Takeuchiho et al. [293]. Role p63 v predikci léčby NSCLC nebyla zatím vyjma naší práce dle našich informací zkoumána.

Celkově se na základě dostupných prací zdá, že existuje typ „správného“ adenokarcinomu (typická morfologie s TTF1 pozitivitou) a „správného“ dlaždicového karcinomu (typická morfologie s p63 pozitivitou) a typů „zvláštních“ karcinomů (adenokarcinom TTF1 negativní / dlaždicový karcinom p63 negativní). Nabízí se tedy otázka, jak se tyto typy tumorů liší ve své genetické podstatě a případně v nádorovém mikroprostředí. Budeme doufat, že alespoň genetickou otázku pomůže do budoucna zodpovědět rozvoj robustních genetických metod jako je NGS či čipy pro expresi genů.

Mimochodem současné poznatky naznačují, že takovýchto skupin tumorů s odlišnou genetikou bude více. V současné době je již známa například skupina žen nekuřáček s podstatně častějším výskytem cílitelných mutací [293, 294]. Obdobnou skupinou by mohli být dle nových českých dat (v recenzím řízení) i mladí nemocní s NSCLC, pro které se připravuje multicentrická studie napříč Českou republikou.

5.4 Genetické markery

V tomto ohledu naše práce reflektují dvě významné oblasti u NSCLC v poslední dekádě. Jedná se o rozvoj znalostí o skupině tyrosinkináz a dále pak bohužel dosud neúspěšnou snahu najít prediktor pro účinek chemoterapie v paliativní i adjuvantní indikaci.

Naše práce o KRAS mutacích odráží období, kdy byl široce diskutován vliv KRAS na různé druhy léčby. Tato práce neprokázala vliv KRAS mutací na chemoterapii vyšších linií. Naopak poukázala na prognostický vliv KRAS mutací, a to především mutace KRAS G12C. Odráží tak

postupný rozvoj poznatků o odlišné roli jednotlivých subtypů mutací, stejně jako tomu bylo i u EGFR [295]. To odráží i vývoj nových TKI, kdy se nejnovější nadějný lék AMG 510 [227] nesnaží cílit na KRAS mutované pacienty jako takové, ale právě na patrně nejrizikovější nemocné s mutací KRAS G12C.

Další tři práce se zabývaly hledáním možného prediktivního markeru chemoterapie a parametrů ukazujících na větší riziko pooperační recidivy, kdy by bylo vhodné podávat adjuvantní chemoterapii. Dvě práce zabývající se TS a dalšími opravnými geny (ERCC, RRM1, BRCA1) odrážejí období, kdy byly kladeny velké naděje právě do těchto genů jako markerů chemoterapie, resp. případného užití adjuvantní léčby [296, 297]. I přes určité nadějně prvotní výsledky (jak ukazuje i např. naše práce o TS) však v následných prospektivních studiích tyto snahy selhaly [298] a nejsou tak v současné době dále rozvíjeny.

Odlišnou snahou bylo užití exprese genových transportérů z tzv. ABC genové rodiny k určení míry rizika recidivy karcinomu plic příp. predikce úspěšnosti chemoterapie. Jak popisuje naše práce, opět vzniklo několik nadějných studií, ale celkově tato snaha prozatím selhává. To platí i o expresi jednotlivých miRNA ve vztahu k riziku recidivy či úspěšnosti chemoterapie. Na jeden z důvodů poukazuje i naše práce zabývající se miRNA. Tyto molekuly mezi sebou mají složité vazby, přes které dochází k ovlivňování výsledného efektu. Vezmeme-li v úvahu i vliv nádorového mikroprostředí [299], zdá se být zřejmé, že určení jediného genetického problému v tumoru nemůže být efektivní pro řešení složitého problému, jako je predikce účinnosti chemoterapie. Jedinou oblastí, kde se jednotlivé lokální změny genomu ujaly u NSCLC v klinické praxi, je pole cílené léčby pomocí TKI. Zde se však jedná o tzv. nádor řídicí mutace („drivery“), nikoliv o mutace ovlivňující tumor ve více komplexním kontextu [300].

6 Závěr

Naše prezentované práce i náš další probíhající výzkum poukazují na složitou provázanost vztahů mezi možnými klinickými, laboratorními i molekulárními markery. To v zásadě reflektuje celý panel procesů, které jsou souhrnně popsány ve známém článku „Hallmarks of Cancer“ [278]. Dílčí práce, včetně našich, pak postupně blíže odhalují mechanismy, které v jednotlivých „kapitolách“ tumoru hrají roli.

V kapitolách týkajících se laboratorních parametrů jsme prokázali negativní vliv chronického zánětu na léčebné odpovědi pacientů s NSCLC. Vlastnostmi tohoto jevu se hodláme dále zabývat a poznat blíže jeho molekulární povahu. Jeho případné ovlivnění by totiž na základě našich dat mohlo značným způsobem přispět k efektivitě léčby u nemocných s NSCLC.

V části věnované onkomarkerům poukazujeme na jejich patrně pouhý prognostický význam u pokročilých NSCLC. Na poli molekulárních markerů popisujeme prognosticky negativní skupinu pacientů s atypickou expresí základních imunohistochemických diagnostických markerů u NSCLC.

Zmíněné práce, které se týkají genetických markerů, poukazují na nereálný cíl hledání léčebné odpovědi na chemoterapii v jedné konkrétní molekule a zároveň dokládají komplexitu vazeb v nádorové genetice. V tomto ohledu jsme proto v dalším výzkumu zaměřili pozornost na ctDNA. Naše předběžné výsledky z právě dokončované práce (prozatím publikované jako kongresové sdělení) dokládají její potenciální schopnost monitorovat tumor jako celek.

V další části věnované genetice poukazujeme na rozdílné vlastnosti konkrétních mutací tyrosinkinázových receptorů, které se promítají do výběru cílené léčby.

Závěrem lze říci, že jsme v našich vybraných komentovaných pracích popsali řadu prognostických a i několik prediktivních markerů u nemocných s NSCLC. Věříme, že některé z nich by mohly doplnit aktuálně používané markery v klinické praxi či upřesnit skupiny pacientů vhodných k bližšímu zkoumání nádorového prostředí a genetického pozadí tumoru.

7 Seznam literatury

1. Zhu CQ, Tsao MS. Prognostic markers in lung cancer: is it ready for prime time? *Transl Lung Cancer Res* 2014; 3(3): 149-58.
2. Oldenhuis CN, Oosting SF, Gietema JA, de Vries EG. Prognostic versus predictive value of biomarkers in oncology. *Eur J Cancer* 2008; 44(7): 946-53.
3. 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.
4. Svaton M. Prognostické a prediktivní markery u nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) – 1. díl. *Onkologie* 2019; 13(5): 233-236.
5. Svaton M. Prognostické a prediktivní markery u nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) – 2. díl. *Onkologie* 2019; 13(6): 287-291.
6. 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.
7. van Meerbeeck JP, Janssens A. The seventh tumour-node-metastasis staging system for lung cancer: Sequel or prequel? *EJC Suppl* 2013; 11(2): 150-8.
8. 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): 469-80.
9. 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): 287-92.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Okada M. Subtyping lung adenocarcinoma according to the novel 2011 IASLC/ATS/ERS classification: correlation with patient prognosis. *Thorac Surg Clin* 2013; 23(2): 179-86.
14. 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.
15. 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.

16. Ramon Rami-Porta, Iaslc Staging Manual in Thoracic Oncology, 2nd Edition. North Fort Myers: Editorial Rx Press, 2016. North Fort Myers: Editorial Rx Press, 2016: 262 s. ISBN 978-0-9832958-4-6.
17. Svaton M, Jakubikova L, Hrciarik M, Koubkova L, Fischer O, Coupkova H, Cernovska M, Dlouha Z, Krejci J, Vlasek T, Dolezal T, Tuzova T, Safanda M, Hurdalkova K, Barinova M. Vliv klinických parametrů na výsledky léčby erlotinibem ve 2. a 3. linii léčby pacientů bez prokázané EGFR mutace s pokročilým NSCLC. *Studia pneumol. et phtiseol* 2019; 79(6): 214-222.
18. Svaton M, Zemanova M, Skrickova J, Jakubikova L, Kolek V, Kultan J, Koubkova L, Bejkova A, Salajka F, Hrciarik M, Melichar B, Vrana D, Konecny M, Chloupkova R, Pesek M. Chronic Inflammation as Potential Predictive Factor of Nivolumab Therapy in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 2018; 38 (12): 6771-6782.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Novello S, Giaj Levra 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.
25. Baxa J, Ludvik J, Sedlmair M, Flohr T, Schmidt B, Hošek P, Pesek M, Svatoň M, Ferda J. Correlation of Iodine Quantification and FDG Uptake in Early Therapy Response Assessment of Non-small Cell Lung Cancer: Possible Benefit of Dual-energy CT Scan as an Integral Part of PET/CT Examination. *Anticancer Res* 2020; 40(6): 3459-3468.
26. 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.
27. Sautès-Fridman C, Cherfils-Vicini J, Damotte D et al. Tumor microenvironment is multifaceted. *Cancer Metastasis Rev* 2011; 30(1): 13-25.
28. Doshi KH, Shriyan B, Nookala MK et al. *J Cancer Res Ther* 2018; 14(5): 1049-1053.
29. Takada K, Takamori S, Matsubara T et al. A multicenter retrospective study. *PLoS One* 2020; 15(11): e0241580.

30. 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.
31. 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.
32. Grunnet M, Sorensen JB. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 76(2): 138-43.
33. 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.
34. 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.
46. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Svaton M, Pesek M, Chudacek Z, Vosmiková H. Current two EGFR mutations in lung adenocarcinoma - case report. *Klin Onkol* 2015; 28(2): 134-7.
41. 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.
42. Pirker R. EGFR-directed monoclonal antibodies in non-small cell lung cancer. *Target Oncol* 2013; 8(1): 47-53.
43. 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.
44. Svaton M, Pesek M, Chudacek Z, Vosmiková H. Current two EGFR mutations in lung adenocarcinoma – case report. *Klin Onkol* 2015; 28(2): 134-7.

45. Svaton M, Pesek M, Baxa J, Mukensnabl P, Benesova L, Minarik M. Pacientka se třemi EGFR mutacemi – postupný rozvoj rezistence na předchozí cílenou léčbu. *Klin Onkol* 2018; 31(1): 53-58.
46. Svaton M, Pesek M, Mukensnabl P, Spidlen V. Tumor rebiopsy – Guide to targeted therapy. *Eur Surg* 2016; 48(Suppl 3): S194-S196.
47. Svaton M, Pesek M, Chudacek Z. Pokročilý karcinom plic jako chronické onemocnění. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 2015; 12(2): 4-7.
48. 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.
49. Faugeroux 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.
50. D'Arcangelo M, Wynes MW, Hirsch FR. The role of anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2013; 25(2): 121-9.
51. 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.
52. 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.
53. Svaton M, Pesek M, Vodicka J, Mracek J, Baxa J, Saskova B. Znamenají metastázy do mozku u tumoru s ALK translokací vždy selhání terapie crizotinibem? *Studia pneumologica et phtiseologica* 2017; 77(6): 222-226.
54. Svaton M, Mukensnabl P, Vanecek T, Baxa J, Pesek M. Když ani čtyři ALK inhibitory nestačí. *Onkologie* 2020; 14(Suppl B): 40-43.
55. Pesek M, Skrickova J, Kolek V, Satankova M, Koubkova L, Roubec J, Chloupkova R, Cernovska M, Benejova A, Kultan J, Hrciarik M, Zemanova M, Konecny M, Coupkova H, Svaton M. Výsledky léčby crizotinibem v léčbě nemalobuněčného ALK pozitivního karcinomu plic v České republice. *Klin onkol* 2018; 31(3): 207-212.
56. Svaton M, Pesek M, Grossmann P, Ferda J. ROS1 – další potenciální cíl našich pacientů. *Studia pneumologica et phtiseologica* 2014; 74(6): 216-219.
57. Svaton M, M. Pesek M. Uspěšná terapie české pacientky s ROS1 translokací crizotinibem. *Klin onkol* 2016; 29(1): 63-65.
58. D'Arcangelo M, D'Incecco A, Cappuzzo F. Rare mutations in non-small-cell lung cancer. *Future Oncol* 2013; 9(5): 699-711.
59. Rose-James A, Tt S. Molecular Markers with Predictive and Prognostic Relevance in Lung Cancer. *Lung Cancer Int* 2012; 2012: 729532.
60. Mar N, Vredenburgh JJ, Wasser JS. Targeting HER2 in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015; 87(3): 220-5.
61. 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.
62. Svaton M, Vanecek T, Mukensnabl P, Baxa J, Krakorova G, Blazek J, Pesek M. Aggressive pulmonary adenocarcinoma with new FGFR translocation and cMET mutation not responsive

- to crizotinib and nintedanib treatment: a case report. *Transl Cancer Res* 2020; 9(3): 2082-2088.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Veluswamy R, Mack PC, Houldsworth J et al. KRAS G12C-mutant non-small-cell lung cancer: biology, developmental therapeutics, and molecular testing. *J Mol Diagn* 2021; 19: S1525-1578(21)00038-6.
76. Neuzillet C, Tijeras-Raballand A, de Mestier L et al. MEK in cancer and cancer therapy. *Pharmacol Ther* 2014; 141(2): 160-71.
77. Volckmar AL, Christopoulos P, Kirchner M et al. Targeting rare and non-canonical driver variants in NSCLC – An uncharted clinical field. *Lung Cancer* 2021; 154: 131-141.
78. 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.
79. Lianidou ES, Markou A, Strati A. The Role of CTCs as Tumor Biomarkers. *Adv Exp Med Biol* 2015; 867: 341-67.

80. 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.
81. 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.
82. Salgia R. Prognostic significance of angiogenesis and angiogenic growth factors in nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2011; 117(17): 3889-99.
83. Jiang H, Shao W, Zhao W. VEGF-C in non-small cell lung cancer: meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2014; 427: 94-9.
84. 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.
85. 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.
86. Werynska B, Dziegiel P, Jankowska R. Role of lymphangiogenesis in lung cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2009; 47(3): 333-42.
87. Hirsh V. Targeted treatments of bone metastases in patients with lung cancer. *Front Oncol* 2014; 4: 146.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. Panani AD, Roussos C. Cytogenetic and molecular aspects of lung cancer. *Cancer Lett* 2006; 239(1): 1-9.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. Ricciuti B, Mencaroni C, Paglialunga L et al. Long noncoding RNAs: new insights into

- non-small cell lung cancer biology, diagnosis and therapy. *Med Oncol* 2016; 33(2): 18.
99. Wang Y, Zhang X, Liu L et al. Clinical implication of microrna for lung cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2013; 28(4): 261-7.
100. Zandberga E, Kozirovskis V, Ābols A et al. Cell-free microRNAs as diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers for lung cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2013; 52(4): 356-69.
101. Boeri M, Pastorino U, Sozzi G. Role of microRNAs in lung cancer: microRNA signatures in cancer prognosis. *Cancer J* 2012; 18(3): 268-74.
102. 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.
103. Skrzypski M, Dziadziuszko R, Jassem J. MicroRNA in lung cancer diagnostics and treatment. *Mutat Res* 2011; 717(1-2): 25-31.
104. 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.
105. Slabý O a Svoboda M. MikroRNA v onkologii. Praha: Galén, 2012. ISBN 978-80-7262-587-1.
106. Zhong S, Golpon H, Zardo P, Borlak J. A systematic review identifies predictive and prognostic miRNA candidates for precision medicine in lung cancer. *Transl Res* 2021; 230: 164-196.
107. Ahn YH, Ko YH. Diagnostic and Therapeutic Implications of microRNAs in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci* 2020; 21(22): 8782.
108. 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.
109. 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.
110. Heller G, Zielinski CC, Zöchbauer-Müller S. Lung cancer: from single-gene methylation to methylome profiling. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29(1): 95-107.
111. 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.
112. 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.
113. Cuppens K, Vansteenkiste J. Vaccination therapy for non-small-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2014; 26(2): 165-70.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.

119. 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.

120. 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.

121. 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.

122. 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.

123. Gu X, Ma C, Yuan D, Song Y. *Transl Lung Cancer Res* 2012; 1(1): 36-44.

124. 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.

125. 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.

126. 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.

127. 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.

128. 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.

129. 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.

130. 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.

131. 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.

132. Olausson KA, Postel-Vinay S. Predictors of chemotherapy efficacy in non-small-cell lung cancer: a challenging landscape. *Ann Oncol* 2016; 27(11): 2004-2016.

133. Kim ES. Chemotherapy Resistance in Lung Cancer. *Adv Exp Med Biol* 2016; 893: 189-209.

134. 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.

135. Sève P, Reiman T, Dumontet C. The role of betaIII tubulin in predicting chemoresistance in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 67(2): 136-43.
136. 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.
137. 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.
138. 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 phtiseologica* 2014; 74(3): 85-92.
139. Kulda V, Hrda K, Houdek Z et al. Predictive Significance of Thymidylate Synthase Expression in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 2017; 37(12): 6953-6958.
140. 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.
141. 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.
142. Besse B, Olaussen KA, Soria JC. ERCC1 and RRM1: ready for prime time? *J Clin Oncol* 2013; 31(8): 1050-60.
143. 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.
144. 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.
145. 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 systemic review and meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 72(5): 1125-32.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. Yu Y, He J. Molecular classification of non-small-cell lung cancer: diagnosis, individualized treatment, and prognosis. *Front Med* 2013; 7(2): 157-71.
151. Petrosyan F, Daw H, Haddad A et al. Gene expression profiling for early-stage NSCLC. *Am J Clin Oncol* 2015; 38(1): 103-7.
152. Kuner R. Lung Cancer Gene Signatures and Clinical Perspectives. *Microarrays (Basel)*

2013; 2(4): 318-39.

153. Subramanian J, Simon R. What should physicians look for in evaluating prognostic gene-expression signatures? *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(6): 327-34.

154. Labots M, Schütte LM, van der Mijn 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.

155. 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.

156. 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.

157. 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.

158. Jakobsen JN, Sørensen JB. Clinical impact of ki-67 labeling index in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013; 79(1): 1-7.

159. Lindquist D, Kvarnbrink S, Henriksson R, Hedman H. LRIG and cancer prognosis. *Acta Oncol* 2014; 53(9): 1135-42.

160. 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.

161. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361 (10): 947-957.

162. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376 (7): 629-640.

163. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 382 (1): 41-50.

164. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378 (2): 113-125.

165. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 2017; 28 (2): 270-277.

166. Noronha V, Patil VM, Joshi A et al. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR-Mutated Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38 (2): 124-136.

167. Asahina H, Tanaka K, Morita S et al. A Phase II Study of Osimertinib Combined With Platinum Plus Pemetrexed in Patients With EGFR-Mutated Advanced Non-Small-cell Lung Cancer: The OPAL Study (NEJ032C/LOGIK1801). *Clin Lung Cancer* 2020.

168. Zhang L, Zhao H, Zhang Z et al. LBA50 ACTIVE: Apatinib plus gefitinib versus placebo plus gefitinib as first-line treatment for advanced epidermal growth factor receptor-mutant (EGFRm) non-small-cell lung cancer (NSCLC): A multicentered, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CTONG1706). *Annals of Oncology* 2020; 31.

169. Saito H, Fukuhara T, Furuya N et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in

patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20 (5): 625-635.

170. Landre T, Des Guetz G, Chouahnia K et al. First-line angiogenesis inhibitor plus erlotinib versus erlotinib alone for advanced non-small-cell lung cancer harboring an EGFR mutation. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146 (12): 3333-3339.

171. Nakagawa K, Garon EB, Seto T et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20 (12): 1655-1669.

172. Rotow JK, Costa DB, Paweletz CP et al. Concurrent osimertinib plus gefitinib for first-line treatment of EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38 (15_suppl): 9507-9507.

173. Jänne PA, Neal JW, Camidge DR et al. Antitumor activity of TAK-788 in NSCLC With EGFR exon 20 insertions. *Annals of Oncology* 2019; 30.

174. Wu YL, Tsuboi M, He J et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383 (18): 1711-1723.

175. Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377 (9): 829-838.

176. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* 2020; 31 (8): 1056-1064.

177. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naïve ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38 (31): 3592-3603.

178. Selvaggi G, Wakelee HA, Mok T et al. Phase III randomized study of ensartinib vs crizotinib in anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive NSCLC patients: eXalt3. *WCLC* 2020. 2020.

179. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(21): 2018-2029.

180. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol* 2019; 30 (7): 1121-1126.

181. Michels S, Massuti B, Schildhaus HU et al. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. *J Thorac Oncol* 2019; 14 (7): 1266-1276.

182. Lim SM, Kim HR, Lee JS et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol* 2017; 35 (23): 2613-2618.

183. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *The Lancet Oncology* 2020; 21 (2): 261-270.

184. Chu QS. Targeting non-small cell lung cancer: driver mutation beyond epidermal growth factor mutation and anaplastic lymphoma kinase fusion. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12:

1758835919895756.

185. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20 (12): 1691-1701.
186. Planchard D, Smit EF, Groen HJM et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18 (10): 1307-1316.
187. Negrao MV, Raymond VM, Lanman RB et al. Molecular Landscape of BRAF-Mutant NSCLC Reveals an Association Between Clonality and Driver Mutations and Identifies Targetable Non-V600 Driver Mutations. *J Thorac Oncol* 2020; 15 (10): 1611-1623.
188. Guisier F, Dubos-Arvis C, Vinas F et al. Efficacy and Safety of Anti-PD-1 Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC With BRAF, HER2, or MET Mutations or RET Translocation: GFPC 01-2018. *J Thorac Oncol* 2020; 15 (4): 628-636.
189. Hong DS, DuBois SG, Kummar S et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *The Lancet Oncology* 2020; 21 (4): 531-540.
190. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *The Lancet Oncology* 2020; 21 (2): 271-282.
191. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383 (9): 813-824.
192. Subbiah V, Hu M, Gainor J et al. Clinical activity of the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with RET fusion+ solid tumors. *ASCO* 2020. 2020.
193. Landi L, Chiari R, Tiseo M et al. Crizotinib in MET-Deregulated or ROS1-Rearranged Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (METROS): A Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial. *Clin Cancer Res* 2019; 25 (24): 7312-7319.
194. Moro-Sibilot D, Cozic N, Perol M et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSe phase II trial. *Ann Oncol* 2019; 30 (12): 1985-1991.
195. Paik PK, Felip E, Veillon R et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med* 2020; 383 (10): 931-943.
196. Wolf J, Seto T, Han JY et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383 (10): 944-957.
197. Liang H, Wang M. MET Oncogene in Non-Small Cell Lung Cancer: Mechanism of MET Dysregulation and Agents Targeting the HGF/c-Met Axis. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 2491-2510.
198. Del Re M, Cucchiara F, Petrini I et al. erbB in NSCLC as a molecular target: current evidences and future directions. *ESMO Open* 2020; 5 (4).
199. Rolfo C, Russo A. HER2 Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: A Herculean Effort to Hit the Target. *Cancer Discov* 2020; 10 (5): 643-645.
200. Ghimessy A, Radechky P, Laszlo V et al. Current therapy of KRAS-mutant lung cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2020; 39 (4): 1159-1177.
201. Nagasaka M, Li Y, Sukari A, Ou SI et al. KRAS G12C Game of Thrones, which direct KRAS inhibitor will claim the iron throne? *Cancer Treat Rev* 2020; 84: 101974.

202. Svaton M. Současný stav a vyhlídky cílené léčby nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC). *Onkologie* 2016; 10(1): 15-18.
203. SUKL – dostupné na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>; 2016.
204. 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(24): 2542-50.
205. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 2009; 27(8): 1227-34.
206. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol* 2010; 21(9): 1804-9.
207. Raphael J, Chan K, Karim S et al. Antiangiogenic Therapy in Advanced Non-small-cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Phase III Randomized Trials. *Clin Lung Cancer* 2017; pii: S1525-7304(17)30004-9.
208. Soria JC, Mauguen A, Reck M et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(1): 20-30.
209. Crinò L, Dansin E, Garrido P et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. *Lancet Oncol* 2010; 11(8): 733-40.
210. Lopez-Chavez A, Young T, Fages S et al. Bevacizumab maintenance in patients with advanced non-small-cell lung cancer, clinical patterns, and outcomes in the Eastern Cooperative Oncology Group 4599 Study: results of an exploratory analysis. *J Thorac Oncol* 2012; 7(11):1707-12.
211. Lynch TJ, Jahanzeb M, Spige DR et al. Cumulative exposure to bevacizumab (BV) after disease progression (PD) correlates with survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a time-dependent analysis the ARIES observational cohort study. *Ann Oncol* 2012; 23 (suppl 9): ix400-ix446.
212. Barlesi F, de Castro J, Dvornichenko V et al. AVAPERL (MO22089): Final Efficacy Outcomes for Patients (pts) With Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (nsNSCLC) Randomised to Continuation Maintenance (mtc) with Bevacizumab (bev) or Bev + Pemetrexed (pern) After First-line (1L) Bev-cisplatin (cis)-pem Treatment (Tx). *European Journal of Cancer* 2011; 47, Supplement 2: 16.
213. Patel JD, Socinski MA, Garon EB et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(34):4349-57.
214. Karayama M, Inui N, Fujisawa T et al. Maintenance therapy with pemetrexed and bevacizumab versus pemetrexed monotherapy after induction therapy with carboplatin, pemetrexed, and bevacizumab in patients with advanced non-squamous non small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2016;58: 30-7.
215. Bevacizumab or Pemetrexed Disodium Alone or In Combination After Induction Therapy in Treating Patients With Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer – dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01107626>; 2016.

216. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9002 *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl, 2019, 9002-9002
217. Zinner RG, Saxman SB, Peng G et al. Treatment rationale and study design for a randomized trial of pemetrexed/carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel/carboplatin/bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer of nonsquamous histology. *Clin Lung Cancer* 2010; 11(5): 352-7.
218. Zinner RG, Obasaju CK, Spigel DR et al. PRONOUNCE: randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(1): 134-42.
219. Rosell R, Dafni U, Felip E et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5(5): 435-444.
220. Rolff J, Becker M, Merk J et al. Preclinical Study of a Combination of Erlotinib and Bevacizumab in Early Stages of Unselected Non-Small Cell Lung Cancer Patient-Derived Xenografts. *Target Oncol* 2016;11(4): 507-14.
221. Dingemans AM, de Langen AJ, van den Boogaart V et al. First-line erlotinib and bevacizumab in patients with locally advanced and/or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase II study including molecular imaging. *Ann Oncol* 2011; 22(3): 559-66.
222. Zappa F, Droege C, Betticher D et al. Bevacizumab and erlotinib (BE) first-line therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) (stage IIIB/IV) followed by platinum-based chemotherapy (CT) at disease progression: a multicenter phase II trial (SAKK 19/05). *Lung Cancer* 2012; 78(3): 239-44.
223. Herbst RS, Ansari R, Bustin F et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377(9780): 1846-54.
224. Thomas M, Fischer J, Andreas S et al. Erlotinib and bevacizumab versus cisplatin, gemcitabine and bevacizumab in unselected nonsquamous non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 2015; 46(1): 219-29.
225. Ciuleanu T, Tsai CM, Tsao CJ et al. A phase II study of erlotinib in combination with bevacizumab versus chemotherapy plus bevacizumab in the first-line treatment of advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013; 82(2): 276-81.
226. Riggs H, Jalal SI, Baghdadi TA et al. Erlotinib and bevacizumab in newly diagnosed performance status 2 or elderly patients with nonsquamous non-small-cell lung cancer, a phase II study of the Hoosier Oncology Group: LUN04-77. *Clin Lung Cancer* 2013; 14(3): 224-9.
227. Akerley W, Boucher K, Rich N et al. A phase II study of bevacizumab and erlotinib as initial treatment for metastatic non-squamous, non-small cell lung cancer with serum proteomic evaluation. *Lung Cancer* 2013; 79(3): 307-11.
228. Carbone DP, Salmon JS, Billheimer D et al. VeriStrat classifier for survival and time to progression in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with erlotinib and bevacizumab. *Lung Cancer* 2010; 69(3): 337-40.
229. Gautschi O, Mach N, Rothschild SI et al. Bevacizumab, Pemetrexed, and Cisplatin, or Bevacizumab and Erlotinib for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Stratified by Epidermal Growth Factor Receptor Mutation: Phase II Trial SAKK19/09. *Clin Lung Cancer*

2015; 16(5): 358-65.

230. Kabbinavar F, Fehrenbacher L, Hainsworth J et al. Biomarker analyses from a randomized, placebo-controlled, phase IIIb trial comparing bevacizumab with or without erlotinib as maintenance therapy for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer (ATLAS). *J Thorac Oncol* 2014; 9(9): 1411-7.

231. Johnson BE, Kabbinavar F, Fehrenbacher L et al. ATLAS: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIB trial comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib, after completion of chemotherapy, with bevacizumab for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(31): 3926-34.

232. Seto T, Kato T, Nishio M et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15(11): 1236-44.

233. Saito H, Fukuhara T, Furuya N et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(5): 625-635.

234. Gridelli C, Rossi A, Ciardiello F et al. BEVERLY: Rationale and Design of a Randomized Open-Label Phase III Trial Comparing Bevacizumab Plus Erlotinib Versus Erlotinib Alone as First-Line Treatment of Patients With EGFR-Mutated Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2016; 17(5): 461-465.

235. Clinicaltrials.gov – odkaz: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02759614>

236. Dhillon S. Nintedanib: A review of its use as second-line treatment in adults with advanced non-small cell lung cancer of adenocarcinoma histology. *Target Oncol* 2015;10: 303–310.

237. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 143–155.

238. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 665–673.

239. Svaton M, Pesek M. Moderní léčba nemalobuněčného plicního karcinomu. *Acta medicinae (Onkologie Hamatoonkologie)* 2017; 5(7-8): 13-16.

240. 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.

241. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 123-35.

242. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(17): 1627-39.

243. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376(25): 2415-2426.

244. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med* 2018; 378(22): 2093-2104.
245. Ready N, Hellmann MD, Awad MM et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 568): Outcomes by Programmed Death Ligand 1 and Tumor Mutational Burden as Biomarkers. *J Clin Oncol* 2019; 37(12): 992-1000.
246. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 2020-2031.
247. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(2): 198-211.
248. Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10027): 1540-50.
249. Sul J, Blumenthal GM, Jiang X et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Tumors Express Programmed Death-Ligand 1. *Oncologist* 2016; 21(5): 643-50.
250. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016; 17(11): 1497-1508.
251. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(19):1823-1833.
252. FDA seznam schválených léků – dostupné na: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs>; 2016
253. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393(10183): 1819-1830.
254. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(22): 2078-2092.
255. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(21): 2040-2051.
256. Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients (pts) with advanced NSCLC and PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$ enrolled in KEYNOTE-024. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 3(15_suppl): 9000-9000.
257. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1837-46.
258. Barlesi F, Park K, Ciardiello F et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl_6): LBA44_PR.
259. FDA seznam schválených léků – dostupné na: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs>; 2016

260. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378(24): 2288-2301.
261. Papadimitrakopoulou V, Cobo M, Bordon R et al. IMPOWER132: PFS and safety results with 1L atezolizumab + carboplatin/cisplatin + pemetrexed in stage IV non-squamous NSCLC. IASLC 19th World Conference on Lung Cancer 2018; abstr. OA05.07.
262. Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I et al. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36 (no. 18_suppl)
263. West H, McCleod M, Hussein M et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; pii: S1470-2045(19)30167-6.
264. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(20):1919-1929.
265. Antonia SJ, Villegas A1, Daniel D et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379(24): 2342-2350.
266. 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): 7461-7465.
267. Fiala O, Pesek M, Finek J et al. Change in Serum Lactate Dehydrogenase Is Associated with Outcome of Patients with Advanced-stage NSCLC Treated with Erlotinib. *Anticancer Res* 2016; 36(5): 2459-65.
268. Fiala O, Pesek M, Finek J et al. Prognostic Significance of Serum Tumor Markers in Patients with Advanced-stage NSCLC Treated with Pemetrexed-based Chemotherapy. *Anticancer Res* 2016; 36(1): 461-466.
269. Fiala O, Pesek M, Skrickova J et al. Thyroid transcription factor 1 expression is associated with outcome of patients with non-squamous non-small cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy. *Tumour Biol* 2017; 39(2): 1010428317691186.
270. Pelosi G, Scarpa A, Forest F, Sonzogni A. The impact of immunohistochemistry on the classification of lung tumors. *Expert Rev Respir Med* 2016; 10(10): 1105-21.
271. Svaton M, Fiala O, Krakorova G et al.. Thyroid Transcription Factor 1 and p63 Expression is Associated with Outcome in Patients with Non-small Cell Lung Cancer Treated with Erlotinib. *Oncology Letters* 2020; 20: 1376-1382.
272. 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.
273. 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 phtiseologica* 2014; 74(3): 85-92.
274. Kulda V, Svaton M, Mukensnabl P et al. Predictive significance of miR-34a, miR-224 and miR-342 in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung undergoing palliative chemotherapy. *Oncology Letters* 2018; 15(1): 592-899.
275. Svaton M, Kulda V, Mukensnabl P et al. Vliv exprese vybraných protein kódujících genů a mikroRNA na riziko relapsu plicních adenokarcinomů stadia 1. *Studia pneumologica et*

phtiseologica 2017; 77(3): 93-103.

276. Artaç M, Uysal M, Karağaç M, et al. Prognostic Impact of Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Platelet Count, CRP, and Albumin Levels in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with FOLFIRI-Bevacizumab. *J Gastrointest Cancer* 2017; 48(2): 176-180.

277. Gamez-Belmonte R, Erkert L, Wirtz S, Becker C. The Regulation of Intestinal Inflammation and Cancer Development by Type 2 Immune Responses. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 21;21(24):9772.

278. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144(5): 646-74.

279. Nicoś M, Krawczyk P, Crosetto N, Milanowski J. The Role of Intratumor Heterogeneity in the Response of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer to Immune Checkpoint Inhibitors. *Front Oncol* 2020; 10: 569202.

280. Svaton M, Zemanova M, Zemanova P et al. Impact of Concomitant Medication Administered at the Time of Initiation of Nivolumab Therapy on Outcome in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 2020; 40(4): 2209-2217.

281. Fiala O, Hosek P, Pesek M et al. Prognostic role of serum C-reactive protein in patients with advanced-stage NSCLC treated with pemetrexed. *Neoplasma* 2017; 64(4): 605-610.

282. 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.

283. Fiala O, Pesek M, Finek J et al. Serum albumin is a strong predictor of survival in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer treated with erlotinib. *Neoplasma* 2016; 63(3): 471-6.

284. Foa P, Fornier M, Miceli R et al. Tumour markers CEA, NSE, SCC, TPA and CYFRA 21.1 in resectable non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 1999; 19(4C): 3613-8.

285. Tramonti G, Ferdeghini M, Donadio C et al. Renal function and serum concentration of five tumor markers (TATI, SCC, CYFRA 21-1, TPA, and TPS) in patients without evidence of neoplasia. *Cancer Detect Prev* 2000; 24(1): 86-90.

286. Ebert W, Muley T, Drings P. Does the assessment of serum markers in patients with lung cancer aid in the clinical decision making process? *Anticancer Res* 1996; 16(4B): 2161-8.

287. Rossi G, Pelosi G, Barbareschi M et al. Subtyping non-small cell lung cancer: relevant issues and operative recommendations for the best pathology practice. *Int J Surg Pathol* 2013; 21(4): 326-36.

288. 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.

289. 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.

290. Zu YF, Wang XC, Chen Y et al. Thyroid transcription factor 1 represses the expression of Ki-67 and induces apoptosis in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2012; 28(5): 1544-50.

291. Yaman B, Nart D, Ekren PK et al. Expression of p63, TTF-1 and Maspin in Non-Small Cell Lung Carcinoma and Their Effect on the Prognosis and Differential Diagnosis. *Turk Patoloji Derg* 2015; 31(3): 163-74.

292. Ma Y, Fan M, Dai L et al. Expression of p63 and CK5/6 in early-stage lung squamous cell

- carcinoma is not only an early diagnostic indicator but also correlates with a good prognosis. *Thorac Cancer* 2015; 6(3): 288-95.
293. Takeuchi A, Oguri T, Yamashita Y et al. Value of TTF-1 expression in non-squamous non-small-cell lung cancer for assessing docetaxel monotherapy after chemotherapy failure. *Mol Clin Oncol* 2020; 13(3): 9.
293. Ai X, Guo X, Wang J et al. Targeted therapies for advanced non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2018; 9(101): 37589-37607.
294. Saito S, Espinoza-Mercado F, Liu H et al. Current status of research and treatment for non-small cell lung cancer in never-smoking females. *Cancer Biol Ther* 2017; 18(6): 359-368.
295. Li AM, Boichard A, Felip E, Kurzrock R. New therapeutic approaches to overcoming resistant EGFR exon 20 alterations. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 151: 102990.
296. Cobo M, Isla D, Massuti B et al. Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: a phase III trial in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(19): 2747-54.
297. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355(10): 983-91.
298. Lee SM, Falzon M, Blackhall F et al. Randomized Prospective Biomarker Trial of ERCC1 for Comparing Platinum and Nonplatinum Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: ERCC1 Trial (ET). *J Clin Oncol* 2017; 35(4): 402-411.
299. Whiteside TL. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene* 2008; 27(45): 5904-12.
300. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature* 2009; 458(7239): 719-24.

8 Seznam zkratek

ACC	adenokarcinom
ALI	advance lung cancer inflammation index
ALK	anaplastic lymphoma kinase
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
BRAF	B-Raf proto-oncogene
BRCA1	breast cancer type 1 susceptibility protein
CEA	karcinoembryonálního antigen
cMET	mesenchymal-epithelial transition factor
CRP	C-reaktivního protein
CSCs	nádorové kmenové buňky
CT	výpočetní tomografie
ctDNA	cirkulující nádorová DNA
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
CYFRA-21-1	cytokeratinový fragment 21-1
DDR2	discoidin death receptor 2
DFI	doba do recidivy onemocnění
DFS	doba do recidivy onemocnění
DNA	deoxyribonukleová kyselina
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG PS	výkonostní stav dle ECOG
EGFR	receptor pro epidermální růstový faktor
EML4	microtubule-associated protein-like 4
EMT	epiteliálně-mezenchymální přechod
ER1	estrogenový receptor 1
ERCC1	excision repair cross-complementation group 1
FGF	fibroblast growth factor
FGFR	fibroblast growth factor receptor
FISH	fluoresceční in-situ hybridizace
GDP / GTP	guanosindifosfát / guanosintrifosfát
GSH	gluthathion
HDAC	histon deacetylázy
HER2	human epidermal growth factor 2
H-FABH	heart fattyacid-binding protein
HGF	hepatocyte growth factor
HR	hazard ratio
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
CHT	chemoterapie
IGF	insulin-like growth factor
IGF1R	insulin-like growth factor receptor-1
IHC	imunohistochemie/cký
KRAS	V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

LAG3	lymphocyte-activation gene
LDH	laktát dehydrogenáza
lncRNA	dlouhé nekódující RNA
MAGE-A3	melanoma-associated antigen A3
MAP	mitogen-activated protein
MEK	mitogen activated extracellular signal-regulated kinase
miRNA	mikro RNA
MMP	matrixové metaloproteinázy
mRNA	mediátorová RNA
mTOR	mammalian target of rapamycin
MTV	metabolic tumor volume
NGS	next generation sequencing
NLR	poměr neutrofilů a lymfocytů
NSCLC	nemalobuněčný plicní karcinom
NSE	neuron-specifické enoláza
NTRK	neurotrophic tyrosine receptor kinase
OS	celkové přežití
PARP1	poly adenosine diphosphate-ribose polymerase 1
PCR	polymerázová řetězová reakce
PD-1	programmed death-1
PDGF	platelet derived growth factor
PD-L1	programmed death-1 ligand
PET	pozitronová emisní tomografie
PFS	doba do progresu onemocnění
PIK3	phosphoinositide 3-kinase
PIK3CA	phosphoinositide-3-kinase catalytic alpha polypeptide
PTEN	phosphatase and tensin homolog
Rb	retinoblastoma gen
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors
RET	rearranged during transfection
RNA	ribonukleová kyselina
ROS1	C-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase
RRM1	ribonucleotide reductase M1
RT	radioterapie
RT-PCR	real time PCR
SABR	stereotaktické ozáření
SCC	skvamózní karcinom
SCC	squamous cell carcinoma antigen
SCLC	malobuněčný plicní karcinom
SNPs	jednonukleotidové polymorfismy
SUV	standard uptake value
TAMs	makrofágy asociované s nádorem
TK	thymidinkináza
TKI	tyrozinkinázové inhibitor/y

TLG	total lesion glycolysis
TMB	mutační náloží tumoru
TOP2 α	topoisomerase II α
TS	thymidylát syntáza
TTF1	thyroidální transkripční faktor 1
VEGF	vascular endothelial growth factor
wt	wild type
β TubIII	β -tubulin třídy III

9 Publikační činnost

Impaktované články

1) Svaton M, Fiala O, Pesek M, Bruha F, Mukensnabl P, Racek J, Minarik M, Bortlicek Z. Predictive and Prognostic Significance of Sodium Levels in Patients with NSCLC Treated by Erlotinib. *Anticancer Res* 2014; 34(12): 7461-7465.

2) Fiala O, Pesek M, Finek J, Svaton M, Sorejs O, Bortlicek Z, Kucera R, Topolcan O. Prognostic Significance of Serum Tumor Markers in Patients with Advanced-stage NSCLC Treated with Pemetrexed-based Chemotherapy. *Anticancer Res* 2016; 36(1): 461-466.

3) Fiala O, Pesek M, Finek J, Minarik M, Benesova L, Sorejs O, Svaton M, Bortlicek Z, Kucera R, Topolcan O. Epidermal Growth Factor Receptor Gene Amplification in Patients with Advanced-stage NSCLC. *Anticancer Res* 2016; 36(1): 455-60.

4) Fiala O, Pesek M, Finek J, Svaton M, Minarik M, Benesova L, Bortlicek Z, Kucera R, Topolcan O. Pemetrexed Versus Erlotinib in the Second-line Treatment of Patients with Advanced-stage Non-squamous NSCLC Harboring Wild-type EGFR Gene. *Anticancer Res* 2016; 36(1): 447-53.

5) Svaton M, Fiala O, Pesek M, Bortlicek Z, Minarik M, Benesova L, Topolcan O. 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.

Oceněná práce výborem ČPFS.

6) Fiala O, Pesek M, Finek J, Topolcan O, Racek J, Svaton M, Kucera R, Minarik M, Benesova L, Bortlicek Z, Chloupkova R, Poprach A, Buchler T. Change in Serum Lactate Dehydrogenase Is Associated with Outcome of Patients with Advanced-stage NSCLC Treated with Erlotinib. *Anticancer Res* 2016; 36(5): 2459-65.

7) Fiala O, Pesek M, Skrickova J, Kolek V, Salajka F, Tomiskova M, Satankova M, Kultan J, Kuliskova J, Svaton M, Hrciarik M, Hejduk K, Chloupkova R, Topolcan O, Hornychova H, Nova M, Ryska A, Finek J. Thyroid transcription factor 1 expression is associated with outcome of patients with non-squamous non-small cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy. *Tumour Biol* 2017; 39(2): 1010428317691186.

Oceněná práce výborem ČPFS.

8) Kulda V, Hrda K, Houdek Z, Dobra JK, Vrzakova R, Svaton M, Safranek J, Dolezal J, Babuska V, Pesek M, Topolcan O, Pesta M. Predictive Significance of Thymidylate Synthase Expression in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 2017; 37(12): 6953-6958.

9) Kulda V, Svaton M, Mukensnabl P, Hrda K, Dvorak P, Houdek Z, Vrzakova R, Soucek P, Babuska V, Pesek M, Pesta M. Predictive significance of miR-34a, miR-224 and miR-342 in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung undergoing palliative chemotherapy. *Oncology Letters* 2018; 15(1): 592-899.

10) Svaton M, Zemanova M, Skrickova J, Jakubikova L, Kolek V, Kultan J, Koubkova L, Bejckova A, Salajka F, Hrciarik M, Melichar B, Vrana D, Konecny M, Chloupkova R, Pesek M. Chronic Inflammation as Potential Predictive Factor of Nivolumab Therapy in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 2018; 38 (12): 6771-6782.

Oceněná práce výborem ČPFS.

- 11) Svaton M, Zemanova M, Zemanova P, Kultán J, Fischer O, Skrickova J, Jakubikova L, Cernovska M, Hrciarik M, Jirousek M, Krejci J, Krejci D, Bilek O, Blazek J, Hurdalkova K, Barinova M, Melichar B. Impact of Concomitant Medication Administered at the Time of Initiation of Nivolumab Therapy on Outcome in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 2020; 40(4): 2209-2217.
- 12) Svaton M, Vanecek T, Mukensnabl P, Baxa J, Krakorova G, Blazek J, Pesek M. Aggressive pulmonary adenocarcinoma with new FGFR translocation and cMET mutation not responsive to crizotinib and nintedanib treatment: a case report. *Transl Cancer Res* 2020; 9(3): 2082-2088.
- 13) Baxa J, Ludvik J, Sedlmair M, Flohr T, Schmidt B, Hošek P, Pesek M, Svatoň M, Ferda J. Correlation of Iodine Quantification and FDG Uptake in Early Therapy Response Assessment of Non-small Cell Lung Cancer: Possible Benefit of Dual-energy CT Scan as an Integral Part of PET/CT Examination. *Anticancer Res* 2020; 40(6): 3459-3468.
- 14) Svaton M, Fiala O, Krakorova G, Blazek J, Hurdalkova K, Barinova M, Mukensnabl P, Pesek M. Thyroid Transcription Factor 1 and p63 Expression is Associated with Outcome in Patients with Non-small Cell Lung Cancer Treated with Erlotinib. *Oncology Letters* 2020; 20: 1376-1382.
- 15) Brat K, Bratova M, Skrickova J, Barinova M, Hurdalkova K, Pesek M, Havel L, Koubkova L, Hrciarik M, Krejci J, Fischer O, Zemanova M, Coupkova H, Svaton M. Real-life effectiveness of first-line anticancer treatments in stage IIIB/IV NSCLC patients: Data from the Czech TULUNG Registry. *Thoracic Cancer* 2020.
- 16) Vodicka J, Fichtl J, Sebek J, Prochazkova K, Skala M, Treska V, Kormunda S, Vankova B, Svaton M, Topolcan O, Kucera R. Factors Following Surgical Treatment of Pulmonary Metastases from Colorectal Carcinoma. *Anticancer Res* 2020; 40(12): 7045-7051.

Recenzované články

- 1) Svaton M, Krakorova G, Pesek M, Chudacek Z, Ferda J. Neobvyklý průběh myxoidního sarkomu. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 2013; 10(1): 14-18.
- 2) Svaton M, Pesek M, Ferda J. Lymfangioleiomyomatóza – cesta do nitra buněk. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 2013; 10(3): 3-8.
- 3) Svaton M, Pesek M, Chudacek Z, Ferda J. Současné dvě řídicí mutace u adenokarcinomu plic – kazuistika. *Studia pneumologica et phtiseologica* 2013; 73(6): 230-235.
- 4) Svaton M. Afatinib – cílená léčba nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) druhé generace. *Postgraduální medicína* 2014; 16(2): 219-224.
- 5) Krakorova G, Svaton M. Afatinib – nový ireverzibilní tyrozinkinázový inhibitor v klinické praxi. *Remedia* 2014; 24(2): 130-135.
- 6) Svaton M, Pesek M, Krakorova G, Kulda V, Safranek J, Pesta M. Prognostický význam ERCC1, RRM1 a BRCA1 u chirurgicky léčených pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem. *Studia pneumologica et phtiseologica* 2014; 74(3): 85-92.
- 7) Svaton M, Krakorova G, Pesek M. Tolerance léčby afatinibem na našem souboru pacientů. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 2014; 11(3-4): 35-37.
- 8) Svaton M, Pesek M, Grossmann P, Ferda J. ROS1 – další potencionální cíl našich pacientů. *Studia pneumologica et phtiseologica* 2014; 74(6): 216-219.

9) Svaton M, Pesek M, Chudacek Z. Pokročilý karcinom plic jako chronické onemocnění. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 2015; 12(2): 4-7.

10) Svaton M, Pesek M, Chudacek Z, Vosmiková H. Current two EGFR mutations in lung adenocarcinoma – case report. Klin Onkol 2015; 28(2): 134-7.

11) Svaton M, Pesek M. Uspěšná terapie české pacientky s ROS1 translokací crizotinibem. Klin onkol 2016; 29(1): 63-65.

12) Svaton M. Současný stav a vyhlídky cílené léčby nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC). Onkologie 2016; 10(1): 15-18.

13) Svaton M. Nintedanib – zajímavá možnost pro druhou linii u pacientů s plicními adenokarcinomy. Acta medicinae – Kazuistiky v onkologii a hematoonkologii 2016; 5(3): 18-20.

14) Svaton M, Pesek M. Koincidence tumorletů a metastatického postižení plic u pacientky s anamnézou maligního melanomu. Studia pneumologica et phtiseologica 2016; 76(2): 52-55.

15) Svaton M. Systémová léčba adenokarcinomu plic. Onkologie 2016; 10(suppl. B): B21-B24.

16) Svaton M, Pesek M. LUX-LUNG 7 – nový pohled na první linii u pacientů s častými EGFR mutacemi? Akutální témata v onkologii očima českých lékařů 2016; 1(4): 64-69.

17) Svaton M, Pesek M, Mukensnabl P, Spidlen V. Tumor rebiopsy – Guide to targeted therapy. Eur Surg 2016; 48(Suppl 3): S194-S196.

18) Svaton M, Hrda K, Pesek M. Osimertinib – nová volba léčby pro pacienty s mutací EGFR T790M. Onkologie 2017; 11(2): 72-77.

19) Svaton M, Kulda V, Mukensnabl P, Topolcan O, Pesek M, Dvorak P, Fiala O, Milena Rousarova M, Hrda K, Pesta M. Vliv exprese vybraných protein kódujících genů a mikroRNA na riziko relapsu plicních adenokarcinomů stadia I. Studia pneumologica et phtiseologica 2017; 77(3): 93-103.

Oceněná práce výborem ČPFS.

20) Svaton M, Pesek M. Moderní léčba nemalobuněčného plicního karcinomu. Acta medicinae (Onkologie Hamatoonkologie) 2017; 5(7-8): 13-16.

21) Svaton M, Pesek M. Crizotinib – stále léčba volby pro pacienty s plicními adenokarcinomy s ALK translokací? Onkologická revue 2017; 6: 49-52.

22) Svaton M. Erlotinib v léčbě NSCLC (se zaměřením na pacienty bez mutace EGFR a na kombinaci erlotinibu s bevacizumabem). Farmakoterapie 2017; 13(6): 895-901.

23) Svaton M, Pesek M, Vodicka J, Mracek J, Baxa J, Saskova B. Znamenají metastázy do mozku u tumoru s ALK translokací vždy selhání terapie crizotinibem? Studia pneumologica et phtiseologica 2017; 77(6): 222-226.

Oceněná práce výborem ČPFS.

24) Svaton M, Pesek M, Baxa J, Mukensnabl P, Benesova L, Minarik M. Pacientka se třemi EGFR mutacemi – postupný rozvoj rezistence na předchozí cílenou léčbu. Klin Onkol 2018; 31(1): 53-58.

25) Kolek V, Marel M, Rakita D, Skrickova D, Satankova M, Tothova Z, Cernovska M, Havel L, Pesek M, Svaton M, Hrciarik M, Jirousek M, Losse S, Fiser O, Jakubec P, Kultan J, Sova M, Kolek M, Duba J. Diagnostika karcinomu plic v pneumologických centrech. Studia pneumologica et phtiseologica 2018; 78(1): 28-31. (Oceněná práce výborem ČPFS)

- 26) Pesek M, Skrickova J, Kolek V, Satankova M, Koubkova L, Roubec J, Chloupkova R, Cernovska M, Benejova A, Kultán J, Hrciarik M, Zemanova M, Konecny M, Coupkova H, Svaton M. Výsledky léčby krizotinibem v léčbě nemalobuněčného ALK pozitivního karcinomu plic v České republice. *Klin onkol* 2018; 31(3): 207-212.
- 27) Svaton M. Prognostické a prediktivní markery u nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) – 1. díl. *Onkologie* 2019; 13(5): 233-236.
- 28) Svaton M. Prognostické a prediktivní markery u nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) – 2. díl. *Onkologie* 2019; 13(6): 287-291.
- 29) Svaton M. Aktuální přehled možností imunoterapie a antiangiogenní léčby plicního karcinomu. *Farmakol Revue* 2019; 4(6): 780-786.
- 30) Svaton M, Jakubikova L, Hrciarik M, Koubkova L, Fischer O, Coupkova H, Cernovska M, Dlouha Z, Krejci J, Vlasek T, Dolezal T, Tuzova T, Safanda M, Hurdalkova K, Barinova M. Vliv klinických parametrů na výsledky léčby erlotinibem ve 2. a 3. linii léčby pacientů bez prokázané EGFR mutace s pokročilým NSCLC. *Studia pneumol. et phtiseol* 2019; 79(6): 214-222. (Oceněná práce výborem ČPFS)
- 31) Svaton M, Mukensabl P, Vanecek T, Baxa J, Pesek M. Když ani čtyři ALK inhibitory nestačí. *Onkologie* 2020; 14(Suppl B): 40-43.
- 32) Svaton M. Vybrané speciální paliativní postupy u NSCLC. *Onkologie* 2020; 14(2): 96-99.
- 33) Svaton M. Diagnostika plicního karcinomu. *Onkol Revue* 2020; 7(5):11-16.
- 34) Havel D, Krakorova G, Svaton M, Ruzickova O. Bolestivost hrudní punkce a možnost jejího ovlivnění lokální anestezií. *Studia pneumol. et phtiseol* 2020; 80(6): 220-225.

Monografie

- 1) Hlavní spoluautor: Miloš Pešek a kol. *Pneumo-onkologie v kazuistikách. Úspěchy a kontroverze v hrudní onkologii*. Maxdorf 2018. ISBN 978-80-7345-588-0. Oceněná monografie výborem ČPFS.
- 2) Spoluautor: Lubos Petruzelka, Jiří Votruba a kol. *Nemalobuněčný karcinom plic*. Farmakon Press 2019. ISBN 978-80-906589-8-1.
- 3) Spoluautor: Miloš Pešek a kol. *Praktická pneumologie*. Maxdorf 2020. ISBN-978-80-7345-642-9.

10 Přílohy

- 1) **Svaton M**, Fiala O, Pesek M, Bruha F, Mukensnabl P, Racek J, Minarik M, Bortlicek Z. Predictive and Prognostic Significance of Sodium Levels in Patients with NSCLC Treated by Erlotinib. *Anticancer Res* 2014; 34(12): 7461-7465.
- 2) Fiala O, Pesek M, Finek J, Topolcan O, Racek J, **Svaton M**, Kucera R, Minarik M, Benesova L, Bortlicek Z, Chloupkova R, Poprach A, Buchler T. Change in Serum Lactate Dehydrogenase Is Associated with Outcome of Patients with Advanced-stage NSCLC Treated with Erlotinib. *Anticancer Res* 2016; 36(5): 2459-65.
- 3) **Svaton M**, Zemanova M, Skrickova J, Jakubikova L, Kolek V, Kultan J, Koubkova L, Bejkova A, Salajka F, Hrcniarik M, Melichar B, Vrana D, Konecny M, Chloupkova R, Pesek M. Chronic Inflammation as Potential Predictive Factor of Nivolumab Therapy in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 2018; 38 (12): 6771-6782.
- 4) Fiala O, Pesek M, Finek J, **Svaton M**, Sorejs O, Bortlicek Z, Kucera R, Topolcan O. Prognostic Significance of Serum Tumor Markers in Patients with Advanced-stage NSCLC Treated with Pemetrexed-based Chemotherapy. *Anticancer Res* 2016; 36(1): 461-466.
- 5) Fiala O, Pesek M, Skrickova J, Kolek V, Salajka F, Tomiskova M, Satankova M, Kultan J, Kuliskova J, **Svaton M**, Hrcniarik M, Hejduk K, Chloupkova R, Topolcan O, Hornychova H, Nova M, Ryska A, Finek J. Thyroid transcription factor 1 expression is associated with outcome of patients with non-squamous non-small cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy. *Tumour Biol* 2017; 39(2): 1010428317691186.
- 6) **Svaton M**, Fiala O, Krakorova G, Blazek J, Hurdalkova K, Barinova M, Mukensnabl P, Pesek M. Thyroid Transcription Factor 1 and p63 Expression is Associated with Outcome in Patients with Non-small Cell Lung Cancer Treated with Erlotinib. *Oncology Letters* 2020; 20: 1376-1382.
- 7) **Svaton M**, Fiala O, Pesek M, Bortlicek Z, Minarik M, Benesova L, Topolcan O. 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.
- 8) Kulda V, Hrda K, Houdek Z, Dobra JK, Vrzakova R, **Svaton M**, Safranek J, Dolezal J, Babuska V, Pesek M, Topolcan O, Pesta M. Predictive Significance of Thymidylate Synthase Expression in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 2017; 37(12): 6953-6958.
- 9) **Svaton M**, Pesek M, Krakorova G, Kulda V, Safranek J, Pesta M. Prognostický význam ERCC1, RRM1 a BRCA1 u chirurgicky léčených pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem. *Studia pneumologica et phtiseologica* 2014; 74(3): 85-92.
- 10) Kulda V, **Svaton M**, Mukensnabl P, Hrda K, Dvorak P, Houdek Z, Vrzakova R, Soucek P, Babuska V, Pesek M, Pesta M. Predictive significance of miR-34a, miR-224 and miR-342 in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung undergoing palliative chemotherapy. *Oncology Letters* 2018; 15(1): 592-899.
- 11) **Svaton M**, Kulda V, Mukensnabl P, Topolcan O, Pesek M, Dvorak P, Fiala O, Milena Rousarova M, Hrda K, Pesta M. Vliv exprese vybraných protein kódujících genů a mikroRNA

na riziko relapsu plicných adenokarcinomů stadia 1. *Studia pneumologica et phtiseologica* 2017; 77(3): 93-103.

Příloha 1

Svaton M, Fiala O, Pesek M, Bruha F, Mukensnabl P, Racek J, Minarik M, Bortlicek Z. Predictive and Prognostic Significance of Sodium Levels in Patients with NSCLC Treated by Erlotinib. *Anticancer Res* 2014; 34(12): 7461-7465.

Příloha 2

Fiala O, Pesek M, Finek J, Topolcan O, Racek J, **Svaton M**, Kucera R, Minarik M, Benesova L, Bortlicek Z, Chloupkova R, Poprach A, Buchler T. Change in Serum Lactate Dehydrogenase Is Associated with Outcome of Patients with Advanced-stage NSCLC Treated with Erlotinib. *Anticancer Res* 2016; 36(5): 2459-65.

Příloha 3

Svaton M, Zemanova M, Skrickova J, Jakubikova L, Kolek V, Kultán J, Koubkova L, Bejkova A, Salajka F, Hrnčiarik M, Melichar B, Vrana D, Konecny M, Chloupkova R, Pesek M. Chronic Inflammation as Potential Predictive Factor of Nivolumab Therapy in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 2018; 38 (12): 6771-6782.

Příloha 4

Fiala O, Pesek M, Finek J, **Svaton M**, Sorejs O, Bortlicek Z, Kucera R, Topolcan O. Prognostic Significance of Serum Tumor Markers in Patients with Advanced-stage NSCLC Treated with Pemetrexed-based Chemotherapy. *Anticancer Res* 2016; 36(1): 461-466.

Příloha 5

Fiala O, Pesek M, Skrickova J, Kolek V, Salajka F, Tomiskova M, Satankova M, Kultán J, Kuliskova J, **Svaton M**, Hrciarik M, Hejduk K, Chloupkova R, Topolcan O, Hornychova H, Nova M, Ryska A, Finek J. Thyroid transcription factor 1 expression is associated with outcome of patients with non-squamous non-small cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy. *Tumour Biol* 2017; 39(2): 1010428317691186.

Příloha 6

Svaton M, Fiala O, Krakorova G, Blazek J, Hurdalkova K, Barinova M, Mukensnabl P, Pesek M. Thyroid Transcription Factor 1 and p63 Expression is Associated with Outcome in Patients with Non-small Cell Lung Cancer Treated with Erlotinib. *Oncology Letters* 2020; 20: 1376-1382.

Příloha 7

Svaton M, Fiala O, Pesek M, Bortlicek Z, Minarik M, Benesova L, Topolcan O. 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.

Příloha 8

Kulda V, Hrda K, Houdek Z, Dobra JK, Vrzakova R, **Svaton M**, Safranek J, Dolezal J, Babuska V, Pesek M, Topolcan O, Pesta M. Predictive Significance of Thymidylate Synthase Expression in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 2017; 37(12): 6953-6958.

Příloha 9

Svaton M, Pesek M, Krakorova G, Kulda V, Safranek J, Pesta M. Prognostický význam ERCC1, RRM1 a BRCA1 u chirurgicky léčených pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem. *Studia pneumologica et phtiseologica* 2014; 74(3): 85-92.

Příloha 10

Kulda V, **Svaton M**, Mukensnabl P, Hrda K, Dvorak P, Houdek Z, VrzakovaR, Soucek P, Babuska V, Pesek M, Pesta M. Predictive significance of miR-34a, miR-224 and miR-342 in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung undergoing palliative chemotherapy. *Oncology Letters* 2018; 15(1): 592-899.

Příloha 11

Svaton M, Kulda V, Mukensnabl P, Topolcan O, Pesek M, Dvorak P, Fiala O, Milena Rousarova M, Hrda K, Pesta M. Vliv exprese vybraných protein kódujících genů a mikroRNA na riziko relapsu plicních adenokarcinomů stadia 1. *Studia pneumologica et phtiseologica* 2017; 77(3): 93-103.