

Dr. Tímár József
Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet
Budapest

Az oesophagealis rák prognosztikus patológiája

Az alábbiakban csak az oesophagealis laphámrákkal kapcsolatos prognosztikus és prediktív patológiai irodalom áttekintése történik meg, az egyéb daganatok irodalma aránytalanul kisebb.

Genomika

2008 csöndes év volt az oesophagealis rák (ESCC) genetikája tekintetében. A korábbi években sokszorosan megerősítést nyert hogy ezen daganatféleségben az EGFR, FGFR, MYC, cyclinD1, FGF3/4 gének relatíve gyakran amplifikáltak. Ugyanakkor relatíve konzekvensen lehet megfigyelni az FHIT, APC, RB1 és CDKN2A(p16) gének vesztését illetve az ezekre vonatkozó LOH-t (loss of heterozygosity). Egy új vizsgálatban 30 ESCC daganatban végeztek el microarray módszerrel a teljes kromoszómaállomány vizsgálatát amplifikáció és vesztés vonatkozásában és a betegség kimeneteléhez hasonlították. A korábbiakkal összhangban az esetek 60%-ban találták az EGFR, MYC, CCND1, AKT FGF3/4 kópiaszám-emelkedést. Vizsgálatukban ugyanakkor az EGFR amplifikáció gyakorisága direkt tesztben 30% volt. Bioinformatikai elemzéskor összefüggést találtak az EGFR jelátviteli pálya eleminek amplifikációja között (EGFR, AKT1/HER3, MAPK1/PIK3CA-AKT1 és a PTEN vesztés között érdekes módon azonban ezen eltéréseknek nem volt prognosztikus szerepe. Ugyanakkor az 1p36.32 és a 19p13.3 gének szintjén az amplifikáció önálló független negatív prognosztikus tényezőnek bizonyult: csak nem tudjuk milyen génekre vonatkozik ez... (Carneiro et al.2008).

Angiogenezis/hypoxia

Veserákban a hypoxia-szabályozott CAIX expresszió kedvező prognosztikus tényező és a mutált VHL-lel függ össze. ESCC-ben (127 beteg) analizálták a CAIX proteint immunhisztokémiával és 50%-ban észleltek pozitivitást. A CAIX+ daganatok esetében minden komoly prognosztikus tényezővel összefüggött a CAIX: tumorméret, inváziós mélység, LND+, stádium, érinvázió. (Tanaka et al.2008). Ez arra utal, hogy a hypoxia jelenléte kedvezőtlen prognosztikus tényező ESCC-ben. ESCC elsősorban lymphatikusan terjed, aminek háttérében a lymphangiogenezis lehet. Korábbiakkal egyezően az intratumorális nyirokérdenzitás kedvezőtlen túléléssel társult (Inoue et al.2008). A nyirokérdenzitás a VEGF-A/C expresszióval és a p53 mutációval mutatott erős korellációt. Egy másik vizsgálatban 68 esetet analizáltak számos paraméterre és elemezték a kemoradioterápia sikerességét. A sok faktor közül a nem-csökkenő Hgb szint és a VEGF-negativitás bizonyult független kedvező prognosztikus tényezőnek. (Rades et al.2008). Egy érdekes tanulmányban 64 ESCC-s beteg esetében vizsgálták a Hgb szintet, az EPO kezelést illetve a tumorban az EPO és EPOR expressziót. A vizsgálatban nem szignifikánsan volt jobb a 2 éves túlélés az alacsony EPOR jelölődő tumoros betegeknek ha EPO-t kaptak, mint a magas EPOR-osoké. (Rades et al.2008). A vizsgálat legnagyobb baja az EPOR immunhisztokémia megbízhatatlansága, azonban arra alkalmas, hogy zavart keltsen a gyanutlan klinikusokban....

Metasztázis prediktorok

Eddig csak a vastagbélrákban emlegették az APC szuppresszorgén szerepét a karcinogenezisben, de kiderült, hogy nyelőcsőrákban is szerepe lehet, és metiláció révén történő elvesztése kedvezőtlen prognosztikus tényező. Hogy ez az útvonal valóban fontos ESCC-ben, azt az is igazolja, hogy az általa szabályozott jelpálya másik eleme a β -catenin jelölődés elvesztése is hasonlóan kedvezőtlen prognosztikus tényező. Korábban már többször igazolódott hogy ESCC-ben is fontos a p53 szuppresszorgén elvesztése. Egy újabb vizsgálat ESCC-ben igazolta hiányának kedvezőtlen hatásait a túlélésre. Amikor a p53 mutált akkor felhalmozódik a daganatsejtekben (csak funkcióképtelen). Ilyen esetekben a

betegekben a szérumban antitest mutatható ki ellene. Egy tanulmányban azt vizsgálták, hogy a műtét előtti és utáni anti-p53 szint hogy függ össze a betegség kimenetelével. Azt találták, hogy a szerokonverzió (+pre és negatív post státusz) kedvező prognosztikus tényező. 2008-ban több új ESCC onkogénnt elemeztek (SnoN, EAG1, DJ-1) melyek pozitivitása az ESCC-ben mind kedvezőtlen prognosztikus tényező volt. Egyelőre nem világos hogy ennyiféle ESCC van, vagy ezek valamiféle rendező elv alapján valahogy összefüggenek egymással....

A sejtadhéziós molekulák közül laphámrákokban gyakran esik ki az E-cadherin mely gyakorlatilag onkoszuppresszorként viselkedik. Egy idei tanulmányban az E-cadherin vesztés Stage-I-ban volt csak kedvezőtlen prognosztikus tényező, magasabb stádiumban az $\alpha 4(\beta 6)$ integrin elvesztése volt az (bazális membrán receptor). Korábban többen is kimutatták, hogy ESCC-ben is a COX-2 fontos és kedvezőtlen prognosztikus tényező. Terméke a PGE2 melynek receptora az EP2. Ennek IHC pozitívítása ESCC-ben gyakori és kedvezőtlen prognosztikus tényező.

1. táblázat. Prognosztikus markerek 2008-ban nyelvőcsőrákban.

biológia	Gén/fehérje	eltérés	betegszám	kimenetel	irodalom
onkoszuppresszor	APC	Metiláció, vesztés	50	LND áttét nő, OS csökken	Kim et al. 2008
	β -catenin+p53	vesztés	68	Áttét incidencia nő, OS csökken	Hsu et al. 2008
	RUNX3 +SMAD4	vesztés	61	Érinvázio nő, túlélés csökken	Tonomato et al.2008
	Anti-p53 antitest	szerokonverzió	110	Kedvező kimenetel	Shimada et al. 2008
onkogén	SnoN	52%+	59	Csökkent OS	Akagi et al. 2008
	EAG1	Fokozott expresszió	68	Csökkent OS	Shimada et al. 2008
	DJ-1	Magi+, IHC	81	OS csökken	Yuen et al. 2008
Adhéziós molekula	E-cadherin	Vesztés (metiláció)	251	Stage-I: 5x rizikó kedvezőtlen OS-re	Lee et al. 2008
	Integrin $\alpha 4$	vesztés	251	Stage-II: 3x rizikó, kedvezőtlen OS	"
	Claudin-1	Negativ (20%), IHC	54	Csökkent OS	Miyamoto et al. 2008
	CD24 mucin	40%+, IHC	151	Kedvezőtlen OS	Sano et al. 2008
lipidszignál	PGE2 receptor: EP2	IHC+	226	Korai stádiumban kedvezőtlen OS	Kuo et al. 2008

Immunológia

A tumorantigének gyengeségének egyik oka a szükséges HLA-I partner elvesztése daganatokban. 110 ESCC-ben elemezték a HLA-I expressziót IHC-vel és a tumorok 40%-ban negatívnak találták, ugyanakkor 90% volt a negativitás a nyirokcsomó áttétekben. A HLA-I negativitás független negatív prognosztikus tényező volt multivariáns analízisben (Mizukami et al.2008). Egy másik vizsgálatban a RAGE tumorantigén expressziót elemezték 216 ESCC-ben IHC-vel. RAGE+-ás gyakorisága 50% volt. A RAGE+ daganatok kedvező prognózisuak (multivariáns analízis). Ha ezt a vizsgálatot az előzővel kombinálják még szebbek lennének az eredmények.....

Prediktív patológia

Az ESCC etiológiájában (regióktól függően eltérő mértékben) szerepel a HPV hasonlóan a fejnyakirákokhoz. A fejnyaki rákokban a legerősebb prediktív tényező a kemoradioterápiás válasz szempontjából a HPV-pozitivitás. 26 ESCC-ben elemezték a neoadjuváns kemoradioterápiás hatást a HPV+ szempontjából (HPV16/18). A kis anyagban is azt találták, hogy a CR+PR csoportban gyakori volt a HPV+ tumoros betegek előfordulása, ami további vizsgálatot igényel (Bognár et al.2008).

Korábban bemutattam az anti-p53 antitest-szint prognosztikus szerepét rezekált ESCC-ben. Egy másik vizsgálatban sugárterápia előtt és után elemezték az anti-p53 szintet 46 ESCC-ben, itt azt találták, hogy a terápia utáni emelkedett szint jelent kedvező terápiás effektust, ami pontosan az ellenkezője annak amit a másik vizsgálat észlelt (Cai et al.2008). Egy másik vizsgálatban a FOXO3 gén radioszenzitivitási szerepét elemezték 60 ESCC-ben. A magi FOXO3+ a neoadjuváns radioterápiás válasszal mutatott pozitív korellációt (Chen et al.2008). Más tumorokban a CPD terápia iránti érzékenységet az ERCC1 repair-enzim expressziója befolyásolja. 129 ESCC-ben analizálták IHC-vel az ERCC1 expressziót és azt találták, hogy hiánya igen kedvező terápiás válasszal társul neoadjuváns esetben (Kim et al.2008). A vizsgálatot kielemezték PFS és túlélés vonatkozásában is és ott is a ERCC1 negativitás kedvező prediktív tényezőnek bizonyult (Kim et al.2008b).

Egy kisebb vizsgálatban 26 ESCC) a neoadjuváns radiokemoterápia hatásosságát elemezték számos gén expressziója függvényében (TS, TP, DPD, HER2, ciklinD1). Meglepő módon csak a ciklin D1 alacsony expressziója bizonyult kedvező prognosztikus tényezőnek a többi géné nem (Brücher et al.2008).

Egy másik vizsgálatban 110 ESCC-ben elemezték a REG1a prognosztikus és prediktív szerepét a kemoradioterápia vonatkozásában. A REG1a+ daganatos betegek 35%-ban komplett válasz alakult ki, ugyanakkor a negatívak között ez csak 5% volt. Hayashi et al.2008). Prognosztikus szerepe nem volt a REG1a-nak.

Egy további vizsgálatban a kemoterápia hatékonysága szempontjából elemezték a lipidkináz jelátviteli elemének az AKT-nak aktiválódását 143 neoadjuvánsan kezelt ESCC-ben. A foszfo-AKT pozitivitás kemoterápia után igen kedvezőtlen prediktív/prognosztikus tényezőnek bizonyult (multivariáns analízis). (Yoshioka et al.2008).

Elméletileg a neoadjuváns kemoradioterápia iránti érzékenységet a tumor apoptotikus készsége befolyásolhatja. Ezt elemezték 54 ESCC-ben, melyet 2 csoportra osztottak aszerint hogy érzékenyek vagy rezisztensek voltak-e és 5 apoptózis-gén expresszióját mérték mRNS szinten. A kemoradioterápia hatására a BCL2 és BCL-X génexpresszió szignifikánsan csökkent, de a BCL2 nem függött össze a klinikai hatásossággal szemben a BCL-X-é, mivel a kedvezően reagálók esetében BCL-X vesztés volt jellemző (Okumura et al.2008).

Irodalom:

1. Akagi I, Miyashita M, Makino H, Nomura T, Hagiwara N, Takahashi K, Cho K, Mishima T, Takizawa T, Tajiri T.: SnoN overexpression is predictive of poor survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(10):2965-75.

2. *Baba Y, Iyama K, Ikeda K, Ishikawa S, Hayashi N, Miyanari N, Sado Y, Ninomiya Y, Baba H.*: The expression of type IV collagen alpha6 chain is related to the prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(2):555-65.
3. *Baba Y, Iyama KI, Hirashima K, Nagai Y, Yoshida N, Hayashi N, Miyanari N, Baba H.*: Laminin-332 promotes the invasion of oesophageal squamous cell carcinoma via PI3K activation. *Br J Cancer.* 2008; 98(5):974-80.
4. *Bognar G, Imdahl A, Ledniczky G, Ondrejka P.*: Possible role of human papilloma virus infection in response to neoadjuvant therapy in patients with esophageal cancer. *Hepatogastroenterology.* 2008; 55(81):93-7.
5. *Brücher BL, Keller G, Werner M, Müller U, Lassmann S, Cabras AD, Fend F, Busch R, Stein H, Allescher HD, Molls M, Siewert JR, Höfler H, Specht K.*: Using Q-RT-PCR to measure cyclin D1, TS, TP, DPD, and Her-2/neu as predictors for response, survival, and recurrence in patients with esophageal squamous cell carcinoma following radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24(1):69-77.
6. *Cai HY, Wang XH, Tian Y, Gao LY, Zhang LJ, Zhang ZY.*: Changes of serum p53 antibodies and clinical significance of radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(25):4082-6.
7. *Carneiro A, Isinger A, Karlsson A, Johansson J, Jönsson G, Bendahl PO, Falkenback D, Halvarsson B, Nilbert M.*: Prognostic impact of array-based genomic profiles in esophageal squamous cell cancer. *BMC Cancer.* 2008;8:98.
8. *Chen MF, Fang FM, Lu CH, Lu MS, Chen WC, Lee KD, Lin PY.*: Significance of nuclear accumulation of Foxo3a in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(4):1220-9.
9. *Ding XW, Wang XG, Luo HS, Tan SY, Gao S, Luo B, Jiang H.*: Expression and prognostic roles of Eag1 in resected esophageal squamous cell carcinomas. *Dig Dis Sci.* 2008;53(8):2039-44.
10. *Font A, Salazar R, Maurel J, Taron M, Ramirez JL, Tabernero J, Gallego R, Casado E, Manzano JL, Carcereny E, Guix M, Fernández-Llamazares J, Rosell R.*: Cisplatin plus weekly CPT-11/docetaxel in advanced esophagogastric cancer: a phase I study with pharmacogenetic assessment of XPD, XRCC3 and UGT1A1 polymorphisms. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;62(6):1075-83.
11. *Fujiwara S, Noguchi T, Takeno S, Kimura Y, Fumoto S, Kawahara K.*: Hypermethylation of p16 gene promoter correlates with loss of p16 expression that results in poorer prognosis in esophageal squamous cell carcinomas. *Dis Esophagus.* 2008;21(2):125-31.
12. *Hayashi K, Motoyama S, Sugiyama T, Izumi J, Anbai A, Nanjo H, Watanabe H, Maruyama K, Minamiya Y, Koyota S, Koizumi Y, Takasawa S, Murata K, Ogawa J.*: REG Ialpha is a reliable marker of chemoradiosensitivity in squamous cell esophageal cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(4):1224-31.
13. *Hsu PK, Li AF, Wang YC, Hsieh CC, Huang MH, Hsu WH, Hsu HS.*: Reduced membranous beta-catenin protein expression is associated with metastasis and poor prognosis in squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(5):1029-35.
14. *Inoue A, Moriya H, Katada N, Tanabe S, Kobayashi N, Watanabe M, Okayasu I, Ohbu M.*: Intratumoral lymphangiogenesis of esophageal squamous cell carcinoma and relationship with regulatory factors and prognosis. *Pathol Int.* 2008;58(10):611-9.
15. *Izzo JG, Wu X, Wu TT, Huang P, Lee JS, Liao Z, Lee JH, Bhutani MS, Hofstetter W, Maru D, Hung MC, Ajani JA.*: Therapy-induced expression of NF-kappaB portends poor prognosis in patients with localized esophageal cancer undergoing preoperative chemoradiation. *Dis Esophagus.* 2008 Nov 19. [Epub ahead of print]
16. *Kim MK, Cho KJ, Kwon GY, Park SI, Kim YH, Kim JH, Song HY, Shin JH, Jung HY, Lee GH, Choi KD, Kim SB.*: ERCC1 predicting chemoradiation resistance and poor outcome in oesophageal cancer. *Eur J Cancer.* 2008;44(1):54-60.

17. Kim MK, Cho KJ, Kwon GY, Park SI, Kim YH, Kim JH, Song HY, Shin JH, Jung HY, Lee GH, Choi KD, Kim SB.: Patients with ERCC1-negative locally advanced esophageal cancers may benefit from preoperative chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res.* 2008 Jul 1;14(13):4225-31.
18. Kim YT, Park JY, Jeon YK, Park SJ, Song JY, Kang CH, Sung SW, Kim JH.: Aberrant promoter CpG island hypermethylation of the adenomatosis polyposis coli gene can serve as a good prognostic factor by affecting lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Dis Esophagus.* 2008 Oct 1. [Epub ahead of print]
19. Kuo KT, Wang HW, Chou TY, Hsu WH, Hsu HS, Lin CH, Wang LS.: Prognostic Role of PGE2 Receptor EP2 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2008 Dec 3. [Epub ahead of print]
20. Kuramochi H, Tanaka K, Oh D, Lehman BJ, Dunst CM, Yang DY, De Meester SR, Hagen JA, Danenberg KD, De Meester TR, Danenberg PV.: Thymidylate synthase polymorphisms and mRNA expression are independent chemotherapy predictive markers in esophageal adenocarcinoma patients. *Int J Oncol.* 2008 Jan;32(1):201-8.
21. Lee EJ, Lee BB, Han J, Cho EY, Shim YM, Park J, Kim DH.: CpG island hypermethylation of E-cadherin (CDH1) and integrin alpha4 is associated with recurrence of early stage esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2008 Nov 1;123(9):2073-9.
22. Miyamoto K, Kusumi T, Sato F, Kawasaki H, Shibata S, Ohashi M, Hakamada K, Sasaki M, Kijima H. : Decreased expression of claudin-1 is correlated with recurrence status in esophageal squamous cell carcinoma. *Biomed Res.* 2008;29(2):71-6.
23. Mizukami Y, Kono K, Maruyama T, Watanabe M, Kawaguchi Y, Kamimura K, Fujii H.: Downregulation of HLA Class I molecules in the tumour is associated with a poor prognosis in patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2008;99(9):1462-7.
24. Mroczko B, Kozłowski M, Groblewska M, Łukaszewicz M, Nikliński J, Jelski W, Laudański J, Chyczewski L, Szmitkowski M.: The diagnostic value of the measurement of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), squamous cell cancer antigen (SCC) and carcinoembryonic antigen (CEA) in the sera of esophageal cancer patients. *Clin Chim Acta.* 2008;389(1-2):61-6.
25. Nam TK, Lee JH, Cho SH, Chung IJ, Ahn SJ, Song JY, Yoon MS, Chung WK, Nah BS.: Low hMLH1 expression prior to definitive chemoradiotherapy predicts poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Lett.* 2008 Feb 18;260(1-2):109-17.
26. Ohta M, Mimori K, Fukuyoshi Y, Kita Y, Motoyama K, Yamashita K, Ishii H, Inoue H, Mori M.: Clinical significance of the reduced expression of G protein gamma 7 (GNG7) in oesophageal cancer. *Br J Cancer.* 2008;98(2):410-7.
27. Okumura M, Kajiyama Y, Takeda K, Okumura K, Tsurumaru M.: Correlation between loss of Bcl-XL expression and improved prognosis in advanced esophageal cancer treated by preoperative chemoradiotherapy. *Eur Surg Res.* 2008;41(3):260-6.
28. Rades D, Golke H, Schild SE, Kilic E.: Impact of VEGF and VEGF receptor 1 (FLT1) expression on the prognosis of stage III esophageal cancer patients after radiochemotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2008;184(8):416-20.
29. Rades D, Golke H, Schild SE, Kilic E.: The impact of tumor expression of erythropoietin receptors and erythropoietin on clinical outcome of esophageal cancer patients treated with chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(1):152-9.
30. Ressiot E, Dahan L, Liprandi A, Giorgi R, Djournio XB, Padovani L, Alibert S, Ries P, Laquiere A, Laugier R, Thomas P, Seitz JF.: Predictive factors of the response to chemoradiotherapy in esophageal cancer. *Gastroenterol Clin Biol.* 2008;32(6-7):567-77.
31. Sano A, Kato H, Sakurai S, Sakai M, Tanaka N, Inose T, Saito K, Sohda M, Nakajima M, Nakajima T, Kuwano H. CD24: Expression Is a Novel Prognostic Factor in Esophageal Squamous Cell Carcinoma.

Ann Surg Oncol. 2008 Dec 3. [Epub ahead of print]

32. Shimada H, Shiratori T, Takeda A, Matsushita K, Okazumi S, Akutsu Y, Matsubara H, Nomura F, Ochiai T.: Perioperative Changes of Serum p53 Antibody Titer is a Predictor for Survival in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. World J Surg. 2008 Dec 4. [Epub ahead of print]
33. Tanaka N, Kato H, Inose T, Kimura H, Faried A, Sohda M, Nakajima M, Fukai Y, Miyazaki T, Masuda N, Fukuchi M, Kuwano H.: Expression of carbonic anhydrase 9, a potential intrinsic marker of hypoxia, is associated with poor prognosis in oesophageal squamous cell carcinoma. Br J Cancer. 2008;99(9):1468-75.
34. Tateno T, Ueno S, Hiwatashi K, Matsumoto M, Okumura H, Setoyama T, Uchikado Y, Sakoda M, Kubo F, Ishigami S, Shinchi H, Natsugoe S.: Expression of Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) is Related to Prognosis in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Ann Surg Oncol. 2008 Nov 20. [Epub ahead of print]
35. Tonomoto Y, Tachibana M, Dhar DK, Onoda T, Hata K, Ohnuma H, Tanaka T, Nagasue N.: Differential expression of RUNX genes in human esophageal squamous cell carcinoma: downregulation of RUNX3 worsens patient prognosis. Oncology. 2007;73(5-6):346-56.
36. Wang J, Sasco AJ, Fu C, Xue H, Guo G, Hua Z, Zhou Q, Jiang Q, Xu B.: Aberrant DNA methylation of P16, MGMT, and hMLH1 genes in combination with MTHFR C677T genetic polymorphism in esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17(1):118-25.
37. Xu S, Kitayama J, Yamashita H, Souma D, Nagawa H.: Nuclear translocation of HER-4/c-erbB-4 is significantly correlated with prognosis of esophageal squamous cell carcinoma. J Surg Oncol. 2008;97(1):44-50.
38. Yoshioka A, Miyata H, Doki Y, Yasuda T, Yamasaki M, Motoori M, Okada K, Matsuyama J, Makari Y, Sohma I, Takiguchi S, Fujiwara Y, Monden M.: The activation of Akt during preoperative chemotherapy for esophageal cancer correlates with poor prognosis. Oncol Rep. 2008;19(5):1099-107.
39. Yoshioka T, Miyamoto M, Cho Y, Ishikawa K, Tsuchikawa T, Kadoya M, Li L, Mishra R, Ichinokawa K, Shoji Y, Matsumura Y, Shichinohe T, Hirano S, Shinohara T, Itoh T, Kondo S.: Infiltrating regulatory T cell numbers is not a factor to predict patient's survival in oesophageal squamous cell carcinoma. Br J Cancer. 2008;98(7):1258-63.
40. Yuen HF, Chan YP, Law S, Srivastava G, El-Tanani M, Mak TW, Chan KW. DJ-1: Could Predict Worse Prognosis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17(12):3593-602.