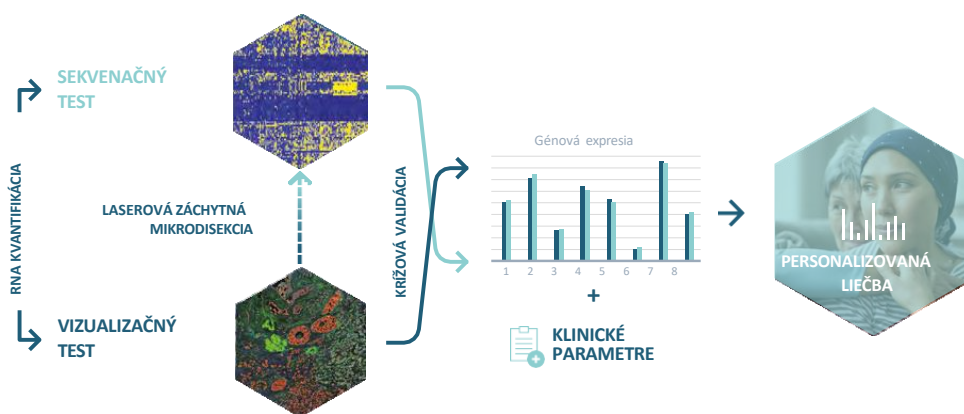


| PACIENT | VZORKA | OŠETRUJÚCI LEKÁR |
|---------------|----------------------|------------------|
| Meno: | ID vzorky: MDX-PT-26 | Meno: |
| ID: | Dátum odberu: | Adresa: |
| Dátum správy: | Typ: metastatický | Kontakt: |

POPIS TESTU

Test **Multiplex8+** na rakovinu prsníka hodnotí biomarkery na báze RNA vykonaním **VIZUALIZAČNÉHO TESTU**, ktorý využíva RNA fluorescenčnú in situ hybridizáciu (RNA-FISH) na vizualizáciu panelu biomarkerov. Na základe expície týchto biomarkerov a histológie tkaniva sa na vyčlenenie záujmových oblastí používa laserová záchytná mikrodisekcia.

S týmito vzorkami obohatenými o nádor sa vykoná **SEKVENAČNÝ TEST**, ktorý využíva sekvenovanie novej generácie celkovej RNA na analýzu expície génov s priestorovým rozlíšením. Analytické overenie Multiplex8+ sa uskutočnilo na veľkej retrospektívnej kohorte 1 080 nádorov prsníka.



TEST POSKYTUJE INFORMÁCIE O:

- STAVE RECEPTOROV:** pre expíciu RNA estrogénového receptora, progesterónového receptora, receptora Her2 a Ki67 meranú a krížovo overovanú dvoma testami.
- MOLEKULÁRNOM SUBTYPE:** na základe RNA expície génov nádorovej biológie.
- GÉNOVEJ SIGNATÚRE:** personalizované pre nádorovú biológiu a klinický stav pacientov.

NIŽŠIE JE UVEDENÝ SÚHRN A ĎALŠIE PODROBNOSTI SÚ UVEDENÉ NA NASLEDUJÚCICH STRANÁCH.

ZHRNUTIE VÝSLEDKOV

STAV RECEPTOROV

| Vzorka | ESR1 | PGR | ERBB2 | MKI67 |
|--------------|------|-----|-----------------|-------|
| A (primárny) | + | + | - | + |
| B (recidíva) | - | - | - nízky(low) | + |

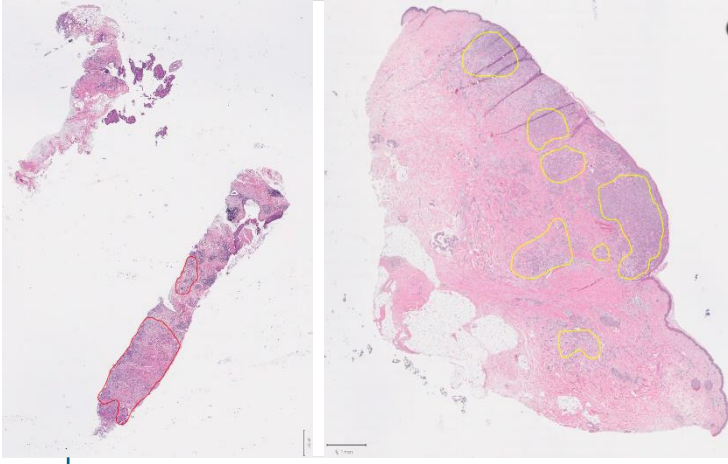
MOLEKULÁRNÝ SUBTYP

| Vlastný subtyp | TNBC subtyp |
|----------------|-------------|
| Luminálny B | - |
| Her2+ | - |

RELEVANTNÁ LIEČBA

| TERAPIA | KLÚČOVÉ ZISTENIA | KLINICKÝ BENEFIT |
|----------------------------------|---|---------------------------------------|
| Sacituzumab govitekan (Trodelvy) | Génová expícia | Predpokladaný benefit (vzorka A aj B) |
| Veliparib, karboplatina | Génová expícia, génové expresné signatúry | Predpokladaný benefit (vzorka A aj B) |
| Trastuzumab deruxtekan (Enhertu) | Molekulárny subtyp, génová expícia, génové expresné signatúry | Predpokladaný benefit (vzorka B) |

LASEROVÁ ZÁCHYTNÁ MIKRODISEKCIA



Na základe histologického hodnotenia a expresie biomarkerov RNA-FISH boli dve vzorky (**Vzorka A** a **Vzorka B**) podrobené laserovej mikrodisekcii pre ďalšiu analýzu.

MOLEKULÁRNY SUBTYP

| Vlastný subtyp | TNBC subtyp ²⁻⁴ |
|----------------|----------------------------|
| Luminálny B | - |
| Her2+ | - |

INTERPRETÁCIA

- Biológia luminálneho B a Her2+ typu nádoru je v súlade s imunohistochemickým a klinickým označením.
- Nádory subtypu Luminálny B sú zvyčajne ER+, ale môžu mať rôznu expresiu ER/PR a môžu byť Her2+ alebo Her2-. V porovnaní s nádormi subtypu Luminálny A môžu mať vyšší stupeň (grade), proliferačnú aktivitu, horšie prognózy, a preto môžu vyžadovať okrem endokrinnnej liečby aj chemoterapiu.
- Subtyp obohatený o Her2 (Her2+) je charakterizovaný nadmernou expresiou Her2 a jeho nadväzujúcich signálnych dráh. Karcinóm prsníka Her2+ má horšiu prognózu ako luminálny karcinóm prsníka a vo všeobecnosti reaguje na ciele liečbu proti Her2.

GÉNOVÁ SIGNATÚRA

- Na základe prideleného molekulárneho subtypu a prípadného TNBC subtypu sme hodnotili niekoľko jednotlivých génov a génových signatúr, ktoré preukázali prognostický a prediktívny potenciál pre terapiu v skorých a pokročilých/metastatických štádiách.

| Typ liečby / Dráha | Génová signatúra | Popis | Vzorka A percentil | Vzorka B percentil |
|--------------------|--------------------------------|--|--------------------|--------------------|
| Prognóza | Consensus prognostic signature | Prognostická signatúra je odvodená z konsenzu troch prognostických signatúr založených na výskume: 21-génovej signatúry GENE21 ⁵ , 70-génovej signatúry GENE70 ⁶ a 50-génovej signatúry rizika relapsu založenej len na subtype (ROR-S) ⁷ . Prognostické signatúry sú určené pre pacientky s včasným štádiom karcinómu prsníka s ER+/Her2- IHC, negatívnymi lymfatickými uzlinami alebo 1 - 3 pozitívnymi lymfatickými uzlinami. Skóre sa uvádza ako vysoké, stredné alebo nízke. Pacientky s vysokým skóre signatúry majú vyššie riziko relapsu a môžu mať prospech z adjuvantnej chemoterapie, zatiaľ čo pacientky s nízkym skóre majú nižšie riziko relapsu a nemusia mať prospech z adjuvantnej chemoterapie. | N/A | N/A |

STAV RECEPTOROV

| Vzorka | ESR1 | PGR | ERBB2 | MKI67 |
|------------------------|------|-----|------------------|-------|
| A (primárny) | + | + | - | + |
| B (recidíva) | - | - | - nízky (low) | + |

Stav receptorov bol určený použitím **VIZUALIZAČNÉHO TESTU** ako aj **SEKVENAČNÉHO TESTU**: tabuľka znázorňuje výsledky po krížovej validácii.

INTERPRETÁCIA

- Výsledky z RNA-FISH aj RNA-SEQ sú v súlade s imunohistochemickými nálezmi.
- Expresia ERBB2 (HER2) vo vzorke B je nízka (HER2-low), v dôsledku čoho môže mať táto pacientka prospech z liečby liekom trastuzumab deruxtekan (Enhertu).

Na základe **SEKVENAČNÉHO TESTU** sme na klasifikáciu vnútorného molekulárneho subtypu použili konsenzuálny prístup využívajúci našu vlastnú viac ako 293-génovú signatúru na molekulárnu subtypizáciu, výskumom podložený test PAM50 a metódu AIMS¹. Prípadný TNBC subtyp, bol klasifikovaný podľa Lehmana²⁻⁴.

GÉNOVÁ SIGNATÚRA

| Typ liečby / Dráha | Génová signatúra | Popis | Vzorka A percentil | Vzorka B percentil |
|---------------------|------------------------|--|--------------------|--------------------|
| Luminálne signatúry | ESR1 | Gény ESR1 a PGR kódujú estrogénové (ER) a progesterónové (PR) receptory, ktoré sa podieľajú na raste, metabolizme a reprodukčných funkciách. Vysoký ER/PR je prediktívny pre endokrinnú liečbu a nízky alebo negatívny ER/PR sa spája so zlou prognózou ⁸ . | Stredná (45%) | Nízka (16%) |
| | PGR | | Stredná (41%) | Nízka (13%) |
| | ESR1_PGR average | Priemerná expresia génov ESR1 a PGR. Vyššie hladiny hormonálnych receptorov sú prediktívnymi markermi pre endokrinnú liečbu. | Stredná (38%) | Nízka (13%) |
| | E2F4_score | Táto génová signatúra hodnotí aktivitu transkripčného faktora E2F4 a jeho cieľov. Vysoká hodnota E2F4 signatúry sa spája s endokrinnou rezistenciou na inhibítory aromatázy a môže predpovedať citlivosť na inhibítory CDK4/6 ⁹ . | Vysoká (73%) | Stredná (66%) |
| Her2 | ERBB2 | Gén ERBB2 kóduje Her2, receptorovú tyrozínkinázu, ktorá sa podieľa na raste/proliferácii buniek a je prognostickým markerom a prediktívnym ukazovateľom odpovede na terapiu cieleňú na Her2 ⁸ . | Nízka (2%) | Stredná (57%) |
| | MUC4 | Mucin 4 (MUC4) je glykoproteín, ktorý sa podieľa na rezistencii voči trastuzumabu prostredníctvom interakcií s receptorom Her2. Vysoká expresia MUC4 sa spája so zníženou citlivosťou na trastuzumab ¹⁰ . | Stredná (60%) | Nízka (28%) |
| | NRG1 | NRG1 kóduje neuregulín 1, ligand receptora Her3. V štúdií NeoSphere fázy II bola vysoká expresia génu NRG1 spojená so zníženou odpoveďou na neoadjuvantný trastuzumab, ale nie s kombináciou trastuzumab-pertuzumab ¹¹ . | Vysoká (67%) | Nízka (15%) |
| | pSTAT3-GS | Signatúra, ktorá predpovedá fosforyláciu STAT3 a o ktorej sa zistilo, že predpovedá rezistenciu voči trastuzumabu v štúdií FinHer ¹² . | Vysoká (72%) | Nízka (8%) |
| | Her2 amplicon_MDX | Vlastná 43-génová signatúra MDX, ktorá sa používa na hodnotenie stavu Her2. | Nízka (3%) | Nízka (1%) |
| | Module7_ERBB2 | Signatúra Her2 signalizácie predpovedajúca odpoveď na viacnásobnú anti-Her2 liečbu v štúdií I-SPY2 ¹³ . | Nízka (3%) | Nízka (3%) |
| Proliferácia | AURKA | Gén AURKA kóduje proteín Aurora Kináza A, ktorý sa podieľa na proliferácii buniek a je nezávislým prognostickým markerom pri rakovine prsníka. | Stredná (54%) | Stredná (40%) |
| | MKI67 | MKI67 kóduje marker proliferácie, Ki67 proteín, ktorý je markerom zlej prognózy v ER+/Her2- nádoroch, ale nie v Her2+ alebo TNBC nádoroch. Zvýšená hladina Ki67 predpovedá aj citlivosť na neoadjuvantnú endokrinnú terapiu a chemoterapiu ⁸ . | Stredná (65%) | Vysoká (91%) |
| | Module11_proliferation | Proliferačný index použitý v štúdií I-SPY2 všeobecne predpovedá patologickú kompletnú odpoveď u pacientov s pozitívou hormonálnych receptorov ⁴ . | Stredná (61%) | Stredná (56%) |
| | Proliferation_MDX | Vlastná 7-génová signatúra MDX používaná na hodnotenie bunkovej proliferácie. | Stredná (48%) | Vysoká (78%) |
| Inhibítory CDK4/6 | CDK4 | Cyklín-dependentné kinázy 4 a 6 (CDK4 a CDK6) sú dôležité proteíny, ktoré regulujú priebeh bunkového cyklu z fázy G1 do fázy S. Sú hlavnými cieľmi inhibítorov CDK4/6, ako sú palbociklib (Ibrance), ribociklib (Kisqali) a abemaciclib (Verzenio); nie je však jasné, či úroveň ich expzie predpovedá citlivosť na inhibítory CDK4/6. | Stredná (65%) | Vysoká (77%) |
| | CDK6 | | Vysoká (71%) | Nízka (20%) |
| | CCNE1 | Zvýšená expresia regulátorov G1/S fáz bunkového cyklu, CCNE1, CCND3, a CDKN2D, bola spojená s rezistenciou na palbociklib (Ibrance) v jednoramennej neoadjuvantnej štúdií fázy II (NeoPalAna) ¹⁴ . | Nízka (12%) | Stredná (48%) |
| | CCND3 | | Vysoká (74%) | Stredná (60%) |
| | CDKN2D | | Nízka (21%) | Nízka (7%) |
| PIK3CA mutácie | PIK3CA-GS | Génová signatúra, ktorá predpovedá mutácie v géne PIK3CA a následne aj odpoveď na liečbu inhibítorom PI3K alpelisibom (Piqray). Vysoké skóre PIK3CA-GS sa spája aj s aktiváciou dráhy PI3K/AKT a stratou signalizácie mTORC1, čo môže mať význam pre odpoveď na inhibítory mTOR (napr. everolimus) ¹⁵ . | Nízka (24%) | Nízka (10%) |

GÉNOVÁ SIGNATÚRA

| Typ liečby / Dráha | Génová signatúra | Popis | Vzorka A percentil | Vzorka B percentil |
|----------------------------|--|---|--------------------|--------------------|
| Chemoterapia | TOP1 | Gén kódujúci DNA topoizomerázu I, enzým kritický pre transkripciu DNA, je cieľom protinádorových liekov. | Stredná (48%) | Vysoká (98%) |
| | TOP2A | Gén kódujúci DNA topoizomerázu IIa, enzým kritický pre transkripciu DNA, je cieľom protinádorových liekov. | Nízka (23%) | Nízka (25%) |
| | RAD51 | Proteín DNA opravy RAD51 homológ 1 (RAD51) sa podieľa na oprave poškodenej DNA a je asociovaný s rezistenciou voči chemoterapii. | Vysoká (67%) | Vysoká (72%) |
| | ERCC1 | Proteín excíznej DNA opravy ERCC-1 (ERCC1) sa podieľa na oprave poškodenia DNA a je asociovaný s rezistenciou voči chemoterapii. | Stredná (42%) | Stredná (57%) |
| | TYMS | Gén TYMS kóduje enzým tymidilát syntetázu, ktorý sa podieľa na biosyntéze DNA a je cieľom antimetabolitovej chemoterapie 5-fluorouracil ¹⁶ . | Nízka (23%) | Nízka (19%) |
| | SLC29A1 | Gén SLC29A1 kóduje proteín ENT1 (equilibrative nucleoside transporter 1), nukleozidový transportér, ktorý sa podieľa na transporte gemcitabínu a kapecitabínu ¹⁷ . | Stredná (43%) | Nízka (25%) |
| | DHFR | Dihydrofolátreduktáza je enzým kódovaný génom DHFR a podieľa sa na metabolizme folátov a raste buniek. Je cieľom antimetabolitovej chemoterapie metotrexát ¹⁸ . | Stredná (39%) | Stredná (56%) |
| | SLC19A1 | Gén SLC19A1 kóduje proteín RFC1 (reduced folate carrier 1), ktorý prenáša metotrexát do bunky ¹⁸ . | Nízka (26%) | Nízka (18%) |
| | CDK12 | Proteínový produkt génu CDK12 (Cyclin Dependent Kinase 12) reguluje transkripciu, dráhy opravy DNA a bunkový cyklus ¹⁹ . | Nízka (4%) | Nízka (5%) |
| | MAPs_Mitotic_ki nases_neoadj_ch emo118 | 118-génová signatúra predpovedajúca odpoveď na neoadjuvantnú chemoterapiu pomocou liečiva taxán ²⁰ . | Stredná (39%) | Nízka (16%) |
| | MAPs_Mitotic_ki nases_neoadj_ch emo17 | 17-génová signatúra predpovedajúca odpoveď na neoadjuvantnú chemoterapiu pomocou liečiva taxán ²⁰ . | Stredná (53%) | Stredná (40%) |
| | Early_Relapse_ER.Neg | Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca skorý relaps u pacientov s negatívnou ER (ER-) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ . | Stredná (47%) | Stredná (63%) |
| | Residual_disease_ER.Neg | Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca reziduálne ochorenie u pacientov s negatívnou ER (ER-) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ . | Nízka (17%) | Nízka (3%) |
| | Pathologic_response_ER.Neg | Génová signatúra chemosenzitivity predpovedajúca patologickú úplnú odpoveď u pacientov s negatívnou ER (ER-) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ . | Stredná (56%) | Vysoká (82%) |
| | Early_Relapse_ER.Pos | Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca skorý relaps u pacientov s pozitívnou ER (ER+) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ . | Vysoká (91%) | Vysoká (69%) |
| | Residual_disease_ER.Pos | Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca reziduálne ochorenie u pacientov s pozitívnou ER (ER+) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ . | Vysoká (78%) | Vysoká (81%) |
| Pathologic_response_ER.Pos | Génová signatúra chemosenzitivity predpovedajúca patologickú úplnú odpoveď u pacientov s pozitívnou ER (ER+) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ . | Stredná (41%) | Stredná (42%) | |

| Typ liečby / Dráha | Génová signatúra | Popis | Vzorka A percentil | Vzorka B percentil | |
|---|---|--|---|--------------------|---------------|
| Imunitný systém | PDCD1 | PDCD1 kóduje marker imunitného kontrolného bodu PD-1. PD-1 je cieľom liečiva pembrolizumab (Keytruda), imunoterapie schválenej na liečbu prvej línie metastatického TNBC. | Stredná (52%) | Nízka (17%) | |
| | CD274 | Gén CD274 kóduje marker imunitného kontrolného bodu PD-L1. PD-L1 je cieľom liečiva atezolizumab (Tecentriq), imunoterapie schválenej na liečbu prvej línie metastatického TNBC. | Vysoká (73%) | Stredná (60%) | |
| | CTLA4 | Antigén 4 asociovaný s cytotoxickými T-lymfocytmi (CTLA4) je marker imunitného kontrolného bodu a cieľ niekoľkých imunoterapeutických liekov, ako napríklad durvalumab (Imfinzi). | Stredná (34%) | Nízka (9%) | |
| | Module5_TcellBcell | Imunitné signatúry predpovedajúce odpoveď na pembrolizumab pacientov s TNBC zaradených do štúdie I-SPY2 ¹⁴ . Všetky signatúry, s výnimkou mastocytovej (Mast_cells), boli spojené so zvýšenou pravdepodobnosťou dosiahnutia patologickej kompletnej odpovede. | Vysoká (76%) | Stredná (35%) | |
| | Chemokine12 | | Vysoká (78%) | Stredná (53%) | |
| | STAT1 | | Vysoká (68%) | Stredná (53%) | |
| | Dendritic_cells | | Vysoká (72%) | Nízka (27%) | |
| | Mast_cells | | Vysoká (85%) | Vysoká (98%) | |
| DNA poškodenie a oprava | VCpred_TN | | Signatúra reparácie poškodenia DNA / imunity predpovedajúca odpoveď na veliparib (inhibitor PARP) a karboplatinu (štúdia I-SPY2) ¹⁴ . | Vysoká (72%) | Vysoká (78%) |
| Angiogenéza / hypoxia | VEGFA | | Gén kódujúci vaskulárny endotelový rastový faktor, proteín, ktorý sa podieľa na angiogenéze, vazodilatácii a raste endotelových buniek. VEGF je cieľom lieku bevacizumab (Avastin). | Stredná (45%) | Stredná (39%) |
| | Hypoxia / Angiogenesis / Inflammatory_MDX | Vlastná 7-génová signatúra používaná na hodnotenie hypoxie, angiogenézy a zápalu. Signatúra zahŕňa gény, o ktorých je známe, že predpovedajú odpoveď na bevacizumab (Avastin) v neoadjuvantnej štúdií GeparQuinto ²² . | Nízka (25%) | Nízka (25%) | |
| Ciele konjugátov protilátky a liečiva (ADC) | ERBB2 | Gén ERBB2 kóduje proteínový receptor Her2, ktorý je cieľom klasickej anti-Her2 liečby. Nízke a ultranízké hladiny Her2 môžu byť vhodné na liečbu konjugátom protilátky a liečiva (antibody-drug conjugate) trastuzumab deruxtekan (Enhertu) ²³ . | Nízka (2%) | Stredná (57%) | |
| | TACSTD2 | Gén TACSTD2 kóduje Tumor-associated calcium signal transducer 2, nazývaný aj Trop-2, ktorý je cieľom liečiva sacituzumab govitekan (Trodelvy), konjugátu protilátky a liečiva (antibody-drug conjugate) schváleného na liečbu metastatického TNBC ²⁴ . | Vysoká (75%) | Stredná (43%) | |
| | NECTIN4 | Gén NECTIN4 kóduje Nectin Cell Adhesion Molecule 4, bunkovú adhéziu molekulu, ktorá je cieľom konjugátov protilátok s liečivami (antibody-drug conjugates) v klinických štúdiách rakoviny prsníka. | Nízka (6%) | Nízka (7%) | |
| | ERBB3 | ERBB3 kóduje proteín rodiny receptorov epidermálneho rastového faktora (EGFR) receptorových tyrozínkináz. Skúma sa v klinických skúškach pre konjugát protilátky a liečiva (antibody-drug conjugate) patritumab deruxtekan. | Nízka (14%) | Vysoká (81%) | |
| | FOLR1 | FOLR1 kóduje folátový receptor alfa, ktorý je cieľom konjugátu protilátky a liečiva (antibody-drug conjugate) skúmaným na liečbu metastatického TNBC v niekoľkých klinických štúdiách fázy 1 a 2. | Nízka (15%) | Nízka (14%) | |
| | F3 | F3 kóduje tkanivový faktor, koagulačný faktor III, ktorý je cieľom niekoľkých konjugátov protilátok a liečiv (antibody-drug conjugates) vo fáze 1 klinických skúšok. | Vysoká (81%) | Vysoká (77%) | |
| | SLC39A6 | Gény SLC39A6 kódujú transportér zinku LIV-1, ktorý je vysoko exprimovaný v lumenálnych karcinómoch prsníka a skúma sa v niekoľkých klinických štúdiách fázy 1 a 2. | Nízka (19%) | Stredná (60%) | |
| | TPBG | Trofoblastový glykoproteín (TPBG) je nadmerne exprimovaný v mnohých prípadoch rakoviny prsníka a je cieľom najmenej dvoch konjugátov protilátky a liečiva, ktoré sú vo fáze 1 klinických skúšok. | Stredná (58%) | Stredná (66%) | |

| Typ liečby / Dráha | Génová signatúra | Popis | Vzorka A percentil | Vzorka B percentil |
|--------------------|------------------|--|----------------------|----------------------|
| | ROR2 | Gén, ktorý kóduje proteín Receptor Tyrosine Kinase Like Orphan Receptor 2, cieľ konjugátu protilátky a liečiva (Ozurifitamab Vedotin) (BA3021/CAB-ROR2-ADC), ktorý sa skúma vo fáze klinického skúšania pokročilých solídnych nádorov vrátane TNBC. | Stredná (40%) | Nízka (6%) |
| | CD276 | Tento gén kóduje marker imunitného kontrolného bodu nazývaný CD276 (známy aj ako B7-H3). Je cieľom konjugátu protilátky a liečiva (Mirzotamab clezutoclax) (ABBV-155), ktorý je vo fáze 1 a 2 klinického skúšania pokročilých solídnych nádorov vrátane karcinómu prsníka. | Stredná (54%) | Nízka (19%) |
| | VTCN1 | V-Set Domain Containing T Cell Activation Inhibitor 1 (VTCN1 nazývaný aj B7-H4) je marker imunitného kontrolného bodu a cieľ konjugátu protilátky a liečiva SGN-B7H4V, ktorý sa skúma vo fáze 1 klinického skúšania pokročilých solídnych nádorov vrátane karcinómu prsníka. | Vysoká (86%) | Stredná (67%) |
| | CEACAM5 | Gén, ktorý kóduje proteín CEA Cell Adhesion Molecule 5, cieľ konjugátu protilátky a liečiva Tusamitamab ravtansine (SAR408701), ktorý sa skúma v 2. fáze klinického skúšania pokročilých solídnych nádorov vrátane karcinómu prsníka. | Nízka (23%) | Stredná (42%) |

INTERPRETÁCIA A ODPORÚČANIE

- Obe vzorky majú vysokú (vzorka A) až strednú (vzorka B) expresiu TACSTD2. TACSTD2 označuje Trop-2, ktorý je cieľom liečiva sacituzumab govitekan (Trodely), ADC schváleného na liečbu metastatického TNBC. V analýze biomarkerov kľúčovej štúdie fázy III ASCENT mali pacienti s vysokou/strednou expresiou Trop-2 prospech z liečiva sakituzumab govitekan. Cytotoxická zložka tohto ADC, SN-38, je cieleňá na TOP1, ktorý je v oboch vzorkách exprimovaný v strednej (vzorka A) až vysokej (vzorka B) miere. Expresia cieľového ADC aj cytotoxickéj cieľovej zložky naznačujú, že sacituzumab govitekan môže byť účinný v pokročilom/metastatickom štádiu pre obe vzorky A aj B.
- Obe vzorky majú vysoké skóre signatúry VCpred_TN. Štúdia I-SPY2 preukázala, že vysoké skóre signatúry VCpred_TN, ktorá odráža nedostatočnú opravu DNA a imunitnú aktiváciu, predpovedá odpoveď na veliparib a karboplatinu v ramene TNBC. Toto zistenie sa ďalej potvrdilo v štúdiu BrighTNess. Vzorka A má tiež vysokú STAT1 a stredne vysokú Module11_ proliferáciu signatúru, ktoré tiež predpovedali prospech z liečiv veliparib a karboplatina v ER+/Her2- ramene štúdie I-SPY2. Je však dôležité poznamenať, že vysoká hladina RAD51 môže indikovať rezistenciu na chemoterapiu a PARP inhibítory.
- Na základe našej retrospektívnej kohorty 1 080 nádorov prsníka je expresia ERBB2 v metastatickom tkanive (vzorka B) nízka (low). Ak je to pre pacientku vhodné, odporúča sa preskúmať možnosti liečby trastuzumabom deruxtekanom (Enhertu), ktorý preukázal účinnosť v štúdiu DESTINYBreast04 u pacientok s nízkou expresiou Her2 (Her2-low). Vysoká expresia TOP1, cieľa deruxtekanu (98. percentil), ďalej podporuje trastuzumab deruxtekan ako predpokladanú prospešnú liečbu. Pacientky s negatívnou expresiou Her2 (alebo ultra nízkou expresiou Her2) tiež vykazujú prínos z trastuzumabu deruxtekanu.
- V prípade ER+ vzorky A vysoké skóre signatúry E2F4 naznačuje potenciálnu rezistenciu na inhibítory aromatázy. Retrospektívna analýza štúdie Pre-Operative Palbociclib (POP) ukázala, že palbociclib, znížil signatúru E2F4, čo naznačuje, že tieto osoby môžu zareagovať na samotné inhibítory CDK4/6 alebo v kombinácii s endokrinnou liečbou⁹. Potenciálny prínos inhibítorov CDK4/6 pre vzorku A podporuje nízka expresia markerov rezistencie na inhibítory CDK4/6 (napr. CCNE1 a CDKN2D) a mierna expresia markerov proliferácie. Hoci vzorka B má niektoré z týchto markerov spoločné, nie je isté, či by inhibítory CDK4/6 boli prospešné, pretože štúdia POP obsahovala len pacientky s ER+ nádormi.
- Vzorka B mala vysokú hladinu ERBB3 (81. percentil), ktorá je cieľom lieku patritumab deruxtekan, ADC, ktorý sa skúma pri TNBC. Cytotoxická zložka tohto ADC, deruxtekan, je cieleňá na TOP1 (98. percentil). Vysoké hladiny cieľov ADC a cieľov cytotoxickéj zložky naznačujú, že patritumab deruxtekan môže byť účinný, ak by bola pacientka zaradená do klinických štúdií s použitím tohto ADC. Obe vzorky obsahujú aj vysokú expresiu cieľa ADC F3 a vysokú/strednú expresiu cieľa ADC VTCN1, ktoré sú predmetom klinických skúšok.

REFERENCIE

- Gendoo, D.M.A. et al. *Bioinformatics* 32(7): 1097–1099 (2016).
- Lehmann, B. D. et al. *J Clin Invest* 121: 2750–2767 (2011).
- Lehmann, B. D. et al. *PLoS One* 11: e0157368 (2016).
- Bareche, Y. et al. *Ann Oncol* 29: 895–902 (2018).
- Paik, S. et al. *N Engl J Med* 351(27): 2817–2826 (2004).
- van't Veer, L.J. et al. *Nature* 415(6871): 530–536 (2002).
- Parker, J.S. et al. *J Clin Oncol* 27(8): 1160–1167 (2009).
- Cardoso, F. et al. *Ann Oncol* 30(8): 1194–1220 (2019).
- Guerrero-Zotano, A.L. et al. *Clin Cancer Res* 24(11): 2517–2529 (2018).
- Mercogliano, M.F. et al. *Clin Cancer Res* 23(3): 636–648 (2017).
- Guardia, C. et al. *Clin Cancer Res* 27(18): 5096–5108 (2021).
12. Sonnenblick, A. et al. *BMC Med* 13:177 (2015).
13. Wolf, D. M. et al. *Cancer Cell* 40: 609–623.e6 (2022).
14. Ma, C.X. et al. *Clin Cancer Res* 23(15): 4055–4065 (2017).
15. Loi, S. et al. *PNAS* 107(22): 10208–10213 (2010).
16. Foekens, J.A. et al. *Cancer Res* 61: 1421–1425 (2001).
17. Mackey, J.R. et al. *Clin Cancer Res* 8(1): 110–116 (2002).
18. Yang, V. et al. *RSC Med Chem* 11(6): 646–664 (2020).
19. Filippone, M.G. et al. *Nat Commun* 13(1): 2642 (2022).
20. Rodrigues-Ferreira, S. et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 116(47): 23691–23697 (2019).
21. Hatzis, C. et al. *JAMA* 305(18):1873–81 (2011).
22. Karn, T. et al. *Clin Cancer Res* 26: 1896–1904 (2020).
23. Modi, S. et al. *N Engl J Med* 387: 9–20 (2022).
24. Michaleas, S. et al. *ESMO Open* 7 (2022).