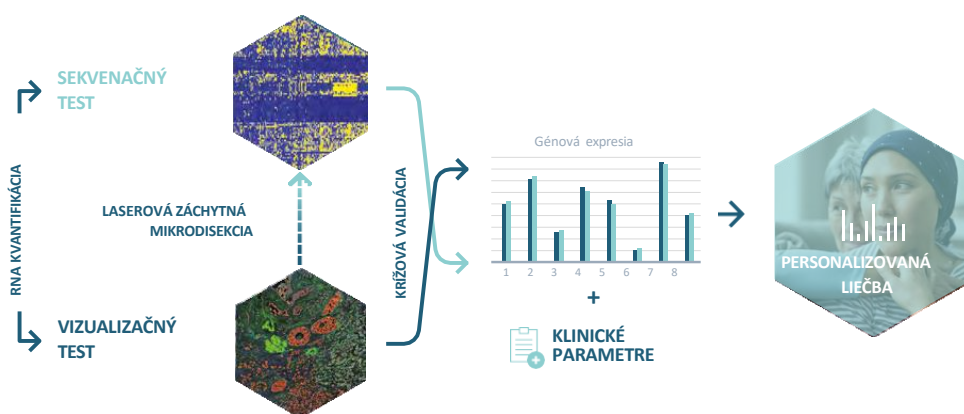


| PACIENT       | VZORKA               | OŠETRUJÚCI LEKÁR |
|---------------|----------------------|------------------|
| Meno:         | ID vzorky: MDX-PT-27 | Meno:            |
| ID:           | Dátum odberu:        | Adresa:          |
| Dátum správy: | Typ: metastatický    | Kontakt:         |

## 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:

1. **STAVE RECEPTOROV:** pre expresiu RNA estrogénového receptora, progesterónového receptora, receptora Her2 a Ki67 meranú a krížovo overovanú dvoma testami.

2. **MOLEKULÁRNOM SUBTYP:** na základe RNA expície génov nádorovej biológie.
3. **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         | +    | +   | -     | -     |
| B (mozog) | -    | -   | +     | -     |

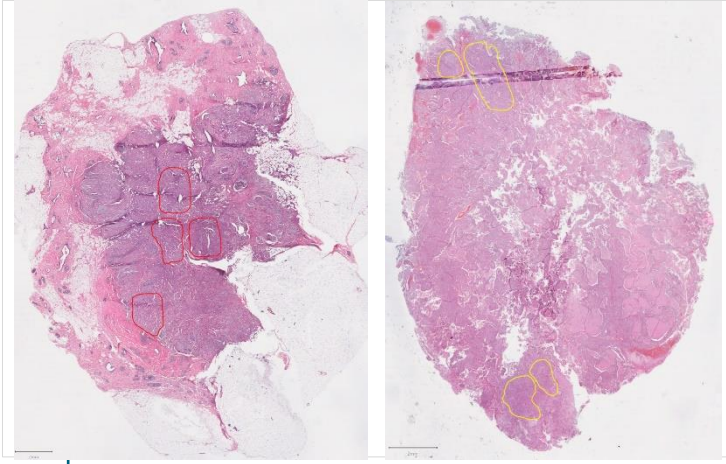
### MOLEKULÁRNÝ SUBTYP

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

### RELEVANTNÁ LIEČBA

| TERAPIA                          | KLÚČOVÉ ZISTENIA  | KLINICKÝ BENEFIT      |
|----------------------------------|---|-----------------------|
| Anti-Her2                        | Molekulárny subtyp, génová expícia, génové expresné signatúry, klinické parametre | Predpokladaný benefit |
| Trastuzumab deruxtekan (Enhertu) | Génová expícia, génové expresné signatúry, klinické parametre                     | Predpokladaný benefit |
| Sacituzumab govitekan (Trodely)  | Génová expícia  | Predpokladaný benefit |

## LASEROVÁ ZÁCHYTNÁ MIKRODISEKCIA



Na základe histologického hodnotenia a expresie biomarkerov RNA-FISH boli dve vzorky podrobené laserovej mikrodisekcii pre ďalšiu analýzu.

**Vzorka A** (červený obrys)

**Vzorka B** (žltý obrys)

## MOLEKULÁRNY SUBTYP

| Vlastný subtyp | TNBC subtyp <sup>2-4</sup> |
|----------------|----------------------------|
| 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 cieleňú 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 <sup>5</sup> , 70-génovej signatúry GENE70 <sup>6</sup> a 50-génovej signatúry rizika relapsu založenej len na subtype (ROR-S) <sup>7</sup> . 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. | Vysoká             | N/A                |

## STAV RECEPTOROV

| Vzorka    | ESR1 | PGR | ERBB2 | MKI67 |
|-----------|------|-----|-------|-------|
| A         | +    | +   | -     | -     |
| B (mozog) | -    | -   | +     | -     |

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, s výnimkou KI67. Expresia tohto markera sa však v oboch vzorkách blíži k nami preddefinovanej prahovej hodnote, ktorá je podobná 30% pozitívnej prahovej hodnote pre IHC.

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 AIMS<sup>1</sup>. Prípadný TNBC subtyp, bol klasifikovaný podľa Lehmana<sup>2-4</sup>.

## 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 <sup>8</sup> .  | Stredná (63%)      | Nízka (12%)        |
|                     | PGR                    |   | Stredná (62%)      | Nízka (5%)         |
|                     | ESR1_PGR average       | Priemerná expresia génov ESR1 a PGR. Vyššie hladiny hormonálnych receptorov sú prediktívnymi markermi pre endokrinnú liečbu.  | Stredná (63%)      | Nízka (7%)         |
|                     | 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 <sup>9</sup> .  | Stredná (52%)      | Stredná (65%)      |
| 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 cieleň na Her2 <sup>8</sup> .   | Nízka (9%)         | Vysoká (93%)       |
|                     | MUC4                   | Mucín 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 <sup>10</sup> .  | Stredná (59%)      | Nízka (25%)        |
|                     | 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 <sup>11</sup> .   | Stredná (33%)      | Nízka (14%)        |
|                     | pSTAT3-GS              | Signatúra, ktorá predpovedá fosforyláciu STAT3 a o ktorej sa zistilo, že predpovedá rezistenciu voči trastuzumabu v štúdií FinHer <sup>12</sup> .   | Stredná (56%)      | Nízka (18%)        |
|                     | Her2 amplicon_MDX      | Vlastná 43-génová signatúra MDX, ktorá sa používa na hodnotenie stavu Her2.   | Nízka (2%)         | Vysoká (80%)       |
|                     | Module7_ERBB2          | Signatúra Her2 signalizácie predpovedajúca odpoveď na viacnásobnú anti-Her2 liečbu v štúdií I-SPY2 <sup>13</sup> .  | Nízka (3%)         | Stredná (40%)      |
| Proliferácia        | AURKA                  | Gén AURKA kóduje proteín Aurora Kináza A, ktorý sa podieľa na proliferácii buniek a je nezávislým prognostickým markerom pri rakovine prsníka.  | Stredná (56%)      | Stredná (65%)      |
|                     | 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 <sup>8</sup> .   | Stredná (45%)      | Stredná (46%)      |
|                     | Module11_proliferation | Proliferačný index použitý v štúdií I-SPY2 všeobecne predpovedá patologickú kompletnú odpoveď u pacientov s pozitívou hormonálnych receptorov <sup>4</sup> .  | Stredná (47%)      | Stredná (63%)      |
|                     | Proliferation_MDX      | Vlastná 7-génová signatúra MDX používaná na hodnotenie bunkovej proliferácie.   | Stredná (38%)      | Stredná (42%)      |
| Inhibitory 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 expície predpovedá citlivosť na inhibítory CDK4/6. | Vysoká (87%)       | Vysoká (77%)       |
|                     | CDK6                   |   | Stredná (48%)      | Nízka (10%)        |
|                     | 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) <sup>14</sup> .   | Nízka (24%)        | Stredná (46%)      |
|                     | CCND3                  |   | Stredná (49%)      | Vysoká (76%)       |
|                     | CDKN2D                 |   | Nízka (31%)        | Stredná (40%)      |
| 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) <sup>15</sup> .                      | Stredná (58%)      | Vysoká (84%)       |

## 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.  | Vysoká (89%)       | Stredná (54%)      |
|                            | TOP2A  | Gén kódujúci DNA topoizomerázu IIa, enzým kritický pre transkripciu DNA, je cieľom protinádorových liekov.  | Nízka (27%)        | Nízka (25%)        |
|                            | RAD51  | Proteín DNA opravy RAD51 homológ 1 (RAD51) sa podieľa na oprave poškodenej DNA a je asociovaný s rezistenciou voči chemoterapii.  | Stredná (44%)      | Vysoká (86%)       |
|                            | ERCC1  | Proteín excíznej DNA opravy ERCC-1 (ERCC1) sa podieľa na oprave poškodenia DNA a je asociovaný s rezistenciou voči chemoterapii.  | Nízka (31%)        | Nízka (27%)        |
|                            | TYMS   | Gén TYMS kóduje enzým tymidilát syntetázu, ktorý sa podieľa na biosyntéze DNA a je cieľom antimetabolitovej chemoterapie 5-fluorouracil <sup>16</sup> .                       | Stredná (35%)      | Vysoká (72%)       |
|                            | SLC29A1  | Gén SLC29A1 kóduje proteín ENT1 (equilibrative nucleoside transporter 1), nukleozidový transportér, ktorý sa podieľa na transporte gemcitabínu a kapecitabínu <sup>17</sup> . | Vysoká (67%)       | Nízka (30%)        |
|                            | DHFR   | Dihydrofolátreduktáza je enzým kódovaný génom DHFR a podieľa sa na metabolizme folátov a raste buniek. Je cieľom antimetabolitovej chemoterapie metotrexát <sup>18</sup> .    | Vysoká (78%)       | Stredná (43%)      |
|                            | SLC19A1  | Gén SLC19A1 kóduje proteín RFC1 (reduced folate carrier 1), ktorý prenáša metotrexát do bunky <sup>18</sup> .   | Nízka (16%)        | Stredná (61%)      |
|                            | CDK12  | Proteínový produkt génu CDK12 (Cyclin Dependent Kinase 12) reguluje transkripciu, dráhy opravy DNA a bunkový cyklus <sup>19</sup> .   | Nízka (3%)         | Vysoká (73%)       |
|                            | MAPs_Mitotic_ki nases_neoadj_ch emo118   | 118-génová signatúra predpovedajúca odpoveď na neoadjuvantnú chemoterapiu pomocou liečiva taxán <sup>20</sup> .   | Nízka (20%)        | Stredná (54%)      |
|                            | MAPs_Mitotic_ki nases_neoadj_ch emo17  | 17-génová signatúra predpovedajúca odpoveď na neoadjuvantnú chemoterapiu pomocou liečiva taxán <sup>20</sup> .  | Stredná (46%)      | Stredná (52%)      |
|                            | Early_Relapse_ER.Neg   | Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca skorý relaps u pacientov s negatívnou ER (ER-) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín <sup>21</sup> .                   | Nízka (8%)         | Nízka (1%)         |
|                            | Residual_disease_ER.Neg  | Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca reziduálne ochorenie u pacientov s negatívnou ER (ER-) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín <sup>21</sup> .           | Nízka (31%)        | Vysoká (85%)       |
|                            | Pathologic_response_ER.Neg   | Génová signatúra chemosenzitivity predpovedajúca patologickú úplnú odpoveď u pacientov s negatívnou ER (ER-) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín <sup>21</sup> .      | Stredná (34%)      | Stredná (53%)      |
|                            | Early_Relapse_ER.Pos   | Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca skorý relaps u pacientov s pozitívnou ER (ER+) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín <sup>21</sup> .                   | Stredná (50%)      | Vysoká (86%)       |
|                            | Residual_disease_ER.Pos  | Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca reziduálne ochorenie u pacientov s pozitívnou ER (ER+) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín <sup>21</sup> .           | Stredná (45%)      | Nízka (5%)         |
| Pathologic_response_ER.Pos | Génová signatúra chemosenzitivity predpovedajúca patologickú úplnú odpoveď u pacientov s pozitívnou ER (ER+) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín <sup>21</sup> . | Stredná (60%)   | Stredná (34%)      |                    |

| 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 (53%)      | Nízka (30%)        |
|   | 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.  | Stredná (65%)      | Nízka (5%)         |
|   | CTLA4  | Antigén 4 asociovaný s cytotoxickými T-lymfocytmi (CTLA4) je marker imunitného kontrolného bodu a cieľ niekoľkých imunoterapeutických liekov, ako napríklad durvalumab (Imfinzi).  | Stredná (59%)      | Nízka (14%)        |
|   | Module5_TcellBcell   | Imunitné signatúry predpovedajúce odpoveď na pembrolizumab pacientov s TNBC zaradených do štúdie I-SPY2 <sup>14</sup> . Všetky signatúry, s výnimkou mastocytovej (Mast_cells), boli spojené so zvýšenou pravdepodobnosťou dosiahnutia patologickej kompletnej odpovede. | Stredná (57%)      | Nízka (3%)         |
|   | Chemokine12  |  | Vysoká (66%)       | Nízka (9%)         |
|   | STAT1  |  | Vysoká (77%)       | Nízka (5%)         |
|   | Dendritic_cells  |  | Stredná (41%)      | Nízka (3%)         |
| Mast_cells                                  | Stredná (54%)  |  | Nízka (2%)         |                    |
| DNA poškodenie a oprava                     | VCpred_TN  | Signatúra reparácie poškodenia DNA / imunity predpovedajúca odpoveď na veliparib (inhibitor PARP) a karboplatinu (štúdia I-SPY2) <sup>14</sup> .   | Stredná (61%)      | Nízka (13%)        |
| 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).  | Nízka (24%)        | Stredná (62%)      |
|   | 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 <sup>22</sup> .  | Stredná (43%)      | Stredná (55%)      |
| 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) <sup>23</sup> .              | Nízka (9%)         | Vysoká (93%)       |
|   | 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 <sup>24</sup> .        | Stredná (52%)      | Vysoká (92%)       |
|   | 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%)         | Vysoká (72%)       |
|   | 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 (31%)        | Vysoká (93%)       |
|   | 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.  | Vysoká (88%)       | Vysoká (70%)       |
|   | 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 (90%)       | Vysoká (75%)       |
|   | 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.   | Stredná (43%)      | Vysoká (89%)       |
| 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. | Vysoká (99%)   | Vysoká (94%)       |                    |



| 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 (55%)      | Nízka (1%)         |
|                    | 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.   | Vysoká (85%)       | Stredná (38%)      |
|                    | 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. | Nízka (21%)        | Vysoká (86%)       |
|                    | 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 (15%)        | Stredná (35%)      |

## INTERPRETÁCIA A ODPORÚČANIE

- Na základe našej retrospektívnej kohorty 1080 nádorov prsníka je expresia ERBB2 a ďalších signatúr súvisiacich s ERBB2 v metastatickom tkanive (vzorka B) vysoká až stredná. Primárny nádor (vzorka A) má strednú expresiu hormonálnych receptorov. To naznačuje liečbu prvej línie chemoterapiu (docetaxel alebo paklitaxel) + trastuzumab-pertuzumab, po ktorej nasleduje trastuzumab-pertuzumab a endokrinná liečba. Anti-Her2 liečbu podporuje nízka expresia markerov rezistencie na anti-Her2 vo vzorke B (MUC4, NRG1 a pSTAT3-GS).
- Možnosťou 2. línie je trastuzumab deruxtekan (Enhertu) vzhľadom na to, že je účinný u pacientov s Her2+, Her2-low a Her2 negatívnych, takže môže byť účinný v prípade primárneho nádoru (vzorka A) a aj mozgových metastáz (vzorka B). Je dôležité spomenúť, že cytotoxická zložka tohto ADC, deruxtecan, je cieleňá na TOP1, ktorý je v oboch vzorkách exprimovaný vo vysokej (vzorka A) až strednej (vzorka B) miere. Expresia cieľa ADC aj cytotoxickej zložky naznačuje, že trastuzumab deruxtekan môže byť účinný v pokročilom/metastatickom štádiu v prípade vzoriek A aj B.
- Ďalšou možnosťou 2. línie je tukatinib-kapecitabín-trastuzumab. Vzorka B má tiež vysokú expresiu TYMS, ktorý je cieľom metabolitu 5-FU kapecitabínu; vzorka B má však aj nízku expresiu SLC29A1, čo naznačuje rezistenciu na kapecitabín.
- Medzi ďalšie možnosti anti-Her2 liečby v 3. línii, u ktorých sa predpokladá účinnosť, patria trastuzumab-emtanzin (T-DM1), lapatinib-kapecitabín, neratinib-kapecitabín a margetuximab.
- Vzorka A má strednú expresiu a vzorka B vysokú expresiu TACSTD2. TACSTD2 kóduje Trop-2, ktorý je cieľom liečiva sacituzumab govitekan (Trodelvy), 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 sacituzumab govitekan. Cytotoxická zložka tohto ADC, SN-38, je cieleňá na TOP1, ktorý je v oboch vzorkách exprimovaný vo vysokej (vzorka A) až strednej (vzorka B) miere. Expresia cieľového ADC aj cytotoxickej cieľovej zložky naznačujú, že sacituzumab govitekan môže byť účinný v pokročilom/metastatickom štádiu pre obe vzorky A aj B.
- Vzorky majú vysokú expresiu viacerých cieľov ADC vo vzorkách A aj B (TPBG, F3, FOLR1), len vo vzorke A (CD276) a len vo vzorke B (ERBB3, SLC39A6, VTCN1). Tieto ADC sa v súčasnosti skúmajú v klinických štúdiách.

## 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).
- Sonnenblick, A. et al. *BMC Med* 13:177 (2015).
- Wolf, D. M. et al. *Cancer Cell* 40: 609–623.e6 (2022).
- Ma, C.X. et al. *Clin Cancer Res* 23(15): 4055–4065 (2017).
- Loi, S. et al. *PNAS* 107(22): 10208–10213 (2010).
- Foekens, J.A. et al. *Cancer Res.* 61: 1421–1425 (2001).
- Mackey, J.R. et al. *Clin Cancer Res.* 8(1): 110–116 (2002).
- Yang, V. et al. *RSC Med Chem.* 11(6): 646–664 (2020).
- Filippone, M.G. et al. *Nat Commun.* 13(1): 2642 (2022).
- Rodrigues-Ferreira, S. et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 116(47): 23691–23697 (2019).
- Hatzis, C. et al. *JAMA* 305(18):1873–81 (2011).
- Karn, T. et al. *Clin Cancer Res* 26: 1896–1904 (2020).
- Modi, S. et al. *N Engl J Med* 387: 9–20 (2022).
- Michaleas, S. et al. *ESMO Open* 7 (2022).