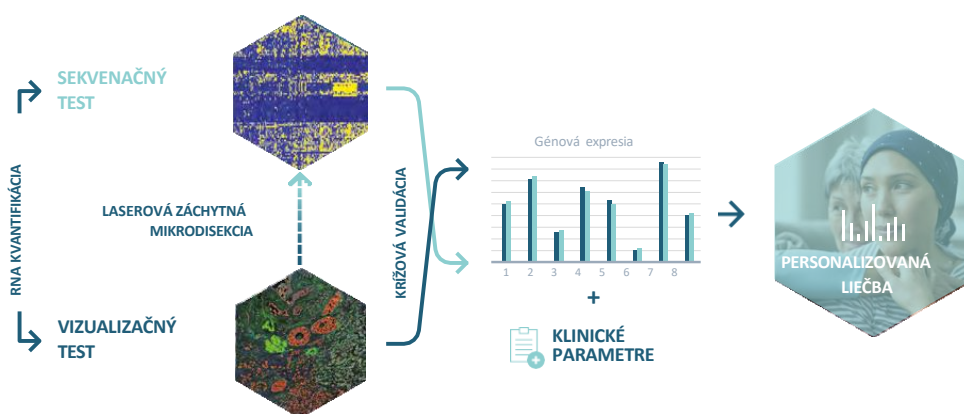


PACIENT	VZORKA	OŠETRUJÚCI LEKÁR
Meno:	ID vzorky: MDX-PT-31	Meno:
ID:	Dátum odberu:	Adresa:
Dátum správy:	Typ: metastatický	Kontakt:

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 expresiu RNA estrogénového receptora, progesterónového receptora, receptora Her2 a Ki67 meranú a krížovo overovanú dvoma testami.
- MOLEKULÁRNOM SUBTYP:** 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	-	-	- nízky (low)	+

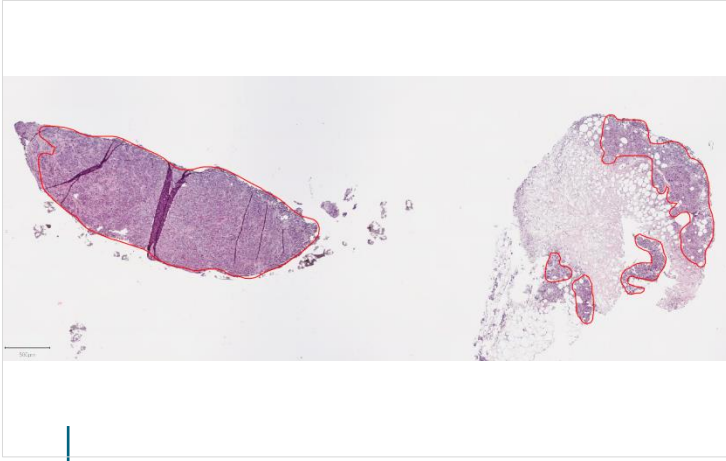
MOLEKULÁRNÝ SUBTYP

Vlastný subtyp	TNBC subtyp
Basal-like	Basal-like 1 (BL1)

RELEVANTNÁ LIEČBA

TERAPIA	KLÚČOVÉ ZISTENIA	KLINICKÝ BENEFIT
Trastuzumab deruxtekan (Enhertu)	Génová expícia, klinické parametre (IHC), molekulárny subtyp	Predpokladaný benefit
5-fluorouracil (5-FU)	Génová expícia	Predpokladaný benefit
Metotrexát	Génová expícia	Predpokladaný benefit

LASEROVÁ ZÁCHYTNÁ MIKRODISEKCIA



Na základe histologického hodnotenia a expresie biomarkerov RNA-FISH bola jedna vzorka (**Vzorka A**) podrobená laserovej mikrodisekcii pre ďalšiu analýzu.

STAV RECEPTOROV

Vzorka	ESR1	PGR	ERBB2	MKI67
A	-	-	- 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.
- Podľa **SEKVENAČNÉHO TESTU** je expresia ERBB2 (HER2) nízka (HER2-low), v dôsledku čoho môže mať táto pacientka prospech z liečby liekom trastuzumab deruxtekan (Enhertu).

MOLEKULÁRNY SUBTYP

Vlastný subtyp	TNBC subtyp ²⁻⁴
Basal-like	Basal-like 1 (BL1)

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.

INTERPRETÁCIA

- Biológia basal-like typu nádoru je v súlade s imunohistochemickým a klinickým označením.
- Subtyp Basal-like 1 (BL1) je charakteristický aktiváciou signálnych dráh bunkového cyklu a delenia buniek so zodpovedajúcim zvýšením markerov proliferácie. Pre karcinóm prsníka BL1 je tiež charakteristická zvýšená expresia markerov odpovede na poškodenie DNA. Tento podtyp dobre reaguje na neoadjuvantné chemoterapeutické režimy založené na taxánoch²⁻⁴.

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	
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	

GÉNOVÁ SIGNATÚRA

Typ liečby / Dráha	Génová signatúra	Popis	Vzorka A 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 .	Nízka (10%)	
	PGR		Nízka (0%)	
	ESR1_PGR average	Priemerná expresia génov ESR1 a PGR. Vyššie hladiny hormonálnych receptorov sú prediktívnymi markermi pre endokrinnú liečbu.	Nízka (2%)	
	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 (98%)	
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 (17%)	
	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 ¹⁰ .	Vysoká (85%)	
	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 .	Nízka (0%)	
	pSTAT3-GS	Signatúra, ktorá predpovedá fosforyláciu STAT3 a o ktorej sa zistilo, že predpovedá rezistenciu voči trastuzumabu v štúdií FinHer ¹² .	Nízka (11%)	
	Her2 amplicon_MDX	Vlastná 43-génová signatúra MDX, ktorá sa používa na hodnotenie stavu Her2.	Stredná (59%)	
	Module7_ERBB2	Signatúra Her2 signalizácie predpovedajúca odpoveď na viacnásobnú anti-Her2 liečbu v štúdií I-SPY2 ¹³ .	Stredná (43%)	
Proliferácia	AURKA	Gén AURKA kóduje proteín Aurora Kináza A, ktorý sa podieľa na proliferácii buniek a je nezávislým prognostickým markerom pri rakovine prsníka.	Vysoká (94%)	
	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 .	Vysoká (94%)	
	Module11_proliferation	Proliferačný index použitý v štúdií I-SPY2 všeobecne predpovedá patologickú kompletnú odpoveď u pacientov s pozitívou hormonálnych receptorov ⁴ .	Vysoká (99%)	
	Proliferation_MDX	Vlastná 7-génová signatúra MDX používaná na hodnotenie bunkovej proliferácie.	Vysoká (96%)	
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 abemaciklib (Verzenio); nie je však jasné, či úroveň ich expzie predpovedá citlivosť na inhibítory CDK4/6.	Vysoká (90%)	
	CDK6		Stredná (53%)	
	CCNE1		Vysoká (96%)	
	CCND3		Nízka (25%)	
	CDKN2D		Vysoká (95%)	
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 .	Vysoká (70%)	

Typ liečby / Dráha	Génová signatúra	Popis	Vzorka A percentil	
Chemoterapia	TOP1	Gén kódujúci DNA topoizomerázu I, enzým kritický pre transkripciu DNA, je cieľom protinádorových liekov.	Vysoká (88%)	
	TOP2A	Gén kódujúci DNA topoizomerázu IIa, enzým kritický pre transkripciu DNA, je cieľom protinádorových liekov.	Vysoká (99%)	
	RAD51	Proteín DNA opravy RAD51 homológ 1 (RAD51) sa podieľa na oprave poškodenej DNA a je asociovaný s rezistenciou voči chemoterapii.	Vysoká (90%)	
	ERCC1	Proteín excíznej DNA opravy ERCC-1 (ERCC1) sa podieľa na oprave poškodenia DNA a je asociovaný s rezistenciou voči chemoterapii.	Stredná (47%)	
	TYMS	Gén TYMS kóduje enzým tymidilát syntetázu, ktorý sa podieľa na biosyntéze DNA a je cieľom antimetabolitovej chemoterapie 5-fluorouracil ¹⁶ .	Vysoká (98%)	
	SLC29A1	Gén SLC29A1 kóduje proteín ENT1 (equilibrative nucleoside transporter 1), nukleozidový transportér, ktorý sa podieľa na transporte gemcitabínu a kapecitabínu ¹⁷ .	Stredná (65%)	
	DHFR	Dihydrofolátreduktáza je enzým kódovaný génom DHFR a podieľa sa na metabolizme folátov a raste buniek. Je cieľom antimetabolitovej chemoterapie metotrexát ¹⁸ .	Stredná (64%)	
	SLC19A1	Gén SLC19A1 kóduje proteín RFC1 (reduced folate carrier 1), ktorý prenáša metotrexát do bunky ¹⁸ .	Vysoká (74%)	
	CDK12	Proteínový produkt génu CDK12 (Cyclin Dependent Kinase 12) reguluje transkripciu, dráhy opravy DNA a bunkový cyklus ¹⁹ .	Stredná (48%)	
	MAPs_Mitotic_ki nases_neoadj_ch emo118	118-génová signatúra predpovedajúca odpoveď na neoadjuvantnú chemoterapiu pomocou liečiva taxán ²⁰ .	Vysoká (93%)	
	MAPs_Mitotic_ki nases_neoadj_ch emo17	17-génová signatúra predpovedajúca odpoveď na neoadjuvantnú chemoterapiu pomocou liečiva taxán ²⁰ .	Vysoká (98%)	
	Early_Relapse_ER.Neg	Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca skorý relaps u pacientov s negatívnou ER (ER-) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ .	Nízka (28%)	
	Residual_disease_ER.Neg	Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca reziduálne ochorenie u pacientov s negatívnou ER (ER-) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ .	Vysoká (83%)	
	Pathologic_response_ER.Neg	Génová signatúra chemosenzitivity predpovedajúca patologickú úplnú odpoveď u pacientov s negatívnou ER (ER-) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ .	Stredná (62%)	
	Early_Relapse_ER.Pos	Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca skorý relaps u pacientov s pozitívnou ER (ER+) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ .	Nízka (2%)	
	Residual_disease_ER.Pos	Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca reziduálne ochorenie u pacientov s pozitívnou ER (ER+) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ .	Vysoká (71%)	
Pathologic_response_ER.Pos	Génová signatúra chemosenzitivity predpovedajúca patologickú úplnú odpoveď u pacientov s pozitívnou ER (ER+) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ .	Vysoká (67%)		

Typ liečby / Dráha	Génová signatúra	Popis	Vzorka A 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.	Nízka (21%)	
	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 (45%)	
	CTLA4	Antigén 4 asociovaný s cytotoxickými T-lymfocyty (CTLA4) je marker imunitného kontrolného bodu a cieľ niekoľkých imunoterapeutických liekov, ako napríklad durvalumab (Imfinzi).	Nízka (15%)	
	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.	Stredná (40%)	
	Chemokine12		Stredná (59%)	
	STAT1		Vysoká (68%)	
	Dendritic_cells		Nízka (20%)	
	Mast_cells		Nízka (1%)	
DNA poškodenie a oprava	VCpred_TN	Signatúra reparácie poškodenia DNA / imunity predpovedajúca odpoveď na veliparib (inhibitor PARP) a karboplatinu (štúdia I-SPY2) ¹⁴ .	Nízka (21%)	
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 (4%)	
	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 štúdii GeparQuinto ²² .	Nízka (26%)	
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 (17%)	
	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 (86%)	
	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.	Vysoká (80%)	
	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.	Vysoká (82%)	
	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.	Stredná (35%)	
	F3	F3 kóduje tkanivový faktor, koagulačný faktor III, ktorý je cieľom niekoľkých konjugátov protilátok a liečiv (antibody-drug conjugates) vo fáze 1 klinických skúšok.	Nízka (1%)	
	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 (38%)	
	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.	Nízka (28%)	

Typ liečby / Dráha	Génová signatúra	Popis	Vzorka A percentil
	ROR2	Gén, ktorý kóduje proteín Receptor Tyrosine Kinase Like Orphan Receptor 2, cieľ konjugátu protilátky a liečiva (Ozurifamab Vedotin) (BA3021/CAB-ROR2-ADC), ktorý sa skúma vo fáze klinického skúšania pokročilých solídnych nádorov vrátane TNBC.	Nízka (2%)
	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.	Nízka (3%)
	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 (92%)
	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 (8%)

INTERPRETÁCIA A ODPORÚČANIE

- Keďže vzorka je klasifikovaná ako ERBB2-low (nízka expresia), pacientka môže mať prospech z konjugátu protilátky a liečiva (ADC) trastuzumab deruxtekan (Enhertu), ktorý je schválený pre pacientov s metastatickým karcinómom prsníka s Her2-low. Cytotoxická zložka tohto ADC, deruxtekan, je cieleňá na TOP1 (88. percentil). Vysoké hladiny antigénu aj cieľa cytotoxickej zložky naznačujú, že trastuzumab deruxtekan môže byť účinný v pokročilom/metastatickom štádiu. Je však dôležité poznamenať, že vysoká expresia MUC4 (85. percentil) môže naznačovať rezistenciu na trastuzumab a ADC Enhertu.
- **Poznámka:** Keďže pacientka absolvovala liečbu pomocou Trodelvy, je dôležité poznamenať, že poradie ADC a ich účinnosť pri postupnom podávaní sú neisté. Nedávne dôkazy prezentované na sympóziu o rakovine prsníka v San Antoniu (SABCS) naznačujú, že ADC Trodelvy a Enhertu môžu pri sekvenčnom podávaní spôsobiť vzájomnú rezistenciu, ktorá môže byť spôsobená mutáciami v géne TOP1 (<http://www.sabcs.org/FullProgram> : abstrakty zahrnuté v sekcii PS08 Antibody Drug Conjugates: Where are We Headed?)
- Vzorka vykazovala veľmi vysoké hladiny TYMS (98. percentil) v porovnaní so 181 vzorkami karcinómu prsníka TNBC, čo môže predpovedať odpoveď na 5-fluoruracil (5-FU) a chemoterapiu, ktorá sa metabolizuje na 5-FU (napr. kapecitabín). Potenciálny prínos tejto liečby ďalej podporujú stredné hladiny nukleozidových transportérov, ako je SLC29A1.
- Stredná expresia DHFR (64. percentil) a vysoká expresia SLC19A1 (74. percentil) môžu naznačovať odpoveď na metotrexát.
- Vzorka mala vysoké skóre pre génové signatúry predpovedajúce odpoveď na chemoterapiu založenú na taxánoch a antracyklínoch (napr. MAPs_Mitotic_kinases_neoadj_chemo118 a MAPs_Mitotic_kinases_neoadj_chemo17). Subtyp BL1 má zároveň najlepšiu odpoveď na neoadjuvantnú chemoterapiu na báze taxánov. Opätovné podanie taxánov a antracyklínov môže byť prospešné vzhľadom na predchádzajúcu expozíciu taxánom a antracyklínom. Alternatívne môžu byť génové signatúry pre taxány relevantné pre citlivosť na iné inhibítory mikrotubulov, ako sú eribulín a vinorelbín, ktoré je možné podať po progresii v metastatickom štádiu.
- Vzorka mala vysokú hladinu ERBB3 (82. percentil), na ktorý je cieleňý ADC patritumab deruxtekan, skúmaný pri TNBC. Cytotoxická zložka tohto ADC, deruxtekan, je cieleňá na TOP1 (88. percentil). Vysoké hladiny cieľa ADC a cytotoxickej zložky naznačujú, že patritumab deruxtekan môže byť účinný, ak by bola pacientka zaradená do klinických štúdií s použitím tohto ADC. Vzorka obsahuje aj vysokú expresiu ADC cieľa NECTIN4 (80. percentil) a VTCN1 (92. percentil) zaradených v klinických skúškach.
- Vzorka mala vysokú expresiu TACSTD2 (Trop-2) (86. percentil), čo naznačuje, že pacientka môže mať prospech z konjugátu protilátky a liečiva (ADC) sacituzumab govitekan (Trodelvy). Vysoké hladiny TOP1 (88. percentil) a cieľa SN-38, cytotoxickej zložky Trodelvy, môžu tiež predpovedať prínos tejto liečby. Pacientka však už dostala 8 cyklov tejto liečby, čo je mierne nad mediánom 7.0 cyklov sledovaných v kľúčovej štúdií ASCENT fázy 3 pre Trodelvy.

REFERENCIE

1. Gendoo, D.M.A. et al. *Bioinformatics* 32(7): 1097–1099 (2016). 2. Lehmann, B. D. et al. *J Clin Invest* 121: 2750–2767 (2011). 3. Lehmann, B. D. et al. *PLoS One* 11: e0157368 (2016). 4. Bareche, Y. et al. *Ann Oncol* 29: 895–902 (2018). 5. Paik, S. et al. *N Engl J Med* 351(27): 2817–2826 (2004). 6. van't Veer, L.J. et al. *Nature* 415(6871): 530–536 (2002). 7. Parker, J.S. et al. *J Clin Oncol* 27(8): 1160–1167 (2009). 8. Cardoso, F. et al. *Ann Oncol* 30(8): 1194–1220 (2019). 9. Guerrero-Zotano, A.L. et al. *Clin Cancer Res* 24(11): 2517–2529 (2018). 10. Mercogliano, M.F. et al. *Clin Cancer Res* 23(3): 636–648 (2017). 11. 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).