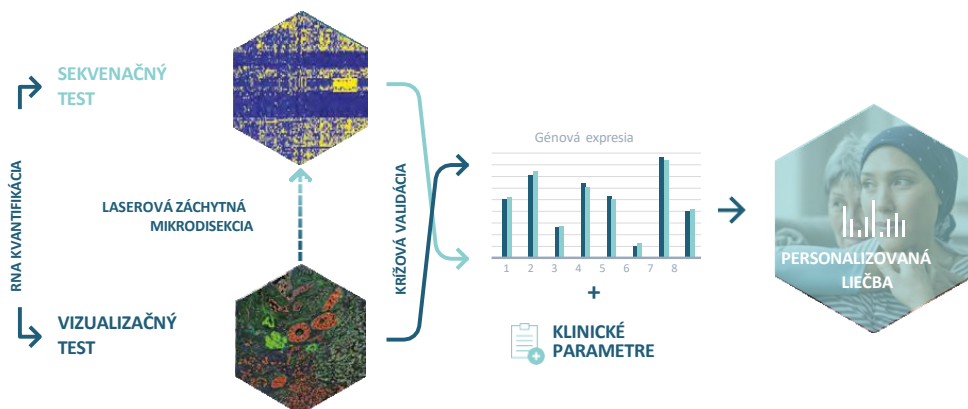


PACIENT	VZORKA	OŠETRUJÚCI LEKÁR
Meno:	ID vzorky: MDX-PT-32	Meno:
ID:	Dátum odberu:	Adresa:
Dátum správy:	Typ:	Kontakt:

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 1 082 nádorov prsníka.



TEST POSKYTUJE INFORMÁCIE O:

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

VYSVETLIVKY K INTERPRETÁCII

V nasledujúcom reporte je každému génu/génovej signatúre priradené percentilové skóre, ktoré hodnotí úroveň expície v kontexte pacientov zaradených do našej retrospektívnej kohorty. Pre štyri hlavné biomarkery rakoviny prsníka, estrogénový receptor (ESR1), progesterónový receptor (PGR), receptor Her2 (ERBB2) a Ki67 (MKI67), sú tieto percentilové hodnotenia v kontexte všetkých 1 013 zaradených pacientov. V prípade všetkých ostatných génov/génových signatúr sú percentilové poradia v kontexte ostatných pacientov patriacich do toho istého MOLEKULÁRNEHO SUBTYPU. Napríklad pre pacientov klasifikovaných ako luminálny A dostanú gény a génová signatúra percentilové skóre v porovnaní so všetkými vzorkami luminálneho A v našej retrospektívnej validácii. Percentilové skóre nemusí nevyhnutne znamenať danú úroveň citlivosti alebo rezistencie na liečbu.

Percentil vzorky
Nízky (1-33%)
Stredný (<33-66%)
Vysoký (<66-100%)

Skupiny percentilov a rozsahy

Subtyp	# pacientov
Luminálny A	432
Luminálny B	313
Her2+	87
Basal-like	181
Všetci pacienti	1 013

Počet pacientov v každom molekulárnom subtype a celkovej retrospektívnej kohorte, ktoré sa používajú na určenie percentilového poradia

ZHRNUTIE VÝSLEDKOV

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

STAV RECEPTOROV

Vzorka	ESR1	PGR	ERBB2	MKI67
A	-	-	- nízky (low)	+

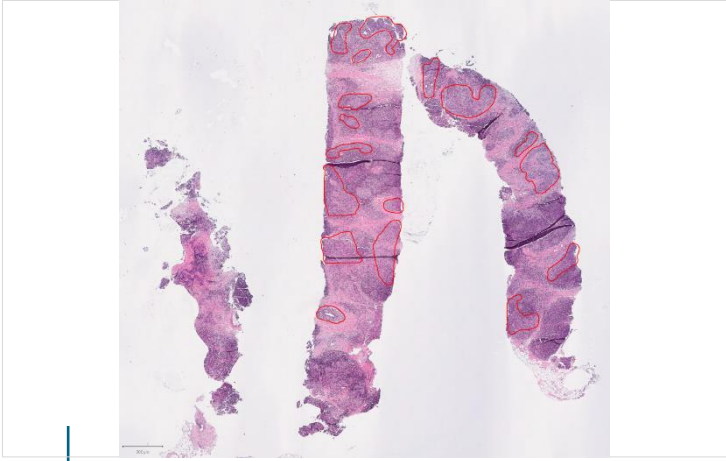
MOLEKULÁRNY SUBTYP

Vlastný subtyp	TNBC subtyp
Her2+	Luminálny androgénový receptor (LAR)

RELEVANTNÁ LIEČBA

TERAPIA	KLÚČOVÉ ZISTENIA	KLINICKÝ BENEFIT
Atezolizumab, Pembrolizumab, Durvalumab	Génová expresia, génové expresné signatúry	Predpokladaný benefit
Veliparib a karboplatina	Génová expresná signatúra	Predpokladaný benefit
Trastuzumab deruxtekan (Enhertu)	Génová expresia, molekulárny subtyp	Predpokladaný benefit
Sacituzumab govitekan (Trodelvy)	Génová expresia	Predpokladaný benefit
Metotrexát	Génová expresia	Predpokladaný benefit
5-fluorouracil (5-FU)	Génová expresia	Predpokladaný benefit
Kapecitabín	Génová expresná signatúra	Neistý benefit
Antracyklín/taxán	Génová expresná signatúra	Žiadny 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.
- Expresia ERBB2 (HER2) vo vzorke je 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
Her2+	Luminálny androgénový receptor (LAR)

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

- Vnútorná klasifikácia subtypu ako Her2+ naznačuje inú biológiu nádoru ako jeho klinické označenie TNBC. Približne 80 - 85 % vzoriek TNBC má vnútorný subtyp klasifikovaný ako basal-like, pričom zvyšných 15 - 20 % je prevažne klasifikovaných ako Her2+, po nich nasleduje Normal-like subtyp, Luminálny B subtyp a nakoniec Luminálny A subtyp.
- 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 cieľnú liečbu proti Her2.
- Luminálny androgénový receptor (LAR) subtyp je charakterizovaný signálnymi dráhami androgénového receptora/estrogénu a obohatením o mutácie PIK3CA. Tento subtyp zle reaguje na chemoterapiu na báze antracyklínov/taxánov²⁻⁴.
- LAR môže dobre reagovať na liečbu cieľnú na dráhy PI3K/mTOR a androgénny receptor.

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 (4%)	
	PGR		Nízka (1%)	
	ESR1_PGR average	Priemerná expresia génov ESR1 a PGR. Vyššie hladiny hormonálnych receptorov sú prediktívnymi markermi pre endokrinnú liečbu.	Nízka (1%)	
	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 (97%)	
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 .	Vysoká (76%)	
	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 .	Nízka (23%)	
	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 (2%)	
	pSTAT3-GS	Signatúra, ktorá predpovedá fosforyláciu STAT3 a o ktorej sa zistilo, že predpovedá rezistenciu voči trastuzumabu v štúdií FinHer ¹² .	Stredná (51%)	
	Her2 amplicon_MDX	Vlastná 43-génová signatúra MDX, ktorá sa používa na hodnotenie stavu Her2.	Nízka (1%)	
	Module7_ERBB2	Signatúra Her2 signalizácie predpovedajúca odpoveď na viacnásobnú anti-Her2 liečbu v štúdií I-SPY2 ¹³ .	Nízka (4%)	
Proliferácia	AURKA	Gén AURKA kóduje proteín Aurora Kináza A, ktorý sa podieľa na proliferácii buniek a je nezávislým prognostickým markerom pri rakovine prsníka.	Vysoká (78%)	
	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 (98%)	
	Module11_proliferation	Proliferačný index použitý v štúdií I-SPY2 všeobecne predpovedá patologickú kompletnú odpoveď u pacientov s pozitívou hormonálnych receptorov ⁴ .	Vysoká (93%)	
	Proliferation_MDX	Vlastná 7-génová signatúra MDX používaná na hodnotenie bunkovej proliferácie a krížovú validáciu MKI67.	Vysoká (97%)	
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 expzie predpovedá citlivosť na inhibítory CDK4/6.	Vysoká (70%)	
	CDK6		Nízka (13%)	
	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 .	Vysoká (95%)	
	CCND3		Vysoká (88%)	
	CDKN2D		Stredná (64%)	
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 (28%)	

GÉNOVÁ SIGNATÚRA

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 (96%)	
	TOP2A	Gén kódujúci DNA topoizomerázu IIa, enzým kritický pre transkripciu DNA, je cieľom protinádorových liekov.	Vysoká (77%)	
	RAD51	Proteín DNA opravy RAD51 homológ 1 (RAD51) sa podieľa na oprave poškodenej DNA a je asociovaný s rezistenciou voči chemoterapii.	Vysoká (85%)	
	ERCC1	Proteín excíznej DNA opravy ERCC-1 (ERCC1) sa podieľa na oprave poškodenia DNA a je asociovaný s rezistenciou voči chemoterapii.	Vysoká (96%)	
	TYMS	Gén TYMS kóduje enzým tymidilát syntetázu, ktorý sa podieľa na biosyntéze DNA a je cieľom antimetabolitovej chemoterapie 5-fluorouracil ¹⁶ .	Vysoká (86%)	
	SLC29A1	Gén SLC29A1 kóduje proteín ENT1 (equilibrative nucleoside transporter 1), nukleozidový transportér, ktorý sa podieľa na transporte gemcitabínu a kapecitabínu ¹⁷ .	Nízka (28%)	
	DHFR	Dihydrofolátreduktáza je enzým kódovaný génom DHFR a podieľa sa na metabolizme folátov a raste buniek. Je cieľom antimetabolitovej chemoterapie metotrexát ¹⁸ .	Vysoká (94%)	
	SLC19A1	Gén SLC19A1 kóduje proteín RFC1 (reduced folate carrier 1), ktorý prenáša metotrexát do bunky ¹⁸ .	Vysoká (73%)	
	CDK12	Proteínový produkt génu CDK12 (Cyclin Dependent Kinase 12) reguluje transkripciu, dráhy opravy DNA a bunkový cyklus ¹⁹ .	Nízka (13%)	
	MAPs_Mitotic_ki nases_neoadj_ch emo118	118-génová signatúra predpovedajúca odpoveď na neoadjuvantnú chemoterapiu pomocou liečiva taxán ²⁰ .	Vysoká (95%)	
	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 .	Vysoká (100%)	
	Residual_disease_ER.Neg	Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca reziduálne ochorenie u pacientov s negatívnou ER (ER-) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ .	Vysoká (70%)	
	Pathologic_response_ER.Neg	Génová signatúra chemosenzitivity predpovedajúca patologickú úplnú odpoveď u pacientov s negatívnou ER (ER-) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ .	Vysoká (81%)	
	Early_Relapse_ER.Pos	Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca skorý relaps u pacientov s pozitívnou ER (ER+) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ .	Nízka (10%)	
	Residual_disease_ER.Pos	Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca reziduálne ochorenie u pacientov s pozitívnou ER (ER+) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ .	Stredná (52%)	
Pathologic_response_ER.Pos	Génová signatúra chemosenzitivity predpovedajúca patologickú úplnú odpoveď u pacientov s pozitívnou ER (ER+) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ .	Vysoká (93%)		

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.	Vysoká (75%)	
	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 (54%)	
	CTLA4	Antigén 4 asociovaný s cytotoxickými T-lymfocytmi (CTLA4) je marker imunitného kontrolného bodu a cieľ niekoľkých imunoterapeutických liekov, ako napríklad durvalumab (Imfinzi).	Stredná (55%)	
	Module5_TcellBcell	Imunitné signatúry predpovedajúce odpoveď na pembrolizumab pacientov s TNBC zaradených do štúdie I-SPY2 ¹³ . Všetky signatúry, s výnimkou mastocytovej (Mast_cells), boli spojené so zvýšenou pravdepodobnosťou dosiahnutia patologickej kompletnej odpovede.	Vysoká (72%)	
	Chemokine12		Vysoká (67%)	
	STAT1		Stredná (65%)	
	Dendritic_cells		Stredná (57%)	
	Mast_cells		Stredná (60%)	
DNA poškodenie a oprava	VCpred_TN	Signatúra reparácie poškodenia DNA / imunity predpovedajúca odpoveď na veliparib (inhibitor PARP) a karboplatinu (štúdia I-SPY2) ¹³ .	Vysoká (81%)	
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 (35%)	
	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 (11%)	
Ciele konjugátov protilátky a liečiva (ADC)	ERBB2	Gén ERBB2 kóduje proteínový receptor Her2, ktorý je cieľom klasickej anti-Her2 liečby. Nízke a ultranízke hladiny Her2 môžu byť vhodné na liečbu konjugátom protilátky a liečiva (antibody-drug conjugate) trastuzumab deruxtekan (Enhertu) ²³ .	Vysoká (76%)	
	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 .	Stredná (52%)	
	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.	Stredná (46%)	
	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 (84%)	
	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 (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.	Nízka (6%)	
	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 (65%)	
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 (18%)		

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 (4%)
	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 (27%)
	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 (12%)
	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 (10%)

INTERPRETÁCIA A ODPORÚČANIE

- Vysoká až stredná expresia imunitných markerov, ako sú PDCD1 (PD-1), Module5_TcellBcell, Chemokine12, naznačuje citlivosť na inhibítory imunitných kontrolných bodov (napr. pembrolizumab), podávané buď v neoadjuvantnom/adjuvantnom, alebo v pokročilom/metastatickom štádiu.
- Štúdia I-SPY2 ukázala, že vysoké skóre signatúry VCpred_TN, ktorá odráža nedostatočnú opravu poškodenia DNA a aktiváciu imunitného systému, predpovedá odpoveď na veliparib a karboplatinu. Toto zistenie bolo ďalej potvrdené v štúdií BrighTNess.
- 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 (96. percentil). Vysoké hladiny antigénu aj cieľa cytotoxickej zložky naznačujú, že trastuzumab deruxtekan môže byť účinný v pokročilom/metastatickom štádiu. Odpoveď na liečbu pomocou Enhertu podporuje aj molekulárny subtyp Her2 a TNBC subtyp luminálny androgénový receptor (LAR).
- Vzorka má strednú expresiu TACSTD2. TACSTD2 kóduje Trop-2, ktorý je cieľom liečiva sacituzumab govitekan (Trodelvy), ADC schváleného na liečbu metastatického TNBC. V analýze biomarkerov fázy III pivotnej štúdie 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 exprimovaný vo vysokej miere. Expresia cieľa ADC aj cieľa cytotoxickej zložky naznačuje, že sacituzumab govitekan môže byť účinný v pokročilom/metastatickom štádiu.
- Napriek tomu, že vzorka má vysokú expresiu signatúr odpovede na chemoterapiu antracyklínmi/taxánmi (MAPs_Mitotic_kinases_neoadj_chemo17, MAPs_Mitotic_kinases_neoadj_chemo118 a Pathologic_response_ER.Neg), je tu vysoká expresia signatúr rezistencie ako Early_Relapse_ER.Neg a Residual_disease_ER.Neg). Okrem toho, subtyp LAR TNBC vo všeobecnosti nereaguje tak dobre na chemoterapiu antracyklínmi/taxánmi, čo naznačuje rezistenciu.
- Vysoká expresia DHFR (94. percentil) a vysoká expresia SLC19A1 (73. percentil) môžu naznačovať odpoveď na metotrexát.
- Vzorka vykazovala vysokú expresiu TYMS (86. percentil), ktorá môže predpovedať odpoveď na 5-fluoruracil (5-FU) a chemoterapiu, ktorá sa metabolizuje na 5-FU (napr. kapecitabín), avšak vzorka má aj nízku expresiu SLC29A1, čo naznačuje rezistenciu na kapecitabín.
- Vzorka mala vysokú hladinu ERBB3 (84. percentil), ktorý je cieľom liečiva patritumab deruxtekan, ADC, ktoré sa skúma pri Her2-pozitívnom karcinóme prsníka. Cytotoxická zložka tohto ADC, deruxtekan, je cieleňá na TOP1 (96. percentil). Vysoké hladiny cieľov ADC a cieľov cytotoxických zložiek naznačujú, že patritumab deruxtekan môže byť účinný, ak by bola pacientka zaradená do klinických štúdií s použitím tohto ADC. Vzorka obsahuje aj vysokú expresiu cieľa ADC FOLR1 (70. percentil), ktorý je tiež predmetom klinických skúšok.

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).