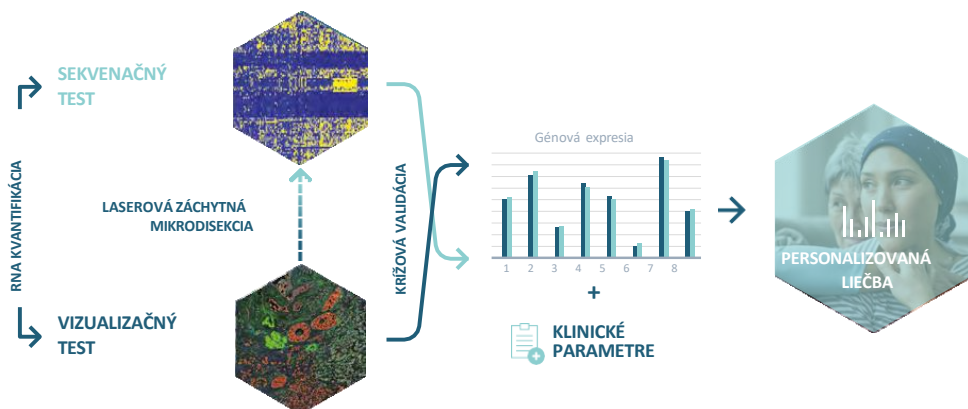


PACIENT	VZORKA	OŠETRUJÚCI LEKÁR
Meno:	ID vzorky: MDX-PT-61	Meno:
ID:	Dátum odberu:	Adresa:
Dátum správy:	Typ: neoadjuvantný	Kontakt:

## 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 UVEDENÉ ZHRNUTIE A ĎALŠIE PODROBNOSTI SÚ UVEDENÉ NA NASLEDUJÚCICH STRANÁCH.

### STAV RECEPTOROV

Vzorka	ESR1	PGR	ERBB2	MKI67
A	+	-	+	-

### MOLEKULÁRNY SUBTYP

Vlastný subtyp	TNBC subtyp
Luminálny B	-

### RELEVANTNÁ LIEČBA

TERAPIA	KLÚČOVÉ ZISTENIA	KLINICKÝ BENEFIT
Anti-Her2	Génová expresia, génové expresné signatúry, klinické parametre	Predpokladaný benefit
Endokrinná terapia	Molekulárny subtyp, génová expresia, génová expresná signatúra, klinické parametre	Predpokladaný benefit
Trastuzumab emtanzín (T-DM1)	Molekulárny subtyp, génová expresia, génová expresná signatúra	Predpokladaný benefit
Trastuzumab deruxtekan (Enhertu)	Génová expresia	Predpokladaný benefit
Gemcitabín a kapecitabín	Génová expresia	Predpokladaný benefit
Sacituzumab govitekan (Trodelvy)	Génová expresia	Predpokladaný benefit (off-label, klinické skúšania)
CDK 4/6 inhibítory	Molekulárny subtyp	Predpokladaný benefit (off-label, klinické skúšania)
ADC v klinických skúškach	Génová expresia	Predpokladaný benefit (off-label, klinické skúšania)
Chemoterapia antracyklínmi/taxánmi	Génová expresia, génové expresné signatúry	Neistý benefit

## LASEROVÁ ZÁCHYTNÁ MIKRODISEKCIA



Kvôli nedostatočnému množstvu tkaniva v bločku nebola vzorka podrobená laserovej mikrodisekcii. Na sekvenačnú analýzu bol miesto toho použitý celý mikrotómový rez.

## STAV RECEPTOROV

Vzorka	ESR1	PGR	ERBB2	MKI67
A	+	-	+	-

Stav receptorov bol určený použitím **SEKVENAČNÉHO TESTU**: pre túto vzorku nebolo možné vykonať vizualizačný test pomocou RNA-FISH.

### INTERPRETÁCIA

- Výsledky z RNA-SEQ sú v súlade s imunohistochemickými nálezmi.

## MOLEKULÁRNY SUBTYP

Vlastný subtyp	TNBC subtyp <sup>2-4</sup>
Luminálny B	-

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>.

## INTERPRETÁCIA

- Biológia luminálneho B 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.

## 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 <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.	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 predikčný pre endokrinnú liečbu a nízky alebo negatívny ER/PR sa spája so zlou prognózou <sup>8</sup> .	Stredný (54)	
	PGR		Stredný (34)	
	ESR1_PGR average	Priemerná expresia génov ESR1 a PGR. Vyššie hladiny hormonálnych receptorov sú predikčnými markermi pre endokrinnú liečbu.	Stredný (36)	
	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> .	Nízky (11)	
Her2	ERBB2	Gén ERBB2 kóduje Her2, receptorovú tyrozínkinázu, ktorá sa podieľa na raste/proliferácii buniek a je prognostickým markerom a predikčným ukazovateľom odpovede na terapiu cieleňú na Her2 <sup>8</sup> .	Vysoký (94)	
	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> .	Stredný (66)	
	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> .	Vysoký (72)	
	pSTAT3-GS	Signatúra, ktorá predpovedá fosforyláciu STAT3 a o ktorej sa zistilo, že predpovedá rezistenciu voči trastuzumabu v štúdií FinHer <sup>12</sup> .	Vysoký (90)	
	Her2 amplicon_MDX	Vlastná 43-génová signatúra MDX, ktorá sa používa na hodnotenie stavu Her2.	Vysoký (91)	
	Module7_ERBB2	Signatúra Her2 signalizácie predpovedajúca odpoveď na viacnásobnú anti-Her2 liečbu v štúdií I-SPY2 <sup>13</sup> .	Vysoký (94)	
	T-DM1_pred	Predikčná signatúra trastuzumab emtanzín (T-DM1) je klasifikátor určený len na výskumné účely, ktorý kombinuje 19 génov/génových signatúr zapojených do mechanizmu účinku T-DM1 a preukázal, že predpovedá odpoveď v ramene T-DM1 štúdie I-SPY2 ( <a href="https://doi.org/10.1101/2023.12.05.23299341">https://doi.org/10.1101/2023.12.05.23299341</a> ).	Stredný (45)	
Proliferácia	AURKA	Gén AURKA kóduje proteín Aurora Kináza A, ktorý sa podieľa na proliferácii buniek a je nezávislým prognostickým markerom pri rakovine prsníka.	Nízky (2)	
	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> .	Stredný (34)	
	Module11_proliferation	Proliferačný index použitý v štúdií I-SPY2 všeobecne predpovedá patologickú kompletnú odpoveď u pacientov s pozitívou hormonálnych receptorov <sup>4</sup> .	Nízky (15)	
	Proliferation_MDX	Vlastná 7-génová signatúra MDX používaná na hodnotenie bunkovej proliferácie a krížovú validáciu MKI67.	Nízky (7)	
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 expície predpovedá citlivosť na inhibítory CDK4/6.	Nízky (13)	
	CDK6		Stredný (63)	
	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> .	Stredný (49)	
	CCND3		Vysoký (75)	
	CDKN2D		Nízky (18)	
PIK3CA mutácie	PIK3CA-GS	Génová signatúra, ktorá predpovedá mutácie v géne PIK3CA a následne aj odpoveď na liečbu inhibítormi 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> .	Vysoký (70)	

## 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.	<b>Stredný (63)</b>	
	TOP2A	Gén kódujúci DNA topoizomerázu IIa, enzým kritický pre transkripciu DNA, je cieľom protinádorových liekov.	<b>Nízky (8)</b>	
	RAD51	Proteín DNA opravy RAD51 homológ 1 (RAD51) sa podieľa na oprave poškodenej DNA a je asociovaný s rezistenciou voči chemoterapii.	<b>Nízky (19)</b>	
	ERCC1	Proteín excíznej DNA opravy ERCC-1 (ERCC1) sa podieľa na oprave poškodenia DNA a je asociovaný s rezistenciou voči chemoterapii.	<b>Nízky (26)</b>	
	TYMS	Gén TYMS kóduje enzým tymidilát syntetázu, ktorý sa podieľa na biosyntéze DNA a je cieľom antimetabolitovej chemoterapie 5-fluorouracil <sup>16</sup> .	<b>Nízky (0)</b>	
	SLC29A1	Gén SLC29A1 kóduje proteín ENT1 (equilibrative nucleoside transporter 1), nukleozidový transportér, ktorý sa podieľa na transporte gemcitabínu a kapecitabínu <sup>17</sup> .	<b>Vysoký (86)</b>	
	DHFR	Dihydrofolátreduktáza je enzým kódovaný génom DHFR a podieľa sa na metabolizme folátov a raste buniek. Je cieľom antimetabolitovej chemoterapie metotrexát <sup>18</sup> .	<b>Nízky (11)</b>	
	SLC19A1	Gén SLC19A1 kóduje proteín RFC1 (reduced folate carrier 1), ktorý prenáša metotrexát do bunky <sup>18</sup> .	<b>Nízky (12)</b>	
	CDK12	Proteínový produkt génu CDK12 (Cyclin Dependent Kinase 12) reguluje transkripciu, dráhy opravy DNA a bunkový cyklus <sup>19</sup> .	<b>Vysoký (95)</b>	
	MAPs_Mitotic_ki nases_neoadj_ch emo118	118-génová signatúra predpovedajúca odpoveď na neoadjuvantnú chemoterapiu pomocou liečiva taxán <sup>20</sup> .	<b>Stredný (52)</b>	
	MAPs_Mitotic_ki nases_neoadj_ch emo17	17-génová signatúra predpovedajúca odpoveď na neoadjuvantnú chemoterapiu pomocou liečiva taxán <sup>20</sup> .	<b>Nízky (14)</b>	
	Early_Relapse_ER.Neg	Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca skorý relaps u pacientov s negatívnou ER (ER-) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín <sup>21</sup> .	<b>Stredný (45)</b>	
	Residual_disease_ER.Neg	Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca reziduálne ochorenie u pacientov s negatívnou ER (ER-) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín <sup>21</sup> .	<b>Vysoký (91)</b>	
	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> .	<b>Vysoký (82)</b>	
	Early_Relapse_ER.Pos	Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca skorý relaps u pacientov s pozitívnou ER (ER+) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín <sup>21</sup> .	<b>Vysoký (85)</b>	
	Residual_disease_ER.Pos	Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca reziduálne ochorenie u pacientov s pozitívnou ER (ER+) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín <sup>21</sup> .	<b>Nízky (7)</b>	
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> .	<b>Stredný (58)</b>		

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.	Vysoký (84)
	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.	Stredný (64)
	CTLA4	Antigén 4 asociovaný s cytotoxickými T-lymfocytmi (CTLA4) je marker imunitného kontrolného bodu a cieľ niekoľkých imunoterapeutických liekov, ako napríklad durvalumab (Imfinzi).	Vysoký (85)
	Module5_TcellBcell	Imunitné signatúry predpovedajúce odpoveď na pembrolizumab pacientov s TNBC zaradených do štúdie I-SPY2 <sup>13</sup> . Všetky signatúry, s výnimkou mastocytov (Mast_cells), boli spojené so zvýšenou pravdepodobnosťou dosiahnutia patologickej kompletnej odpovede.	Vysoký (82)
	Chemokine12		Stredný (61)
	STAT1		Stredný (56)
	Dendritic_cells		Vysoký (70)
	Mast_cells		Vysoký (77)
VCpred_TN	Signatúra reparácie poškodenia DNA / imunity predpovedajúca odpoveď na veliparib (inhibitor PARP) a karboplatinu (štúdia I-SPY2) <sup>13</sup> .		Vysoký (72)
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).	Nízky (23)
	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 <sup>22</sup> .	Stredný (61)
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> .	Vysoký (94)
	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> .	Vysoký (83)
	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.	Vysoký (84)
	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.	Stredný (48)
	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.	Stredný (55)
	F3	F3 kóduje tkanivový faktor, koagulačný faktor III, ktorý je cieľom niekoľkých konjugátov protilátok a liečiv (antibody-drug conjugates) vo fáze 1 klinických skúšok.	Vysoký (84)
	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.	Stredný (61)
	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.	Stredný (40)



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 (Ozurifitamab Vedotin) (BA3021/CAB-ROR2-ADC), ktorý sa skúma vo fáze klinického skúšania pokročilých solídnych nádorov vrátane TNBC.	Vysoký (86)
	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.	Stredný (65)
	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.	Stredný (36)
	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.	Stredný (40)

## INTERPRETÁCIA A ODPORÚČANIE

- Vysoké hladiny ERBB2 a skóre Her2 signatúr (Her2 amplicon\_MDX a Module7\_ERBB2) naznačujú, že terapie súvisiace s Her2, ako sú trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab deruxtekan, trastuzumab emtanzín, tucatinib, lapatinib, margetuximab a neratinib, môžu byť prospešné. Treba však poznamenať, že vzorka má vysokú expresiu markerov rezistencie NRG1 a pSTAT3-GS a strednú expresiu estrogénových/luminálnych markerov.
- Zaradenie do subtypu luminálny B, pozitívna expresia ESR1, nízka expresia E2F4\_score a klinické parametre (IHC) naznačujú, že endokrinná liečba, ako je tamoxifén a inhibítory aromatázy, môže byť prospešná.
- Stredne vysoké skóre signatúry T-DM1 naznačuje, že pacientka bude mať prospech z konjugátu protilátky s liečivom trastuzumab emtanzín (T-DM1). To je v súlade s vysokou hodnotou ERBB2, luminálnym subtypom B a predpokladanou odpoveďou na iné anti-HER2 liečby.
- Vzorka má stredné hladiny TOP1, ktorý je cieľom cytotoxickej zložky konjugátu protilátky a liečiva (ADC) trastuzumabu deruxtekanu (Enhertu). Vysoké/stredné hladiny cieľov antigénu aj cytotoxickej zložky naznačujú, že trastuzumab deruxtekan môže byť účinný v pokročilom/metastatickom štádiu.
- Úrovne expisie nukleozidových transportérov, ako je SLC29A1, sú spojené s citlivosťou na gemcitabín a kapecitabín, pričom vysoké hladiny predpovedajú citlivosť.
- Vysoké hladiny TACSTD2 predpovedajú citlivosť na ADC cieleň na Trop-2, sacituzumab govitekan. Stredné hladiny TOP1, ktorý je cieľom cytotoxickej zložky SN-38 sacituzumabu govitekanu, podporujú očakávaný prínos. Keďže sacituzumab govitekan (Trodelvy) nie je schválený pre HER2+ karcinóm prsníka a považuje sa za off-label, odporúča sa preskúmať možnosť zaradenia do klinických štúdií (napr. štúdia fázy 2 SATEEN: NCT06100874).
- V prieskumnej analýze biomarkerov RNA-seq v štúdiu monarchHER (NCT02675231) boli luminálne subtypy asociované s dlhším prežívaním bez progresie (PFS) ako neluminálne subtypy po podávaní abemaciclibu v kombinácii s fulvestrantom a trastuzumabom25. Podobne primárna analýza štúdie PATRICIA (NCT02448420) ukázala, že kombinácia palbociclibu, trastuzumabu a endokrinnéj liečby preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS u pacientok s predtým liečeným karcinómom prsníka subtypu luminálny A alebo B podľa PAM50, ktoré sú HER2+, v porovnaní s liečbou podľa výberu lekára (pozri abstrakt 1008 z ASCO2024). Vzhľadom na klasifikáciu ako luminálny B sa odporúča preskúmať možnosť zaradenia do klinických štúdií skúmajúcich inhibítory CDK4/6 u pokročilého/metastatického ER+/HER2+ karcinómu prsníka.
- Vzorka vykazuje vysokú expresiu viacerých cieľov pre konjugáty protilátok s liečivami vrátane TACSTD2, NECTIN4, F3 a ROR2. Tie sa v súčasnosti skúmajú v klinických skúškach na rakovinu prsníka.
- Citlivosť na neoadjuvantnú/adjuvantnú chemoterapiu antracyklínmi/taxánmi podporuje mierna expresia genovej signatúry pre chemoterapiu MAPs\_Mitotic\_kinases\_neoadj\_chemo118 a nízka expresia markerov rezistencie RAD51 a ERCC1. Avšak je prítomná len nízka expresia MAPs\_Mitotic\_kinases\_neoadj\_chemo17. Preto je odpoveď na neoadjuvantnú/adjuvantnú chemoterapiu antracyklínmi/taxánmi neistá.

## 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).