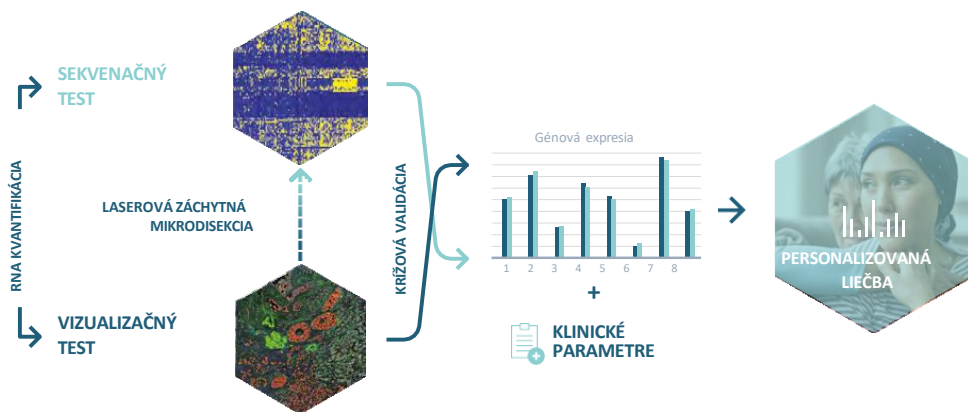


| PACIENT | VZORKA | OŠETRUJÚCI LEKÁR |
|---------------|----------------------|------------------|
| Meno: | ID vzorky: MDX-PT-72 | Meno: |
| ID: | Dátum odberu: | Adresa: |
| Dátum správy: | Typ: Neoadjuvantný | Kontakt: |

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 krížovo 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 (B2) | + | + | — | + |
| B (B5) | + | — | + | — |

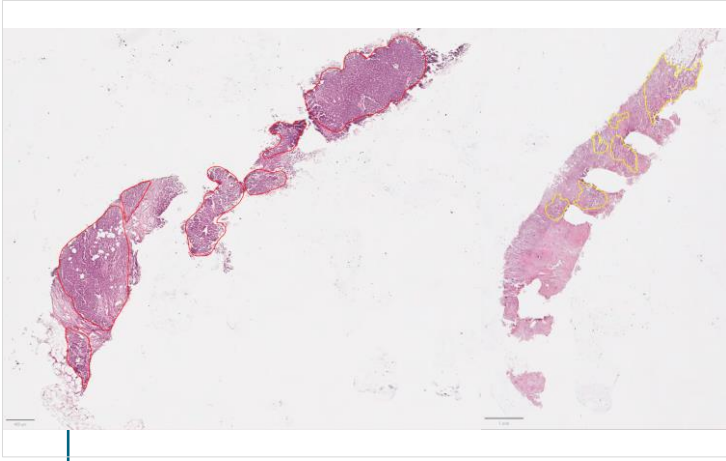
MOLEKULÁRNY SUBTYP

| Vlastný subtyp | TNBC subtyp |
|----------------|-------------|
| Luminálny B | - |
| Luminálny B | - |

RELEVANTNÁ LIEČBA

| TERAPIA | KLÚČOVÉ ZISTENIA | KLINICKÝ BENEFIT |
|------------------------------------|--|--|
| Endokrinná terapia | Molekulárny subtyp, génová expresia, génová expresná signatúra, klinické parametre | Predpokladaný benefit |
| Anti-Her2 | Génová expresia, génové expresné signatúry, klinické parametre | Predpokladaný benefit |
| CDK 4/6 inhibítory | Molekulárny subtyp, génová expresia, génové expresné signatúry | Predpokladaný benefit |
| Gemcitabín a kapecitabín | Génová expresia | Predpokladaný benefit |
| 5-fluorouracil (5-FU) | Génová expresia | Predpokladaný benefit |
| Trastuzumab deruxtekan (Enhertu) | Génová expresia | Predpokladaný benefit |
| Sacituzumab govitekan (Trodelvy) | Génová expresia | Predpokladaný benefit |
| ADC v klinických skúškach | Génová expresia | Predpokladaný benefit (off-label, klinické skúšania) |
| Chemoterapia antracyklínmi/taxánmi | Génová expresia, génové expresné signatúry | Žiadny predpokladaný benefit |
| Trastuzumab emtanzín (T-DM1) | Génová expresná signatúra | Žiadny 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 (B2) (červený obrýs)

Vzorka B (B5) (žltý obrýs)

MOLEKULÁRNY SUBTYP

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

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 | 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 (B2) | + | + | - | + |
| B (B5) | + | - | + | - |

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

INTERPRETÁCIA

- Výsledky z Multiplex8+ sú v prípade bločku B2 v súlade s imunohistochemickými nálezmi.
- V prípade bločku B5 Multiplex8+ ukázal negatívnu expresiu markera PGR, ktorý bol podľa IHC neurčitý.

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.

| 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 predikčný pre endokrinnú liečbu a nízky alebo negatívny ER/PR sa spája so zlou prognózou ⁸ . | Vysoký (78) | Vysoký (67) |
| | PGR | | Vysoký (69) | Stredný (40) |
| | ESR1_PGR average | Priemerná expresia génov ESR1 a PGR. Vyššie hladiny hormonálnych receptorov sú predikčnými markermi pre endokrinnú liečbu. | Vysoký (78) | Stredný (44) |
| | 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 . | Vysoký (79) | Stredný (60) |
| 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 ⁸ . | Nízky (11) | Vysoký (67) |
| | 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 . | Stredný (56) | Vysoký (83) |
| | 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 . | Nízky (25) | Stredný (58) |
| | pSTAT3-GS | Signatúra, ktorá predpovedá fosforyláciu STAT3 a o ktorej sa zistilo, že predpovedá rezistenciu voči trastuzumabu v štúdií FinHer ¹² . | Nízky (14) | Stredný (49) |
| | Her2 amplicon_MDX | Vlastná 43-génová signatúra MDX, ktorá sa používa na hodnotenie stavu Her2. | Nízky (14) | Vysoký (74) |
| | Module7_ERBB2 | Signatúra Her2 signalizácie predpovedajúca odpoveď na viacnásobnú anti-Her2 liečbu v štúdií I-SPY2 ¹³ . | Nízky (13) | Stredný (64) |
| | 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 (https://www.nature.com/articles/s41467-024-55583-2). | Nízky (4) | Nízky (7) |
| Proliferácia | AURKA | Gén AURKA kóduje proteín Aurora Kináza A, ktorý sa podieľa na proliferácii buniek a je nezávislým prognostickým markerom pri rakovine prsníka. | Stredný (51) | Vysoký (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 . | Vysoký (74) | Nízky (15) |
| | Module11_proliferation | Proliferačný index použitý v štúdií I-SPY2 všeobecne predpovedá patologickú kompletnú odpoveď u pacientov s pozitívnou hormonálnych receptorov ⁴ . | Vysoký (74) | Stredný (54) |
| | Proliferation_MDX | Vlastná 7-génová signatúra MDX používaná na hodnotenie bunkovej proliferácie a krížovú validáciu MKI67. | Stredný (64) | Stredný (34) |
| 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 palbociclib (Ibrance), ribociclib (Kisqali) a abemaciclib (Verzenio); nie je však jasné, či úroveň ich expzie predpovedá citlivosť na inhibítory CDK4/6. | Nízky (0) | Stredný (54) |
| | CDK6 | | Nízky (1) | Stredný (60) |
| | CCNE1 | Zvýšená expresia regulátorov G1/S fáz bunkového cyklu, CCNE1, CCND3, a CDKN2D, bola spojená s rezistenciou na palbociclib (Ibrance) v jednoramennej neoadjuvantnej štúdií fázy II (NeoPalAna) ¹⁴ . | Nízky (12) | Nízky (15) |
| | CCND3 | | Stredný (44) | Nízky (2) |
| | CDKN2D | | Vysoký (93) | Stredný (56) |
| 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 . | Stredný (50) | Nízky (23) |

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. | Nízky (27) | Vysoký (70) |
| | TOP2A | Gén kódujúci DNA topoizomerázu IIa, enzým kritický pre transkripciu DNA, je cieľom protinádorových liekov. | Vysoký (81) | Stredný (65) |
| | RAD51 | Proteín DNA opravy RAD51 homológ 1 (RAD51) sa podieľa na oprave poškodenej DNA a je asociovaný s rezistenciou voči chemoterapii. | Vysoký (81) | Vysoký (73) |
| | ERCC1 | Proteín excíznej DNA opravy ERCC-1 (ERCC1) sa podieľa na oprave poškodenia DNA a je asociovaný s rezistenciou voči chemoterapii. | Stredný (53) | Nízky (11) |
| | TYMS | Gén TYMS kóduje enzým tymidilát syntetázu, ktorý sa podieľa na biosyntéze DNA a je cieľom antimetabolitovej chemoterapie 5-fluorouracil ¹⁶ . | Vysoký (80) | Nízky (9) |
| | SLC29A1 | Gén SLC29A1 kóduje proteín ENT1 (equilibrative nucleoside transporter 1), nukleozidový transportér, ktorý sa podieľa na transporte gemcitabínu a kapecitabínu ¹⁷ . | Vysoký (84) | Stredný (61) |
| | DHFR | Dihydrofolátreduktáza je enzým kódovaný génom DHFR a podieľa sa na metabolizme folátov a raste buniek. Je cieľom antimetabolitovej chemoterapie metotrexát ¹⁸ . | Vysoký (75) | Nízky (32) |
| | SLC19A1 | Gén SLC19A1 kóduje proteín RFC1 (reduced folate carrier 1), ktorý prenáša metotrexát do bunky ¹⁸ . | Nízky (23) | Stredný (39) |
| | CDK12 | Proteínový produkt génu CDK12 (Cyclin Dependent Kinase 12) reguluje transkripciu, dráhy opravy DNA a bunkový cyklus ¹⁹ . | Nízky (9) | Vysoký (69) |
| | MAPs_Mitotic_ki_nases_neoadj_ch_emo118 | 118-génová signatúra predpovedajúca odpoveď na neoadjuvantnú chemoterapiu pomocou liečiva taxán ²⁰ . | Stredný (51) | Stredný (62) |
| | MAPs_Mitotic_ki_nases_neoadj_ch_emo17 | 17-génová signatúra predpovedajúca odpoveď na neoadjuvantnú chemoterapiu pomocou liečiva taxán ²⁰ . | Vysoký (81) | Stredný (50) |
| | Early_Relapse_ER.Neg | Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca skorý relaps u pacientov s negatívnou ER (ER-) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ . | Stredný (50) | Vysoký (85) |
| | Residual_disease_ER.Neg | Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca reziduálne ochorenie u pacientov s negatívnou ER (ER-) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ . | Nízky (7) | Stredný (49) |
| | Pathologic_response_ER.Neg | Génová signatúra chemosenzitivity predpovedajúca patologickú úplnú odpoveď u pacientov s negatívnou ER (ER-) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ . | Nízky (21) | Stredný (48) |
| | Early_Relapse_ER.Pos | Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca skorý relaps u pacientov s pozitívnou ER (ER+) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ . | Vysoký (88) | Vysoký (77) |
| | Residual_disease_ER.Pos | Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca reziduálne ochorenie u pacientov s pozitívnou ER (ER+) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ . | Stredný (34) | Stredný (38) |
| Pathologic_response_ER.Pos | Génová signatúra chemosenzitivity predpovedajúca patologickú úplnú odpoveď u pacientov s pozitívnou ER (ER+) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ . | Stredný (36) | Stredný (48) | |

GÉNOVÁ SIGNATÚRA

| 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. | Stredný (51) | Stredný (51) |
| | 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 (41) | Stredný (44) |
| | CTLA4 | Antigén 4 asociovaný s cytotoxickými T-lymfocytmi (CTLA4) je marker imunitného kontrolného bodu. | Nízky (27) | Stredný (38) |
| | 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. | Nízky (26) | Stredný (37) |
| | Chemokine12 | | Nízky (10) | Nízky (33) |
| | STAT1 | | Nízky (19) | Stredný (40) |
| | Dendritic_cells | | Stredný (62) | Vysoký (82) |
| Mast_cells | Stredný (57) | | Stredný (52) | |
| DNA poškodenie a oprava | VCpred_TN | Signatúra reparácie poškodenia DNA / imunity predpovedajúca odpoveď na veliparib (inhibitor PARP) a karboplatinu (štúdia I-SPY2) ¹³ . | Nízky (30) | Stredný (42) |
| 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). | Stredný (57) | Nízky (5) |
| | 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 . | Nízky (6) | Nízky (3) |
| 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 . | Nízky (11) | Vysoký (67) |
| | 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 HR+/HER2- alebo TNBC ²⁴ a tiež liečiva datopotamab deruxtekan (Datroway), ADC skúmaného v klinických štúdiách pre metastatický HR+/HER2- karcinóm prsníka ²⁵ . | Vysoký (79) | Stredný (37) |
| | 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. | Nízky (14) | Nízky (31) |
| | 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 (53) | Stredný (56) |
| | FOLR1 | FOLR1 kóduje folátový receptor alfa, ktorý je cieľom konjugátu protilátky a liečiva (antibody-drug conjugate) skúmaným v niekoľkých klinických štúdiách fázy 1 a 2 rakoviny prsníka. | Stredný (58) | Vysoký (77) |
| | F3 | F3 kóduje tkanivový faktor, koagulačný faktor III, ktorý je cieľom niekoľkých konjugátov protilátok a liečiv (antibody-drug conjugates) vo fáze 1 a 2 klinických skúšok. | Nízky (31) | Stredný (35) |
| | SLC39A6 | Gény SLC39A6 kódujú transportér zinku LIV-1, ktorý je vysoko exprimovaný v luminálnych karcinómoch prsníka a skúma sa v niekoľkých klinických štúdiách fázy 1 a 2. | Vysoký (94) | Stredný (50) |
| | 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. | Nízky (6) | Vysoký (79) |

| Typ liečby / Dráha | Génová signatúra | Popis | Vzorka A percentil | Vzorka B percentil |
|--------------------|------------------|--|--------------------|--------------------|
| | 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 a 2 klinického skúšania pokročilých solídnych nádorov vrátane karcinómu prsníka. | Nízky (1) | Nízky (6) |
| | 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. | Vysoký (92) | Nízky (15) |

INTERPRETÁCIA A ODPORÚČANIE

- Zaradenie do subtypu lumnálny B a pozitívna expresia ESR1/PGR v oboch vzorkách naznačujú, že endokrinná liečba, ako je tamoxifén a inhibítory aromatázy, môže byť prospešná. Vysoké skóre E2F4 vo Vzorka A však naznačuje potenciálnu rezistenciu na inhibítory aromatázy.
- Vzorka B vykazuje vysoké hladiny ERBB2 a stredné/vysoké skóre signatúr pre Her2 (Her2 amplicon_MDX a Module7_ERBB2). To naznačuje, že terapie súvisiace s Her2, ako sú trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab deruxtekan, tukatinib, lapatinib, margetuximab a neratinib, môžu byť prospešné. Všimnite si však, že Vzorka B má vysokú expresiu markera rezistencie MUC4 a strednú/vysokú expresiu estrogénových/luminálnych markerov.
- Vysoké skóre signatúry E2F4 vo Vzorka A naznačuje potenciálnu rezistenciu na inhibítory aromatázy. Retrospektívna analýza štúdie Pre-Operative Palbociclib (POP) ukázala, že palbociclib znížil skóre signatúry E2F4, čo naznačuje, že títo pacienti môžu reagovať na inhibítory CDK4/6 samostatne alebo v kombinácii s endokrinnou liečbou⁹. Potenciálny prínos inhibítorov CDK4/6 podporuje mierna až stredná expresia markerov rezistencie na inhibítory CDK4/6 (napr. CCNE1 a CCND3) a stredná až vysoká expresia markerov proliferácie (AURKA, MKI67, Module11_proliferation, Proliferation_MDX). Je však dôležité si všimnúť, že Vzorka A má vysokú expresiu markera rezistencie CDKN2D.
- Úrovne expresie nukleozidových transportérov, ako je SLC29A1, sú spojené s citlivosťou na gemcitabín a kapecitabín, pričom stredné/vysoké hladiny v oboch vzorkách predpovedajú citlivosť. Takisto vysoké hladiny TYMS vo Vzorka A môžu predpovedať odpoveď na 5-fluorouracil (5-FU) a chemoterapiu, ktorá sa metabolizuje na 5-FU (napr. kapecitabín).
- Vzorka B má zvýšenú hladinu TOP1, ktorý je cieľom cytotoxickej zložky konjugátu protilátky a liečiva (ADC) trastuzumabu deruxtekanu (Enhertu). Vysoké hladiny cieľa antigénu aj cytotoxickej zložky naznačujú, že trastuzumab deruxtekan môže byť účinný v pokročilom/metastatickom štádiu.
- Vysoké hladiny TACSTD2 vo Vzorka A predpovedajú citlivosť na ADC zameranú na Trop-2, sacituzumab govitekan. Nízke hladiny TOP1, ktorý je cieľom cytotoxickej náplne SN-38 sacituzumabu govitekanu ale zmierňujú očakávaný prínos.
- Vzorka A vykazuje vysokú expresiu niekoľkých cieľov pre konjugáty protilátok a liečiva vrátane SLC39A6 a CEACAM5. Tie sa v súčasnosti skúmajú v klinických štúdiách pre HR-pozitívny, HER2-negatívny karcinóm prsníka.
- Citlivosť na neoadjuvantnú/adjuvantnú chemoterapiu antracyklínmi/taxánmi podporuje stredná až vysoká expresia génových signatúr pre chemoterapiu (MAPs_Mitotic_kinases_neoadj_chemo118 a MAPs_Mitotic_kinases_neoadj_chemo17) v oboch vzorkách. Avšak stredné hodnoty Pathologic_response_ER.Pos a Residual_disease_ER.Pos a vysoké hodnoty Early_Relapse_ER.Pos v oboch vzorkách naznačujú rezistenciu na neoadjuvantnú/adjuvantnú antracyklínovú/taxánovú chemoterapiu. Taktiež je dôležité si všimnúť, že obe vzorky majú vysokú expresiu markera rezistencie na chemoterapiu RAD51.
- Skóre signatúry T-DM1_pred bolo v oboch vzorkách negatívne, čo naznačuje, že pacientka nemá predpokladaný prínos z konjugátu protilátky a liečiva trastuzumabu emtanzínu (T-DM1).
- Poznámka: Multiplex8+ ukázal nesúlad v testovaní ERBB2 pre vzorku B (B5), pričom RNA sekvenovanie klasifikovalo vzorku ako negatívnu a RNA-FISH ako pozitívnu. Krížová validácia výsledkov pomocou RNA sekvenovania, RNA-FISH a IHC však dáva pozitívny výsledok testu. Tento nesúlad môže odrážať heterogenitu expresie ERBB2, čo potvrdzujú výsledky IHC pre HER2, ktoré boli negatívne vo vzorka A (B2) a pozitívne vo vzorka B (B5). Je známe, že pacienti s heterogenitou HER2 vykazujú zníženú citlivosť na anti-HER2 liečbu, ako sa preukázalo v analýzach štúdie fázy 2 T-DM1²⁶ a klinickej štúdie NCT02326974²⁷.**

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). 25. Bardia, A. et al. *J Clin Oncol* 43(3): 285–296 (2025). 26. Metzger-Filho, O. et al. *Cancer Discov.* 11(10): 2474–2487. 27. Li, Z. et al. *J Clin Invest.* 134(7): e176454. doi: 10.1172/JCI176454.