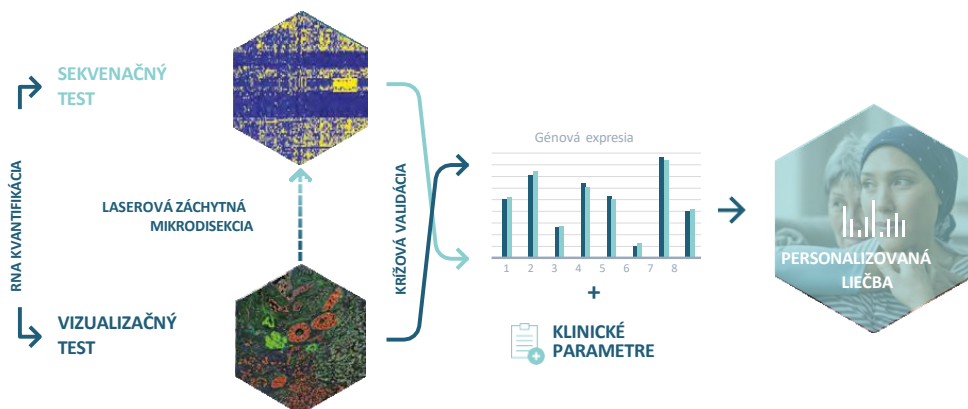


PACIENT	VZORKA	OŠETRUJÚCI LEKÁR
Meno:	ID vzorky: MDX-PT-74	Meno:
ID:	Dátum odberu:	Adresa:
Dátum správy:	Typ: Neoadjuvantný	Kontakt:

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
Basal-like	Imuno-modulačný (IM)

RELEVANTNÁ LIEČBA

TERAPIA	KLÚČOVÉ ZISTENIA	KLINICKÝ BENEFIT
Atezolizumab, Pembrolizumab, Durvalumab	Génová expresia, génová expresná signatúra, molekulárny subtyp	Predpokladaný benefit
Chemoterapia antracyklínmi/taxánmi	Molekulárny subtyp, génová expresia, génová expresná signatúra	Predpokladaný benefit
Gemcitabín a kapecitabín	Génová expresia	Predpokladaný benefit
5-fluorouracil (5-FU)	Génová expresia	Predpokladaný benefit
PARP inhibítor (Veliparib), karboplatina	Génová expresná signatúra	Predpokladaný benefit
Bevacizumab (Avastin)	Génová expresia, génová expresná signatúra	Predpokladaný benefit
ADC v klinických skúškach	Génová expresia	Predpokladaný benefit (off-label, klinické skúšky)

LASEROVÁ ZÁCHYTNÁ MIKRODISEKCIA



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

STAV RECEPTOROV

Vzorka	ESR1	PGR	ERBB2	MKI67
A	-	-	-	+

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

INTERPRETÁCIA

- Výsledky z Multiplex8+ sú v súlade s imunohistochemickými nálezmi

MOLEKULÁRNY SUBTYP

Vlastný subtyp	TNBC subtyp ²⁻⁴
Basal-like	Imuno-modulačný (IM)

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.
- Imunomodulačný subtyp TNBC vykazuje obohatené imunitné génové signatúry vrátane génov inhibítorov kontrolných bodov, asociáciu s vysokým stupňom pokročilosti (tumor grade) a vykazuje priaznivú prognózu²⁻⁴.

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 predikčný pre endokrinnú liečbu a nízky alebo negatívny ER/PR sa spája so zlou prognózou ⁸ .	Nízky (12)
	PGR		Nízky (7)
	ESR1_PGR average	Priemerná expresia génov ESR1 a PGR. Vyššie hladiny hormonálnych receptorov sú predikčnými markermi pre endokrinnú liečbu.	Nízky (8)
	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 (92)
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 cieleň na Her2 ⁸ .	Nízky (3)
	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 .	Vysoký (79)
	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 .	Stredný (46)
	pSTAT3-GS	Signatúra, ktorá predpovedá fosforyláciu STAT3 a o ktorej sa zistilo, že predpovedá rezistenciu voči trastuzumabu v štúdií FinHer ¹² .	Stredný (39)
	Her2 amplicon_MDX	Vlastná 43-génová signatúra MDX, ktorá sa používa na hodnotenie stavu Her2.	Stredný (57)
	Module7_ERBB2	Signatúra Her2 signalizácie predpovedajúca odpoveď na viacnásobnú anti-Her2 liečbu v štúdií I-SPY2 ¹³ .	Nízky (7)
	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 (18)
Proliferácia	AURKA	Gén AURKA kóduje proteín Aurora Kináza A, ktorý sa podieľa na proliferácii buniek a je nezávislým prognostickým markerom pri rakovine prsníka.	Vysoký (96)
	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 (82)
	Module11_proliferation	Proliferačný index použitý v štúdií I-SPY2 všeobecne predpovedá patologickú kompletnú odpoveď u pacientov s pozitívou hormonálnych receptorov ⁴ .	Vysoký (90)
	Proliferation_MDX	Vlastná 7-génová signatúra MDX používaná na hodnotenie bunkovej proliferácie a krížovú validáciu MKI67.	Vysoký (67)
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 abemaciklib (Verzenio); nie je však jasné, či úroveň ich expzie predpovedá citlivosť na inhibítory CDK4/6.	Nízky (5)
	CDK6		Nízky (15)
	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 .	Vysoký (85)
	CCND3		Vysoký (76)
	CDKN2D		Vysoký (97)
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 (62)

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.	Nízky (12)	
	TOP2A	Gén kódujúci DNA topoizomerázu IIa, enzým kritický pre transkripciu DNA, je cieľom protinádorových liekov.	Vysoký (81)	
	RAD51	Proteín DNA opravy RAD51 homológ 1 (RAD51) sa podieľa na oprave poškodenej DNA a je asociovaný s rezistenciou voči chemoterapii.	Vysoký (85)	
	ERCC1	Proteín excíznej DNA opravy ERCC-1 (ERCC1) sa podieľa na oprave poškodenia DNA a je asociovaný s rezistenciou voči chemoterapii.	Vysoký (79)	
	TYMS	Gén TYMS kóduje enzým tymidilát syntetázu, ktorý sa podieľa na biosyntéze DNA a je cieľom antimetabolitovej chemoterapie 5-fluorouracil ¹⁶ .	Stredný (64)	
	SLC29A1	Gén SLC29A1 kóduje proteín ENT1 (equilibrative nucleoside transporter 1), nukleozidový transportér, ktorý sa podieľa na transporte gemcitabínu a kapecitabínu ¹⁷ .	Vysoký (96)	
	DHFR	Dihydrofolátreduktáza je enzým kódovaný génom DHFR a podieľa sa na metabolizme folátov a raste buniek. Je cieľom antimetabolitovej chemoterapie metotrexát ¹⁸ .	Vysoký (67)	
	SLC19A1	Gén SLC19A1 kóduje proteín RFC1 (reduced folate carrier 1), ktorý prenáša metotrexát do bunky ¹⁸ .	Nízky (31)	
	CDK12	Proteínový produkt génu CDK12 (Cyclin Dependent Kinase 12) reguluje transkripciu, dráhy opravy DNA a bunkový cyklus ¹⁹ .	Nízky (13)	
	MAPs_Mitotic_ki nases_neoadj_ch emo118	118-génová signatúra predpovedajúca odpoveď na neoadjuvantnú chemoterapiu pomocou liečiva taxán ²⁰ .	Stredný (46)	
	MAPs_Mitotic_ki nases_neoadj_ch emo17	17-génová signatúra predpovedajúca odpoveď na neoadjuvantnú chemoterapiu pomocou liečiva taxán ²⁰ .	Vysoký (94)	
	Early_Relapse_ER.Neg	Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca skorý relaps u pacientov s negatívnou ER (ER-) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ .	Stredný (62)	
	Residual_disease_ER.Neg	Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca reziduálne ochorenie u pacientov s negatívnou ER (ER-) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ .	Vysoký (73)	
	Pathologic_response_ER.Neg	Génová signatúra chemosenzitivity predpovedajúca patologickú úplnú odpoveď u pacientov s negatívnou ER (ER-) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ .	Vysoký (78)	
	Early_Relapse_ER.Pos	Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca skorý relaps u pacientov s pozitívnou ER (ER+) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ .	Vysoký (92)	
	Residual_disease_ER.Pos	Génová signatúra chemorezistencie predpovedajúca reziduálne ochorenie u pacientov s pozitívnou ER (ER+) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ .	Vysoký (67)	
Pathologic_response_ER.Pos	Génová signatúra chemosenzitivity predpovedajúca patologickú úplnú odpoveď u pacientov s pozitívnou ER (ER+) po chemoterapii liečivami taxán-antracyklín ²¹ .	Nízky (17)		

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 (78)
	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.	Vysoký (100)
	CTLA4	Antigén 4 asociovaný s cytotoxickými T-lymfocytmi (CTLA4) je marker imunitného kontrolného bodu.	Stredný (54)
	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.	Vysoký (81)
	Chemokine12		Vysoký (94)
	STAT1		Vysoký (96)
	Dendritic_cells		Vysoký (81)
	Mast_cells		Nízky (7)
DNA poškodenie a oprava	VCpred_TN	Signatúra reparácie poškodenia DNA / imunity predpovedajúca odpoveď na veliparib (inhibitor PARP) a karboplatinu (štúdia I-SPY2) ¹³ .	Vysoký (78)
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).	Vysoký (69)
	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 .	Stredný (43)
Ciele konjugátov protilátky a liečiva (ADC)	ERBB2	Gén ERBB2 kóduje proteínový receptor Her2, ktorý je cieľom klasickej anti-Her2 liečby. Nízke a ultranícke hladiny Her2 môžu byť vhodné na liečbu konjugátom protilátky a liečiva (antibody-drug conjugate) trastuzumab deruxtekan (Enhertu) ²³ .	Nízky (3)
	TACSTD2	Gén TACSTD2 kóduje Tumor-associated calcium signal transducer 2, nazývaný aj Trop-2, ktorý je cieľom liečiva sacituzumab govitekan (Trodely), 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 .	Nízky (20)
	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 (17)
	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.	Nízky (14)
	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.	Nízky (16)
	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 (20)
	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.	Stredný (63)
	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 (17)

Typ liečby / Dráha	Génová signatúra	Popis	Vzorka A 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.	Stredný (64)
	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 (76)

INTERPRETÁCIA A ODPORÚČANIE

- Označenie ako imunomodulačný (IM) subtyp TNBC, ako aj vysoké skóre väčšiny génov a génových signatúr súvisiacich s imunitou naznačujú dobrú odpoveď na inhibítory imunitných kontrolných bodov, ako sú atezolizumab alebo pembrolizumab.
- Citlivosť na neoadjuvantnú/adjuvantnú chemoterapiu antracyklínmi/taxánmi podporuje basal-like molekulárny subtyp a génové signatúry/gény pre odpoveď na chemoterapiu (stredne vysoké skóre MAPs_Mitotic_kinases_neoadj_chemo118, vysoké skóre MAPs_Mitotic_kinases_neoadj_chemo17, stredne vysoké skóre Early_Relapse_ER.Neg, vysoké skóre Residual_disease_ER.Neg a Pathologic_response_ER.Neg). Preto môže mať pacientka prospech z neoadjuvantnej/adjuvantnej chemoterapie antracyklínmi/taxánmi. Je však potrebné si povšimnúť vysokú expresiu markerov rezistencie voči chemoterapii RAD51 a ERCC1.
- Úrovně expresie nukleozidových transportérov, ako je SLC29A1, sú spojené s citlivosťou na gemcitabín a kapecitabín, pričom stredné/vysoké hladiny predpovedajú citlivosť. Stredné/vysoké hladiny TYMS môžu tiež predpovedať odpoveď na 5-fluorouracil a chemoterapiu, ktorá sa metabolizuje na 5-FU (napr. kapecitabín).
- V štúdií I-SPY2 sa ukázalo, že vysoké skóre signatúry VCpred_TN, ktoré odráža imunitnú aktiváciu, ako aj nedostatočnú opravu poškodenia DNA, predpovedá odpoveď na veliparib a karboplatinu, čo sa potvrdilo aj v štúdií BrightNess. Keďže pacientka má vysoké skóre génovej signatúry VCpred_TN, liečba PARP inhibítormi v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny môže byť prospešná.
- Stredná až vysoká expresia markerov angiogenézy (VEGFA, Hypoxia/Angiogenesis/Inflammatory_MDX) naznačuje, že bevacizumab (Avastin) môže byť vhodnou liečbou v metastatickom štádiu.
- Vzorka vykazuje vysokú expresiu cieľa pre konjugát protilátky a liečiva CEACAM5, ktorý sa v súčasnosti skúma v klinických štádiách rakoviny prsníka.

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).
- Bardia, A. et al. *J Clin Oncol* 43(3): 285–296 (2025).