(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0149982
(43) 공개일자 2024년10월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2818 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7032911(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년06월01일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2019-7038639
원출원일자(국제) 2018년06월01일
심사청구일자 2021년06월01일
(85) 번역문제출일자 2024년10월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/035670
(87) 국제공개번호 WO 2018/223040
국제공개일자 2018년12월06일
(30) 우선권주장
62/513,831 2017년06월01일 미국(US)

(71) 출원인
브리스톨-마이어스 스퀴브 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스톤, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
에드워즈, 로빈
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
기스, 윌리엄 제이.
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
그리나월트, 다니엘 엠.
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
(74) 대리인
양영준, 이귀동

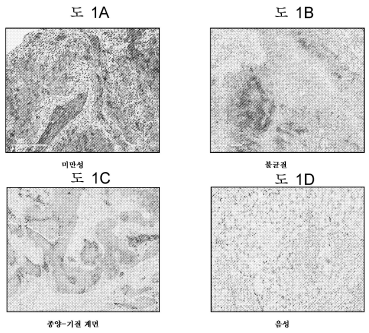
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **항-PD-1 항체를 사용하여 종양을 치료하는 방법**

(57) 요 약

본 개시내용은 종양을 앓고 있는 대상체에게 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 투여하는 것을 포함하는, 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 종양은 비소세포 폐암 (NSCLC)으로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, 종양은 프로그램화된 사멸 리간드 1을 발현한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 야생형 STK11 유전자를 보유한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

인간을 치료하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 대상체에게 항-프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 항체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 야생형 STK11을 보유하는 것인, 종양을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 인간 암은 수많은 유전적 및 후성적 변경을 보유하여, 면역계에 의해 잠재적으로 인식가능한 신생항원을 생성시킨다 (Sjoblom et al. (2006) Science 314:268-74). T 및 B 림프구로 구성된 적응 면역계는 다양한 종양 항원에 반응하는 광범위한 능력 및 정교한 특이성과 함께, 강력한 항암 잠재력을 갖는다. 추가로, 면역계는 상당한 가소성 및 기억 성분을 나타낸다. 모든 이들 적응 면역계 속성의 성공적인 활용은 면역요법을 모든 암 치료 양식 중에서 특별한 것으로 만들 것이다.

[0003] PD-1은 활성화된 T 및 B 세포에 의해 발현되는 주요 면역 체크포인트 수용체이고 면역억제를 매개한다. PD-1은 CD28, CTLA-4, ICOS, PD-1 및 BTLA를 포함하는 CD28 패밀리의 수용체의 구성원이다. 항원-제시 세포뿐만 아니라 많은 인간 암에서 발현되는 PD-1에 대한 2종의 세포 표면 당단백질 리간드인 프로그램화된 사멸 리간드-1 (PD-L1) 및 프로그램화된 사멸 리간드-2 (PD-L2)가 확인되었으며, 이는 PD-1에 결합시 T 세포 활성화 및 시토카인 분비를 하향-조절하는 것으로 밝혀졌다.

[0004] 니볼루맙 (이전에 5C4, BMS-936558, MDX-1106 또는 ONO-4538로 지정됨)은 PD-1 리간드 (PD-L1 및 PD-L2)와의 상호작용을 선택적으로 막음으로써 항종양 T-세포 기능의 하향-조절을 차단하는 완전 인간 IgG4 (S228P) PD-1 면역 체크포인트 억제제 항체이다 (미국 특허 번호 8,008,449; Wang et al., 2014 Cancer Immunol Res. 2(9):846-56).

[0005] NSCLC는 미국 및 전세계에서 암 사망의 주요 원인이다 (NCCN 가이드라인즈(NCCN GUIDELINES)® 버전 3.2014 - 비소세포 폐암, www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (최종 액세스: 2014년 5월 14일)에서 이용가능함). NSCLC는 화학요법에 대해 비교적 비감수성이지만, 양호한 수행 상태 (PS)를 갖는 IV기 질환을 갖는 환자는 백금 작용제 (예를 들어, 시스플라틴, 카르보플라틴), 탁산 작용제 (예를 들어, 파클리탁셀, 알부민-결합된 파클리탁셀, 도세탁셀), 비노렐빈, 빈블라스틴, 에토포시드, 페메트렉세드 및 겜시타빈을 포함한 화학요법 약물, 및 이들 약물의 다양한 조합을 사용한 치료로부터 이익을 얻는다.

발명의 내용

[0006] 본 개시내용은 (i) 종양을 앓고 있는 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; 및 (ii) STK11 유전자가 야생형인 경우 대상체에게 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분 ("항-PD-1 항체")을 투여하는 것을 포함하는, 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 다른 측면에서, 본 개시내용은 종양을 앓고 있는 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 야생형 STK11 유전자를 갖는 것으로 확인된 것인, 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 개시내용은 (i) 종양을 앓고 있는 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; 및 (ii) STK11 유전자가 야생형인 경우 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 항-PD-1 항체 치료에 적합한 종양을 앓고 있는 대상체를 확인하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 방법은 KRAS, TP53, CDKN2A, PTPND, CUBN, HERC1, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 마커 유전자의 돌연변이 상태를 검출하는 것을 추가로 포함한다.

[0007] 다른 측면에서, 본 개시내용은 (i) 종양을 앓고 있는 대상체에서 마커 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것;

및 (ii) 마커 유전자가 돌연변이된 경우 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하며; 여기서 마커 유전자는 TP53, CDKN2A, PTPND, CUBN, HERC1, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 개시내용은 종양을 앓고 있는 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 돌연변이된 마커 유전자를 갖는 것으로 확인되고, 여기서 마커 유전자는 TP53, CDKN2A, PTPND, CUBN, HERC1, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 개시내용은 (i) 종양을 앓고 있는 대상체에서 마커 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; 및 (ii) 마커 유전자가 돌연변이된 경우 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하며; 여기서 마커 유전자는 TP53, CDKN2A, PTPND, CUBN, HERC1, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 항-PD-1 항체 치료에 적합한 종양을 앓고 있는 대상체를 확인하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, TP53이 돌연변이된다. 일부 실시양태에서, CDKN2A가 돌연변이된다. 일부 실시양태에서, PTPND, CUBN, 및 HERC1이 돌연변이된다.

[0008] 일부 실시양태에서, 마커 유전자는 비-동의 돌연변이를 포함한다. 특정 실시양태에서, 마커 유전자는 넌센스, 프레임시프트, 또는 스플라이싱 돌연변이를 포함한다.

[0009] 일부 실시양태에서, 종양은 폐암으로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, 종양은 소세포 폐암 (SCLC) 또는 비소세포 폐암 (NSCLC)으로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, 종양은 NSCLC로부터 유래된다. 특정한 실시양태에서, 종양은 비-편평 세포 NSCLC로부터 유래된다. 다른 실시양태에서, 종양은 편평 세포 NSCLC로부터 유래된다.

[0010] 일부 실시양태에서, 방법은 투여 전에 종양에서 PD-L1 발현을 검출하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 종양은 PD-L1을 미만성 패턴으로 발현한다. 일부 실시양태에서, 종양은 PD-L1을 불균질 패턴으로 발현한다.

[0011] 일부 실시양태에서, STK11 유전자의 돌연변이 상태는 STK11 유전자를 서열분석함으로써 결정된다.

[0012] 일부 실시양태에서, 종양은 높은 종양 돌연변이 부담 (TMB) 상태인 TMB를 갖는다. 일부 실시양태에서, 종양 TMB 상태는 종양에서의 핵산을 서열분석하고 서열분석된 핵산에서의 게놈 변경을 확인함으로써 결정된다.

[0013] 일부 실시양태에서, 종양은 높은 염증을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 염증은 STK11의 발현에 따라 측정된다.

[0014] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 인간 PD-1에의 결합에 대해 니볼루맙과 교차-경쟁한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙과 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 키메라, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체 또는 그의 부분이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 인간 IgG1 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다.

[0015] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.1 mg/kg 내지 적어도 약 10.0 mg/kg 체중 범위의 용량으로 약 1, 2 또는 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 균일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 균일 용량 또는 약 240 mg으로 투여된다.

[0016] 일부 실시양태에서, 투여하는 것은 종양을 치료한다. 일부 실시양태에서, 투여하는 것은 종양의 크기를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 대상체는 처음 투여 후에 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 18개월, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 투여 후에 부분 반응을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 투여 후에 완전 반응을 나타낸다.

[0017] 다른 측면에서, 본 개시내용은 (a) 약 4 mg 내지 약 500 mg 범위 투여량의 항-PD-1 항체; 및 (b) 본원에 개시된 임의의 방법에서 항-PD-1 항체를 사용하는 것에 대한 지침서를 포함하는, 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 키트는 항-PD-L1 항체를 추가로 포함한다.

[0018] 실시양태

[0019] E1. (i) 종양을 앓고 있는 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; 및 (ii) STK11 유전자가 야생형인 경우 대상체에게 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분 ("항-PD-1 항체")을 투여하는 것을 포함하는, 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0020] E2. 종양을 앓고 있는 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 야생형 STK11 유전자를 갖는 것으로 확인된 것인, 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0021] E3. (i) 종양을 앓고 있는 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; 및 (ii) STK11 유전자가 야생형인 경우 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 항-PD-1 항체 치료에 적합한 종양을 앓고 있는 대상체를 확인하는 방법.

[0022] E4. E1 내지 E3 중 어느 하나에 있어서, KRAS, TP53, CDKN2A, PTPND, CUBN, HERC1, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 마커 유전자의 돌연변이 상태를 검출하는 것을 추가로 포함하는 방법.

[0023] E5. (i) 종양을 앓고 있는 대상체에서 마커 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; 및 (ii) 마커 유전자가 돌연변이된 경우 대상체에게 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적을 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분 ("항-PD-1 항체")을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 마커 유전자는 TP53, CDKN2A, PTPND, CUBN, HERC1, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0024] E6. 종양을 앓고 있는 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 돌연변이된 마커 유전자를 갖는 것으로 확인되고, 여기서 마커 유전자는 TP53, CDKN2A, PTPND, CUBN, HERC1, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0025] E7. (i) 종양을 앓고 있는 대상체에서 마커 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; 및 (ii) 마커 유전자가 돌연변이된 경우 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하며; 여기서 마커 유전자는 TP53, CDKN2A, PTPND, CUBN, HERC1, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 항-PD-1 항체 치료에 적합한 종양을 앓고 있는 대상체를 확인하는 방법.

[0026] E8. E4 내지 E7 중 어느 하나에 있어서, TP53이 돌연변이된 것인 방법.

[0027] E9. E4 내지 E8 중 어느 하나에 있어서, CDKN2A가 돌연변이된 것인 방법.

[0028] E10. E4 내지 E9 중 어느 하나에 있어서, PTPND, CUBN, 및 HERC1이 돌연변이된 것인 방법.

[0029] E11. E4 내지 E10 중 어느 하나에 있어서, 마커 유전자가 비-동의 돌연변이를 포함하는 것인 방법.

[0030] E12. E4 내지 E11 중 어느 하나에 있어서, 마커 유전자가 넌센스, 프레임시프트, 또는 스플라이싱 돌연변이를 포함하는 것인 방법.

[0031] E13. E1 내지 E12 중 어느 하나에 있어서, 종양이 폐암으로부터 유래된 것인 방법.

[0032] E14. E13에 있어서, 종양이 소세포 폐암 (SCLC) 또는 비소세포 폐암 (NSCLC)으로부터 유래된 것인 방법.

[0033] E15. E14에 있어서, 종양이 NSCLC로부터 유래된 것인 방법.

[0034] E16. E15에 있어서, 종양이 비-편평 세포 NSCLC로부터 유래된 것인 방법.

[0035] E17. E15에 있어서, 종양이 편평 세포 NSCLC로부터 유래된 것인 방법.

[0036] E18. E1 내지 E17 중 어느 하나에 있어서, 투여 전에 종양에서 PD-L1 발현을 검출하는 것을 추가로 포함하는 방법.

[0037] E19. E18에 있어서, 종양이 PD-L1을 미만성 패턴으로 발현하는 것인 방법.

[0038] E20. E19에 있어서, PD-L1 발현의 미만성 패턴이 약 60 내지 약 500, 약 80 내지 약 480, 약 100 내지 약 460, 약 120 내지 약 440, 약 140 내지 약 420, 약 160 내지 약 400, 약 180 내지 약 380, 약 200 내지 약 360, 약 200 내지 약 340, 약 200 내지 약 320, 또는 약 200 내지 약 300의 PD-L1 H-점수를 특징으로 하는 것인 방법.

[0039] E21. E19에 있어서, PD-L1 발현의 미만성 패턴이 적어도 약 60, 적어도 약 70, 적어도 약 80, 적어도 약 90, 적어도 약 100, 적어도 약 110, 적어도 약 120, 적어도 약 130, 적어도 약 140, 적어도 약 150, 적어도 약 160, 적어도 약 170, 적어도 약 180, 적어도 약 190, 적어도 약 200, 적어도 약 225, 적어도 약 250, 적어도 약 275, 또는 적어도 약 300의 PD-L1 H-점수를 특징으로 하는 것인 방법.

[0040] E22. E21에 있어서, PD-L1 발현의 미만성 패턴이 적어도 약 200의 PD-L1 H-점수를 특징으로 하는 것인 방법.

[0041] E23. E18에 있어서, 종양이 PD-L1을 불균질 패턴으로 발현하는 것인 방법.

[0042] E24. E23에 있어서, PD-L1 발현의 불균질 패턴이 약 1 내지 약 50, 약 5 내지 약 45, 약 10 내지 약 40, 또는 약 15 내지 약 35의 PD-L1 H-점수를 특징으로 하고, PD-L1 발현이 종양의 1개 이상의 별개의 부분으로 제한되는 것인 방법.

[0043] E25. E23에 있어서, PD-L1 발현의 불균질 패턴이 적어도 약 5, 적어도 약 10, 적어도 약 15, 적어도 약 20, 적어도 약 25, 적어도 약 30, 적어도 약 35, 또는 적어도 약 40의 PD-L1 H-점수를 특징으로 하는 것인 방법.

[0044] E26. E25에 있어서, PD-L1 발현의 불균질 패턴이 적어도 약 15의 PD-L1 H-점수를 특징으로 하는 것인 방법.

[0045] E27. E1, 3, 4 및 13 내지 E26 중 어느 하나에 있어서, STK11 유전자의 돌연변이 상태가 STK11 유전자를 서열분석함으로써 결정된 것인 방법.

[0046] E28. E18 내지 E27 중 어느 하나에 있어서, PD-L1 발현이 면역조직화학 (IHC) 검정을 사용하여 검출된 것인 방법.

[0047] E29. E28에 있어서, IHC 검정이 자동화 IHC 검정인 방법.

[0048] E30. E28 또는 E29에 있어서, IHC 검정이 PD-L1에 특이적으로 결합하는 항-PD-L1 모노클로날 항체를 사용하여 수행되고, 항-PD-L1 모노클로날 항체가 28-8, 28-1, 28-12, 29-8, 5H1, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[0049] E31. E18 내지 E30 중 어느 하나에 있어서, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 약 100%의 종양 세포가 PD-L1을 발현하는 것인 방법.

[0050] E32. E1 내지 E31 중 어느 하나에 있어서, 종양이 높은 종양 돌연변이 부담 (TMB) 상태인 TMB를 갖는 것인 방법.

[0051] E33. E32에 있어서, 종양 TMB 상태가 종양에서의 핵산을 서열분석하고 서열분석된 핵산에서의 게놈 변경을 확인함으로써 결정된 것인 방법.

[0052] E34. E33에 있어서, 게놈 변경이 1종 이상의 체세포 돌연변이를 포함하는 것인 방법.

[0053] E35. E33 또는 E34에 있어서, 게놈 변경이 1종 이상의 비-동의 돌연변이를 포함하는 것인 방법.

[0054] E36. E33 내지 E35 중 어느 하나에 있어서, 게놈 변경이 1종 이상의 미스센스 돌연변이를 포함하는 것인 방법.

[0055] E37. E33 내지 E36 중 어느 하나에 있어서, 게놈 변경이 염기 쌍 치환, 염기 쌍 삽입, 염기 쌍 결실, 카피수 변경 (CNA), 유전자 재배열, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 변경을 포함하는 것인 방법.

[0056] E38. E32 내지 E37 중 어느 하나에 있어서, 높은 TMB이 적어도 210, 적어도 215, 적어도 220, 적어도 225, 적어도 230, 적어도 235, 적어도 240, 적어도 245, 적어도 250, 적어도 255, 적어도 260, 적어도 265, 적어도 270, 적어도 275, 적어도 280, 적어도 285, 적어도 290, 적어도 295, 적어도 300, 적어도 305, 적어도 310, 적어도 315, 적어도 320, 적어도 325, 적어도 330, 적어도 335, 적어도 340, 적어도 345, 적어도 350, 적어도 355, 적어도 360, 적어도 365, 적어도 370, 적어도 375, 적어도 380, 적어도 385, 적어도 390, 적어도 395, 적어도 400, 적어도 405, 적어도 410, 적어도 415, 적어도 420, 적어도 425, 적어도 430, 적어도 435, 적어도 440, 적어도 445, 적어도 450, 적어도 455, 적어도 460, 적어도 465, 적어도 470, 적어도 475, 적어도 480, 적어도 485, 적어도 490, 적어도 495, 또는 적어도 500의 점수를 갖는 것인 방법.

[0057] E39. E32 내지 E38 중 어느 하나에 있어서, 높은 TMB이 적어도 215, 적어도 220, 적어도 221, 적어도 222, 적어도 223, 적어도 224, 적어도 225, 적어도 226, 적어도 227, 적어도 228, 적어도 229, 적어도 230, 적어도 231, 적어도 232, 적어도 233, 적어도 234, 적어도 235, 적어도 236, 적어도 237, 적어도 238, 적어도 239, 적어도 240, 적어도 241, 적어도 242, 적어도 243, 적어도 244, 적어도 245, 적어도 246, 적어도 247, 적어도 248, 적어도 249, 또는 적어도 250의 점수를 갖는 것인 방법.

[0058] E40. E32 내지 E39 중 어느 하나에 있어서, 높은 TMB이 적어도 243의 점수를 갖는 것인 방법.

[0059] E41. E32 내지 E40 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 TMB 상태를 참조 TMB 값과 비교하는 것을 추가로 포함하는 방법.

[0060] E42. E41에 있어서, 대상체의 TMB 상태가 참조 TMB 값의 가장 높은 분위수 내에 있는 것인 방법.

[0061] E43. E41에 있어서, 대상체의 TMB 상태가 참조 TMB 값의 최상 삼분위수 내에 있는 것인 방법.

[0062] E44. E32 내지 E43 중 어느 하나에 있어서, TMB 상태가 게놈 서열분석에 의해 결정된 것인 방법.

[0063] E45. E32 내지 E43 중 어느 하나에 있어서, TMB 상태가 엑솜 서열분석에 의해 결정된 것인 방법.

[0064] E46. E32 내지 E45 중 어느 하나에 있어서, TMB 상태가 게놈 프로파일링에 의해 결정된 것인 방법.

[0065] E47. E1 내지 E46 중 어느 하나에 있어서, 종양이 높은 염증을 나타내는 것인 방법.

[0066] E48. E47에 있어서, 염증이 STK11의 발현에 따라 측정된 것인 방법.

[0067] E49. E1 내지 E48 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 인간 PD-1에의 결합에 대해 니볼루맙과 교차-경쟁하는 것인 방법.

[0068] E50. E1 내지 E49 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 니볼루맙과 동일한 에피토프에 결합하는 것인 방법.

[0069] E51. E1 내지 E50 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 키메라, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체 또는 그의 부분인 방법.

[0070] E52. E1 내지 E51 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 인간 IgG1 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 영역을 포함하는 것인 방법.

[0071] E53. E1 내지 E52 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 니볼루맙인 방법.

[0072] E54. E1 내지 E53 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 펨브롤리주맙인 방법.

[0073] E55. E1 내지 E54 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 적어도 약 0.1 mg/kg 내지 적어도 약 10.0 mg/kg 체중 범위의 용량으로 약 1, 2 또는 E3주마다 1회 투여되는 것인 방법.

[0074] E56. E55에 있어서, 항-PD-1 항체가 적어도 약 3 mg/kg 체중의 용량으로 약 2주마다 1회 투여되는 것인 방법.

[0075] E57. E1 내지 E56 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 균일 용량으로 투여되는 것인 방법.

[0076] E58. E1 내지 E54 및 57 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 적어도 약 200, 적어도 약 220, 적어도 약 240, 적어도 약 260, 적어도 약 280, 적어도 약 300, 적어도 약 320, 적어도 약 340, 적어도 약 360, 적어도 약 380, 적어도 약 400, 적어도 약 420, 적어도 약 440, 적어도 약 460, 적어도 약 480, 적어도 약 500 또는 적어도 약 550 mg의 균일 용량으로 투여되는 것인 방법.

[0077] E59. E1 내지 E54, 57 및 58 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 약 240 mg의 균일 용량으로 투여되는 것인 방법.

[0078] E60. E1 내지 E54, 및 57 내지 E59 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 균일 용량으로 약 1, 2, 3 또는 E4주마다 1회 투여되는 것인 방법.

[0079] E61. E1 내지 E60 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 임상 이익이 관찰되는 한 또는 다루기 힘든 독성 또는 질환 진행이 발생할 때까지 투여되는 것인 방법.

[0080] E62. E1 내지 E61 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 정맥내 투여를 위해 제제화되는 것인 방법.

[0081] E63. E1 내지 E62 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 치료 용량 미만으로 투여되는 것인 방법.

[0082] E64. E1 내지 E63 중 어느 하나에 있어서, 투여하는 것이 종양을 치료하는 것인 방법.

[0083] E65. E1 내지 E64 중 어느 하나에 있어서, 투여하는 것이 종양의 크기를 감소시키는 것인 방법.

[0084] E66. E65에 있어서, 종양의 크기가 투여 전의 종양 크기와 비교하여 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%,

또는 약 50%만큼 감소된 것인 방법.

[0085] E67. E1 내지 E66 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 처음 투여 후에 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 18개월, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년의 무진행 생존을 나타내는 것인 방법.

[0086] E68. E1 내지 E67 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 투여 후에 안정한 질환을 나타내는 것인 방법.

[0087] E69. E1 내지 E67 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 투여 후에 부분 반응을 나타내는 것인 방법.

[0088] E70. E1 내지 E67 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 투여 후에 완전 반응을 나타내는 것인 방법.

[0089] E71. (a) 약 4 mg 내지 약 500 mg 범위 투여량의 항-PD-1 항체; 및

[0090] (b) E1 내지 E70 중 어느 것의 방법에서 항-PD-1 항체를 사용하는 것에 대한 지침서

[0091] 를 포함하는, 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 키트.

[0092] E72. E71에 있어서, 항-PD-L1 항체를 추가로 포함하는 키트.

도면의 간단한 설명

[0093] 도 1A-1D는 NSCLC 상업적 종양에서 PD-L1 발현의 특유의 패턴을 보여주는 면역조직화학 (IHC) 영상을 제시한다. PD-L1 발현의 패턴은 미만성 (도 1A), 불균질 (도 1B), 종양-기질 계면 (도 1C) 및 음성 (도 1D)으로 지정된다.

도 2A-2B는 도 1A-1D에 제시된 바와 같은 각각의 PD-L1 패턴, 즉, 미만성 (D), 불균질 (H), 음성 (N) 및 종양-기질 계면 (T)에서의 PD-L1 H-점수의 분포 (도 2A), 및 2종의 NSCLC 하위유형, 즉 선암종 및 편평 세포 암종에서의 PD-L1 H-점수의 분포 (도 2B)를 보여준다.

도 3A-3C는 니볼루맙 단독요법으로 치료된 환자로부터의 시험 생검에 상응하는 미만성 (도 3A), 종양-기질 계면 (도 3B) 및 음성 (도 3C) PD-L1 발현 패턴에 상응하는 IHC 영상을 보여준다.

도 4는 니볼루맙 단독요법을 겪는 환자의 PD-L1 H-점수를 보여준다. 대다수의 완전 반응자 (CR) 및 부분 반응자 (PR)에서의 우세 PD-L1 패턴은 미만성 패턴이다.

도 5A-5B는 PD-L1 종양 우세 패턴에 따른 전체 CI 점수 (도 5A) 및 PD-L1 CI 점수 (도 5B)를 보여준다.

도 6은 PD-L1, CD68 및 CD3에 대해 염색된 멀티플렉스화 IHC 영상을 제시한다.

도 7A-7B는 RNA 서열분석을 사용하여 측정된 바와 같은 PD-L1 발현 패턴에 따른 NSCLC 종양 내 PD-L1 발현 (도 7A), 및 엑솜 서열분석을 사용하여 측정된 바와 같은 PD-L1 발현 패턴에 따른 NSCLC 종양 내 돌연변이 부하 (도 7B)를 보여준다.

도 8A-8B는 CI 점수에 의해 측정된 바와 같은 NSCLC 종양 내 미스센스 돌연변이의 수 대 전체 염증 사이의 관계 (도 8A), 및 PDLP1pos CI 점수에 의해 측정된 바와 같은 NSCLC 종양 내 미스센스 돌연변이의 수 대 PD-L1+ 염증 사이의 관계 (도 8B)를 보여준다.

도 9A-9B는 도 9A에서 관찰된 PD-L1 발현 패턴에 대한 상이한 바이오마커 (TP53, STK11, KEAP1, KRAS, EGFR 및 MET)에서의 돌연변이의 빈도를 보여준다. D = 미만성, H = 불균질, I = 종양-기질 계면, N = 음성. 도 9B는 STK11 돌연변이의 존재 ("y") 또는 부재 ("n")에 대한 RNA 서열분석 (RNAseq)에 의해 측정된 PD-L1 발현을 보여준다.

도 10A-10C는 STK11 돌연변이의 존재 ("y") 또는 부재 ("n")와 PD-L1+ CI 점수 사이의 관계를 보여준다 (도 10A). 도 10A에 제시된 정보에 상응하는 수치 데이터는 도 10B에 제시된다. 도 10C는 STK11 돌연변이의 존재 ("STK11-MUT") 또는 부재 ("STK11-WT")에 따른 NSCLC 종양에서의 전체 염증 점수에 상응하는 수치 데이터를 보여준다.

도 11은 24개의 NSCLC 종양 샘플의 이뮤노프린트 분석을 보여주며, 여기서 FOLR2, VSIG4, CD163, CLEC4D, CSF1R, CD86, MS4A1, CD79B, CD19, KIR2DS4, CD3E, CCR4, CCR8 및 CD8A의 수준을 분석하여 염증 패턴에 따라 샘플을 분류하였다 (sigClass). 샘플을 낮은 ("sigClass low"), 중간 ("sigClass med") 및 높은 ("sigClass hi") 염증으로 분류하였다. 샘플을 또한 STK11 돌연변이의 존재 ("STK11 mut") 또는 부재 ("STK11 wt")에 따

라 분류하였다. 또한, 샘플을 PD-L1 발현 패턴에 따라 음성 ("PDL1_패턴 2 음성"), 미만성 ("PDL1_패턴 2 미만성"), 불균질 ("PDL1_패턴 2 불균질") 및 종양-기질 계면 ("PDL1_패턴 2 TS")으로 분류하였다.

도 12A-12B는 조사자 선택 화학요법 (데이터 표지 1 및 2) 또는 1차 3 mg/kg 항-PD-1 항체 요법 (니볼루맙; 데이터 표지 3 및 4)으로 치료된, 야생형 STK11 (데이터 표지 2 및 4) 또는 돌연변이된 STK11 (데이터 표지 1 및 3)을 갖는 진행성 NSCLC 대상체에 대한 생존 확률의 그래프 표현이다. 도 12A는 STK11에 대한 모든 비-동의 돌연변이를 갖는 돌연변이체 STK11 대상체를 포함하는 반면, 도 12B는 STK11에 대한 넌센스, 프레임시프트, 또는 스플라이싱 돌연변이를 갖는 돌연변이체 STK11 대상체만을 포함한다. 각각의 군에 대해 각각의 시점에서 위험이 있는 대상체의 수는 X 축 아래에 제시된다.

도 13은 조사자 선택 화학요법 (데이터 표지 1 및 2) 또는 1차 3 mg/kg 항-PD-1 항체 요법 (니볼루맙; 데이터 표지 3 및 4)으로 치료된, KRAS 돌연변이 및 야생형 STK11 (데이터 표지 2 및 4) 또는 돌연변이된 STK11 (데이터 표지 1 및 3)을 갖는 진행성 NSCLC 대상체에 대한 생존 확률의 그래프 표현이다. 각각의 군에 대해 각각의 시점에서 위험이 있는 대상체의 수는 X 축 아래에 제시된다.

도 14A-14B는 조사자 선택 화학요법 (데이터 표지 1 및 2) 또는 1차 3 mg/kg 항-PD-1 항체 요법 (니볼루맙; 데이터 표지 3 및 4)으로 치료된, 야생형 STK11 (데이터 표지 2 및 4) 또는 STK11에서의 임의의 비-동의 돌연변이 (데이터 표지 1 및 3)를 갖는 비-편평 세포 NSCLC 대상체에 대한 생존 확률의 그래프 표현이다. 도 14A는 이러한 기준을 충족시키는 모든 대상체를 포함하는 반면, 도 14B는 KRAS 돌연변이를 추가로 갖는 대상체만을 포함한다. 각각의 군에 대해 각각의 시점에서 위험이 있는 대상체의 수는 X 축 아래에 제시된다.

도 15A-15B는 PDL1 발현 수준과 STK11 돌연변이 상태 사이의 관계를 보여주는 그래프 표현이다. 도 15A 및 15B는 조사자 선택 화학요법 (도 15A) 또는 1차 3 mg/kg 항-PD-1 항체 요법 (니볼루맙; 도 15B)으로의 치료 후에 완전 반응 (CR), 부분 반응 (PR), 안정한 질환 (SD), 또는 진행성 질환 (PD)을 경험하는 WT 또는 돌연변이된 STK11 대상체의 분포를 보여준다. 도 15C는 PDL1 발현 수준과 관련된 바와 같은 조사자 선택 화학요법 또는 1차 3 mg/kg 항-PD-1 항체 요법 (니볼루맙)으로의 치료 후에 완전 반응 (CR), 부분 반응 (PR), 안정한 질환 (SD), 또는 진행성 질환 (PD)을 경험하는 WT 또는 돌연변이된 STK11 대상체의 분포의 그래프 표현이다. 도 15D 및 15E는 조사자 선택 화학요법 (도 15D) 또는 1차 3 mg/kg 항-PD-1 항체 요법 (니볼루맙; 도 15E)으로 치료된 WT 또는 돌연변이된 STK11 대상체에서의 PDL1 발현의 분포를 보여준다. Y 축은 PD-L1을 발현하는 종양 세포의 퍼센트를 보여준다 (도 15A-15E). 도 15F는 STK11 돌연변이를 갖는 대상체의 하위세트에 대한, 구체적 돌연변이를 포함한 상태를 제공하는 표이다.

도 16A는 조사자 선택 화학요법 (데이터 표지 1 및 2) 또는 1차 3 mg/kg 항-PD-1 항체 요법 (니볼루맙; 데이터 표지 3 및 4)으로 치료된, KRAS 돌연변이 및 야생형 TP53 (데이터 표지 2 및 4) 또는 돌연변이된 TP53 (데이터 표지 1 및 3)을 갖는 진행성 NSCLC 대상체에 대한 생존 확률의 그래프 표현이다. 도 16B-16C는 조사자 선택 화학요법 (데이터 표지 1 및 2) 또는 1차 3 mg/kg 항-PD-1 항체 요법 (니볼루맙; 데이터 표지 3 및 4)으로 치료된, 야생형 (데이터 표지 2 및 4) 또는 돌연변이된 (데이터 표지 1 및 3) CDKN2A (도 16B) 또는 PTPND/CUBN/HERC1 (도 16C)을 갖는 진행성 NSCLC 대상체에 대한 생존 확률의 그래프 표현이다. 각각의 군에 대해 각각의 시점에서 위험이 있는 대상체의 수는 X 축 아래에 제시된다 (도 16A-16C). 도 16D는 분석된 1144명의 대상체에서의 HERC1, CUBNM, 및 PTPRD 돌연변이의 분포를 보여주는 스크린샷이다.

도 17A-17B는 분석된 모든 진행성 NSCLC 대상체에서 (도 17A) 또는 KRAS 돌연변이를 추가로 갖는 하위집단에서 (도 17B) 종양 돌연변이 부담과 STK11 돌연변이 상태 사이의 관계를 예시하는 산점도이다. 도 17C는 종양 돌연변이 부담 (TMB; 도 17C)과 관련된 바와 같은 조사자 선택 화학요법 또는 1차 3 mg/kg 항-PD-1 항체 요법 (니볼루맙)으로의 치료 후에 완전 반응 (CR), 부분 반응 (PR), 안정한 질환 (SD), 또는 진행성 질환 (PD)을 경험하는 WT 또는 돌연변이된 STK11 대상체의 분포를 보여주는 그래프 표현이다.

도 18A-18D는 도세탁셀 (데이터 표지 1 및 2) 또는 2차 3 mg/kg 항-PD-1 항체 요법 (니볼루맙; 데이터 표지 3 및 4)으로 치료된, 야생형 STK11 (데이터 표지 2 및 4) 또는 STK11에서의 돌연변이 (데이터 표지 1 및 3)를 갖는 비-편평 세포 NSCLC 대상체에 대한 생존 확률의 그래프 표현이다. 도 18A는 임의의 비-동의 STK11 돌연변이를 갖는 모든 대상체를 포함하고; 도 18B는 임의의 비-동의 STK11 돌연변이 및 KRAS 돌연변이를 갖는 대상체를 포함하고; 도 18C는 STK11에서의 임의의 넌센스, 프레임시프트, 또는 스플라이싱 돌연변이를 갖는 모든 대상체를 포함하고; 도 18D는 STK11 및 KRAS 돌연변이에서의 임의의 넌센스, 프레임시프트, 또는 스플라이싱 돌연변이를 갖는 대상체를 포함한다. 각각의 군에 대해 각각의 시점에서 위험이 있는 대상체의 수는 X 축 아래에 제시된다 (도 18A-18D).

도 19는 도세탁셀 (데이터 표지 1 및 2) 또는 2차 3 mg/kg 항-PD-1 항체 요법 (니볼루맙; 데이터 표지 3 및 4)으로 치료된, 야생형 STK11 (데이터 표지 2 및 4) 또는 STK11에서의 돌연변이 (데이터 표지 1 및 3)를 갖는 편평 세포 NSCLC 대상체에 대한 생존 확률의 그래프 표현이다. 각각의 군에 대해 각각의 시점에서 위험이 있는 대상체의 수는 X 축 아래에 제시된다 (도 19).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0094] 본 개시내용은 (i) 종양을 앓고 있는 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; 및 (ii) STK11 유전자가 야생형인 경우 대상체에게 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분 ("항-PD-1 항체") 또는 프로그램화된 사멸 리간드 1 (PD-L1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분 ("항-PD-L1 항체")을 투여하는 것을 포함하는, 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 종양은 NSCLC로부터 유래된다.

[0095] 용어

[0096] 본 개시내용이 보다 용이하게 이해될 수 있도록, 특정 용어가 먼저 정의된다. 본 출원에 사용된 바와 같이, 본원에 달리 명백하게 제공된 경우를 제외하고는, 각각의 하기 용어는 하기 제시된 의미를 가질 것이다. 추가의 정의가 본 출원 전반에 걸쳐 제시된다.

[0097] "투여하는"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방법 및 전달 시스템 중 임의의 것을 사용하여 치료제를 포함하는 조성물을 대상체에게 물리적으로 도입하는 것을 지칭한다. 항-PD-1 항체에 대한 투여 경로는 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 척수 또는 다른 비경구 투여 경로, 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 것을 포함한다. 본원에 사용된 어구 "비경구 투여"는 통상적으로 주사에 의한, 경장 및 국소 투여 이외의 다른 투여 방식을 의미하고, 비제한적으로, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 림프내, 병변내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입, 뿐만 아니라 생체내 전기천공을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 비-비경구 경로를 통해 투여되고, 일부 실시양태에서는 경구로 투여된다. 다른 비-비경구 경로는 국소, 표피 또는 점막 투여 경로, 예를 들어 비강내, 질, 직장, 설하 또는 국소 투여 경로를 포함한다. 투여는 또한, 예를 들어 1회, 복수회, 및/또는 1회 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.

[0098] 본원에 사용된 "유해 사건" (AE)은 의학적 치료의 사용과 연관된, 임의의 불리하고 일반적으로 의도되지 않거나 바람직하지 않은 징후 (비정상적 실험실 발견 포함), 증상, 또는 질환이다. 예를 들어, 유해 사건은 치료에 대한 반응으로 일어나는 면역계의 활성화 또는 면역계 세포 (예를 들어, T 세포)의 확장과 연관될 수 있다. 의학적 치료는 1건 이상의 연관된 AE를 가질 수 있고 각각의 AE는 동일하거나 상이한 수준의 중증도를 가질 수 있다. "유해 사건을 변경"할 수 있는 방법에 대한 언급은 상이한 치료 요법의 사용과 연관된 1건 이상의 AE의 발생률 및/또는 중증도를 감소시키는 치료 요법을 의미한다.

[0099] "항체" (Ab)는 비제한적으로, 항원에 특이적으로 결합하고 디술피드 결합에 의해 상호연결된 적어도 2개의 중쇄 (H) 및 2개의 경쇄 (L)를 포함하는 당단백질 이뮤노글로불린, 또는 그의 항원 결합 부분을 포함할 것이다. 각각의 H 쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에서 V_H로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 적어도 3개의 불변 도메인, C_{H1}, C_{H2} 및 C_{H3}을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서 V_L로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 1개의 불변 도메인, C_L을 포함한다. V_H 및 V_L 영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 지칭되는 보다 보존된 영역이 산재되어 있는 상보성 결정 영역 (CDR)으로 지칭되는 초가변성 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L은 아미노-말단에서 카르복시-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR을 포함한다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포 (예를 들어, 이펙터 세포) 및 전형적 보체계의 제1 성분 (C1q)을 포함한 숙주 조직 또는 인자에 대한 이뮤노글로불린의 결합을 매개할 수 있다.

[0100] 이뮤노글로불린은 IgA, 분비형 IgA, IgG 및 IgM을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 임의의 통상적으로 공지된 이소형으로부터 유래될 수 있다. IgG 하위부류는 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "이소형"은 중쇄 불변 영역 유전자에 의해 코딩되는 항체 부류 또는 하위부류 (예를 들어, IgM 또는 IgG1)를 지칭한다. 용어 "항체"는, 예로서,

자연 발생 및 비-자연 발생 Ab 둘 다; 모노클로날 및 폴리클로날 Ab; 키메라 및 인간화 Ab; 인간 또는 비인간 Ab; 완전 합성 Ab; 및 단일 쇄 항체를 포함한다. 비인간 항체는 인간에서 그의 면역원성이 감소하도록 재조합 방법에 의해 인간화될 수 있다. 명백하게 언급되지 않는 경우, 및 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 용어 "항체"는 또한 상기 언급된 이뮤노글로불린 중 임의의 것의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 부분을 포함하고, 1가 및 2가 단편 또는 부분, 및 단일 쇄 항체를 포함한다.

[0101] "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 지칭한다 (예를 들어, PD-1에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 PD-1 이외의 다른 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없음). 그러나, PD-1에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 다른 항원, 예컨대 상이한 종으로부터의 PD-1 분자와 교차-반응성을 가질 수 있다. 더욱이, 단리된 항체는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다.

[0102] 용어 "모노클로날 항체" ("mAb")는 단일 분자 조성의 항체 분자, 즉, 1차 서열이 본질적으로 동일하고 특정한 에피토프에 대해 단일 결합 특이성 및 친화도를 나타내는 항체 분자의 비-자연 발생 제제를 지칭한다. 모노클로날 항체는 단리된 항체의 예이다. mAb는 하이브리도마, 재조합, 트랜스제닉, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 기술에 의해 생산될 수 있다.

[0103] "인간" 항체 (HuMAb)는 프레임워크 및 CDR 영역 둘 다가 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 게다가, 항체가 불변 영역을 함유하는 경우에, 불변 영역도 또한 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된다. 본 개시내용의 인간 항체는 인간 배선 이뮤노글로불린 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유동물 종, 예컨대 마우스의 배선으로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 그라프팅된 항체를 포함하는 것으로 의도되지는 않는다. 용어 "인간 항체" 및 "완전 인간 항체"는 동의어로 사용된다.

[0104] "인간화 항체"는 비-인간 항체의 CDR 도메인 밖의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두가 인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 상응하는 아미노산으로 대체된 항체를 지칭한다. 인간화 형태의 항체의 한 실시양태에서, CDR 도메인 밖의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두는 인간 이뮤노글로불린으로부터의 아미노산으로 대체된 반면에 1개 이상의 CDR 도메인 내의 일부, 대부분 또는 모든 아미노산은 변화되지 않는다. 특정한 항원에 결합하는 항체의 능력을 제거하지 않는 한, 아미노산의 작은 부가, 결실, 삽입, 치환 또는 변형은 허용가능하다. "인간화 항체"는 원래 항체의 경우와 유사한 항원 특이성을 유지한다.

[0105] "키메라 항체"는 가변 영역은 한 종으로부터 유래되고 불변 영역은 또 다른 종으로부터 유래된 항체, 예컨대 가변 영역은 마우스 항체로부터 유래되고 불변 영역은 인간 항체로부터 유래된 항체를 지칭한다.

[0106] "항-항원" 항체는 항원에 특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다. 예를 들어, 항-PD-1 항체는 PD-1에 특이적으로 결합한다.

[0107] 항체의 "항원 결합 부분" (또한 "항원 결합 단편"으로 불림)은 전체 항체에 의해 결합되는 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 유지하는 항체의 1개 이상의 단편을 지칭한다.

[0108] "암"은 신체 내 비정상 세포의 비제어된 성장을 특징으로 하는 다양한 질환의 광범위한 군을 지칭한다. 비조절된 세포 분열 및 성장은 분열 및 성장으로 인해 이웃 조직을 침습하는 악성 종양의 형성을 발생시키고, 또한 림프계 또는 혈류를 통해 신체의 원위 부분으로 전이될 수 있다.

[0109] "세린/트레오닌 키나제 11" 또는 "STK11" (또한 "분극-관련 단백질 LKB1", "신암종 항원 NY-REN-19", "간 키나제 B1", "EC 2.7.11.1" 및 "HLKB1"로 공지됨)은 세포 극성을 조절하고 종양 억제자로서 기능하는 세린/트레오닌 키나제 패밀리의 구성원을 지칭한다. STK11은 AMP-활성화된 단백질 키나제 (AMPK) 패밀리 구성원의 활성을 제어함으로써, 다양한 과정, 예컨대 세포 대사, 세포 극성, 아폽토시스 및 DNA 손상 반응에서 역할을 한다. STK11은 편재적으로 발현되며, 고환 및 태아 간에서 가장 강하게 발현된다. STK11은 NSCLC, 특히 KRAS 돌연변이를 보유하는 종양에서 통상적으로 불활성화된다. 본원에 기재된 바와 같이, 돌연변이된 STK11, 예를 들어 STK11의 야생형 발현 상실은 SCLC로부터 유래된 종양에서의 감소된 또는 이상 PD-L1 발현과 상관관계가 있다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 STK11, 예를 들어 STK11의 야생형 발현 상실은 SCLC로부터 유래된 종양에서 발생하며, 여기서 종양은 야생형 KRAS를 발현하거나 또는 발현하지 않는다 (예를 들어, 종양은 KRAS 돌연변이를 갖거나 또는 갖지 않음). 일부 실시양태에서, STK11 돌연변이체는, 예를 들어 이전에 문헌 [Koyama et al., Cancer Res. 76(5):999-1008 (2016), Skoulidis et al., Cancer Discov. 5(8):860-77 (2015), 및/또는 Skoulidis et al., Cancer Disclov., May 17, 2018, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0099] (이들 각각은 그 전

문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 STK11 돌연변이체이다.

[0110] "KRAS"는 소형 GTPase의 ras 서브패밀리의 구성원인 GTPase KRas 단백질을 코딩하는 유전자를 지칭한다. 폐 선암종을 갖는 환자 중 대략 15-25%가 종양 연관 KRAS 돌연변이를 가지며, 대다수의 이러한 돌연변이는 구성적으로 활성화된 KRAS 신호전달을 생성한다. 본원에 사용된 "TP53"은 종양 억제 단백질 p53을 코딩하는 유전자를 지칭한다. p53은 세포 분열을 제어하는 작용을 하고, 기능 상실 돌연변이는 비조절된 세포 분열 및 성장으로 이어진다. 모든 암의 대략 절반이 TP53의 체세포 돌연변이를 포함한다. 본원에 사용된 "시클린 의존성 키나제 억제제 2A" 또는 "CDKN2A"는 G1 및 G2 기 동안 세포 주기 정지를 유도함으로써 종양 억제자로서 작용하는 시클린 의존성 키나제 억제제 2A를 코딩하는 유전자를 지칭한다. CDKN2A 기능 상실 돌연변이는 폐암에서 흔하다. 본원에 사용된 "CUBN"은 내인성 인자-비타민 B12 복합체에 대한 수용체인 쿠빌린을 코딩하는 유전자를 지칭한다. 본원에 사용된 "HERC1"은 HECT 및 RLD 도메인 함유 E3 유비퀴틴 단백질 리가제 패밀리 구성원 1 (HERC1) (이는 HERC 패밀리의 구성원임)을 코딩하는 유전자를 지칭한다. HERC1은 ARF1 및 Rab 단백질 상에서 구아닌 뉴클레오티드 교환을 자극하고, 막 수송 과정에 수반될 수 있다.

[0111] 용어 "면역요법"은 면역 반응을 유도하거나, 증진시키거나, 억제하거나 또는 달리 변형시키는 것을 포함하는 방법에 의해, 질환을 앓거나, 또는 질환에 걸릴 위험이 있거나 또는 질환의 재발을 앓고 있는 대상체를 치료하는 것을 지칭한다. 대상체의 "치료" 또는 "요법"은 질환과 연관된 증상, 합병증 또는 상태, 또는 생화학적 징후의 발병, 진행, 발달, 중증도 또는 재발을 역전시키거나, 완화시키거나, 호전시키거나, 억제하거나, 늦추거나 또는 방지하는 것을 목적으로 대상체에 대해 수행되는 임의의 유형의 개입 또는 과정, 또는 그에 대한 활성제의 투여를 지칭한다.

[0112] 본원에 사용된 "PD-L1 양성"은 "적어도 약 1%의 PD-L1 발현"과 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, PD-L1 발현은 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, PD-L1 발현은 자동화 IHC에 의해 측정된다. PD-L1 양성 종양은 따라서 자동화 IHC에 의해 측정시 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 약 100%의 PD-L1 발현 종양 세포를 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, "PD-L1 양성"은 세포의 표면 상에 PD-L1을 발현하는 적어도 100개의 세포가 존재한다는 것을 의미한다.

[0113] "프로그램화된 사멸-1 (PD-1)"은 CD28 패밀리에 속하는 면역억제 수용체를 지칭한다. PD-1은 생체내에서 이전에 활성화된 T 세포 상에서 우세하게 발현되고, 2종의 리간드, PD-L1 및 PD-L2에 결합한다. 본원에 사용된 용어 "PD-1"은 인간 PD-1 (hPD-1), hPD-1의 변이체, 이소형 및 종 상동체, 및 hPD-1과 적어도 1개의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-1 서열은 진뱅크 수탁 번호 U64863 하에 찾아볼 수 있다.

[0114] "프로그램화된 사멸 리간드-1 (PD-L1)"은 PD-1에 결합시 T 세포 활성화 및 시토카인 분비를 하향조절하는, PD-1에 대한 2종의 세포 표면 당단백질 리간드 중 하나이다 (다른 것은 PD-L2임). 본원에 사용된 용어 "PD-L1"은 인간 PD-L1 (hPD-L1), hPD-L1의 변이체, 이소형 및 종 상동체, 및 hPD-L1과 적어도 1개의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-L1 서열은 진뱅크 수탁 번호 Q9NZQ7 하에 찾아볼 수 있다.

[0115] "대상체"는 임의의 인간 또는 비인간 동물을 포함한다. 용어 "비인간 동물"은 척추동물, 예컨대 비인간 영장류, 양, 개, 및 설치류, 예컨대 마우스, 래트, 및 기니 피그를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0116] 약물 또는 치료제의 "치료 유효량" 또는 "치료 유효 투여량"은, 단독으로 또는 또 다른 치료제와 조합되어 사용되는 경우에, 질환의 발병에 대해 대상체를 보호하거나, 또는 질환 증상의 중증도의 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 및 지속기간의 증가, 또는 앓고 있는 질환으로 인한 손상 또는 장애의 방지에 의해 입증되는 질환 퇴행을 촉진하는 약물의 임의의 양이다. 질환 퇴행을 촉진하는 치료제의 능력은 숙련된 진료의에게 공지된 다양한 방법을 사용하여, 예컨대 임상 시험 동안 인간 대상체에서, 인간에서의 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서, 또는 시험관내 검정에서 작용제의 활성을 검정함으로써 평가될 수 있다.

[0117] 본원에 사용된 "치료량 미만의 용량"은 과다증식성 질환 (예를 들어, 암)의 치료를 위해 단독으로 투여되는 경우 치료 화합물 (예를 들어, 항체)의 통상적 또는 전형적 용량보다 더 낮은 치료 화합물의 용량을 의미한다.

[0118] 예로서, "항암제"는 대상체에서 암 퇴행을 촉진하거나 또는 추가의 종양 성장을 방지한다. 특정 실시양태에서, 치료 유효량의 약물은 암을 제거하는 지점까지 암 퇴행을 촉진한다. "암 퇴행을 촉진하는"은 치료 유효량의 약물을 단독으로 또는 항신생물제와 조합하여 투여하여 종양 성장 또는 크기의 감소, 종양의 괴사, 적어도 1종의

질환 증상의 중증도의 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 및 지속기간의 증가, 또는 앓고 있는 질환으로 인한 손상 또는 장애의 방지를 발생시키는 것을 의미한다. 또한, 치료와 관련된 용어 "유효한" 및 "유효성"은 약리학적 유효성 및 생리학적 안전성 둘 다를 포함한다. 약리학적 유효성은 환자에서 암 퇴행을 촉진하는 약물의 능력을 지칭한다. 생리학적 안전성은 약물의 투여로부터 발생하는 세포, 기관 및/또는 유기체 수준에서의 독성의 수준 또는 다른 유해 생리학적 효과 (유해 효과)를 지칭한다.

[0119] 종양의 치료에 대한 예로서, 치료 유효량의 항암제는 비치료된 대상체에 비해 적어도 약 20%, 적어도 약 40%, 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 80%만큼 세포 성장 또는 종양 성장을 억제할 수 있다. 본 개시내용의 다른 실시양태에서, 종양 퇴행은 적어도 약 20일, 적어도 약 40일, 또는 적어도 약 60일의 기간 동안 관찰되고 계속될 수 있다. 이들 치료 유효성의 최고의 측정에도 불구하고, 면역요법 약물의 평가는 또한 "면역-관련" 반응 패턴을 감안하여야 한다.

[0120] "면역-관련" 반응 패턴은 암-특이적 면역 반응을 유도함으로써 또는 천연 면역 과정을 변형시킴으로써 항종양 효과를 생성하는 면역요법제로 치료된 암 환자에서 종종 관찰되는 임상 반응 패턴을 지칭한다. 이 반응 패턴은, 전통적인 화학요법제의 평가에서는 질환 진행으로 분류되고 약물 실패와 동의어인 종양 부담의 초기 증가 또는 새로운 병변의 출현에 이어지는 유익한 치료 효과를 특징으로 한다. 따라서, 면역요법제의 적절한 평가는 표적 질환에 대한 이들 작용제의 효과의 장기간 모니터링을 필요로 할 수 있다.

[0121] 약물의 치료 유효량은 "예방 유효량"을 포함하며, 이는 암이 발생할 위험이 있는 대상체 (예를 들어, 전-악성 상태를 갖는 대상체) 또는 암의 재발을 앓을 위험이 있는 대상체에게 단독으로 또는 항신생물제와 조합되어 투여되는 경우에, 암의 발생 또는 재발을 억제하는 약물의 임의의 양이다. 특정 실시양태에서, 예방 유효량은 암의 발생 또는 재발을 전적으로 방지한다. 암의 발생 또는 재발을 "억제하는"은 암의 발생 또는 재발 가능성을 경감시키거나, 또는 암의 발생 또는 재발을 전적으로 방지하는 것을 의미한다.

[0122] 본원에 사용된 용어 "야생형"은 공통 서열인 것으로 관련 기술분야에 공지되어 있는 아미노산 서열을 갖는 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 갖는 유전자를 지칭한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, "야생형" STK11은 유니프롯(UniProt) 식별자 Q15831-1을 갖는 단백질의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 갖는 STK11 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 갖는다. 특정 측면에서, "야생형" 유전자는 돌연변이가 동의인 한 그 유전자에 대한 정규 뉴클레오티드 서열과 관련된 돌연변이를 가질 수 있으며, 예를 들어, 뉴클레오티드 돌연변이는 그에 따른 단백질의 아미노산 서열에 대한 변화를 생성하지 않는다. 반대로, 본원에 사용된 "돌연변이체" 또는 "돌연변이된" 유전자는 그에 따른 아미노산 서열을 변화시키는 1개 이상의 뉴클레오티드 치환, 삽입, 또는 결실, 예를 들어, 비-동의 돌연변이를 갖는 유전자를 지칭한다. 돌연변이된 유전자는 발현 또는 비발현될 수 있다. 일부 실시양태에서, 비-동의 돌연변이는 "넌센스 돌연변이"이며, 여기서 뉴클레오티드 치환 또는 결실은 미성숙 정지 코돈을 생성시킨다. 일부 실시양태에서, 비-동의 돌연변이는 "프레임시프트 돌연변이"이며, 여기서 뉴클레오티드 치환 또는 결실은 서열의 번역에서 이동을 발생시키는, 3으로 나눠지지 않는 수의 뉴클레오티드의 삽입 또는 결실을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비-동의 돌연변이는 "스플라이싱 돌연변이"이며, 여기서 뉴클레오티드 치환 또는 결실은 스플라이스 부위를 방해하거나 또는 이를 생성한다.

[0123] 본원에 사용된 용어 "종양 돌연변이 부담" (TMB)은 종양의 게놈에서의 체세포 돌연변이의 수 및/또는 종양의 게놈의 면적당 체세포 돌연변이의 수를 지칭한다. 배선 (유전성) 변이체는 TMB를 결정하는 경우에 제외되는데, 이는 면역계가 이들을 자기로서 인식할 가능성이 더 높기 때문이다. TMB는 종양의 게놈의 유전적 분석이고, 따라서, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 서열분석 방법을 적용함으로써 측정될 수 있다. 한 실시양태에서, TMB는 임의의 유전성 배선 유전자 변경을 제외하기 위한 배선 샘플로 매칭된 종양을 정규화함으로써 확인되는 종양 내 미스센스 돌연변이의 총수를 사용하여 측정된다. TMB를 측정하기 위해, 충분한 양의 샘플이 요구된다. 한 실시양태에서, 조직 샘플 (예를 들어, 최소 10개 슬라이드)이 평가에 사용된다.

[0124] TMB 상태는 수치값 또는 상대값, 예를 들어, 높음, 중간 또는 낮음일 수 있고; 참조 세트의 가장 높은 분위수 내, 또는 최상 삼분위수 내일 수 있다.

[0125] 본원에 사용된 용어 "높은 TMB"는 보통 또는 평균인 체세포 돌연변이의 수 초과인 종양의 게놈 내 체세포 돌연변이의 수를 지칭한다. 일부 실시양태에서, TMB는 적어도 210, 적어도 215, 적어도 220, 적어도 225, 적어도 230, 적어도 235, 적어도 240, 적어도 245, 적어도 250, 적어도 255, 적어도 260, 적어도 265, 적어도 270, 적어도 275, 적어도 280, 적어도 285, 적어도 290, 적어도 295, 적어도 300, 적어도 305, 적어도 310, 적어도 315, 적어도 320, 적어도 325, 적어도 330, 적어도 335, 적어도 340, 적어도 345, 적어도 350, 적어도 355, 적어도 360, 적어도 365, 적어도 370, 적어도 375, 적어도 380, 적어도 385, 적어도 390, 적어도 395, 적어도

400, 적어도 405, 적어도 410, 적어도 415, 적어도 420, 적어도 425, 적어도 430, 적어도 435, 적어도 440, 적어도 445, 적어도 450, 적어도 455, 적어도 460, 적어도 465, 적어도 470, 적어도 475, 적어도 480, 적어도 485, 적어도 490, 적어도 495, 또는 적어도 500의 점수를 갖고; 다른 실시양태에서 높은 TMB는 적어도 적어도 221, 적어도 222, 적어도 223, 적어도 224, 적어도 225, 적어도 226, 적어도 227, 적어도 228, 적어도 229, 적어도 230, 적어도 231, 적어도 232, 적어도 233, 적어도 234, 적어도 235, 적어도 236, 적어도 237, 적어도 238, 적어도 239, 적어도 240, 적어도 241, 적어도 242, 적어도 243, 적어도 244, 적어도 245, 적어도 246, 적어도 247, 적어도 248, 적어도 249, 또는 적어도 250의 점수를 갖고; 특정한 실시양태에서, 높은 TMB는 적어도 243의 점수를 갖는다. 다른 실시양태에서, "높은 TMB"는 참조 TMB 값의 가장 높은 분위수 내의 TMB를 지칭한다. 예를 들어, "참조 TMB 값"은 TMB의 분위수 분포에 따라 평가가능한 TMB 데이터를 갖는 모든 대상체를 그룹핑함으로써 결정될 수 있으며, 즉, 대상체는 유전자 변경의 가장 높은 수에서 가장 낮은 수로 순위화되고 규정된 수의 군으로 분할된다. 한 실시양태에서, 평가가능한 TMB 데이터를 갖는 모든 대상체는 순위화되고 3개로 분할되고, "높은 TMB"는 참조 TMB 값의 최상 삼분위수 내에 있다. 특정한 실시양태에서, 삼분위수 경계는 0 < 100개의 유전자 변경; 100 내지 243개의 유전자 변경; 및 > 243개의 유전자 변경이다. 순위화되면, 평가가능한 TMB 데이터를 갖는 대상체는 임의의 수의 군, 예를 들어, 사분위수, 오분위수 등으로 분할될 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0126] 본원에 사용된 용어 "중간 TMB"는 보통 또는 평균인 체세포 돌연변이의 수인 또는 그 근처인 종양의 게놈 내 체세포 돌연변이의 수를 지칭하고, 용어 "낮은 TMB"는 보통 또는 평균인 체세포 돌연변이의 수 미만인 종양의 게놈 내 체세포 돌연변이의 수를 지칭한다. 특정한 실시양태에서, "높은 TMB"는 적어도 243의 점수를 갖고, "중간 TMB"는 100 내지 242의 점수를 갖고, "낮은 TMB"는 100 미만 (또는 0 내지 100)의 점수를 갖는다.

[0127] 일부 실시양태에서, TMB 상태는 흡연 상태와 상관관계가 있을 수 있다. 특히, 현재 흡연하거나 이전에 흡연한 대상체는 종종 흡연한 적이 없는 대상체보다 더 많은 유전자 변경, 예를 들어, 미스센스 돌연변이를 갖는다.

[0128] 높은 TMB를 갖는 종양은 또한 높은 신생항원 부하를 가질 수 있다. 본원에 사용된 용어 "신생항원"은 이전에 면역계에 의해 인식되지 않은 새로 형성된 항원을 지칭한다. 신생항원은 면역계에 의해 외래 (또는 비-자기)로서 인식되는 단백질 또는 펩티드일 수 있다. 체세포 돌연변이를 보유하는 종양 게놈 내 유전자의 전사는 돌연변이된 mRNA를 생성하며, 이는 변역되는 경우에 돌연변이된 단백질을 생성하고, 이는 이어서 프로세싱되고, ER 내강으로 수송되고, MHC 부류 I 복합체에 결합하여 신생항원의 T-세포 인식을 용이하게 한다. 신생항원 인식은 T-세포 활성화, 클론 확장, 및 이펙터 및 기억 T-세포로의 분화를 촉진할 수 있다.

[0129] 종양의 TMB 상태는 환자가 특정한 항암제 또는 치료 또는 요법 유형, 예를 들어, 면역-항암제, 예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 부분으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는지 결정함에 있어서 인자로서, 단독으로 또는 다른 인자와 조합하여 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 높은 TMB 상태 (또는 높은 TMB)는 면역-항암제로부터 이익을 얻을 증진된 가능성을 나타내고, 따라서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 부분의 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 더 큰 환자를 확인하는 데 사용될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "요법으로부터 이익을 얻다"는 전체 생존, 무진행 생존, 부분 반응, 완전 반응, 및 전체 반응률 중 하나 이상의 개선을 지칭하고, 또한 종양 성장 또는 크기의 감소, 질환 증상의 중증도의 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 및 지속기간의 증가, 또는 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 예방을 포함할 수 있다.

[0130] 유전자의 TMB 상태 또는 돌연변이 상태를 지칭하는 경우에 용어 "측정하는" 또는 "측정된" 또는 "측정"은 대상체의 생물학적 샘플에서 체세포 돌연변이의 측정가능한 양을 결정하는 것을 의미한다. 측정하는 것은 샘플 내 핵산, 예를 들어, cDNA, mRNA, 엑소RNA, ctDNA, 및 cfDNA를 서열분석함으로써 수행될 수 있다. 측정하는 것은 대상체의 샘플 및/또는 참조 샘플 또는 샘플들에 대해 수행되고, 예를 들어 새로 검출되거나 또는 이전의 결정에 상응할 수 있다. 측정하는 것은 예를 들어 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같은 PCR 방법, qPCR 방법, 생어 서열분석 방법, 게놈 프로파일링 방법 (포괄적 유전자 패널 포함), 엑솜 서열분석 방법, 게놈 서열분석 방법, 및/또는 본원에 개시된 임의의 다른 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 측정하는 것은 서열분석된 핵산에서의 게놈 변경을 확인한다. 게놈 (또는 유전자) 프로파일링 방법은 미리 결정된 세트의 유전자, 예를 들어, 150-500개 유전자의 패널을 수반할 수 있고, 일부 경우에 유전자의 패널에서 평가된 게놈 변경은 총 평가된 체세포 돌연변이와 상관관계가 있다.

[0131] 본원에 사용된 용어 "게놈 변경"은 종양의 게놈의 뉴클레오티드 서열에서의 변화 (또는 돌연변이)를 지칭하며, 이러한 변화는 배선 뉴클레오티드 서열에 존재하지 않고, 일부 실시양태에서 염기 쌍 치환, 염기 쌍 삽입, 염기

쌍 결실, 카피수 변경 (CNA), 유전자 재배열, 및 그의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 비-동의 돌연변이이다. 특정한 실시양태에서, 생물학적 샘플에서 측정된 게놈 변경은 미스센스 돌연변이이다.

[0132] 본원에 사용된 용어 "생물학적 샘플"은 대상체로부터 단리된 생물학적 물질을 지칭한다. 생물학적 샘플은 예를 들어 종양 (또는 순환 종양 세포) 내 핵산을 서열분석하고 서열분석된 핵산에서의 게놈 변경을 확인함으로써 TMB를 결정하는 데 적합한 임의의 생물학적 물질을 함유할 수 있다. 생물학적 샘플은 임의의 적합한 생물학적 조직 또는 체액 예컨대, 예를 들어, 종양 조직, 혈액, 혈장 및 혈청일 수 있다. 한 실시양태에서, 샘플은 종양 조직 생검, 예를 들어, 포르말린-고정, 파라핀-포매 종양 조직 또는 급속-동결된 종양 조직 등이다. 또 다른 실시양태에서, 생물학적 샘플은 일부 실시양태에서 혈액, 혈청, 혈장, 순환 종양 세포, 엑소RNA, ctDNA, 및 cfDNA 중 1종 이상을 포함하는 액체 생검이다.

[0133] 대안적 사용 (예를 들어, "또는")은 대안 중 하나, 둘 다, 또는 그의 임의의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 단수 형태는 임의의 언급되거나 열거된 성분 중 "하나 이상"을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다.

[0134] 용어 "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같은 특정한 값 또는 조성에 대한 허용 오차 범위 내의 값 또는 조성을 지칭하며, 이는 부분적으로 값 또는 조성이 측정 또는 결정되는 방법, 즉 측정 시스템의 제한에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 관련 기술분야에서의 실시에 따라 1 또는 1 초과의 표준 편차 내에 있음을 의미할 수 있다. 대안적으로, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 최대 10% 또는 20%의 범위 (즉, ±10% 또는 ±20%)를 의미할 수 있다. 예를 들어, 약 3mg은 2.7 mg 내지 3.3 mg (10% 경우) 또는 2.4 mg 내지 3.6 mg (20% 경우)의 임의의 수를 포함할 수 있다. 게다가, 특히 생물학적 시스템 또는 과정과 관련하여, 그 용어는 값의 최대 10배 또는 최대 5배를 의미할 수 있다. 특정한 값 또는 조성이 본 출원 및 청구범위에서 제공되는 경우에, 달리 언급되지 않는 한, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"의 의미는 그러한 특정한 값 또는 조성에 대한 허용 오차 범위 내에 있는 것으로 가정되어야 한다.

[0135] 본원에 사용된 용어 "약 매주 1회", "약 2주마다 1회", 또는 임의의 다른 유사한 투여 간격 용어는 대략적인 횟수를 의미한다. "약 매주 1회"는 7일 ± 1일마다, 즉, 6일마다 내지 8일마다를 포함할 수 있다. "약 2주마다 1회"는 14일 ± 3일마다, 즉, 11일마다 내지 17일마다를 포함할 수 있다. 유사한 근사법이, 예를 들어 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회, 및 약 12주마다 1회에 대해 적용된다. 일부 실시양태에서, 약 6주마다 1회 또는 약 12주마다 1회의 투여 간격은, 제1 용량이 제1주 중 임의의 날에 투여될 수 있고, 이어서 다음 용량이 각각 제6주 또는 제12주 중 임의의 날에 투여될 수 있다는 것을 의미한다. 다른 실시양태에서, 약 6주마다 1회 또는 약 12주마다 1회의 투여 간격은, 제1 용량이 제1주의 특정한 날 (예를 들어, 월요일)에 투여되고, 이어서 다음 용량이 각각 제6주 또는 제12주의 동일한 날 (즉, 월요일)에 투여된다는 것을 의미한다.

[0136] 본원에 지칭된 용어 "중량-기준 용량"은 환자에게 투여되는 용량이 환자의 중량을 기준으로 하여 계산된다는 것을 의미한다. 예를 들어, 60 kg 체중을 갖는 환자가 3 mg/kg의 항-PD-1 항체를 요구하는 경우에, 투여를 위해 항-PD-1 항체의 적절한 양 (즉, 180 mg)을 계산하고 사용할 수 있다.

[0137] 본 개시내용의 방법과 관련하여 용어 "고정 용량"의 사용은 단일 조성물 중에 2종 이상의 상이한 항체 (예를 들어, 항-PD-1 항체 및 제2 항체)가 서로 특정한 (고정) 비로 조성물 중에 존재한다는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 고정 용량은 항체의 중량 (예를 들어, mg)을 기준으로 한다. 특정 실시양태에서, 고정 용량은 항체의 농도 (예를 들어, mg/ml)를 기준으로 한다. 일부 실시양태에서, 제1 항체 (예를 들어, 항-PD-1 항체) (mg) 대 제2 항체 (mg)의 비는 적어도 약 1:1, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 1:15, 약 1:20, 약 1:30, 약 1:40, 약 1:50, 약 1:60, 약 1:70, 약 1:80, 약 1:90, 약 1:100, 약 1:120, 약 1:140, 약 1:160, 약 1:180, 약 1:200, 약 200:1, 약 180:1, 약 160:1, 약 140:1, 약 120:1, 약 100:1, 약 90:1, 약 80:1, 약 70:1, 약 60:1, 약 50:1, 약 40:1, 약 30:1, 약 20:1, 약 15:1, 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 또는 약 2:1이다. 예를 들어, 항-PD-1 항체 및 제2 항체의 3:1 비는 바이알이 약 240 mg의 항-PD-1 항체 및 80 mg의 제2 항체 또는 약 3 mg/ml의 항-PD-1 항체 및 1 mg/ml의 제2 항체를 함유할 수 있다는 것을 의미할 수 있다.

[0138] 본 개시내용의 방법 및 투여량과 관련하여 용어 "균일 용량"의 사용은 환자의 중량 또는 체표면적 (BSA)과 관계없이 환자에게 투여되는 용량을 의미한다. 따라서 균일 용량은 mg/kg 용량으로 제공되는 것이 아니라, 오히려 작용제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)의 절대량으로서 제공된다. 예를 들어, 60 kg 사람 및 100 kg 사람은 동일한

용량의 항체 (예를 들어, 240 mg의 항-PD-1 항체)를 받을 것이다.

[0139] 본원에 기재된 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비 범위 또는 정수 범위는 달리 나타내지 않는 한, 언급된 범위 내의 임의의 정수 값, 및 적절한 경우에, 그의 분율 (예컨대 정수의 1/10 및 1/100)을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0140] 본 개시내용의 다양한 측면이 하기 서브섹션에 추가로 상세하게 기재되어 있다.

[0141] 본 개시내용의 방법

[0142] 본 개시내용은 (i) 종양을 앓고 있는 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; 및 (ii) 대상체에게 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분 ("항-PD-1 항체")을 투여하는 것을 포함하는, 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 것을 제공한다. 특정 측면에서, STK11 유전자가 야생형인 경우 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC)을 앓고 있는 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여한다. 특정 측면에서, 본 개시내용은 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC)을 앓고 있는 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 야생형 STK11 유전자를 갖는 것으로 확인된 것인, 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC)을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면에서, 본 개시내용은 (i) 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC을 앓고 있는 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; 및 (ii) STK11 유전자가 야생형인 경우 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 항-PD-1 항체 치료에 적합한 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC을 앓고 있는 대상체를 확인하는 방법에 관한 것이다.

[0143] 본 개시내용은 (i) 종양을 앓고 있는 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; 및 (ii) 대상체에게 프로그램화된 사멸-리간드 1 (PD-L1)에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분 ("항-PD-L1 항체")을 투여하는 것을 포함하는, 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 것을 추가로 제공한다. 특정 측면에서, STK11 유전자가 야생형인 경우 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC)을 앓고 있는 대상체에게 항-PD-L1 항체를 투여한다. 특정 측면에서, 본 개시내용은 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC)을 앓고 있는 대상체에게 항-PD-L1 항체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 야생형 STK11 유전자를 갖는 것으로 확인된 것인, 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC)을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면에서, 본 개시내용은 (i) 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC)을 앓고 있는 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; 및 (ii) STK11 유전자가 야생형인 경우 대상체에게 항-PD-L1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 항-PD-L1 항체 치료에 적합한 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC)을 앓고 있는 대상체를 확인하는 방법에 관한 것이다.

[0144] 다른 측면에서, 본 개시내용은 (i) 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC)을 앓고 있는 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; 및 (ii) STK11 유전자가 비-동의 돌연변이를 포함하는 경우, 대상체를 항-PD-1 항체 투여에 적격이 아닌 것으로 확인하는 것, 예를 들어, 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하지 않거나 또는 항-PD-1 항체 요법을 종결시키거나, 또는 항-PD-1 항체 요법을 증대시키는 것, 예를 들어, PD-1 길항제가 아닌 항암제를 투여하는 것을 포함하는, 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC)을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 다른 측면은 (i) 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC)을 앓고 있는 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; 및 (ii) STK11 유전자가 비-동의 돌연변이를 포함하는 경우, 대상체를 항-PD-1 항체 투여에 적격이 아닌 것으로 확인하는 것, 예를 들어, 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하지 않거나 또는 항-PD-1 항체 요법을 종결시키거나, 또는 항-PD-1 항체 요법을 증대시키는 것, 예를 들어, PD-1 길항제가 아닌 항암제를 투여하는 것을 포함하는, 항-PD-1 항체 치료에 적합하지 않은 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC)을 앓고 있는 대상체를 확인하는 방법에 관한 것이다.

[0145] 다른 측면에서, 본 개시내용은 (i) 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC)을 앓고 있는 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; 및 (ii) STK11 유전자가 비-동의 돌연변이를 포함하는 경우, 대상체를 항-PD-L1 항체 투여에 적격이 아닌 것으로 확인하는 것, 예를 들어, 대상체에게 항-PD-L1 항체를 투여하지 않거나 또는 항-PD-L1 항체 요법을 종결시키거나, 또는 항-PD-L1 항체 요법을 증대시키는 것, 예를 들어, PD-L1 길항제가 아닌 항암제를 투여하는 것을 포함하는, 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC)을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 다른 측면은 (i) 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC)을 앓고 있는 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; 및 (ii) STK11 유전자가 비-동의 돌연변이를 포함하는 경우, 대상체를 항-PD-L1 항체 투여에 적격이 아닌 것으로 확인하

는 것, 예를 들어, 대상체에게 항-PD-L1 항체를 투여하지 않거나 또는 항-PD-1 항체 요법을 종결시키거나, 또는 항-PD-1 항체 요법을 증대시키는 것, 예를 들어, PD-L1 길항제가 아닌 항암제를 투여하는 것을 포함하는, 항-PD-L1 항체 치료에 적합하지 않은 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC)을 앓고 있는 대상체를 확인하는 방법에 관한 것이다.

[0146] 다른 측면에서, 본 개시내용은 (i) 종양을 앓고 있는 대상체에서 마커 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; 및 (ii) 마커 유전자가 돌연변이된 경우 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하며; 여기서 마커 유전자는 TP53, CDKN2A, PTPND, CUBN, HERC1, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 다른 측면은 종양을 앓고 있는 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 돌연변이된 마커 유전자를 갖는 것으로 확인되고, 여기서 마커 유전자는 TP53, CDKN2A, PTPND, CUBN, HERC1, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 또 다른 측면은 (i) 종양을 앓고 있는 대상체에서 마커 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; 및 (ii) 마커 유전자가 돌연변이된 경우 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하며; 여기서 마커 유전자는 TP53, CDKN2A, PTPND, CUBN, HERC1, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 항-PD-1 항체 치료에 적합한 종양을 앓고 있는 대상체를 확인하는 방법에 관한 것이다.

[0147] 다른 측면에서, 본 개시내용은 (i) 종양을 앓고 있는 대상체에서 마커 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; 및 (ii) 마커 유전자가 돌연변이된 경우 대상체에게 항-PD-L1 항체를 투여하는 것을 포함하며; 여기서 마커 유전자는 TP53, CDKN2A, PTPND, CUBN, HERC1, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 다른 측면은 종양을 앓고 있는 대상체에게 항-PD-L1 항체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 돌연변이된 마커 유전자를 갖는 것으로 확인되고, 여기서 마커 유전자는 TP53, CDKN2A, PTPND, CUBN, HERC1, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 또 다른 측면은 (i) 종양을 앓고 있는 대상체에서 마커 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; 및 (ii) 마커 유전자가 돌연변이된 경우 대상체에게 항-PD-L1 항체를 투여하는 것을 포함하며; 여기서 마커 유전자는 TP53, CDKN2A, PTPND, CUBN, HERC1, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 항-PD-L1 항체 치료에 적합한 종양을 앓고 있는 대상체를 확인하는 방법에 관한 것이다.

[0148] 특정 실시양태에서, 대상체는 TP53의 돌연변이된 변이체를 보유한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 CDKN2A의 돌연변이된 변이체를 보유한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 PTPND의 돌연변이된 변이체를 보유한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 CUBN의 돌연변이된 변이체를 보유한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 HERC1의 돌연변이된 변이체를 보유한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 PTPND 및 CUBN의 돌연변이된 변이체를 보유한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 PTPND 및 HERC1의 돌연변이된 변이체를 보유한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 CUBN 및 HERC1의 돌연변이된 변이체를 보유한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 PTPND, CUBN, 및 HERC1의 돌연변이된 변이체를 보유한다.

[0149] 특정 실시양태에서 야생형 STK11은 1종 이상의 동의 돌연변이를 포함하며, 여기서 게놈 서열에서의 돌연변이는 발현된 단백질의 서열에 영향을 미치지 않는다. 특정 실시양태에서 돌연변이된 STK11은 비-동의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 STK11은 넌센스 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 STK11은 프레임시프트 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 STK11은 스플라이싱 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 STK11은 mRNA 및 궁극적으로 단백질로서 발현된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 STK11 단백질은 기능적이다. 다른 실시양태에서, 돌연변이된 STK11 단백질은 감소된 활성을 갖는다. 다른 실시양태에서, 돌연변이된 STK11 단백질은 비-기능적이다.

[0150] 특정 실시양태에서 돌연변이된 TP53은 비-동의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 TP53은 넌센스 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 TP53은 프레임시프트 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 TP53은 스플라이싱 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 TP53은 mRNA 및 궁극적으로 단백질로서 발현된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 TP53 단백질은 기능적이다. 다른 실시양태에서, 돌연변이된 TP53 단백질은 감소된 활성을 갖는다. 다른 실시양태에서, 돌연변이된 TP53 단백질은 비-기능적이다.

[0151] 특정 실시양태에서 돌연변이된 CDKN2A는 비-동의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 CDKN2A는 넌센스 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 CDKN2A는 프레임시프트 돌연변이를 포함한다.

일부 실시양태에서, 돌연변이된 CDKN2A는 스플라이싱 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 CDKN2A는 mRNA 및 궁극적으로 단백질로서 발현된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 CDKN2A 단백질은 기능적이다. 다른 실시양태에서, 돌연변이된 CDKN2A 단백질은 감소된 활성을 갖는다. 다른 실시양태에서, 돌연변이된 CDKN2A 단백질은 비-기능적이다.

[0152] 특정 실시양태에서 돌연변이된 PTPND는 비-동의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 PTPND는 넌센스 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 PTPND는 프레임시프트 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 PTPND는 스플라이싱 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 PTPND는 mRNA 및 궁극적으로 단백질로서 발현된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 PTPND 단백질은 기능적이다. 다른 실시양태에서, 돌연변이된 PTPND 단백질은 감소된 활성을 갖는다. 다른 실시양태에서, 돌연변이된 PTPND 단백질은 비-기능적이다.

[0153] 특정 실시양태에서 돌연변이된 CUBN은 비-동의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 CUBN은 넌센스 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 CUBN은 프레임시프트 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 CUBN은 스플라이싱 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 CUBN은 mRNA 및 궁극적으로 단백질로서 발현된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 CUBN 단백질은 기능적이다. 다른 실시양태에서, 돌연변이된 CUBN 단백질은 감소된 활성을 갖는다. 다른 실시양태에서, 돌연변이된 CUBN 단백질은 비-기능적이다.

[0154] 특정 실시양태에서 돌연변이된 HERC1은 비-동의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 HERC1은 넌센스 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 HERC1은 프레임시프트 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 HERC1은 스플라이싱 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 HERC1은 mRNA 및 궁극적으로 단백질로서 발현된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 HERC1 단백질은 기능적이다. 다른 실시양태에서, 돌연변이된 HERC1 단백질은 감소된 활성을 갖는다. 다른 실시양태에서, 돌연변이된 HERC1 단백질은 비-기능적이다.

[0155] 특정 실시양태에서, 종양은 폐암으로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, 종양은 NSCLC로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간 환자이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 화학요법-나이브 환자 (예를 들어, 이전에 어떠한 화학요법도 받지 않은 환자)이다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법을 위한 대상체는 또 다른 암 요법 (예를 들어, 화학요법)을 받았으나, 이러한 또 다른 암 요법에 대해 저항성 또는 불응성이다.

[0156] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 (i) 편평 NSCLC를 앓고 있는 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; 및 (ii) STK11 유전자가 돌연변이된 경우 대상체에게 항-PD-1 항체 (또는 항-PD-L1 항체)를 투여하는 것을 포함하는, 편평 NSCLC를 앓고 있는 대상체를 치료하는 것을 제공한다. 특정 측면에서, 본 개시내용은 편평 NSCLC를 앓고 있는 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 돌연변이된 STK11 유전자를 갖는 것으로 확인된 것인, 편평 NSCLC를 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면에서, 본 개시내용은 (i) 편평 NSCLC를 앓고 있는 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; 및 (ii) STK11 유전자가 돌연변이된 경우 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 항-PD-1 항체 치료에 적합한 편평 NSCLC를 앓고 있는 대상체를 확인하는 방법에 관한 것이다.

[0157] 다른 측면에서, 본 개시내용은 (i) 편평 NSCLC를 앓고 있는 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; 및 (ii) STK11 유전자가 비-동의 돌연변이를 포함하는 경우 대상체에게 항-PD-1 항체 (또는 항-PD-L1 항체)를 투여하거나 또는 항-PD-1 항체 (또는 항-PD-L1 항체) 요법을 종결시키거나, 또는 항-PD-1 항체 (또는 항-PD-L1 항체) 요법을 증대시키는 것을 포함하는, 편평 NSCLC를 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0158] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 요법 (예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체의 투여)은 대상체의 생존 기간을 효과적으로 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-PD-1 항체 요법은 대상체의 무진행 생존을 증가시킨다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항-PD-1 항체 요법은 표준 관리 요법과 비교하여 대상체의 무진행 생존을 증가시킨다. 항-PD-1 항체 요법의 투여 후에, 종양을 갖는 대상체는 투여 후에 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 13개월, 적어도 약 14개월 적어도 약 15개월, 적어도 약 16개월, 적어도 약 17개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 19개월, 적어도 약 20개월, 적어도 약 21개월, 적어도 약 22개월, 적어도 약 23개월, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년의 전체 생존을 나타낼 수 있다.

[0159] 다른 실시양태에서, 대상체의 생존 기간 또는 전체 생존은 표준 관리 요법 (예를 들어, 도세탁셀)만으로 또는 상이한 투여 스케줄의 요법으로 치료된 또 다른 대상체와 비교하여 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 6개월, 또는 적어도 약 1년만큼 증가된다. 예를 들어, 본원에 개시된 항-PD-1 항체로 치료된 대상체의 생존 기간 또는 전체 생존은 표준 관리 요법 (예를 들어, 도세탁셀)만으로 또는 상이한 투여 스케줄의 조합 요법으로 치료된 또 다른 대상체와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50% 또는 적어도 약 75% 만큼 증가된다.

[0160] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 요법은 대상체의 무진행 생존 기간을 효과적으로 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 18개월, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년의 무진행 생존을 나타낸다.

[0161] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체의 투여는 종양을 치료한다. 특정 실시양태에서, 투여는 종양의 크기를 감소시킨다. 한 실시양태에서, 종양의 크기는 투여 전의 종양 크기와 비교하여 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%만큼 감소된다. 다른 실시양태에서, 대상체는 처음 투여 후에 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 18개월, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 투여 후에 안정한 질환을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 투여 후에 부분 반응을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 투여 후에 완전 반응을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 표준 관리 치료로 치료된 대상체와 비교하여 투여 후에 개선된 객관적 반응률 (ORR)을 나타낸다.

[0162] PD-L1 발현

[0163] 특정 실시양태에서, 대상체는 PD-L1+인 종양 세포를 갖는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 대상체는 PD-L1-인 암 세포를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 비흡연자이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 이전 흡연자이다. 한 실시양태에서, 대상체는 현재 흡연자이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 편평 암 세포를 갖는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 비-편평 암 세포를 갖는다.

[0164] 일부 실시양태에서, 종양은 PD-L1 발현의 미만성 패턴을 나타낸다. 일부 실시양태에서, PD-L1 발현의 미만성 패턴은 약 60 내지 약 500, 약 70 내지 약 490, 약 80 내지 약 480, 약 90 내지 약 470, 약 100 내지 약 460, 약 110 내지 약 450, 약 120 내지 약 440, 약 130 내지 약 430, 약 140 내지 약 420, 약 150 내지 약 410, 약 160 내지 약 400, 약 170 내지 약 390, 약 180 내지 약 380, 약 190 내지 약 370, 약 200 내지 약 360, 약 20 내지 약 350, 약 200 내지 약 340, 약 200 내지 약 330, 약 200 내지 약 320, 약 200 내지 약 310, 또는 약 200 내지 약 300의 PD-L1 H-점수를 특징으로 한다. 특정 실시양태에서, PD-L1 발현의 미만성 패턴은 적어도 약 60, 적어도 약 70, 적어도 약 80, 적어도 약 90, 적어도 약 100, 적어도 약 110, 적어도 약 120, 적어도 약 130, 적어도 약 140, 적어도 약 150, 적어도 약 160, 적어도 약 170, 적어도 약 180, 적어도 약 190, 적어도 약 200, 적어도 약 210, 적어도 약 220, 적어도 약 225, 적어도 약 230, 적어도 약 240, 적어도 약 250, 적어도 약 260, 적어도 약 270, 적어도 약 275, 적어도 약 280, 적어도 약 290, 또는 적어도 약 300의 PD-L1 H-점수를 특징으로 한다. 특정 실시양태에서, PD-L1 발현의 미만성 패턴은 적어도 약 200의 PD-L1 H-점수를 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, PD-L1 발현의 미만성 패턴은 적어도 약 240의 PD-L1 H-점수를 특징으로 한다. 특정 실시양태에서, PD-L1 발현의 미만성 패턴은 적어도 약 260의 PD-L1 H-점수를 특징으로 한다.

[0165] 일부 실시양태에서, 종양은 PD-L1 발현의 불균질 패턴을 나타낸다. 일부 실시양태에서, PD-L1 발현의 불균질 패턴은 약 1 내지 약 50, 약 5 내지 약 45, 약 10 내지 약 40, 또는 약 15 내지 약 35의 PD-L1 H-점수를 특징으로 하고, 여기서 PD-L1 발현은 종양의 1개 이상의 특유의 부분에 제한된다. 일부 실시양태에서, PD-L1 발현의 불균질 패턴은 적어도 약 5, 적어도 약 10, 적어도 약 15, 적어도 약 20, 적어도 약 25, 적어도 약 30, 적어도 약 35, 또는 적어도 약 40의 PD-L1 H-점수를 특징으로 한다. 한 실시양태에서, PD-L1 발현의 불균질 패턴은 적어도 약 15의 PD-L1 H-점수를 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, PD-L1 발현의 불균질 패턴은 적어도 약 20의 PD-L1 H-점수를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, PD-L1 발현의 불균질 패턴은 PD-L1을 발현하는 적어도 10, 적어도 20, 적어도 30, 적어도 40, 적어도 50, 적어도 60, 적어도 70, 적어도 80, 적어도 90, 적어도

100, 적어도 150, 또는 적어도 150개를 포함하는 종양의 부분을 특징으로 한다. 특정 실시양태에서, 종양의 부분 내 세포의 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 약 100%는 PD-L1을 발현한다.

[0166] 일부 실시양태에서, 종양은 종양-기질 계면에서 PD-L1 발현을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 종양-기질 계면 PD-L1 발현은 기질의 인접한 (예를 들어, 약 1개 세포 직경, 약 2개 세포 직경, 약 3개 세포 직경, 약 4개 세포 직경, 약 5개 세포 직경, 약 6개 세포 직경, 약 7개 세포 직경, 약 8개 세포 직경, 약 9개 세포 직경, 또는 약 10개 세포 직경 내의) 종양 세포에 의한 PD-L1 발현을 특징으로 한다. 특정 실시양태에서, 종양-기질 계면 PD-L1 발현은 종양의 표면 상의 PD-L1 발현을 특징으로 한다.

[0167] 대상체에서 종양의 PD-L1 발현 상태는 본원에 개시된 임의의 조성물을 투여하거나 또는 본원에 개시된 임의의 방법을 이용하기 전에 측정된다. 한 실시양태에서, 종양의 PD-L1 발현 수준은 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 11%, 적어도 약 12%, 적어도 약 13%, 적어도 약 14%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 약 100%이다. 또 다른 실시양태에서, 종양의 PD-L1 상태는 적어도 약 1%이다. 다른 실시양태에서, 대상체의 PD-L1 상태는 적어도 약 5%이다. 특정 실시양태에서, 종양의 PD-L1 상태는 적어도 약 10%이다. 한 실시양태에서, 종양의 PD-L1 상태는 적어도 약 25%이다. 특정한 실시양태에서, 종양의 PD-L1 상태는 적어도 약 50%이다.

[0168] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 (i) 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC)을 앓고 있는 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; (ii) 종양에서 PD-L1 발현을 검출하는 것; 및 (iii) STK11 유전자가 야생형인 경우 및 PD-L1 발현이 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 11%, 적어도 약 12%, 적어도 약 13%, 적어도 약 14%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 약 100%인 경우 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 (i) 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC)을 앓고 있는 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; (ii) 종양에서 PD-L1 발현을 검출하는 것; 및 (iii) STK11 유전자가 야생형인 경우 및 PD-L1 발현이 적어도 약 15%인 경우 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 (i) 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC)을 앓고 있는 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; (ii) 종양에서 PD-L1 발현을 검출하는 것; 및 (iii) STK11 유전자가 야생형인 경우 및 PD-L1 발현이 적어도 약 25%인 경우 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 (i) 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC)을 앓고 있는 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; (ii) 종양에서 PD-L1 발현을 검출하는 것; 및 (iii) STK11 유전자가 야생형인 경우 및 PD-L1 발현이 적어도 약 50%인 경우 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함한다.

[0169] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 (i) 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC)을 앓고 있는 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; (ii) 종양에서 PD-L1 발현을 검출하는 것; 및 (iii) STK11 유전자가 비-동의 돌연변이를 포함하고 종양 PD-L1 발현이 약 50% 미만인 경우, 대상체를 항-PD-1 항체 투여에 적격이 아닌 것으로 확인하는 것, 예를 들어, 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하지 않거나 또는 항-PD-1 항체 요법을 종결시키거나, 또는 항-PD-1 항체 요법을 증대시키는 것, 예를 들어, PD-1 길항제가 아닌 항암제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 (i) 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC)을 앓고 있는 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; (ii) 종양에서 PD-L1 발현을 검출하는 것; 및 (iii) STK11 유전자가 비-동의 돌연변이를 포함하고 종양 PD-L1 발현이 약 40% 미만인 경우, 대상체를 항-PD-1 항체 투여에 적격이 아닌 것으로 확인하는 것, 예를 들어, 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하지 않거나 또는 항-PD-1 항체 요법을 종결시키거나, 또는 항-PD-1 항체 요법을 증대시키는 것, 예를 들어, PD-1 길항제가 아닌 항암제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 (i) 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; (ii) 종양 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평 NSCLC)을 앓고 있는 종양에서 PD-L1 발현을 검출하는 것; 및 (iii) STK11 유전자가 비-동의 돌연변이를 포함하고 종양 PD-L1 발현이 약 30% 미만인 경우, 대상체를 항-PD-1 항체 투여에 적격이 아닌 것으로 확인하는 것, 예를 들어, 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하지 않거나 또는 항-PD-1 항체 요법을 종결시키거나, 또는 항-PD-1

항체 요법을 증대시키는 것, 예를 들어, PD-1 길항제가 아닌 항암제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 (i) 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; (ii) 종양에서 PD-L1 발현을 검출하는 것; 및 (iii) STK11 유전자가 비-동의 돌연변이를 포함하고 종양 PD-L1 발현이 약 25% 미만인 경우, 대상체를 항-PD-1 항체 투여에 적격이 아닌 것으로 확인하는 것, 예를 들어, 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하지 않거나 또는 항-PD-1 항체 요법을 종결시키거나, 또는 항-PD-1 항체 요법을 증대시키는 것, 예를 들어, PD-1 길항제가 아닌 항암제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 (i) 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; (ii) 종양에서 PD-L1 발현을 검출하는 것; 및 (iii) STK11 유전자가 비-동의 돌연변이를 포함하고 종양 PD-L1 발현이 약 20% 미만인 경우, 대상체를 항-PD-1 항체 투여에 적격이 아닌 것으로 확인하는 것, 예를 들어, 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하지 않거나 또는 항-PD-1 항체 요법을 종결시키거나, 또는 항-PD-1 항체 요법을 증대시키는 것, 예를 들어, PD-1 길항제가 아닌 항암제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 (i) 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; (ii) 종양에서 PD-L1 발현을 검출하는 것; 및 (iii) STK11 유전자가 비-동의 돌연변이를 포함하고 종양 PD-L1 발현이 약 15% 미만인 경우, 대상체를 항-PD-1 항체 투여에 적격이 아닌 것으로 확인하는 것, 예를 들어, 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하지 않거나 또는 항-PD-1 항체 요법을 종결시키거나, 또는 항-PD-1 항체 요법을 증대시키는 것, 예를 들어, PD-1 길항제가 아닌 항암제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 (i) 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; (ii) 종양에서 PD-L1 발현을 검출하는 것; 및 (iii) STK11 유전자가 비-동의 돌연변이를 포함하고 종양 PD-L1 발현이 약 10% 미만인 경우, 대상체를 항-PD-1 항체 투여에 적격이 아닌 것으로 확인하는 것, 예를 들어, 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하지 않거나 또는 항-PD-1 항체 요법을 종결시키거나, 또는 항-PD-1 항체 요법을 증대시키는 것, 예를 들어, PD-1 길항제가 아닌 항암제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 (i) 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; (ii) 종양에서 PD-L1 발현을 검출하는 것; 및 (iii) STK11 유전자가 비-동의 돌연변이를 포함하고 종양 PD-L1 발현이 약 5% 미만인 경우, 대상체를 항-PD-1 항체 투여에 적격이 아닌 것으로 확인하는 것, 예를 들어, 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하지 않거나 또는 항-PD-1 항체 요법을 종결시키거나, 또는 항-PD-1 항체 요법을 증대시키는 것, 예를 들어, PD-1 길항제가 아닌 항암제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 (i) 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; (ii) 종양에서 PD-L1 발현을 검출하는 것; 및 (iii) STK11 유전자가 비-동의 돌연변이를 포함하고 종양 PD-L1 발현이 약 3% 미만인 경우, 대상체를 항-PD-1 항체 투여에 적격이 아닌 것으로 확인하는 것, 예를 들어, 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하지 않거나 또는 항-PD-1 항체 요법을 종결시키거나, 또는 항-PD-1 항체 요법을 증대시키는 것, 예를 들어, PD-1 길항제가 아닌 항암제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 (i) 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; (ii) 종양에서 PD-L1 발현을 검출하는 것; 및 (iii) STK11 유전자가 비-동의 돌연변이를 포함하고 종양 PD-L1 발현이 약 2% 미만인 경우, 대상체를 항-PD-1 항체 투여에 적격이 아닌 것으로 확인하는 것, 예를 들어, 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하지 않거나 또는 항-PD-1 항체 요법을 종결시키거나, 또는 항-PD-1 항체 요법을 증대시키는 것, 예를 들어, PD-1 길항제가 아닌 항암제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 (i) 대상체에서 STK11 유전자의 돌연변이 상태를 결정하는 것; (ii) 종양에서 PD-L1 발현을 검출하는 것; 및 (iii) STK11 유전자가 비-동의 돌연변이를 포함하고 종양 PD-L1 발현이 약 1% 미만인 경우, 대상체를 항-PD-1 항체 투여에 적격이 아닌 것으로 확인하는 것, 예를 들어, 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하지 않거나 또는 항-PD-1 항체 요법을 종결시키거나, 또는 항-PD-1 항체 요법을 증대시키는 것, 예를 들어, PD-1 길항제가 아닌 항암제를 투여하는 것을 포함한다.

[0170] 특정 실시양태에서, 종양은 높은 수준의 염증을 나타낼 수 있다. 증가된 염증은 미만성 PD-L1 발현 패턴의 지표일 수 있다. 따라서, 높은 종양 염증은 항-PD-1 항체 요법에 대한 반응성의 지표일 수 있다.

[0171] 검출 방법

[0172] 본 개시내용의 특정 측면은 대상체에서 1종 이상의 마커 유전자, 예를 들어, STK11의 돌연변이 상태를 결정하는 것에 관한 것이다. 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법이 대상체가 야생형 또는 돌연변이체 변이체의 마커 유전자를 보유하는지 결정하는 데 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 표적 마커 유전자는 관련 기술분야에서 이용가능한 임의의 수단을 사용하여 서열분석되고, 마커 유전자의 서열은 관련 기술분야에 공지된 동일한 마커 유전자의 서열과 비교된다. 특정 실시양태에서, 마커 유전자는 비-동의 돌연변이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 마커 유전자는 넌센스 돌연변이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 마커 유전자는 프레임시프트 돌연변이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 마커 유전자는 스플라이싱 돌연변이를 갖는다. 특정 실시양태에서, 돌연변이체 마

커 유전자가 발현된다. 다른 실시양태에서, 돌연변이체 마커 유전자가 발현되지 않는다.

[0173] 일부 실시양태에서, 마커 유전자의 돌연변이 상태는 마커의 발현 유전자를 검출함으로써 결정된다. 특정 실시양태에서, 표적 유전자의 돌연변이체 변이체가 발현되지 않고, 그에 따른 mRNA 및/또는 단백질의 결여는 돌연변이체 변이체의 존재를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 마커 유전자의 돌연변이 상태는 그에 따른 mRNA 및/또는 그에 따른 단백질을 서열분석함으로써 결정된다. 일부 실시양태에서, 마커 유전자의 돌연변이 상태는 그에 따른 단백질에 대한 면역조직화학에 의해 결정된다.

[0174] 일부 실시양태에서, 대상체는 마커 유전자의 1개의 야생형 카피 및 마커 유전자의 1개의 돌연변이체 카피를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 마커 유전자의 2개의 야생형 카피를 갖고 마커 유전자의 돌연변이체 카피는 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 마커 유전자의 2개의 돌연변이체 카피를 갖고 야생형 마커 유전자의 카피는 갖지 않는다. 일부 실시양태에서 마커 유전자의 2개의 돌연변이체 카피는 동일하다. 일부 실시양태에서, 대상체는 마커 유전자의 2개의 상이한 돌연변이체 카피를 갖는다.

[0175] 본 개시내용의 일부 측면은 대상체의 종양에서 1종 이상의 마커 유전자의 발현 수준을 결정 및/또는 측정하는 것에 관한 것이다. PD-L1 발현을 평가하기 위해, 한 실시양태에서, 시험 조직 샘플은 요법을 필요로 하는 환자로부터 수득될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, PD-L1 발현의 평가는 시험 조직 샘플을 수득하지 않고 달성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 적합한 환자를 선택하는 것은 (i) 임의로 시험 조직의 암을 갖는 환자로부터 수득된 시험 조직 샘플 (시험 조직 샘플은 종양 세포 및/또는 종양-침윤 염증 세포를 포함함)을 제공하는 것; 및 (ii) 시험 조직 샘플에서 세포 표면 상에 PD-L1을 발현하는 세포의 비율이 미리 결정된 역치 수준보다 더 높다는 평가에 기초하여 시험 조직 샘플에서 세포의 표면 상에 PD-L1을 발현하는 세포의 비율을 평가하는 것을 포함한다.

[0176] 그러나, 시험 조직 샘플에서 PD-L1 발현을 측정하는 것을 포함하는 방법 중 임의의 것에서, 환자로부터 수득된 시험 조직 샘플을 제공하는 것을 포함하는 단계는 임의적인 단계인 것으로 이해되어야 한다. 또한, 특정 실시양태에서 시험 조직 샘플에서 PD-L1을 발현하는 (예를 들어, 세포 표면 상의 PD-L1 발현) 세포를 확인하거나 또는 그의 수 또는 비율을 결정하기 위한 "측정" 또는 "평가" 단계는 PD-L1 발현에 대한 변형적 검정 방법에 의해, 예를 들어 리버스 트랜스크립타제-폴리머라제 연쇄 반응 (RT-PCR) 검정 또는 IHC 검정을 수행함으로써 수행되는 것으로 이해되어야 한다. 특정의 다른 실시양태에서, 어떠한 변형적 단계도 수반되지 않고, PD-L1 발현은, 예를 들어 실험실로부터의 시험 결과 보고를 검토함으로써 평가된다. 특정 실시양태에서, PD-L1 발현의 평가까지의 및 이를 포함한 방법 단계는 중간 결과를 제공하며, 이는 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 요법에 대해 적합한 후보를 선택하는 데 사용하기 위해 의사 또는 다른 건강관리 제공자에게 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 중간 결과를 제공하는 단계는 의료 진료의 또는 의료 진료의의 지시 하에 활동하는 사람에 의해 수행된다. 다른 실시양태에서, 이들 단계는 독립적인 실험실에 의해 수행되거나 또는 독립적인 사람, 예컨대 실험실 기술자에 의해 수행된다.

[0177] 본 방법 중 임의의 것의 특정 실시양태에서, PD-L1을 발현하는 세포의 비율은 PD-L1 RNA의 존재를 결정하기 위한 검정을 수행함으로써 평가된다. 추가 실시양태에서, PD-L1 RNA의 존재는 RT-PCR, 계내 혼성화 또는 RNase 보호에 의해 결정된다. 다른 실시양태에서, PD-L1을 발현하는 세포의 비율은 PD-L1 폴리펩티드의 존재를 결정하는 검정을 수행함으로써 평가된다. 추가 실시양태에서, PD-L1 폴리펩티드의 존재는 면역조직화학 (IHC), 효소-연결된 면역흡착 검정 (ELISA), 생체내 영상화, 또는 유동 세포측정법에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, PD-L1 발현은 IHC에 의해 검정된다. 모든 이들 방법의 다른 실시양태에서, PD-L1의 세포 표면 발현은, 예를 들어 IHC 또는 생체내 영상화를 사용하여 검정된다.

[0178] 영상화 기술은 암 연구 및 치료에 있어서 중요한 도구를 제공하였다. 양전자 방출 단층촬영 (PET), 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT), 형광 반사 영상화 (FRI), 형광-매개 단층촬영 (FMT), 생물발광 영상화 (BLI), 레이저-스캐닝 공초점 현미경검사 (LSCM) 및 다광자 현미경검사 (MPM)를 포함한, 분자 영상화 시스템에 있어서의 최근의 발달은, 이들 기술이 암 연구에 훨씬 더 많이 사용될 가능성이 있다는 것을 예고할 것이다. 이들 분자 영상화 시스템 중 일부는, 임상의가 종양이 신체 내 어디에 위치하는지를 보도록 할 뿐만 아니라 종양 거동 및/또는 치료 약물에 대한 반응성에 영향을 미치는 특정 분자, 세포 및 생물학적 과정의 발현 및 활성을 가시화하도록 한다 (Condeelis and Weissleder, "In vivo imaging in cancer," Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2(12):a003848 (2010)). PET의 감도 및 분해능과 연계된 항체 특이성은 이뮤노PET 영상화가 조직 샘플 내 항원의 발현을 모니터링 및 검정하는 데 특히 매력적인 것으로 만든다 (McCabe and Wu, "Positive progress in immunoPET-not just a coincidence," Cancer Biother. Radiopharm. 25(3):253-61 (2010); Olafsen et al.,

"ImmunoPET imaging of B-cell lymphoma using 124I-anti-CD20 scFv dimers (diabodies)," Protein Eng. Des. Sel. 23(4):243-9 (2010)). 본 방법 중 임의의 것의 특정 실시양태에서, PD-L1 발현은 이뮤노PET 영상화에 의해 검정된다. 본 방법 중 임의의 것의 특정 실시양태에서, 시험 조직 샘플에서 PD-L1을 발현하는 세포의 비율은 시험 조직 샘플에서 세포 표면 상의 PD-L1 폴리펩티드의 존재를 결정하는 검정을 수행함으로써 평가된다. 특정 실시양태에서, 시험 조직 샘플은 FFPE 조직 샘플이다. 다른 실시양태에서, PD-L1 폴리펩티드의 존재는 IHC 검정에 의해 결정된다. 추가 실시양태에서, IHC 검정은 자동화 과정을 사용하여 수행된다. 일부 실시양태에서, IHC 검정은 PD-L1 폴리펩티드에 결합하는 항-PD-L1 모노클로날 항체를 사용하여 수행된다.

[0179] 본 방법의 한 실시양태에서, 자동화 IHC 방법은 FFPE 조직 시편에서 세포 표면 상의 PD-L1의 발현을 검정하는 데 사용된다. 본 개시내용은 시험 샘플 및 음성 대조군 샘플을, 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하는 모노클로날 항체 또는 그의 부분과 인간 PD-L1 사이의 복합체의 형성을 가능하게 하는 조건 하에 상기 항체와 접촉시키는 것을 포함하는, 시험 조직 샘플 내 인간 PD-L1 항원의 존재를 검출하거나, 또는 인간 PD-L1 항원의 수준 또는 샘플 내 상기 항원을 발현하는 세포의 비율을 정량화하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 시험 및 대조군 조직 샘플은 FFPE 샘플이다. 이어서 복합체의 형성이 검출되며, 여기서 시험 샘플과 음성 대조군 샘플 사이의 복합체 형성에서의 차이는 샘플 내 인간 PD-L1 항원의 존재를 나타낸다. 다양한 방법이 PD-L1 발현을 정량화하는 데 사용된다.

[0180] 특정한 실시양태에서, 자동화 IHC 방법은 다음을 포함한다: (a) 자동염색기에서 탑재된 조직 절편을 탈파라핀화 및 재수화하고; (b) 10분 동안 110℃로 가열된, 탈클로킹 챔버 및 pH 6 완충제를 사용하여 항원을 회수하고; (c) 시약을 자동염색기 상에 세팅하고; (d) 조직 시편에서 내인성 퍼옥시다제를 중화시키는 단계; 슬라이드 상의 비-특이적 단백질-결합 부위를 차단하는 단계; 슬라이드를 1차 Ab와 함께 인큐베이션하는 단계; 1차후 차단제와 함께 인큐베이션하는 단계; 노보링크 중합체와 함께 인큐베이션하는 단계; 발색원 기질을 첨가하고 현상하는 단계; 및 헤마톡실린으로 대조염색하는 단계를 포함하는 자동염색기를 실행하는 것.

[0181] 종양 조직 샘플에서 PD-L1 발현을 평가하기 위해, 병리학자는 현미경 하에 각각의 필드 내 막 $PD\text{-}L1^{+}$ 종양 세포의 수를 검사하고, 양성인 세포의 백분율을 속으로 추정한 다음, 이를 평균내어 최종 백분율에 이르게 한다. 상이한 염색 강도는 0/음성, 1+/약함, 2+/중간, 및 3+/강함으로 규정된다. 전형적으로, 백분율 값은 먼저, 0 및 3+ 버킷에 할당된 다음, 중간 1+ 및 2+ 강도가 고려된다. 고도로 불균질한 조직에 대해서는, 시편이 여러 구역으로 분할되고, 각각의 구역이 개별적으로 점수화된 다음, 백분율 값의 단일 세트로 합해진다. 상이한 염색 강도에 대한 음성 및 양성 세포의 백분율이 각각의 영역으로부터 결정되고, 각각의 구역에 대한 중앙 값이 제공된다. 최종 백분율 값이 하기 각각의 염색 강도 카테고리에 대해 조직에 제공된다: 음성, 1+, 2+ 및 3+. 모든 염색 강도의 합은 100%여야 한다. 한 실시양태에서, PD-L1 양성이어야 하는 세포의 역치 수는 적어도 약 100개, 적어도 약 125개, 적어도 약 150개, 적어도 약 175개, 또는 적어도 약 200개 세포이다. 특정 실시양태에서, PD-L1 양성이어야 하는 세포의 역치 수는 적어도 약 100개 세포이다.

[0182] 염색은 또한 종양-침윤 염증 세포, 예컨대 대식세포 및 림프구에서 평가된다. 대부분의 경우에, 염색이 많은 비율의 대식세포에서 관찰되기 때문에 대식세포가 내부 양성 대조군으로서의 역할을 한다. 3+ 강도로 염색되도록 요구되지는 않지만, 임의의 기술적 실패를 배제하기 위해서는 대식세포의 염색의 부재가 고려되어야 한다. 대식세포 및 림프구는 형질 막 염색에 대해 평가되고, 모든 샘플에 관해 각각의 세포 카테고리에 대해 양성 또는 음성인 것으로만 기록된다. 염색은 또한, 외부/내부 종양 면역 세포 지정에 따라 특징화된다. "내부"는 면역 세포가 종양 세포들 사이에 물리적으로 삽입되어 있지 않으면서, 종양 조직 내에 및/또는 종양 영역의 경계 상에 있는 것을 의미한다. "외부"는 면역 세포가 결합 조직과 회합된 주변부 또는 임의의 회합된 인접 조직에서 발견되면서, 종양과 어떠한 물리적 회합도 없는 것을 의미한다.

[0183] 이들 점수화 방법의 특정 실시양태에서, 샘플은 독립적으로 작업하는 2명의 병리학자에 의해 점수화되고, 점수는 후속적으로 통합된다. 특정의 다른 실시양태에서, 양성 및 음성 세포의 확인은 적절한 소프트웨어를 사용하여 점수화된다.

[0184] 히스토점수, 또는 "H-점수"는 IHC 데이터의 보다 정량적인 척도로서 사용된다. 히스토점수는 하기와 같이 계산된다:

[0185] 히스토점수 = [(% 종양 x 1 (낮은 강도)) + (% 종양 x 2 (중간 강도))

[0186] + (% 종양 x 3 (높은 강도)]

[0187] 히스토점수를 결정하기 위해, 병리학자는 시편 내에서 각각의 강도 카테고리에 있는 염색된 세포의 백분율을 추

정한다. 대부분의 바이오마커의 발현이 불균질하기 때문에, 히스토점수는 전체 발현의 보다 참된 표현이다. 최종 히스토점수 범위는 0 (발현 부재) 내지 300 (최대 발현)이다.

[0188] 시험 조직 샘플에서 PD-L1 발현을 정량화하는 대안적 수단 IHC는 염증 밀도에 종양-침윤 염증 세포에 의한 퍼센트 PD-L1 발현을 곱한 것으로서 정의되는 점수인 조정된 염증 점수 (AIS)를 결정하는 것이다 (Taube et al., "Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape," Sci. Transl. Med. 4(127):127ra37 (2012)).

[0189] 종양 돌연변이 부담 (TMB)

[0190] 본 개시내용의 다른 측면은 대상체로부터 수득된 종양 조직에서 TMB를 측정하는 것에 관한 것이다. 종양이 성장함에 따라, 그것은 배선 DNA에 존재하지 않는 체세포 돌연변이를 축적한다. 종양 돌연변이 부담 (TMB)은 종양의 게놈 내 체세포 돌연변이의 수 및/또는 종양 게놈의 면적당 체세포 돌연변이의 수 (배선 변이체 DNA를 참작한 후)를 지칭한다. 체세포 돌연변이의 획득 및, 그에 따른 보다 높은 TMB는 특유의 메카니즘, 예컨대 외인성 돌연변이유발원 노출 (예를 들어, 담배 흡연 또는 UV 광 노출) 및 DNA 미스매치 복구 돌연변이 (예를 들어, 결장직장암 및 식도암에서의 MSI)에 의해 영향을 받을 수 있다. 고형 종양에서, 돌연변이의 약 95%가 단일-염기 치환이다. (Vogelstein et al., Science (2013) 339:1546-1558.) 본원의 "비-동의 돌연변이"는 단백질의 아미노산 서열을 변경시키는 뉴클레오티드 돌연변이를 지칭한다. 미스센스 돌연변이 및 넌센스 돌연변이는 둘 다 비-동의 돌연변이일 수 있다. 본원의 "미스센스 돌연변이"는 단일 뉴클레오티드 변화가 상이한 아미노산을 코딩하는 코돈을 생성하는 비-동의 점 돌연변이를 지칭한다. 본원의 "넌센스 돌연변이"는 코돈이 그에 따른 단백질의 말단절단을 야기하는 미성숙 정지 코든으로 변화되는 비-동의 점 돌연변이를 지칭한다.

[0191] 한 실시양태에서, 체세포 돌연변이는 RNA 및/또는 단백질 수준으로 발현되어 신생항원 (또한 네오에피토프로 지칭됨)을 생성할 수 있다. 신생항원은 면역-매개 항종양 반응에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 신생항원 인식은 T-세포 활성화, 클론 확장, 및 이펙터 및 기억 T-세포로의 분화를 촉진할 수 있다.

[0192] 종양이 발달함에 따라, 대부분의 또는 모든 종양 세포가 초기 클론 돌연변이 (또는 "줄기 돌연변이")를 보유할 수 있는 반면, 단지 종양 세포 또는 영역의 하위세트에서만 후기 돌연변이 (또는 "가지 돌연변이")가 발생할 수 있다. (Yap et al., Sci Tranl Med (2012) 4:1-5; Jamai-Hanjani et al., (2015) Clin Cancer Res 21:1258-1266.) 그 결과, 클론 "줄기" 돌연변이로부터 유래된 신생항원은 "가지" 돌연변이보다 종양 게놈에서 더 널리 퍼져 있고, 따라서, 클론 신생항원에 대해 반응성인 높은 수의 T 세포를 야기할 수 있다. (McGranahan et al., (2016) 351:1463-1469.) 일반적으로, 높은 TMB를 갖는 종양은 또한 높은 신생항원 부담을 가질 수 있으며, 이는 높은 종양 면역원성 및 증가된 T-세포 반응성 및 항종양 반응을 야기할 수 있다. 이와 같이, 높은 TMB를 갖는 암은 면역-요법, 예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체를 사용한 치료에 잘 반응할 수 있다.

[0193] 서열분석 기술의 진전은 종양의 게놈 돌연변이 상황의 평가를 가능하게 한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 서열분석 방법이 종양 게놈 (예를 들어, 종양을 앓고 있는 대상체로부터의 생물학적 샘플로부터 수득됨)으로부터의 핵산을 서열분석하는 데 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, PCR 또는 qPCR 방법, 생어 서열분석 방법, 또는 차세대 서열분석 방법 (예컨대 게놈 프로파일링, 엑솜 서열분석, 또는 게놈 서열분석)이 TMB를 측정하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, TMB 상태는 게놈 프로파일링을 사용하여 측정된다. 게놈 프로파일링은 코딩 및 비-코딩 영역을 포함하여, 종양 샘플로부터의 핵산을 분석하는 것을 수반하고, 통합된 최적화 핵산 선택, 판독물 정렬, 및 돌연변이 호출을 갖는 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유전자 프로파일링은 암별, 유전자별, 및/또는 부위별 기준으로 최적화될 수 있는 종양의 차세대 서열분석 (NGS)-기반 분석을 제공한다. 게놈 프로파일링은 서열분석 방법, 특히 다수의 다양한 유전자에서의 다수의 다양한 유전적 사건의 대규모 병렬 서열분석에 의존하는 방법에서의 성능을 최적화하기 위해 다중, 개별 조정된, 정렬 방법 또는 알고리즘의 사용을 통합할 수 있다. 게놈 프로파일링은 임상 등급 품질로 대상체의 암 게놈의 포괄적인 분석을 제공하고, 유전적 분석의 결과물은 암 요법의 품질 및 효율을 증가시키기 위해 관련된 과학 의료 지식과 관련지어 설명될 수 있다.

[0194] 게놈 프로파일링은 겨우 5종의 유전자 또는 무려 1000종의 유전자, 약 25종의 유전자 내지 약 750종의 유전자, 약 100종의 유전자 내지 약 800종의 유전자, 약 150종의 유전자 내지 약 500종의 유전자, 약 200종의 유전자 내지 약 400종의 유전자, 약 250종의 유전자 내지 약 350종의 유전자를 포함하는 미리 규정된 유전자 세트의 패널을 수반한다. 한 실시양태에서, 게놈 프로파일은 적어도 300종의 유전자, 적어도 305종의 유전자, 적어도 310종의 유전자, 적어도 315종의 유전자, 적어도 320종의 유전자, 적어도 325종의 유전자, 적어도 330종의 유전자, 적어도 335종의 유전자, 적어도 340종의 유전자, 적어도 345종의 유전자, 적어도 350종의 유전자, 적어도 355종

의 유전자, 적어도 360종의 유전자, 적어도 365종의 유전자, 적어도 370종의 유전자, 적어도 375종의 유전자, 적어도 380종의 유전자, 적어도 385종의 유전자, 적어도 390종의 유전자, 적어도 395종의 유전자, 또는 적어도 400종의 유전자를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 게놈 프로파일은 적어도 325종의 유전자를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 게놈 프로파일은 적어도 315종의 암-관련 유전자 및 28종의 유전자 내 인트론 (파운데이션원(FOUNDATIONONE)®) 또는 406종의 유전자의 완전 DNA 코딩 서열, 재배열된 31종의 유전자 내 인트론, 및 265종의 유전자의 RNA 서열 (cDNA) (파운데이션원® 헴)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 게놈 프로파일은 26종의 유전자 및 1000종의 연관 돌연변이 (엑소DX® 고형 종양)를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 게놈 프로파일은 76종의 유전자 (가던트(Guardant)360)를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 게놈 프로파일은 73종의 유전자 (가던트360)를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 게놈 프로파일은 354종의 유전자 및 재배열을 위한 28종의 유전자 내 인트론 (파운데이션원® CDX™)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 게놈 프로파일은 파운데이션원® F1CDx이다. 또 다른 실시양태에서, 게놈 프로파일은 468종의 유전자 (MSK-임팩트™)를 포함한다. 더 많은 유전자들이 종양학에 관련된 것으로 확인됨에 따라 1종 이상의 유전자가 게놈 프로파일에 부가될 수 있다.

[0195] 또 다른 특정한 실시양태에서, 게놈 프로파일링은 모든 돌연변이 유형, 즉, 단일 뉴클레오티드 변이체, 삽입/결실 (indel), 카피수 변이, 및 재배열, 예를 들어, 전위, 발현, 및 후성적 마커를 검출한다.

[0196] 포괄적 유전자 패널은 종종 분석될 종양의 유형에 기초하여 선택된 미리 결정된 유전자를 함유한다. 따라서, TMB 상태를 측정하는 데 사용되는 게놈 프로파일은 대상체가 갖는 종양의 유형에 기초하여 선택될 수 있다. 한 실시양태에서, 게놈 프로파일은 고형 종양에 특정한 유전자의 세트를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 게놈 프로파일은 혈액 악성종양 및 육종에 특정한 유전자의 세트를 포함할 수 있다.

[0197] 한 실시양태에서, 게놈 프로파일은 *ABL1, BRAF, CHEK1, FANCC, GATA3, JAK2, MITF, PDCD1LG2, RBM10, STAT4, ABL2, BRCA1, CHEK2, FANCD2, GATA4, JAK3, MLH1, PDGFRA, RET, STK11, ACVR1B, BRCA2, CIC, FANCE, GATA6, JUN, MPL, PDGFRB, RICTOR, SUFU, AKT1, BRD4, CREBBP, FANCF, GID4 (C17orf39), KAT6A (MYST3), MRE11A, PDK1, RNF43, SYK, AKT2, BRIP1, CRKL, FANCG, GLI1, KDM5A, MSH2, PIK3C2B, ROS1, TAF1, AKT3, BTG1, CRLF2, FANCL, GNA11, KDM5C, MSH6, PIK3CA, RPTOR, TBX3, ALK, BTK, CSF1R, FAS, GNA13, KDM6A, MTOR, PIK3CB, RUNX1, TERC, AMER1 (FAM123B), C11orf30 (EMSY), CTCF, FAT1, GNAQ, KDR, MUTYH, PIK3CG, RUNX1T1, TERT (프로모터 단독), APC, CARD11, CTNNA1, FBXW7, GNAS, KEAP1, MYC, PIK3R1, SDHA, TET2, AR, CBFB, CTNNB1, FGF10, GPR124, KEL, MYCL (MYCL1), PIK3R2, SDHB, TGFBR2, ARAF, CBL, CUL3, FGF14, GRIN2A, KIT, MYCN, PLCG2, SDHC, TNFAIP3, ARFRP1, CCND1, CYLD, FGF19, GRM3, KLHL6, MYD88, PMS2, SDHD, TNFRSF14, ARID1A, CCND2, DAXX, FGF23, GSK3B, KMT2A (MLL), NF1, POLD1, SETD2, TOP1, ARID1B, CCND3, DDR2, FGF3, H3F3A, KMT2C (MLL3), NF2, POLE, SF3B1, TOP2A, ARID2, CCNE1, DICER1, FGF4, HGF, KMT2D (MLL2), NFE2L2, PPP2R1A, SLIT2, TP53, ASXL1, CD274, DNMT3A, FGF6, HNF1A, KRAS, NFKBIA, PRDM1, SMAD2, TSC1, ATM, CD79A, DOT1L, FGFR1, HRAS, LMO1, NKX2-1, PREX2, SMAD3, TSC2, ATR, CD79B, EGFR, FGFR2, HSD3B1, LRP1B, NOTCH1, PRKAR1A, SMAD4, TSHR, ATRX, CDC73, EP300, FGFR3, HSP90AA1, LYN, NOTCH2, PRKCI, SMARCA4, U2AF1, AURKA, CDH1, EPHA3, FGFR4, IDH1, LZTR1, NOTCH3, PRKDC, SMARCB1, VEGFA, AURKB, CDK12, EPHA5, FH, IDH2, MAGI2, NPM1, PRSS8, SMO, VHL, AXIN1, CDK4, EPHA7, FLCN, IGF1R, MAP2K1, NRAS, PTCH1, SNCAIP, WISP3, AXL, CDK6, EPHB1, FLT1, IGF2, MAP2K2, NSD1, PTEN, SOCS1, WT1, BAP1, CDK8, ERBB2, FLT3, IKBKE, MAP2K4, NTRK1, PTPN11, SOX10, XPO1, BARD1, CDKN1A, ERBB3, FLT4, IKZF1, MAP3K1, NTRK2, QKI, SOX2, ZBTB2, BCL2, CDKN1B, ERBB4, FOXL2, IL7R, MCL1, NTRK3, RAC1, SOX9, ZNF217, BCL2L1, CDKN2A, ERG, FOXP1, INHBA, MDM2, NUP93, RAD50, SPEN, ZNF703, BCL2L2, CDKN2B, ERRFI1, FRS2, INPP4B, MDM4, PAK3, RAD51, SPOP, BCL6, CDKN2C, ESR1, FUBP1, IRF2, MED12, PALB2, RAF1, SPTA1, BCOR, CEBPA, EZH2, GABRA6, IRF4, MEF2B, PARK2, RANBP2, SRC, BCORL1, CHD2, FAM46C, GATA1, IRS2, MEN1, PAX5, RARA, STAG2, BLM, CHD4, FANCA, GATA2, JAK1, MET, PBRM1, RB1, STAT3*, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유전자를 포함한다. 다른 실시양태에서, TMB 분석은 *ETV4, TMPRSS2, ETV5, BCR, ETV1, ETV6*, 및 *MYB* 중 1종 이상에서 게놈 변경을 확인하는 것을 추가로 포함한다. 다른 실시양태에서, SKT11 유전자의 돌연변이 상태는 TMB 분석의 일부로서 또는 상기 기재된 바와 같이 평가될 수 있다.

[0198] 한 실시양태에서, 게놈 프로파일링에 기초한 TMB 상태는 전체-엑솜 또는 전체-게놈 서열분석에 기초한 TMB 상태와 고도의 상관관계가 있다.

[0199] TMB는 조직 생검 샘플 또는, 대안적으로, ctDNA 및/또는 액체 생검 샘플을 사용하여 측정될 수 있다. ctDNA는 이용가능한 방법론, 예를 들어, 그레일, 인크.(GRAIL, Inc.)를 사용하여 전체-엑솜 또는 전체-게놈 서열분석 또

는 게놈 프로파일링에 따라 TMB 상태를 측정하는 데 사용될 수 있다.

[0200] TMB 상태는 단독으로, 또는 요법 및, 특히, 면역-항암제, 예컨대 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체를 사용한 치료에 대한 종양의 반응을 예측하기 위한 수단으로서의 다른 인자와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 종양의 TMB 상태만이 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체를 사용한 요법에 반응할 가능성이 더 많은 종양을 갖는 환자를 확인하는 데 사용된다. 다른 실시양태에서, PD-L1 상태 및 TMB 상태가 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체를 사용한 요법에 반응할 가능성이 더 많은 종양을 갖는 환자를 확인하는 데 사용된다.

[0201] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 항-PD-1 항체를 투여하기 전에 대상체의 TMB 상태를 측정하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 야생형 STK11을 보유하고 높은 TMB 상태를 갖는 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 방법은 대상체가 STK11의 돌연변이체 변이체를 보유하고 대상체가 높은 TMB 상태를 갖는 경우 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하지 않거나 또는 항-PD-1 항체 요법을 종결시키거나, 또는 항-PD-1 항체 요법을 증대시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 항-PD-1 항체를 투여하기 전에 대상체의 TMB 상태를 측정하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 야생형 STK11을 보유하고 중간 TMB 상태를 갖는 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 방법은 대상체가 STK11의 돌연변이체 변이체를 보유하고 대상체가 중간 TMB 상태를 갖는 경우 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하지 않거나 또는 항-PD-1 항체 요법을 종결시키거나, 또는 항-PD-1 항체 요법을 증대시키는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 방법은 대상체가 STK11의 돌연변이체 변이체를 보유하고 대상체가 낮은 TMB 상태를 갖는 경우 대상체에게 항-PD-1 항체를 투여하지 않거나 또는 항-PD-1 항체 요법을 종결시키거나, 또는 항-PD-1 항체 요법을 증대시키는 것을 포함한다.

[0202] 파운데이션원® 검정

[0203] 파운데이션원® 검정은 폐, 결장 및 유방의 고형 종양, 흑색종, 및 난소암을 포함하나 이에 제한되지는 않는 고형 종양에 대한 포괄적인 게놈 프로파일링 검정이다. 파운데이션원® 검정은 게놈 변경 (염기 치환, 삽입 및 결실, 카피수 변경, 및 재배열) 및 선택 게놈 서명 (예를 들어, TMB 및 미소위성체 불안정성)을 확인하기 위한 하이브리드-포획, 차세대 서열분석 시험을 사용한다. 검정은 315종의 암-관련 유전자의 전체 코딩 영역, 및 28종의 유전자로부터 선택된 인트론을 포함하여, 322종의 고유한 유전자를 다룬다. 파운데이션원® 검정 유전자의 전체 목록은 표 1 및 2에 제공된다. 문헌 [FOUNDATIONONE: Technical Specifications, Foundation Medicine, Inc., available at FoundationMedicine.com, last visited March 16, 2018]을 참조하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0204] 표 1: 전체 코딩 서열이 파운데이션원® 검정에서 검정된 유전자의 목록.

ABL1	*BRAF*	*CHEK1*	*FANCC*	*GATA3*	*JAK2*	*MITF*	*PDCD1LG2 (PD-L2)*	*RBM10*	*STAT4*
ABL2	*BRCA1*	*CHEK2*	*FANCD2*	*GATA4*	*JAK3*	*MLH1*	*PDGFRA*	*RET*	*STK11*
ACVR1B	*BRCA2*	*CIC*	*FANCE*	*GATA6*	*JUN*	*MPL*	*PDGFRB*	*RICTOR*	*SUFU*
AKT1	*BRD4*	*CREBBP*	*FANCF*	*GID4 (C17orf39)*	*KAT6A (MYST3)*	*MRE11A*	*PDK1*	*RNF43*	*SYK*
AKT2	*BRIP1*	*CRKL*	*FANCG*	*GLI1*	*KDM5A*	*MSH2*	*PIK3C2B*	*ROS1*	*TAF1*
AKT3	*BTG1*	*CRLF2*	*FANCL*	*GNA11*	*KDM5C*	*MSH6*	*PIK3CA*	*RPTOR*	*TBX3*
ALK	*BTK*	*CSF1R*	*FAS*	*GNA13*	*KDM6A*	*MTOR*	*PIK3CB*	*RUNX1*	*TERC*
AMER1 (FAM123B)	*C11orf30 (EMSY)*	*CTCF*	*FAT1*	*GNAQ*	*KDR*	*MUTYH*	*PIK3CG*	*RUNX1T1*	*TERT* (프로모터 단독)
APC	*CARD11*	*CTNNA1*	*FBXW7*	*GNAS*	*KEAP1*	*MYC*	*PIK3R1*	*SDHA*	*TET2*
AR	*CBFB*	*CTNNB1*	*FGF10*	*GPR124*	*KEL*	*MYCL (MYCL1)*	*PIK3R2*	*SDHB*	*TGFBR2*
ARAF	*CBL*	*CUL3*	*FGF14*	*GRIN2A*	*KIT*	*MYCN*	*PLCG2*	*SDHC*	*TNFAIP3*
ARFRP1	*CCND1*	*CYLD*	*FGF19*	*GRM3*	*KLHL6*	*MYD88*	*PMS2*	*SDHD*	*TNFRSF14*
ARID1A	*CCND2*	*DAXX*	*FGF23*	*GSK3B*	*KMT2A (MLL)*	*NF1*	*POLD1*	*SETD2*	*TOP1*
ARID1B	*CCND3*	*DDR2*	*FGF3*	*H3F3A*	*KMT2C (MLL3)*	*NF2*	*POLE*	*SF3B1*	*TOP2A*
ARID2	*CCNE1*	*DICER1*	*FGF4*	*HGF*	*KMT2D (MLL2)*	*NFE2L2*	*PPP2R1A*	*SLIT2*	*TP53*
ASXL1	*CD274 (PD-L1)*	*DNMT3A*	*FGF6*	*HNF1A*	*KRAS*	*NFKBIA*	*PRDM1*	*SMAD2*	*TSC1*
ATM	*CD79A*	*DOT1L*	*FGFR1*	*HRAS*	*LMO1*	*NKX2-1*	*PREX2*	*SMAD3*	*TSC2*
ATR	*CD79B*	*EGFR*	*FGFR2*	*HSD3B1*	*LRP1B*	*NOTCH1*	*PRKAR1A*	*SMAD4*	*TSHR*
ATRX	*CDC73*	*EP300*	*FGFR3*	*HSP90AA1*	*LYN*	*NOTCH2*	*PRKCI*	*SMARCA4*	*U2AF1*
AURKA	*CDH1*	*EPHA3*	*FGFR4*	*IDH1*	*LZTR1*	*NOTCH3*	*PRKDC*	*SMARCB1*	*VEGFA*
AURKB	*CDK12*	*EPHA5*	*FH*	*IDH2*	*MAGI2*	*NPM1*	*PRSS8*	*SMO*	*VHL*
AXIN1	*CDK4*	*EPHA7*	*FLCN*	*IGF1R*	*MAP2K1 (MEK1)*	*NRAS*	*PTCH1*	*SNCAIP*	*WISP3*
AXL	*CDK6*	*EPHB1*	*FLT1*	*IGF2*	*MAP2K2 (MEK2)*	*NSD1*	*PTEN*	*SOCS1*	*WT1*

[0205]

BAP1	*CDK8*	*ERBB2*	*FLT3*	*IKBKE*	*MAP2K4*	*NTRK1*	*PTPN11*	*SOX10*	*XPO1*
BARD1	*CDKN1A*	*ERBB3*	*FLT4*	*IKZF1*	*MAP3K1*	*NTRK2*	*QKI*	*SOX2*	*ZBTB2*
BCL2	*CDKN1B*	*ERBB4*	*FOXL2*	*IL7R*	*MCL1*	*NTRK3*	*RAC1*	*SOX9*	*ZNF217*
BCL2L1	*CDKN2A*	*ERG*	*FOXP1*	*INHBA*	*MDM2*	*NUP93*	*RAD50*	*SPEN*	*ZNF703*
BCL2L2	*CDKN2B*	*ERRFI1*	*FRS2*	*INPP4B*	*MDM4*	*PAK3*	*RAD51*	*SPOP*	
BCL6	*CDKN2C*	*ESR1*	*FUBP1*	*IRF2*	*MED12*	*PALB2*	*RAF1*	*SPTA1*	
BCOR	*CEBPA*	*EZH2*	*GABRA6*	*IRF4*	*MEF2B*	*PARK2*	*RANBP2*	*SRC*	
BCORL1	*CHD2*	*FAM46C*	*GATA1*	*IRS2*	*MEN1*	*PAX5*	*RARA*	*STAG2*	
BLM	*CHD4*	*FANCA*	*GATA2*	*JAK1*	*MET*	*PBRM1*	*RB1*	*STAT3*	

[0206]

[0207] 표 2: 선택된 인트론이 파운데이션원® 검정에서 검정된 유전자의 목록.

[0208]

ALK	*BRCA1*	*ETV1*	*FGFR1*	*MSH2*	*NTRK1*	*RARA*
BCL2	*BRCA2*	*ETV4*	*FGFR2*	*MYB*	*NTRK2*	*RET*
BCR	*BRD4*	*ETV5*	*FGFR3*	*MYC*	*PDGFRA*	*ROS1*
BRAF	*EGFR*	*ETV6*	*KIT*	*NOTCH2*	*RAF1*	*TMPRSS2*

[0209] 파운데이션원® 헴 검정

[0210] 파운데이션원® 헴 검정은 혈액 악성종양 및 육종에 대한 포괄적인 게놈 프로파일링 검정이다. 파운데이션원® 헴 검정은 게놈 변경 (염기 치환, 삽입 및 결실, 카피수 변경, 및 재배열)을 확인하기 위한 하이브리드-포획, 차세대 서열분석 시험을 사용한다. 검정은 406종의 유전자의 코딩 영역, 31종의 유전자의 선택된 인트론, 및 265종의 유전자의 RNA 서열 (암에서 통상적으로 재배열됨)을 분석한다. 파운데이션원® 헴 검정 유전자의 전체 목록은 표 3, 4 및 5에 제공된다. 문헌 [FOUNDATIONONE® HEME: Technical Specifications, Foundation Medicine, Inc., available at FoundationMedicine.com, last visited March 16, 2018]을 참조하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0211] 표 3: 전체 코딩 서열이 파운데이션원® 헴 검정에서 검정된 유전자의 목록.

[0212]

ABL1	*BRIP1 (BACH1)*	*CREBBP*	*FANCC*	*GNAS*	*JAK1*	*MET*	*PBRM1*	*ROS1*	*TCF3 (E2A)*
ACTB	*BRSK1*	*CRKL*	*FANCD2*	*GPR124*	*JAK2*	*MIB1*	*PC*	*RPTOR*	*TCL1A (TCL1)*
AKT1	*BTG2*	*CRLF2*	*FANCE*	*GRIN2A*	*JAK3*	*MITF*	*PCBP1*	*RUNX1*	*TET2*
AKT2	*BTK*	*CSF1R*	*FANCF*	*GSK3B*	*JARID2*	*MKI67*	*PCLO*	*S1PR2*	*TGFBR2*
AKT3	*BTLA*	*CSF3R*	*FANCG*	*GTSE1*	*JUN*	*MLH1*	*PDCD1 (PD-1)*	*SDHA*	*TLL2*
ALK	*C11orf30 (EMSY)*	*CTCF*	*FANCL*	*HDAC1*	*KAT6A (MYST3)*	*MPL*	*PDCD11*	*SDHB*	*TMEM30A*
AMER1 (FAM123B 또는 WTX)	*CAD*	*CTNNA1*	*FAS (TNFRSF6)*	*HDAC4*	*KDM2B*	*MRE11A*	*PDCD1LG2 (PD-L2)*	*SDHC*	*TMSB4XP8 (TMSL3)*
APC	*CALR*	*CTNNB1*	*FBXO11*	*HDAC7*	*KDM4C*	*MSH2*	*PDGFRA*	*SDHD*	*TNFAIP3*
APH1A	*CARD11*	*CUX1*	*FBXO31*	*HGF*	*KDM5A*	*MSH3*	*PDGFRB*	*SERP2*	*TNFRSF11A*
AR	*CBFB*	*CXCR4*	*FBXW7*	*HIST1H1C*	*KDM5C*	*MSH6*	*PDK1*	*SETBP1*	*TNFRSF14*
ARAF	*CBL*	*DAXX*	*FGF10*	*HIST1H1D*	*KDM6A*	*MTOR*	*PHF6*	*SETD2*	*TNFRSF17*
ARFRP1	*CCND1*	*DDR2*	*FGF14*	*HIST1H1E*	*KDR*	*MUTYH*	*PIK3CA*	*SF3B1*	*TOP1*
ARHGAP26 (GRAF)	*CCND2*	*DDX3X*	*FGF19*	*HIST1H2AC*	*KEAP1*	*MYC*	*PIK3CG*	*SGK1*	*TP53*
ARID1A	*CCND3*	*DNM2*	*FGF23*	*HIST1H2AG*	*KIT*	*MYCL (MYCL1)*	*PIK3R1*	*SMAD2*	*TP63*
ARID2	*CCNE1*	*DNMT3A*	*FGF3*	*HIST1H2AL*	*KLHL6*	*MYCN*	*PIK3R2*	*SMAD4*	*TRAF2*
ASMTL	*CCT6B*	*DOT1L*	*FGF4*	*HIST1H2AM*	*KMT2A (MLL)*	*MYD88*	*PIM1*	*SMARCA1*	*TRAF3*
ASXL1	*CD22*	*DTX1*	*FGF6*	*HIST1H2BC*	*KMT2C (MLL3)*	*MYO18A*	*PLCG2*	*SMARCA4*	*TRAF5*
ATM	*CD274 (PD-L1)*	*DUSP2*	*FGFR1*	*HIST1H2BJ*	*KMT2D (MLL2)*	*NCOR2*	*POT1*	*SMARCB1*	*TSC1*
ATR	*CD36*	*DUSP9*	*FGFR2*	*HIST1H2BK*	*KRAS*	*NCSTN*	*PPP2R1A*	*SMC1A*	*TSC2*
ATRX	*CD58*	*EBF1*	*FGFR3*	*HIST1H2BO*	*LEF1*	*NF1*	*PRDM1*	*SMC3*	*TSHR*
AURKA	*CD70*	*ECT2L*	*FGFR4*	*HIST1H3B*	*LRP1B*	*NF2*	*PRKAR1A*	*SMO*	*TUSC3*
AURKB	*CD79A*	*EED*	*FHIT*	*HNF1A*	*LRRK2*	*NFE2L2*	*PRKDC*	*SOCS1*	*TYK2*
AXIN1	*CD79B*	*EGFR*	*FLCN*	*HRAS*	*MAF*	*NFKBIA*	*PRSS8*	*SOCS2*	*U2AF1*
AXL	*CDC73*	*ELP2*	*FLT1*	*HSP90AA1*	*MAFB*	*NKX2-1*	*PTCH1*	*SOCS3*	*U2AF2*
B2M	*CDH1*	*EP300*	*FLT3*	*ICK*	*MAGED1*	*NOD1*	*PTEN*	*SOX10*	*VHL*
BAP1	*CDK12*	*EPHA3*	*FLT4*	*ID3*	*MALT1*	*NOTCH1*	*PTPN11*	*SOX2*	*WDR90*
BARD1	*CDK4*	*EPHA5*	*FLYWCH1*	*IDH1*	*MAP2K1 (MEK1)*	*NOTCH2*	*PTPN2*	*SPEN*	*WHSC1 (MMSET 또는 NSD2)*
BCL10	*CDK6*	*EPHA7*	*FOXL2*	*IDH2*	*MAP2K2 (MEK2)*	*NPM1*	*PTPN6 (SHP-1)*	*SPOP*	*WISP3*
BCL11B	*CDK8*	*EPHB1*	*FOXO1*	*IGF1R*	*MAP2K4*	*NRAS*	*PTPRO*	*SRC*	*WT1*

BCL2	*CDKN1B*	*ERBB2*	*FOXO3*	*IKBKE*	*MAP3K1*	*NT5C2*	*RAD21*	*SRSF2*	*XBP1*
BCL2L2	*CDKN2A*	*ERBB3*	*FOXP1*	*IKZF1*	*MAP3K14*	*NTRK1*	*RAD50*	*STAG2*	*XPO1*
BCL6	*CDKN2B*	*ERBB4*	*FRS2*	*IKZF2*	*MAP3K6*	*NTRK2*	*RAD51*	*STAT3*	*YY1AP1*
BCL7A	*CDKN2C*	*ERG*	*GADD45B*	*IKZF3*	*MAP3K7*	*NTRK3*	*RAF1*	*STAT4*	*ZMYM3*
BCOR	*CEBPA*	*ESR1*	*GATA1*	*IL7R*	*MAPK1*	*NUP93*	*RARA*	*STAT5A*	*ZNF217*
BCORL1	*CHD2*	*ETS1*	*GATA2*	*INHBA*	*MCL1*	*NUP98*	*RASGEF1A*	*STAT5B*	*ZNF24 (ZSCAN3)*
BIRC3	*CHEK1*	*ETV6*	*GATA3*	*INPP4B*	*MDM2*	*P2RY8*	*RB1*	*STAT6*	*ZNF703*
BLM	*CHEK2*	*EXOSC6*	*GID4 (C17orf39)*	*INPP5D (SHIP)*	*MDM4*	*PAG1*	*RELN*	*STK11*	*ZRSR2*
BRAF	*CIC*	*EZH2*	*GNA11*	*IRF1*	*MED12*	*PAK3*	*RET*	*SUFU*	
BRCA1	*CIITA*	*FAF1*	*GNA12*	*IRF4*	*MEF2B*	*PALB2*	*RHOA*	*SUZ12*	
BRCA2	*CKS1B*	*FAM46C*	*GNA13*	*IRF8*	*MEF2C*	*PASK*	*RICTOR*	*TAF1*	
BRD4	*CPS1*	*FANCA*	*GNAQ*	*IRS2*	*MEN1*	*PAX5*	*RNF43*	*TBL1XR1*	

[0213]

[0214] 표 4: 선택된 인트론이 파운데이션원® 헴 검정에서 검정된 유전자의 목록.

ALK	*BRAF*	*EPOR*	*ETV6*	*IGK*	*KMT2A (MLL)*	*PDGFRB*	*ROS1*
BCL2	*CCND1*	*ETV1*	*EWSR1*	*IGL*	*MYC*	*RAF1*	*TMPRSS2*
BCL6	*CRLF2*	*ETV4*	*FGFR2*	*JAK1*	*NTRK1*	*RARA*	*TRG*
BCR	*EGFR*	*ETV5*	*IGH*	*JAK2*	*PDGFRA*	*RET*	

[0215]

[0216] 표 5: RNA 서열이 파운데이션원® 헴 검정에서 검정된 유전자의 목록.

ABI1	*BTG1*	*DDIT3*	*FGFR2*	*HOXD11*	*MAFB*	*NIN*	*PHF1*	*RUNX2*	*TFPT*
ABL1	*CAMTA1*	*DDX10*	*FGFR3*	*HOXD13*	*MALT1*	*NOTCH1*	*PICALM*	*SEC31A*	*TFRC*
ABL2	*CARS*	*DDX6*	*FLI1*	*HSP90AA1*	*MDS2*	*NPM1*	*PIM1*	*SEPT5*	*TLX1*
ACSL6	*CBFA2T3*	*DEK*	*FNBP1*	*HSP90AB1*	*MECOM*	*NR4A3*	*PLAG1*	*SEPT6*	*TLX3*
AFF1	*CBFB*	*DUSP22*	*FOXO1*	*IGH*	*MKL1*	*NSD1*	*PML*	*SEPT9*	*TMPRSS2*
AFF4	*CBL*	*EGFR*	*FOXO3*	*IGK*	*MLF1*	*NTRK1*	*POU2AF1*	*SET*	*TNFRSF11A*
ALK	*CCND1*	*EIF4A2*	*FOXO4*	*IGL*	*MLLT1 (ENL)*	*NTRK2*	*PPP1CB*	*SH3GL1*	*TOP1*
ARHGAP26 (GRAF)	*CCND2*	*ELF4*	*FOXP1*	*IKZF1*	*MLLT10 (AF10)*	*NTRK3*	*PRDM1*	*SLC1A2*	*TP63*
ARHGEF12	*CCND3*	*ELL*	*FSTL3*	*IL21R*	*MLLT3*	*NUMA1*	*PRDM16*	*SNX29 (RUNDC2A)*	*TPM3*
ARID1A	*CD274 (PD-L1)*	*ELN*	*FUS*	*IL3*	*MLLT4 (AF6)*	*NUP214*	*PRRX1*	*SRSF3*	*TPM4*
ARNT	*CDK6*	*EML4*	*GAS7*	*IRF4*	*MLLT6*	*NUP98*	*PSIP1*	*SS18*	*TRIM24*
ASXL1	*CDX2*	*EP300*	*GLI1*	*ITK*	*MN1*	*NUTM2A*	*PTCH1*	*SSX1*	*TRIP11*
ATF1	*CHIC2*	*EPOR*	*GMPS*	*JAK1*	*MNX1*	*OMD*	*PTK7*	*SSX2*	*TTL*
ATG5	*CHN1*	*EPS15*	*GPHN*	*JAK2*	*MSI2*	*P2RY8*	*RABEP1*	*SSX4*	*TYK2*
ATIC	*CIC*	*ERBB2*	*HERPUD1*	*JAK3*	*MSN*	*PAFAH1B2*	*RAF1*	*STAT6*	*USP6*
BCL10	*CIITA*	*ERG*	*HEY1*	*JAZF1*	*MUC1*	*PAX3*	*RALGDS*	*STL*	*WHSC1 (MMSET 또는 NSD2)*
BCL11A	*CLP1*	*ETS1*	*HIP1*	*KAT6A (MYST3)*	*MYB*	*PAX5*	*RAP1GDS1*	*SYK*	*WHSC1L1*
BCL11B	*CLTC*	*ETV1*	*HIST1H4I*	*KDSR*	*MYC*	*PAX7*	*RARA*	*TAF15*	*YPEL5*
BCL2	*CLTCL1*	*ETV4*	*HLF*	*KIF5B*	*MYH11*	*PBX1*	*RBM15*	*TAL1*	*ZBTB16*
BCL3	*CNTRL (CEP110)*	*ETV5*	*HMGA1*	*KMT2A (MLL)*	*MYH9*	*PCM1*	*RET*	*TAL2*	*ZMYM2*
BCL6	*COL1A1*	*ETV6*	*HMGA2*	*LASP1*	*NACA*	*PCSK7*	*RHOH*	*TBL1XR1*	*ZNF384*
BCL7A	*CREB3L1*	*EWSR1*	*HOXA11*	*LCP1*	*NBEAP1 (BCL8)*	*PDCD1LG2 (PD-L2)*	*RNF213*	*TCF3 (E2A)*	*ZNF521*
BCL9	*CREB3L2*	*FCGR2B*	*HOXA13*	*LMO1*	*NCOA2*	*PDE4DIP*	*ROS1*	*TCL1A (TCL1)*	
BCOR	*CREBBP*	*FCRL4*	*HOXA3*	*LMO2*	*NDRG1*	*PDGFB*	*RPL22*	*TEC*	
BCR	*CRLF2*	*FEV*	*HOXA9*	*LPP*	*NF1*	*PDGFRA*	*RPN1*	*TET1*	
BIRC3	*CSF1*	*FGFR1*	*HOXC11*	*LYL1*	*NF2*	*PDGFRB*	*RUNX1*	*TFE3*	
BRAF	*CTNNB1*	*FGFR1OP*	*HOXC13*	*MAF*	*NFKB2*	*PER1*	*RUNX1T1 (ETO)*	*TFG*	

[0217]

[0218] 엑소DX® 고형 종양 검정

[0219] 한 실시양태에서, TMB는 엑소DX® 고형 종양 검정을 사용하여 측정된다. 엑소DX® 고형 종양 검정은 암 경로에서 작동가능한 돌연변이를 검출하는 엑소RNA- 및 cfDNA-기반 검정이다. 엑소DX® 고형 종양 검정은 조직 샘플을 필요로 하지 않는 혈장-기반 검정이다. 엑소DX® 고형 종양 검정은 26종의 유전자 및 1000종의 돌연변이를 다룬다. 엑소DX® 고형 종양 검정에 의해 다루어지는 구체적 유전자는 표 6에 제시된다. 문헌 [Plasma-Based Solid Tumor Mutation Panel Liquid Biopsy, Exosome Diagnostics, Inc., available at exosomedx.com, last accessed on March 16, 2018]을 참조한다.

[0220] 표 6: 엑소DX® 고형 종양 검정에 의해 다루어지는 유전자.

[0221]

BRAF	*MEK1*	*KIT*	*ROS1*	*ALK*	*PTEN*	*TP53*	*FGFR3*	*TSC2*
NRAS	*KRAS*	*PDGFRA*	*RET*	*AKT1*	*DH2*	*NOTCH1*	*NTRK1*	*CDKN2A*
PIK3CA	*EGFR*	*EML4-ALK*	*HER-2/NEU; ERBB2*	*ARv7*	*mTOR*	*헤지호그*	*TSC1*	

[0222] 가던트360 검정

[0223] 일부 실시양태에서, TMB 상태는 가던트360 검정을 사용하여 결정된다. 가던트360 검정은 적어도 73종의 유전자 (표 7), 23종의 indel (표 8), 18종의 CNV (표 9), 및 6종의 융합 유전자 (표 10)에서의 돌연변이를 측정한다. 문헌 [GuardantHealth.com, last accessed on March 16, 2018]을 참조한다.

[0224] 표 7: 가던트360 검정 유전자.

[0225]

AKT1	*CCND2*	*EZH2*	*IDH1*	*MLH1*	*PDGFRA*	*SMAD4*
ALK	*CCNE1*	*FBXW7*	*IDH2*	*MPL*	*PIK3CA*	*SMO*
APC	*CDH1*	*FGFR1*	*JAK2*	*MTOR*	*PTEN*	*STK11*
AR	*CDK4*	*FGFR2*	*JAK3*	*MYC*	*PTPN11*	*TERT* (프로모터 포함)
ARAF	*CDK6*	*FGFR3*	*KIT*	*NF1*	*RAF1*	*TP53*
ARID1A	*CDKN2A*	*GATA3*	*KRAS*	*NFE2L2*	*RB1*	*TSC1*
ATM	*CTNNB1*	*GNA11*	*MAP2K1*	*NOTCH1*	*RET*	*VHL*
BRAF	*DDR2*	*GNAQ*	*MAP2K2*	*NPM1*	*RHEB*	
BRCA1	*EGFR*	*GNAS*	*MAPK1*	*NRAS*	*RHOA*	
BRCA2	*ERBB2*	*HNF1A*	*MAPK3*	*NTRK1*	*RIT1*	
CCND1	*ESR1*	*HRAS*	*MET*	*NTRK3*	*ROS1*	

[0226] 표 8: 가던트360 검정 indel.

[0227]

APC	*BRCA1*	*CDKN2A*	*GATA3*	*MLH1*	*PDGFRA*	*SMAD4*	*TSC1*
ARID1A	*BRCA2*	*EGFR*	*KIT*	*MTOR*	*PTEN*	*STK11*	*VHL*
ATM	*CDH1*	*ERBB2*	*MET*	*NF1*	*RB1*	*TP53*	

[0228] 표 9: 가던트360 검정 증폭 (CNV).

[0229]

AR	*CCND2*	*CDK6*	*FGFR1*	*KRAS*	*PDGFRA*
BRAF	*CCNE1*	*EGFR*	*FGFR2*	*MET*	*PIK3CA*
CCND1	*CDK4*	*ERBB2*	*KIT*	*MYC*	*RAF1*

[0230] 표 10: 가던트360 검정 융합체.

[0231]

ALK	*FGFR3*	*RET*
FGFR2	*NTRK1*	*ROS1*

[0232] 일루미나(ILLUMINA)® 트루사이트(TruSight) 검정

[0233] 일부 실시양태에서, TMB는 트루사이트 종양 170 검정 (일루미나®)을 사용하여 결정된다. 트루사이트 종양 170 검정은 공통 고형 종양과 연관된 170종의 유전자를 다루며, DNA 및 RNA를 동시에 분석하는 차세대 서열분석 검정이다. 트루사이트 종양 170 검정은 융합체, 스플라이스 변이체, 삽입/결실, 단일 뉴클레오티드 변이체 (SNV), 및 증폭을 평가한다. 트루사이트 종양 170 검정 유전자 목록은 표 11-13에 제시된다.

[0234] 표 11: 트루사이트 종양 170 검정 유전자 (증폭).

AKT2	*CDK4*	*FGF1*	*FGF7*	*LAMP1*	*PDGFRB*
ALK	*CDK6*	*FGF10*	*FGF8*	*MDM2*	*PIK3CA*
AR	*CHEK1*	*FGF14*	*FGF9*	*MDM4*	*PIK3CB*
ATM	*CHEK2*	*FGF19*	*FGFR1*	*MET*	*PTEN*
BRAF	*EGFR*	*FGF2*	*FGFR2*	*MYC*	*RAF1*
BRCA1	*ERBB2*	*FGF23*	*FGFR3*	*MYCL1*	*RET*
BRCA2	*ERBB3*	*FGF3*	*FGFR4*	*MYCN*	*RICTOR*
CCND1	*ERCC1*	*FGF4*	*JAK2*	*NRAS*	*RPS6KB1*
CCND3	*ERCC2*	*FGF5*	*KIT*	*NRG1*	*TFRC*
CCNE1	*ESR1*	*FGF6*	*KRAS*	*PDGFRA*	

[0235]

[0236] 표 12: 트루사이트 종양 170 검정 유전자 (융합체).

ABL1	*BRCA1*	*ERG*	*FGFR1*	*JAK2*	*MSH2*	*NTRK2*	*PPARG*
AKT3	*BRCA2*	*ESR1*	*FGFR2*	*KDR*	*MYC*	*NTRK3*	*RAF1*
ALK	*CDK4*	*ETS1*	*FGFR3*	*KIF5B*	*NOTCH1*	*PAX3*	*RET*
AR	*CSF1R*	*ETV1*	*FGFR4*	*KIT*	*NOTCH2*	*PAX7*	*ROS1*
AXL	*EGFR*	*ETV4*	*FLI1*	*KMT2A (MLL)*	*NOTCH3*	*PDGFRA*	*RPS6KB1*
BCL2	*EML4*	*ETV5*	*FLT1*	*MET*	*NRG1*	*PDGFRB*	*TMPRSS2*
BRAF	*ERBB2*	*EWSR1*	*FLT3*	*MLLT3*	*NTRK1*	*PIK3CA*	

[0237]

[0238] 표 13: 트루사이트 종양 170 검정 유전자 (소형 변이체).

AKT1	*BRCA2*	*CHEK1*	*ESR1*	*FGF7*	*HRAS*	*MET*	*NF1*	*PMS2*	*SLX4*
AKT2	*BRIP1*	*CHEK2*	*EZH2*	*FGF8*	*IDH1*	*MLH1*	*NOTCH1*	*PPP2R2A*	*SMAD4*
AKT3	*BTK*	*CREBBP*	*FAM175A*	*FGF9*	*IDH2*	*MLLT3*	*NOTCH2*	*PTCH1*	*SMARCB1*
ALK	*CARD11*	*CSF1R*	*FANCI*	*FGFR1*	*INPP4B*	*MPL*	*NOTCH3*	*PTEN*	*SMO*
APC	*CCND1*	*CTNNB1*	*FANCL*	*FGFR2*	*JAK2*	*MRE11A*	*NPM1*	*PTPN11*	*SRC*
AR	*CCND2*	*DDR2*	*FBXW7*	*FGFR3*	*JAK3*	*MSH2*	*NRAS*	*RAD51*	*STK11*
ARID1A	*CCNE1*	*DNMT3A*	*FGF1*	*FGFR4*	*KDR*	*MSH3*	*NRG1*	*RAD51B*	*TERT*
ATM	*CD79A*	*EGFR*	*FGF10*	*FLT1*	*KIT*	*MSH6*	*PALB2*	*RAD51C*	*TET2*
ATR	*CD79B*	*EP300*	*FGF14*	*FLT3*	*KMT2A (MLL)*	*MTOR*	*PDGFRA*	*RAD51D*	*TP53*
BAP1	*CDH1*	*ERBB2*	*FGF2*	*FOXL2*	*KRAS*	*MUTYH*	*PDGFRB*	*RAD54L*	*TSC1*
BARD1	*CDK12*	*ERBB3*	*FGF23*	*GEN1*	*MAP2K1*	*MYC*	*PIK3CA*	*RB1*	*TSC2*
BCL2	*CDK4*	*ERBB4*	*FGF3*	*GNA11*	*MAP2K2*	*MYCL1*	*PIK3CB*	*RET*	*VHL*
BCL6	*CDK6*	*ERCC1*	*FGF4*	*GNAQ*	*MCL1*	*MYCN*	*PIK3CD*	*RICTOR*	*XRCC2*
BRAF	*CDKN2A*	*ERCC2*	*FGF5*	*GNAS*	*MDM2*	*MYD88*	*PIK3CG*	*ROS1*	
BRCA1	*CEBPA*	*ERG*	*FGF6*	*HNF1A*	*MDM4*	*NBN*	*PIK3R1*	*RPS6KB1*	

[0239]

[0240] 파운데이션원® F1CDx 검정

[0241] 파운데이션원® CDX™ ("F1CDx")는 포르말린-고정 파라핀 포매 (FFPE) 종양 조직 시편으로부터 단리된 DNA를 사용하여 324종의 유전자에서 치환, 삽입 및 결실 변경 (indel), 및 카피수 변경 (CNA), 및 선택 유전자 재배열, 뿐만 아니라 미소위성체 불안정성 (MSI) 및 종양 돌연변이 부담 (TMB)을 포함한 게놈 서명을 검출하기 위한 차세대 서열분석 기반 시험관내 진단 장치이다. F1CDx는 NSCLC, 흑색종, 유방암, 결장직장암 및 난소암을 포함한 여러 종양 적응증에 대해 미국 식품 의약품국 (FDA)에 의해 승인받았다.

[0242] F1CDx 검정은 상용 FFPE 생검 또는 외과적 절제 시편으로부터의 단일 DNA 추출 방법을 사용하며, 그 중 50-1000 ng은 309종의 암-관련 유전자로부터의 모든 코딩 엑손, 1개의 프로모터 영역, 1개의 비-코딩 (ncRNA), 및 34종의 통상적으로 재배열된 유전자 (그 중 21종은 또한 코딩 엑손을 포함함)로부터 선택된 인트론 영역의 전체-게놈 샷건 라이브러리 구축 및 혼성화-기반 포획을 겪을 것이다. 표 14 및 15는 F1CDx에 포함되는 유전자의 완전한 목록을 제공한다. 총합하여, 검정은 총 324종의 변경을 검출한다. 일루미나® HiSeq 4000 플랫폼을 사용하여, 하이브리드 포획-선택된 라이브러리는 높은 균일 깊이로 서열분석된다 (커버리지 >100X에서 엑손의 >99%가 존재하는 >500X 중앙 커버리지를 표적화함). 이어서, 서열 데이터는 염기 치환, indel, 카피수 변경 (증폭 및 동형접합 유전자 결실)을 포함한 모든 부류의 게놈 변경, 및 선택된 게놈 재배열 (예를 들어, 유전자 융합체)을 검출하도록 설계된 맞춤형 분석 파이프라인을 사용하여 가공된다. 추가적으로, 미소위성체 불안정성 (MSI) 및 종양 돌연변이 부담 (TMB)을 포함한 게놈 서명이 보고된다.

[0243] 표 14: 치환, 삽입 및 결실 (indel), 및 카피수 변경 (CNA)의 검출을 위한 파운데이션원® CDX™에 포함되는 전체 코딩 엑손 영역을 갖는 유전자.

ABL1	*BRCA2*	*CDKN2C*	*ERCC4*	*GATA3*	*KDM5C*	*MRE11A*	*PARP2*	*RAD51*	*SOX9*
ACVR1B	*BRD4*	*CEBPA*	*ERG*	*GATA4*	*KDM6A*	*MSH2*	*PARP3*	*RAD51B*	*SPEN*
AKT1	*BRIP1*	*CHEK1*	*ERRFI1*	*GATA6*	*KDR*	*MSH3*	*PAX5*	*RAD51C*	*SPOP*
AKT2	*BTG1*	*CHEK2*	*ESR1*	*GID4 (C17orf39)*	*KEAP1*	*MSH6*	*PBRM1*	*RAD51D*	*SRC*
AKT3	*BTG2*	*CIC*	*EZH2*	*GNA11*	*KEL*	*MST1R*	*PDCD1*	*RAD52*	*STAG2*
ALK	*BTK*	*CREBBP*	*FAM46C*	*GNA13*	*KIT*	*MTAP*	*PDCD1LG2*	*RAD54L*	*STAT3*
ALOX12B	*C11orf30*	*CRKL*	*FANCA*	*GNAQ*	*KLHL6*	*MTOR*	*PDGFRA*	*RAF1*	*STK11*
AMER1	*CALR*	*CSF1R*	*FANCC*	*GNAS*	*KMT2A (MLL)*	*MUTYH*	*PDGFRB*	*RARA*	*SUFU*
APC	*CARD11*	*CSF3R*	*FANCG*	*GRM3*	*KMT2D (MLL2)*	*MYC*	*PDK1*	*RB1*	*SYK*
AR	*CASP8*	*CTCF*	*FANCL*	*GSK3B*	*KRAS*	*MYCL*	*PIK3C2B*	*RBM10*	*TBX3*
ARAF	*CBFB*	*CTNNA1*	*FAS*	*H3F3A*	*LTK*	*MYCN*	*PIK3C2G*	*REL*	*TEK*
ARFRP1	*CBL*	*CTNNB1*	*FBXW7*	*HDAC1*	*LYN*	*MYD88*	*PIK3CA*	*RET*	*TET2*
ARID1A	*CCND1*	*CUL3*	*FGF10*	*HGF*	*MAF*	*NBN*	*PIK3CB*	*RICTOR*	*TGFBR2*
ASXL1	*CCND2*	*CUL4A*	*FGF12*	*HNF1A*	*MAP2K1*	*NF1*	*PIK3R1*	*RNF43*	*TIPARP*
ATM	*CCND3*	*CXCR4*	*FGF14*	*HRAS*	*MAP2K2*	*NF2*	*PIM1*	*ROS1*	*TNFAIP3*
ATR	*CCNE1*	*CYP17A1*	*FGF19*	*HSD3B1*	*MAP2K4*	*NFE2L2*	*PMS2*	*RPTOR*	*TNFRSF14*
ATRX	*CD22*	*DAXX*	*FGF23*	*ID3*	*MAP3K1*	*NFKBIA*	*POLD1*	*SDHA*	*TP53*
AURKA	*CD274*	*DDR1*	*FGF3*	*IDH1*	*MAP3K13*	*NKX2-1*	*POLE*	*SDHB*	*TSC1*
AURKB	*CD70*	*DDR2*	*FGF4*	*IDH2*	*MAPK1*	*NOTCH1*	*PPARG*	*SDHC*	*TSC2*
AXIN1	*CD79A*	*DIS3*	*FGF6*	*IGF1R*	*MCL1*	*NOTCH2*	*PPP2R1A*	*SDHD*	*TYRO3*
AXL	*CD79B*	*DNMT3A*	*FGFR1*	*IKBKE*	*MDM2*	*NOTCH3*	*PPP2R2A*	*SETD2*	*U2AF1*
BAP1	*CDC73*	*DOT1L*	*FGFR2*	*IKZF1*	*MDM4*	*NPM1*	*PRDM1*	*SF3B1*	*VEGFA*
BARD1	*CDH1*	*EED*	*FGFR3*	*INPP4B*	*MED12*	*NRAS*	*PRKAR1A*	*SGK1*	*VHL*
BCL2	*CDK12*	*EGFR*	*FGFR4*	*IRF2*	*MEF2B*	*NT5C2*	*PRKCI*	*SMAD2*	*WHSC1*
BCL2L1	*CDK4*	*EP300*	*FH*	*IRF4*	*MEN1*	*NTRK1*	*PTCH1*	*SMAD4*	*WHSC1L1*
BCL2L2	*CDK6*	*EPHA3*	*FLCN*	*IRS2*	*MERTK*	*NTRK2*	*PTEN*	*SMARCA4*	*WT1*
BCL6	*CDK8*	*EPHB1*	*FLT1*	*JAK1*	*MET*	*NTRK3*	*PTPN11*	*SMARCB1*	*XPO1*
BCOR	*CDKN1A*	*EPHB4*	*FLT3*	*JAK2*	*MITF*	*P2RY8*	*PTPRO*	*SMO*	*XRCC2*
BCORL1	*CDKN1B*	*ERBB2*	*FOXL2*	*JAK3*	*MKNK1*	*PALB2*	*QKI*	*SNCAIP*	*ZNF217*
BRAF	*CDKN2A*	*ERBB3*	*FUBP1*	*JUN*	*MLH1*	*PARK2*	*RAC1*	*SOCS1*	*ZNF703*
BRCA1	*CDKN2B*	*ERBB4*	*GABRA6*	*KDM5A*	*MPL*	*PARP1*	*RAD21*	*SOX2*	

[0244]

[0245] 표 15: 유전자 재배열의 검출을 위한 선택된 인트론 영역을 갖는 유전자 (하나는 3'UTR을 갖고, 하나의 유전자는 프로모터 영역을 갖고, 하나는 ncRNA 유전자임).

ALK 인트론 18, 19	*BRCA1* 인트론 2, 7, 8, 12, 16, 19, 20	*ETV4* 인트론 5, 6	*EZR* 인트론 9-11	*KIT* 인트론 16	*MYC* 인트론 1	*NUTM1* 인트론 1	*RET* 인트론 7-11	*SLC34A2* 인트론 4
BCL2 3'UTR	*BRCA2* 인트론 2	*ETV5* 인트론 6, 7	*FGFR1* 인트론 1, 5, 17	*KMT2A* (*MLL*) 인트론 6-11	*NOTCH2* 인트론 26	*PDGFRA* 인트론 7, 9, 11	*ROS1* 인트론 31-35	*TERC* ncRNA
BCR 인트론 8, 13, 14	*CD74* 인트론 6-8	*ETV6* 인트론 5, 6	*FGFR2* 인트론 1, 17	*MSH2* 인트론 5	*NTRK1* 인트론 8-10	*RAF1* 인트론 4-8	*RSPO2* 인트론 1	*TERT* 프로모터
BRAF 인트론 7-10	*EGFR* 인트론 7, 15, 24-27	*EWSR1* 인트론 7-13	*FGFR3* 인트론 17	*MYB* 인트론 14	*NTRK2* 인트론 12	*RARA* 인트론 2	*SDC4* 인트론 2	*TMPRSS2* 인트론 1-3

[0246]

[0247] F1CDx 검정은 유전자 및/또는 인트론 서열에서 치환, 삽입/결실, 및 CNA를 포함한 다양한 변경을 확인한다. F1CDx 검정은 이전에 외부 검증된 NGS 검정 및 파운데이션원® (F1 LDT) 검정과 일치를 갖는 것으로 확인되었다. 문헌 [FOUNDATIONONE® CDX™: Technical Information, Foundation Medicine, Inc., available at FoundationMedicine.com, last visited March 16, 2018]을 참조하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0248] MSK-임팩트™

[0249] 일부 실시양태에서, TMB 상태는 MSK-임팩트™ 검정을 사용하여 평가된다. MSK-임팩트™ 검정은 468종의 유전자의 돌연변이 상태를 분석하기 위한 차세대 서열분석을 사용한다. 표적 유전자는 일루미나® HISEQ™ 기기 상에서 포획되고 서열분석된다. MSK-임팩트™ 검정은 고형 악성 신생물에서의 체세포 돌연변이 및 미소위성체 불안정성의 검출에 대해 US FDA에 의해 승인받았다. MSK-임팩트™ 검정에 의해 분석되는 468종의 유전자의 전체 목록은 표 16에 제시된다. 문헌 [Evaluation of Automatic Class III Designation for MSK-IMPACT (Integrated

Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets): Decision Summary, United States Food and Drug Administration, November 15, 2017, available at accessdata.fda.gov]을 참조한다.

[0250] 표 16: MSK-임팩트™ 검정에 의해 분석되는 유전자.

ABL1	*CALR*	*DDR2*	*FGF19*	*HIST3H3*	*LYN*	*NKX2-1*	*PPARG*	*RPTOR*	*STK19*
ACVR1	*CARD11*	*DICER1*	*FGF3*	*HLA-A*	*MALT1*	*NKX3-1*	*PPM1D*	*RRAGC*	*STK40*
AGO2	*CARM1*	*DIS3*	*FGF4*	*HLA-B*	*MAP2K1*	*NOTCH1*	*PPP2R1A*	*RRAS*	*SUFU*
AKT1	*CASP8*	*DNAJB1*	*FGFR1*	*HNF1A*	*MAP2K2*	*NOTCH2*	*PPP4R2*	*RRAS2*	*SUZ12*
AKT2	*CBFB*	*DNMT1*	*FGFR2*	*HOXB13*	*MAP2K4*	*NOTCH3*	*PPP6C*	*RTEL1*	*SYK*
AKT3	*CBL*	*DNMT3A*	*FGFR3*	*HRAS*	*MAP3K1*	*NOTCH4*	*PRDM1*	*RUNX1*	*TAP1*
ALK	*CCND1*	*DNMT3B*	*FGFR4*	*ICOSLG*	*MAP3K13*	*NPM1*	*PRDM14*	*RXRA*	*TAP2*
ALOX12B	*CCND2*	*DOT1L*	*FH*	*ID3*	*MAP3K14*	*NRAS*	*PREX2*	*RYBP*	*TBX3*
AMER1	*CCND3*	*DROSHA*	*FLCN*	*IDH1*	*MAPK1*	*NSD1*	*PRKAR1A*	*SDHA*	*TCEB1*
ANKRD11	*CCNE1*	*DUSP4*	*FLT1*	*IDH2*	*MAPK3*	*NTHL1*	*PRKCI*	*SDHAF2*	*TCF3*
APC	*CD274*	*E2F3*	*FLT3*	*IFNGR1*	*MAPKAP1*	*NTRK1*	*PRKD1*	*SDHB*	*TCF7L2*
AR	*CD276*	*EED*	*FLT4*	*IGF1*	*MAX*	*NTRK2*	*PTCH1*	*SDHC*	*TEK*
ARAF	*CD79A*	*EGFL7*	*FOXA1*	*IGF1R*	*MCL1*	*NTRK3*	*PTEN*	*SDHD*	*TERT*
ARID1A	*CD79B*	*EGFR*	*FOXL2*	*IGF2*	*MDC1*	*NUF2*	*PTP4A1*	*SESN1*	*TET1*
ARID1B	*CDC42*	*EIF1AX*	*FOXO1*	*IKBKE*	*MDM2*	*NUP93*	*PTPN11*	*SESN2*	*TET2*
ARID2	*CDC73*	*EIF4A2*	*FOXP1*	*IKZF1*	*MDM4*	*PAK1*	*PTPRD*	*SESN3*	*TGFBR1*
ARID5B	*CDH1*	*EIF4E*	*FUBP1*	*IL10*	*MED12*	*PAK7*	*PTPRS*	*SETD2*	*TGFBR2*
ASXL1	*CDK12*	*ELF3*	*FYN*	*IL7R*	*MEF2B*	*PALB2*	*PTPRT*	*SETD8*	*TMEM127*
ASXL2	*CDK4*	*EP300*	*GATA1*	*INHA*	*MEN1*	*PARK2*	*RAB35*	*SF3B1*	*TMPRSS2*
ATM	*CDK6*	*EPAS1*	*GATA2*	*INHBA*	*MET*	*PARP1*	*RAC1*	*SH2B3*	*TNFAIP3*
ATR	*CDK8*	*EPCAM*	*GATA3*	*INPP4A*	*MGA*	*PAX5*	*RAC2*	*SH2D1A*	*TNFRSF14*
ATRX	*CDKN1A*	*EPHA3*	*GLI1*	*INPP4B*	*MITF*	*PBRM1*	*RAD21*	*SHOC2*	*TOP1*
AURKA	*CDKN1B*	*EPHA5*	*GNA11*	*INPPL1*	*MLH1*	*PDCD1*	*RAD50*	*SHQ1*	*TP53*
AURKB	*CDKN2Ap14ARF*	*EPHA7*	*GNAQ*	*INSR*	*MPL*	*PDCD1LG2*	*RAD51*	*SLX4*	*TP53BP1*
AXIN1	*CDKN2Ap16INK4A*	*EPHB1*	*GNAS*	*IRF4*	*MRE11A*	*PDGFRA*	*RAD51B*	*SMAD2*	*TP63*
AXIN2	*CDKN2B*	*ERBB2*	*GPS2*	*IRS1*	*MSH2*	*PDGFRB*	*RAD51C*	*SMAD3*	*TRAF2*
AXL	*CDKN2C*	*ERBB3*	*GREM1*	*IRS2*	*MSH3*	*PDPK1*	*RAD51D*	*SMAD4*	*TRAF7*
B2M	*CEBPA*	*ERBB4*	*GRIN2A*	*JAK1*	*MSH6*	*PGR*	*RAD52*	*SMARCA4*	*TSC1*
BABAM1	*CENPA*	*ERCC2*	*GSK3B*	*JAK2*	*MSI1*	*PHOX2B*	*RAD54L*	*SMARCB1*	*TSC2*
BAP1	*CHEK1*	*ERCC3*	*H3F3A*	*JAK3*	*MSI2*	*PIK3C2G*	*RAF1*	*SMARCD1*	*TSHR*
BARD1	*CHEK2*	*ERCC4*	*H3F3B*	*JUN*	*MST1*	*PIK3C3*	*RARA*	*SMO*	*U2AF1*
BBC3	*CIC*	*ERCC5*	*H3F3C*	*KDM5A*	*MST1R*	*PIK3CA*	*RASA1*	*SMYD3*	*UPF1*
BCL10	*CREBBP*	*ERF*	*HGF*	*KDM5C*	*MTOR*	*PIK3CB*	*RB1*	*SOCS1*	*VEGFA*
BCL2	*CRKL*	*ERG*	*HIST1H1C*	*KDM6A*	*MUTYH*	*PIK3CD*	*RBM10*	*SOS1*	*VHL*
BCL2L1	*CRLF2*	*ERRFI1*	*HIST1H2BD*	*KDR*	*MYC*	*PIK3CG*	*RECQL*	*SOX17*	*VTCN1*
BCL2L1	*CSDE1*	*ESR1*	*HIST1H3*	*KEAP1*	*MYCL1*	*PIK3R1*	*RECQL4*	*SOX2*	*WHSC*

[0251]

1			*A*						*1*
BCL6	*CSF1R*	*ETV1*	*HIST1H3B*	*KIT*	*MYCN*	*PIK3R2*	*REL*	*SOX9*	*WHSC1L1*
BCOR	*CSF3R*	*ETV6*	*HIST1H3C*	*KLF4*	*MYD88*	*PIK3R3*	*RET*	*SPEN*	*WT1*
BIRC3	*CTCF*	*EZH1*	*HIST1H3D*	*KMT2A*	*MYOD1*	*PIM1*	*RFWD2*	*SPOP*	*WWTR1*
BLM	CTLA-4	*EZH2*	*HIST1H3E*	*KMT2B*	*NBN*	*PLCG2*	*RHEB*	*SPRED1*	*XIAP*
BMPR1A	*CTNNB1*	*FAM175A*	*HIST1H3F*	*KMT2C*	*NCOA3*	*PLK2*	*RHOA*	*SRC*	*XPO1*
BRAF	*CUL3*	*FAM46C*	*HIST1H3G*	*KMT2D*	*NCOR1*	*PMAIP1*	*RICTOR*	*SRSF2*	*XRCC2*
BRCA1	*CXCR4*	*FAM58A*	*HIST1H3H*	*KNSTRN*	*NEGR1*	*PMS1*	*RIT1*	*STAG2*	*YAP1*
BRCA2	*CYLD*	*FANCA*	*HIST1H31*	*KRAS*	*NF1*	*PMS2*	*RNF43*	*STAT3*	*YES1*
BRD4	*CYSLTR2*	*FANCC*	*HIST1H3J*	*LATS1*	*NF2*	*PNRC1*	*ROS1*	*STAT5A*	*ZFHX3*
BRIP1	*DAXX*	*FAT1*	*HIST2H3C*	*LATS2*	*NFE2L2*	*POLD1*	*RPS6KA4*	*STAT5B*	
BTK	*DCUN1D1*	*FBXW7*	*HIST2H3D*	*LMO1*	*NFKBIA*	*POLE*	*RPS6KB2*	*STK11*	
ABL1	*CALR*	*DDR2*	*FGF19*	*HIST3H3*	*LYN*	*NKX2-1*	*PPARG*	*RPTOR*	*STK19*

[0252]

[0253] 네오게노믹스(NEOGENOMICS)® 네오타입(NEOTYPE)™ 검정

[0254] 일부 실시양태에서, TMB는 네오게노믹스® 네오타입™ 검정을 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, TMB는 네오타입™ 디스커버리 프로파일을 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, TMB는 네오타입™ 고형 종양 프로파일을 사용하여 결정된다. 네오게노믹스® 검정은 서열분석된 DNA의 메가염기당 비-동의 DNA 코딩 서열 변화의 수를 측정한다.

[0255] 온코민(ONCOMINE)™ 종양 돌연변이 부하 검정

[0256] 일부 실시양태에서, TMB는 써모피셔 사이언티픽(THERMOFISHER SCIENTIFIC)® 온코민™ 종양 돌연변이 검정을 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, TMB는 써모피셔 사이언티픽® 이온 토렌트(ION TORRENT)™ 온코민™ 종양 돌연변이 검정을 사용하여 결정된다. 이온 토렌트™ 온코민™ 종양 돌연변이 검정은 체세포 돌연변이를 정량화하여 종양 돌연변이 부하를 결정하는 표적화된 NGS 검정이다. 검정은 1.7 Mb의 DNA를 다룬다.

[0257] 노보젠(NOVOGENE)™ 노보PM™ 검정

[0258] 일부 실시양태에서, TMB는 노보젠™ 노보PM™ 검정을 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, TMB는 노보젠™ 노보PM™ 암 패널 검정을 사용하여 결정된다. 노보젠™ 노보PM™ 암 패널 검정은 548종의 유전자의 완전한 코딩 영역 및 21종의 유전자의 인트론 (약 1.5 Mb의 DNA를 나타냄)을 분석하고, 국립 종합 암 네트워크 (NCCN) 가이드라인 및 의학 문헌에 따라 고형 종양의 진단 및/또는 치료에 관련된, 포괄적인 NGS 암 패널이다. 검정은 SNV, InDel, 융합체, 및 카피수 변이 (CNV) 게놈 이상을 검출한다.

[0259] 다른 TMB 검정

[0260] 일부 실시양태에서, TMB는 카리스(CARIS)® 라이프 사이언시스(Life Sciences)에 의해 제공되는 TMB 검정을 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, TMB는 퍼스널리스(PESONALIS)® ACE 이뮤노ID 검정을 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, TMB는 PGDX® 캔서솜(CANCERXOME)™-R 검정을 사용하여 결정된다.

[0261] 또 다른 특정한 실시양태에서, 게놈 프로파일링은 모든 돌연변이 유형, 즉, 단일 뉴클레오티드 변이체, 삽입/결실 (indel), 카피수 변이, 및 재배열, 예를 들어, 전위, 발현, 및 후성적 마커를 검출한다.

[0262] 포괄적 유전자 패널은 종종 분석될 종양의 유형에 기초하여 선택된 미리 결정된 유전자를 함유한다. 따라서, TMB 상태를 측정하는 데 사용되는 게놈 프로파일은 대상체가 갖는 종양의 유형에 기초하여 선택될 수 있다. 한 실시양태에서, 게놈 프로파일은 고형 종양에 특정한 유전자의 세트를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 게놈 프로파일은 혈액 악성종양 및 육종에 특정한 유전자의 세트를 포함할 수 있다.

[0263] 한 실시양태에서, 게놈 프로파일은 *ABL1, BRAF, CHEK1, FANCC, GATA3, JAK2, MITF, PDCD1LG2, RBM10, STAT4, ABL2, BRCA1, CHEK2, FANCD2, GATA4, JAK3, MLH1, PDGFRA, RET, STK11, ACVR1B, BRCA2, CIC, FANCE, GATA6, JUN, MPL, PDGFRB, RICTOR, SUFU, AKT1, BRD4, CREBBP, FANCF, GID4 (C17orf39), KAT6A (MYST3), MRE11A, PDK1, RNF43, SYK, AKT2, BRIP1, CRKL, FANCG, GLI1, KDM5A, MSH2, PIK3C2B, ROS1, TAF1, AKT3, BTG1, CRLF2,*

FANCL, *GNA11*, *KDM5C*, *MSH6*, *PIK3CA*, *RPTOR*, *TBX3*, *ALK*, *BTK*, *CSF1R*, *FAS*, *GNA13*, *KDM6A*, *MTOR*, *PIK3CB*, *RUNX1*, *TERC*, *AMER1 (FAM123B)*, *C11orf30 (EMSY)*, *CTCF*, *FAT1*, *GNAQ*, *KDR*, *MUTYH*, *PIK3CG*, *RUNX1T1*, *TERT* (프로모터 단독), *APC*, *CARD11*, *CTNNA1*, *FBXW7*, *GNAS*, *KEAP1*, *MYC*, *PIK3R1*, *SDHA*, *TET2*, *AR*, *CBFB*, *CTNNB1*, *FGF10*, *GPR124*, *KEL*, *MYCL (MYCL1)*, *PIK3R2*, *SDHB*, *TGFBR2*, *ARAF*, *CBL*, *CUL3*, *FGF14*, *GRIN2A*, *KIT*, *MYCN*, *PLCG2*, *SDHC*, *TNFAIP3*, *ARFRP1*, *CCND1*, *CYLD*, *FGF19*, *GRM3*, *KLHL6*, *MYD88*, *PMS2*, *SDHD*, *TNFRSF14*, *ARID1A*, *CCND2*, *DAXX*, *FGF23*, *GSK3B*, *KMT2A (MLL)*, *NF1*, *POLD1*, *SETD2*, *TOP1*, *ARID1B*, *CCND3*, *DDR2*, *FGF3*, *H3F3A*, *KMT2C (MLL3)*, *NF2*, *POLE*, *SF3B1*, *TOP2A*, *ARID2*, *CCNE1*, *DICER1*, *FGF4*, *HGF*, *KMT2D (MLL2)*, *NFE2L2*, *PPP2R1A*, *SLIT2*, *TP53*, *ASXL1*, *CD274*, *DNMT3A*, *FGF6*, *HNF1A*, *KRAS*, *NFKBIA*, *PRDM1*, *SMAD2*, *TSC1*, *ATM*, *CD79A*, *DOT1L*, *FGFR1*, *HRAS*, *LMO1*, *NKX2-1*, *PREX2*, *SMAD3*, *TSC2*, *ATR*, *CD79B*, *EGFR*, *FGFR2*, *HSD3B1*, *LRP1B*, *NOTCH1*, *PRKAR1A*, *SMAD4*, *TSHR*, *ATRX*, *CDC73*, *EP300*, *FGFR3*, *HSP90AA1*, *LYN*, *NOTCH2*, *PRKCI*, *SMARCA4*, *U2AF1*, *AURKA*, *CDH1*, *EPHA3*, *FGFR4*, *IDH1*, *LZTR1*, *NOTCH3*, *PRKDC*, *SMARCB1*, *VEGFA*, *AURKB*, *CDK12*, *EPHA5*, *FH*, *IDH2*, *MAGI2*, *NPM1*, *PRSS8*, *SMO*, *VHL*, *AXIN1*, *CDK4*, *EPHA7*, *FLCN*, *IGF1R*, *MAP2K1*, *NRAS*, *PTCH1*, *SNCAIP*, *WISP3*, *AXL*, *CDK6*, *EPHB1*, *FLT1*, *IGF2*, *MAP2K2*, *NSD1*, *PTEN*, *SOCS1*, *WT1*, *BAP1*, *CDK8*, *ERBB2*, *FLT3*, *IKBKE*, *MAP2K4*, *NTRK1*, *PTPN11*, *SOX10*, *XPO1*, *BARD1*, *CDKN1A*, *ERBB3*, *FLT4*, *IKZF1*, *MAP3K1*, *NTRK2*, *QKI*, *SOX2*, *ZBTB2*, *BCL2*, *CDKN1B*, *ERBB4*, *FOXL2*, *IL7R*, *MCL1*, *NTRK3*, *RAC1*, *SOX9*, *ZNF217*, *BCL2L1*, *CDKN2A*, *ERG*, *FOXP1*, *INHBA*, *MDM2*, *NUP93*, *RAD50*, *SPEN*, *ZNF703*, *BCL2L2*, *CDKN2B*, *ERRFI1*, *FRS2*, *INPP4B*, *MDM4*, *PAK3*, *RAD51*, *SPOP*, *BCL6*, *CDKN2C*, *ESR1*, *FUBP1*, *IRF2*, *MED12*, *PALB2*, *RAF1*, *SPTA1*, *BCOR*, *CEBPA*, *EZH2*, *GABRA6*, *IRF4*, *MEF2B*, *PARK2*, *RANBP2*, *SRC*, *BCORL1*, *CHD2*, *FAM46C*, *GATA1*, *IRS2*, *MEN1*, *PAX5*, *RARA*, *STAG2*, *BLM*, *CHD4*, *FANCA*, *GATA2*, *JAK1*, *MET*, *PBRM1*, *RB1*, *STAT3*, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유전자를 포함한다. 다른 실시양태에서, TMB 분석은 *ETV4*, *TMPRSS2*, *ETV5*, *BCR*, *ETV1*, *ETV6*, 및 *MYB* 중 1종 이상에서 게놈 변경을 확인하는 것을 추가로 포함한다.

[0264] 또 다른 실시양태에서, 게놈 프로파일은 *ABL1*, *12B*, *ABL2*, *ACTB*, *ACVR1*, *ACVR1B*, *AGO2*, *AKT1*, *AKT2*, *AKT3*, *ALK*, *ALOX*, *ALOX12B*, *AMER1*, *AMER1 (FAM123B 또는 WTX)*, *AMER1 (FAM123B)*, *ANKRD11*, *APC*, *APH1A*, *AR*, *ARAF*, *ARFRP1*, *ARHGAP26 (GRAF)*, *ARID1A*, *ARID1B*, *ARID2*, *ARID5B*, *ARv7*, *ASMTL*, *ASXL1*, *ASXL2*, *ATM*, *ATR*, *ATRX*, *AURKA*, *AURKB*, *AXIN1*, *AXIN2*, *AXL*, *B2M*, *BABAM1*, *BAP1*, *BARD1*, *BBC3*, *BCL10*, *BCL11B*, *BCL2*, *BCL2L1*, *BCL2L11*, *BCL2L2*, *BCL6*, *BCL7A*, *BCOR*, *BCORL1*, *BIRC3*, *BLM*, *BMPR1A*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRD4*, *BRIP1*, *BRIP1 (BACH1)*, *BRSK1*, *BTG1*, *BTG2*, *BTK*, *BTLA*, *C11orf 30 (EMSY)*, *C11orf30*, *C11orf30 (EMSY)*, *CAD*, *CALR*, *CARD11*, *CARM1*, *CASP8*, *CBFB*, *CBL*, *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *CCNE1*, *CCT6B*, *CD22*, *CD274*, *CD274 (PD-L1)*, *CD276*, *CD36*, *CD58*, *CD70*, *CD79A*, *CD79B*, *CDC42*, *CDC73*, *CDH1*, *CDK12*, *CDK4*, *CDK6*, *CDK8*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2A*, *CDKN2Ap14ARF*, *CDKN2Ap16INK4A*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *CEBPA*, *CENPA*, *CHD2*, *CHD4*, *CHEK1*, *CHEK2*, *CIC*, *CIITA*, *CKS1B*, *CPS1*, *CREBBP*, *CRKL*, *CRLF2*, *CSDE1*, *CSF1R*, *CSF3R*, *CTCF*, CTLA-4, *CTNN B1*, *CTNNA1*, *CTNNB1*, *CUL3*, *CUL4A*, *CUX1*, *CXCR4*, *CYLD*, *CYP17A1*, *CYSLTR2*, *DAXX*, *DCUN1D1*, *DDR1*, *DDR2*, *DDX3X*, *DH2*, *DICER1*, *DIS3*, *DNAJB1*, *DNM2*, *DNMT1*, *DNMT3A*, *DNMT3B*, *DOT1L*, *DROSHA*, *DTX1*, *DUSP2*, *DUSP4*, *DUSP9*, *E2F3*, *EBF1*, *ECT2L*, *EED*, *EGFL7*, *EGFR*, *EIF1AX*, *EIF4A2*, *EIF4E*, *ELF3*, *ELP2*, *EML4*, *EML4-ALK*, *EP300*, *EPAS1*, *EPCAM*, *EPHA3*, *EPHA5*, *EPHA7*, *EPHB1*, *EPHB4*, *ERBB2*, *ERBB3*, *ERBB4*, *ERCC1*, *ERCC2*, *ERCC3*, *ERCC4*, *ERCC5*, *ERF*, *ERG*, *ERRFI1*, *ERRF11*, *ESR1*, *ETS1*, *ETV1*, *ETV4*, *ETV5*, *ETV6*, *EWSR1*, *EXOSC6*, *EZH1*, *EZH2*, *FAF1*, *FAM175A*, *FAM46C*, *FAM58A*, *FANCA*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCL*, *FAS*, *FAS (TNFRSF6)*, *FAT1*, *FBXO11*, *FBXO31*, *FBXW7*, *FGF1*, *FGF10*, *FGF12*, *FGF14*, *FGF19*, *FGF2*, *FGF23*, *FGF3*, *FGF4*, *FGF5*, *FGF6*, *FGF7*, *FGF8*, *FGF9*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FGFR4*, *FH*, *FHIT*, *FLCN*, *FLI1*, *FLT1*, *FLT3*, *FLT4*, *FLYWCH1*, *FOXA1*, *FOXL2*, *FOXO1*, *FOXO3*, *FOXP1*, *FRS2*, *FUBP1*, *FYN*, *GABRA6*, *GADD45B*, *GATA1*, *GATA2*, *GATA3*, *GATA4*, *GATA6*, *GEN1*, *GID4 (C17orf 39)*, *GID4 (C17orf39)*, *GLI1*, *GL11*, *GNA11*, *GNA12*, *GNA13*, *GNAQ*, *GNAS*, *GPR124*, *GPS2*, *GREM1*, *GRIN2A*, *GRM3*, *GSK3B*, *GTSE1*, *H3F3A*, *H3F3B*, *H3F3C*, *HDAC1*, *HDAC4*, *HDAC7*, *헤지호그*, *HER-2/NEU; ERBB2*, *HGF*, *HIST1H1C*, *HIST1H1D*, *HIST1H1E*, *HIST1H2AC*, *HIST1H2AG*, *HIST1H2AL*, *HIST1H2AM*, *HIST1H2BC*, *HIST1H2BD*, *HIST1H2BJ*, *HIST1H2BK*, *HIST1H2BO*, *HIST1H3A*, *HIST1H3B*, *HIST1H3C*, *HIST1H3D*, *HIST1H3E*, *HIST1H3F*, *HIST1H3G*, *HIST1H3H*, *HIST1H3I*, *HIST1H3J*, *HIST2H3C*, *HIST2H3D*, *HIST3H3*, *HLA-A*, *HLA-B*, *HNF1A*, *HOXB13*, *HRAS*, *HSD3B1*, *HSP90AA1*, *ICK*, *ICOSLG*, *ID3*, *IDH1*, *IDH2*, *IFNGR1*, *IGF1*, *IGF1R*, *IGF2*, *IKBKE*, *IKZF1*, *IKZF2*, *IKZF3*, *IL10*, *IL7R*, *INHA*, *INHBA*, *INPP4A*, *INPP4B*, *INPP5D (SHIP)*, *INPPL1*, *INSR*, *IRF1*, *IRF2*, *IRF4*, *IRF8*, *IRS1*, *IRS2*, *JAK1*, *JAK2*, *JAK3*, *JARID2*, *JUN*, *K14*, *KAT6A (MYST 3)*, *KAT6A (MYST3)*, *KDM2B*, *KDM4C*, *KDM5A*, *KDM5C*, *KDM6A*, *KDR*, *KEAP1*, *KEL*, *KIF5B*, *KIT*, *KLF4*, *KLHL6*, *KMT2A*, *KMT2A (MLL)*, *KMT2B*, *KMT2C*, *KMT2C (MLL3)*, *KMT2D*, *KMT2D (MLL2)*, *KNSTRN*, *KRAS*, *LAMP1*, *LATS1*, *LATS2*, *LEF1*, *LMO1*, *LRP1B*, *LRRK2*, *LTK*, *LYN*, *LZTR1*, *MAF*, *MAFB*, *MAGED1*,

MAGI2, MALT1, MAP2K1, MAP2K1 (MEK1), MAP2K2, MAP2K2 (MEK2), MAP2K4, MAP3, MAP3K1, MAP3K13, MAP3K14, MAP3K6, MAP3K7, MAPK1, MAPK3, MAPKAP1, MAX, MCL1, MDC1, MDM2, MDM4, MED12, MEF2B, MEF2C, MEK1, MEN1, MERTK, MET, MGA, MIB1, MITF, MKI67, MKNK1, MLH1, MLLT3, MPL, MRE 11A, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MSI1, MSI2, MST1, MST1R, MTAP, MTOR, MUTYH, MYC, MYCL, MYCL (MYC L1), MYCL (MYCL1), MYCL1, MYCN, MYD88, MYO18A, MYOD1, NBN, NCOA3, NCOR1, NCOR2, NCSTN, NEGR1, NF1, NF2, NFE2L2, NFKBIA, NKX2-1, NKX3-1, NOD1, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NOTCH4, NPM1, NRAS, NRG1, NSD1, NT5C2, NTHL1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, NUF2, NUP93, NUP98, P2RY8, PAG1, PAK1, PAK3, PAK7, PALB2, PARK2, PARP1, PARP2, PARP3, PASK, PAX3, PAX5, PAX7, PBRM1, PC, PCBP1, PCLO, PDCD1, PDCD1 (PD-1), PDCD11, PDCD1LG2, PDCD1LG2 (PD-L2), PDGFRA, PDGFRB, PDK1, PDPK1, PGR, PHF6, PHOX2B, PIK3C2B, PIK3C2G, PIK3C3, PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PIM1, PLCG2, PLK2, PMAIP1, PMS1, PMS2, PNRC1, POLD1, POLE, POT1, PPARG, PPM1D, PPP2, PPP2R1A, PPP2R2A, PPP4R2, PPP6C, PRDM1, PRDM14, PREX2, PRKAR1A, PRKCI, PRKD1, PRKDC, PRSS8, PTCH1, PTEN, PTP4A1, PTPN11, PTPN2, PTPN6 (SHP-1), PTPRD, PTPRO, PTPRS, PTPRT, QKI, R1A, RAB35, RAC1, RAC2, RAD21, RAD50, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, RAF1, RANBP2, RARA, RASA1, RASGEF1A, RB1, RBM10, RECQL, RECQL4, REL, RELN, RET, RFWD2, RHEB, RHOA, RICTOR, RIT1, RNF43, ROS1, RPS6KA4, RPS6KB1, RPS6KB2, RPTOR, RRAGC, RRAS, RRAS2, RTEL1, RUNX1, RUNX1T1, RXRA, RYBP, S1PR2, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SERP2, SESN1, SESN2, SESN3, SETBP1, SETD2, SETD8, SF3B1, SGK1, SH2B3, SH2D1A, SHOC2, SHQ1, SLIT2, SLX4, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMARCA1, SMARCA4, SMARCB1, SMARCD1, SMC1A, SMC3, SMO, SMYD3, SNCAIP, SOCS1, SOCS2, SOCS3, SOS1, SOX10, SOX17, SOX2, SOX9, SPEN, SPOP, SPRED1, SPTA1, SRC, SRSF2, STAG2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, STAT6, STK11, STK19, STK40, SUFU, SUZ12, SYK, TAF1, TAP1, TAP2, TBL1XR1, TBX3, TCEB1, TCF3, TCF3 (E2A), TCF7L2, TCL1A (TCL1), TEK, TERC, TERT, TERT 프로모터, *TET1, TET2, TFRC, TGFBR1, TGFBR2, TIPARP, TLL2, TMEM127, TMEM30A, TMPRSS2, TMSB4XP8 (TMSL3), TNFAIP3, TNFRSF11A, TNFRSF14, TNFRSF17, TOP1, TOP2A, TP53, TP53BP1, TP63, TRAF2, TRAF3, TRAF5, TRAF7, TSC1, TSC2, TSHR, TUSC3, TYK2, TYRO3, U2AF1, U2AF2, UPF1, VEGFA, VHL, VTCN1, WDR90, WHSC1, WHSC1 (MMSET* 또는 *NSD2), WHSC1L1, WISP3, WT1, WWTR1, XBP1, XIAP, XPO1, XRCC2, YAP1, YES1, YY1AP1, ZBTB2, ZFHX3, ZMYM3, ZNF217, ZNF24 (ZSCAN3), ZNF703, ZRSR2,* 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유전자를 포함한다.

[0265] 또 다른 실시양태에서, 게놈 프로파일링 검정은 *ABL1, 12B, ABL2, ACTB, ACVR1, ACVR1B, AGO2, AKT1, AKT2, AKT3, ALK, ALOX, ALOX12B, AMER1, AMER1 (FAM123B* 또는 *WTX), AMER1 (FAM123B), ANKRD11, APC, APH1A, AR, ARAF, ARFRP1, ARHGAP26 (GRAF), ARID1A, ARID1B, ARID2, ARID5B, ARv7, ASMTL, ASXL1, ASXL2, ATM, ATR, ATRX, AURKA, AURKB, AXIN1, AXIN2, AXL, B2M, BABAM1, BAP1, BARD1, BBC3, BCL10, BCL11B, BCL2, BCL2L1, BCL2L11, BCL2L2, BCL6, BCL7A, BCOR, BCORL1, BIRC3, BLM, BMPR1A, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRD4, BRIP1, BRIP1 (BACH1), BRSK1, BTG1, BTG2, BTK, BTLA, C11orf 30 (EMSY), C11orf30, C11orf30 (EMSY), CAD, CALR, CARD11, CARM1, CASP8, CBFB, CBL, CCND1, CCND2, CCND3, CCNE1, CCT6B, CD22, CD274, CD274 (PD-L1), CD276, CD36, CD58, CD70, CD79A, CD79B, CDC42, CDC73, CDH1, CDK12, CDK4, CDK6, CDK8, CDKN1A, CDKN1B, CDKN2A, CDKN2Ap14ARF, CDKN2Ap16INK4A, CDKN2B, CDKN2C, CEBPA, CENPA, CHD2, CHD4, CHEK1, CHEK2, CIC, CIITA, CKS1B, CPS1, CREBBP, CRKL, CRLF2, CSDE1, CSF1R, CSF3R, CTCF,* CTLA-4, *CTNN B1, CTNNA1, CTNNB1, CUL3, CUL4A, CUX1, CXCR4, CYLD, CYP17A1, CYSLTR2, DAXX, DCUN1D1, DDR1, DDR2, DDX3X, DH2, DICER1, DIS3, DNAJB1, DNM2, DNMT1, DNMT3A, DNMT3B, DOT1L, DROSHA, DTX1, DUSP2, DUSP4, DUSP9, E2F3, EBF1, ECT2L, EED, EGFL7, EGFR, EIF1AX, EIF4A2, EIF4E, ELF3, ELP2, EML4, EML4-ALK, EP300, EPAS1, EPCAM, EPHA3, EPHA5, EPHA7, EPHB1, EPHB4, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERF, ERG, ERRFI1, ERRFI1, ESR1, ETS1, ETV1, ETV4, ETV5, ETV6, EWSR1, EXOSC6, EZH1, EZH2, FAF1, FAM175A, FAM46C, FAM58A, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FAS, FAS (TNFRSF6), FAT1, FBXO11, FBXO31, FBXW7, FGF1, FGF10, FGF12, FGF14, FGF19, FGF2, FGF23, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FH, FHIT, FLCN, FLI1, FLT1, FLT3, FLT4, FLYWCH1, FOXA1, FOXL2, FOXO1, FOXO3, FOXP1, FRS2, FUBP1, FYN, GABRA6, GADD45B, GATA1, GATA2, GATA3, GATA4, GATA6, GEN1, GID4 (C17orf 39), GID4 (C17orf39), GLI1, GLI1, GNA11, GNA12, GNA13, GNAQ, GNAS, GPR124, GPS2, GREM1, GRIN2A, GRM3, GSK3B, GTSE1, H3F3A, H3F3B, H3F3C, HDAC1, HDAC4, HDAC7,* 헤지호그, *HER-2/NEU; ERBB2, HGF, HIST1H1C, HIST1H1D, HIST1H1E, HIST1H2AC, HIST1H2AG, HIST1H2AL, HIST1H2AM, HIST1H2BC, HIST1H2BD, HIST1H2BJ, HIST1H2BK, HIST1H2BO, HIST1H3A, HIST1H3B, HIST1H3C, HIST1H3D, HIST1H3E, HIST1H3F, HIST1H3G, HIST1H3H, HIST1H3I, HIST1H3J, HIST2H3C, HIST2H3D, HIST3H3, HLA-A, HLA-B, HNF1A, HOXB13, HRAS, HSD3B1, HSP90AA1, ICK,*

ICOSLG, ID3, IDH1, IDH2, IFNGR1, IGF1, IGF1R, IGF2, IKBKE, IKZF1, IKZF2, IKZF3, IL10, IL7R, INHA, INHBA, INPP4A, INPP4B, INPP5D (SHIP), INPPL1, INSR, IRF1, IRF2, IRF4, IRF8, IRS1, IRS2, JAK1, JAK2, JAK3, JARID2, JUN, K14, KAT6A (MYST 3), KAT6A (MYST3), KDM2B, KDM4C, KDM5A, KDM5C, KDM6A, KDR, KEAP1, KEL, KIF5B, KIT, KLF4, KLHL6, KMT2A, KMT2A (MLL), KMT2B, KMT2C, KMT2C (MLL3), KMT2D, KMT2D (MLL2), KNSTRN, KRAS, LAMP1, LATS1, LATS2, LEF1, LMO1, LRP1B, LRRK2, LTK, LYN, LZTR1, MAF, MAFB, MAGED1, MAGI2, MALT1, MAP2K1, MAP2K1 (MEK1), MAP2K2, MAP2K2 (MEK2), MAP2K4, MAP3, MAP3K1, MAP3K13, MAP3K14, MAP3K6, MAP3K7, MAPK1, MAPK3, MAPKAP1, MAX, MCL1, MDC1, MDM2, MDM4, MED12, MEF2B, MEF2C, MEK1, MEN1, MERTK, MET, MGA, MIB1, MITF, MK167, MKNK1, MLH1, MLLT3, MPL, MRE 11A, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MSI1, MSI2, MST1, MST1R, MTAP, MTOR, MUTYH, MYC, MYCL, MYCL (MYC L1), MYCL (MYCL1), MYCL1, MYCN, MYD88, MYO18A, MYOD1, NBN, NCOA3, NCOR1, NCOR2, NCSTN, NEGR1, NF1, NF2, NFE2L2, NFKBIA, NKX2-1, NKX3-1, NOD1, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NOTCH4, NPM1, NRAS, NRG1, NSD1, NT5C2, NTHL1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, NUF2, NUP93, NUP98, P2RY8, PAG1, PAK1, PAK3, PAK7, PALB2, PARK2, PARP1, PARP2, PARP3, PASK, PAX3, PAX5, PAX7, PBRM1, PC, PCBP1, PCLO, PDCD1, PDCD1 (PD-1), PDCD11, PDCD1LG2, PDCD1LG2 (PD-L2), PDGFRA, PDGFRB, PDK1, PDPK1, PGR, PHF6, PHOX2B, PIK3C2B, PIK3C2G, PIK3C3, PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PIM1, PLCG2, PLK2, PMAIP1, PMS1, PMS2, PNRC1, POLD1, POLE, POT1, PPARG, PPM1D, PPP2, PPP2R1A, PPP2R2A, PPP4R2, PPP6C, PRDM1, PRDM14, PREX2, PRKAR1A, PRKCI, PRKD1, PRKDC, PRSS8, PTCH1, PTEN, PTP4A1, PTPN11, PTPN2, PTPN6 (SHP-1), PTPRD, PTPRO, PTPRS, PTPRT, QKI, R1A, RAB35, RAC1, RAC2, RAD21, RAD50, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, RAF1, RANBP2, RARA, RASA1, RASGEF1A, RB1, RBM10, RECQL, RECQL4, REL, RELN, RET, RFWD2, RHEB, RHOA, RICTOR, RIT1, RNF43, ROS1, RPS6KA4, RPS6KB1, RPS6KB2, RPTOR, RRAGC, RRAS, RRAS2, RTEL1, RUNX1, RUNX1T1, RXRA, RYBP, S1PR2, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SERP2, SESN1, SESN2, SESN3, SETBP1, SETD2, SETD8, SF3B1, SGK1, SH2B3, SH2D1A, SHOC2, SHQ1, SLIT2, SLX4, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMARCA1, SMARCA4, SMARCB1, SMARCD1, SMC1A, SMC3, SMO, SMYD3, SNCAIP, SOCS1, SOCS2, SOCS3, SOS1, SOX10, SOX17, SOX2, SOX9, SPEN, SPOP, SPRED1, SPTA1, SRC, SRSF2, STAG2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, STAT6, STK11, STK19, STK40, SUFU, SUZ12, SYK, TAF1, TAP1, TAP2, TBL1XR1, TBX3, TCEB1, TCF3, TCF3 (E2A), TCF7L2, TCL1A (TCL1), TEK, TERC, TERT, TERT 프로모터, *TET1, TET2, TFRC, TGFBR1, TGFBR2, TIPARP, TLL2, TMEM127, TMEM30A, TMPRSS2, TMSB4XP8 (TMSL3), TNFAIP3, TNFRSF11A, TNFRSF14, TNFRSF17, TOP1, TOP2A, TP53, TP53BP1, TP63, TRAF2, TRAF3, TRAF5, TRAF7, TSC1, TSC2, TSHR, TUSC3, TYK2, TYRO3, U2AF1, U2AF2, UPF1, VEGFA, VHL, VTCN1, WDR90, WHSC1, WHSC1 (MMSET* 또는 *NSD2), WHSC1L1, WISP3, WT1, WWTR1, XBP1, XIAP, XPO1, XRCC2, YAP1, YES1, YY1AP1, ZBTB2, ZFHX3, ZMYM3, ZNF217, ZNF24 (ZSCAN3), ZNF703, ZRSR2,* 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 약 20, 적어도 약 30, 적어도 약 40, 적어도 약 50, 적어도 약 60, 적어도 약 70, 적어도 약 80, 적어도 약 90, 적어도 약 100, 적어도 약 110, 적어도 약 120, 적어도 약 130, 적어도 약 140, 적어도 약 150, 적어도 약 160, 적어도 약 170, 적어도 약 180, 적어도 약 190, 적어도 약 200, 적어도 약 210, 적어도 약 220, 적어도 약 230, 적어도 약 240, 적어도 약 250, 적어도 약 260, 적어도 약 270, 적어도 약 280, 적어도 약 290, 또는 적어도 약 300종의 유전자를 포함한다.

[0266] 또 다른 실시양태에서, 게놈 프로파일은 표 1-16에 열거된 유전자로부터 선택되는 1종 이상의 유전자를 포함한다.

[0267] 한 실시양태에서, 게놈 프로파일링에 기초한 TMB 상태는 전체-엑솜 또는 전체-게놈 서열분석에 기초한 TMB 상태와 고도의 상관관계가 있다. 본원에 제공된 증거는 게놈 프로파일링 검정, 예컨대 F1CDx 검정의 사용이 전체-엑솜 및/또는 전체 게놈 서열분석 검정과 일치를 갖는다는 것을 보여준다. 이들 데이터는 TMB 상태의 예후 품질을 상실하지 않는 보다 효율적인 TMB 상태 측정 수단으로서의 게놈 프로파일링 검정의 사용을 지지한다.

[0268] TMB는 조직 생검 샘플 또는, 대안적으로, 순환 종양 DNA (ctDNA), cfDNA (무세포 DNA), 및/또는 액체 생검 샘플을 사용하여 측정될 수 있다. ctDNA는 방법론, 예를 들어, 그레일, 인크.를 사용하여 전체-엑솜 또는 전체-게놈 서열분석 또는 게놈 프로파일링에 따라 TMB 상태를 측정하는 데 사용될 수 있다.

[0269] 대상체는 TMB 상태의 측정 및 높은 TMB의 확인에 기초하여, 예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 사용한 면역요법에 적합한 것으로 확인된다. 일부 실시양태에서, TMB 점수는 전체 엑솜 서열분석 또는 전체 게놈 서열분석에 의해 측정시, 종양 내 비동의 미스센스 돌연변이의 총수로서 계산된다. 한 실시양태에서, 높은 TMB는 적어도 210, 적어도 215, 적어도 220, 적어도 225, 적어도 230, 적어도 235, 적어도 240, 적어도 245, 적어도 250, 적어도 255, 적어도 260, 적어도 265, 적어도

270, 적어도 275, 적어도 280, 적어도 285, 적어도 290, 적어도 295, 적어도 300, 적어도 305, 적어도 310, 적어도 315, 적어도 320, 적어도 325, 적어도 330, 적어도 335, 적어도 340, 적어도 345, 적어도 350, 적어도 355, 적어도 360, 적어도 365, 적어도 370, 적어도 375, 적어도 380, 적어도 385, 적어도 390, 적어도 395, 적어도 400, 적어도 405, 적어도 410, 적어도 415, 적어도 420, 적어도 425, 적어도 430, 적어도 435, 적어도 440, 적어도 445, 적어도 450, 적어도 455, 적어도 460, 적어도 465, 적어도 470, 적어도 475, 적어도 480, 적어도 485, 적어도 490, 적어도 495, 또는 적어도 500의 점수를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 높은 TMB는 적어도 215, 적어도 220, 적어도 221, 적어도 222, 적어도 223, 적어도 224, 적어도 225, 적어도 226, 적어도 227, 적어도 228, 적어도 229, 적어도 230, 적어도 231, 적어도 232, 적어도 233, 적어도 234, 적어도 235, 적어도 236, 적어도 237, 적어도 238, 적어도 239, 적어도 240, 적어도 241, 적어도 242, 적어도 243, 적어도 244, 적어도 245, 적어도 246, 적어도 247, 적어도 248, 적어도 249, 또는 적어도 250의 점수를 갖는다. 특정한 실시양태에서, 높은 TMB는 적어도 243의 점수를 갖는다. 다른 실시양태에서, 높은 TMB는 적어도 244의 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 높은 TMB는 적어도 245의 점수를 갖는다. 다른 실시양태에서, 높은 TMB는 적어도 246의 점수를 갖는다. 다른 실시양태에서, 높은 TMB는 적어도 247의 점수를 갖는다. 다른 실시양태에서, 높은 TMB는 적어도 248의 점수를 갖는다. 다른 실시양태에서, 높은 TMB는 적어도 249의 점수를 갖는다. 다른 실시양태에서, 높은 TMB는 적어도 250의 점수를 갖는다. 다른 실시양태에서, 높은 TMB는 200 내지 300의 임의의 정수 또는 그 초과의 점수를 갖는다. 다른 실시양태에서, 높은 TMB는 210 내지 290의 임의의 정수 또는 그 초과의 점수를 갖는다. 다른 실시양태에서, 높은 TMB는 220 내지 280의 임의의 정수 또는 그 초과의 점수를 갖는다. 다른 실시양태에서, 높은 TMB는 230 내지 270의 임의의 정수 또는 그 초과의 점수를 갖는다. 다른 실시양태에서, 높은 TMB는 235 내지 265의 임의의 정수 또는 그 초과의 점수를 갖는다.

[0270] 대안적으로, 높은 TMB는 절대값이기 보다는 상대값일 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체의 TMB 상태는 참조 TMB 값과 비교된다. 한 실시양태에서, 대상체의 TMB 상태는 참조 TMB 값의 가장 높은 분위수 내에 있다. 또 다른 실시양태에서, 대상체의 TMB 상태는 참조 TMB 값의 최상 삼분위수 내에 있다.

[0271] 일부 실시양태에서, TMB 상태는 샘플당, 세포당, 엑솜당, 또는 DNA의 길이 (예를 들어, Mb)당 돌연변이의 수로서 표현된다. 일부 실시양태에서, 종양이 적어도 약 50개의 돌연변이/종양, 적어도 약 55개의 돌연변이/종양, 적어도 약 60개의 돌연변이/종양, 적어도 약 65개의 돌연변이/종양, 적어도 약 70개의 돌연변이/종양, 적어도 약 75개의 돌연변이/종양, 적어도 약 80개의 돌연변이/종양, 적어도 약 85개의 돌연변이/종양, 적어도 약 90개의 돌연변이/종양, 적어도 약 95개의 돌연변이/종양, 적어도 약 100개의 돌연변이/종양, 적어도 약 105개의 돌연변이/종양, 적어도 약 110개의 돌연변이/종양, 적어도 약 115개의 돌연변이/종양, 또는 적어도 약 120개의 돌연변이/종양을 갖는 경우에 종양은 높은 TMB 상태를 갖는다. 일부 실시양태에서, 종양이 적어도 약 125개의 돌연변이/종양, 적어도 약 150개의 돌연변이/종양, 적어도 약 175개의 돌연변이/종양, 적어도 약 200개의 돌연변이/종양, 적어도 약 225개의 돌연변이/종양, 적어도 약 250개의 돌연변이/종양, 적어도 약 275개의 돌연변이/종양, 적어도 약 300개의 돌연변이/종양, 적어도 약 350개의 돌연변이/종양, 적어도 약 400개의 돌연변이/종양, 또는 적어도 약 500개의 돌연변이/종양을 갖는 경우에 종양은 높은 TMB 상태를 갖는다. 하나의 특정한 실시양태에서, 종양이 적어도 약 100개의 돌연변이/종양을 갖는 경우에 종양은 높은 TMB 상태를 갖는다.

[0272] 일부 실시양태에서, 종양이 유전자, 예를 들어, TMB 검정에 따라 서열분석된 게놈, 예를 들어, 파운데이션원® CDX™ 검정에 따라 서열분석된 게놈의 메가염기당 적어도 약 5개의 돌연변이 (돌연변이/Mb), 적어도 약 6개의 돌연변이/Mb, 적어도 약 7개의 돌연변이/Mb, 적어도 약 8개의 돌연변이/Mb, 적어도 약 9개의 돌연변이/Mb, 적어도 약 10개의 돌연변이/Mb, 적어도 약 11개의 돌연변이/Mb, 적어도 약 12개의 돌연변이/Mb, 적어도 약 13개의 돌연변이/Mb, 적어도 약 14개의 돌연변이/Mb, 적어도 약 15개의 돌연변이/Mb, 적어도 약 20개의 돌연변이/Mb, 적어도 약 25개의 돌연변이/Mb, 적어도 약 30개의 돌연변이/Mb, 적어도 약 35개의 돌연변이/Mb, 적어도 약 40개의 돌연변이/Mb, 적어도 약 45개의 돌연변이/Mb, 적어도 약 50개의 돌연변이/Mb, 적어도 약 75개의 돌연변이/Mb, 또는 적어도 약 100개의 돌연변이/Mb를 갖는 경우에 종양은 높은 TMB 상태를 갖는다. 특정 실시양태에서, 종양이 적어도 약 5개의 돌연변이/Mb를 갖는 경우에 종양은 높은 TMB 상태를 갖는다. 특정 실시양태에서, 종양이 적어도 약 10개의 돌연변이/Mb를 갖는 경우에 종양은 높은 TMB 상태를 갖는다. 일부 실시양태에서, 종양이 적어도 약 11개의 돌연변이/Mb를 갖는 경우에, 종양은 높은 TMB 상태를 갖는다. 일부 실시양태에서, 종양이 적어도 약 12개의 돌연변이/Mb를 갖는 경우에, 종양은 높은 TMB 상태를 갖는다. 일부 실시양태에서, 종양이 적어도 약 13개의 돌연변이/Mb를 갖는 경우에, 종양은 높은 TMB 상태를 갖는다. 일부 실시양태에서, 종양이 적어도 약 14개의 돌연변이/Mb를 갖는 경우에, 종양은 높은 TMB 상태를 갖는다. 특정 실시양태에서, 종양이 적어도 약 15개의 돌연변이/Mb를 갖는 경우에, 종양은 높은 TMB 상태를 갖는다.

[0273] 돌연변이의 수가 종양 유형 및 다른 방식에 의해 달라지기 때문에 (Q4 및 Q5 참조), "TMB 높음" 및 "TMB 낮음"과 연관된 값은 종양 유형에 걸쳐 상이할 수 있다.

[0274] 비소세포 폐암

[0275] 본 방법은 임의의 병기의 종양을 치료할 수 있다. 특정 실시양태에서, 종양은 임의의 병기의 NSCLC로부터 유래된다. NSCLC에는 다음 적어도 7개의 병기가 사용된다: 잠재기 (숨은), 0기 (상피내 암종), I기, II기, IIIA기, IIIB기, 및 IV기. 잠재기에서, 암은 영상화 또는 기관지경검사에 의해 관찰될 수 없다. 0기에서, 암 세포는 기도의 내층에서 발견된다.

[0276] 한 실시양태에서, 본 방법은 I기 비-편평 NSCLC를 치료한다. I기 NSCLC는 IA기 및 IB기로 나뉘어진다. IA기에서, 종양은 단지 폐 내에만 존재하고, 3 센티미터 이하이다. IB기에서, 암은 림프절로 퍼지지 않았고, 하기 중 1개 이상이 사실이다: 1) 종양이 3 센티미터 초과 5 센티미터 이하임; 2) 암이 주기관지로 퍼졌고, 기관이 기관지와 연결되는 곳 아래 적어도 2 센티미터에 존재함; 3) 암이 폐를 덮는 막의 최내각 층으로 퍼졌음; 또는 4) 폐의 일부가 허탈상태가 되었거나 또는 기관이 기관지와 연결되는 영역에 폐장염 (폐의 염증)이 발생하였음.

[0277] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 II기 비-편평 NSCLC를 치료한다. II기 NSCLC는 IIA기 및 IIB기로 나뉘어진다. IIA기에서, 암은 림프절로 퍼졌거나 또는 퍼지지 않았다. 암이 림프절로 퍼진 경우에, 암은 단지 종양과 동일한 흉부 측 상의 림프절로만 퍼질 수 있으며, 암을 갖는 림프절은 폐 내 또는 기관지 근처에 있고 하기 중 1개 이상이 사실이다: 1) 종양은 5 센티미터 이하임; 2) 종양은 주기관지로 퍼졌고, 기관이 기관지와 연결되는 곳 아래 적어도 2 센티미터에 존재함; 3) 암이 폐를 덮는 막의 최내각 층으로 퍼졌음; 또는 4) 폐의 일부가 허탈상태가 되었거나 또는 기관이 기관지와 연결되는 영역에 폐장염 (폐의 염증)이 발생하였음. 종양은 또한 암이 림프절로 퍼지지 않았고 하기 중 1개 이상이 사실인 경우에 IIA기로 간주된다: 1) 종양이 5 센티미터 초과 7 센티미터 이하임; 2) 암이 주기관지로 퍼졌고, 기관이 기관지와 연결되는 곳 아래 적어도 2 센티미터에 존재함; 3) 암이 폐를 덮는 막의 최내각 층으로 퍼졌음; 또는 4) 폐의 일부가 허탈상태가 되었거나 또는 기관이 기관지와 연결되는 영역에 폐장염 (폐의 염증)이 발생하였음. IIB기에서, 암은 림프절로 퍼졌거나 또는 퍼지지 않았다. 암이 림프절로 퍼진 경우에, 암은 단지 종양과 동일한 흉부 측 상의 림프절로만 퍼질 수 있으며, 암을 갖는 림프절은 폐 내 또는 기관지 근처에 있고 하기 중 1개 이상이 사실이다: 1) 종양이 5 센티미터 초과 7 센티미터 이하임; 2) 암이 주기관지로 퍼졌고, 기관이 기관지와 연결되는 곳 아래 적어도 2 센티미터에 존재함; 3) 암이 폐를 덮는 막의 최내각 층으로 퍼졌음; 또는 4) 폐의 일부가 허탈상태가 되었거나 또는 기관이 기관지와 연결되는 영역에 폐장염 (폐의 염증)이 발생하였음. 종양은 또한 암이 림프절로 퍼지지 않았고 하기 중 1개 이상이 사실인 경우에 IIB기로 간주된다: 1) 종양이 7 센티미터 초과임; 2) 암이 주기관지 (기관이 기관지와 연결되는 곳 아래 적어도 2 센티미터에 존재함), 흉벽, 횡경막, 또는 횡경막을 제어하는 신경으로 퍼졌음; 3) 암이 심장 주위의 막 또는 흉벽의 내층으로 퍼졌음; 4) 전체 폐가 허탈상태가 되었거나 또는 폐장염 (폐의 염증)이 발생하였음; 또는 5) 동일한 폐엽에 1개 이상의 별개의 종양이 존재함.

[0278] 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 임의의 방법은 III기 비-편평 NSCLC를 치료한다. IIIA기는 3개의 섹션으로 나뉘어진다. 이들 3개의 섹션은 1) 종양의 크기; 2) 종양이 발견되는 곳 및 3) 어느 림프절 (존재하는 경우)이 암을 갖는지에 기초한다. IIIA기 NSCLC의 제1 유형에서, 암은 종양과 동일한 흉부 측 상의 림프절로 퍼졌고, 암을 갖는 림프절은 흉골 근처 또는 기관지가 폐로 들어가는 곳에 존재한다. 추가적으로: 1) 종양이 임의의 크기일 수 있음; 2) 폐의 일부 (기관이 기관지와 연결되는 곳) 또는 전체 폐가 허탈상태가 되거나 또는 폐장염 (폐의 염증)이 발생할 수 있음; 3) 동일한 폐엽에 1개 이상의 별개의 종양이 존재할 수 있음; 및 4) 암이 하기 중 임의의 것으로 퍼질 수 있음: a) 주기관지, 그러나 기관이 기관지와 연결되는 영역은 아님, b) 흉벽, c) 횡경막 및 그것을 제어하는 신경, d) 폐 주위의 막 또는 흉벽의 내층, e) 심장 주위의 막. IIIA기 NSCLC의 제2 유형에서, 암은 종양과 동일한 흉부 측 상의 림프절로 퍼졌고, 암을 갖는 림프절은 폐 내 또는 기관지 근처에 존재한다. 추가적으로: 1) 종양이 임의의 크기일 수 있음; 2) 전체 폐가 허탈상태가 되거나 또는 폐장염 (폐의 염증)이 발생할 수 있음; 3) 암을 갖는 임의의 폐엽에 1개 이상의 별개의 종양이 존재할 수 있음; 및 4) 암이 하기 중 임의의 것으로 퍼질 수 있음: a) 주기관지, 그러나 기관이 기관지와 연결되는 영역은 아님, b) 흉벽, c) 횡경막 및 그것을 제어하는 신경, d) 폐 주위의 막 또는 흉벽의 내층, e) 심장 또는 그것 주위의 막, f) 심장으로 이어지는 또는 그로부터의 주요 혈관, g) 기관, h) 식도, i) 후두 (보이스 박스)를 제어하는 신경, j) 흉골 (흉부 골) 또는 백본, 또는 k) 용골 (기관이 기관지와 연결되는 곳). IIIA기 NSCLC의 제3 유형에서, 암은 림프절로 퍼지지 않았고, 종양은 임의의 크기일 수 있으며, 암은 하기 중 어느 하나로 퍼졌다: a) 심장, b) 심장으로 이어지는 또는 그로부터의 주요 혈관, c) 기관, d) 식도, e) 후두 (보이스 박스)를 제어하는 신경, f) 흉골 (흉부 골) 또는 백본, 또는 g) 용골 (기관이 기관지와 연결되는 곳). IIIB기는 1) 종양의 크기; 2) 종양

이 발견되는 곳 및 3) 어느 림프절이 암을 갖는지에 기초하여 2개의 섹션으로 나뉘어진다. IIIB기 NSCLC의 제1 유형에서, 암은 종양과 대향하는 흉부 측 상의 림프절로 퍼졌다. 추가적으로, 1) 종양이 임의의 크기일 수 있음; 2) 폐의 일부 (기관이 기관지와 연결되는 곳) 또는 전체 폐가 허탈상태가 되거나 또는 폐장염 (폐의 염증)이 발생할 수 있음; 3) 암을 갖는 임의의 폐엽에 1개 이상의 별개의 종양이 존재할 수 있음; 및 4) 암이 하기 중 임의의 것으로 퍼질 수 있음: a) 주기관지, b) 흉벽, c) 횡경막 및 그것을 제어하는 신경, d) 폐 주위의 막 또는 흉벽의 내층, e) 심장 또는 그것 주위의 막, f) 심장으로 이어지는 또는 그로부터의 주요 혈관, g) 기관, h) 식도, i) 후두 (보이스 박스)를 제어하는 신경, j) 흉골 (흉부 골) 또는 백본, 또는 k) 용골 (기관이 기관지와 연결되는 곳). IIIB기 NSCLC의 제2 유형에서, 암은 종양과 동일한 흉부 측 상의 림프절로 퍼졌다. 암을 갖는 림프절은 흉골 (흉부 골) 근처 또는 기관지가 폐로 들어가는 곳에 존재한다. 추가적으로, 1) 종양이 임의의 크기일 수 있음; 2) 동일한 폐의 상이한 엽에 별개의 종양이 존재할 수 있음; 및 3) 암이 하기 중 임의의 것으로 퍼질 수 있음: a) 심장, b) 심장으로 이어지는 또는 그로부터의 주요 혈관, c) 기관, d) 식도, e) 후두 (보이스 박스)를 제어하는 신경, f) 흉골 (흉부 골) 또는 백본, 또는 g) 용골 (기관이 기관지와 연결되는 곳).

[0279] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 IV기 비-편평 NSCLC를 치료한다. IV기 NSCLC에서, 종양은 임의의 크기일 수 있고, 암은 림프절로 퍼질 수 있다. 하기 중 1개 이상은 IV기 NSCLC에서 사실이다: 1) 둘 다의 폐에 1개 이상의 종양이 존재함; 2) 암이 폐 또는 심장 주위의 유체에서 발견됨; 및 3) 암이 신체의 다른 부분, 예컨대 뇌, 간, 부신, 신장 또는 골로 퍼졌음.

[0280] 다른 실시양태에서, 본 방법에 의해 치료가능한 NSCLC는 편평 세포 (표피양) 암종 (편평 NSCLC)이다. 모든 폐암의 약 25% 내지 30%가 편평 세포 암종인 것으로 공지되어 있다. 이들 암은 폐에서의 기도 내부를 싸고 있는 편평한 세포인 편평 세포의 초기 버전에서 출발한다. 이들은 종종 흡연 병력과 연관되고, 폐의 중심부, 주요 기도 (기관지) 근처에서 발견되는 경향이 있다.

[0281] 특정 실시양태에서 본 방법, 항-PD-1 항체의 니볼루맙이다. 다른 실시양태에서, 그것은 펨브롤리주맙이다. 전형적으로, 항-PD-1 항체는 정맥내 투여를 위해 제제화된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 60분의 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 제약상 허용되는 제제로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 치료 용량 미만으로 투여된다.

[0282] 본 개시내용에 유용한 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체

[0283] 관련 기술분야에 공지된 항-PD-1 항체가 본 개시내용에 기재된 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 고친화도로 PD-1에 특이적으로 결합하는 다양한 인간 모노클로날 항체는 미국 특허 번호 8,008,449에 개시되었다. 미국 특허 번호 8,008,449에 개시된 항-PD-1 인간 항체는 하기 특징 중 1개 이상을 나타내는 것으로 입증되었다: (a) 비아코어 바이오센서 시스템을 사용하여 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정시, 인간 PD-1에 1×10^{-7} M 이하의 K_D로 결합함; (b) 인간 CD28, CTLA-4 또는 ICOS에 실질적으로 결합하지 않음; (c) 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T-세포 증식을 증가시킴; (d) MLR 검정에서 인터페론-γ 생산을 증가시킴; (e) MLR 검정에서 IL-2 분비를 증가시킴; (f) 인간 PD-1 및 시노몰구스 원숭이 PD-1에 결합함; (g) PD-L1 및/또는 PD-L2의 PD-1에의 결합을 억제함; (h) 항원-특이적 기억 반응을 자극함; (i) 항체 반응을 자극함; 및 (j) 생체내 종양 세포 성장을 억제함. 본 개시내용에서 사용가능한 항-PD-1 항체는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고 상기 특징 중 적어도 1개, 일부 실시양태에서는 적어도 5개를 나타내는 모노클로날 항체를 포함한다.

[0284] 다른 항-PD-1 모노클로날 항체는 예를 들어 미국 특허 번호 6,808,710, 7,488,802, 8,168,757 및 8,354,509, 미국 공개 번호 2016/0272708, 및 PCT 공개 번호 WO 2012/145493, WO 2008/156712, WO 2015/112900, WO 2012/145493, WO 2015/112800, WO 2014/206107, WO 2015/35606, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2017/020291, WO 2017/020858, WO 2016/197367, WO 2017/024515, WO 2017/025051, WO 2017/123557, WO 2016/106159, WO 2014/194302, WO 2017/040790, WO 2017/133540, WO 2017/132827, WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/106061, WO 2017/19846, WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825, 및 WO 2017/133540에 기재되어 있으며, 이들 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0285] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙 (또한 옵디보®, 5C4, BMS-936558, MDX-1106 및 ONO-4538로 공지됨), 펨브롤리주맙 (머크(Merck); 또한 키트루다®, 람브롤리주맙, 및 MK-3475로 공지됨; WO2008/156712 참조), PDR001 (노파르티스(Novartis); WO 2015/112900 참조), MEDI-0680 (아스트라제네카(AstraZeneca); 또한 AMP-514로 공지됨; WO 2012/145493 참조), 세미플리맙 (레게네론(Regeneron); 또한 REGN-2810으로 공지됨; WO 2015/112800 참조), JS001 (타이저우 준시 파마(TAIZHOU JUNSHI PHARMA); 문헌 [Si-Yang Liu et al., J.

Hematol. Oncol. 10:136 (2017)] 참조), BGB-A317 (베이진(Beigene); WO 2015/35606 및 US 2015/0079109 참조), INCSHR1210 (지앙수 헨루리 메디신(Jiangsu Hengrui Medicine); 또한 SHR-1210으로 공지됨; WO 2015/085847; 문헌 [Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)] 참조), TSR-042 (테사로 바이오파마슈티칼(Tesaro Biopharmaceutical); 또한 ANB011로 공지됨; WO2014/179664 참조), GLS-010 (욱시/하얼빈 글로리아 파마슈티칼스(Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals); 또한 WBP3055로 공지됨; 문헌 [Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)] 참조), AM-0001 (아르모(Armo)), STI-1110 (소렌토 테라퓨틱스(Sorrento Therapeutics); WO 2014/194302 참조), AGEN2034 (아제누스(Agenus); WO 2017/040790 참조), MGA012 (마크로제닉스(Macrogenics), WO 2017/19846 참조), 및 IBI308 (이노벤트(Innovent); WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825, 및 WO 2017/133540 참조)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0286] 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 니볼루맙은 PD-1 리간드 (PD-L1 및 PD-L2)와의 상호작용을 선택적으로 막음으로써 항종양 T-세포 기능의 하향-조절을 차단하는 완전 인간 IgG4 (S228P) PD-1 면역 체크포인트 억제제 항체이다 (미국 특허 번호 8,008,449; Wang et al., 2014 Cancer Immunol Res. 2(9):846-56).

[0287] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 펨브롤리주맙이다. 펨브롤리주맙은 인간 세포 표면 수용체 PD-1 (프로그램화된 사멸-1 또는 프로그램화된 세포 사멸-1)에 대해 지시된 인간화 모노클로날 IgG4 (S228P) 항체이다. 펨브롤리주맙은, 예를 들어 미국 특허 번호 8,354,509 및 8,900,587에 기재되어 있다.

[0288] 개시된 조성물 및 방법에서 사용가능한 항-PD-1 항체는 또한, 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고, 인간 PD-1에의 결합에 대해 본원에 개시된 임의의 항-PD-1 항체, 예를 들어, 니볼루맙과 교차-경쟁하는 단리된 항체를 포함한다 (예를 들어, 미국 특허 번호 8,008,449 및 8,779,105; WO 2013/173223 참조). 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 본원에 기재된 항-PD-1 항체 중 임의의 것, 예를 들어, 니볼루맙과 동일한 에피토프에 결합한다. 항체가 항원에의 결합에 대해 교차-경쟁하는 능력은 이들 모노클로날 항체가 항원의 동일한 에피토프 영역에 결합하고 그러한 특정한 에피토프 영역에 대한 다른 교차-경쟁 항체의 결합을 입체적으로 방해한다는 것을 나타낸다. 이들 교차-경쟁 항체는 그가 PD-1의 동일한 에피토프 영역에 결합하는 데 있어서 참조 항체, 예를 들어, 니볼루맙의 경우와 매우 유사한 기능적 특성을 갖는 것으로 예상된다. 교차-경쟁 항체는 표준 PD-1 결합 검정, 예컨대 비아코어 분석, ELISA 검정 또는 유동 세포측정법에서 니볼루맙과 교차-경쟁하는 그의 능력에 기초하여 용이하게 확인될 수 있다 (예를 들어, WO 2013/173223 참조).

[0289] 특정 실시양태에서, 인간 PD-1에의 결합에 대해 니볼루맙과 교차-경쟁하거나, 또는 그와 동일한 인간 PD-1 항체의 에피토프 영역에 결합하는 항체는 모노클로날 항체이다. 인간 대상체에 대한 투여의 경우, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라 항체, 조작된 항체, 또는 인간화 또는 인간 항체이다. 이러한 키메라, 조작된, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 제조 및 단리될 수 있다.

[0290] 개시된 개시내용의 조성물 및 방법에서 사용가능한 항-PD-1 항체는 또한 상기 항체의 항원 결합 부분을 포함한다. 항체의 항원 결합 기능이 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것은 충분히 입증되었다.

[0291] 개시된 조성물 및 방법에서 사용하기에 적합한 항-PD-1 항체는, PD-1에 높은 특이성 및 친화도로 결합하고, PD-L1 및/또는 PD-L2의 결합을 차단하고, PD-1 신호전달 경로의 면역억제 효과를 억제하는 항체이다. 본원에 개시된 임의의 조성물 또는 방법에서, 항-PD-1 "항체"는 PD-1 수용체에 결합하며, 리간드 결합을 억제하고 면역계를 상향-조절하는 데 있어서 전체 항체의 경우와 유사한 기능적 특성을 나타내는 항원 결합 부분 또는 단편을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 인간 PD-1에의 결합에 대해 니볼루맙과 교차-경쟁한다.

[0292] 본 개시내용에 유용한 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체

[0293] 특정 실시양태에서, 방법에 사용된 항-PD-1 항체는 또 다른 PD-1 또는 항-PD-L1 길항제로 대체될 수 있다. 예를 들어, 항-PD-L1 항체가 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 막음으로써, PD-1의 신호전달 경로에 유사한 효과를 발휘하기 때문에, 항-PD-L1 항체는 본원에 개시된 방법에서 항-PD-1 항체의 사용을 대체할 수 있다. 관련 기술분야에 공지된 항-PD-L1 항체가 본 개시내용의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 본 개시내용의 조성물 및 방법에 유용한 항-PD-L1 항체의 예는 미국 특허 번호 9,580,507에 개시된 항체를 포함한다. 미국 특허 번호 9,580,507에 개시된 항-PD-L1 인간 모노클로날 항체는 하기 특징 중 1개 이상을 나타내는 것으로 입증되었다: (a) 비아코어 바이오센서 시스템을 사용하여 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정시, 인간 PD-L1에 1×10^{-7} M 이하의 KD로 결합함; (b) 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T-세포 증식을 증가시킴; (c) MLR 검정에서 인터페론-γ 생산을 증가시킴; (d) MLR 검정에서 IL-2 분비를 증가시킴; (e) 항체 반응을 자극함; 및 (f) T 세포 이펙터 세

포 및/또는 수지상 세포에 대한 T 조절 세포의 효과를 역전시킴. 본 개시내용에서 사용가능한 항-PD-L1 항체는 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하고 상기 특징 중 적어도 1개, 일부 실시양태에서, 적어도 5개를 나타내는 모노클로날 항체를 포함한다.

[0294] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559 (또한 12A4, MDX-1105로 공지됨; 예를 들어, 미국 특허 번호 7,943,743 및 WO 2013/173223 참조), 아테졸리주맙 (로슈; 또한 테센트릭(TECENTRIQ)®; MPDL3280A, RG7446으로 공지됨; US 8,217,149 참조; 또한, 문헌 [Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000] 참조), 두르발루맙 (아스트라제네카; 또한 임핀지(IMFINZI)™, MEDI-4736으로 공지됨; WO 2011/066389 참조), 아벨루맙 (화이자(Pfizer); 또한 바벤시오(BAVENCIO)®, MSB-0010718C로 공지됨; WO 2013/079174 참조), STI-1014 (소렌토; WO2013/181634 참조), CX-072 (시톰엑스(Cytomx); WO2016/149201 참조), KN035 (3D 메드/알파맙(3D Med/Alphamab); 문헌 [Zhang et al., Cell Discov. 7:3 (March 2017)] 참조), LY3300054 (일라이 릴리 캄파니(Eli Lilly Co.); 예를 들어, WO 2017/034916 참조), 및 CK-301 (체크포인트 테라퓨틱스(Checkpoint Therapeutics); 문헌 [Gorelik et al., AACR:Abstract 4606 (Apr 2016)] 참조)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0295] 특정 실시양태에서, PD-L1 항체는 아테졸리주맙 (테센트릭®)이다. 아테졸리주맙은 완전 인간화 IgG1 모노클로날 항-PD-L1 항체이다.

[0296] 특정 실시양태에서, PD-L1 항체는 두르발루맙 (임핀지™)이다. 두르발루맙은 인간 IgG1 카파 모노클로날 항-PD-L1 항체이다.

[0297] 특정 실시양태에서, PD-L1 항체는 아벨루맙 (바벤시오®)이다. 아벨루맙은 인간 IgG1 람다 모노클로날 항-PD-L1 항체이다.

[0298] 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 모노클로날 항체는 28-8, 28-1, 28-12, 29-8, 5H1, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0299] 또한 개시된 조성물 및 방법에서 사용가능한 항-PD-L1 항체는, 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하고, 인간 PD-L1에의 결합에 대해 본원에 개시된 임의의 항-PD-L1 항체, 예를 들어 아테졸리주맙, 두르발루맙 및/또는 아벨루맙과 교차-경쟁하는 단리된 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 중 임의의 것, 예를 들어 아테졸리주맙, 두르발루맙 및/또는 아벨루맙과 동일한 에피토프에 결합한다. 항체가 항원에의 결합에 대해 교차-경쟁하는 능력은 이들 항체가 항원의 동일한 에피토프 영역에 결합하고 그러한 특정한 에피토프 영역에 대한 다른 교차-경쟁 항체의 결합을 입체적으로 방해한다는 것을 나타낸다. 이들 교차-경쟁 항체는 PD-L1의 동일한 에피토프 영역에 대한 그의 결합에 있어서 참조 항체, 예를 들어 아테졸리주맙 및/또는 아벨루맙의 경우와 매우 유사한 기능적 특성을 갖는 것으로 예상된다. 교차-경쟁 항체는 표준 PD-L1 결합 검정, 예컨대 비아코어 분석, ELISA 검정 또는 유동 세포측정법에서 아테졸리주맙 및/또는 아벨루맙과 교차-경쟁하는 그의 능력에 기초하여 용이하게 확인될 수 있다 (예를 들어, WO 2013/173223 참조).

[0300] 특정 실시양태에서, 인간 PD-L1에의 결합에 대해 아테졸리주맙, 두르발루맙 및/또는 아벨루맙과 교차-경쟁하거나, 또는 그와 동일한 인간 PD-L1 항체의 에피토프 영역에 결합하는 항체는 모노클로날 항체이다. 인간 대상체에 대한 투여를 위해, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라 항체, 조작된 항체, 또는 인간화 또는 인간 항체이다. 이러한 키메라, 조작된, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 제조 및 단리될 수 있다.

[0301] 개시된 개시내용의 조성물 및 방법에서 사용가능한 항-PD-L1 항체는 또한 상기 항체의 항원 결합 부분을 포함한다. 항체의 항원 결합 기능이 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것은 충분히 입증되었다.

[0302] 개시된 조성물 및 방법에서 사용하기에 적합한 항-PD-L1 항체는, PD-L1에 높은 특이성 및 친화도로 결합하고, PD-1의 결합을 차단하고, PD-1 신호전달 경로의 면역억제 효과를 억제하는 항체이다. 본원에 개시된 조성물 또는 방법 중 임의의 것에서, 항-PD-L1 "항체"는, PD-L1에 결합하며 수용체 결합을 억제하고 면역계를 상향-조절하는 데 있어서 전체 항체의 경우와 유사한 기능적 특성을 나타내는 항원 결합 부분 또는 단편을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 인간 PD-L1에의 결합에 대해 아테졸리주맙, 두르발루맙 및/또는 아벨루맙과 교차-경쟁한다.

[0303] 폐암에 대한 표준 관리 요법

[0304] 상이한 유형의 암에 대한 표준 관리 요법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 예를 들

어, 미국 내 21개 주요 암 센터의 연합인 국립 종합 암 네트워크 (NCCN)는 광범위한 암에 대한 표준 관리 치료에 관한 상세한 최신 정보를 제공하는 NCCN 종양학 임상 관리기준 가이드라인 (NCCN 가이드라인즈®)을 공개한다 (NCCN 가이드라인즈® (2014) 참조, www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (최종 액세스 2014년 5월 14일)에서 이용가능함).

[0305] NSCLC는 미국 및 전세계에서 암 사망의 주요 원인이며, 이는 유방암, 결장암 및 전립선암을 합한 것을 초과한다. 미국에서는, 228,190건의 새로운 폐 및 기관지 사례가 미국에서 진단될 것으로 추정되고, 이 질환 때문에 일부 159,480명이 사망할 것이다 (Siegel et al. (2014) CA Cancer J Clin 64(1):9-29). 대다수의 환자 (대략 78%)는 진행성/재발성 또는 전이성 질환으로 진단된다. 폐암에서 부신으로의 전이는 흔히 일어나며, 환자의 약 33%가 이러한 전이를 갖는다. NSCLC 요법은 점진적으로 OS를 개선시켜 왔지만, 그 이익은 정체기에 도달하였다 (후기 환자에 대한 중앙 OS는 단지 1년임). 1L 요법 후 진행은 거의 모든 이들 대상체에서 일어났고, 5-년 생존율은 불응성 세팅에서 단지 3.6%이다. 2005년에서 2009년까지, 미국에서 폐암에 대한 전체 5-년 상대 생존율은 15.9%였다 (NCCN 가이드라인즈®, 버전 3.2014 - 비소세포 폐암, www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (최종 액세스 2014년 5월 14일)에서 이용가능함).

[0306] 수술, 방사선 요법 (RT) 및 화학요법은 NSCLC 환자를 치료하기 위해 통상적으로 사용되는 3가지 양식이다. 한 부류로서, NSCLC는 소세포 암종과 비교하여 화학요법 및 RT에 대해 비교적 비감수성이다. 일반적으로, I기 또는 II기 질환을 갖는 환자의 경우, 외과적 절제가 최상의 치유 기회를 제공하며, 수술-전 및 수술-후 둘 다에 화학요법이 점점 사용되고 있다. RT는 또한, 절제가능한 NSCLC를 갖는 환자에 대한 보조 요법, 1차 국부 치료로서, 또는 치유불가능한 NSCLC를 갖는 환자에 대한 완화적 요법으로서 사용될 수 있다.

[0307] 양호한 수행 상태 (PS)를 갖는 IV기 질환을 갖는 환자는 화학요법으로부터 이익을 얻는다. 백금 작용제 (예를 들어, 시스플라틴, 카르보플라틴), 탁산 작용제 (예를 들어, 파클리탁셀, 알부민-결합된 파클리탁셀, 도세탁셀), 비노렐빈, 빈블라스틴, 에토포시드, 페메트렉세드 및 겜시타빈을 포함한 많은 약물이 IV기 NSCLC에 유용하다. 많은 이들 약물을 사용하는 조합은 30% 내지 40%의 1-년 생존율을 가져오고, 이는 단일 작용제에 비해 우수하다. 특이적 표적화 요법이 또한 진행성 폐암의 치료를 위해 개발되었다. 예를 들어, 베바시주맙 (아바스틴(AVASTIN)®)은 혈관 내피 성장 인자 A (VEGF-A)를 차단하는 모노클로날 항체이다. 에를로티닙 (타르세바(TARCEVA)®)은 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)의 소분자 TKI이다. 크리조티닙 (잘코리(XALKORI)®)은 ALK 및 MET를 표적화하는 소분자 TKI이고, 돌연변이된 ALK 융합 유전자를 보유하는 환자에서 NSCLC를 치료하기 위해 사용된다. 세툭시맙 (에르비툭스(ERBITUX)®)은 EGFR을 표적화하는 모노클로날 항체이다.

[0308] 편평 세포 NSCLC (모든 NSCLC 중 최대 25%에 해당함)를 갖는 환자 중에는 1차 (1L) 요법 후에 치료 옵션이 거의 없기 때문에 특정한 미충족 필요가 존재한다. 단일-작용제 화학요법은 백금-기반 이중 화학요법 (Pt-이중요법)을 사용한 진행 후 표준 관리이며, 이는 대략 7개월의 중앙 OS를 유발한다. 도세탁셀이 이러한 차수의 요법에서 여전히 벤치마크 치료이며, 에를로티닙이 또한 더 적은 빈도로 사용될 수 있다. 페메트렉세드가 또한, 진행성 NSCLC를 갖는 환자의 2차 (2L) 치료에서 도세탁셀과 비교하여 유의하게 더 적은 부작용을 수반하면서도 임상적으로 등가의 효능 결과를 가져오는 것으로 밝혀졌다 (Hanna et al. (2004) J Clin Oncol 22:1589-97). 3차 (3L) 세팅 이후 폐암에 사용하도록 현재 승인된 요법은 존재하지 않는다. 페메트렉세드 및 베바시주맙은 편평 NSCLC에 승인되어 있지 않고, 분자적으로 표적화된 요법은 제한된 적용을 갖는다. 진행성 폐암에서의 미충족 필요는 최근에 온코티레온 및 머크 카게아아의 스티무박스(STIMUVAX)®가 3상 시험에서 OS를 개선시키는 데 실패하고, 아르쿨레 및 다이이치 산쿄의 c-Met 키나제 억제제인 티반티닙이 생존 종점을 충족시킬 수 없고, 로슈의 아바스틴®과 조합되는 일라이 릴리의 알림타(ALIMTA)®가 후기 연구에서 OS를 개선시키는 데 실패하고, 암젠 및 다케다 파마슈티칼스가 후기 시험에서 소분자 VEGF-R 길항제인 모테사닙을 사용하여 임상 종점을 충족시키는 데 실패함으로써 악화되어 왔다.

[0309] 폐암의 면역요법

[0310] 다중 차수의 표적화 요법을 진행한 환자에 대한 유효 작용제, 뿐만 아니라 현행 표준 치료 이후 생존을 보다 장기간 연장시키는 요법에 대한 분명한 필요가 존재한다. 면역요법, 특히 CTLA-4, PD-1, 및 PD-L1 억제 경로를 포함한 면역 체크포인트의 차단을 수반하는 보다 새로운 접근법이 최근에 유망성을 나타내고 있다 (Creelan et al. (2014) Cancer Control 21(1):80-89). 그러나, 면역요법에 보다 많이 반응할 수 있는 환자를 확인할, 특히 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체 요법에 반응할 가능성이 보다 많은 환자를 확인할 필요가 남아있다.

[0311] 제약 조성물 및 투여량

[0312] 본 개시내용의 치료제는 조성물, 예를 들어 1종 이상의 항체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물로 구성될 수 있다. 본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체"는 생리학상 상용성인 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체를 함유하는 조성물에 대한 담체는 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 척수 또는 표피 투여 (예를 들어, 주사 또는 주입에 의함)에 적합하다. 본 개시내용의 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 염, 항산화제, 수성 및 비수성 담체, 및/또는 아주반트, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 포함할 수 있다.

[0313] 본 개시내용은 목적하는 반응, 예를 들어 최대의 치료 반응 및/또는 최소의 유해 효과를 제공할 수 있는 투여 요법을 제공한다. 항-PD-1 항체의 투여의 경우, 투여량은 약 0.01 내지 약 10 mg/kg, 약 1 내지 약 9 mg/kg, 약 2 내지 약 8 mg/kg, 약 3 내지 약 7 mg/kg, 약 3 내지 약 6 mg/kg, 0.01 내지 약 5 mg/kg, 또는 약 1 내지 약 3 mg/kg 대상체 체중 범위일 수 있다. 예를 들어, 투여량은 약 0.1, 약 0.3, 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 또는 약 10 mg/kg 체중일 수 있다. 투여 스케줄은 전형적으로 항체의 전형적인 약동학적 특성에 기초하여 지속적인 수용체 점유율 (RO)을 생성하는 노출을 달성하도록 설계된다. 예시적인 치료 요법은 약 1주에 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 매달 1회, 약 3-6개월 또는 더 긴 기간마다 1회 투여를 수반한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체, 예컨대 니볼루맙은 대상체에게 약 2주마다 1회 투여된다. 항-PD-1 항체는 적어도 2회 용량으로 투여될 수 있으며, 2회 용량 사이에 2주마다의 투여 간격으로 각각의 용량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 예를 들어 3 mg/kg의 양이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 적어도 3, 4, 5, 6 또는 7회 용량 (즉, 다중 용량)으로 투여되며, 2회의 인접해서 주어지는 용량 사이에 2주마다의 투여 간격으로 각각의 용량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 예를 들어 1 mg/kg, 3 mg/kg, 또는 6 mg/kg의 양이다. 투여량 및 스케줄은 치료 과정 동안 바뀔 수 있다. 한 실시양태에서, 본 개시내용의 항-PD-1 항체에 대한 투여 요법은 정맥내 투여를 통한 약 0.1 내지 약 5 mg/kg 체중, 약 1 내지 약 5 mg/kg 체중, 또는 약 1 내지 약 3 mg/kg 체중을 포함하며, 여기서 항체는 완전 반응까지 또는 진행성 질환이 확인될 때까지 최대 약 6-주 또는 약 12-주 주기로 약 14-21일마다 주어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체 치료, 또는 임의의 조합 치료는 적어도 약 1개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 18개월, 적어도 약 24개월, 적어도 약 3년, 적어도 약 5년, 또는 적어도 약 10년 동안 계속된다.

[0314] 항-PD-L1 항체의 투여의 경우, 투여량은 약 1 내지 약 20 mg/kg, 약 1 내지 약 19 mg/kg, 약 2 내지 약 18 mg/kg, 약 3 내지 약 17 mg/kg, 약 3 내지 약 16 mg/kg, 약 4 내지 약 15 mg/kg, 약 5 내지 약 14 mg/kg, 약 6 내지 약 13 mg/kg, 약 7 내지 약 12 mg/kg, 또는 약 8 내지 약 12 mg/kg 대상체 체중 범위일 수 있다. 예를 들어, 투여량은 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 또는 약 18 mg/kg 체중일 수 있다. 투여 스케줄은 전형적으로 항체의 전형적인 약동학적 특성에 기초하여 지속적인 수용체 점유율 (RO)을 생성하는 노출을 달성하도록 설계된다. 예시적인 치료 요법은 약 1주에 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 매달 1회, 약 3-6개월 또는 더 긴 기간마다 1회 투여를 수반한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 대상체에게 약 2주마다 1회 투여된다. 항-PD-L1 항체는 적어도 2회 용량으로 투여될 수 있으며, 2회 용량 사이에 2주마다의 투여 간격으로 각각의 용량은 약 6 mg/kg 내지 약 18 mg/kg, 예를 들어, 10 mg/kg의 양이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 적어도 3, 4, 5, 6 또는 7회 용량 (즉, 다중 용량)으로 투여되며, 2회의 인접해서 주어지는 용량 사이에 2주마다의 투여 간격으로 각각의 용량은 약 6 mg/kg 내지 약 18 mg/kg, 예를 들어, 10 mg/kg 또는 15 mg/kg의 양이다. 투여량 및 스케줄은 치료 과정 동안 바뀔 수 있다. 한 실시양태에서, 본 개시내용의 항-PD-L1 항체에 대한 투여 요법은 정맥내 투여를 통한 약 1 내지 약 18 mg/kg 체중, 약 6 내지 약 15 mg/kg 체중, 또는 약 10 내지 약 15 mg/kg 체중을 포함하며, 여기서 항체는 완전 반응까지 또는 진행성 질환이 확인될 때까지 최대 약 6-주 또는 약 12-주 주기로 약 14-21일마다 주어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체 치료, 또는 임의의 조합 치료는 적어도 약 1개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 18개월, 적어도 약 24개월, 적어도 약 3년, 적어도 약 5년, 또는 적어도 약 10년 동안 계속된다.

[0315] 다른 요법 (예를 들어, 다른 면역요법)과 조합되어 사용되는 경우에, 항-PD-1 항체의 투여량은 단독요법 용량과 비교하여 낮아질 수 있다. 전형적인 3 mg/kg 미만, 그러나 0.001 mg/kg 이상인 니볼루맙의 투여량이 치료량 미만의 투여량이다. 본원의 방법에 사용되는 항-PD-1 항체의 치료량 미만의 용량은 0.001 mg/kg 초과 및 3mg/kg 미만이다. 일부 실시양태에서, 치료량 미만의 용량은 약 0.001 mg/kg-약 1 mg/kg, 약 0.01 mg/kg-약 1 mg/kg, 약 0.1 mg/kg-약 1 mg/kg, 또는 약 0.001 mg/kg-약 0.1 mg/kg 체중이다. 일부 실시양태에서, 치료량 미만의 용량은 적어도 약 0.001 mg/kg, 적어도 약 0.005 mg/kg, 적어도 약 0.01 mg/kg, 적어도 약 0.05 mg/kg, 적어도

약 0.1 mg/kg, 적어도 약 0.5 mg/kg, 또는 적어도 약 1.0 mg/kg 체중이다. 0.3 mg/kg 내지 10 mg/kg의 니볼루맙 투여를 받은 15명의 대상체로부터의 수용체-점유율 데이터는, 이 용량 범위에서 PD-1 점유율이 용량-비의존성인 것으로 보인다는 것을 나타낸다. 모든 용량에 걸쳐, 평균 점유율은 85% (범위, 70% 내지 97%)이고, 이때 평균 플래토 점유율은 72% (범위, 59% 내지 81%)였다 (Brahmer et al., (2010) J Clin Oncol 28:3167-75). 따라서, 0.3 mg/kg 투여는 최대 생물학적 활성에 이르기에 충분한 노출을 가능하게 할 수 있다.

[0316] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 3 mg/kg의 용량으로 투여된다. 본 개시내용의 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 1 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0317] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (또는 항-PD-L1 항체)의 용량은 제약 조성물에서 균일 용량이다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 균일 용량 (환자 체중과 관계없이 환자에게 주어지는 용량)으로 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 부분의 균일 용량은 적어도 약 100 mg, 120 mg, 140 mg, 160 mg, 180 mg, 200 mg, 220 mg, 240 mg, 260 mg, 280 mg, 300 mg, 400 mg, 420 mg, 440 mg, 460 mg, 480 mg, 500 mg, 520 mg, 540 mg, 560 mg, 600 mg, 640 mg, 680 mg, 720 mg, 760 mg, 800 mg, 840 mg, 880 mg, 920 mg, 960 mg, 1000 mg, 1040 mg, 1080 mg, 1120 mg, 1160 mg, 또는 1200 mg이다. 예를 들어, 니볼루맙의 균일 용량은 약 240 mg일 수 있다. 예를 들어, 펨브롤리주맙의 균일 용량은 약 200 mg일 수 있다. 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 약 240 mg의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 약 360 mg의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 약 480 mg의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 부분의 균일 용량은 약 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 또는 6주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 240 mg의 항-PD-1 항체 또는 항원 결합 단편은 2주마다 1회 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 360 mg의 항-PD-1 항체 또는 항원 결합 단편은 3주마다 1회 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 480 mg의 항-PD-1 항체 또는 항원 결합 단편은 4주마다 1회 투여된다.

[0318] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 부분의 균일 용량은 적어도 약 600 mg, 620 mg, 640 mg, 660 mg, 680 mg, 700 mg, 720 mg, 740 mg, 760 mg, 780 mg, 800 mg, 820 mg, 840 mg, 860 mg, 880 mg, 900 mg, 920 mg, 940 mg, 960 mg, 1000 mg, 1040 mg, 1080 mg, 1120 mg, 1160 mg, 1200 mg, 1240 mg, 1280 mg, 1320 mg, 1360 mg, 1400 mg, 1440 mg, 1480 mg, 1520 mg, 1560 mg, 1600 mg, 1640 mg, 1680 mg, 1720 mg, 1760 mg, 또는 1800 mg이다. 예를 들어, 아테졸리주맙 (테센트릭®)의 균일 용량은 약 1200 mg일 수 있다. 예를 들어, 두르발루맙 (임핀지®)의 균일 용량은 약 800 mg일 수 있다. 예를 들어, 아벨루맙 (바벤시오®)의 균일 용량은 약 800 mg일 수 있다. 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 약 800 mg의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 약 1200 mg의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 약 1600 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 부분의 균일 용량은 약 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 또는 6주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 약 800 mg의 항-PD-L1 항체 또는 항원 결합 단편이 2주마다 1회 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 약 1200 mg의 항-PD-L1 항체 또는 항원 결합 단편이 4주마다 1회 투여된다.

[0319] 투여량 및 빈도는 대상체에서의 항체의 반감기에 따라 달라진다. 일반적으로, 인간 항체가 가장 긴 반감기를 제시하고, 이어서 인간화 항체, 키메라 항체, 및 비인간 항체이다. 투여량 및 투여 빈도는 치료가 예방적인지 또는 치료적인지에 따라 달라질 수 있다. 예방 용도에서는, 비교적 낮은 투여량이 전형적으로 장기간에 걸쳐 비교적 덜 빈번한 간격으로 투여된다. 일부 환자는 그의 여생 동안 계속 치료를 받는다. 치료 용도에서는, 질환의 진행이 감소 또는 종결될 때까지, 또는 환자가 질환의 증상의 부분적인 또는 완전한 호전을 보일 때까지, 비교적 짧은 간격으로의 비교적 높은 투여량이 때때로 요구된다. 그 후, 환자는 예방 요법이 투여될 수 있다.

[0320] 본 개시내용의 제약 조성물 중 활성 성분의 실제 투여량 수준은 환자에게 과도하게 독성이지 않으면서, 특정한 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 목적하는 치료 반응을 달성하는 데 효과적인 활성 성분의 양을 수득하도록 달라질 수 있다. 선택된 투여량 수준은 사용되는 본 개시내용의 특정한 조성물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정한 화합물의 배출 속도, 치료 지속기간, 사용되는 특정한 조성물과 조합되어 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료되는 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강 및 과거 병력, 및 의학 기술분야에 널리 공지되어 있는 기타 인자를 포함한 다양한 약동학적 인자에 따라 달라질 것이다. 본 개시내용의 조성물은 관련 기술분야에 널리 공지된 다양한 방법 중 1종 이상을 사용하여 1종 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 통상의 기술자에 의해 인지될 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 목적하는 결과에 따라 달라질 것이다.

[0321] 키트

[0322] 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체를 포함하는 키트가 또한 본 개시내용의 범주 내에 있다. 키트는 전형적으로, 키트의 내용물의 의도된 사용을 나타내는 라벨 및 사용에 대한 지침서를 포함한다. 용어 라벨은 키트 상에 또는 키트와 함께 공급되거나, 또는 달리 키트에 동반되는 임의의 문서 또는 기록물을 포함한다. 따라서, 본 개시내용은 (a) 약 4 mg 내지 약 500 mg 범위의 투여량의 항-PD-1 항체; 및 (b) 본원에 기재된 임의의 방법에서 항-PD-1 항체를 사용하는 것에 대한 지침서를 포함하는, 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 키트를 제공한다. 인간 환자를 치료하기 위한 특정 실시양태에서, 키트는 본원에 개시된 항-인간 PD-1 항체, 예를 들어 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙을 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 항-PD-L1 항체를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 종양 샘플에서 STK11의 돌연변이 상태를 검출하는 것에 대한 지침서를 추가로 포함한다. 다른 실시양태에서, 키트는 종양 샘플에서 PD-L1의 발현을 검출하는 것에 대한 지침서를 추가로 포함한다.

[0323] 본 개시내용은 하기 실시예에 의해 추가로 예시되며, 이는 추가로 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본 출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 참고문헌의 내용은 명백히 본원에 참조로 포함된다.

[0324] 실시예 1

[0325] 니볼루맙 반응에 대한 바이오마커로서의 STK11 돌연변이

[0326] PD-L1은 NSCLC 종양, 예를 들어 상업적 NSCLC 종양에서 상이한 발현 패턴에 따라 발현된다 (도 1). 이들 패턴은 미만성, 불균질, 종양-기질 계면 및 음성으로 지정되었다. PD-L1 발현 패턴은 기계론적 가설과 연관될 수 있다. 예를 들어, 미만성 패턴을 갖는 종양에서, PD-L1의 발현은 돌연변이에 의해 구동되는 대신에 종양원성 신호전달 경로에서의 9p24 증폭에 의해 구동된다. 종양-기질 계면 패턴을 갖는 종양에서, 상피에서 중간엽으로의 전이 (EMT)에 대신에 적응 저항성이 존재한다.

[0327] NSCLC 상업적 종양 내 PD-L1 발현의 패턴은 도 2에 제시된 바와 같이 PD-L1 H-점수와 상관관계가 있다. 각각의 패턴에 따른 PD-L1 발현의 수준에 있어서 상당한 차이가 존재한다. 예를 들어, 매우 높은 H-점수가 미만성 패턴 샘플에서 관찰되었으며, 이는 PD-L1 억제에 대한 이들 종양의 잠재적 의존성을 시사하였다.

[0328] NSCLC 상업적 종양에서 관찰된 PD-L1 발현 패턴은 또한 생검에서도 관찰되었다. 도 3은 니볼루맙 단독요법으로 치료된 환자에 상응하는 시험 생검에서의 PD-L1 발현 패턴을 보여주며, 이는 NSCLC 상업적 종양에서 관찰된 것과 동일한 패턴에 상응한다.

[0329] 가음성 PD-L1에 대한 잠재력은 패턴 카테고리, 분석전 변수 및 생검의 크기에 의해 영향을 받는다. 예를 들어, 종양-기질 계면 패턴은 불균질하고, 특히 가음성 결과에 영향받기 쉽다. 따라서, NSCLC 종양의 분류를 용이하게 할 수 있는 바이오마커에 대한 필요가 존재하며, 이는 차례로 특정 치료제에 대한 종양 반응을 예측하는 데 사용될 수 있다.

[0330] PD-L1 발현의 패턴과 니볼루맙 효능 사이의 상관관계가 관찰되었다 (도 4). 등급 3 종양에서의 대부분의 완전 반응자는 PD-L1 발현의 미만성 패턴 및 높은 PD-L1 H-점수를 가졌다. 따라서, 미만성 PD-L1 발현 패턴에 특이적인 바이오마커의 확인은 그 바이오마커의 존재/부재에 기초하여 니볼루맙에 대한 치료에 적합한 환자를 확인하는 데 사용될 수 있다.

[0331] 면역 침윤물은 미만성 발현 패턴을 갖는 NSCLC 종양에 특이적인 바이오마커로서 잠재적으로 사용될 수 있으며 (도 5), 이는 도 5에 제시된 데이터를 생성하는 데 사용된 상업적 NSCLC 종양에서, 미만성 또는 불균질 PD-L1 패턴을 갖는 것들이 보다 풍부한 면역 침윤물 (보다 높은 PD-L1 H-점수)과 연관되었기 때문이다.

[0332] 멀티플렉스 IHC 실험은 종양 세포와 면역 세포 하위세트 사이의 규정된 특별한 관계를 보여주었다. PD-L1 표지는 종양 내 미만성 PD-L1 발현을 보여주었다. CD68 검출은 종양-기질 계면에 있는 대식세포의 층이 "장벽" 활성화된 T-세포의 형성에 기여한다는 것을 나타내었고, 반면에 CD3 검출은 T-세포가 중간 정도로 풍부하지만 주로 기질에 국한된다는 것을 나타내었다 (도 6).

[0333] PD-L1 발현 패턴은 게놈 데이터와 상관관계가 있다 (도 7). 도 7, 패널 A는 PD-L1 발현의 수준이 RNA 서열분석 데이터와 상관관계가 있지만, RNA 서열분석 데이터 단독은 IHC를 통해 관찰된 PD-L1 발현 패턴에 대한 지리적 콘텍스트를 제공하지 않는다는 것을 보여준다. 엑솜 서열분석 데이터를 제시하는 도 7, 패널 B는 PD-L1 미만성 발현 패턴이 보다 높은 돌연변이 부하와 상관관계가 있다는 것을 보여준다.

[0334] 보다 높은 돌연변이 부하는 또한 염증발생 종양과 연관되었다 (도 8). 패널 A는 만성 염증 침윤물의 강도 점수

인 "CI 점수"를 사용하여 측정된 전체 염증을 보여준다. 패널 B는 PD-L1+ 면역 침윤물의 상대 비율의 강도 점수인 "PD-L1+ CI 점수"를 사용하여 측정된 PD-L1+ 염증을 보여준다. NSCLC 종양 내 미스센스 돌연변이의 수와 전체 염증 사이의 관계가 존재한다.

[0335] 관찰된 PD-L1 발현 패턴에 대한 상이한 바이오마커 (TP53, STK11, KEAP1, KRAS, EGFR 및 MET)에서의 돌연변이의 빈도를 평가하였으며 (도 9), 결과는 음성 PD-L1 종양 세포 발현 및 보다 낮은 PD-L1 mRNA 발현이 SKT11 돌연변이의 존재와 연관된다는 것을 나타낸다. 돌연변이체 STK11의 존재는 "N" (PD-L1 음성) 발현 패턴의 존재와 상관관계가 있었다. 돌연변이체 STK11의 존재는 니볼루맙 요법에 대한 대부분의 반응자에서 관찰된 패턴인 "D" (미만성) 패턴의 존재와 상관관계가 없었다. 따라서, STK11의 돌연변이체 형태의 존재는 니볼루맙을 사용한 NSCLC 종양의 치료에 대한 음성 바이오마커로서 사용될 수 있다 (즉, 그의 존재는 니볼루맙에 대한 반응의 결여 또는 불량한 반응을 예측해줄 것임). 반대로, STK11의 야생형 형태의 존재 (또는 돌연변이체 형태의 부재)는 니볼루맙을 사용한 치료에 대한 양성 선택 바이오마커로서 사용될 수 있다.

[0336] 돌연변이로 인한 STK11 상실은 mTOR 신호전달을 증가시키는 것으로 예측된다. KRAS 및 STK11 돌연변이를 갖는 폐 선암종 (마우스 모델 및 인간 종양 둘 다)은 PD-L1의 감소된 발현 및 감소된 T-세포 침윤물을 보여준다. SKT11에서의 돌연변이에 의해 매개된 면역 억제의 제안된 메카니즘은 증가된 락테이트 생산을 갖는 당분해 대사로의 전환, 및 항염증 전사 프로그램으로 이어지는 KEP1의 빈번한 공-돌연변이를 포함할 것이다.

[0337] FOLR2, VSIG4, CD163, CLEC4D, CSF1R, CD86, MS4A1, CD79B, CD19, KIR2DS4, CD3E, CCR4, CCR8 및 CD8A의 수준이 분석된 24개의 NSCLC 종양 샘플에서의 이뮤노프린트 분석을 사용하여 염증 패턴에 따라 샘플을 분류하였다 (sigClass). 샘플을 낮은 ("sigClass low"), 중간 ("sigClass med") 및 높은 ("sigClass hi") 염증으로 분류하였다. 샘플을 또한 STK11 돌연변이의 존재 ("STK11 mut") 또는 부재 ("STK11 wt")에 따라 분류하였다 (도 10). 또한, 샘플을 PD-L1 발현 패턴에 따라 음성 ("PDL1_패턴 2 음성"), 미만성 ("PDL1_패턴 2 미만성"), 불균질 ("PDL1_패턴 2 불균질") 및 종양-기질 계면 ("PDL1_패턴 2 TS")으로 분류하였다. 미만성 PD-L1 발현 패턴을 갖는 종양은 고도로 염증발생인 것으로 나타났고, STK11의 야생형 형태가 존재하였다. PD-L1 음성 종양은 2개의 군으로 클러스터링된다: 중간 염증 및 낮은 염증. STK11 돌연변이 상태에 의한 PD-L1 음성 종양의 염증의 수준에 있어서의 명확한 구별은 존재하지 않았다. 돌연변이체 STK11을 갖는 모든 종양은 또한 PD-L1에 대해 음성이었다.

[0338] 이 데이터는 PD-L1 발현 패턴이 고유한 표현형 및 유전적 배경과 연관된다는 것을 나타낸다. 미만성 PD-L1 발현은 염증발생 TME 및 보다 높은 돌연변이 부하와 상관관계가 있다. 게다가, STK11 돌연변이의 존재는 PD-L1 음성 종양의 하위세트를 확인시켜 준다. 이들 발견은 PD-L1 음성 종양의 하위세트를 확인하기 위한 바이오마커로서의 STK11의 적합성, 및 면역요법에 대한 다양한 반응 가능성을 갖는 NSCLC 하위세트를 규정하는 특색을 확인하기 위해 조직병리학적 및 게놈 데이터를 통합하는 가능성을 확립한다.

[0339] 실시예 2

[0340] 개방-표지, 무작위화 3상 임상 시험을 수행하여 PD-L1-양성 NSCLC를 갖는 환자에서 1차 항-PD-1 모노클로날 항체 (니볼루맙) 요법의 효과를 연구하였다. 비치료된 IV기 또는 재발성 NSCLC 및 1% 이상의 PD-L1 종양-발현 수준을 갖는 환자는 최대 6 주기 동안 니볼루맙 (2주마다 1회 3 mg/kg 체중의 용량으로 정맥내로 투여됨) 또는 백금-기반 화학요법 (3주마다 1회 투여됨)을 받았다.

[0341] 사후 분석에서, 환자 종양 세포를 PD-L1 및 야생형 또는 돌연변이된 STK11, KRAS, CDKN2A, PTPND, CUBN 및/또는 HERC1의 발현에 대해 분석하였다. 이어서, 환자 생존을 25개월 동안 추적하였다.

[0342] 치료 후에, STK11의 돌연변이된 변이체를 보유하는 환자는 야생형 STK11을 갖는 환자보다 더 낮은 무진행 생존 (PFS)을 갖는 것으로 밝혀졌다. 이는 임의의 비-동의 STK11 돌연변이를 갖는 환자 (도 12A) 및 넌센스, 프레임시프트 또는 스플라이싱 STK11 돌연변이를 갖는 환자 (도 12B)에서 관찰되었다. KRAS 돌연변이를 추가로 갖는 STK11 돌연변이 보유 환자는 또한 항-PD-1 항체 요법에 대한 더 적은 반응성을 보여주었다 (도 13). 환자가 NSCLC의 유형에 기초하여 계층화된 경우, 비-편평 세포 NSCLC 및 STK11에서의 임의의 돌연변이를 갖는 환자는 KRAS 상태에 관계없이 야생형 STK11을 갖는 환자보다 더 낮은 PFS를 가졌다 (도 14A-14B).

[0343] STK11 돌연변이 상태 및 반응성을 종양 PD-L1 발현 수준과 비교하였다 (도 15A-15F). 항-PD-1 항체 요법 후에 부분 반응을 나타내는 2명의 환자는 STK11 돌연변이 및 높은 PD-L1 수준을 갖는 것으로 밝혀졌다 (도 15B). 그러나, 항-PD-1 항체 부문에서, PD-L1 발현 수준은 야생형 및 STK11 돌연변이체 하위군에서와 유사하였다 (도 15E).

[0344] STK11에 더하여, 환자 종양을 TP53, CDKN2A, PTPND, CUBN, 및 HERC1 상태에 대해 모니터링하였다 (도 16A-16D). TP53 및 KRAS 둘 다에서 돌연변이를 갖는 환자는 1차 항-PD-1 모노클로날 항체 요법을 사용한 치료 후에 야생형 TP53을 갖는 환자보다 더 큰 PFS를 보여주었다 (도 16A). CDKN2A에서 돌연변이를 갖는 환자는 또한 야생형 CDKN2A를 갖는 환자보다 더 높은 PFS를 보여주었고 (도 16B), PTPND, CUBN, 및 HERC1의 돌연변이된 변이체를 갖는 환자에서도 동일하였다 (도 16C-16D).

[0345] 전체적으로, 모든 환자에 대한 또는 KRAS 돌연변이를 또한 갖는 환자에만 초점을 맞춘 경우의 STK11 상태에 기초한 TMB에서 명백한 차이가 없었다 (도 17A-17B). 그러나, 야생형 STK11 환자에서, 더 낮은 TMB를 갖는 환자와 비교하여 더 높은 TMB를 갖는 환자에 대해 전체 반응의 약간의 증가가 있었을 수 있다 (도 17C).

[0346] 실시예 3

[0347] 개방-표지, 무작위화 3상 임상 시험을 수행하여 백금-기반 이중 화학요법 동안 또는 그 후에 진행된 비-편평 세포 NSCLC를 갖는 환자에서의 2차 항-PD-1 모노클로날 항체 (니볼루맙) 요법의 효과를 연구하였다. 환자에게 니볼루맙 (2주마다 1회 3 mg/kg 체중의 용량으로 정맥내로 투여됨) 또는 도세탁셀 (3주마다 1회 75 mg/m^2의 용량으로 투여됨)을 투여하였다.

[0348] 사후 분석에서, 환자 종양 세포를 STK11 및 KRAS 돌연변이 상태에 대해 분석하였다. 상기 실시예 2에서 관찰된 바와 같이, STK11의 돌연변이체 형태를 갖는 환자는 야생형 STK11을 갖는 환자보다 일반적으로 더 낮은 전체 PFS를 가졌다 (도 18A-18D). 대상체가 임의의 비-동의 STK11 돌연변이를 갖든 (도 18A-18B), 넌센스, 프레임시프트 또는 스플라이싱 STK11 돌연변이를 갖든 (도 18D-18E), 및 대상체가 KRAS에 대해 야생형이든 (도 18A 및 18C), 돌연변이체 KRAS 변이체를 갖든 (도 18B 또는 18D), 이는 동일하였다.

[0349] 실시예 4

[0350] 개방-표지, 무작위화 3상 임상 시험을 수행하여 백금-기반 이중 화학요법 동안 또는 그 후에 진행된 편평 세포 NSCLC를 갖는 환자에서의 2차 항-PD-1 모노클로날 항체 (니볼루맙) 요법의 효과를 연구하였다. 환자에게 니볼루맙 (2주마다 1회 3 mg/kg 체중의 용량으로 정맥내로 투여됨) 또는 도세탁셀 (3주마다 1회 75 mg/m^2의 용량으로 투여됨)을 투여하였다.

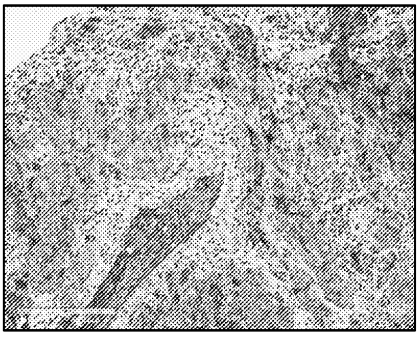
[0351] 사후 분석에서, 환자 종양 세포를 STK11 돌연변이 상태에 대해 분석하였다. 환자 집단에서의 STK11 돌연변이의 발생은 낮았고 (n = 5), STK11의 돌연변이체 형태를 갖는 환자는 항-PD-1 항체를 사용한 치료 후에 야생형 STK11을 갖는 환자보다 더 높은 전체 PFS를 가졌다 (도 19). 이들 초기 관찰 값을 확인하기 위해 추가의 환자가 분석될 것이다.

[0352] 본 출원은 2017년 6월 1일에 출원된 미국 가출원 번호 62/513,831의 이익을 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

도면

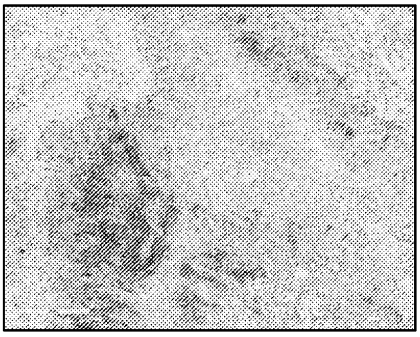
도면1

도 1A



미만성

도 1B



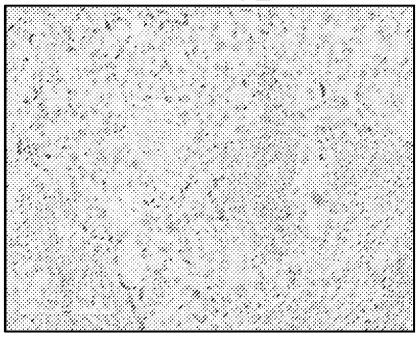
불균질

도 1C



종양-기질 계면

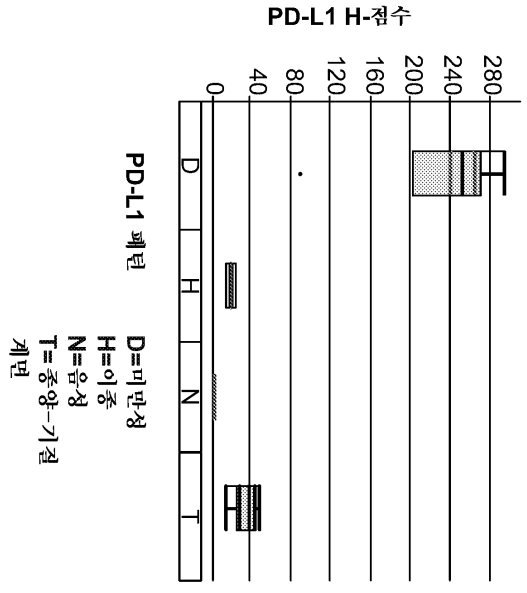
도 1D



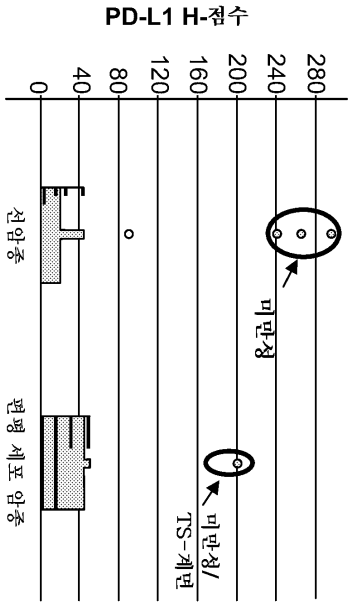
음성

도면2

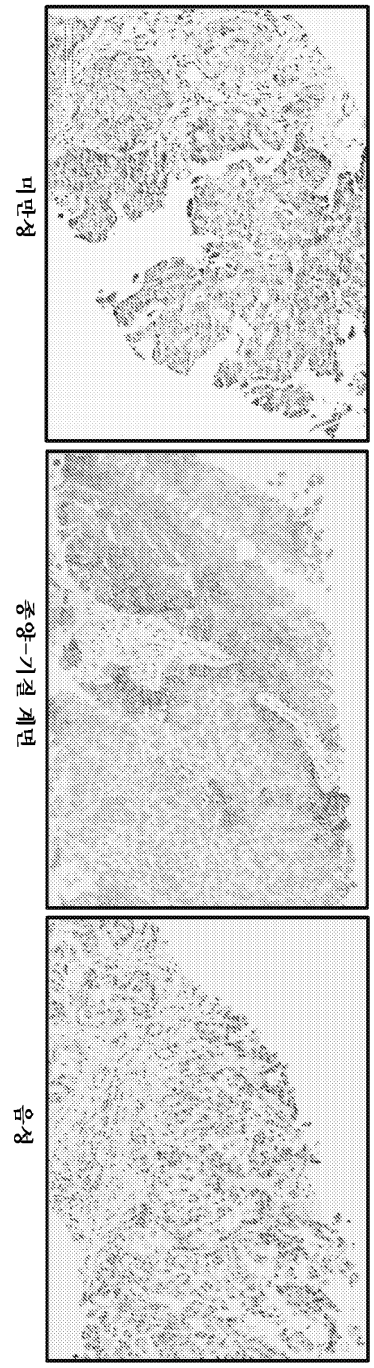
도 2A


PD-L1 H-점수
280
240
200
160
120
80
40
0
D
H
N
T
PD-L1 패턴
D=미만성
H=이종
N=음성
T=중앙-기질
계면

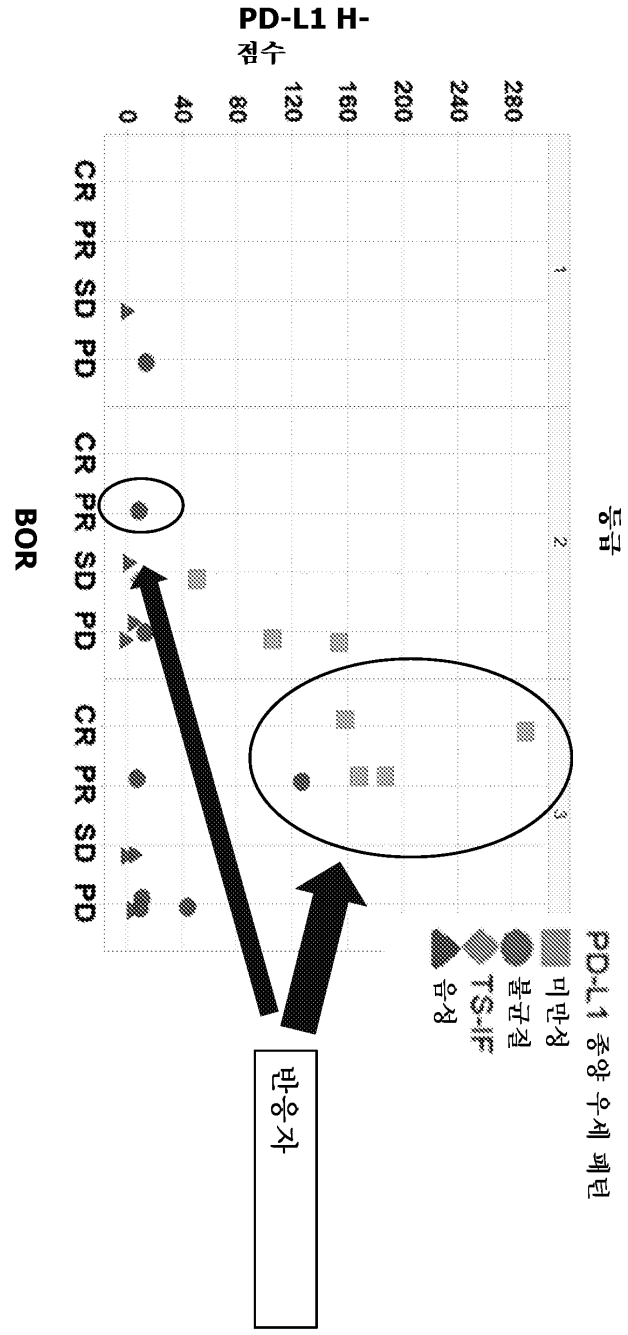
도 2B


PD-L1 H-점수
280
240
200
160
120
80
40
0
미만성
미만성/
TS-계면
선암종
편평 세포 암종
NSCLC 하위유형

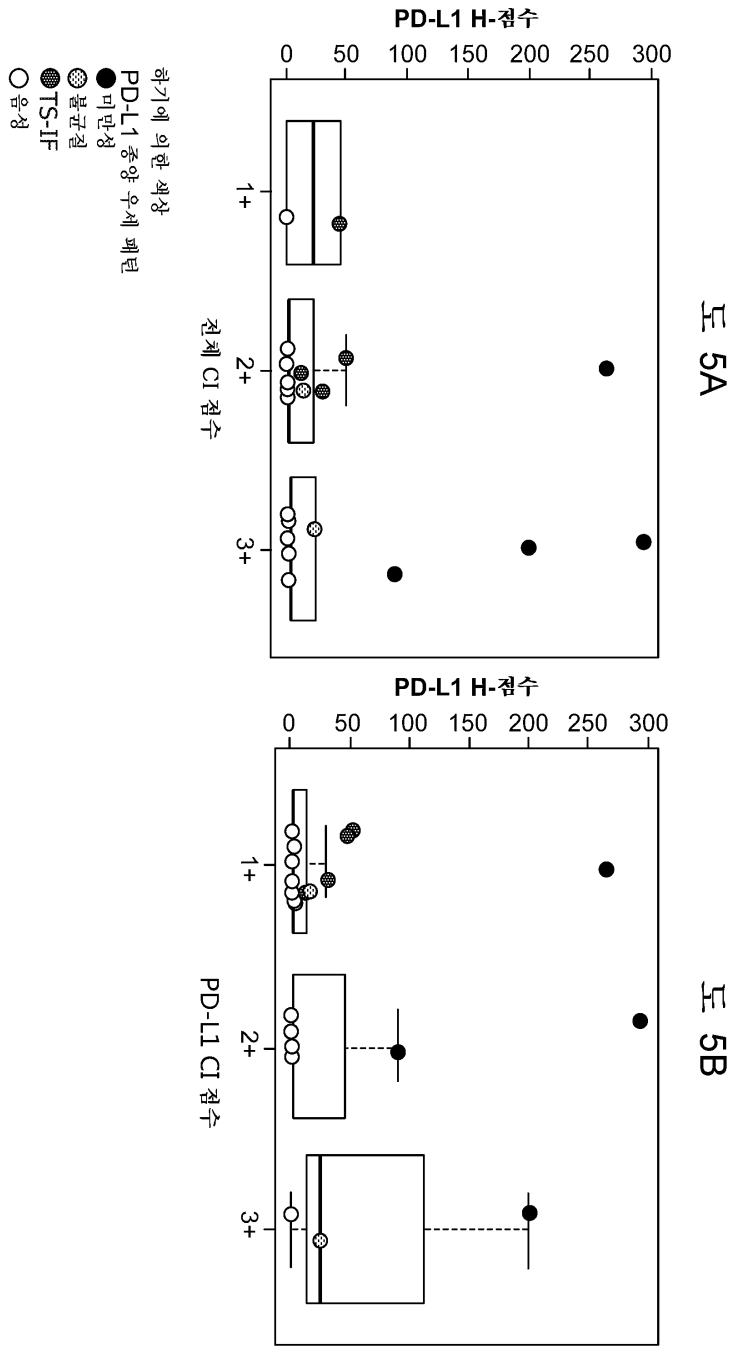
도면3



도면4


PD-L1 H-
점수
0
40
80
120
160
200
240
280
BOR
CR PR SD PD CR PR SD PD CR PR SD PD
등급
1
2
3
PD-L1 종양 우세 패턴
미만성
불균질
TS-IF
음성
반응자

도면5

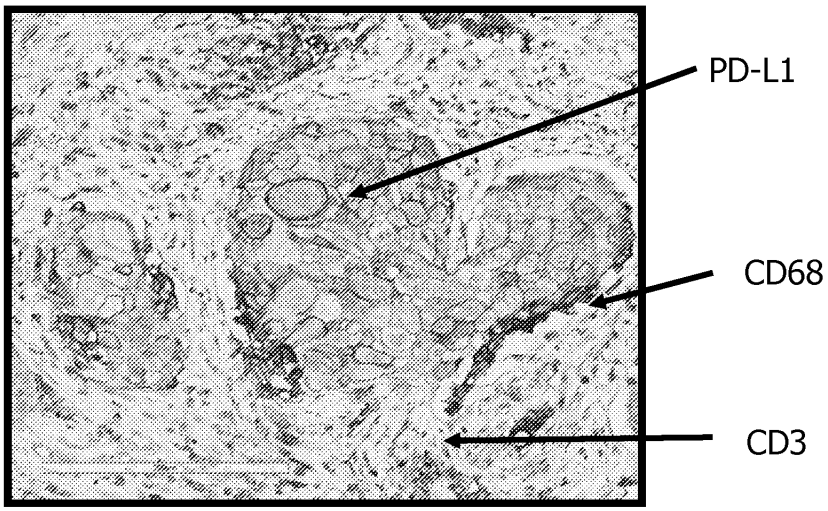

하기에 의한 색상
PD-L1 종양 우세 패턴
미만성
불균질
TS-IF
음성
PD-L1 H-점수
0
50
100
150
200
250
300
1+
2+
3+
전체 CI 점수

도 5A

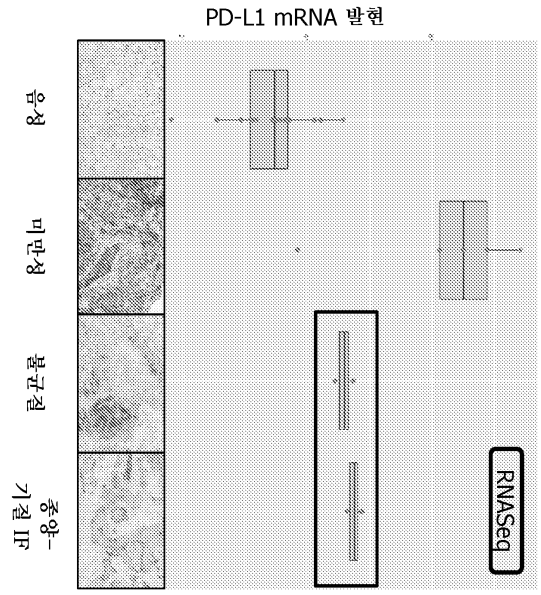
PD-L1 H-점수
0
50
100
150
200
250
300
1+
2+
3+
PD-L1 CI 점수

도 5B

도면6

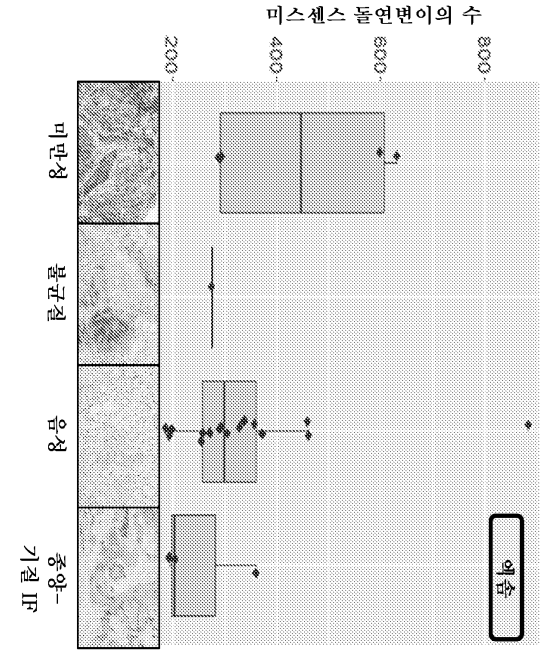


도면7



도 7A

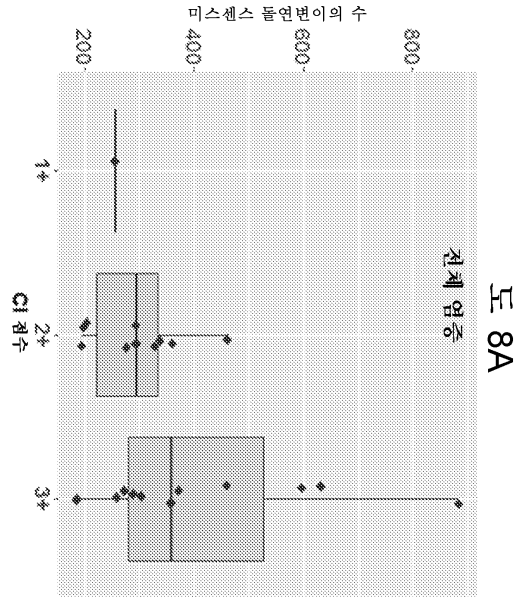
PD-L1 IHC 클론 패널



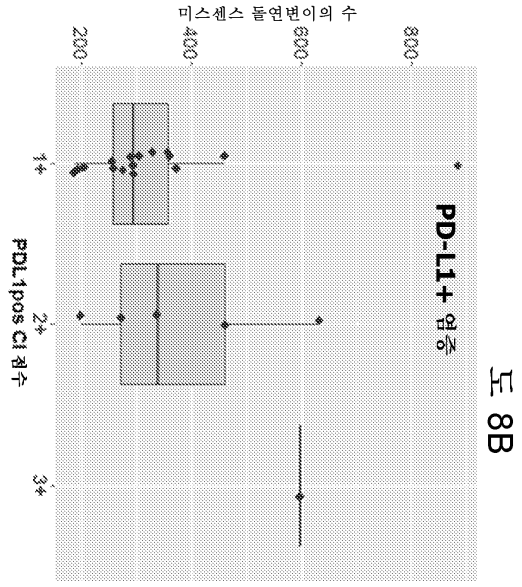
도 7B

돌연변이 부하 vs PDL1 클론 패널

도면8


미스센스 돌연변이의 수
200
400
600
800
1+
2+
3+
CI 점수
전체 염증

도 8A


미스센스 돌연변이의 수
200
400
600
800
1+
2+
3+
PDL1pos CI 점수
PD-L1+ 염증

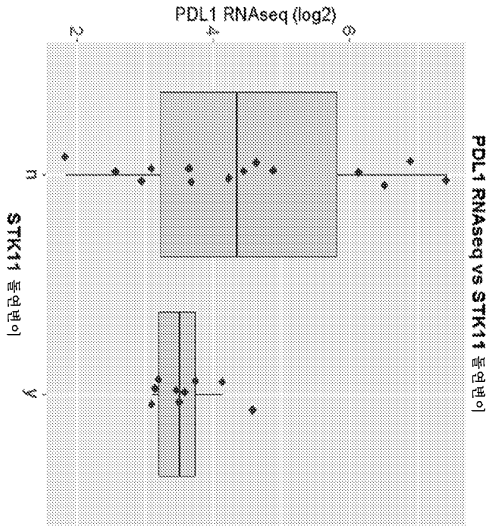
도 8B

도면9

도 9A

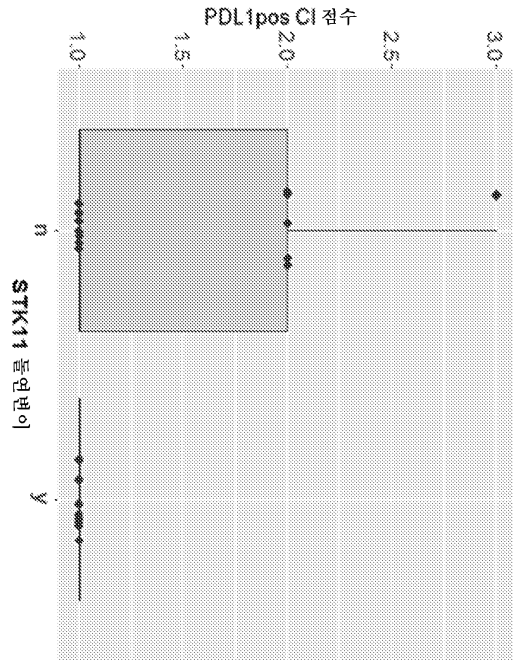
유전자	WT	MUT	돌연변이 빈도	돌연변이 vs. 패턴
TP53	13	11	46%	D,H,I,N
STK11	15	9	37.5%	N
KEAP1	16	8	33%	D,N
KRAS	17	7	29%	D,I,N
EGFR	19	5	21%	D,I,N
MET	22	2	8%	D,H

도 9B



STK11 vs. PDL1 IHC 패턴
피셔 정확 검정 p=0.077

도면10



도 10A

PDL1+ 염증 점수

	1+	2+	3+
STK11-MUT	9	0	0
STK11-WT	7	5	1

피셔 정확 검정 p=0.046

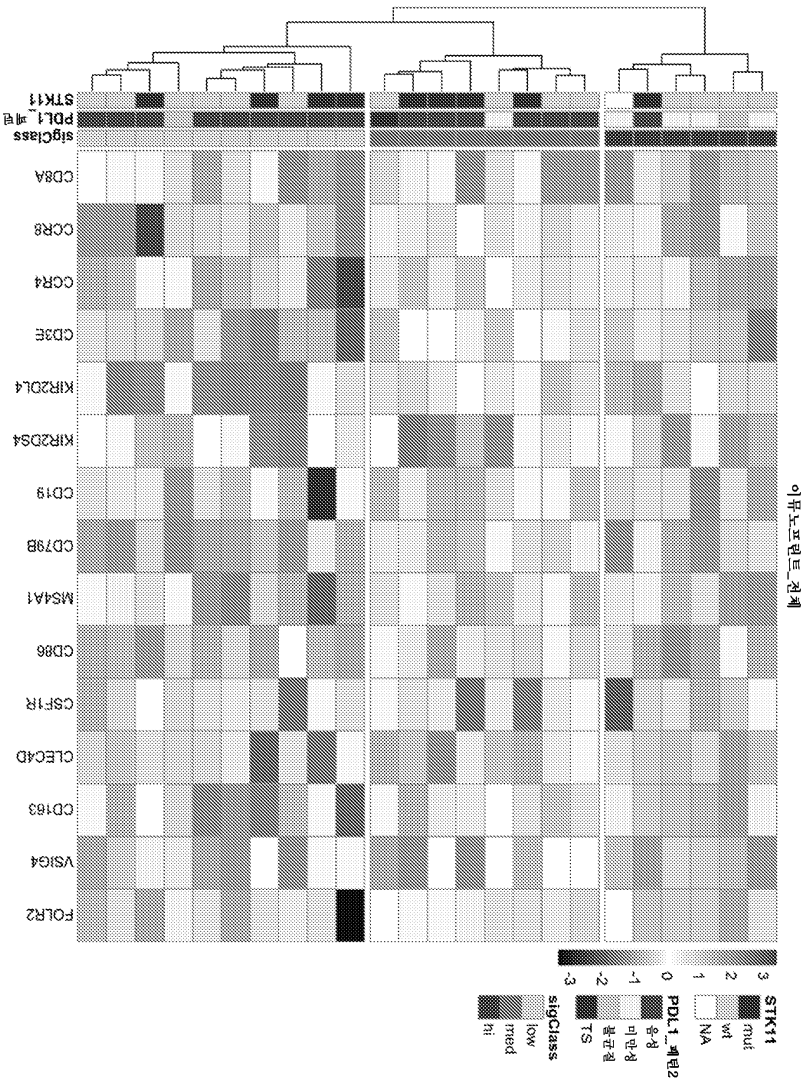
도 10B

전체 염증 점수

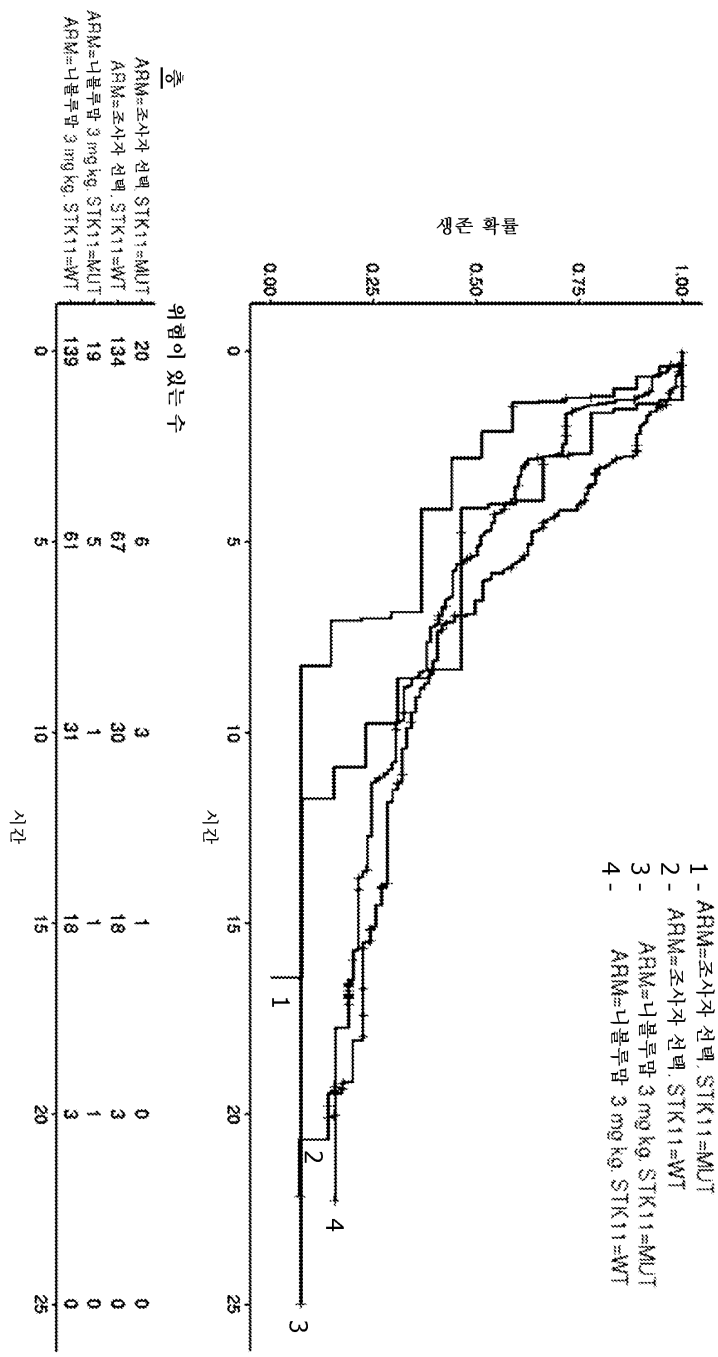
	1+	2+	3+
STK11-MUT	1	2	6
STK11-WT	0	8	5

도 10C

도면11

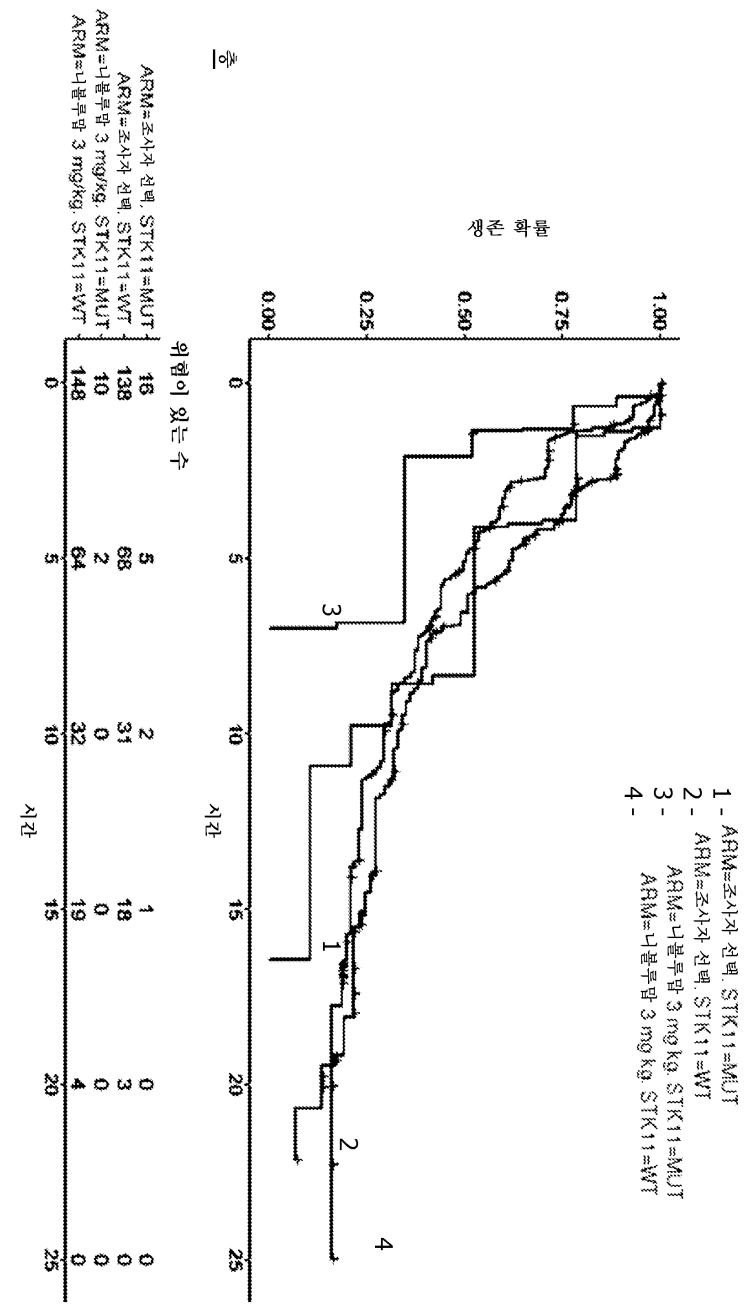

STK11
PDL1_세팬2
sigClass
CD8A
CCR8
CCR4
CD3E
KIR2DL4
KIR2DS4
CD19
CD79B
MS4A1
CD86
CSF1R
CLEC4D
CD163
VSIG4
FOLR2
이뮤노프린트_전체
-3
-2
-1
0
1
2
3
TS
불균형
미만족
충족
NA
wt
mut
hi
med
low

도면12i


생존 확률
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
5
10
15
20
25
시간
1 - ARM=조사자 선택, STK11=MUT
2 - ARM=조사자 선택, STK11=WT
3 - ARM=니볼루맙 3 mg kg, STK11=MUT
4 - ARM=니볼루맙 3 mg kg, STK11=WT
1
2
3
4
위험이 있는 수
ARM=조사자 선택, STK11=MUT 20 6 3 1 0 0
ARM=조사자 선택, STK11=WT 134 67 30 18 3 0
ARM=니볼루맙 3 mg kg, STK11=MUT 19 5 1 1 1 0
ARM=니볼루맙 3 mg kg, STK11=WT 139 61 31 18 3 0
0 5 10 15 20 25
시간

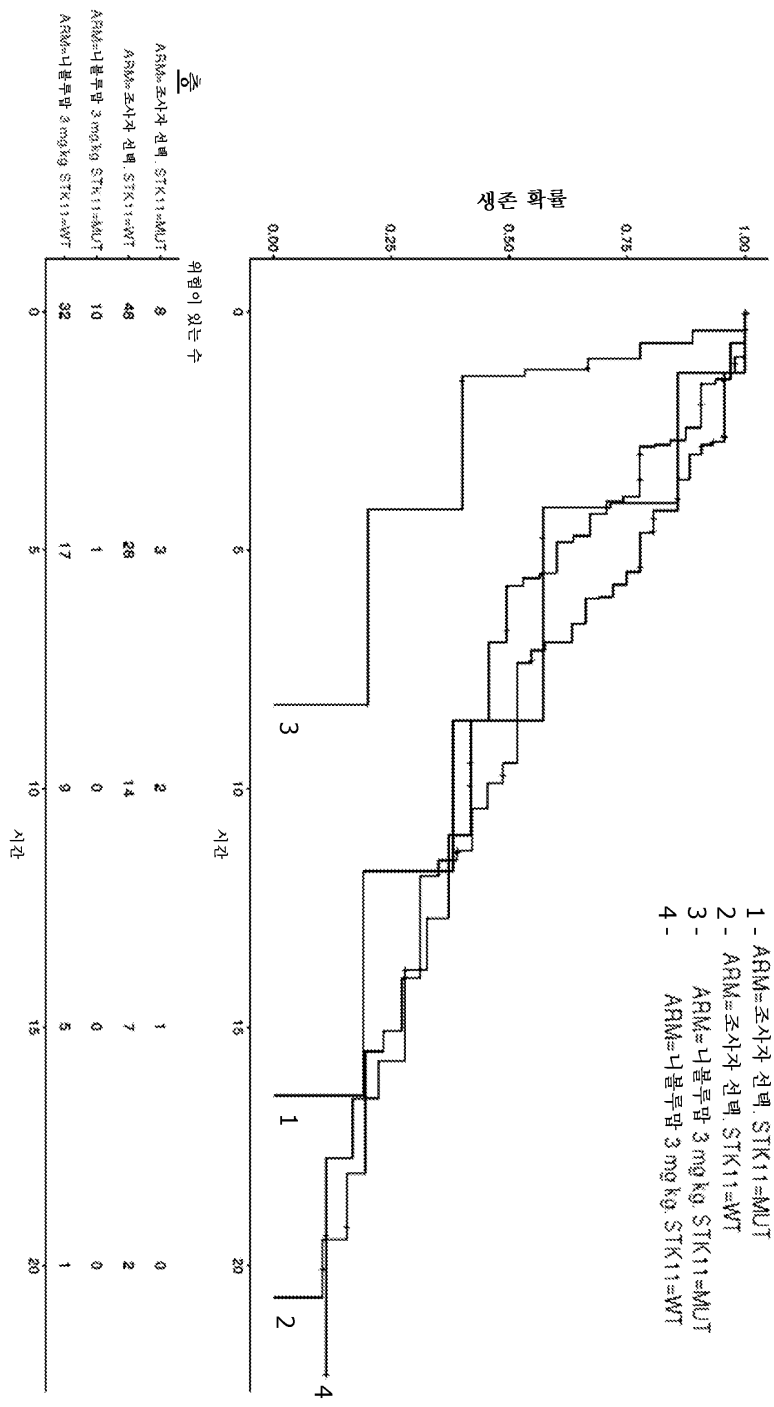
도 12A

도면12ii

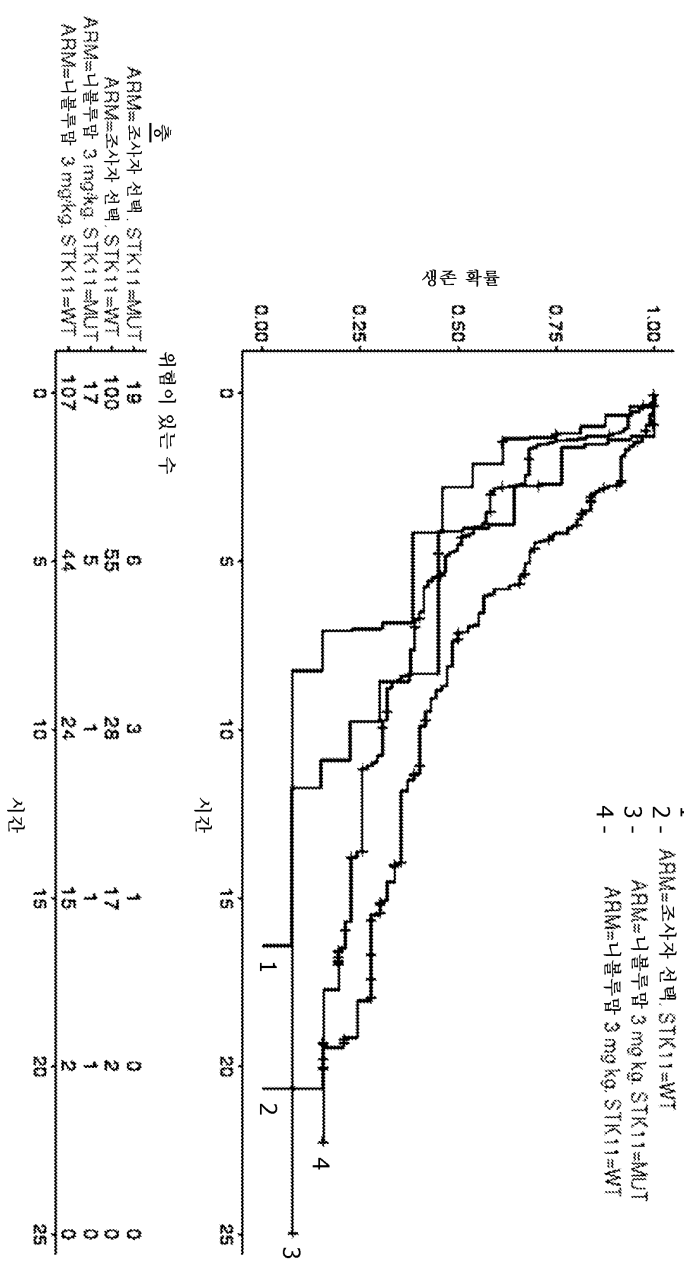

생존 확률
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
5
10
15
20
25
시간
층
1 - ARM=조사자 선택, STK11=MUT
2 - ARM=조사자 선택, STK11=WT
3 - ARM=니볼루맙 3 mg/kg, STK11=MUT
4 - ARM=니볼루맙 3 mg/kg, STK11=WT
위험이 있는 수
ARM=조사자 선택, STK11=MUT 16 5 2 1 0 0
ARM=조사자 선택, STK11=WT 138 68 31 18 3 0
ARM=니볼루맙 3 mg/kg, STK11=MUT 10 2 0 0 0 0
ARM=니볼루맙 3 mg/kg, STK11=WT 148 64 32 19 4 0
0 5 10 15 20 25
시간

도 12B

도면13

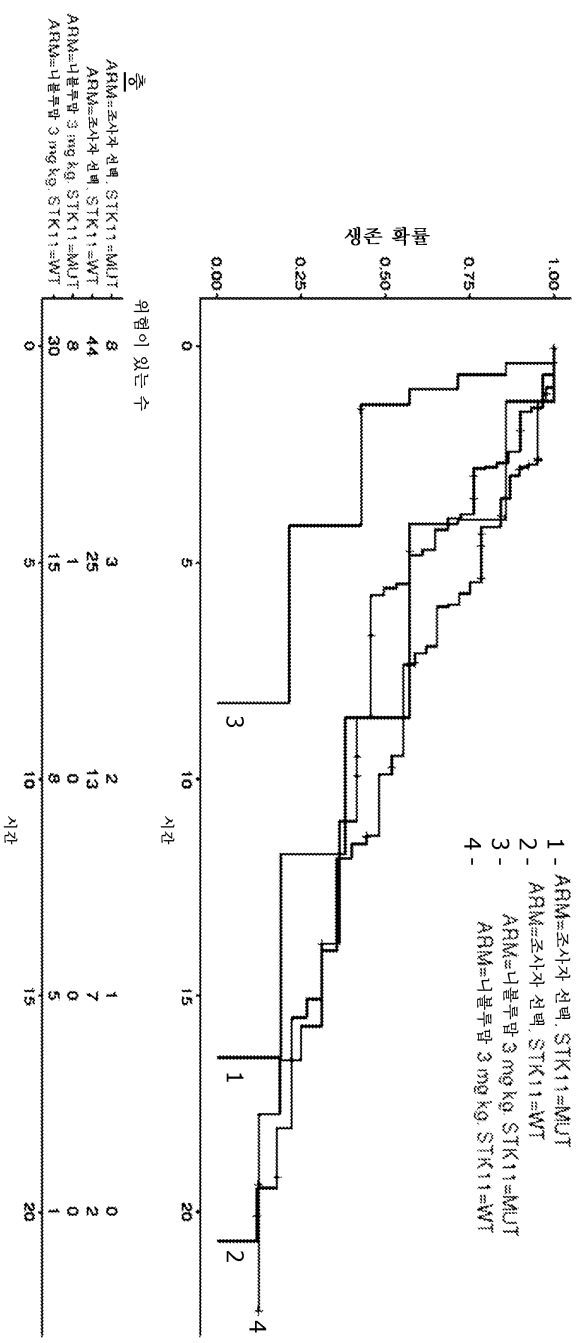

생존 확률
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
5
10
15
20
시간
1 - ARM=조사자 선택, STK11=MUT
2 - ARM=조사자 선택, STK11=WT
3 - ARM=니볼루맙 3 mg/kg, STK11=MUT
4 - ARM=니볼루맙 3 mg/kg, STK11=WT
1
2
3
4
위험이 있는 수
ARM=조사자 선택, STK11=MUT 8 3 2 1 0
ARM=조사자 선택, STK11=WT 46 28 14 7 2
ARM=니볼루맙 3 mg/kg, STK11=MUT 10 1 0 0 0
ARM=니볼루맙 3 mg/kg, STK11=WT 32 17 9 5 1
0
5
10
15
20
시간

도면14i


1 - ARM=조사자 선택, STK11=MUT
2 - ARM=조사자 선택, STK11=WT
3 - ARM=니볼루맙 3 mg kg, STK11=MUT
4 - ARM=니볼루맙 3 mg kg, STK11=WT
생존 확률
0.00
0.25
0.50
0.75
1.00
0
5
10
15
20
25
시간
층
ARM=조사자 선택, STK11=MUT
ARM=조사자 선택, STK11=WT
ARM=니볼루맙 3 mg kg, STK11=MUT
ARM=니볼루맙 3 mg kg, STK11=WT
위험이 있는 수
19 6 3 1 0 0
100 55 28 17 2 0
17 5 1 1 2 0
107 44 24 15 1 0
0 5 10 15 20 25
시간

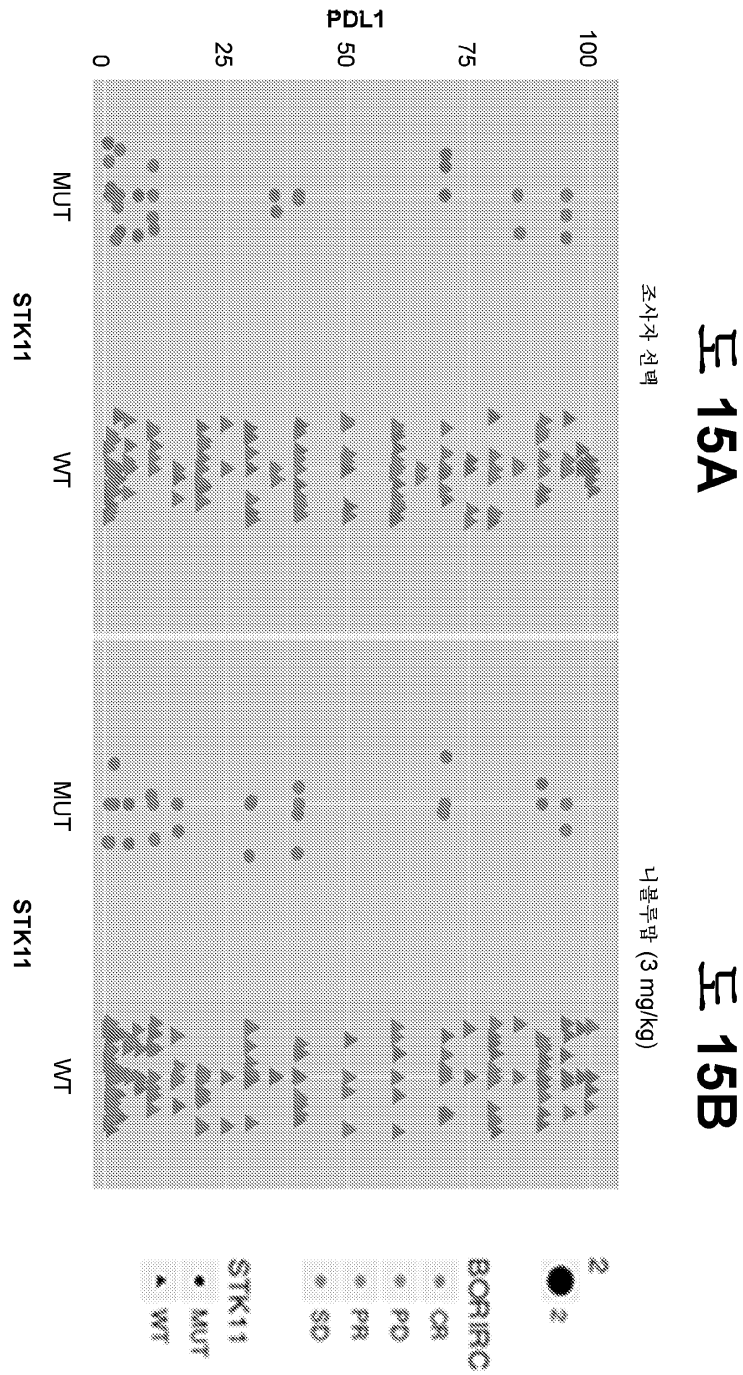
도 14A

도면14ii

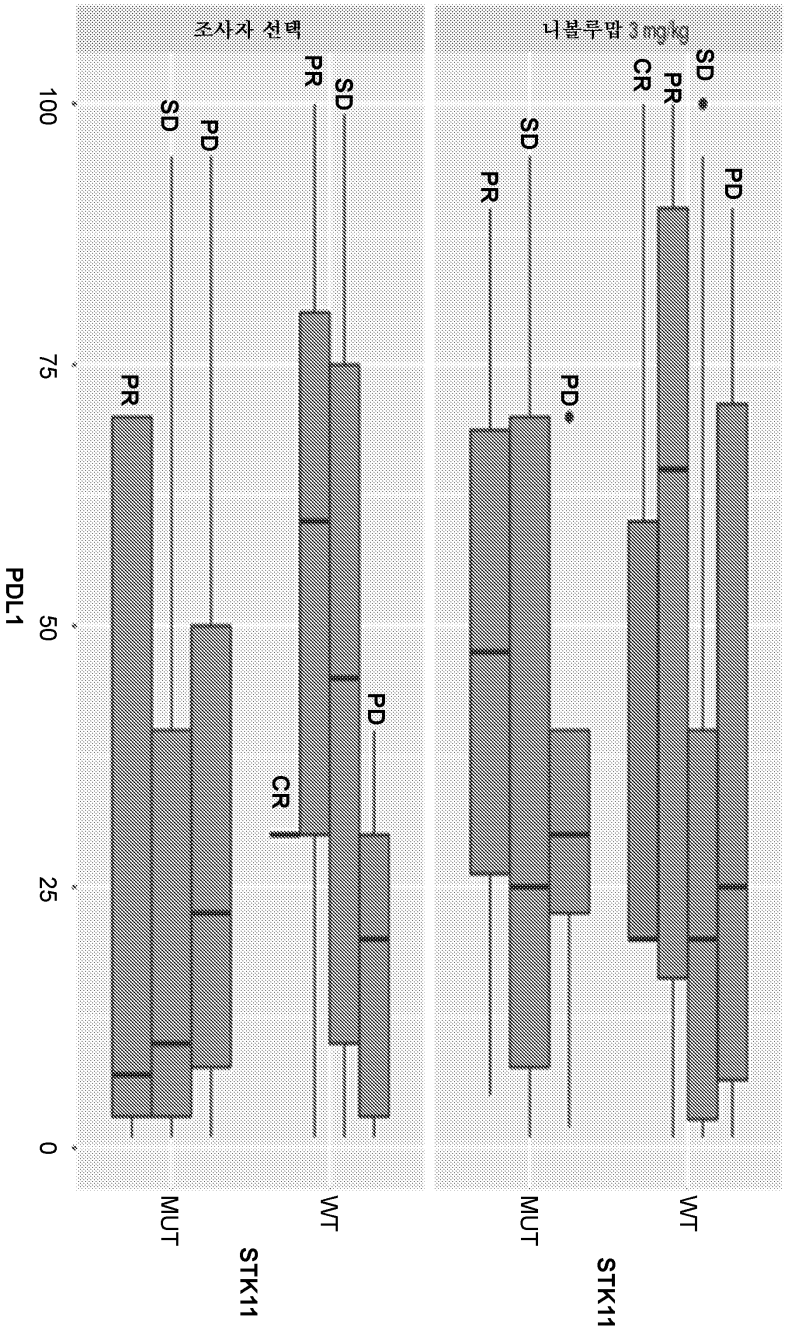

생존 확률
0.00
0.25
0.50
0.75
1.00
0
5
10
15
20
시간
1 - ARM=조사자 선택, STK11=MUT
2 - ARM=조사자 선택, STK11=WT
3 - ARM=니볼루맙 3 mg kg, STK11=MUT
4 - ARM=니볼루맙 3 mg kg, STK11=WT
층
ARM=조사자 선택, STK11=MUT
ARM=조사자 선택, STK11=WT
ARM=니볼루맙 3 mg kg, STK11=MUT
ARM=니볼루맙 3 mg kg, STK11=WT
위험이 있는 수
0 8 3 2 1 0
5 44 25 13 7 2
10 8 1 0 0 0
15 30 15 8 5 1
20

도 14B

도면15i

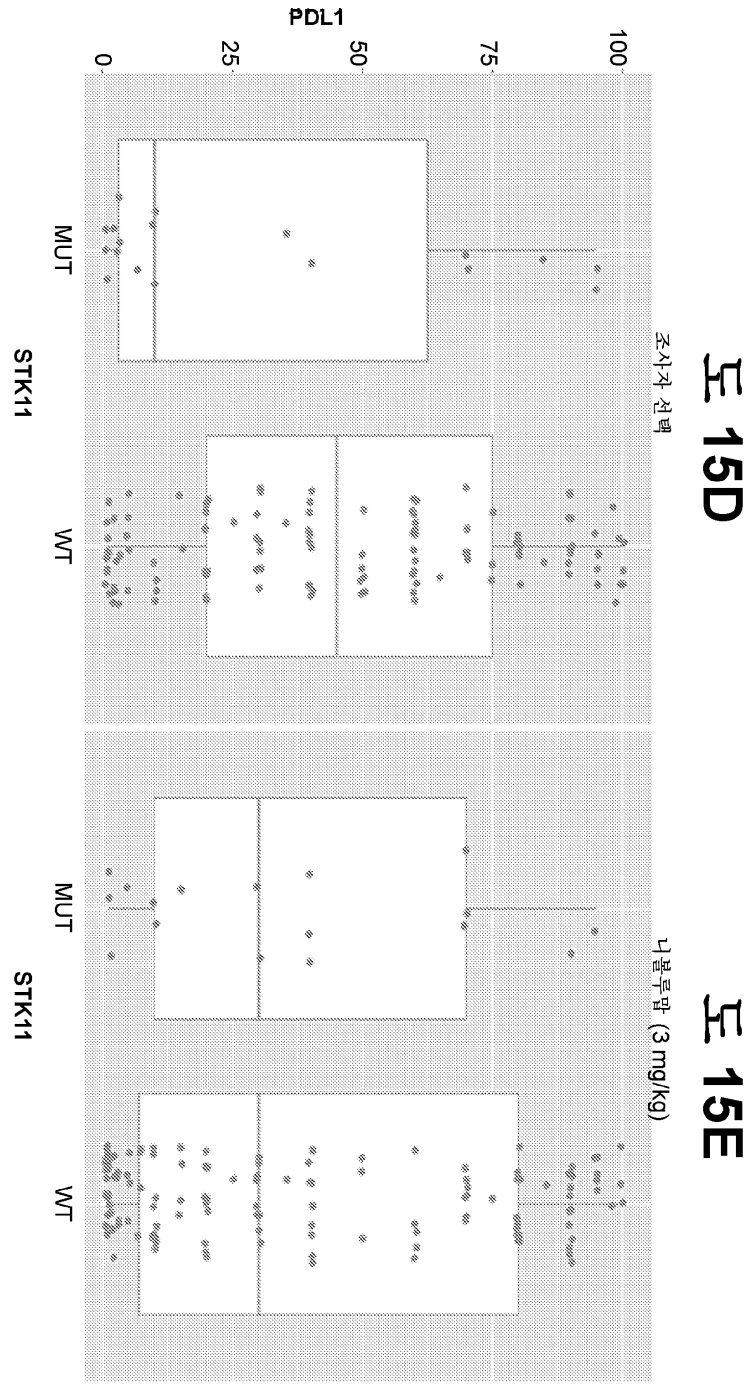

도 15A
조사자 선택
도 15B
니볼루맙 (3 mg/kg)
PDL1
0
25
50
75
100
STK11
MUT
WT
BORIC
CR
PD
PR
SD
STK11
MUT
WT

도면15ii



도 15C

도면15iii

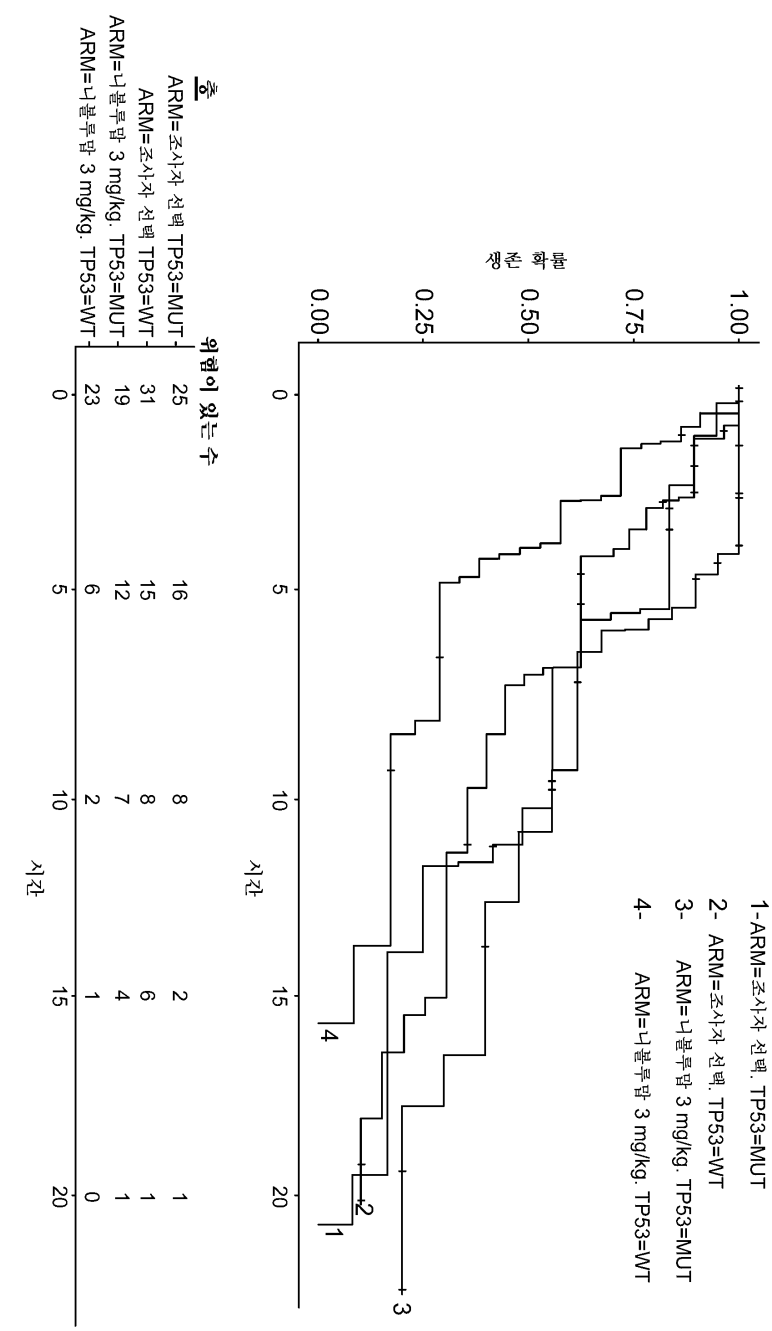

도 15D
PDL1
0
25
50
75
100
조사자 선택
STK11
MUT
WT
도 15E
니볼루맙 (3 mg/kg)
STK11
MUT
WT

도면15iv

도 15F

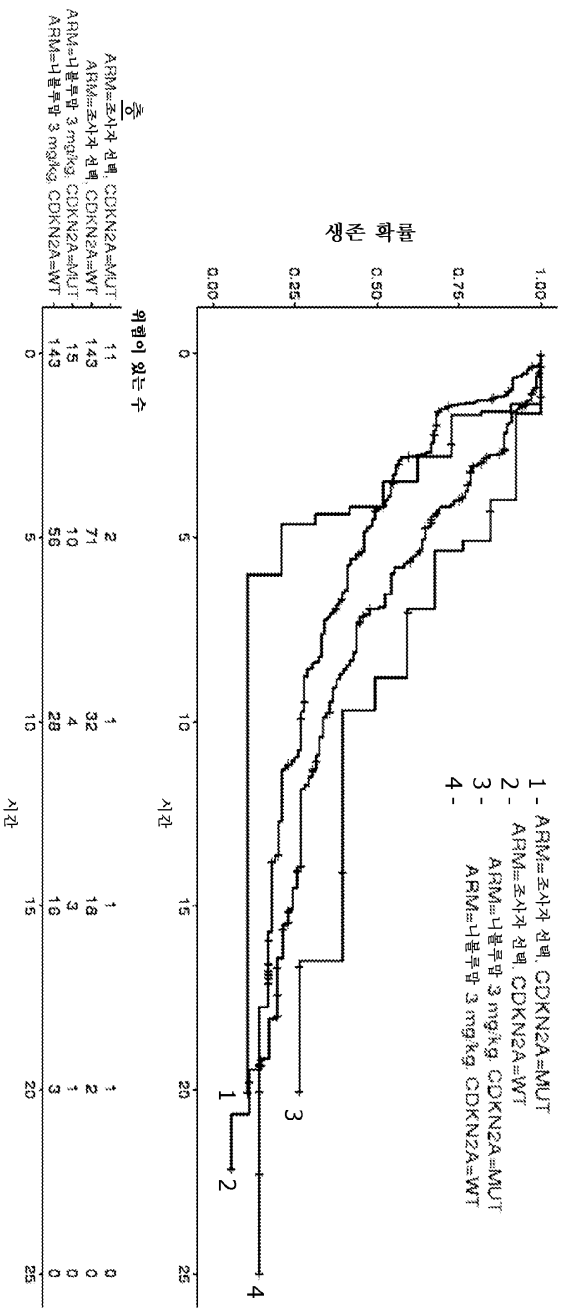
HGVSp_Short	ACTARM	STRAT17C	BORINV	PFSIRC1	PFSIRC1.CNSR	PDL1	TUMLOC
p.Q37*	너볼루맙 3 mg/kg	비-편평	NE	0.032854	1	40	전이
p.Q214*	너볼루맙 3 mg/kg	비-편평	NE	1.347023	0	1	원발성
p.E57Kfs*7	너볼루맙 3 mg/kg	비-편평	PD	2.102669	0	95	원발성
p.G171Afs*116	너볼루맙 3 mg/kg	편평	PD	1.182752	1	70	전이
p.R400fs*119	너볼루맙 3 mg/kg	비-편평	PD	0.657084	0	70	원발성
p.E70*	너볼루맙 3 mg/kg	비-편평	PD	1.445585	1	40	원발성
p.K84*	너볼루맙 3 mg/kg	비-편평	PD	0.394251	0	40	전이
p.R310P	너볼루맙 3 mg/kg	편평	PD	1.215606	0	30	전이
p.D194Y	너볼루맙 3 mg/kg	비-편평	PD	0.985626	0	15	원발성
p.A153D	너볼루맙 3 mg/kg	비-편평	PD	2.792608	0	10	전이
p.G196V	너볼루맙 3 mg/kg	비-편평	PD	1.215606	1	10	원발성
p.P179L	너볼루맙 3 mg/kg	비-편평	PD	7.063655	0	2	원발성
p.D194Y	너볼루맙 3 mg/kg	비-편평	PR	8.246407	0	90	전이
p.Q382E	너볼루맙 3 mg/kg	비-편평	PR	4.13963	0	70	
p.G276V	너볼루맙 3 mg/kg	비-편평	PR	24.9692	1	5	원발성
p.P281Rfs*6	너볼루맙 3 mg/kg	비-편평	PR	6.997947	0	1	원발성
p.G196V	너볼루맙 3 mg/kg	비-편평	SD	1.182752	0	40	원발성
p.X288_스플라이스	너볼루맙 3 mg/kg	비-편평	SD	1.314168	0	30	전이
p.X199_스플라이스	너볼루맙 3 mg/kg	비-편평	SD	6.833676	0	1	전이

도면16i


1-ARM=조사자 선택, TP53=MUT
2- ARM=조사자 선택, TP53=WT
3- ARM=니볼루맙 3 mg/kg, TP53=MUT
4- ARM=니볼루맙 3 mg/kg, TP53=WT
생존 확률
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
5
10
15
20
시간
위험이 있는 수
층
ARM=조사자 선택 TP53=MUT 25 16 8 2 1
ARM=조사자 선택 TP53=WT 31 15 8 6 1
ARM=니볼루맙 3 mg/kg, TP53=MUT 19 12 7 4 1
ARM=니볼루맙 3 mg/kg, TP53=WT 23 6 2 1 0
0
5
10
15
20
시간

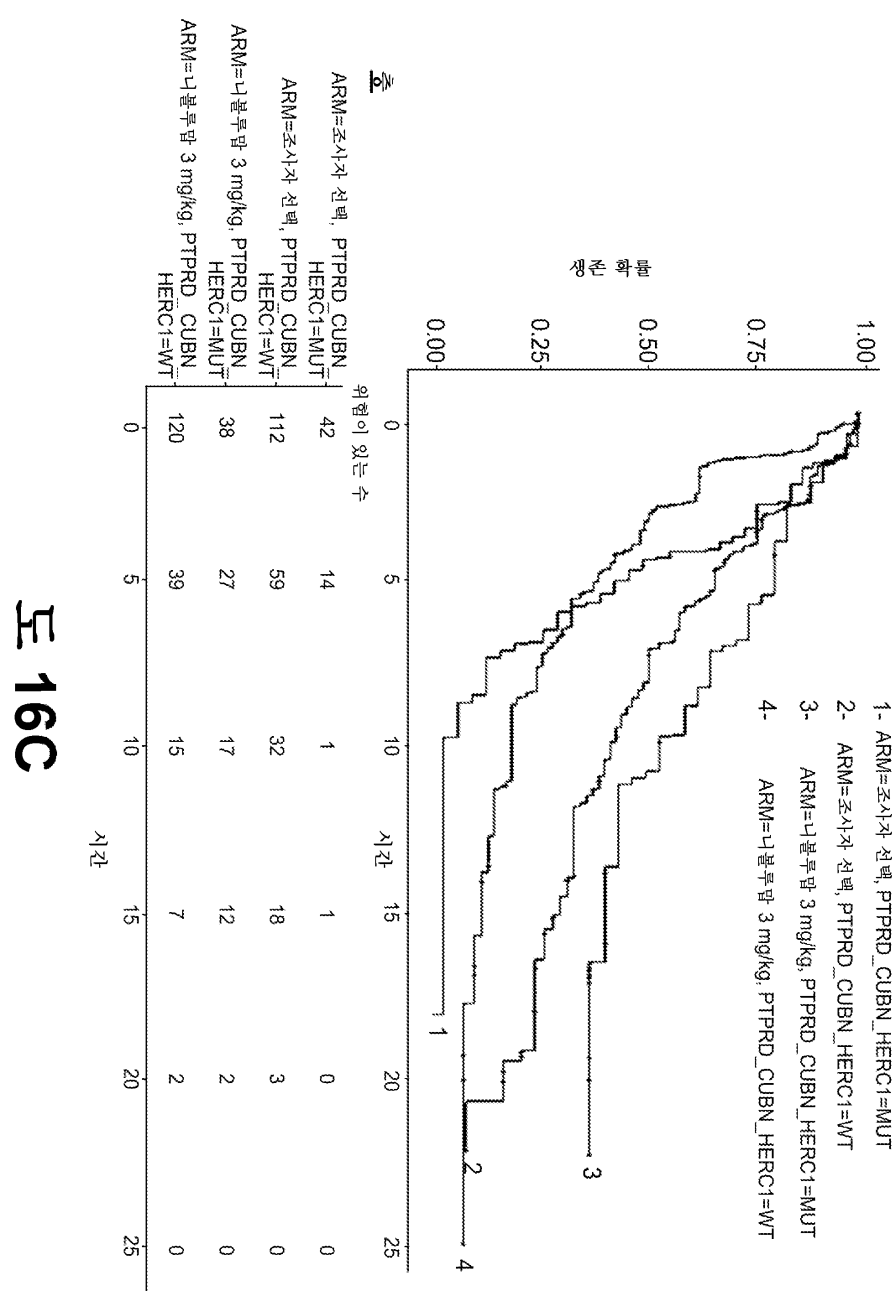
도 16A

도면16ii


생존 확률
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
5
10
15
20
25
시간
1 - ARM=조사자 선택, CDKN2A=MUT
2 - ARM=조사자 선택, CDKN2A=WT
3 - ARM=니볼루맙 3 mg/kg, CDKN2A=MUT
4 - ARM=니볼루맙 3 mg/kg, CDKN2A=WT
층
위험이 있는 수
ARM=조사자 선택, CDKN2A=MUT 11 2 1 1 1 0
ARM=조사자 선택, CDKN2A=WT 143 71 32 18 2 0
ARM=니볼루맙 3 mg/kg, CDKN2A=MUT 15 10 4 3 1 0
ARM=니볼루맙 3 mg/kg, CDKN2A=WT 143 56 28 16 3 0
0 5 10 15 20 25
시간

도 16B

도면16iii



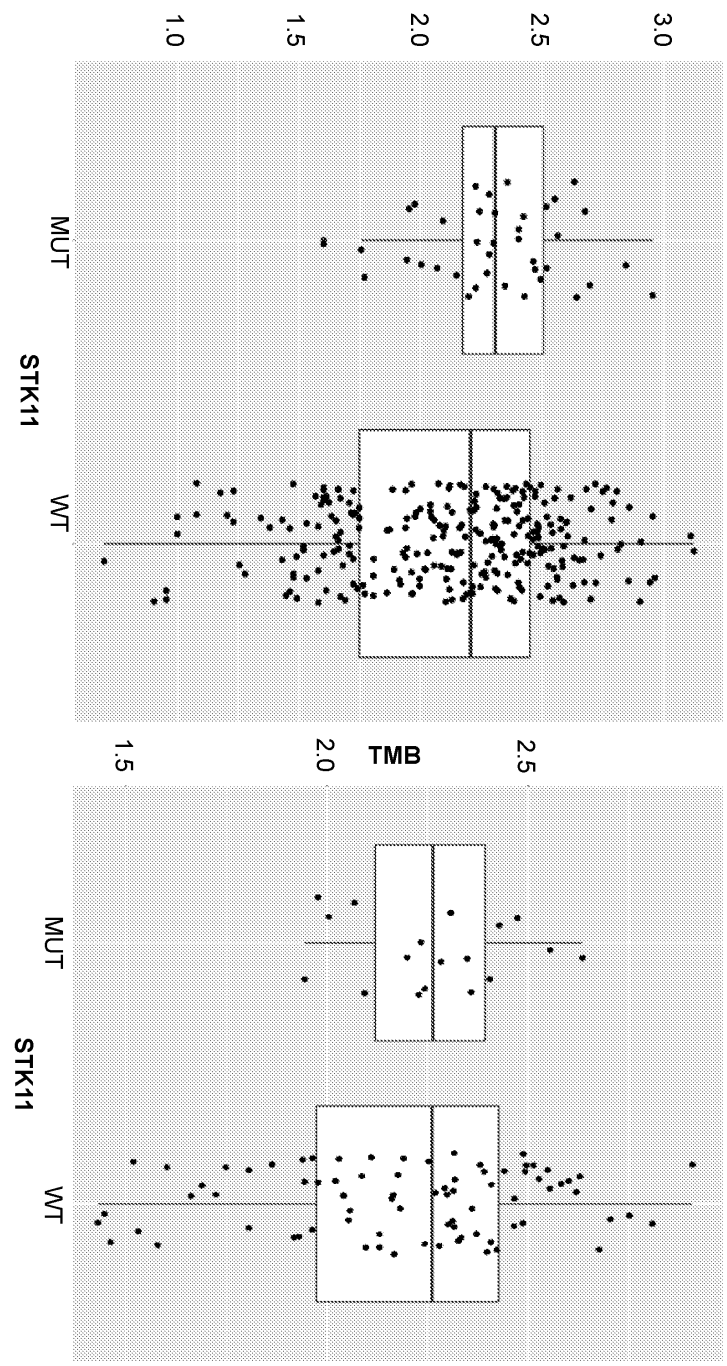
도 16C

도면16iv

췌장 변형
범-췌암 (TCGA, Nat Genet 2016)
모든 종양(1144개 샘플)/ 3개 유전자
유전자 세트 / 경로는 질의된 샘플 중 326개 (28.5%)에서 변경됨
온코프린트
암 유형 요약
상호 배제
플롯
돌연변이
풍부화
생존
네트워크
CN 세그먼트
다운로드
북마크
사례 세트: 모든 종양 (1144명의 환자 / 1144개의 샘플)
1144개의 서열분석된 사례/환자 (중 1144) 중 326개 (28%)에서 변경됨
HERC1 7%
CUBN 14%
PTPRD 12%
유전자 변경
딥단절단 돌연변이 (추정 드라이버)
미스센스 돌연변이 (추정 드라이버)
딥단절단 돌연변이 (추정 패신저)
미스센스 돌연변이 (추정 패신저)
인프레임 돌연변이 (추정 패신저)

도 16D

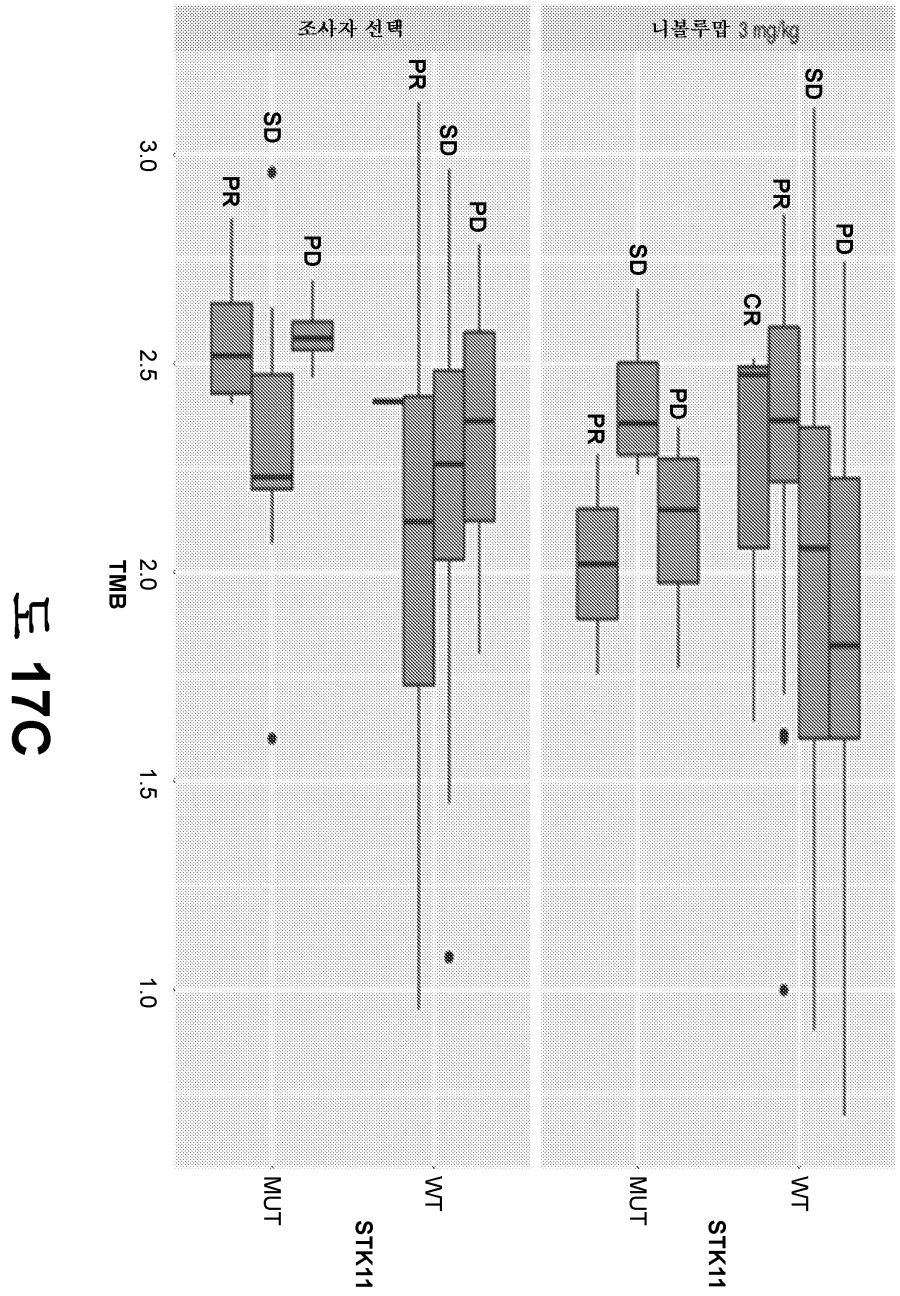
도면17i



도 17A

도 17B

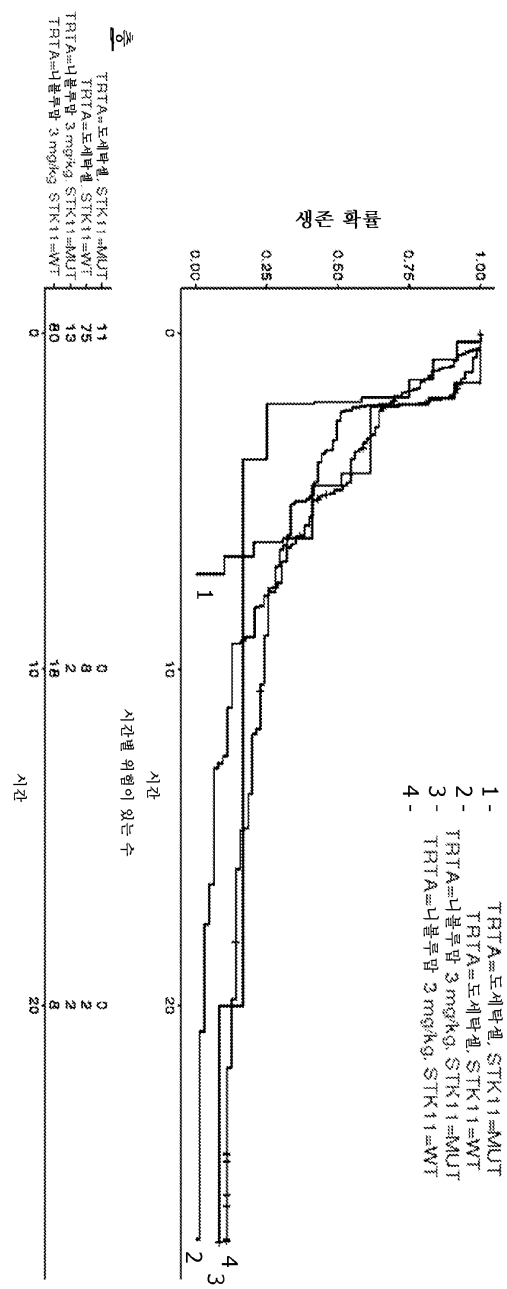
도면17ii



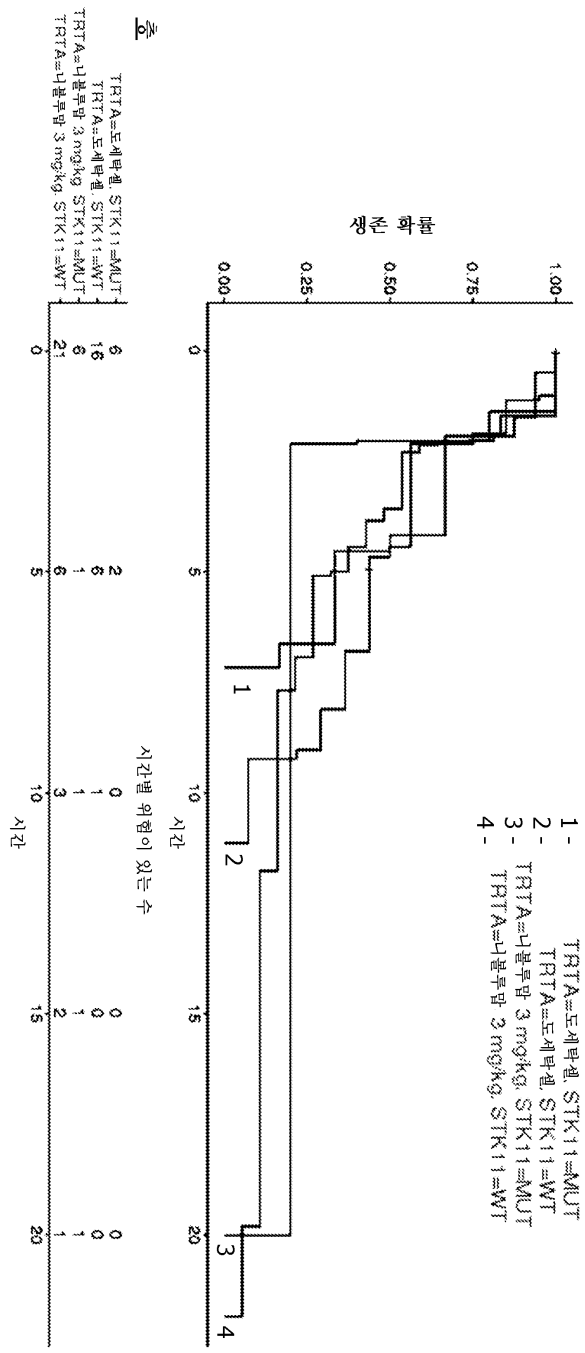
도 17C

도면18i

도 18A

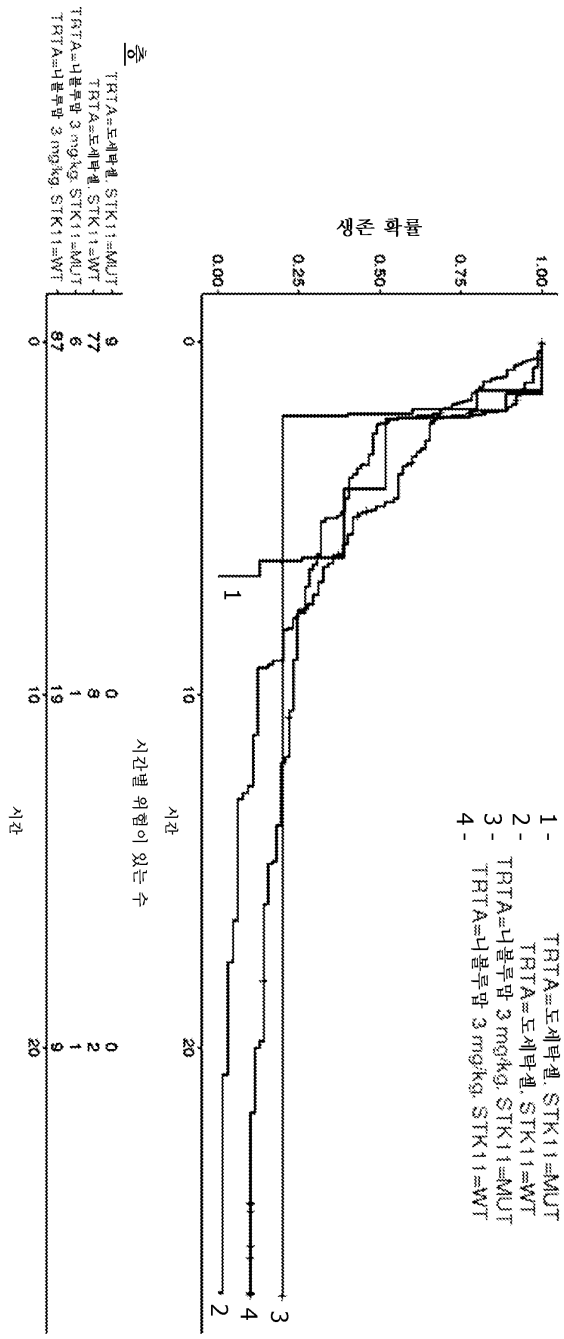

생존 확률
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
10
20
시간
1 - TRTA=도세탁셀, STK11=MUT
2 - TRTA=도세탁셀, STK11=WT
3 - TRTA=니볼루맙 3 mg/kg, STK11=MUT
4 - TRTA=니볼루맙 3 mg/kg, STK11=WT
시간별 위험이 있는 수
TRTA=도세탁셀, STK11=MUT 11 0 0
TRTA=도세탁셀, STK11=WT 75 8 2
TRTA=니볼루맙 3 mg/kg STK11=MUT 13 2 2
TRTA=니볼루맙 3 mg/kg STK11=WT 80 18 8
0
10
20
시간

도면18ii


생존 확률
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
5
10
15
20
시간
1 - TRTA=도세탁셀, STK11=MUT
2 - TRTA=도세탁셀, STK11=WT
3 - TRTA=니볼루맙 3 mg/kg, STK11=MUT
4 - TRTA=니볼루맙 3 mg/kg, STK11=WT
1
2
3
4
수
시간별 위험이 있는 수
TRTA=도세탁셀, STK11=MUT 6 2 0 0 0
TRTA=도세탁셀, STK11=WT 16 6 1 1 0 0 0
TRTA=니볼루맙 3 mg/kg, STK11=MUT 6 1 1 1 1 1
TRTA=니볼루맙 3 mg/kg, STK11=WT 21 6 3 2 1
0 5 10 15 20
시간

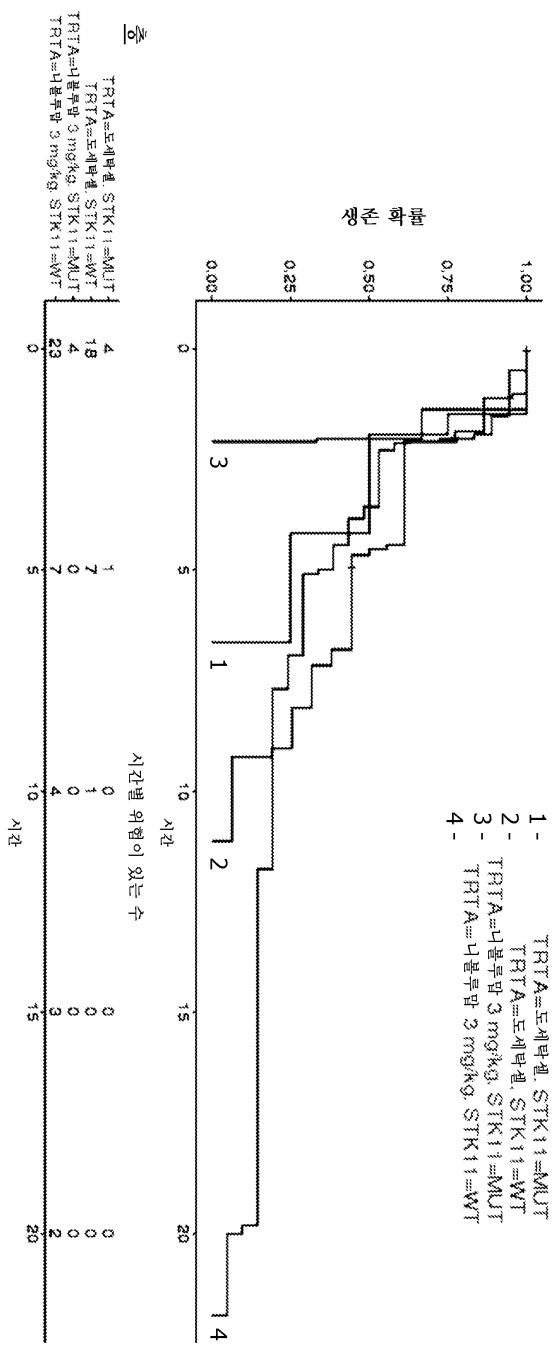
도 18B

도면18iii



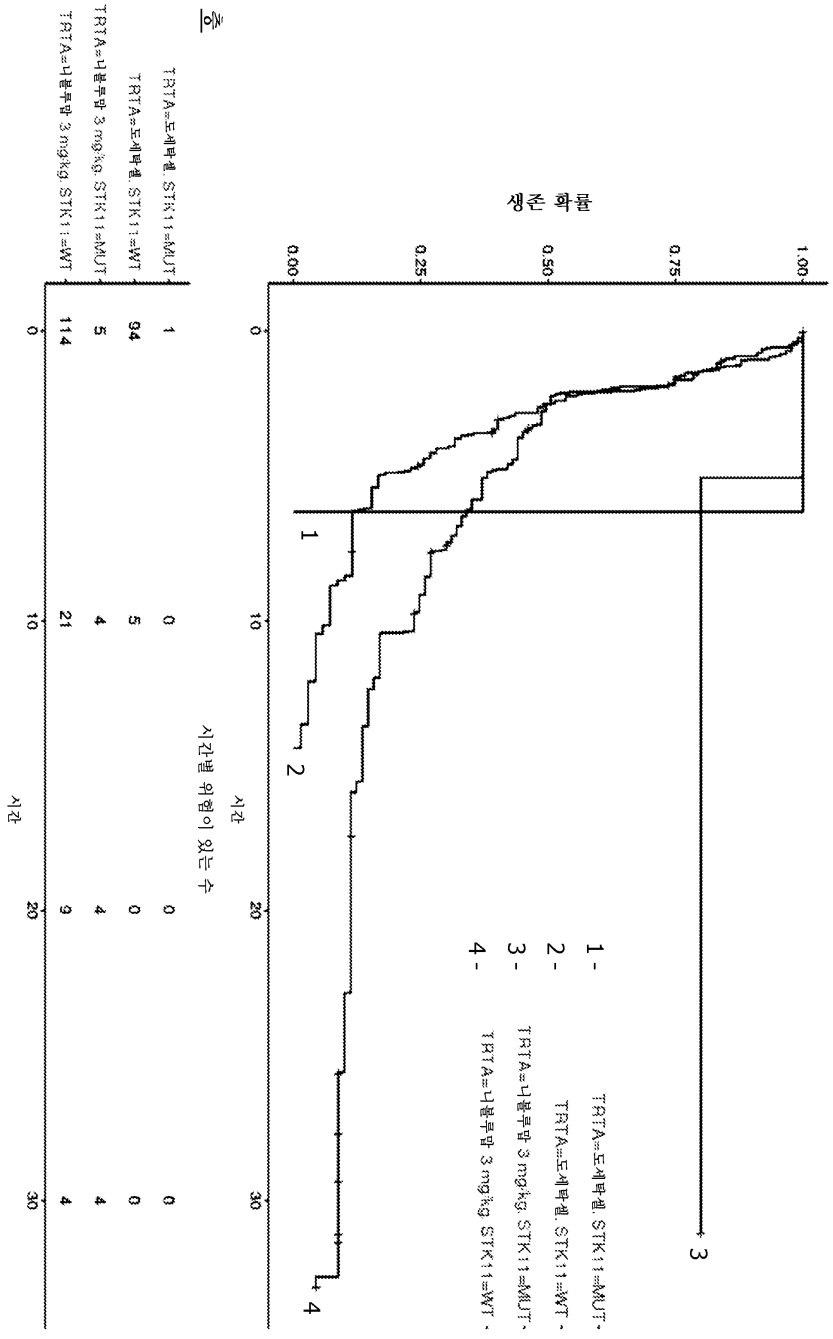
도 18C

도면18iv


생존 확률
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
5
10
15
20
시간
1 - TRTA=도세탁셀, STK11=MUT
2 - TRTA=도세탁셀, STK11=WT
3 - TRTA=니볼루맙 3 mg/kg, STK11=MUT
4 - TRTA=니볼루맙 3 mg/kg, STK11=WT
시간별 위험이 있는 수
시간
0 5 10 15 20
TRTA=도세탁셀, STK11=MUT 4 1 0 0 0
TRTA=도세탁셀, STK11=WT 18 7 1 0 0
TRTA=니볼루맙 3 mg/kg, STK11=MUT 4 0 0 0 0
TRTA=니볼루맙 3 mg/kg, STK11=WT 23 7 4 3 2

도 18D

도면19


생존 확률
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
10
20
30
시간
1 - TRTA=도세부렙 STK11=MUT
2 - TRTA=도세부렙 STK11=WT
3 - TRTA=니볼루맙 3 mg/kg STK11=MUT
4 - TRTA=니볼루맙 3 mg/kg STK11=WT
1
2
3
4
시간별 위험이 있는 수
시간
TRTA=도세부렙 STK11=MUT 1 0 0 0
TRTA=도세부렙 STK11=WT 94 5 0 0
TRTA=니볼루맙 3 mg/kg STK11=MUT 5 4 4 4
TRTA=니볼루맙 3 mg/kg STK11=WT 114 21 9 4