República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020005602-2 A2

(22) Data do Depósito: 25/09/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 13/10/2020

(54) Título: CARGA DE MUTAÇÃO DE TUMOR

(51) Int. Cl.: A61K 39/395; C07K 16/28; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 06/10/2017 US 62/569,053; 25/09/2017 US 62/562,977.

(71) Depositante(es): MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER.

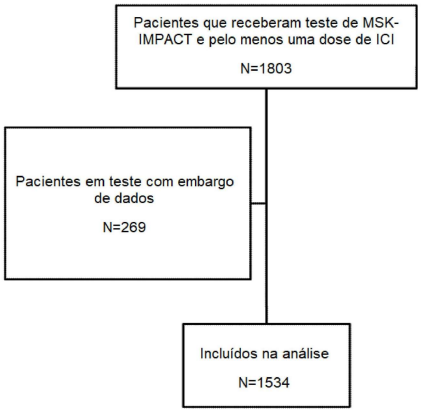
(72) Inventor(es): TIMOTHY A. CHAN; DIEGO PUENTE CHOWELL; ROBERT M. SAMSTEIN; LUC MORRIS.

(86) Pedido PCT: PCT US2018052663 de 25/09/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/060894 de 28/03/2019

(85) Data da Fase Nacional: 20/03/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se à constatação de que a propensão de uma resposta favorável à imunoterapia de câncer para uma ampla faixa de cânceres diferentes pode ser prevista através da definição de um limiar de carga de mutação de tumor para o tumor (e/ou a imunoterapia relevante).



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"CARGA DE MUTAÇÃO DE TUMOR".**

FUNDAMENTOS

[001] A imunoterapia de câncer envolve o ataque a células cancerosas pelo sistema imunológico de um paciente. A regulação e ativação de linfócitos T dependem da sinalização pelo receptor de células T e também receptores de cossinalização que entregam sinais positivos e negativos para ativação. As respostas imunológicas pelas células T são controladas por um balanço de sinais coestimulatórios e inibitórios, chamados pontos de verificação. É previsto que o gasto mundial com câncer excederá 150 bilhões de dólares em 2020, em parte significativa devido ao desenvolvimento de fármaco para imunoterapia.

SUMÁRIO

[002] Recentemente, os moduladores de ponto de verificação imunológico revolucionaram o tratamento para pacientes com tumores sólidos em estágio avançado. Estes agentes incluem anticorpos que atuam como um bloqueio de CTLA-4 ou um bloqueio de PD-1/PD-L1, que podem modular sinais de imunorregulação.[1]

[003] A presente descrição reconhece a fonte de um problema que pode surgir em relação a regimes de imunoterapia. Em particular, foi observado que um benefício durável é frequentemente atingido em apenas um subconjunto de pacientes.

[004] Um trabalho recente constatou que a probabilidade de uma resposta favorável à imunoterapia de câncer pode ser frequentemente prevista.[2] Consultar o Pedido de Patente Internacional WO2016/081947 por Chan *et al* do Memorial Sloan Kettering Cancer Center, incorporado ao presente documento a título de referência. Em particular, foi demonstrado que, para certos cânceres, a carga de mutação de tumor pode se correlacionar com a responsividade provável a uma terapia particular (por exemplo, à imunoterapia e em particular à terapia com modulador

de ponto de verificação imunológico) e também que certas células cancerosas podem abrigar mutações somáticas que resultam em neoepítopos que são reconhecíveis pelo sistema imunológico de um paciente como não próprios e que a presença e/ou identidade de tais neoepítopos podem se correlacionar com a responsividade a uma terapia particular. Além disso, a capacidade de apresentar neoepítopos ao sistema imunológico, particularmente através de moléculas de HLA diversas, pode se correlacionar com a responsividade a uma terapia particular. Certas características e/ou “assinaturas” de mutação que podem ser detectadas para prever a responsividade à imunoterapia foram definidas, incluindo especificamente para câncer de pulmão (por exemplo, carcinoma de células pequenas e células não pequenas) e melanoma.

[005] A presente invenção abrange uma constatação de que a propensão de uma resposta favorável à imunoterapia de câncer para uma ampla faixa de cânceres diferentes pode ser prevista através da definição de um limiar de carga de mutação de tumor para o tumor (e/ou a imunoterapia relevante); em algumas modalidades, a presente descrição define tais limites e/ou fornece tecnologias que atingem tal definição.

[006] Além disso, em algumas modalidades, a presente invenção estabelece que a probabilidade de responsividade durável à imunoterapia de câncer (e/ou a um agente e/ou regime de imunoterapia específico) pode ser prevista para tumores que já foram tratados com imunoterapia anterior. Em particular, a presente descrição demonstra que a carga de mutação de limites tumorais pode ser definida para tumores que já receberam imunoterapia anterior e que prevê a responsividade provável à imunoterapia continuada (e/ou adicional, estendida ou modificada).

[007] A presente invenção abrange uma constatação de que a probabilidade de uma resposta favorável à imunoterapia de câncer para

uma ampla gama de cânceres diferentes pode ser prevista através de heterozigosidade de HLA. Em algumas modalidades, a heterozigosidade de HLA sozinha é suficiente para determinar a probabilidade de uma resposta favorável à imunoterapia de câncer. Em algumas modalidades, a heterozigosidade de HLA e a carga de mutação de tumor podem ser usadas em combinação para determinar a probabilidade de uma resposta favorável à imunoterapia de câncer.

[008] Entre outras coisas, em algumas modalidades, a presente descrição fornece tecnologias para definir os limites de carga de mutação de tumor (e/ou outras características – por exemplo, natureza, nível e/ou frequência de mutações de neoantígenos) que preveem a responsividade e/ou durabilidade em andamento de resposta à imunoterapia de câncer. Em algumas modalidades, a presente descrição define tais limites. Além disso, em algumas modalidades, a presente descrição fornece tecnologias para tratar tumores que foram expostos à imunoterapia de câncer, por exemplo, administrando-se (por exemplo, continuando, suplementando e/ou iniciando uma nova) imunoterapia de câncer àqueles tumores que exibem uma característica de carga de mutação (isto é, a carga de mutação de tumor acima de um limite definido e/ou natureza, nível e/ou frequência de neoantígeno), conforme descrito no presente documento. Em muitas modalidades, os tumores que exibem uma carga de mutação de tumor acima de um limite que que foi correlacionado a uma probabilidade estatisticamente significativa de responder à imunoterapia são tratados com tal imunoterapia; em algumas modalidades, os tumores foram anteriormente expostos à imunoterapia (igual ou diferente).

[009] Em algumas modalidades, a presente descrição fornece tecnologias para tratar tumores em indivíduos com um genótipo de HLA de classe I particular ou heterozigosidade de HLA de classe I. Adicional-

mente, em algumas modalidades, a presente descrição fornece tecnologias para tratar tumores que foram expostos à imunoterapia de câncer, por exemplo, administrando-se (por exemplo, continuando, suplementando e/ou iniciando uma nova) imunoterapia de câncer àqueles tumores que exibem uma característica de carga de mutação (isto é, a carga de mutação de tumor acima de um limite definido e/ou natureza, nível e/ou frequência de neoantígeno), conforme descrito no presente documento e estão em um indivíduo com um genótipo de HLA de classe I particular ou heterozigosidade de HLA de classe I.

[010] Em algumas modalidades, uma característica de carga de mutação de tumor pode compreender (por exemplo, adicionalmente ou como uma alternativa à carga de mutação de tumor) natureza (por exemplo, identidade ou tipo), nível e/ou frequência de neoepítopos que são reconhecíveis pelo sistema imunológico de um paciente como próprio. A presente descrição define certas características de células tumorais particulares (por exemplo, células que foram anteriormente tratadas com imunoterapia de câncer) que podem ser detectadas para prever a responsividade (por exemplo, responsividade continuada e/ou durabilidade de responsividade) à imunoterapia e particularmente à terapia com moduladores de ponto de verificação imunológico. Entre outras coisas, a presente descrição fornece ferramentas e tecnologias que podem ser aplicadas na prática para definir, caracterizar e/ou detectar uma ou mais características de carga de mutação de tumor (por exemplo, limites de carga de mutação de tumor, identidade de neoepítopo, tipo, nível e/ou frequência, etc).

[011] Em algumas modalidades, a heterozigosidade de HLA de classe I pode compreender a heterozigosidade em um único locus de HLA de classe I, dois loci de HLA de classe I ou três loci de HLA de classe I. Em algumas modalidades, heterozigosidade máxima é a heterozigosidade em três loci de HLA de classe I (isto é, A, B e C).

[012] Entre outras coisas, a presente descrição demonstra que uma carga de mutação de tumor relevante pode ser determinada e/ou detectada usando tecnologias de painel de gene alvejadas (por exemplo, avaliada com sequenciamento da próxima geração) e não exige necessariamente sequenciamento de exoma inteiro. A presente descrição reconhece a fonte de um problema com certas tecnologias anteriores para avaliar a carga de mutação de tumor até o ponto em que se baseavam em e/ou exigiram sequenciamento de exoma inteiro, que não é tipicamente realizado amplamente como parte de cuidado clínico de rotina.

[013] Em algumas modalidades da presente invenção, a carga de mutação de tumor é ou foi determinada e/ou detectada com o uso de um painel de sequência alvejado. Em algumas modalidades, a carga de mutação de tumor é medida com o uso de sequenciamento da próxima geração. Em algumas modalidades, a carga de mutação de tumor é medida usando um ensaio Profiling of Actionable Cancer Targets (MSK-IMPACT).[8,17]

[014] Em algumas modalidades, a etapa de determinação compreende detectar pelo menos uma característica de mutação por sequenciamento de ácido nucleico. Em algumas modalidades, o sequenciamento de ácido nucleico é ou compreende sequenciamento de exoma inteiro. Em algumas modalidades, o sequenciamento de ácido nucleico não envolve sequenciamento de exoma inteiro. Em algumas modalidades, o sequenciamento de ácido nucleico é ou compreende sequenciamento da próxima geração.

[015] Em algumas modalidades, a presente descrição refere-se à administração de imunoterapia a um indivíduo. Em algumas modalidades, a administração compreende as etapas de detectar uma característica de carga de mutação de tumor (por exemplo, um nível de carga

de mutação de tumor em relação a um limite) em uma amostra de câncer de um indivíduo; e identificar o indivíduo como um candidato ao tratamento (por exemplo, tratamento continuado e/ou estendido ou modificado) com uma imunoterapia. Em algumas modalidades, um limite de carga de mutação de tumor é usado para determinar se um indivíduo é um candidato para tratamento (por exemplo, tratamento continuado e/ou tratamento estendido ou modificado) com uma imunoterapia. Em algumas modalidades, a invenção fornece métodos para detectar uma baixa carga de mutação de tumor ou uma carga de mutação de tumor abaixo do limite de carga de mutação de tumor definido, em uma amostra de câncer de um indivíduo; e identificar o indivíduo como um candidato ruim para o tratamento (por exemplo, tratamento continuado e/ou tratamento estendido ou modificado) com um modulador de ponto de verificação imunológico. Em algumas modalidades, a etapa de detecção compreende sequenciar um ou mais exomas da amostra de câncer. Em algumas modalidades, a etapa de detecção não envolve sequenciar um ou mais exomas.

[016] Em algumas modalidades, a presente descrição refere-se à administração de imunoterapia a um indivíduo. Em algumas modalidades, tal imunoterapia é ou compreende terapia de modulação de ponto de verificação imunológico. Em algumas modalidades, a imunoterapia envolve a administração de um ou mais agentes imunomoduladores; em algumas modalidades, um agente imunomodulador é ou compreende um modulador de ponto de verificação imunológico. Em algumas modalidades, um modulador de ponto de verificação imunológico é um agente (por exemplo, um agente de anticorpo) que tem como alvo (isto é, interage especificamente com) um alvo de ponto de verificação imunológico. Em algumas modalidades, um alvo de ponto de verificação imunológico é ou compreende um ou mais dentre CTLA-4, PD-1, PD-L1, GITR, OX40, LAG-3, KIR, TIM-3, CD28, CD40 e CD137; em algumas

modalidades, a terapia com modulador de ponto de verificação imunológico é ou compreende a administração de um agente de anticorpo que tem como alvo um ou mais tais alvos de ponto de verificação imunológico. Em algumas modalidades, o modulador de ponto de verificação imunológico interage com o antígeno de linfócito T citotóxico 4 (CTLA4) ou seus ligantes e/ou morte programada 1 (PD-1) ou seus ligantes. Em algumas modalidades, o agente de anticorpo é ou compreende um anticorpo monoclonal ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo. Em algumas modalidades, o anticorpo é selecionado a partir do grupo que compreende atezolizumab, avelumab, durvalumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab ou tremelimumab e combinações dos mesmos.

[017] Em algumas modalidades, um câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de bexiga, câncer ósseo, câncer de mama, câncer de sítio primário desconhecido, câncer esofagogástrico, câncer gastrointestinal, glioma, câncer de cabeça e pescoço, câncer hepatobiliar, melanoma, mesotelioma, linfoma não hodgkin, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de próstata, carcinoma de célula renal, câncer de pele (não melanoma), câncer de pulmão de células pequenas, sarcoma de tecido mole, câncer da tireoide e combinações dos mesmos.

[018] Em algumas modalidades, um câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de bexiga, câncer de mama, câncer esofagogástrico, glioma, câncer de cabeça e pescoço, melanoma, câncer de pulmão de célula não pequena, carcinoma de célula renal e combinações dos mesmos.

BREVE DESCRIÇÃO DO DESENHO

[019] As figuras a seguir são apresentadas para o propósito de ilustração apenas e não se destinam a ser limitantes.

[020] A Figura 1 mostra um diagrama de Padrão Consolidado para Relatório de Testes (CONSORT) que demonstra o fluxo de seleção de

pacientes para análise.

[021] A Figura 2 mostra o efeito da carga de mutação de tumor sobre a sobrevida global após a terapia com modulador de ponto de verificação imunológico. As curvas de Kaplan-Meier são mostradas para diversos pacientes com o número indicado de mutações (1 a 15, 16 a 25 ou mais de 25) identificado a partir de teste de MSK-IMPACT. A sobrevida global é determinada a partir da primeira dose da terapia com modulador de ponto de verificação imunológico. M, meses. P <0,05 para todas as comparações em pares.

[022] As Figuras 3A e 3B mostram a sobrevida global em relação ao limite de carga de mutação de tumor de pan câncer (A) com e (B) sem terapia com modulador de ponto de verificação imunológico (ICM). As curvas de Kaplan-Meier são mostradas para pacientes que foram tratados com ICM ou nunca tratados com ICM com o número indicado de mutações normalizadas identificadas em teste de MSK-IMPACT. A sobrevida global é determinada a partir da primeira dose de ICM ou primeira dose de qualquer quimioterapia.

[023] As Figuras 4A e 4B mostram o efeito da carga de mutação de tumor sobre a sobrevida global (A) após terapia com ICM por subtipo de câncer e classe de fármaco. Uma plotagem Forest é mostrada para todos os pacientes no coorte identificado (“Pan Câncer”) ou subtipos de câncer individuais. São indicados o número de pacientes e a razão de risco. As linhas horizontais representam o intervalo de confiança de 95%. O limite usado de carga de mutação de tumor normalizada a partir de MSK-IMPACT para esse subtipo particular para selecionar alta carga de mutação de tumor é mostrado, assim como o valor de p de log-rank para a comparação entre curvas de sobrevida de alta e baixa carga de mutação de tumor. Todos os tipos de câncer testados com um número de pacientes de N>35 são exibidos. (B) mostra o efeito de carga de mu-

tação de tumor sobre a sobrevida global por subtipo de câncer sem terapia com ICM. Uma plotagem Forest é mostrada para todos os pacientes no coorte de pacientes que recebem ICM (“Pan Câncer”) ou subtipos de câncer individuais. São indicados o número de pacientes e a razão de risco. As linhas horizontais representam o intervalo de confiança de 95%. Os limites usados são o corte ideal para esse subtipo particular no coorte de ICM. O valor de p de log-rank é indicado para comparação entre as curvas de sobrevida de alta e baixa carga de mutação de tumor. Todos os tipos de câncer testados com um número de pacientes de N>35 são exibidos. Em ambos os painéis A e B, o termo “corte” é usado para denotar um limite de carga de mutação de tumor determinado no presente documento.

[024] A Figura 5 mostra a seleção de valores de limite de carga de mutação de tumor usados para análise. (A) demonstra o uso de análise do qui-quadrado máximo para limite ideal com pontos de corte individuais de carga de mutação de tumor normalizada no eixo geométrico x e no valor de p. (B) demonstra razão de risco em cada ponto de corte.

[025] As Figuras 6A a 6H mostram o efeito de carga de mutação de tumor sobre a sobrevida global após terapia com ICM organizado por subtipo de câncer. A primeira coluna em painéis A a H demonstra a distribuição de frequência de carga de mutação de tumor em subconjuntos de carga de mutação de tumor. A segunda coluna nos painéis A a H demonstra as curvas de Kaplan-Meier para pacientes que foram tratados com terapia com ICM, com o número indicado de mutações normalizadas identificadas em teste de MSK-IMPACT. Cada painel representa um subtipo de câncer, com (A) câncer de bexiga, (B) câncer de mama, (C) câncer esofagogástrico, (D) glioma, (E) câncer de cabeça e pescoço, (F) melanoma, (G) câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) e (H) carcinoma de célula renal.

[026] A Figura 7 mostra uma plotagem em funil da razão de risco

para todos os subtipos de câncer. A plotagem em funil é do inverso do número de pacientes (eixo geométrico y) e razões de risco para carga de mutação de tumor normalizada (eixo geométrico x) como uma variável contínua para histologias particulares.

[027] As Figuras 8A a 8I mostram o Efeito de homozigosidade de HLA de classe I sobre a sobrevida em pacientes tratados com modulador de ponto de verificação imunológico. (A) Associação entre homozigosidade em pelo menos um locus de HLA de classe I e sobrevida global reduzida no coorte 1, composto por 369 pacientes com melanoma ou NSCLC tratado com terapia com ICM. (B) Associação entre homozigosidade em pelo menos um locus de HLA de classe I e sobrevida reduzida no coorte 2, composto por 1.166 pacientes que representam diferentes tipos de câncer tratados com terapia com ICM. (C) Associação entre homozigosidade em um ou mais loci de classe I loci e para loci individuais (HLA-A, HLA-B e HLA-C) com sobrevida global diminuída de todos os 1535 pacientes. São indicados o número de pacientes e a razão de risco (HR). As linhas horizontais representam o intervalo de confiança de 95%. O valor de P foi calculado usando o teste de Log-rank. Os pacientes foram divididos em: indivíduos que eram heterozigotos em todos os três loci de classe I; indivíduos homozigotos em um ou mais loci de classe I; indivíduos homozigotos no locus especificado, mas heterozigotos em ambos os outros dois loci; e indivíduos homozigotos no locus especificado e também em um dos outros dois loci, mas heterozigotos no outro. A homozigosidade em HLA-A e HLA-B e a homozigosidade em HLA-A e HLA-C eram raras nesses pacientes, o que limitou a interpretabilidade de análises envolvendo combinações de loci. (D) Sobrevida melhorada nos pacientes do coorte 1 com heterozigosidade em todos os loci de HLA de classe I e uma alta carga de mutação de tumor em comparação com pacientes que são homozigotos para pelo menos um locus de HLA de classe I e têm uma baixa carga de mutação de

tumor. A carga de mutação foi calculada a partir da contagem de mutação não sinônima total de sequenciamento de exoma inteiro. A alta carga de mutação é definida aqui como tumores com >113 mutações. (E) Sobrevida melhorada nos pacientes do coorte 2 com heterozigosidade em todos os loci de HLA de classe I e uma alta carga de mutação de tumor em comparação com pacientes que são homozigotos em pelo menos um locus de HLA de classe I e têm uma baixa carga de mutação de tumor. A carga de mutação foi calculada a partir da contagem de mutação não sinônima total de MSK-IMPACT. A alta carga de mutação é definida aqui como tumores com >16,72 mutações. (F e G) Plotagem em caixa que ilustra a distribuição de razões de risco resultante das análises de sobrevida usando uma faixa de cortes para estratificar pacientes com base em sua carga de mutação de tumor. Esta análise mostra que o efeito combinado de heterozigosidade de HLA de classe I em todos os loci e carga de mutação sobre a sobrevida melhorada foi maior em comparação com simplesmente considerar carga de mutação de tumor sozinha no coorte 1 (F) e no coorte 2 (G). Para esta análise, usa-se uma faixa de cortes através dos quartis de carga de mutação. Os valores de P foram calculados usando o teste de soma de Wilcoxon-rank. (H) A análise de sobrevida que mostra que LOH de HLA de classe I de linhagem germinativa heterozigota está associada à sobrevida global diminuída em pacientes tratados com imunoterapia de ICM. O número de pacientes que são de linhagem germinativa heterozigota em todos os loci de HLA de classe I e sem LOH é 199; o número de pacientes com linhagem germinativa heterozigota em todos os loci de HLA de classe I e com LOH é 32. (I) A análise de sobrevida que mostra o efeito de LOH de HLA de classe I de linhagem germinativa heterozigota é aumentado em tumores com baixa carga de mutação em comparação com tumores com alta carga de mutação e sem LOH. A alta carga de mutação é definida aqui como em (D). O número de pacientes que são de linhagem

germinativa heterozigota em cada locus de HLA de classe I, sem LOH, e com tumores contendo alta carga de mutação é 142; o número de pacientes com linhagem germinativa heterozigota em todos os loci de HLA de classe I, com LOH, e com tumores que têm baixa carga de mutação é 8.

[028] As Figuras 9A a 9J mostram a influência de supertipo B44 de HLA sobre a sobrevida e pacientes com melanoma avançado tratados com ICM. (A) Prevalência dos diferentes supertipos de HLA em pacientes com melanoma do coorte 1. (B) Prevalência dos diferentes supertipos de HLA nos pacientes com melanoma do coorte 2. (C e D) Análise de sobrevida que mostra a sobrevida global de pacientes com melanoma avançado tratados com terapia de ICM que possuem o supertipo B44 [B44 (+)] em comparação com pacientes sem o supertipo B44 [B44 (-)] do coorte 1 (C) e do coorte 2 (D). (E e F) Análise de sobrevida de pacientes com o supertipo B44 e alta carga de mutação versus pacientes sem B44 e com baixa carga de mutação, do coorte 1 (E) e do coorte 2 (F). (G e H) Plotagem em caixa que ilustra a distribuição de razões de risco resultante das análises de sobrevida usando diferentes cortes para estratificar pacientes com base em sua carga de mutação de tumor. Esta análise mostra que o efeito combinado de B44 e a carga de mutação sobre a sobrevida aumentada foi maior em comparação com simplesmente considerar a carga de mutação de tumor sozinha em pacientes com melanoma tratado com terapia de ICM do coorte 1 (G) e do coorte 2 (H). Para esta análise, usa-se uma faixa de cortes através dos quartis de carga de mutação. Os valores de P foram calculados usando o teste de soma de Wilcoxon-rank. (I) Análise de sobrevida de pacientes com melanoma com e sem o supertipo B44 do coorte TCGA. (J) Esquerda: Exemplo de motivo de peptídeo comum entre alelos de HLA B44, acoplados em complexo com HLA-B*44:02 com base em uma estrutura de cristal disponível (PDB: 1M6O). Os cinco resíduos comuns

(E2, I3, P4, V6 e Y9) do motivo foram relatados em (45). Os resíduos de peptídeo são coloridos de acordo com suas propriedades como básicos, ácidos, polares ou hidrofóbicos. Centro: Vista próxima de peptídeo exemplificativo que se conforma ao motivo B44 relatado na literatura. Os resíduos nas posições 2 e 9 são particularmente importantes para ancorar o peptídeo no sulco de ligação a peptídeo HLA. Direita: Alinhamento entre o motivo de peptídeo B44 e neoantígenos imunogênicos conhecidos (tabela 8) dentro do supertipo B44 expresso por melanomas. Todos os neoepítopos apresentam um glutamato na posição 2; neoantígenos são também idênticos ou similares ao motivo em uma ou duas posições adicionais. O segundo neoantígeno (FAM3C: TESPFEQHI) foi identificado em um paciente com melanoma com uma resposta a longo prazo a anti-CTLA-4 do coorte 1. A similaridade de sequência foi determinada usando classes de resíduo padrão (GAVLI, FYW, CM, ST, KRH, DENQ e P).

[029] As Figuras 10A a 10E mostram o efeito do alelo HLA-B*15:01 sobre a sobrevida global em pacientes com melanoma tratados com terapia de ICM. (A) Análise de sobrevida que mostra sobrevida reduzida em pacientes com melanoma tratados com ICM do coorte 1 com e sem o alelo HLA-B*15:01. (B) Visão geral da estrutura tridimensional do sulco de ligação a peptídeo de HLA-B*15:01, roxo claro; peptídeo ligado, amarelo; resíduos de ligação em ponte, rosa claro. (C) Vista lateral do efeito de sequestro de ponte em relação às posições de resíduo de peptídeo ligado P2 e P3 (azul claro e vermelho, respectivamente). (D) Capturas instantâneas de simulação de MD tanto da molécula de HLA B*15:01 isolada quanto seu complexo com um peptídeo de 9-mer; cada trajetória foi executada durante o curso de 500 ns de tempo de simulação. (E) Observáveis a partir das simulações de MD descritas em (D). As distâncias médias de ponte na molécula de HLA-B*15:01 e no complexo de HLA-B*15:01-peptídeo são comparáveis. A raiz quadrada da flutuação

quadrática média de resíduo-posição (RMSF) indica que cada um dos resíduos de ligação em ponte se torna mais rígido na presença do peptídeo.

[030] As Figuras 11A e 11B mostram o número de mutações de codificação somática nos tumores entre pacientes que eram homozigotos para pelo menos um locus de HLA de classe I e pacientes que são heterozigotos em cada locus de classe I no coorte 1 e no coorte 2, respectivamente. O valor de P foi calculado pelo teste de soma de Wilcoxon-rank.

[031] As Figuras 12A a 12D mostra simulações de dinâmica molecular para HLA-B*07:02 e HLA-B*53:01. (A e C) Capturas instantâneas de simulação de MD tanto das moléculas de HLA B*07:02 e HLA B*53:01, respectivamente, e seus complexos com um peptídeo de 9-mer; cada trajetória foi executada durante o curso de 300 ns de tempo de simulação. (B e D) Observáveis a partir de simulações de MD descritas em (A e C). Tanto as distâncias médias de ponte quanto a RMSF de resíduos de ligação em ponte nas moléculas de HLA B*07:02 e HLA B*53:01 quanto em seus complexos de HLA-peptídeo correspondentes são mostradas.

[032] A Figura 13 mostra um diagrama de Padrão Consolidado para Relatório de Testes (CONSORT) que demonstra o fluxo de seleção de pacientes para análise para um coorte confirmatório.

[033] As Figuras 14A e 14B mostram o efeito de carga de mutação sobre a sobrevida global após tratamento com ICI. A. Curvas de Kaplan-Meier para pacientes com tumores que estão nos decis representados de carga de mutação de tumor (TMB) dentro de cada histologia. A TMB é definida como mutações somáticas normalizadas por MB identificadas no teste de MSK-IMPACT. A sobrevida global é a partir da primeira dose de ICI. O valor de p de Log-rank indicado para todos os pacientes, com razão de risco de regressão de Cox univariada de 0,76 (95% CI 0,62 a

0,94) e 0,52 (95% CI 0,42 a 0,64) para os grupos 10 a 20% e Primeiros 10%, respectivamente, em comparação com o grupo Últimos 80% em, meses B. Razões de risco de regressão de Cox para sobrevida global, em cortes representados de carga de mutação de tumor (TMB) medidos em mutações por MB através de todos os subtipos de câncer. Os círculos contínuos pretos representam razões de risco com valor de p <0,05.

[034] A Figura 15 demonstra a distribuição de tipos de câncer dentro dos grupos demonstrados na Figura 14A.

[035] As Figuras 16A a 16D demonstram a sobrevida global de pacientes com alta TMB por quantis através de tipos de câncer. A análise de sobrevida de Kaplan Meier de TMB alta vs. baixa definida pela porcentagem indicada superior de pacientes de cada tipo de câncer. Os valores de P indicam teste de log rank.

[036] A Figura 17 demonstra o efeito de carga de mutação não sinônima sobre a sobrevida global após o tratamento com ICI por subtipo de câncer e classe de fármaco. Plotagem Forest para todos os pacientes no coorte identificado ou subtipos de câncer individuais. São indicados o número de pacientes e a razão de risco que compara a sobrevida global após ICI em pacientes no TMB de 20º percentil mais alto dentro de cada histologia. As linhas horizontais representam o intervalo de confiança de 95%. O corte que define os primeiros 20% de carga de mutação normalizada a partir de MSK-IMPACT para cada tipo de câncer é mostrado, assim como o valor de p de log-rank para a comparação entre curvas de sobrevida de alta e baixa carga de mutação. Todos os tipos de câncer em análise são exibidos.

[037] As Figuras 18A e 18B mostram plotagem de floresta para todos os pacientes no coorte e histologias de câncer individuais. São indicados o número de pacientes e a razão de risco que compara a sobrevida global após ICI em pacientes com TMB ≥ 10% mais alto (A) ou

30% (B) para cada histologia. As linhas horizontais representam o intervalo de confiança de 95%. O corte usado de carga de mutação normalizada a partir de MSK-IMPACT para esse subtipo particular para selecionar alta carga de mutação é mostrado, assim como o valor de p de log-rank para a comparação entre curvas de sobrevida de alta e baixa carga de mutação.

[038] A Figura 19 mostra o efeito de carga de mutação não sinônima sobre a sobrevida global após tratamento com ICI ou em pacientes tratados sem ICI, por subtipo de câncer. Plotagens individuais para todos os pacientes no coorte identificado (“Todos os tipos de câncer”) ou subtipos de câncer individuais. A primeira coluna demonstra a distribuição de frequência de carga de mutação normalizada. A segunda coluna demonstra as curvas de Kaplan-Meier para pacientes que foram tratados com ICI com os primeiros 20% de TMB dentro de cada histologia identificada no teste de MSK-IMPACT. A terceira coluna representa a OS em comparação com os primeiros 20% de tumores no coorte de pacientes nunca tratados com ICI a partir da data de diagnóstico.

[039] A Figura 20 mostra a plotagem Forest que representa o modelo de riscos proporcionais de Cox através de todos os tipos de câncer e histologias individuais que demonstram razões de risco para TMB como uma variável contínua.

[040] As Figuras 21A a 21C mostram TMB como um preditor de resposta clínica a ICI. Gráficos de pizza que demonstram a proporção relativa de pacientes com um benefício clínico (definido como resposta radiográfica ou doença estável por ≥ 6 meses) com TMB baixa ou alta em A. NSCLC, B. Cabeça e pescoço e C. Câncer esofagogástrico. Valores de p de teste exato de Fisher. Dados similares para a associação entre TMB e resposta tumoral em pacientes com NSCLC sequenciados por MSK-IMPACT também foram separadamente publicados.

[041] As Figuras 22A a 22D mostram previsões de TMB para sobrevida sem progressão (A,B,C) ou tempo até tratamento seguinte (D) em pacientes com tumores de TMB alta ou baixa (Primeiros 20%) nos tipos de câncer indicados. Valores de p de Log-rank indicados.

[042] A Figura 23 mostra o efeito de carga de mutação não sinônima sobre a OS por Subtipo de câncer em Pacientes Não Tratados com ICI. Plotagem Forest para todos os pacientes metastáticos no coorte de pacientes que recebem ICI (“Todos os tipos de câncer”) ou subtipos de câncer individuais. São indicados o número de pacientes e a razão de risco. As linhas horizontais representam o intervalo de confiança de 95%. Os cortes usados são os primeiros 20% neste coorte. O valor de p de log-rank é indicado para comparação entre as curvas de sobrevida de alta e baixa carga de mutação.

[043] A Figura 24 mostra versões modificadas da Figura 17 e da Figura 23, com o corte de TMB em vez de definidas como os primeiros 20% dentre todos os pacientes tanto em coortes tratados com ICI quanto em coortes não tratados ICI.

[044] A Figura 25 mostra uma versão modificada da Figura 19, com o corte de TMB em vez de definidas como os primeiros 20% de todos os pacientes tanto em coortes tratados com ICI quanto em coortes não tratados ICI. A primeira coluna demonstra a distribuição de frequência de carga de mutação normalizada através dos coortes tratados com ICI e não tratados com ICI combinados nesta histologia. A segunda coluna demonstra as curvas de Kaplan-Meier para pacientes que foram tratados com ICI com os primeiros 20% de TMB (através dos coortes combinados) dentro de cada histologia identificada no teste de MSK-IMPACT. A terceira coluna representa a OS em comparação com os primeiros 20% de TMB (através dos coortes combinados) no coorte de pacientes nunca tratados com ICI a partir da data de diagnóstico.

DEFINIÇÕES

[045] A fim de que a presente invenção seja entendida mais facilmente, determinados termos são definidos aaixo. Aqueles que são versados na técnica perceberão que definições para certos termos fornecidos em outra parte no relatório descritivo e/ou estarão claros a partir do contexto.

[046] *Administração*: Conforme usado no presente documento, o termo “administração” se refere à administração de uma composição a um indivíduo. A administração pode ser por via adequada. Por exemplo, em algumas modalidades, a administração pode ser bronquial (incluindo por instilação bronquial), bucal, enteral, interdérmica, intra-arterial, intradérmica, intragástrica, intramedular, intramuscular, intranasal, intraperitoneal, intratecal, intravenosa, intraventricular, mucosal, nasal, oral, retal, subcutânea, sublingual, tópica, traqueal (incluindo por instilação intratraqueal), transdérmica, vaginal e vítrea.

[047] *Afinidade*: Como é conhecido na técnica, “afinidade” é uma medida da estreiteza com um ligante particular se liga a seu parceiro. Afinidades podem ser medidas de diferentes formas. Em algumas modalidades, a afinidade é medida por um ensaio quantitativo. Em algumas destas modalidades, a concentração de parceiro de ligação pode ser fixa de modo a estar em excesso da concentração de ligante para espelhar as condições fisiológicas. Alternativa ou adicionalmente, em algumas modalidades, a concentração de parceiro de ligante e/ou concentração de ligante pode ser variada. Em algumas destas modalidades, a afinidade pode ser comparada a uma referência sob condições comparáveis (por exemplo, concentrações).

[048] *Aminoácido:* Conforme usado no presente documento, o termo “aminoácido”, sem seu sentido mais amplo, refere-se a qualquer composto e/ou substância que possa ser incorporado a uma cadeia de polipeptídeo. Em algumas modalidades, um aminoácido tem a estrutura geral H2N–C(H)(R)–COOH. Em algumas modalidades, um aminoácido

é um aminoácido de ocorrência natural. Em algumas modalidades, um aminoácido é um aminoácido sintético; em algumas modalidades, um aminoácido é um d-aminoácido; Em algumas modalidades, um aminoácido é um l-aminoácido. “Aminoácido padrão” se refere a quaisquer dos vinte l-aminoácidos padrão comumente encontrados em peptídeos de ocorrência natural. “Aminoácido não padrão” se refere a qualquer aminoácido, além dos aminoácidos padrão, independentemente de se é preparado sinteticamente ou obtido de uma fonte natural. Conforme usado no presente documento, “aminoácido sintético” abrange aminoácidos quimicamente modificados, incluindo, porém, sem limitação, sais, derivados de aminoácido (tais como amidas) e/ou substituições. Os aminoácidos, incluindo aminoácidos carbóxi e/ou amino-terminais em peptídeos, podem ser modificados por metilação, amidação, acetilação, grupos protetores e/ou substituição por outros grupos químicos que podem mudas a meia-vida em circulação do peptídeo sem afetar adversamente sua atividade. Os aminoácidos podem participar em uma ligação de bissulfeto. Os aminoácidos podem compreender uma ou mais modificações pós-translacionais, tal como associação a uma ou mais entidades químicas (por exemplo, grupos metila, grupos acetato, grupos acetila, grupos fosfato, porções químicas formila, grupos isoprenoides, grupos sulfatos, porções químicas polietileno, porções químicas lipídio, porções químicas carboidrato, porções químicas biotina, etc.). O termo “aminoácido” é usado de modo intercambiável com “resíduo de aminoácido” e pode referir-se a um aminoácido livre e/ou a um resíduo de aminoácido de um peptídeo. Será percebido a partir do contexto em que o termo é usado se o mesmo se refere a um aminoácido livre ou a um resíduo de um peptídeo.

[049] *Agente de anticorpo*: Conforme usado no presente documento, o termo “agente de anticorpo” se refere a um agente que se liga especificamente a um antígeno particular. Em algumas modalidades, o

termo abrange qualquer polipeptídeo com elementos estruturais de imunoglobulina suficientes para conferir ligação específica. Os agentes de anticorpo adequados incluem, porém sem limitação, anticorpos humanos, anticorpos primatizados, anticorpos quiméricos, anticorpos biespecíficos, anticorpos humanizados, anticorpos conjugados (isto é, anticorpos conjugados ou fundidos a outras proteínas, radiomarcações, citotoxinas), Small Modular ImmunoPharmaceuticals ("SMIPs™"), anticorpos de cadeia única, anticorpos cameloides e fragmentos de anticorpo. Conforme usado no presente documento, o termo "agente de anticorpo" também inclui anticorpos monoclonais intactos, anticorpos policlonais, anticorpos de domínio único (por exemplo, anticorpos de domínio único de tubarão (por exemplo, IgNAR ou fragmentos do mesmo)), anticorpos multiespecíficos (por exemplo, anticorpos biespecíficos) formados a partir de pelo menos dois anticorpos intactos e fragmentos de anticorpo contanto que exibam a atividade biológica desejada. Em algumas modalidades, o termo abrange peptídeos grampeados. Em algumas modalidades, o termo abrange um ou mais peptidomiméticos de ligação similares a anticorpo. Em algumas modalidades, o termo abrange uma ou mais proteínas em arcabouços similares a anticorpo. Em algumas modalidades, o termo abrange monocorpos ou adnectinas. Em muitas modalidades, um agente de anticorpo é ou compreende uma polipeptídeo cuja sequência de aminoácidos inclui um ou mais elementos estruturais reconhecidos por aqueles versados na técnica como uma região determinante de complementaridade (CDR); em algumas modalidades, um agente de anticorpo é ou compreende um polipeptídeo cuja sequência de aminoácidos inclui pelo menos uma CDR (por exemplo, pelo menos uma CDR de cadeia pesada e/ou pelo menos uma CDR de cadeia leve) que é substancialmente idêntica àquela encontrada em um anticorpo de referência. Em algumas modalidades, uma CDR incluída é substancialmente idêntica a uma CDR de referência pelo fato de que é idêntica em

sequência ou contém entre 1 a 5 substituições de aminoácido em comparação com a CDR de referência. Em algumas modalidades, uma CDR incluída é substancialmente idêntica a uma CDR de referência pelo fato de que mostra pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a CDR de referência. Em algumas modalidades, uma CDR incluída é substancialmente idêntica a uma CDR de referência pelo fato de que mostra pelo menos 96%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a CDR de referência. Em algumas modalidades, uma CDR incluída é substancialmente idêntica a uma CDR de referência pelo fato de que pelo menos um aminoácido dentro da CDR incluída é deletado, adicionado ou substituído em comparação com a CDR de referência, mas a CDR incluída tem uma sequência de aminoácidos que é de outro modo idêntica àquela da CDR de referência. Em algumas modalidades, uma CDR incluída é substancialmente idêntica a uma CDR de referência pelo fato de que1 a 5 aminoácidos dentro da CDR incluída são deletados, adicionados ou substituídos em comparação com a CDR de referência, mas a CDR incluída tem uma sequência de aminoácidos que é de outro modo idêntica à CDR de referência. Em algumas modalidades, uma CDR incluída é substancialmente idêntica a uma CDR de referência pelo fato de que pelo menos um aminoácido dentro da CDR incluída é substituído em comparação com a CDR de referência, mas a CDR incluída tem uma sequência de aminoácidos que é de outro modo idêntica àquela da CDR de referência. Em algumas modalidades, uma CDR incluída é substancialmente idêntica a uma CDR de referência pelo fato de que1 a 5 aminoácidos dentro da CDR incluída são deletados, adicionados ou substituídos em comparação com a CDR de referência, mas a CDR incluída tem uma sequência de aminoácidos que é de outro modo idêntica à CDR de referência. Em algumas modalidades, um agente de anticorpo é ou compreende um

polipeptídeo cuja sequência de aminoácidos inclui elementos estruturais reconhecidos por aqueles versados na técnica como um domínio variável de imunoglobulina. Em algumas modalidades, um agente de anticorpo é uma proteína de polipeptídeo que tem um domínio de ligação que é homólogo ou amplamente homólogo a um domínio de ligação a imunoglobulina.

[050] *Polipeptídeo de anticorpo:* Conforme usado no presente documento, os termos “polipeptídeo de anticorpo” ou “anticorpo” ou “fragmento de ligação a antígeno”, que podem ser usados de forma intercambiável, referem-se a polipeptídeo (ou polipeptídeos) que podem se ligar a um epítopo. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de anticorpo é um anticorpo de comprimento completo e, em algumas modalidades, tem menos que o comprimento completo, mas inclui pelo menos um sítio de ligação (que compreende pelo menos um e, de preferência, pelo menos duas sequências com estrutura de "regiões variáveis” de anticorpo). Em algumas modalidades, o termo “polipeptídeo de anticorpo” abrange qualquer proteína que tem um domínio de ligação, que é homólogo ou amplamente homólogo a um domínio de ligação a imunoglobulina. Em modalidades particulares, "polipeptídeos de anticorpo" abrange polipeptídeos que têm um domínio de ligação que mostra pelo menos 99% de identidade com um domínio de ligação a imunoglobulina. Em algumas modalidades, "polipeptídeo de anticorpo" é qualquer proteína que tem um domínio de ligação que mostra pelo menos 70%, 80%, 85%, 90% ou 95% de identidade com um domínio de ligação a imunoglobulina, por exemplo, um domínio de ligação a imunoglobulina de referência. Um “polipeptídeo de anticorpo” incluído pode ter uma sequência de aminoácidos idêntica àquela de um anticorpo que é encontrado em uma fonte natural. Os polipeptídeos de anticorpo, em conformidade com a presente invenção, podem ser preparados por quaisquer meios disponíveis, por exemplo, isolamento de uma fonte natural ou biblioteca

de anticorpos, produção recombinante em ou com um sistema hospedeiro, síntese química, etc. ou combinações dos mesmos. Um polipeptídeo de anticorpo pode ser monoclonal ou policlonal. Um polipeptídeo de anticorpo pode se rum membro de qualquer classe de imunoglobulina, incluindo qualquer uma das classes humanas: IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. Em certas modalidades, um anticorpo pode ser um membro da classe de imunoglobulina IgG. Conforme usado no presente documento, os termos “polipeptídeo de anticorpo” ou “porção característica de um anticorpo” são usados de forma intercambiável e se referem a qualquer derivado de um anticorpo que possua a capacidade de se ligar a um epítopo de interesse. Em certas modalidades, o “polipeptídeo de anticorpo” é um fragmento de anticorpo que mantém pelo menos uma porção significativa da capacidade de ligação específica do anticorpo de comprimento completo. Os exemplos de fragmentos de anticorpo incluem, porém sem limitação, fragmentos Fab, Fab’, $F(ab')_2$, scFv, Fv, diacorpo dsFv e Fd. Alternativa ou adicionalmente, um fragmento de anticorpo pode compreender múltiplas cadeias que estão ligadas em conjunto, por exemplo, por ligações de dissulfeto. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de anticorpo pode ser um anticorpo humano. Em algumas modalidades, os polipeptídeos de anticorpo podem ser humanizados. Os polipeptídeos de anticorpo humanizados podem ser imunoglobulinas quiméricas, cadeias de imunoglobulina ou polipeptídeos de anticorpo (tal como Fv, Fab, Fab', F(ab')2 ou outras subsequências de ligação a antígeno de anticorpos) que contêm sequência mínima derivada da imunoglobulina não humana. Em geral, os anticorpos humanizados são imunoglobulinas humanas (anticorpo receptor) em que os resíduos de uma região determinante de complementaridade (CDR) do receptor são substituídos por resíduos de uma CDR de uma espécie não humana (anticorpo doador), tais como camundongo, rato ou coelho

que tem a especificidade, afinidade e capacidade desejadas. Em modalidades particulares, os polipeptídeos de anticorpo para uso em conformidade com a presente invenção se ligam a epítopos particulares de moléculas de ponto de verificação imunológico.

[051] *Antígeno*: Um “antígeno” é uma molécula ou entidade a qual um anticorpo se liga. Em algumas modalidades, um antígeno é ou compreende um polipeptídeo ou porção do mesmo. Em algumas modalidades, um antígeno é uma porção de um agente infeccioso que é reconhecido por anticorpos. Em algumas modalidades, um antígeno é um agente que produz uma resposta imunológica; e/ou (ii) um agente que está ligado por um receptor de células T (por exemplo, quando apresentado por uma molécula de MHC) ou a um anticorpo (por exemplo, produzido por uma célula B) quando exposto ou administrado a um organismo. Em algumas modalidades, um antígeno produz uma resposta humoral (por exemplo, incluindo produção de anticorpos específicos para antígeno) em um organismo; alternativa ou adicionalmente, em algumas modalidades, um antígeno produz uma resposta celular (por exemplo, envolvendo células T cujos receptores interagem especificamente com o antígeno) em um organismo. Será entendido por aqueles que são versados na técnica que um antígeno particular pode produzir uma resposta imunológica em um ou diversos membros de um organismo-alvo (por exemplo, camundongos, coelhos, primatas, seres humanos), mas não em todos os membros da espécie de organismo alvo. Em algumas modalidades, um antígeno produz uma resposta imunológica em pelo menos cerca de 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% do membros de uma espécie de organismo alvo. Em algumas modalidades, um antígeno se liga a um anticorpo e/ou receptor de célula T e pode ou não induzir uma resposta fisiológica particular em um organismo. Em algumas modalidades, por exemplo, um

antígeno pode se ligar a um anticorpo e/ou a um receptor de células T *in vitro*, ocorra ou não tal interação *in vivo.* Em geral, um antígeno pode ser ou incluir qualquer entidade química, tal como, por exemplo, uma molécula pequena, um ácido nucleico, um polipeptídeo, um carboidrato, um lipídio, um polímero [em algumas modalidades, diferente de um polímero biológico (por exemplo, diferente de um polímero de ácido nucleico ou aminoácido)] etc. Em algumas modalidades, um antígeno é ou compreende um polipeptídeo. Em algumas modalidades, um antígeno é ou compreende um glicano. Aqueles de habilidade comum na técnica entenderão que, em geral, um antígeno pode ser fornecido na forma isolada ou pura ou, alternativamente, pode ser fornecido na forma bruta (por exemplo, juntamente com outros materiais, por exemplo, um extrato, tal como um extrato celular ou outra preparação relativamente bruta de uma fonte contendo antígeno). Em algumas modalidades, os antígenos utilizados em conformidade com a presente invenção são fornecidos em uma forma bruta. Em algumas modalidades, um antígeno é ou compreende um antígeno recombinante.

[052] *Aproximadamente*: Conforme usado no presente documento, o termo “aproximadamente” ou “cerca de”, conforme aplicado a um ou mais valores de interesse, refere-se a um valor que é similar a um valor de referência determinado. Em certas modalidades, o termo “aproximadamente” ou “cerca de” se refere a uma faixa de valores que está dentro de 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% ou menos em qualquer direção (maior do que ou menor do que) do valor de referência declarado, a menos que declarado de outro modo ou evidente de outro modo do contexto (exceto quando tal número excederia 100% de um valor possível).

[053] *“Bloqueio”*: O termo “bloqueio”, conforme usado no presente documento, refere-se a uma entidade ou evento cuja presença ou nível

correlaciona-se com uma redução em nível e/ou atividade de um agente indicado. Assim, por exemplo, um “bloqueio de PD-1” é um agente ou evento cuja presença correlaciona-se com a redução em nível e/ou atividade de PD-1. Em algumas tais modalidades, uma atividade relevante de PD-1 pode ser ou compreender interação com um ou mais de seus ligantes (por exemplo, PD-L1 e/ou PD-L2) e/ou um efeito a jusante do mesmo. Em algumas modalidades, um bloqueio de PD-1 pode ser atingido por administração de um agente, tal como um agente de anticorpo, que tem como alvo PD-1 e/ou um ligante de PD-1 (por exemplo, PD-L1 e/ou PD-L2) e/ou um complexo dos mesmos. Em algumas modalidades particulares, um bloqueio de PD-1 pode ser atingido através da administração de um agente de anticorpo que se liga a PD-1. Em algumas modalidades, um bloqueio de PD-1 pode ser atingido através da administração de um ou mais dentre nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab e/ou durvalumab. De modo análogo, um “bloqueio de CTL4” é um agente ou evento cuja presença correlaciona-se com a redução em nível e/ou atividade de CTLA-4. Em algumas tais modalidades, uma atividade relevante de CTLA-4 pode ser ou compreender interação com um ou mais de seus ligantes (por exemplo, CD80 e/ou CD86) e/ou um efeito a jusante do mesmo. Em algumas modalidades, um bloqueio de CTLA-4 pode ser atingido por administração de um agente, tal como um agente de anticorpo, que tem como alvo um ligante de CTLA-4 (por exemplo, CD80 e/ou CD86) e/ou um complexo dos mesmos. Em algumas modalidades particulares, um bloqueio de CTLA-4 pode ser atingido através da administração de um agente de anticorpo que se liga a CTLA-4. Em algumas modalidades, um bloqueio de CTLA-4 pode ser atingido através da administração de um ou mais dentre ipilimumab e/ou tremelimumab.

[054] *Terapia de combinação*: O termo “terapia de combinação”, conforme usado no presente documento, refere-se àquelas situações

em que dois ou mais agentes farmacêuticos diferentes são administrados em regimes sobrepostos, de modo que o indivíduo seja simultaneamente exposto a ambos os agentes. Quando usados em terapia de combinação, dois ou mais agentes diferentes podem ser administrados simultânea ou separadamente. Essa administração em combinação pode incluir a administração simultânea dos dois ou mais agentes na mesma forma de dosagem, a administração simultânea em formas de dosagem separadas e a administração separada. Ou seja, dois ou mais agentes podem ser formulados em conjunto na mesma forma de dosagem e administrados simultaneamente. Alternativamente, dois ou mais agentes podem ser administrados simultaneamente, em que os agentes estão presentes em formulações separadas. Em outra alternativa, um primeiro agente pode ser administrado seguido por um ou mais agentes adicionais. No protocolo de administração separado, dois ou mais agentes podem ser administrados com alguns minutos de diferença, ou algumas horas de diferença, ou alguns dias de diferença.

[055] *Comparável*: O termo “comparável” é usado no presente documento para descrever dois (ou mais) conjuntos de condições, circunstâncias, indivíduos ou populações que são suficientemente similares entre si para permitir a comparação de resultados obtidos os fenômenos observados. Em algumas modalidades, os conjuntos comparáveis de condições, circunstâncias, indivíduos ou populações são caracterizados por uma pluralidade de características substancialmente idênticas e uma ou um pequeno número de características variadas. Aqueles de habilidade comum na técnica perceberão que os conjuntos de circunstâncias, indivíduos ou populações são comparáveis uns aos outros quando caracterizados por um número e tipi suficientes de características substancialmente idênticas para garantir uma conclusão razoável de que as diferenças nos resultados obtidos sob ou com diferentes conjuntos de circunstâncias, indivíduos ou populações são causadas por ou

indicativas da variação nessas características que são variadas. Aqueles que são versados na técnica perceberão que a linguagem relativa usada no presente documento (por exemplo, aumentado, ativado, reduzido, inibido, etc.) tipicamente se referirá a comparações realizadas sob condições comparáveis.

[056] *Sequência consenso:* Conforme usado no presente documento, os termos “sequência consenso” refere-se a uma sequência núcleo que produz ou aciona um fenômeno fisiológico (por exemplo, uma resposta imunológica). Deve-se entendido por aqueles que são versados na técnica que uma célula cancerosa que compartilha uma “sequência consenso” com um antígeno de uma porção de sequência de aminoácidos que afeta a afinidade de ligação do antígeno a uma molécula de MHC (direta ou alostericamente) e/ou facilita o reconhecimento por receptores de células T. Em algumas modalidades, uma sequência consenso é um tetrapeptídeo. Em algumas modalidades, uma sequência consenso é um nonapeptídeo. Em algumas modalidades, uma sequência consenso tem entre quatro e nove aminoácidos de comprimento. Em algumas modalidades, uma sequência consenso tem mais de nove aminoácidos de comprimento.

[057] *Informações de Diagnóstico*: Conforme usado no presente documento, as informações de diagnóstico ou informações para uso em diagnóstico são quaisquer informações que são úteis para determinar se um paciente tem uma doença ou afecção e/ou para classificar a doença ou afecção em uma categoria fenotípica ou qualquer categoria que tenha significância em relação ao prognóstico da doença ou afecção, ou resposta provável ao tratamento (seja tratamento em geral ou qualquer tratamento particular) da doença ou afecção. Similarmente, o diagnóstico se refere a fornecer qualquer tipo de informações de diagnóstico, incluindo, porém sem limitação, se um indivíduo tem provavelmente

uma doença ou afecção (tal como câncer), estado, estadiamento ou característica da doença ou afecção conforme se manifestam no indivíduo, informações relacionadas à natureza ou classificação de um tumor, informações relacionadas ao prognóstico e/ou informações úteis para selecionar um tratamento adequado. A seleção de tratamento pode incluir a escolha de um agente terapêutico particular (por exemplo, quimioterapia) ou outra modalidade de tratamento, tal como cirurgia, radiação, etc., uma escolha sobre se suspender ou distribuir a terapia, uma escolha relacionada ao regime de dosagem (por exemplo, frequência ou nível de uma ou mais doses de um agente terapêutico particular ou combinação de agentes terapêuticos), etc.

[058] *Regime de dosagem:* Um “regime de dosagem” (ou “regime terapêutico”), conforme esse termo é usado no presente documento, é um conjunto de doses unitárias (tipicamente mais de uma) que são administradas individualmente a um indivíduo, tipicamente, separadas em períodos de tempo. Em algumas modalidades, um dado agente terapêutico tem um regime de dosagem recomendado, que pode envolver uma ou mais doses. Em algumas modalidades, um regime de dosagem compreende uma pluralidade de doses, em que cada uma das mesmas é separada da outra por um período de tempo de mesma duração; em algumas modalidades, um regime de dosagem compreende uma pluralidade de doses e pelo menos dois períodos de tempo diferentes que separam as doses individuais. Em algumas modalidades, um regime de dosagem é ou foi correlacionado a um resultado terapêutico desejado, quando administrado através de uma população de pacientes.

[059] *Benefício clínico durável:* Conforme usado no presente documento, o termo “benefício clínico durável” (DCB) tem seu significado entendido na técnica, em relação a um benefício clínico que dure por um período de tempo relevante. Em algumas modalidades, tal benefício clínico é ou compreende a redução do tamanho do tumor, aumento na

sobrevida sem progressão, aumento em sobrevida global, diminuição em carga de tumor global, diminuição nos sintomas causados por crescimento do tumor, tal como dor, falência de órgãos, sangramento, dano ao sistema esquelético e outras sequelas relacionadas ao câncer metastático e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o período de tempo relevado é pelo menos 1 mês, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 1 ano, 2 anos, 3 anos, 4 anos, 5 anos ou mais. Em algumas modalidades particulares, o período de tempo relevante é 6 meses.

[060] *Exoma:* Conforme usado no presente documento, o termo "exoma" é usado em conformidade com seu significado entendido na técnica, em referência ao conjunto de sequências de éxon que são encontradas em um genoma particular.

[061] *Resposta favorável*: Conforme usado no presente documento, o termo "resposta favorável" refere-se a uma redução em frequência e/ou intensidade de um ou mais sintomas, redução em carga de tumor, remissão completa ou parcial ou outra melhora na patofisiologia da doença. Os sintomas são reduzidos quando um ou mais sintomas de uma doença, distúrbio ou afecção particular são reduzidos em magnitude (por exemplo, intensidade, gravidade, etc.) e/ou frequência. Para propósitos de clareza, um atraso no início de um sintoma particular é considerado uma forma de reduzir a frequência desse sintoma. Muitos pacientes com câncer com tumores menores não têm sintomas. Não se pretende que a presente invenção seja limitada apenas a casos em que os sintomas são eliminados. A presente invenção especificamente contempla o tratamento de modo que um ou mais sintomas sejam reduzidos (e a condição do indivíduo seja, assim, "melhorada"), embora não completamente eliminada. Em algumas modalidades, uma resposta favorável é estabelecida quando um regime terapêutico particular mostra um efeito estatisticamente significativo quando administrado através de

uma população relevante; a demonstração de um resultado particular em um indivíduo específico pode não ser necessária. Assim, em algumas modalidades, um regime terapêutico particular é determinado como tendo uma resposta favorável quando sua administração está correlacionada a um efeito desejado relevante.

[062] *Homologia*: Conforme usado no presente documento, o termo “homologia” se refere à relação geral entre moléculas poliméricas, por exemplo, entre moléculas de ácido nucleico (por exemplo, moléculas de DNA e/ou moléculas de RNA) e/ou entre moléculas de polipeptídeo. Em algumas modalidades, as moléculas poliméricas são consideradas como sendo “homólogas” umas às outras se suas sequências forem pelo 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 99% idênticas. Em algumas modalidades, as moléculas poliméricas são consideradas como sendo “homólogas” umas às outras se suas sequências forem pelo 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 99% similares.

[063] *Identidade*: Conforme usado no presente documento, o termo “identidades” se refere à relação geral entre moléculas poliméricas, por exemplo, entre moléculas de ácido nucleico (por exemplo, moléculas de DNA e/ou moléculas de RNA) e/ou entre moléculas de polipeptídeo. O cálculo da porcentagem de identidade de duas sequências de ácido nucleico, por exemplo, pode ser realizado alinhando-se as duas sequências com propósitos de comparação otimizados (por exemplo, lacunas podem ser introduzidas em uma ou tanto em uma primeira quanto em uma segunda sequências de ácido nucleico para alinhamento otimizado e sequências não idênticas podem ser desconsideradas para propósitos de comparação). Em certas modalidades, o comprimento de uma sequência alinhada com propósitos de comparação é pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 60%,

pelo menos 70%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, pelo menos 95% ou substancialmente 100% do comprimento da sequência de referência. Os nucleotídeos em posições de nucleotídeo correspondentes são, então, comparados. Quando uma posição na primeira sequência é ocupada pelo mesmo nucleotídeo que a posição correspondente na segunda sequência, então, as moléculas são idênticas naquela posição. A porcentagem de identidade entre as duas sequências é uma função do número de posições idênticas compartilhadas pelas sequências, considerando o número de lacunas e o comprimento de cada lacuna que necessita ser introduzida para alinhamento otimizado das duas sequências. A comparação de sequências e a determinação de porcentagem de identidade entre duas sequências pode ser alcançada com o uso de um algoritmo matemático. Por exemplo, a porcentagem de identidade entre duas sequências de nucleotídeos pode ser determinada usando o algoritmo de Meyers e Miller (CABIOS, 1989, 4: 11 a 17) que foi incorporado no programa ALIGN (versão 2.0), com o uso de uma tabela de resíduo de peso PAM120, uma penalidade para comprimento de lacuna de 12 e uma penalidade para lacuna de 4. A porcentagem de identidade entre duas sequências de nucleotídeo pode, alternativamente, ser determinada com o uso do programa GAP no pacote de software GCG com o uso de uma matriz NWSgapdna.CMP.

[064] *Modulador de ponto de verificação imunológico:* Conforme usado no presente documento, o termo “modulador de ponto de verificação imunológico” refere-se a um agente que interage direta ou indiretamente com um ponto de verificação imunológico. Em algumas modalidades, um modulador de ponto de verificação imunológico aumenta uma resposta imunológica efetora (por exemplo, resposta de células T citotóxicas), por exemplo, estimulando um sinal positivo para ativação de células T. Em algumas modalidades, um modulador de ponto de verificação imunológico aumenta uma resposta imunológica efetora (por

exemplo, resposta de células T citotóxicas), por exemplo, inibindo um sinal negativo para ativação de células T (por exemplo, desinibição). Em algumas modalidades, um modulador de ponto de verificação imunológico interfere em um sinal para anergia de célula T. Em algumas modalidades, um modulador de ponto de verificação imunológico reduz, remove ou impede a tolerância imunológica a um ou mais antígenos.

[065] *Benefício a Longo Prazo*: Em geral, o termo “benefício a longo prazo” refere-se a um resultado clínico desejável, por exemplo, observado após a administração de um tratamento particular ou terapia de interesse, que é mantido por um período de tempo clinicamente relevante. Para oferecer apenas um exemplo, em algumas modalidades, um benefício a longo prazo de terapia contra câncer é ou compreende (1) nenhuma evidência da doença (“NED”, por exemplo, mediante avaliação radiográfica) e/ou (2) volume estável ou diminuído de doenças. Em algumas modalidades, um período de tempo clinicamente relevante é pelo menos 1 mês, pelo menos 2 meses, pelo menos 3 meses, pelo menos 4 meses, pelo menos 5 meses ou mais. Em algumas modalidades, um período de tempo clinicamente relevante é pelo menos seis meses. Em algumas modalidades, um período de tempo clinicamente relevante é pelo menos 1 ano.

[066] *Marcador*: Um marcador, conforme usado no presente documento, refere-se a um agente cuja presença ou nível é uma característica de um tumor particular ou doença metastática do mesmo. Por exemplo, em algumas modalidades, o termo refere-se a um produto de expressão de genes que é característico de um tumor particular, subclasse de tumor, estágio de tumor, etc. Alternativa ou adicionalmente, em algumas modalidades, uma presença ou nível de um marcador particular se correlaciona com a atividade (ou nível de atividade) de uma trajetória de sinalização particular, por exemplo, que pode ser característica de uma classe particular de tumores. A significância estatística da presença ou

ausência de um marcador por variar dependendo do marcador particular. Em algumas modalidades, a detecção de um marcador é altamente específica pelo fato de que reflete uma alta probabilidade de que o tumor seja de uma subclasse particular. Tal especificidade pode ter um custo de sensibilidade (isto é, um resultado negativo pode ocorrer mesmo se o tumor for um tumor que seria esperado que expressasse o marcador). De modo contrário, os marcadores com um alto grau de sensibilidade podem ser menos específicos que aqueles com sensibilidade mais baixa. De acordo com a presente invenção, um marcador útil não precisa distinguir tumores de uma subclasse particular com 100% de precisão.

[067] *Modulador*: O termo “modulador” é usado para referência a uma entidade cuja presença em um sistema em que uma atividade de interesse é observada se correlaciona com uma alteração em nível e/ou natureza desta atividade em comparação com aquela observada sob condições de outro modo comparáveis quando o modulador está ausente. Em algumas modalidades, um modulador é um ativador, pelo fato de que a atividade é aumentada em sua presença em comparação com aquela observada sob condições de outro modo comparáveis quando o modulador está ausente. Em algumas modalidades, um modulador é um inibidor, pelo fato de que a atividade é reduzida em sua presença em comparação com condições de outro modo comparáveis quando o modulador está ausente. Em algumas modalidades, um modulador interage diretamente com uma entidade-alvo cuja atividade é de interesse. Em algumas modalidades, um modulador interage indiretamente (isto é, diretamente com um agente intermediário que interage com a entidade-alvo) com uma entidade-alvo cuja atividade é de interesse. Em algumas modalidades, um modulador afeta o nível de uma entidade-alvo de interesse; alternativa ou adicionalmente, em algumas modalidades, um modulador afeta a atividade de uma entidade-alvo de interesse

sem afetar o nível da entidade-alvo. Em algumas modalidades, um modulador afeta tanto o nível quanto a atividade de uma entidade-alvo de interesse, de modo que uma diferença observada em atividade não seja inteiramente explicada ou proporcional a uma diferença observada em nível.

[068] *Mutação:* Conforme usado no presente documento, o termo "mutação" refere-se à alteração permanente na sequência de DNA que constitui um gene. Em algumas modalidades, as mutações variam em tamanho de um único bloco de construção de DNA (base de DNA) a um segmento grande de um cromossomo. Em algumas modalidades, as mutações podem incluir mutações com troca de sentido, mutações da fase de leitura, duplicações, inserções, mutação sem sentido, deleções e expansões de repetição. Em algumas modalidades, uma mutação com troca de sentido é uma alteração em um par de bases de DNA que resulta na substituição de um aminoácido por outro na proteína produzida por um gene. Em algumas modalidades, uma mutação sem sentido é também uma alteração em um par de bases de DNA. Em vez de substituir um aminoácido por outro, entretanto, a sequência de DNA alterada sinaliza prematuramente a célula para interromper a construção de uma proteína. Em algumas modalidades, uma inserção altera o número de bases de DNA em um gene adicionando-se uma peça de DNA. Em algumas modalidades, uma deleção altera o número de bases de DNA removendo-se uma peça de DNA. Em algumas modalidades, pequenas deleções podem remover um ou alguns pares de bases dentro de um gene, enquanto deleções maiores podem remover um gene inteiro ou diversos genes vizinhos. Em algumas modalidades, uma duplicação consiste em uma peça de DNA que é anormalmente copiado uma ou mais vezes. Em algumas modalidades, as mutações da fase de leitura ocorrem quando a adição ou perda de bases de DNA altera o quadro de leitura de um gene. Um quadro de leitura consiste em grupos de 3 bases

que codificam, cada um, um aminoácido. Em algumas modalidades, uma mutação da fase de leitura desloca o agrupamento destas bases e altera o código para aminoácidos. Em algumas modalidades, inserções, deleções e duplicações podem todas ser mutações de fase de leitura. Em algumas modalidades, uma expansão de repetição é outro tipo de mutação. Em algumas modalidades, as repetições de nucleotídeo são sequências de DNA curtas que são repetidas diversas vezes em sequência. Por exemplo, uma repetição de trinucleotídeo é constituída por sequências de 3 pares de bases e uma repetição de tetranucleotídeo é constituída por sequências de 4 pares de bases. Em algumas modalidades, uma expansão de repetição é uma mutação que aumenta o número de vezes que a sequência de DNA curta é repetida.

[069] "*Carga de Mutação*": O termo "carga de mutação" é usado no presente documento para referência ao número de mutações detectadas em uma amostra (por exemplo, uma amostra de tumor) em um dado ponto no tempo. Aqueles que são versados na técnica entenderão que a "carga de mutação" pode ser também denominada "carga de mutação". Em algumas modalidades, as mutações incluídas em uma avaliação de carga de mutação podem ser mutações de neoantígeno (isto é, mutações que geram neoantígenos). Em algumas modalidades, uma amostra em que a carga de mutação é avaliada a partir de um único tumor. Em algumas modalidades, uma amostra é agrupada a partir de múltiplos tumores, de um único indivíduo ou de uma pluralidade de indivíduos.

[070] *Neoepítopo*: Um "neoepítopo" é entendido na técnica como referência a um epítopo que emerge ou se desenvolve em um indivíduo após exposição a ou ocorrência de um evento particular (por exemplo, desenvolvimento ou progressão de uma doença, distúrbio ou afecção particular, por exemplo, infecção, câncer, estágio de câncer, etc). Con-

forme usado no presente documento, um neoepítopo é aquele cuja presença e/ou nível está correlacionado à exposição ou ocorrência do evento. Em algumas modalidades, um neoepítopo é aquele que dispara uma resposta imunológica contra células que expressam o mesmo (por exemplo, em um nível relevante). Em algumas modalidades, um neopepítopo é aquele que dispara uma resposta imunológica que extermina ou destrói de outro modo células que expressam o mesmo (por exemplo, em um nível relevante). Em algumas modalidades, um evento relevante que dispara um neoepítopo é ou compreende mutação somática em uma célula. Em algumas modalidades, um neoepítopo não é expresso em células não cancerosas até um nível e/ou de uma maneira que dispare e/ou suporte uma resposta imunológica (por exemplo, uma resposta imunológica suficiente ter como alvo células cancerosa que expressam o neoepítopo). Em algumas modalidades, um neoepítopo é um neoantígeno.

[071] *Sem Benefício*: Conforme usado no presente documento, o sintagma “sem benefício” é usado para referência à ausência de benefício clínico detectável (por exemplo, em resposta à administração de uma terapia particular ou tratamento de interesse). Em algumas modalidades, a ausência de benefício clínico refere-se à ausência de alteração estatisticamente significativa em qualquer sintoma ou característica particular de uma doença, distúrbio ou afecção particular. Em algumas modalidades, a ausência de benefício clínico refere-se a uma alteração em um ou mais sintomas ou características de uma doença, distúrbio ou afecção, que dura por apenas um período de tempo curto, tal como, por exemplo, menos que cerca de 6 meses, menos que cerca de 5 meses, menos que cerca de 4 meses, menos que cerca de 3 meses, menos que cerca de 2 meses, menos que cerca de 1 mês ou menos. Em algumas modalidades, sem benefício refere-se a sem benefício durável.

[072] *Resposta Objetiva:* Conforme usado no presente documento, o sintagma “resposta objetiva” refere-se à redução de tamanho de uma massa cancerosas por uma quantidade definida. Em algumas modalidades, a massa cancerosa é um tumor. Em algumas modalidades, a resposta objetiva confirmada é resposta conformada pelo menos quatro (4) semanas após o tratamento.

[073] *Taxa de Resposta Objetiva*: Conforme usado no presente documento, o termo “taxa de resposta objetiva” (“ORR”) tem seu significado entendido na técnica em referência à proporção de pacientes com redução de tamanho de tumor de uma quantidade predefinida e por um período de tempo mínimo. Em algumas modalidades, a duração de resposta usualmente medida a partir do tempo de resposta inicial até a progressão de tumor documentada. Em algumas modalidades, a ORR envolve a soma de respostas parciais mais respostas completas.

[074] *Paciente*: Conforme usado no presente documento, o termo “paciente” ou “indivíduo” se refere a qualquer organismo ao qual uma composição fornecida é ou pode ser administrada, por exemplo, para propósitos experimentais, diagnósticos, profiláticos, cosméticos e/ou terapêuticos. Os pacientes típicos incluem animais (por exemplo, mamíferos, tais como camundongos, ratos, coelhos, primatas não humanos e/ou seres humanos). Em algumas modalidades, um paciente é um ser humano. Em algumas modalidades, um paciente está sofrendo de ou é suscetível a um ou mais distúrbios ou afecções. Em algumas modalidades, um paciente exibe um ou mais sintomas de um distúrbio ou afecção. Em algumas modalidades, um paciente foi diagnosticado com um ou mais distúrbios ou afecções. Em algumas modalidades, o distúrbio ou afecção é ou inclui câncer ou a presença de um ou mais tumores. Em algumas modalidades, o distúrbio ou afecção é câncer metastático.

[075] *Polipeptídeo*: Conforme usado no presente documento, um “polipeptídeo”, de modo geral, é uma sequência de pelo menos dois

aminoácidos ligados um ao outro por uma ligação de peptídeo. Em algumas modalidades, um polipeptídeo pode incluir pelo menos 3 a 5 aminoácidos, cada um dos quais está ligado aos outros por meio de pelo menos uma ligação de peptídeo. Aqueles de habilidade comum na técnica entenderão que os polipeptídeos algumas vezes incluem aminoácidos “não naturais” ou outras entidades que são, no entanto, capazes de interagir em uma cadeia de polipeptídeo, opcionalmente.

[076] *Informações prognósticas e preditivas*: Conforme usado no presente documento, os termos informações prognósticas e preditivas são usados de forma intercambiável para referência a quaisquer informações que podem ser usadas para indicar qualquer aspecto do curso de uma doença ou afecção seja na ausência ou presença de tratamento. Tais informações podem incluir, porém sem limitação, a expectativa de vida média de um paciente, a probabilidade de que um paciente sobreviva por uma dada quantidade de tempo (por exemplo, 6 meses, 1 ano, 5 anos, etc.), a probabilidade de que um paciente seja curado de uma doença, a probabilidade de que a doença de um paciente responda a uma terapia particular (em que a resposta pode ser definida de qualquer uma dentre uma variedade de formas). As informações prognósticas e preditivas estão incluídas dentro da categoria ampla de informações de diagnóstico.

[077] *Sobrevida Sem Progressão*: Conforme usado no presente documento, o termo “sobrevida sem progressão” (PFS) tem seu significado entendido na técnica em relação à extensão de tempo durante e após o tratamento de uma doença, tal como câncer, que um paciente vive com a doença, mas não piora. Em algumas modalidades, a medição da sobrevida sem progressão é utilizada como uma avaliação de quão bem um novo tratamento funciona. Em algumas modalidades, a PFS é determinada em um teste clínico randomizado; em algumas tais

modalidades, a PFS refere-se ao tempo da randomização até a progressão objetiva do tumor e/ou morte.

[078] *Proteína*: Conforme usado no presente documento, o termo "proteína" se refere a um polipeptídeo (isto é, uma cadeia de pelo menos dois aminoácidos ligados um ao outro por ligações peptídicas). As proteínas podem incluir porções químicas diferentes de aminoácidos (por exemplo, podem ser glicoproteínas, proteoglicanos, etc.) e/ou podem ser processadas ou modificadas de outro modo. Aqueles de habilidade comum na técnica perceberão que uma "proteína" pode ser uma cadeia de polipeptídeo completa conforme produzido por uma célula (com ou sem uma sequência de sinalização) ou pode ser uma porção característica da mesma. Aqueles de habilidade comum perceberão que uma proteína pode algumas vezes incluir mais de uma cadeia de polipeptídeo, por exemplo, ligada por uma ou mais ligações de dissulfeto ou associadas por outros meios. Os polipeptídeos podem conter L-aminoácidos, D-aminoácidos ou ambos e podem conter qualquer uma dentre uma variedade de modificações e análogos de aminoácido conhecidos na técnica. As modificações úteis incluem, por exemplo, acetilação, amidação, metilação terminais, etc. Em algumas modalidades, as proteínas podem compreender aminoácidos naturais, aminoácidos não naturais, aminoácidos sintéticos e combinações dos mesmos. O termo "peptídeo" é, de modo geral, usado para referência a um polipeptídeo que tem um comprimento menor que cerca de 100 aminoácidos, menor que cerca de 50 aminoácidos, menor que 20 aminoácidos ou menor que 10 aminoácidos.

[079] *Referência*: Aqueles versados na técnica entenderão que, em muitas modalidades descritas no presente documento, um valor determinado ou característica de interesse é comparada a uma referência adequada. Em algumas modalidades, um valor ou característica de referência é aquele determinado para um coorte, indivíduo, população ou

amostra comparável. Em algumas modalidades, um valor ou característica referência é testado e/ou determinado de maneira substancialmente simultânea com o teste ou determinação da característica ou valor de interesse. Em algumas modalidades, uma característica ou valor de interesse é ou compreende uma referência histórica, opcionalmente incorporada em um meio tangível. Tipicamente, conforme seria entendido por aqueles versados na técnica, um valor ou característica de referência é determinado sob condições comparáveis àquelas utilizadas para determinar ou analisar a característica ou valor de interesse.

[080] *Resposta*: Conforme usado no presente documento, o termo "resposta" pode se referir a uma alteração na condição de um indivíduo que ocorre como resultado de ou se correlaciona com o tratamento. Em algumas modalidades, uma resposta é ou compreende uma resposta benéfica. Em algumas modalidades, uma resposta benéfica pode incluir estabilização da afecção (por exemplo, prevenção ou atraso de deterioração esperada ou tipicamente observada que ocorre na ausência do tratamento), melhora (por exemplo, redução em frequência e/ou intensidade) de um ou mais sintomas da afecção e/ou melhora nos prospectos para cura da afecção, etc. Em algumas modalidades, "resposta" pode se referir à resposta de um organismo, um órgão, um tecido, uma célula ou um componente celular ou sistema in vitro. Em algumas modalidades, uma resposta é ou compreende uma resposta clínica. Em algumas modalidades, a presença, a extensão e/ou a natureza da resposta podem ser medidas e/ou caracterizadas de acordo com critérios particulares; em algumas modalidades, tais critérios podem incluir critérios clínicos e/ou critérios objetivos. Em algumas modalidades, as técnicas para avaliar a resposta pode incluir, porém sem limitação, exame clínico, tomografia por emissão de pósitrons, varredura por CT de raios X do peito, MRI, ultrassom, endoscopia, laparoscopia, presença ou nível de um marcador particular em uma amostra, citologia e/ou histologia.

Quando uma resposta de interesse é ou compreende uma resposta de um tumor à terapia, aqueles de habilidade comum na técnica estarão cientes de uma variedade de técnicas estabelecidas para avaliar tal resposta, incluindo, por exemplo, para determinar a carga de tumor, tamanho de tumor, estágio de tumor, etc. Por exemplo, certas tecnologias para avaliar a resposta de tumores sólidos ao tratamento são discutidas em Therasse et. al., "New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors", European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000, 92(3):205-216. Aqueles de habilidade comum na técnica estarão cientes de e/ou entenderão à luz da presente descrição, estratégias para determinar critérios de resposta particulares para tumores individuais, tipos de tumor, populações ou coortes de pacientes, etc, assim como para determinar referências adequadas ao mesmo.

[081] *Amostra:* Conforme usado no presente documento, o termo "amostra" tipicamente se refere a uma amostra biológica obtida ou derivada de uma fonte de interesse, conforme descrito no presente documento. Em algumas modalidades, uma fonte de interesse compreende um organismo, tal como um animal ou ser humano. Em algumas modalidades, uma amostra biológica é ou compreende tecido ou fluido biológico. Em algumas modalidades, uma amostra biológica pode ser ou compreender medula óssea; sangue; células sanguíneas; ascite; tecido ou amostras de biópsia com agulha fina; fluidos corporais contendo célula; ácidos nucleicos de flutuação livre; esputo; saliva; urina; líquido cefalorraquidiano, fluido peritoneal; fluido pleural; fezes; linfa; fluidos ginecológicos; esfregaços da pele; esfregaços vaginais; esfregaços orais; esfregaços nasais; enxágues ou lavagens, tal como lavagens ductais ou lavagens bronqueoalveolares; aspiratos; raspagens; espécimes de me-

dula óssea; espécimes de biópsia de tecido; espécimes cirúrgicos; fezes, outros fluidos corporais, secreções e/ou excreções; e/ou células dos mesmos, *etc*. Em algumas modalidades, uma amostra biológica é ou compreende células obtidas a partir de um indivíduo. Em algumas modalidades, as células obtidas são ou incluem células de um indivíduo do qual a amostra é obtida. Em algumas modalidades, uma amostra é uma "amostra primária" obtida diretamente de uma fonte de interesse por quaisquer meios adequados. Por exemplo, em algumas modalidades, uma amostra biológica primária é obtida por métodos selecionados a partir do grupo que consiste em biópsia (por exemplo, aspiração com agulha fina ou biópsia de tecido), cirurgia, coleta de fluido corporal (por exemplo, sangue, linfa, fezes *etc.*), *etc.* Em algumas modalidades, conforme ficará claro a partir do contexto, o termo "amostra" refere-se a uma preparação que é obtida processando-se (por exemplo, removendo-se um ou mais componentes de e/ou adicionando-se um ou mais agentes a) uma amostra primária. Por exemplo, filtração usando uma membrana semipermeável. Tal "amostra processada" pode compreender, por exemplo, ácidos nucleicos ou proteínas extraídas de uma amostra ou obtida submetendo-se uma amostra primária a técnicas, tal como amplificação ou transcrição reversa de mRNA, isolamento e/ou purificação de certos componentes, *etc.*

[082] *Específico:* O termo "específico", quando usado no presente documento em referência a um agente que tem uma atividade, é entendido por aqueles que são versados na técnica significando que o agente discrimine entre entidades ou estados alvo potenciais. Por exemplo, em algumas modalidades, diz-se que um agente se liga "especificamente" ao seu alvo se o mesmo se ligar preferencialmente com aquele alvo na presença de um ou mais alvos alternativos competidores. Em muitas modalidades, a interação específica é dependente da presença de uma particularidade estrutural particular da entidade-alvo (por exemplo, um

epítopo, uma fenda, um sítio de ligação). É compreendido que a especificidade não precisa ser absoluta. Em algumas modalidades, especificidade pode ser avaliada em relação àquela do agente de ligação para uma ou mais outras entidades-alvo potenciais (por exemplo, competidores). Em algumas modalidades, a especificidade é avaliada em relação àquela de um agente de ligação específico de referência. Em algumas modalidades, a especificidade é avaliada em relação àquela de um agente de ligação não específico de referência. Em algumas modalidades, o agente ou entidade não se liga de modo detectável ao alvo alternativo competidor sob condições de ligação à sua entidade-alvo. Em algumas modalidades, o agente de ligação se liga com on-rate superior, off-rate inferior, maior afinidade, menor dissociação e/ou maior estabilidade à sua entidade-alvo em comparação ao alvo (ou alvos) alternativo competidor.

[083] *Ligação específica*: Conforme usado no presente documento, os termos “ligação específica” ou “específico para” ou “específico a” referem-se a uma interação (tipicamente não covalente) entre uma entidade-alvo (por exemplo, uma proteína ou polipeptídeo alvo) e um agente de ligação (por exemplo, um anticorpo, tal como um anticorpo fornecido). Conforme será entendido por aqueles de habilidade comum, uma interação é considerada como sendo “específica” se for favorecida na presença de interações alternativas. Em muitas modalidades, uma interação é tipicamente depende da presença de uma característica estrutural particular da molécula-alvo, tal como um determinante ou epítopo antigênico reconhecido pela molécula de ligação. Por exemplo, se um anticorpo for específico para o epítopo A, a presença de um polipeptídeo contendo epítopo A ou a presença de A não identificado livre em uma reação contendo tanto A identificado livre quanto o anticorpo para o mesmo reduzirá a quantidade de A identificado que se liga ao anticorpo. É compreendido que a especificidade não precisa ser

absoluta. Por exemplo, é bem conhecido na técnica que inúmeros anticorpos reagem de modo cruzado com outros epítopos adicionalmente àqueles presentes na molécula-alvo. Tal reatividade cruzada pode ser aceitável dependendo da aplicação para a qual o anticorpo deve ser usado. Em modalidades particulares, um anticorpo específico para tirosina quinases receptoras tem menos de 10% de reatividade cruzada com a tirosina quinase receptora ligada aos inibidores de protease (por exemplo, ACT). Aquele de habilidade comum na técnica poderá selecionar anticorpos que têm um grau suficiente de especificidade para funcionar adequadamente em qualquer dada aplicação (por exemplo, para detecção de uma molécula-alvo, para propósitos terapêuticos, etc.). A especificidade pode ser avaliada no contexto de fatores adicionais, tal como a afinidade da molécula de ligação para a molécula-alvo versus a afinidade da molécula de ligação para outros alvos (por exemplo, competidores). Se uma molécula de ligação exibir uma alta afinidade para uma molécula-alvo que é desejada para detectar e baixa afinidade para não

[084] *Estágio de câncer*: Conforme usado no presente documento, o termo "estágio de câncer" refere-se a uma avaliação qualitativa ou quantitativa do nível de avanço de um câncer. Os critérios usados para determinar o estágio de um câncer incluem, porém sem limitação, o tamanho do tumor e a extensão de metástases (por exemplo, localizadas ou distantes).

[085] *Indivíduo*: Conforme usado no presente documento, o termo “indivíduo” ou “paciente” refere-se a qualquer organismo em que as modalidades da invenção podem ser usadas ou administradas, por exemplo, para propósitos experimentais, diagnósticos, profiláticos e/ou terapêuticos. Os indivíduos típicos incluem animais (por exemplo, mamíferos, tais como camundongos, ratos, coelhos, primatas não humanos e humanos; insetos; vermes; etc.).

[086] *Substancialmente*: Conforme usado no presente documento, o termo “substancialmente” se refere à condição qualitativa para exibir a extensão total ou quase total ou grau de uma característica ou propriedade de interesse. Uma pessoa de habilidade comum na técnica biológica entenderá que fenômenos biológicos e químicos raramente, se alguma vez, são concluídos e/ou avançam para a conclusão ou alcançam ou evitam um resultado absoluto. O termo “substancialmente” é, portanto, usado no presente documento para capturar a falta potencial de conclusão inerente em muitos fenômenos biológicos e químicos.

[087] *Sofrer de*: Um indivíduo que está “sofrendo de” uma doença, distúrbio ou afecção (por exemplo, um câncer) foi diagnosticado com e/ou exibe um ou mais sintomas da doença, distúrbio ou afecção. Em algumas modalidades, um indivíduo que está sofrendo de câncer tem câncer, mas não exibe quaisquer sintomas de câncer e/ou não foi diagnosticado com um câncer.

[088] *Suscetível a*: Um indivíduo que é “suscetível a ” uma doença, distúrbio ou afecção (por exemplo, câncer) está em risco de desenvolver a doença, distúrbio ou afecção. Em algumas modalidades, um indivíduo que é suscetível a uma doença, distúrbio ou afecção não exibe quaisquer sintomas da doença, distúrbio ou afecção. Em algumas modalidades, um indivíduo que é suscetível a uma doença, distúrbio ou afecção não foi diagnosticado com a doença, distúrbio e/ou afecção. Em algumas modalidades, um indivíduo que é suscetível a uma doença, distúrbio ou afecção é um indivíduo que exibe condições associadas ao desenvolvimento da doença, distúrbio ou afecção. Em algumas modalidades, um risco de desenvolver um doença, distúrbio e/ou afecção é um risco baseado em população.

[089] *Célula-alvo ou tecido alvo*: Conforme usado no presente documento, os termos “célula-alvo” ou “tecido alvo” referem-se a qualquer célula, tecido ou organismo que é afetado por uma afecção descrita no

presente documento e a ser tratado, ou qualquer célula, tecido ou organismo em que uma proteína envolvida em uma afecção descrita é expressa. Em algumas modalidades, células-alvo, tecido alvo ou organismos alvo incluem aquelas células, tecidos ou organismos em que há uma quantidade detectável de sinalização e/ou atividade de ponto de verificação imunológico. Em algumas modalidades, células-alvo, tecido alvo ou organismos alvo incluem aquelas células, tecidos ou organismos que exibem uma patologia, sintoma ou característica associada à doença.

[090] *Regime terapêutico*: Conforme usado no presente documento, o termo “regime terapêutico” refere-se a qualquer método usado para, parcial ou completamente, aliviar, melhorar, atenuar, inibir, prevenir, retardar o início, reduzir a gravidade e/ou reduzir a incidência de um ou mais sintomas ou características de uma doença, distúrbio e/ou afecção particular. O mesmo pode incluir um tratamento ou série de tratamentos projetados para atingir um efeito particular, por exemplo, redução ou eliminação de uma afecção ou doença prejudicial, tal como câncer. O tratamento pode incluir a administração de um ou mais compostos de modo simultâneo, sequencial ou em momentos diferentes, para quantidades iguais ou diferentes de tempo. Alternativa ou adicionalmente, o tratamento pode incluir exposição à radiação, agentes quimioterápicos, terapia hormonal ou cirurgia. Adicionalmente, um “regime de tratamento” pode incluir métodos genéticos, tal como terapia gênica, ablação de gene ou outros métodos conhecidos por reduzir a expressão de um gene particular ou tradução de um mRNA derivado de gene.

[091] *Agente terapêutico*: Conforme usado no presente documento, o sintagma “agente terapêutico” refere-se a qualquer agente que, quando administrado a um indivíduo, tem um efeito terapêutico e/ou produz um efeito biológico e/ou farmacológico.

[092] *Quantidade terapeuticamente eficaz*: Conforme usado no

presente documento, o termo “quantidade terapeuticamente eficaz” refere-se a uma quantidade de um agente (por exemplo, um modulador de ponto de verificação imunológico) que confere um efeito terapêutico sobre o indivíduo tratado, em uma razão risco/benefício razoável aplicável a qualquer tratamento médico. O efeito terapêutico pode ser objetivo (isto é, mensurável por algum teste ou marcador) ou subjetivo (isto é, o indivíduo dá uma indicação de ou sente um efeito). Em particular, a “quantidade terapeuticamente eficaz” refere-se a uma quantidade de um agente terapêutico ou composição efetiva para tratar, melhorar ou prevenir uma doença ou afecção desejada ou exibir um efeito terapêutico ou preventivo detectável, tal como melhorando sintomas associados à doença, prevenindo ou atrasando o início da doença e/ou também reduzindo a gravidade ou frequência de sintomas da doença. Uma quantidade terapeuticamente eficaz é comumente administrada em um regime de dosagem que pode compreender múltiplas doses unitárias. Para qualquer agente terapêutico particular, uma quantidade terapeuticamente eficaz (e/ou uma dose unitária adequada dentro de um regime de dosagem eficaz) pode variar, por exemplo, dependendo da via de administração, em combinação com outros agentes farmacêuticos. Além disso, a quantidade terapeuticamente eficaz específica (e/ou dose unitária) para qualquer paciente particular pode depender de uma variedade de fatores, incluindo o distúrbio que é tratado e a gravidade do distúrbio; a atividade do agente farmacêutico específico empregado; a composição específica empregada; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do indivíduo; o tempo de administração, via de administração e/ou taxa de excreção ou metabolismo da proteína de fusão específica empregada; a duração do tratamento; e fatores similares conforme é bem conhecido na técnica médica.

[093] *Tratamento*: Conforme usado no presente documento, o termo “tratamento” (também “tratar” ou “que trata”) se refere a qualquer

administração de uma substância (por exemplo, composições fornecidas) que parcial ou completamente alivia, atenua, abranda, inibe, atrasa o início de, reduz a gravidade de e/ou reduz a inibe de um ou mais sintomas, características e/ou causas de uma doença, distúrbio e/ou afecção particular (por exemplo, câncer). Tal tratamento pode ser de um indivíduo que não exibe sinais da doença, distúrbio e/ou afecção relevante e/ou de um indivíduo que exibe apenas sinais iniciais da doença, distúrbio e/ou afecção. Alternativa ou adicionalmente, tal tratamento pode ser de um indivíduo que exibe um ou mais sinais estabelecidos da doença, distúrbio e/ou afecção relevante. Em algumas modalidades, o tratamento pode ser de um indivíduo que foi diagnosticado como sofrendo da doença, distúrbio e/ou afecção relevante. Em algumas modalidades, o tratamento pode ser de um indivíduo que sabidamente tem um ou mais fatores de suscetibilidade que são estatisticamente correlacionados com risco aumentado de desenvolvimento da doença, distúrbio e/ou afecção relevante.

[094] *Tipo selvagem*: Conforme usado no presente documento, o termo “tipo selvagem” tem seu significado entendido na técnica que se refere a uma entidade que tem uma estrutura e/ou atividade conforme encontrado na natureza em um estado ou contexto “normal” (conforme contrastado com mutante, doente, alterado, etc.). Aqueles de habilidade comum na técnica entenderão que genes do tipo selvagem e polipeptídeos frequentemente existem em múltiplas formas diferentes (por exemplo, alelos).

DESCRIÇÃO DETALHADA DE CERTAS MODALIDADES

CÂNCERES

[095] Em algumas modalidades, a presente descrição refere-se ao tratamento de câncer. Certos cânceres exemplificativos que podem, em algumas modalidades, ser tratados em conformidade com a presente descrição incluem, por exemplo, carcinoma adrenocortical, astrocitoma,

carcinoma de célula basal, carcinoide, cardíaco, colangiocarcinoma, cordoma, neoplasmas mieloproliferativos crônicos, craniofaringioma, carcinoma ductal *in situ*, ependimoma, melanoma intraocular, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal (GIST), doença trofoblástica gestacional, glioma, histiocitose, leucemia (por exemplo, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia mielógena crônica (CML), leucemia de células pilosas, leucemia mielógena e leucemia mieloide), linfoma (por exemplo, linfoma de Burkitt (linfoma não Hodgkin), linfoma de células T cutâneas, linfoma de Hodgkin, micose fungoide, síndrome de Sezary, linfoma relacionado a AIDS, linfoma folicular, linfoma difuso de células B grandes), melanoma, carcinoma de célula de merkel, mesotelioma, mieloma (por exemplo, mieloma múltiplo), síndrome mielodisplástica, papilomatose, paraganglioma, feocromacitoma, blastoma pleuropulmonar, retinoblastoma, sarcoma (por exemplo, sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi, osteossarcoma, rabdomiossarcoma, sarcoma uterino, sarcoma vascular), tumor de Wilms e/ou câncer do córtex adrenal, ânus, apêndice, duto biliar, bexiga, osso, cérebro, mama, brônquio, sistema nervoso central, colo do útero, cólon, endométrio, esôfago, olho, trompa de Falópio, vesícula biliar, trato gastrointestinal,célula germinativa, cabeça e pescoço, coração, intestino, rim (por exemplo, tumor de Wilms), laringe, fígado, pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão de células pequenas), boca, cavidade nasal, cavidade oral, ovário, pâncreas, reto, pele, estômago, testículos, garganta, tireoide, pênis, faringe, peritôneo, pituitária, próstata, reto, glândula salivar, ureter, uretra, útero, vagina ou vulva.

[096] Em algumas modalidades, um câncer pode envolver um ou mais tumores. Em algumas modalidades, um tumor compreende um tumor sólido. Em algumas modalidades, os tumores sólidos incluem, porém sem limitação, tumores da bexiga, mama, sistema nervoso central,

colo do útero, cólon, esôfago, endométrio, cabeça e pescoço, rim, fígado, pulmão, ovário, pâncreas, pele, estômago, útero ou trato respiratório superior.

[097] Em algumas modalidades, um câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de bexiga, câncer ósseo, câncer de mama, câncer de sítio primário desconhecido, câncer esofagogástrico, câncer gastrointestinal, glioma, câncer de cabeça e pescoço, câncer hepatobiliar, melanoma, mesotelioma, linfoma não Hodgkin, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de próstata, carcinoma de célula renal, câncer de pele (não melanoma), câncer de pulmão de células pequenas, sarcoma de tecido mole, câncer da tireoide e combinações dos mesmos.

[098] Em algumas modalidades, um câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de bexiga, câncer de mama, câncer esofagogástrico, glioma, câncer de cabeça e pescoço, melanoma, câncer de pulmão de célula não pequena, carcinoma de célula renal e combinações dos mesmos.

[099] Em algumas modalidades, um câncer que pode ser tratado em conformidade com a presente descrição é aquele que foi exposto á imunoterapia, conforme descrito no presente documento.

[0100] Em algumas modalidades, um câncer que pode ser tratado em conformidade com a presente descrição é aquele que foi exposto à imunoterapia, que, em algumas modalidades, pode ser ou incluir terapia com um ou mais moduladores de inibidor de ponto de verificação imunológico.

[0101] Em algumas modalidades, um câncer que pode ser tratado em conformidade com a presente descrição é aquele caracterizado por alta carga de mutação de tumor (isto é, carga de mutação de tumor acima de um limite relevante) conforme descrito no presente documento. Alternativa ou adicionalmente, um câncer que pode ser tratado

m conformidade com a presente descrição é aquele caracterizado por neoantígenos.

[0102] Em algumas modalidades, um câncer que pode ser tratado em conformidade com a presente descrição é caracterizado tanto por exposição anterior à imunoterapia que compreende moduladores de ponto de verificação imunológico quanto alta carga de mutação de tumor; em algumas tais modalidades, o câncer mostra carga de mutação de tumor mais alta do que estava presente antes de sua exposição à imunoterapia.

IMUNOTERAPIA

[0103] Em algumas modalidades, a presente descrição refere-se à administração de imunoterapia a um indivíduo. Em algumas modalidades, a imunoterapia é ou compreende terapia de modulação de ponto de verificação imunológico. Em algumas modalidades, a imunoterapia envolve a administração de um ou mais agentes imunomoduladores; em algumas modalidades, um agente imunomodulador é ou compreende um modulador de ponto de verificação imunológico. Em algumas modalidades, um modulador de ponto de verificação imunológico é um agente (por exemplo, um agente de anticorpo) que tem como alvo (isto é, interage especificamente com) um alvo de ponto de verificação imunológico. Em algumas modalidades, um alvo de ponto de verificação imunológico é ou compreende um ou mais dentre CTLA-4, PD-1, PD-L1, GITR, OX40, LAG-3, KIR, TIM-3, CD28, CD40 e CD137; em algumas modalidades, a terapia com modulador de ponto de verificação imunológico é ou compreende a administração de um agente de anticorpo que tem como alvo um ou mais tais alvos de ponto de verificação imunológico.

[0104] Em algumas modalidades, o ponto de verificação imunológico refere-se às trajetórias inibitórias de um sistema imunológico que são responsáveis por manter a autotolerância e a duração e amplitude

de modulação de respostas imunológicas fisiológicas. Certas células cancerosas prosperam tirando proveito de trajetórias de ponto de verificação imunológico como um mecanismo principal de resistência imune, particularmente em relação a células T que são específicas para antígenos tumorais. Por exemplo, certas células cancerosas podem superexpressar uma ou mais proteínas de ponto de verificação imunológico responsáveis por inibir uma resposta de células T citotóxicas. Assim, entre outras coisas, os moduladores de ponto de verificação imunológico podem ser administrados para superar sinais inibitórios e permitir e/ou aumentar um ataque imunológico contra células cancerosas. Os moduladores de ponto de verificação imunológico podem facilitar respostas de célula imune contra células cancerosas por diminuição, inibição ou anulação de sinalização por reguladores de resposta imunológica negativos (por exemplo, CTLA-4) ou podem estimular ou aumentar a sinalização de reguladores positivos de resposta imunológica (por exemplo, CD28).

[0105] Avanços no entendimento de mecanismos moleculares de ativação e inibição de células T e homeostase imune têm permiti-

de uma ou mais das terapias de bloqueio de CTLA-4. Em algumas modalidades, uma imunoterapia pode incluir qualquer um dentre ipilumimab e tremelimumab que tem como alvo CTLA-4; pembrolizumab, nivolumab, avelumab, durvalumab e atezoluzumab, que tem como alvo PD-1; ou combinações dos mesmos.

[0106] Os ensinamentos da presente descrição, entre outras coisas, preveem responsividade a moduladores de ponto de verificação imunológico e, particularmente, a modalidades ou regimes terapêuticos que têm como alvo reguladores de ponto de verificação imunológico. A presente descrição, entre outras coisas, demonstra que esse limite de carga de mutação de tumor se correlaciona à responsividade a moduladores de ponto de verificação imunológico. Em algumas modalidades, a presente descrição demonstra que o limite de carga de mutação de tumor se correlaciona a uma probabilidade aumentada de eficácia clínica de reguladores de ponto de verificação imunológico para aqueles cânceres responsivos à imunoterapia (por exemplo, a bloqueio de PD-1 e/ou a bloqueio de CTLA-4). Em algumas modalidades, a imunoterapia (por exemplo, terapia com modulador de ponto de verificação imunológico) envolve a administração de um agente que atua como um bloqueio de proteína citotóxica associada a linfócito T 4 (CTLA-4). Em certas modalidades, a imunoterapia envolve o tratamento com um agente que interfere em uma interação que envolve CTLA-4 (por exemplo, com CD80 ou CD86). Em algumas modalidades, a imunoterapia envolve administração de um ou mais dentre tremelimumab e/ou ipilimumab. Em algumas modalidades, a imunoterapia (por exemplo, terapia com modulador de ponto de verificação imunológico) envolve a administração de um agente (por exemplo, agente de anticorpo) que atua como um bloqueio de morte celular programada 1 (PD-1). Em certas modalidades, a imunoterapia envolve o tratamento com um agente que interfere em uma interação que envolve PD-1 (por exemplo, com PD-L1). Em algumas

modalidades, a imunoterapia envolve a administração de um agente (por exemplo, agente de anticorpo) que interage especificamente com PD-1 ou com PD-L1. Em algumas modalidades, a imunoterapia (por exemplo, terapia com modulador de ponto de verificação imunológico) envolve a administração de um ou mais dentre nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab e/ou durvalumab.

CTLA-4

[0107] CTLA-4 é um membro da superfamília da imunoglobulina que é expresso por células T ativadas e transmite um sinal inibitório a células T. CTLA-4 é estruturalmente similar à proteína coestimulatória de célula T, CD28 e ambas as moléculas se ligam a CD80 e CD86 em células apresentadoras de antígeno.[18] CTLA-4 se liga a CD80 e CD86 com maior afinidade do que CD28, possibilitando, assim, que supere CD28 por seus ligantes.[18] CTLA-4 transmite um sinal inibitório a células T, enquanto CD28 transmite um sinal estimulatório. A ativação de células T através de receptor de células T e CD28 leva à expressão aumentada de CTLA-4.

[0108] O mecanismo pelo qual o CTLA-4 atua em células T permanece um tanto elusivo. A evidência bioquímica sugere que CTLA-4 recruta uma fosfatase para um receptor de células T, atenuando, assim, o sinal. Foi também sugerido que CTLA-4 pode funcionar *in vivo* capturando e removendo CD80 e CD86 de membranas de células apresentadoras de antígeno, tornando, assim, estes antígenos indisponíveis para disparo de CD28.

[0109] A proteína CTLA-4 contém um domínio V extracelular, um domínio transmenbranar e uma cauda citoplasmática. CTLA-4 tem um domínio intracelular que é similar àquele de CD28, pelo fato de que não tem atividade catalítica intrínseca e contém um motivo YVKM que tem capacidade para ligar PI3K, PP2A e SHP-2 assim como um motivo rico em prolina que tem capacidade de ligar proteínas contendo SH3. Um

papel de CTLA-4 na inibição de respostas de célula T parece envolver diretamente desfosforilação de SHP-2 e PP2A de proteínas de sinalização proximais de receptor de célula T, tal como CD3 e LAT. CTLA-4 pode também afetar a sinalização indiretamente por meio de competição com CD28 para ligação de CD80 e/ou CD86.

[0110] A primeira evidência clínica de que a modulação de ativação de células T poderia resultar em terapia anticâncer eficaz se origina do desenvolvimento de anticorpo de bloqueio CTLA-4 ipilimumab.[18] Em algumas modalidades, o ipilimumab é um anticorpo IgG1 humano com especificidade para CTLA-4. Em algumas modalidades, outra terapia de bloqueio de CTLA-4, tremelimumab, é um anticorpo IgG2 humano.

PD-1

[0111] PD-1 é expresso em células T, células B e certas células mieloides; entretanto, seu papel é mais bem caracterizado em células T. A expressão de PD-1 em células T é induzida por estimulação de antígeno. Diferente de CTLA-4, que limite a ativação precoce de células T, PD-1 exerce principalmente seu efeito inibitório sobre células T na periferia em que as células T se encontram ligantes de PD-1. Dois ligantes de PD-1 foram identificados até o momento, PD-L1 e PD-L2, que são expressos por uma grande faixa de tipos de célula, incluindo células tumorais, células dendríticas mieloides derivadas de monócito, células epiteliais, células T e células B.[18] Em câncer, acredita-se que as células tumorais e células mieloides sejam os principais tipos de célula que mediam a supressão de células T através de ligação a PD-1. Ainda não está claro se os efeitos de PD-L1 e PD-L2 sobre a sinalização a jusante de PD-1 são dependentes do tipo de célula que expressa o dado ligante. Entretanto, há diferenças entre efeitos induzidos por PD-L1 versus PD-L2, que permanecem a ser completamente elucidados.

[0112] Diversos mecanismos de supressão de células T mediada por PD-1 foram propostos.[18] Um mecanismo sugere que a ligação a PD-

1 inibe a ativação de células T apenas mediante engate de receptor de células T. PD-1 tem um “motivo de inibição baseado em tirosina imunorreceptor” intracelular ou (ITIM) e um motivo de troca baseado em tirosina imunorreceptor. Foi mostrado que a ligação a PD-1 leva ao recrutamento de fosfatases chamadas “tirosina fosfatases contendo domínio de homologia 2 de src” ou SHP-1 e SHP-2, para motivo de troca baseado em tirosina imunorreceptora. Além disso, a ligação a PD-1 mostrou interferir nas moléculas de sinalização, tal como fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinase e Ras, que são importantes para proliferação de células T, secreção de citocina e metabolismo. A análise de células T específicas para vírus da imunodeficiência humana (HIV) também demonstrou regulação crescente de fator de transcrição de zíper de leucina básico dependente de PD-1, que inibe a função de células T. A ligação de PD-1 também mostrou induzir alterações metabólicas em células T. A reprogramação metabólica de células T de glicólise a lipólise é uma consequência de comprometimento mediado por PD-1 de função efetora de células T. Além disso, os defeitos induzidos por PD-1 em respiração mitocondrial e glicólise levam à função efetora de células T comprometida que poderia ser revertida por um alvo mamífero de inibição de rapamicina. Visto que a maior parte dos mecanismos identificados de supressão de células T mediada por PD-1 é baseada em experimentos *in vitro* ou *ex vivo*, permanece a ser demonstrado que esses mesmos mecanismos são responsáveis por exaustão de células T *in vivo*.

[0113] PD-1 é uma proteína membrânica do tipo I de 288 aminoácidos e é um membro da família de CD28/CTLA-4 estendida de reguladores de células T.[19] A estrutura da proteína PD-1 inclui um domínio IgV extracelular seguido por uma região transmembranar e uma cauda intracelular, que contém dois sítios de fosforilação localizados em um motivo inibitório baseado em tirosina imunorreceptor (ITIM) e um motivo de

troca baseado em tirosina imunorreceptor, o que sugere que PD-1 regula negativamente os sinais de receptor de células T. Isto é consistente com a ligação de SHP-1 e SHP-2 fosfatases à cauda citoplasmática de PD-1 mediante ligação ao ligante. Adicionalmente, a ligação a PD-1 regula de modo crescente as E3-ubiquitina ligases CBL-b e c-CBL que disparam a modulação decrescente de receptor de células T. PD-1 é expresso na superfície de células T, células B e macrófagos ativados, sugerindo que, em comparação com CTLA-4, PD-1 regula negativamente de modo mais amplo as respostas imunológicas.

CTLA-4 E PD-1 EM COMBINAÇÃO

[0114] Embora monoterapias com anticorpos de bloqueio de CTLA-4 ou PD-1 tenham prolongado significativamente a sobrevida de alguns pacientes com certos cânceres, há casos em que alguns pacientes não respondem à terapia. Um estudo anterior mostrou quer o tratamento combinado com ipilimumab (bloqueio de CTLA-4) e nivolumab (bloqueio de PD-1) induziu respostas melhores que qualquer tratamento sozinho.[18,20] Em algumas modalidades, a imunoterapia, em conformidade com a presente descrição, compreende tanto terapia de bloqueio de PD-1 quanto terapia de bloqueio de CTLA-4. Em certas modalidades, a imunoterapia (por exemplo, terapia com modulador de ponto de verificação imunológico) envolve o tratamento com um agente (por exemplo, agente de anticorpo) que interfere em uma interação que envolve CTLA-4 e/ou PD-1. Em algumas modalidades, a imunoterapia (por exemplo, terapia com modulador de ponto de verificação imunológico) envolve a administração de um agente (por exemplo, agente de anticorpo) que interage especificamente com um ou mais dentre CTLA-4, CD80, CD86, PD-1 ou PD-L1. Em algumas modalidades, tal terapia envolve a administração de um ou mais dentre atezolizumab, avelumab, durvalumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab e/ou tremelimumab.

CARGA DE MUTAÇÃO DE TUMOR

[0115] Entre outras coisas, a presente descrição demonstra que uma carga de mutação de tumor pode prever eficácia clínica de tratamento de imunoterapia para certos cânceres. A presente descrição estabelece, entre outras coisas, que, em certos casos, os indivíduos com cargas de mutação de tumor mais altas têm maior probabilidade de responder à imunoterapia do que indivíduos com cargas de mutação de tumor significativamente mais baixas. A presente descrição, entre outras coisas, estabelece que, em certos casos, os indivíduos com cargas de mutação de tumor mais altas e que já receberam imunoterapia, têm maior probabilidade de responder à imunoterapia do que indivíduos com cargas de mutação de tumor significativamente mais baixas.

[0116] Em algumas modalidades, a carga de mutação de tumor compreende diversas mutações somáticas dentro de uma região de um genoma de tumor. Em algumas modalidades, as mutações somáticas compreender alterações de DNA em células não de linhagem germinativa e comumente ocorrem em células cancerosas. Em algumas modalidades, uma mutação somática resulta em um neoantígeno ou neoepítopo. Foi constatado que certas mutações somáticas em células cancerosas resultam na expressão de neoepítopos, que, em algumas modalidades, convertem um prolongamento de aminoácidos de ser reconhecido como “próprio” para “não próprio”. Uma célula cancerosa que aliga um antígeno “não próprio” tem tipicamente mais probabilidade de produzir uma resposta imunológica contra uma célula cancerosa. A identificação de múltiplas mutações em uma amostra de câncer, conforme descrito no presente documento, pode ser útil para determinar quais pacientes com câncer têm probabilidade de responder favoravelmente à imunoterapia (por exemplo, imunoterapia continuada e/ou estendida ou modificada); em algumas modalidades, tal identificação pode ser útil para determinar quais pacientes têm probabilidade de responder, em particular, ao tratamento com um modulador de ponto de verificação

imunológico e/ou de outro modo a bloqueio de PD-1 e/ou CTLA-4.

[0117] A presente descrição, entre outras coisas, demonstra que, para certos cânceres, os pacientes com altos números de mutações somáticas, ou uma alta carga de mutação de tumor, têm maior probabilidade de se beneficiar do tratamento com moduladores de ponto de verificação imunológico do que aqueles pacientes com cargas de mutação de tumor mais baixas. Em algumas modalidades, os pacientes com alta carga de mutação de tumor respondem melhor ao bloqueio de PD-1 (morte celular programada 1) do que aqueles pacientes com uma carga de mutação de tumor significativamente mais baixa. Em algumas modalidades, os indivíduos com uma alta carga de mutação de tumor respondem melhor ao tratamento com anticorpos anti-PD-1 do que aqueles indivíduos com uma baixa carga de mutação de tumor. Em algumas modalidades, os indivíduos com uma alta carga de mutação de tumor respondem melhor ao tratamento com bloqueio de CTLA-4 do que aqueles indivíduos com uma baixa carga de mutação de tumor. Em algumas modalidades, os indivíduos com uma alta carga de mutação de tumor respondem melhor ao tratamento com anticorpos de CTLA-4 do que aqueles indivíduos com uma baixa carga de mutação de tumor.

LIMITE DE CARGA DE MUTAÇÃO DE TUMOR

[0118] A presente descrição, entre outras coisas, abrange uma compreensão de que limites significativos podem ser impostos à análise mutacional de células cancerosas e, além disso, que o uso de tais limites surpreendentemente define e/ou fornece limites de carga de mutação de tumor que preveem efetivamente a responsividade ao tratamento (por exemplo, imunoterapia continuada e/ou estendida ou modificada). Em algumas modalidades, um limite de carga de mutação de tumor conforme descrito no presente documento correlaciona-se a e/ou prevê a resposta à imunoterapia (por exemplo, terapia com modulador de ponto de verificação imunológico, por exemplo, bloqueio de PD-1 ou bloqueio

de CTLA-4).

[0119] Além disso, a presente descrição, entre outras coisas, abrange a constatação de que um limite de carga de mutação de tumor que prevê a probabilidade de que a responsividade à imunoterapia de câncer (e/ou a um agente imunomodulador e/ou regime específico) possa ser definida para tumores que já receberam imunoterapia anterior. Em algumas modalidades, o número de mutações em um dado tumor se correlaciona com e/ou é preditivo de resposta positiva à imunoterapia. Além disso, a presente descrição demonstra que o nível de carga de mutação de tumor em relação a um limite pode ser detectado e efetivamente utilizado para prever a responsividade do tumor para uma ampla variedade de cânceres.

[0120] Em algumas modalidades, conforme descrito no presente documento, a presente descrição fornece tecnologias para definir limites de carga de mutação de tumor que preveem responsividade à imunoterapia (por exemplo, continuada e/ou estendida ou modificada) e particularmente à terapia com modulador de ponto de verificação imunológico. Em algumas modalidades, a presente descrição descreve e/ou estabelece o uso eficaz de tais limites na previsão de responsividade terapêutica.

[0121] A presente descrição demonstra que um panorama de mutação e/ou limite de carga de mutação de tumor de um tumor particular pode prever a probabilidade de benefício clínico da imunoterapia (por exemplo, bloqueio de PD-1 ou bloqueio de CTLA-4). A descrição também ensina que um limite de carga de mutação de tumor pode prever a probabilidade de resposta positiva à imunoterapia com moduladores de ponto de verificação imunológico. Além disso, a natureza das mutações somáticas presentes pode prever a resposta à imunoterapia com moduladores de ponto de verificação imunológico.

[0122] Em algumas modalidades, o nível de carga de mutação de

tumor em relação a um limite pode ser determinado e/ou detectado usando tecnologias de painel de gene alvejadas (por exemplo, avaliado com sequenciamento da próxima geração) e não exige necessariamente sequenciamento de exoma inteiro.

[0123] Assim, entre outras coisas, a presente descrição estabelece que limites relevantes para esses cânceres podem ser, por exemplo:

Tipo de Câncer	Limiar
Câncer de Bexiga	Dentro de uma faixa de cerca de 7 a cerca de 27; em algumas modalidades, cerca de 17.
Câncer de Mama	Dentro de uma faixa de cerca de 1 a cerca de 14; em algumas modalidades, cerca de 4.
Câncer Esofagogástrico	Dentro de uma faixa de cerca de 1 a cerca de 21; em algumas modalidades, cerca de 11.
Glioma	Dentro de uma faixa de cerca de 1 a cerca de 15; em algumas modalidades, cerca de 5.
Câncer de Cabeça e Pescoço	Dentro de uma faixa de cerca de 1 a cerca de 18; em algumas modalidades, cerca de 8.
Melanoma	Dentro de uma faixa de cerca de 1 a cerca de 21; em algumas modalidades, cerca de 11.
Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Dentro de uma faixa de cerca de 1 a cerca de 29; em algumas modalidades, cerca de 18.
Carcinoma de Célula Renal	Dentro de uma faixa de cerca de 1 a cerca de 12; em algumas modalidades, cerca de 2.

DETECÇÃO DE CARGA DE MUTAÇÃO DE TUMOR E/OU NEOEPÍTOPOS

[0124] Os cânceres podem ser triados para detectar mutações e/ou neoepítopos (por exemplo, para detectar carga de mutação de tumor e/ou carga de neoepítopo e/ou identidade de neoantígeno, e/ou natureza, nível e/ou frequência de neoepítopo) conforme descrito no presente documento usando qualquer uma de uma variedade de tecnologias conhecidas. Em algumas modalidades, mutações ou neoepítopos particulares, ou expressão dos mesmos, são detectados no nível de ácido nucleico (por exemplo, em DNA ou RNA). Um versado na técnica poderia reconhecer que mutações ou neoepítopos, ou expressão dos mesmos, podem ser detectadas em uma amostra que compreende DNA ou RNA de células cancerosas. Além disso, um versado na técnica po-

deria entender que uma amostra que compreende DNA ou RNA de células cancerosas pode incluir, porém sem limitação, DNA tumoral em circulação (ctDNA), DNA sem célula (cfDNA), células, tecidos ou órgãos. Em algumas modalidades, mutações ou neoepítopos, ou expressão dos mesmos, são detectadas no nível de proteína (por exemplo, em uma amostra que compreende polipeptídeos de células cancerosas, em que a amostra pode ser ou compreender complexos de polipeptídeo ou outras estrutura de ordem mais alta, incluindo, porém sem limitação, células, tecidos ou órgãos).

[0125] Em algumas modalidades particulares, a detecção envolve sequenciamento de ácido nucleico. Em algumas modalidades, a detecção envolve sequenciamento de exoma inteiro. Em algumas modalidades, a detecção envolve um imunoensaio. Em algumas modalidades, a detecção envolve o uso de um microarranjo. Em algumas modalidades, a detecção envolve sequenciamento de exoma massivamente paralelo. Em algumas modalidades, a detecção envolve o sequenciamento de genoma. Em algumas modalidades, a detecção envolve sequenciamento de RNA. Em algumas modalidades, a detecção envolve sequenciamento de DNA ou RNA padrão. Em algumas modalidades, a detecção envolve espectrometria de massa.

[0126] Em algumas modalidades, a detecção envolve sequenciamento de nova geração (DNA e/ou RNA). Em algumas modalidades, a detecção envolve sequenciamento de genoma, ressequenciamento de genoma, painéis de sequenciamento alvejados, perfilamento de transcriptoma (RNA-Seq), interações DNA-proteína (sequenciamento ChIP) e/ou caracterização de epigenoma. Em algumas modalidades, o ressequenciamento do genoma de um paciente pode ser utilizado, por exemplo, para detectar variações genômicas.

[0127] Em algumas modalidades, uma detecção envolve usar uma

técnica, tal como ELISA, Western Transfer, imunoensaio, espectrometria de massa, análise de microarranjo, etc.

[0128] Em algumas modalidades, a detecção envolve sequenciamento de nova geração (DNA e/ou RNA). Em algumas modalidades, uma detecção envolve sequenciamento da próxima geração de painéis de gene alvejados (por exemplo, MSK-IMPACT ou FoundationOne ®). Em algumas modalidades, uma detecção envolve perfilamento genômico. Em algumas modalidades, a detecção envolve perfilamento genômico usando Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets (MSK-IMPACT).[8,17] MSK-IMPACT é um ensaio de perfilamento molecular abrangente que envolve captura por hibridização e sequenciamento profundo de todos os éxons e íntrons selecionados de múltiplos oncogenes e genes supressores de tumor, permitindo a detecção de mutações pontuais, inserções ou deleções pequenas e grandes e reorganizações. MSK-IMPACT também captura polimorfismos de nucleotídeo único intergênicos e intrônicos (por exemplo, sondas de sobreposição), intercalados através de um genoma, auxiliando na avaliação precisa de número de cópias ao longo do genoma. Em algumas modalidades, as sondas podem ter como alvo uma megabase.

[0129] Em algumas modalidades, a detecção pode envolver sequenciamento de sequências de éxons e/ou íntrons de pelo menos 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 ou mais genes (por exemplo, oncogenes e/ou genes supressores de tumor). Por exemplo, os relatórios da literatura indicam que MSK-IMPACT foi usado para sequenciamento profundo de todos os éxons e íntrons selecionados de 468 oncogenes e genes supressores de tumor.

[0130] Alternativa ou adicionalmente, em algumas modalidades, a detecção pode envolver o sequenciamento de polimorfismos de nucleotídeo único intergênicos e/ou intrônicos. Por exemplo, os relatórios da

literatura indicam que MSK-IMPACT tem sido usado para atingir sequenciamento profundo de >1000 polimorfismos de nucleotídeo único intergênicos e intrônicos.

[0131] Em algumas modalidades, administrar imunoterapia a um indivíduo que recebeu imunoterapia anterior e exibe uma carga de mutação de tumor acima de um limiar que foi correlacionado a uma probabilidade estatisticamente significativa de responder à imunoterapia.

[0132] Em algumas modalidades, um método para administrar imunoterapia a um indivíduo compreende uma etapa adicional de medir o nível de carga de mutação de tumor em relação a um limite no indivíduo, em que a etapa de medição é realizada em um momento selecionado a partir do grupo que consiste em antes da administração, durante a administração, após a administração e combinações dos mesmos.

[0133] A não ser que definido de outro modo, todos os termos científicos e técnicos usados no presente documento têm o mesmo significado conforme comumente entendido por um versado na técnica ao qual esta invenção pertence. Embora os métodos e materiais similares ou equivalentes àqueles descritos no presente documento possam ser usados na prática ou teste da presente invenção, métodos e materiais adequados são descritos no presente documento.

ANTÍGENO DE LEUCÓCITO HUMANO

[0134] Antes da presente descrição, havia pouco entendimento de como a genética do hospedeiro impacta a resposta à imunoterapia de câncer. Um fator que foi repetidamente associado à modulação da resposta imunológica durante infecção bacteriana ou viral, condições inflamatórias e doenças autoimunes é genótipo de HLA de classe I (*21 a 29*). O complexo de antígeno de leucócito humano (HLA) é um complexo de genes que codifica as proteínas de complexo principal de histocompatibilidade (MHC). A região de codificação de complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I em seres humanos é central à

resposta imunológica. Cada molécula de HLA de classe I se liga a peptídeos específicos derivados de proteínas intracelulares que foram processados e transportados para o retículo endoplásmico pelas proteínas TAP, em que são ligados às moléculas de MHC de classe I para apresentação na superfície celular (30).

[0135] As moléculas de MHC são extremamente polimórficas e mais de mil variantes alélicas já foram descritas nos loci de classe I A e B. A maior parte do polimorfismo está localizada na região de ligação a peptídeo e, como resultado, acredita-se que cada variante se ligue a um repertório exclusivo de ligantes de peptídeo. A despeito deste polimorfismo, as moléculas de HLA de classe I podem ser agrupadas em grupos, designados como supertipos (também conhecidos como superfamílias), representando conjuntos de moléculas que compartilham especificidade de ligação a peptídeo amplamente sobreposta. Os supertipos exemplificativos incluem, porém sem limitação, A02, A24, A03, B07, B27, B44. Cada supertipo pode ser descrito por um supermotivo que reflete o motivo de âncora principal amplo reconhecido por moléculas dentro do supertipo correspondente. Por exemplo, as moléculas do supertipo A02 compartilham especificidade para peptídeos com resíduos hidrofóbicos alifáticos na posição 2 e na terminação C, enquanto as moléculas do supertipo A03 reconhecem peptídeos com resíduos pequenos ou alifáticos na posição 2 e resíduos básicos na terminação C.

[0136] Tipicamente, no caso de antígeno de leucócito humano (HLA) de classe I, a energia de ligação principal é fornecida pela interação de resíduos na posição 2 e na terminação C do peptídeo com os bolsos de ligação B e F da molécula de MHC, respectivamente, embora cadeias laterais por todo o ligante possam ter influência positiva ou negativa sobre a capacidade de ligação. Uma vez que os epítopos derivados de tumor ou patógeno sejam apresentados na superfície celular, as células T CD8+ precisam ter capacidade de reconhecer os mesmos

para produzir subsequentemente uma resposta imunológica e eliminar células que portam aqueles mesmos epítopos (31, 32). Algumas células tumorais têm capacidade reduzida de apresentar epítopos na superfície devido a alterações genéticas, resultando em perda de heterozigosidade (LOH) no locus de HLA. LOH é um evento cromossômico grave que resulta em perda de um gene inteiro e região cromossômica circundante. A atividade antitumoral do tratamento de ponto de verificação imunológico mostrou depender de célula T CD8+, atividade imune dependente de MHC de classe I (33-35).

[0137] Entre outras coisas, a presente revelação demonstra que o genótipo de HLA de classe I pode influenciar a eficácia clínica do tratamento de imunoterapia para certos cânceres. A presente revelação estabelece, entre outras coisas, que a heterozigosidade em um ou mais loci de HLA de classe I (por exemplo, A, B ou C) pode influenciar a eficácia clínica de tratamento de imunoterapia. Em algumas modalidades, a heterozigosidade em todos os três loci de HLA de classe I (isto é, heterozigosidade máxima) pode influenciar a eficácia clínica de tratamento de imunoterapia.

[0138] A presente revelação estabelece, entre outras coisas, que, em certos casos, os indivíduos com heterozigosidade em um ou mais loci de HLA de classe I (por exemplo, A, B ou C) têm maior probabilidade de responder à imunoterapia. Em algumas modalidades, os indivíduos com heterozigosidade em todos os três loci de HLA de classe I (isto é, heterozigosidade máxima) têm maior probabilidade de responder positivamente à imunoterapia.

[0139] Em algumas modalidades, a presente revelação estabelece que os indivíduos com alelos de superfamília de HLA de classe I particulares têm maior probabilidade de responder positivamente à imunoterapia. Em algumas modalidades, os indivíduos com alelo B44 de HLA

de classe I têm maior probabilidade de responder positivamente à imunoterapia. Em algumas modalidades, os indivíduos com alelo B62 de HLA de classe I têm maior probabilidade de responder positivamente à imunoterapia.

[0140] Além disso, a presente revelação estabelece, entre outras coisas, que, em certos casos, os indivíduos com heterozigosidade em um ou mais loci de HLA de classe I (por exemplo, A, B ou C) e cargas de mutação de tumor mais altas, conforme descrito no presente documento, têm maior probabilidade de responder positivamente à imunoterapia do que indivíduos com cargas de mutação de tumor significativamente mais baixas e/ou nenhuma ou menos heterozigosidade nos loci de HLA de classe I. Em algumas modalidades, os indivíduos com heterozigosidade em todos os três loci de HLA de classe I e cargas de mutação de tumor mais altas, conforme descrito no presente documento, têm maior probabilidade de responder positivamente à imunoterapia do que indivíduos com cargas de mutação de tumor significativamente mais baixas e/ou nenhuma ou menos heterozigosidade nos loci de HLA de classe I.

[0141] Em algumas modalidades, o genótipo de HLA de classe I de um indivíduo pode ser determinado por sequenciamento. O sequenciamento pode ser realizado por métodos conhecidos na técnica. Em algumas modalidades, por exemplo, o genótipo de HLA de classe I pode ser determinado por sequenciamento de exoma. Em algumas modalidades, um genótipo de HLA de classe I do indivíduo pode ser determinado usando um ensaio de tipagem de HLA clinicamente validado.

TRATAMENTO

[0142] Em algumas modalidades, a invenção refere-se a tratamento de tumores que exibem uma carga de mutação de tumor acima de um limite relevante. Em algumas modalidades, tais tumores receberam anteriormente imunoterapia. Em algumas modalidades, tal imunoterapia é

um modulador de ponto de verificação imunológico.

ADMINISTRAÇÃO DE MODULADORES DE PONTO DE VERIFICAÇÃO IMUNOLÓGICO

[0143] Em conformidade com certos métodos da invenção, um agente imunomodulador (por exemplo, modulador de ponto de verificação imunológico) é e/ou foi administrado a um indivíduo. Em algumas modalidades, o tratamento com um agente imunomodulador (por exemplo, modulador de ponto de verificação imunológico) é utilizado como uma terapia única. Em algumas modalidades, o tratamento com um agente imunomodulador (por exemplo, modulador de ponto de verificação imunológico) é usado em combinação com uma ou mais outras terapias.

[0144] Aqueles de habilidade comum na técnica entenderam que as formulações, indicações e regimes de dosagem adequados são tipicamente analisados e aprovados pelas autoridades reguladoras do governo, tal como a Administração de Alimentos e Medicamentos nos Estados Unidos. Por exemplo, os Exemplos 4 e 5 apresentam certas informações de dosagem aprovadas pela FDA para regimes de bloqueio de PD-1 e CTLA-4, respectivamente. Em algumas modalidades, um agente imunomodulador (por exemplo, modulador de ponto de verificação imunológico) é administrado em conformidade com a presente invenção de acordo com tal protocolo aprovado. Entretanto, a presente revelação, entre outras coisas, fornece certas tecnologias para identificar, caracterizar e/ou selecionar pacientes particulares aos quais um agente imunomodulador (por exemplo, modulador de ponto de verificação imunológico) pode ser administrado desejavelmente. Em algumas modalidades, a compreensão fornecida pela presente descrição permite a dosagem de um dado agente imunomodulador (por exemplo, modulador de ponto de verificação imunológico) com maior frequência e/ou doses individuais

maiores (por exemplo, devido à suscetibilidade e/ou incidência ou intensidade reduzidas de efeitos indesejáveis) em relação àquelas recomendadas ou aprovadas com base em estudos de população que incluem tanto indivíduos identificados conforme descrito no presente documento (por exemplo, que expressam neoepítopos ou que têm uma carga de mutação de tumor acima do limite) quanto outros indivíduos. Em algumas modalidades, a compreensão fornecida pela presente descrição permite a dosagem de um dado agente imunomodulador (por exemplo, modulador de ponto de verificação imunológico) com frequência reduzida e/ou doses individuais reduzidas (por exemplo, devido à responsividade aumentada) em relação àquelas recomendadas ou aprovadas com base em estudos de população que incluem tanto indivíduos identificados conforme descrito no presente documento (por exemplo, que expressam neoepítopos ou que têm uma carga de mutação de tumor acima do limite) quanto outros indivíduos.

[0145] Em algumas modalidades, um agente imunomodulador (por exemplo, modulador de ponto de verificação imunológico) é administrado em uma composição farmacêutica que também compreende um carreador ou excipiente fisiologicamente aceitável. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica é estéril. Em muitas modalidades, uma composição farmacêutica é formulada para um modo de administração particular.

[0146] Em algumas modalidades, os carreadores farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem, porém, sem limitação, água, soluções de sal (por exemplo, NaCl), solução salina, solução salina tamponada, alcoóis, glicerol, etanol, goma arábica, óleos vegetais, alcoóis benzílicos, polietileno glicóis, gelatina, carboidratos, tais como lactose, amilose ou amido, açúcares, tais como manitol, sacarose ou outros, dextrose, estearato de magnésio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, óleo de perfume, ésteres de ácido graxo, hidroximetilcelulose, polivinil

pirrolidona, etc., assim como combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, uma preparação farmacêutica pode, se desejado, compreender um ou mais agentes auxiliares (por exemplo, lubrificantes, conservantes, estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes, sais para influenciar a pressão osmótica, tampões, substâncias corantes, saborizantes e/ou aromáticas e similares) que não reagem de modo deletério com os compostos ativos ou interferem em sua atividade. Em algumas modalidades, um carreador solúvel e água adequado para administração intravenosa é usado.

[0147] Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica ou medicamento, se for desejado, pode conter uma quantidade (tipicamente uma quantidade menor) de agentes umectantes ou emulsificantes e/ou de agentes de tamponamento de pH. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica pode ser uma solução líquida, uma suspensão, uma emulsão, um comprimido, uma pílula, uma cápsula, uma formulação com liberação prolongada ou pó. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica pode ser formulada como um supositório, com ligantes e carreadores tradicionais, tais como triglicerídeos. Em algumas modalidades, a formulação para uso oral pode incluir carreadores padrão, tais como graus farmacêuticos de manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, polivinilpirrolidona, sacarina sódica, celulose, carbonato de magnésio, etc.

[0148] Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica pode ser formulada em conformidade com os procedimentos de rotina como uma composição farmacêutica adaptada para administração a seres humanos. Por exemplo, em algumas modalidades, uma composição para administração intravenosa tipicamente é uma solução em tampão aquoso isotônico estéril. Em algumas modalidades, quando necessário, uma composição pode também incluir um agente de solubilização e um anestésico local para diminuir a dor no local da injeção. Em algumas

modalidades, de modo geral, os ingredientes são supridos ou de modo separados ou misturados em uma forma de dosagem única, por exemplo, como um pó liofilizado seco ou um concentrado isento de água em um recipiente hermeticamente vedado, tal como uma ampola ou sachê, indicando a quantidade de agente ativo. Em algumas modalidades, nos casos em que uma composição deve ser administrada por infusão, a mesma pode ser dispersada com uma garrafa de infusão que contém água, solução salina ou dextrose/água de grau farmacêutico estéril. Em algumas modalidades, nos casos em que uma composição é administrada por injeção, uma ampola de água estéril para injeção ou solução salina pode ser fornecida de modo que os ingredientes possam ser misturados antes da administração.

[0149] Em algumas modalidades, um agente imunomodulador (por exemplo, modulador de ponto de verificação imunológico) pode ser formulado em uma forma neutra; em algumas modalidades, pode ser formulado em uma forma de sal. Em algumas modalidades, os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem aqueles formados com grupos amino livres, tais como aqueles derivados de ácidos clorídrico, fosfórico, acético, oxálico, tartárico, etc., e aqueles formados com grupos carboxila livres, tais como aqueles derivados de hidróxidos de sódio, potássio, amônio, cálcio e férrico, isopropilamina, trietilamina, 2-etilamino etanol, histidina, procaína, etc.

[0150] As composições farmacêuticas para uso em conformidade com a presente invenção podem ser administradas por qualquer via adequada. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica é administrada por via intravenosa. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica é administrada por via subcutânea. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica é administrada por administração direta a um tecido alvo, tal como coração ou músculo (por

exemplo, intramuscular) ou sistema nervoso (por exemplo, injeção direta no cérebro; por via intraventricular; por via intratecal). Alternativa ou adicionalmente, em algumas modalidades, uma composição farmacêutica é administrada por via parenteral, por via transdérmica ou por via transmucosal (por exemplo, por via oral ou por via nasal). Mais de uma via pode ser usada concomitantemente, se desejado.

[0151] Em algumas modalidades, um agente imunomodulador (por exemplo, modulador de ponto de verificação imunológico (ou uma composição ou medicamento contendo um modulador de ponto de verificação imunológico)) pode ser administrado sozinho ou em conjunto com outros agentes imunomoduladores. O termo “em conjunto com” indica que um primeiro modulador de ponto de verificação imunológico é administrado antes de, a cerca de do mesmo tempo que ou após outro modulador de ponto de verificação imunológico. Em algumas modalidades, um primeiro agente imunomodulador (por exemplo, modulador de ponto de verificação imunológico) pode ser misturado em uma composição contendo um ou mais agentes imunomoduladores diferentes (por exemplo, moduladores de ponto de verificação imunológico) e, assim, administrado contemporaneamente; alternativamente, em algumas modalidades, o agente pode ser administrado contemporaneamente, sem mistura (por exemplo, por entrega por “carona” do agente na linha intravenosa pela qual o agente imunomodulador (por exemplo, modulador de ponto de verificação imunológico) é também administrado ou viceversa). Em algumas modalidades, um agente imunomodulador (por exemplo, modulador de ponto de verificação imunológico) pode ser administrado separadamente (por exemplo, não misturado por adição), mas dentro de um intervalo de tempo curto (por exemplo, dentro de 24 horas) de administração de outro agente imunomodulador (por exemplo, modulador de ponto de verificação imunológico).

[0152] Em algumas modalidades, os indivíduos tratados com um

agente imunomodulador (por exemplo, modulador de ponto de verificação imunológico) recebem administração de um ou mais imunossupressores. Em algumas modalidades, um ou mais imunossupressores são administrados para diminuir, inibir ou prevenir uma resposta autoimune indesejada (por exemplo, enterocolite, hepatite, dermatite (incluindo necrólise epidérmica tóxica), neuropatia e/ou endocrinopatia), por exemplo, hipotiroidismo. Em algumas modalidades, os imunossupressores exemplificativos incluem esteroides, anticorpos, proteínas de fusão de imunoglobulina e similares. Em algumas modalidades, um imunossupressor inibe a atividade de células B (por exemplo, rituximab). Em algumas modalidades, um imunossupressor é um antígeno de polipeptídeo imitador.

[0153] Em algumas modalidades, um agente imunomodulador (por exemplo, moduladores de ponto de verificação imunológico (ou uma composição ou medicamento contendo moduladores de ponto de verificação imunológico)) é administrado em uma quantidade terapeuticamente eficaz (por exemplo, uma quantidade de dosagem e/ou de acordo com um regime de dosagem que mostrou ser, quando administrado a uma população relevante, suficiente para tratar câncer, tal como atenuando sintomas associados ao câncer, prevenindo ou atrasando o início do câncer e/ou também reduzindo a gravidade ou frequência de sintomas de câncer). Em algumas modalidades, o benefício clínico a longo prazo é observado após tratamento com um agente imunomodulador (por exemplo, moduladores de ponto de verificação imunológico), incluindo, por exemplo, bloqueio de PD-1, tal como pembrolizumab, bloqueio de CTLA-4, tal como ipilimumab, e/ou outros agentes. Aqueles de habilidade comum na técnica entenderão que uma dose que será terapeuticamente eficaz para o tratamento de câncer em um dado paciente pode depender, pelo menos até certo ponto, da natureza e extensão do câncer e pode ser determinada por técnicas clínicas padrão. Em algumas

modalidades, um ou mais ensaios *in vitro* ou *in vivo* podem ser opcionalmente empregados para ajudar a identificar faixas de dosagem ideais. Em algumas modalidades, uma dose particular a ser empregada no tratamento de um dado indivíduo pode depender da via de administração, da extensão do câncer e/ou de um ou mais outros fatores considerados relevantes no discernimento de um profissional à luz das circunstâncias do paciente. Em algumas modalidades, as doses eficazes podem ser extrapoladas a partir das curvas dose-resposta derivadas de sistemas de teste de modelo *in vitro* ou animal (por exemplo, conforme descrito pelo Departamento dos EUA de Saúde e Serviços Humanos, Administração de Alimentos e Medicamentos e Centro para Avaliação e Pesquisa de Fármacos em “Guidance for Industry: Estimating Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers”, Pharmacology and Toxicology, julho de 2005).

[0154] Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente imunomodulador (por exemplo, modulador de ponto de verificação imunológico) pode ser, por exemplo, maior do que cerca de 0,01 mg/kg, maior do que cerca de 0,05 mg/kg, maior do que cerca de 0,1 mg/kg, maior do que cerca de 0,5 mg/kg, maior do que cerca de 1,0 mg/kg, maior do que cerca de 1,5 mg/kg, maior do que cerca de 2,0 mg/kg, maior do que cerca de 2,5 mg/kg, maior do que cerca de 5,0 mg/kg, maior do que cerca de 7,5 mg/kg, maior do que cerca de 10 mg/kg, maior do que cerca de 12,5 mg/kg, maior do que cerca de 15 mg/kg, maior do que cerca de 17,5 mg/kg, maior do que cerca de 20 mg/kg, maior do que cerca de 22,5 mg/kg ou maior do que cerca de 25 mg/kg de peso corporal. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser cerca de 0,01 a 25 mg/kg, cerca de 0,01 a 20 mg/kg, cerca de 0,01 a 15 mg/kg, cerca de 0,01 a 10 mg/kg, cerca de 0,01 a 7,5 mg/kg, cerca de 0,01 a 5 mg/kg, cerca de 0,01 a 4 mg/kg, cerca de 0,01 a 3 mg/kg, cerca de 0,01 a 2 mg/kg, cerca

de 0,01 a 1,5 mg/kg, cerca de 0,01 a 1,0 mg/kg, cerca de 0,01 a 0,5 mg/kg, cerca de 0,01 a 0,1 mg/kg, cerca de 1 a 20 mg/kg, cerca de 4 a 20 mg/kg, cerca de 5 a 15 mg/kg, cerca de 5 a 10 mg/kg de peso corporal. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz é cerca de 0,01 mg/kg, cerca de 0,05 mg/kg, cerca de 0,1 mg/kg, cerca de 0,2 mg/kg, cerca de 0,3 mg/kg, cerca de 0,4 mg/kg, cerca de 0,5 mg/kg, cerca de 0,6 mg/kg, cerca de 0,7 mg/kg, cerca de 0,8 mg/kg, cerca de 0,9 mg/kg, cerca de 1,0 mg/kg, cerca de 1,1 mg/kg, cerca de 1,2 mg/kg, cerca de 1,3 mg/kg cerca de 1,4 mg/kg, cerca de 1,5 mg/kg, cerca de 1,6 mg/kg, cerca de 1,7 mg/kg, cerca de 1,8 mg/kg, cerca de 1,9 mg/kg, cerca de 2,0 mg/kg, cerca de 2,5 mg/kg, cerca de 3,0 mg/kg, cerca de 4,0 mg/kg, cerca de 5,0 mg/kg, cerca de 6,0 mg/kg, cerca de 7,0 mg/kg, cerca de 8,0 mg/kg, cerca de 9,0 mg/kg, cerca de 10,0 mg/kg, cerca de 11,0 mg/kg, cerca de 12,0 mg/kg, cerca de 13,0 mg/kg, cerca de 14,0 mg/kg, cerca de 15,0 mg/kg, cerca de 16,0 mg/kg, cerca de 17,0 mg/kg, cerca de 18,0 mg/kg, cerca de 19,0 mg/kg, cerca de 20,0 mg/kg de peso corporal ou mais. Em algumas modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz não é maior que cerca de 30 mg/kg, não é maior que cerca de 20 mg/kg, não é maior que cerca de 15 mg/kg, não é maior que cerca de 10 mg/kg, não é maior que cerca de 7,5 mg/kg, não é maior que cerca de 5 mg/kg, não é maior que cerca de 4 mg/kg, não é maior que cerca de 3 mg/kg, não é maior que cerca de 2 mg/kg ou não é maior que cerca de 1 mg/kg de peso corporal ou menos.

[0155] Em algumas modalidades, a dose administrada para um indivíduo particular é variada (por exemplo, aumentada ou diminuída) ao longo do tempo, dependendo das necessidades do indivíduo.

[0156] Em algumas modalidades, uma dose de carregamento (por exemplo, uma dose inicial mais alta) de uma composição terapêutica pode ser dada no começo de um curso de tratamento, seguida por administração de uma dose de manutenção diminuída (por exemplo, uma

dose mais baixa subsequente) da composição terapêutica. Sem o desejo de se vincular a quaisquer teorias, é contemplado que uma dose de carregamento pode eliminar uma acumulação inicial e, em alguns casos, massivo, de materiais indesejados (por exemplo, materiais graxos e/ou células tumorais, etc) em tecidos (por exemplo, no fígado), e a dosagem de manutenção pode atrasar, reduzir ou impedir o acúmulo de materiais graxos após eliminação inicial.

[0157] Em algumas modalidades, será percebido que uma quantidade de dose de carregamento e dose de manutenção, intervalos e duração de tratamento podem ser determinados por qualquer método disponível, tais como aqueles exemplificados no presente documento e aqueles conhecidos na técnica. Em algumas modalidades, uma quantidade de dose de carregamento é cerca de 0,01 a 1 mg/kg, cerca de 0,01 a 5 mg/kg, cerca de 0,01 a 10 mg/kg, cerca de 0,1 a 10 mg/kg, cerca de 0,1 a 20 mg/kg, cerca de 0,1 a 25 mg/kg, cerca de 0,1 a 30 mg/kg, cerca de 0,1 a 5 mg/kg, cerca de 0,1 a 2 mg/kg, cerca de 0,1 a 1 mg/kg ou cerca de 0,1 a 0,5 mg/kg de peso corporal. Em algumas modalidades, uma quantidade de dose de manutenção é cerca de 0 a 10 mg/kg, cerca de 0 a 5 mg/kg, cerca de 0 a 2 mg/kg, cerca de 0 a 1 mg/kg, cerca de 0 a 0,5 mg/kg, cerca de 0 a 0,4 mg/kg, cerca de 0 a 0,3 mg/kg, cerca de 0 a 0,2 mg/kg, cerca de 0 a 0,1 mg/kg de peso corporal. Em algumas modalidades, uma dose de carregamento é administrada a um indivíduo em intervalos regulares por um dado período de tempo (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou mais meses) e/ou um dado número de doses (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30 ou mais doses), seguida por dosagem de manutenção. Em algumas modalidades, uma dose de manutenção está na faixa de 0 a 2 mg/kg, cerca de 0 a 1,5 mg/kg, cerca de 0 a 1,0 mg/kg, cerca de 0 a 0,75 mg/kg, cerca de 0 a 0,5 mg/kg, cerca de 0 a 0,4 mg/kg, cerca de 0 a 0,3 mg/kg, cerca de 0 a 0,2 mg/kg ou cerca de 0 a 0,1 mg/kg de peso corporal. Em algumas

modalidades, uma dose de manutenção é cerca de 0,01, 0,02, 0,04, 0,06, 0,08, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8 ou 2,0 mg/kg de peso corporal. Em algumas modalidades, a dosagem de manutenção é administrada por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou mais meses. Em algumas modalidades, a dosagem de manutenção é administrada por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou mais anos. Em algumas modalidades, a dosagem de manutenção é administrada indefinidamente (por exemplo, pelo tempo de vida).

[0158] Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente imunomodulador (por exemplo, um modulador de ponto de verificação imunológico) pode ser administrado como uma dose única ou administrado em intervalos, dependendo da natureza e extensão do câncer, e em uma base em andamento. A administração em um “intervalo”, conforme usado no presente documento, indica que a quantidade terapeuticamente eficaz é administrada periodicamente (conforme distinguido de uma dose de uma vez). Em algumas modalidades, um intervalo pode ser determinado por técnicas clínicas padrão. Em algumas modalidades, um agente imunomodulador (por exemplo, modulador de ponto de verificação imunológico) é administrado bimestralmente, mensalmente, duas vezes ao mês, de três em três semanas, quinzenalmente, semanalmente, duas vezes por semana, três vezes por semana ou diariamente. Em algumas modalidades, o intervalo de administração para um indivíduo único não precisa ser um intervalo fixo, mas pode ser variado ao longo do tempo, dependendo das necessidades e da taxa de recuperação do indivíduo.

[0159] Conforme usado no presente documento, aqueles que são versados na técnica estão familiarizados com certos termos comumente usados para descrever os regimes de dosagem. Por exemplo, o termo “bimestralmente” tem seu significado entendido na técnica, referindo-se à administração uma vez por dois meses (isto é, uma vez a cada dois

meses); o termo “mensalmente” significa a administração uma vez por mês; o termo “a cada três semanas” significa a administração uma vez por três semanas (isto é, uma vez a cada três semanas); o termo “a cada duas semanas” significa a administração uma vez por duas semanas (isto é, uma vez a cada duas semanas); o termo “semanalmente” significa a administração uma vez por semana; e o termo diariamente “diariamente” significa a administração uma vez por dia.

[0160] A invenção, entre outras coisas, refere-se adicionalmente a uma composição farmacêutica que compreende um agente imunomodulador (por exemplo, modulador de ponto de verificação imunológico), conforme descrito no presente documento; em algumas modalidades, um recipiente (por exemplo, um frasco, garrafa, bolsa para administração intravenosa, seringa, etc.) com uma etiqueta contendo instruções para administração da composição para tratamento de câncer.

TERAPIA DE COMBINAÇÃO

[0161] Em algumas modalidades, um agente imunomodulador pode ser usado em combinação com outro agente terapêutico para tratar doenças, tal como câncer. Em algumas modalidades, um agente imunomodulador ou uma composição farmacêutica que compreende imunoterapia conforme descrito no presente documento pode conter opcionalmente e/ou ser administrado em combinação com um ou mais agentes adicionais, tal como um agente terapêutico contra câncer, por exemplo, um agente quimioterápico ou um agente biológico. Um agente adicional pode ser, por exemplo, um agente terapêutico que é reconhecido na técnica como sendo útil para tratar a doença ou afecção que é tratada pelo agente imunomodulador, por exemplo, um agente anticâncer, ou um agente que atenua um sintoma associado a um sintoma associado à doença ou afecção que é tratada. O agente adicional também pode ser um agente que confere um atributo benéfico à composição terapêutica (por exemplo, um agente que afeta a viscosidade da composição).

Por exemplo, em algumas modalidades, a imunoterapia é administrada a um indivíduo que recebeu, está recebendo e/ou receberá terapia com outra modalidade ou agente terapêutico (por exemplo, com um agente quimioterápico, cirurgia, radiação ou uma combinação dos mesmos).

[0162] Algumas formas de realização de modalidades de terapia de combinação fornecidas pelo presente revelação fornecem, por exemplo, a administração de um agente imunomodulador e agente (ou agentes) adicional em uma formulação farmacêutica única. Algumas modalidades fornecem administração de um agente imunomodulador e a administração de um agente terapêutico adicional em formulações farmacêuticas separadas.

[0163] Os exemplos de agentes quimioterápicos que podem ser usados em combinação com um agente imunomodulador descrito no presente documento incluem compostos de platina (*por exemplo*, cisplatina, carboplatina e oxaliplatina), agentes alquilantes (*por exemplo*, ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucila, mostarda de nitrogênio, tiotepa, melfalano, bussulfano, procarbazina, estreptozocina, temozolomida, dacarbazina e bendamustina), antibióticos antitumorais (*por exemplo*, daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, epirubicina, mitoxantrona, bleomicina, mitomicina C, plicamicina e dactinomicina), taxanos (*por exemplo*, paclitaxel e docetaxel), antimetabólitos (*por exemplo*, 5-fluorouracila, citarabina, premetrexed, tioguanina, floxuridina, capecitabina e metotrexato), análogos de nucleosídeo (*por exemplo*, fludarabina, clofarabina, cladribina, pentostatina e nelarabina), inibidores de topoisomerase (*por exemplo*, topotecano e irinotecano), agentes hipometilantes (*por exemplo*, azacitidina e decitabina), inibidores de proteossomo (*por exemplo*, bortezomib), epipodofilotoxinas (*por exemplo*, etoposídeo e teniposídeo), inibidores da síntese de DNA (*por exemplo*, hidroxiureia), vinca alcaloides (*por exemplo*, vicristina, vindesina, vino-

relbina e vinblastina), inibidores de tirosina quinase (*por exemplo*, imatinib, dasatinib, nilotinib, sorafenib e sunitinib), nitrosoureias (*por exemplo*, carmustina, fotemustina e lomustina), hexametilmelamina, mitotano, inibidores de angiogênese (*por exemplo*, talidomida e lenalidomida), esteroides (*por exemplo*, prednisona, dexametasona e prednisolona), agentes hormonais (*por exemplo,* tamoxifeno, raloxifeno, leuprolídeo, bicaluatmida, granisetrona e flutamida), inibidores de aromatase (*por exemplo*, letrozol e anastrozol), trióxido arsênico, tretinoína, inibidores de ciclo-oxigenase não seletivos (*por exemplo*, agentes anti-inflamatórios não esteroides, salicilatos, aspirina, piroxicam, ibuprofeno, indometacina, naprosina, diclofenaco, tolmetina, cetoprofeno, nabumetona e oxaprozina), inibidores de ciclo-oxigenase-2 (COX-2) seletivos ou quaisquer combinações dos mesmos.

[0164] Os exemplos de agentes biológicos que podem ser usados nas composições e métodos descritos no presente documento incluem anticorpos monoclonais (*por exemplo*, rituximab, cetuximab, panetumumab, tositumomab, trastuzumab, alemtuzumab, gemtuzumab ozogamicin, bevacizumab, catumaxomab, denosumab, obinutuzumab, ofatumumab, ramucirumab, pertuzumab, ipilimumab, nivolumab, nimotuzumab, lambrolizumab, pidilizumab, siltuximab, BMS-936559, RG7446/MPDL3280A, MEDI4736, tremelimumab ou outros conhecidos na técnica), enzimas (*por exemplo*, L-asparaginase), citocinas (*por exemplo*, interferons e interleucinas), fatores de crescimento (*por exemplo*, fatores estimulantes de colônia e eritropoietina), vacinas contra câncer, vetores de terapia gênica ou qualquer combinação dos mesmos.

[0165] Em algumas modalidades, um agente imunomodulador é administrado a um indivíduo que precisa do mesmo em combinação com outro agente para o tratamento de câncer, em composições farmacêuticas iguais ou diferentes. Em algumas modalidades, o agente adicional é um agente anticâncer. Em algumas modalidades, o agente adicional

afeta (*por exemplo*, inibe) modificações de histona, tal como acetilação de histona ou metilação de histona. Em certas modalidades, um agente anticâncer adicional é selecionado a partir do grupo que consiste em quimioterápicos (tal como 2CdA, 5-FU, 6-Mercaptopurina, 6-TG, Abraxane™, Accutane®, Actinomicina-D, Adriamycin®, Alimta®, ácido all-trans-retinoico, ametopterina, Ara-C, Azacitadina, BCNU, Blenoxane®, Camptosar®, CeeNU®, Clofarabina, Clolar™, Cytoxan®, cloridrato de daunorubicina, DaunoXome®, Dacogen®, DIC, Doxil®, Ellence®, Eloxatin®, Emcyt®, fosfato de etoposídeo, Fludara®, FUDR®, Gemzar®, Gleevec®, hexametilmelamina, Hycamtin®, Hydrea®, Idamycin®, Ifex®, ixabepilona, Ixempra®, L-asparaginase, Leukeran®, Ara-C lipossômico, L-PAM, Lisodren, Matulane®, mitracina, Mitomicina-C, Myleran®, Navelbine®, Neutrexin®, nilotinib, Nipent®, mostarda de nitrogênio, Novantrone®, Oncaspar®, Panretin®, Paraplatin®, Platinol®, prolifeprospano 20 com implante de carmustina, Sandostatin®, Targretin®, Tasigna®, Taxotere®, Temodar®, TESPA, Trisenox®, Valstar®, Velban®, Vidaza™, sulfato de vincristina, VM 26, Xeloda® e Zanosar®); agentes biológicos (tal como Alfa Interferon, Bacillus Calmette-Guerin, Bexxar®, Campath®, Ergamisol®, Erlotinib, Herceptin®, Interleukin-2, Iressa®, lenalidomide, Mylotarg®, Ontak®, Pegasys®, Revlimid®, Rituxan®, Tarceva™, Thalomid®, Velcade® e Zevalin™); moléculas pequenas (tal como Tykerb®); corticosteroides (tal como fosfato sódico de dexametasona, DeltaSone® e Delta-Cortef®); terapias hormonais (tal como Arimidex®, Aromasin®, Casodex®, Cytadren®, Eligard®, Eulexin®, Evista®, Faslodex®, Femara®, Halotestin®, Megace®, Nilandron®, Nolvadex®, Plenaxis™ e Zoladex®); e produtos radiofarmacêuticos (tal como Iodotope®, Metastron®, Phosphocol® e Samário SM-153).

[0166] Os agentes adicionais que podem ser usados em combinação com imunoterapia conforme apresentado acima são para propósitos

ilustrativos e não se destinam a ser limitantes. As combinações abrangidas por esta descrição incluem, sem limitação, um ou mais agentes imunomoduladores conforme fornecido no presente documento ou conhecido de outro modo na técnica e pelo menos um agente adicional selecionado dentre as listas acima ou fornecidos de outro modo no presente documento. Os agentes imunomoduladores podem ser também usados em combinação com um ou com mais de um agente adicional, *por exemplo*, com dois, três, quatro, cinco ou seis ou mais agentes adicionais.

[0167] Em algumas modalidades, os métodos de tratamento descritos no presente documento são realizados em indivíduos para os quais outros tratamentos da condição médica falharam ou tiveram menos sucesso em tratamento através de outros meios, por exemplo, em indivíduos que têm um câncer refratário a tratamentos de padrão de cuidado. Adicionalmente, os métodos de tratamento descritos no presente documento podem ser realizados em conjunto com um ou mais tratamentos adicionais da condição médica, por exemplo, adicionalmente a ou em combinação com tratamento de padrão de cuidados. Por exemplo, o método pode compreender administrar um regime de câncer, *por exemplo*, quimioterapia não mieloablativa, cirurgia, terapia hormonal e/ou radiação, antes de, de maneira substancialmente simultânea com ou após a administração de um agente imunomodulador descrito no presente documento ou composição dos mesmos. Em certas modalidades, um indivíduo ao qual um agente imunomodulador descrito no presente documento é administrado pode ser também tratado com antibióticos e/ou um ou mais agentes farmacêuticos adicionais.

EXEMPLIFICAÇÃO

EXEMPLO 1. ANÁLISE PAN-CÂNCER DE LIMITE DE CARGA DE MUTAÇÃO DE TUMOR E SOBREVIDA APÓS IMUNOTERAPIA COM MODULADORES DE PONTO DE VERIFICAÇÃO IMUNOLÓGICO

[0168] Esse exemplo ilustra a associação entre carga de mutação de tumor, conforme medido por um painel de sequenciamento alvejado e sobrevida global após tratamento com moduladores de ponto de verificação imunológico (ICM).

[0169] Em estudos anteriores, os dados sobre carga de mutação de tumor foram principalmente com base em sequenciamento de exoma inteiro, que é tipicamente não amplamente realizado como parte de cuidado clínico de rotina. Atualmente, as plataformas de oncologia de precisão mais amplamente utilizam sequenciamento da próxima geração de painéis de genes alvejados. Uma associação entre carga de mutação de tumor mais alta e benefício clínico de ICM foi observada em pacientes com melanoma tratados com bloqueio de CTLA4,[3,4] assim como pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), melanoma e câncer de bexiga tratados com inibidores de PD-1/PD-L1.[5-7] De modo importante, permanece desconhecido quão amplamente a carga de mutação de tumor prevê benefício clínico através de cânceres humanos diferentes.

[0170] No Memorial Sloan Kettering Cancer Center, mais de 15000 pacientes passaram por perfilagem genômica usando um ensaio denominado “Integrated Mutation Profiling of Actionable câncer Targets” (MSK-IMPACT), que identifica mutações exônicas somáticas em um subconjunto predefinido de 341, 410 ou em sua versão mais atualizada, 468 genes relacionados ao câncer, usando tanto DNA normal de linhagem germinativa pareado quanto derivado de tumor.[8,17]

[0171] Especificamente, MSK-IMPACT foi usado para analisar um coorte de 1534 pacientes tratados no Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) que receberam anteriormente pelo menos uma dose de um ICM (Figura 1). Os pacientes que receberam anteriormente atezolizumab, avelumab, durvalumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizu-

mab ou tremelimumab como monoterapia ou em combinação foram incluídos no estudo. No total, 130 pacientes receberam imunoterapia anti-CTLA-4, 1166 imunoterapia anti-PD-1 ou PD-L1 e 228 receberam imunoterapia tanto anti-CTLA-4 quanto anti-PD-1 ou PD-L1. O número total de mutações somáticas foi calculado para todas as amostras de paciente no coorte e normalizado ao número total de megabases nos éxons sequenciados. A carga de mutação de tumor, conforme medida por painéis de sequenciamento da próxima geração (NGS) alvejado, incluindo MSK-IMPACT, foi anteriormente validada como um meio para estimar carga de mutação de tumor total de tumorea pode múltiplos investigadores.[9,10,11] A sobrevida global (OS) foi medida a partir da data do primeiro tratamento com ICM até o momento da morte ou último acompanhamento. O acompanhamento mediano foi 11 meses com 984 (64%) pacientes vivos no último acompanhamento.

[0172] O maior número de pacientes teve tumor com histologias para as quais o uso de um ICM é aprovado pelo FDA: 351 pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), 323 com melanoma, 155 com carcinoma de célula renal (RCC), 127 com câncer de bexiga e 78 com câncer de célula escamosa de cabeça e pescoço (Tabela 1). Os pacientes com outros tipos de tumor, tal como câncer de mama, glioma e cânceres gastrointestinais, foram também incluídos no estudo. A análise multivariável de todos os pacientes usando regressão de riscos proporcionais de Cox demonstrou que o número normalizado de mutações não sinônimas exônicas, somáticas constatadas usando MSK-IMPACT, ou carga de mutação de tumor em relação a um limite, estava significativamente associado à sobrevida global (como uma variável contínua: HR=0,987, p=0,001; corte binário: HR 0,524, $p=5,0x10^{-5}$), ajustando para tipo de câncer, idade e classe de fármaco de ICM (Tabela 2). Na tabela, o termo “corte” é usado para significar limite de carga de mutação de tumor, conforme usado no presente documento.

Como um versado na técnica entenderá, uma razão de risco (HR) em análise de sobrevida é a razão das taxas de risco correspondentes às condições descritas por dois níveis de uma variável explicativa. Por exemplo, em um estudo de fármaco, se uma população tratada sobreviver em duas vezes a taxa por tempo unitário como uma população de controle, a razão de risco poderia ser 0,5, incluindo razão mais alta de morte de sem tratamento.

TABELA 1: RAZÕES DE RISCO DE OS PARA LIMITE DE CARGA DE MUTAÇÃO DE TUMOR NORMALIZADO ATRAVÉS DE HISTOLOGIAS TESTADAS

Histologia	HR	CIlo	CIhi	valor de p	Não	Limite	OS Med <	OS Med >
Câncer de Pâncreas	0,44	0,32	0,60	$3,00x10^{-8}$	1551	17,55	20	NA
Câncer de Bexiga	0,48	0,23	0,98	0,038	127	16,73	10	NA
Câncer de Mama	0,35	0,13	0,91	0,025	46	3,51	4	NA
Câncer de Sítio Primário Desconhecido	4,71	0,42	52,75	0,166	29	25,58	9	1
Câncer Esofagogástrico	0,34	0,1	1,13	0,065	53	10,82	4	NA
Glioma	1,93	1,01	3,71	0,043	117	4,46	NA	12
Câncer de Cabeça e Pescoço	0,36	0,14	0,93	0,028	78	7,87	8	NA
Câncer Hepatobiliar	0,43	0,07	2,65	0,352	23	1,12	5	NA
Melanoma	0,35	0,21	0,57	$1,11 x -10^{-5}$	323	11,15	29	NA
Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	0,23	0,10	0,57	$4,69x10^{-4}$	351	17,84	12	NA
Câncer Pancreático	0			0,084	23	9,84	3	NA
Câncer de Próstata	4,55	0,75	27,44	0,07	23	32,34	NA	20
Carcinoma de Célula Renal	0,43	0,19	0,98	0,038	155	1,76	32	NA
Câncer de Pele, Não Melanoma	1,86	0,57	6,1	0,3	30	4,46	NA	15
Classe de Fármaco								
Combinação	0,54	0,25	1,18	0,115	238	17,55	32	NA
CTLA4	0,29	0,12	0,68	0,003	130	17,55	34	NA
PD-1/PD-L1	0,49	0,35	0,70	$6,89x10^{-5}$	1166	17,55	13	NA

*Outros cânceres raros e diversos estão incluídos na análise global, mas números limitados (<20) não permite análise individualmente.

TABELA 2: ANÁLISE MULTIVARIADA DE FATORES ASSOCIADOS À SOBREVIDA GLOBAL.

	HR	95% CI	Valor P
Contagem de Mutação Normalizada			
Contínua	0,987	0,979 a 0,995	0,001
Binário (>17,55)	0,524	0,384 a 0,716	$5,0 \times 10^{-5}$
Tipo de Câncer			
Melanoma (referência)	1,803	1,329 a 2,444	$1,5 \times 10^{-4}$
NSCLC	1,445	1,101 a 1,898	0,008
Não Melanoma/NSCLC			
Idade	1,003	0,997 a 1,010	0,340
Classe de Fármaco			
PD-1/PD-L1 (referência)	0,619	0,441 a 0,866	0,005
CTLA4	0,701	0,541 a 0,908	0,007
Combo			

[0173] Em análise pan-câncer, um número mais alto de mutações somáticas, ou carga de mutação de tumor alta, estava associado à sobrevida global proporcionalmente melhorada (Figura 2). Conforme esperado, a distribuição de carga de mutação de tumor variou através de diversas histologias.[12] De modo mais importante, foram identificados limites de carga de mutação de ideais tque prevêem a sobrevida global após a terapia com ICM para cada subtipo de câncer usando análise de qui-quadrado máximo (Figuras 4A e 5A-B).[13] Uma associação significativa ou forte tendência foi observada com carga de mutação de tumor aumentada e sobrevida global melhorada a partir de tratamento de imunoterapia através de muitas histologias, em conformidade com o número de pacientes no subgrupo (Figuras 6A-H e 7). De modo importante, em pacientes que não receberam terapia com ICM (n=9196), não houve associação entre carga de mutação de tumor mais alta e sobrevida global melhorada (Figuras 3B e 4B).

[0174] Uma associação significativa com sobrevida global melhorada e carga de mutação de tumor mais alta foi observada com terapia que tem como alvo bloqueio de CTLA-4 e PD-1/PD-L1 enquanto uma tendência não significativa similar foi observada com terapia de combinação. É intrigante que a terapia de combinação parece reduzir a signi-

ficância de carga de mutação de tumor no resultado. Essa relação sugere que anular múltiplos pontos de verificação imunológicos pode possibilitar que o sistema imunológico tenha como alvo um conjunto mais amplo de neoantígenos potenciais mais eficazmente, aumentando a probabilidade de estabelecer uma resposta antitumoral eficaz.

[0175] Glioma foi um caso atípico no estudo (Figura 4A), visto que a carga de mutação de tumor aumentada, ou um limite de carga de mutação de tumor alta estava associado a uma tendência à sobrevida global pior. Isso ocorre em contrapartida a relatórios de respostas drásticas a moduladores de ponto de verificação imunológico em pacientes com glioblastoma associado à deficiência de reparo de mau pareamento na infância.[14] Essa discrepância pode refletir o fato de que o reparo de mau pareamento é muito raro em GBM e carga de mutação de tumor nestes pacientes pode refletir exposição anterior ao agente alquilante temozolomida, que mostrou promover a expansão de mutações subclonais que sugeriram ser menos imunogênicas.[15] Deve-se perceber, conforme antecipado a partir de uma análise pan-câncer grande, que os pacientes incluídos eram heterogêneos, com alguns tendo sido pesadamente pré-tratados enquanto outros foram tratados com uma variedade de terapias de combinação.

[0176] Essas constatações são confirmadas por análise adicional de um coorte maior no estudo de MSK-IMPACT. O coorte incluiu 1662 pacientes cujos tumores foram perfilados por sequenciamento da próxima geração e que receberam pelo menos uma dose de terapia com ICI, representando uma variedade de tipos de câncer com número suficiente de pacientes para análise (Figura 13). Os pacientes que receberam atezolizumab, avelumab, durvalumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab ou tremelimumab como monoterapia ou em combinação foram incluídos no estudo. A vasta maioria dos pacientes (1446, 94% dos tumores, excluindo glioma) teve doença em estágio IV ou metastática.

Um número pequeno de pacientes teve doença localmente reincidente (n=10) ou eram pacientes com melanoma com doença irressecável regionalmente avançada (estágio III, n= 89 (Tabela 3). No total, 146 receberam anti-CTLA4, 1447 receberam anti-PD1 ou PD-L1, e 189 receberam ambos. Um grande número de pacientes teve cânceres para os quais ICI é aprovado pelo FDA, incluindo 350 NSCLCs, 321 melanomas, 151 carcinomas de célula renal (RCC), 214 cânceres de bexiga e 138 cânceres de célula escamosa de cabeça e pescoço (Tabela 4). Para calcular a carga de mutação de tumor (TMB), o número total de mutações não sinônimas somáticas foi normalizado ao número total de megabases sequencidas. A OS foi medida a partir da data do primeiro tratamento com ICI até o momento da morte ou último acompanhamento. O acompanhamento mediano foi 19 meses (faixa 0 a 80, com 830 [50%] pacientes vivos e censurados no último acompanhamento.

TABELA 3: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO PACIENTE

	N (%)
Sexo	
Masculino	1034 (62)
Feminino	628 (38)
Tipo de Câncer	
Consultar a Figura 1.	
Estado Doentio do Câncer	
Metastático	1446 (87)
Reincidente localmente irressecável	10 (0,7)
Melanoma estágio III	89 (6)
Glioma	117 (7)
Classe de Fármaco	
alvejado por CTLA4	146 (9)
alvejado por PD-1/PD-L1	1256 (76)
Combinação dos anteriores	260 (16)
Ano de início de ICI	
2011 a 2012	26 (2)
2013 a 2014	189 (11)
2015 a 2017	1447 (87)

	N (%)
	Média (faixa)
Idade	62 (4 a 93)
Carga de Mutação de Tumor	5,9(0 a 210)

TABELA 4: ANÁLISE MULTIVARIÁVEL DE ASSOCIAÇÃO DE TMB COM REMOÇÃO DE PACIENTES COM MELANOMA E NSCLC

	HR	95% CI	Valor P
Contagem de Mutação Normalizada Contínua	0,982	0,974 a 0,990	$1,7x10^{-5}$
Tipo de Câncer			
Câncer de Bexiga (referência)	1,25	0,91 a 1,72	0,17
Glioma	1,28	0,91 a 1,79	0,16
Câncer Esofagogástrico	0,41	0,29 a 0,58	$5,1x10^{-7}$
Carcinoma de Célula Renal	1,20	0,88 a 1,64	0,24
Câncer de Cabeça e Pescoço	1,17	0,87 a 1,57	0,30
Outro			
Idade	0,993	0,986 a 1,00	0,05
Classe de Fármaco			
PD-1/PD-L1 (referência)	1,41	0,85 a 2,34	0,18
CTLA4	0,78	0,57 a 1,06	0,11
Combo			
Ano de início de ICI			0,02

[0177] Os subgrupos de TMB foram definidos por percentis dentro de cada histologia. Esta abordagem foi usada devido ao fato de que a mediana e a faixa de carga de mutação mostrou variar através dos tipos de tumor[13]; portanto, um corte universal para “alta TMB” poderia ser enriquecido para tipos de tumor com carga de mutação mais alta. Através do coorte inteiro, estratificar tumores por decil de TMB dentro da histologia revelou que um número mais alto de mutações estava associado à OS melhorada. Esta associação significativa, estratificada por histologia, foi vista através de uma variedade de pontos de corte escolhidos

para definir o grupo de alta TMB (na faixa dos primeiros 10 a 50%; Figuras 14A, 15, 16). Uma tendência clara a razão de risco (HR) decrescente de morte com corte de TMB crescente foi observada através dos tipos de câncer, demonstrando benefício crescente de ICI com TMB mais alta (Figuras 14B, 16).[13]

[0178] Para confirmar que estes resultados estavam presentes através de múltiplos tipos de câncer, duas análises adicionais foram realizadas. Em primeiro lugar, uma análise multivariável através do coorte inteiro usando regressão de riscos proporcionais de Cox demostrou que a carga de mutação de tumor estava significativamente associada a OS tanto como uma variável contínua (HR=0,985, $p=3,4x10^{-7}$) quanto com um corte binário (primeiros 20% de cada histologia, HR 0,61 $p=1,3x10^{-7}$), ajustando para tipo de câncer, idade, classe de fármaco de ICI e ano de início de ICI (Tabela 5). Além disso, esta associação permaneceu significativa com remoção de pacientes com melanoma e NSCLC do coorte (Tabela 4), indicando que este efeito não foi somente acionado por estas histologias.

TABELA 5: ANÁLISE MULTIVARIÁVEL DE FATORES ASSOCIADOS À SOBREVIDA GLOBAL.

	HR	95% CI	Valor P
Contagem de Mutação Normalizada			
Contínua	0,985	0,979 a 0,991	$3,4x10^{-7}$
Binário (Primeiros 20% de cada histologia)	0,61	0,508 a 0,733	$1,3x10^{-7}$
Tipo de Câncer			
Melanoma (referência)	2,08	1,61 a 2,68	$1,9x10^{-8}$
NSCLC	1,52	1,21 a 1,92	$3,7x10^{-4}$
Não Melanoma/NSCLC			
Idade	0,995	0,990 a 1,004	0,07
Classe de Fármaco			
PD-1/PD-L1 (referência)	1,18	0,846 a 1,66	0,32
CTLA4	0,67	0,534 a 0,844	$6,6x10^{-4}$
Combo			
Ano de início de ICI			$2,3X10^{-8}$

[0179] Uma análise estratificada dentro de cada tipo de câncer foi também realizada, selecionando-se o quintil de carga de mutação mais alto (primeiros 20%) em cada histologia como o grupo de alta TMB. Usando esta abordagem, uma associação similar de OS mais longa com TMB mais alta (primeiros 20% dentro de cada histologia) através de múltiplos tipos de câncer foi observada (Figuras 17, 18). Embora o efeito para alguns cânceres individuais não tenha atingido significado estatístico, possivelmente devido ao tamanho de amostra menor, a tendência numérica de OS melhor (HR<1) foi observada em quase todos os tipos de câncer, com glioma, a exceção mais clara. Considerados em conjunto, estes dados indicam que a associação entre TMB e sobrevida melhorada após ICI deve estar provavelmente presente na maioria das histologias de câncer.

[0180] Consistente com distribuições variadas de TMB através de histologias, o corte de TMB associado aos primeiros 20% de cada tipo de câncer variou notoriamente (Figuras 17, 19). De modo importante, isto sugere que não há probabilidade de haver um número universal que define alta TMB que é preditivo de benefício clínico a ICI através de todos os tipos de câncer e que o ponto de corte ideal provavelmente varia para diferentes cânceres.

[0181] Uma tendência numérica similar foi observada para OS mais longa com TMB medida como uma variável contínua, através de muitas histologias, em conformidade com o número de pacientes no subgrupo (Figura 20). Consistente com as diferenças em OS, associações similares entre TMB e taxas de benefício clínico a ICI, ou sobrevida sem progressão, foram observadas em pacientes com tipos de câncer para os quais os dados de resposta estavam disponíveis – NSCLC, melanoma, esofagogástrico, cabeça e pescoço e câncer de célula renal (Figuras 21 a 22). [72 a 74]

[0182] Para investigar a possibilidade de que as diferenças de sobrevida observadas entre pacientes com tumores de TMB mais alta possam ser simplesmente atribuíveis a um benefício prognóstico geral de alta carga de mutação, não relacionada a ICI, os resultados de 5371 pacientes com cânceres metastáticos que não receberam ICI e cujos tumores foram sequenciados com MSK-IMPACT foram medidos. Nestes pacientes, não houve associação entre TMB mais alta e OS melhorada (HR 1,12, p=0,11). Esta falta de benefício prognóstico foi também observada dentro de cada histologia (Figuras 17, 23).

[0183] Observa-se que o ponto de corte de TMB para os primeiros 20% de pacientes com câncer colorretal foi alto (52,2/MB), potencialmente consistente com muitos tumores colorretais de alto MSI que recebem tratamento com ICI. Para avaliar a possibilidade de que o coorte tratado com ICI de pacientes possa ser enriquecido para pacientes com TMB mais alta – se, por exemplo, clínicos tivessem maior probabilidade de triar pacientes de TMB mais alta a terapia com ICI – as análises de sobrevida foram repetidas, em vez de calcular os primeiros 20% de TMB entre todos os pacientes (tanto tratados com ICI quanto não tratados com ICI). Os pontos de corte de TMB em outros tipos de câncer não foram alterados com este cálculo e as associações com sobrevida em cada tipo de câncer permaneceram muito similares, em ambos os coortes tratados com ICI e não tratados com ICI (Figuras 24, 25).

[0184] Diferente de outros tipos de câncer, não houve associação entre TMB mais alta e sobrevida melhorada em pacientes com glioma; de fato, a tendência foi de sobrevida pior. Embora possa haver relatórios de caso de respostas drásticas a ICI em pacientes com glioblastoma associado à deficiência de reparo de mau pareamento bialélico infantil[14], o reparo de mau pareamento é muito raro em GBM, e TMB mais alta em muitos pacientes com glioma pode refletir exposição anterior ao

agente alquilante temozolomida, que pode promover a expansão de mutações subclonais menos imunogênicas.[15] Alternativamente, respostas imunológicas antitumorais no CNS podem ser distintas e menos dependentes de TMB.

[0185] Conforme poderia ser esperado em uma análise multicâncer grande de tumores sequenciados como parte de cuidado clínico, os pacientes incluídos foram heterogêneos, com alguns tendo sido pesadamente pré-tratados enquanto outros foram tratados com uma variedade de terapias de combinação. A temporização de teste de MSK-IMPACT em relação ao início de ICI foi também variável. No entanto, a constatação de uma associação significativa com OS em um coorte heterogêneo ressalta a robustez de TMB como um biomarcador preditivo, sugerindo que provavelmente seja clinicamente significativo.

[0186] O limite variável de TMB através de histologias pode provavelmente ser atribuído a distintos microambientes de tumor assim como inúmeros outros fatores mostram prever independentemente a resposta a ICI, incluindo clonalidade, infiltração imune, exclusão de célula imune, genótipo e alterações de HLA, níveis de expressão de moléculas de ponto de verificação, assim como outros.[15,75-78] Os presentes dados em geral sugerem que a TMB está associada à OS crescente de uma forma dependente de dose. A natureza pan-câncer deste biomarcador provavelmente reflete mecanismos fundamentais pelos quais ICI funciona. Os presentes dados são também consistentes com a hipótese de que a carga de mutação mais alta está associada a um número mais alto de neoantígenos tumorais apresentados em moléculas de MHC que facilitam o reconhecimento imune como estranho e o desenvolvimento de uma resposta imunológica antitumoral. [79,80]

[0187] Essa constatação está em linha com a observação de que pacientes com tumores com hipermutação como um resultado de reparo

de mau pareamento defectivo têm altas taxas de resposta a pembrolizumab, uma constatação que levou à aprovação agnóstica a tecido/sítio do FDA deste agente para alta instabilidade de microssatélite ou tumores deficientes em reparo de mau pareamento[65]. A carga de mutação pode prever a sobrevida através de diversos tipos de cânceres humanos e é relevante em pacientes tratados com terapias anti-CTLA4 ou anti-PD1. Em segundo lugar, estudos anteriores sobre a associação entre carga de mutação e sobrevida após ICI examinaram coortes pequenos e, portanto, os efeitos de TMB sobre o benefício clínico não poderiam ser quantificados de uma maneira precisa. Este estudo apresenta dados genômicos do maior coorte de pacientes tratados com ICI até a presente data e demonstra a associação contínua entre TMB mais alta e OS superior. Capturar tão pouco quanto 3% do exoma de codificação usando painéis alvejados, tal como MSK IMPACT, parece fornecer uma estimativa suficiente de carga de mutação de tumor total para conferir valor preditivo para pacientes em quem o tratamento com ICI está sendo considerado. Finalmente, o número de mutações que define TMB alta parece variar através dos tipos de câncer e provavelmente há um número universal que define a probabilidade de se beneficiar de ICI através de todas as histologias.

EXEMPLO 2: CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE POPULAÇÃO DE PACIENTES PARA O EXEMPLO 1

[0188] O presente exemplo descreve os critérios em que um paciente foi selecionado para análise na previsão de sobrevida global com base em limite de carga de mutação de tumor.

[0189] Após receber aprovação ampla de análise institucional do Memorial Sloan Kettering Cancer Center, registos de farmácia institucional foram usados para identificar pacientes que receberam pelo menos uma dose de um modulador de ponto de verificação imunológico (por exemplo, tezolizumab, avelumab, durvalumab, ipilimumab, nivolumab,

pembrolizumab ou tremelimumab) e, então, tiveram a referência cruzada com que realizaram teste de MSK-IMPACT no contexto de tratamento clínico de rotina. De modo importante, sequenciamento concomitante de DNA de linhagem germinativa de sangue periférico é realizado para todas as amostras para identificar mutações de tumor somáticas. Os pacientes arrolados em testes clínicos em andamento para os quais a publicação de dados de resultado foi proibida foram removidos. Outros tratamentos sem ICM precedentes ou concomitantes não foram registrados ou representados na análise. A temporização de patologia de tecido em que MSK-IMPACT foi realizada em relação à administração de ICM é também heterogênea com uma pequena porção de pacientes com teste após a administração de ICM.

[0190] Para análise de pacientes que não receberam ICM, todos os pacientes para quem os dados de MSK-IMPACT estavam disponíveis através de todas as histologias foram incluídos. A análise de sobrevida global foi realizada a partir do início da primeira quimioterapia.

[0191] Este estudo soluciona diversas questões fundamentalmente importantes em imuneoncologia. Em primeiro lugar, não estava anteriormente claro quão amplamente os limites de carga de mutação de tumor prevê o benefício clínico de moduladores de ponto de verificação imunológicos através de cânceres humanos. O presente sugere que o limite de carga de mutação de tumor pode prever sobrevida através de muitos tipos diversos de cânceres humanos, em pacientes tratados com terapias tanto de bloqueio de CTLA-4 ou bloqueio de PD-1. Em segundo lugar, estudos anteriores sobre a associação entre carga de mutação de tumor e sobrevida após terapia com ICM examinaram coortes pequenas e, portanto, os efeitos de carga de mutação de tumor sobre o benefício clínico não poderiam ser quantificados de uma maneira precisa. Este estudo apresenta dados genômicos da maior coorte de pacientes tratados com ICM até a presente data (mais de 1500 pacientes) e

também expande e valida quaisquer dados de estudos menores. Por fim, o painel alvejado de MSK-IMPACT captura aproximadamente 3% do exoma de codificação e os presentes dados indicam que esta estratégia de perfilagem fornece representação suficiente de carga de mutação de tumor total para ter valor preditivo em pacientes tratados com ICM. Tomados em conjunto, estes dados indicam coletivamente que a carga de mutação de tumor e o limite de carga de mutação de tumor são um biomarcador preditivo para resposta de ICM através de múltiplos tipos de câncer humanos e poderiam potencialmente ter valor em conjunto com imunoistoquímica de PD-L1.[16] A natureza pan-câncer deste biomarcador provavelmente reflete mecanismos fundamentais pelos quais ICM funciona. Os presentes dados são, assim, consistentes com a teoria de que a carga de mutação de tumor mais alta é presumida como estando associada a um número mais alto de neoantígenos tumorais apresentados em moléculas de MHC que facilitam o reconhecimento imune como estranho e o desenvolvimento de uma resposta imunológica antitumoral.

EXEMPLO 3: CÁLCULO DE LIMITE DE CARGA DE MUTAÇÃO DE TUMOR PARA O EXEMPLO 1

[0192] O presente exemplo descreve como a carga de mutação de tumor é calculada a partir dos dados de paciente coletados.

[0193] O número total de mutações somáticas, ou carga de mutação de tumor, identificadas foi normalizado à cobertura exônica do respectivo painel de MSK-IMPACT em megabases. A análise de sobrevida global em pacientes de terapia com ICM foi realizada a partir da data da primeira infusão de qualquer ICM. Para pacientes que receberam múltiplos cursos de ICM, o primeiro tratamento foi usado para análise. Os pacientes foram censurados na data do último compromisso comparecido. Para pacientes não ICM, a data da primeira dose de qualquer quimioterapia foi usada para análise de sobrevida global.

[0194] A análise de sobrevida foi realizada usando Kaplan Meier com valores de p de log-rank relatados. A análise multivariável foi realizada usando regressão de risco proporcional de Cox. Estes métodos de análise de dados são conhecidos por aquele versado na técnica. Cortes de carga de mutação de tumor ideais, ou limites de carga de mutação de tumor, conforme usado no presente documento, foram determinados por análise de qui-quadrado máximo conforme conhecido por aqueles versado na técnica, visto que a distribuição de carga de mutação de tumor variou significativamente por histologia. Análise estatística foi realizada em R usando o pacote de sobrevida.

EXEMPLO 4 GENÓTIPO DE HLA DE CLASSE I INFLUENCIA A SOBREVIDA COM MODULADORES DE PONTO DE VERIFICAÇÃO IMUNOLÓGICO

MATERIAIS E MÉTODOS

PROJETO DE ESTUDO E DESCRIÇÃO DE CONJUNTOS DE PACIENTES

[0195] Para as análises apresentadas neste estudo, foram usados dois conjuntos diferentes de pacientes com câncer que foram tratados com inibidores de ponto de verificação imunológico. Para o coorte 1, foram obtidos dados de sequenciamento de exoma e dados clínicos de 371 pacientes que foram tratados com terapia anti-CTLA-4 ou anti-PD-1. Dois pacientes não tiveram dados de sobrevida e não foram incluídos nas análises. Dentre os 369 pacientes com dados clínicos completos, 269 pacientes tinham melanoma avançado e 100 pacientes tinham câncer de pulmão de célula não pequena avançado (NSCLC). Os dados de melanoma são de quatro estudos anteriormente relatados (*3, 4, 7, 36*). Os dados de NSCLC são de pacientes com doença metastática tratados principalmente com monoterapia anti-PD-1. Os pacientes são de um teste prospectivo que foi anteriormente relatado (*5*) e do Centro Médico

da Universidade Presbiteriana de Nova York/Columbia. Os dados de sequenciamento de exoma não estavam disponíveis para 67 pacientes com NSCLC. Todos os pacientes foram tratados sob protocolos prospectivos aprovados revisados institucionais. Para o coorte 2, foram obtidos dados de sequenciamento da próxima geração independentes usando um painel de genes alvejado (MSK-IMPACT) e dados clínicos de 1166 pacientes representando diferentes tipos de câncer em um protocolo de pesquisa aprovado pelo IRB institucional (NCT01775072). Estes pacientes foram tratados com anti-CTLA-4 ou bloqueio de PD-1/PD-L1, ou uma combinação de ambos os fármacos no Memorial Sloan Kettering Cancer Center (*32*). As características clínicas de coortes de pacientes são fornecidas no Apêndice 1. Para a análise de variantes de linhagem germinativa, os arquivos de sequenciamento originais e dados clínicos relevantes foram anonimizados por terceiros sem o acesso do investigador à identificação do paciente original de acordo com o projeto de protocolo. Os detalhes adicionais em relação a estes tumores podem ser encontrados nas publicações originais (*3 a 5, 7, 11, 36)*. Os resultados publicados aqui são, em parte, baseados nos dados gerados pelo projeto piloto de TCGA estabelecido pelo Instituto Nacional do Câncer e Instituto Nacional de Pesquisa do Genoma Humano. As informações sobre TCGA e os investigadores e instituições que constituem a rede de pesquisa de TCGA podem ser encontrados em cancergenome.nih.gov/. Os dados de exoma de TCGA para os pacientes com melanoma foram obtidos a partir do Cancer Genome Atlas (TCGA) (N = 378).

DADOS DE SOBREVIDA GLOBAL E RESPOSTA CLÍNICA

[0196] O ponto final clínico usado nestas análises foi a sobrevida global, definida como a extensão de tempo do início do tratamento para o momento do evento (sobrevida ou censura). Todos os dados clínicos foram obtidos a partir dos estudos originais (*3 a 5, 7, 11, 36*). Os dados clínicos para os pacientes de TCGA com melanoma foram acessados

através do portal de dados de TCGA.

DADOS DE GENOTIPAGEM DE HLA DE CLASSE I

[0197] Realizou-se genotipagem de HLA de classe I de alta resolução a partir dos dados de sequenciamento de exoma de DNA normal de linhagem germinativa diretamente ou usando um ensaio de tipagem de HLA clinicamente validado (LabCorp). Os dados de exoma do paciente ou painéis de genes alvejados foram obtidos, e a ferramenta bem validada Polysolver foi usada para identificar alelos de HLA de classe I com definições de parâmetro padrão (*38*). Foi anteriormente mostrado que Polysolver é altamente preciso em comparação a métodos baseados em PCR ou serologia (*37, 38*). Para a garantia de qualidade, um subconjunto destes pacientes (N = 22) foi submetido à tipagem de HLA molecular em um centro certificado pela CLIA (Centro de Sangue de Nova York) e tipado usando Polysolver. A concordância geral entre Polysolver e a tipagem molecular foi 96%. A concordância é definida como [(6 – número de maus pareamentos de alelo entre Polysolver e tipagem molecular) / 6] x 100. Ademais, a homozigosidade de HLA de classe I detectada por Polysolver foi confirmada por duas ferramentas computacionais adicionais, OptiType e HLA-SOAP (*39,40*). Para os 67 pacientes com NSCLC sem nenhum dado de sequenciamento de exoma disponível, a tipagem molecular de HLA de classe I foi feita na LabCorp. Para garantia de qualidade de capturas de MSK-IMPACT (ensaio baseado em captura de hibridização certificado pela CLIA) de HLA de classe I (*8,11, 41*), foi comparada a tipagem de HLA de classe I por Polysolver entre 37 amostras que foram sequenciadas a MSK-IMPACT e o exoma inteiro. O painel MSK-IMPACT capturou de modo bem-sucedido HLA-A, -B e -C. Para garantir que os genes de HLA de classe I tenham cobertura adequada em arquivo bam de MSK-IMPACT, foi também aplicada a ferramenta bedtools multicov (//bedtools.readthedocs.io/en/la-

test/content/tools/multicov.html), que relata a contagem de alinhamentos de múltiplos arquivos BAM indexados e classificados por posição que se sobrepõem com intervalos de alvos em um formato BED. Apenas leituras de alta qualidade foram contadas e apenas amostras com cobertura suficiente foram usadas. A concordância geral da tipagem de classe I entre as amostras de MSK-IMPACT e suas amostras de WES pareadas foi 96%.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

[0198] Foram realizadas análises de sobrevida usando o estimador Kaplan-Meier. O teste de log-rank foi usado para determinar a significância estatística das distribuições de sobrevivência entre os pacientes com uma genotipagem específica e pacientes sem a mesma. Foram computadas razões de risco usando a regressão de Cox multivariável ou univariada. Para estratificar pacientes em dois grupos, com alta e baixa carga de mutação de tumor, foram usados cortes calculados pela função R maxstat.test (//cran.r-project.org/web/packages/maxstat/vignettes/maxstat.pdf). Na Figura 8F, Figura 8G, Figura 9G e Figura 9H, foi usada uma faixa de cortes através dos quartis da distribuição do número de mutações somáticas do coorte específico analisado. Os cortes foram usados para estratificar pacientes em dois grupos, carga de mutação de tumor alta ou baixa, e gerar a plotagem de caixas que mostra a distribuição de razões de risco resultantes das análises de sobrevida usando os múltiplos cortes. Na Figura 8F, foi usada a faixa [80, 542]. Para a Figura 8G, foi usada [5, 65]. Para a Figura 9G, foi usada a faixa [108, 569]. E para a Figura 9H, foi usada [5, 25]. A comparação do número de mutações somáticas entre os grupos de homozigotos e heterozigotos de HLA de classe I foi realizada com o teste de soma de classificação de Wilcoxon. Toda análise estatística foi realizada no ambiente de Computação Estatística R versão 3.3.1 (www.r-project.org).

PIPELINE DE ANÁLISE DE MUTAÇÃO

[0199] Para o coorte 1, o sequenciamento de exoma inteiro para todos os conjuntos de dados foi anteriormente concluído (*3 a 5, 36*). A análise foi realizada conforme descrito por DePristo et al. (*42, 43*) Conforme anteriormente descrito (*42*), leitoras de extremidades pareadas em formato FASTQ foram alinhadas ao genoma humano de referência GRCh37 usando o alinhador Burrows–Wheeler (BWA; v0.7.10) (*44*). O realinhamento local foi realizado usando o kit de ferramentas Genome Analysis (GATK 3.2.2) (*45*). Leituras duplicadas foram removidas usando Picard versão 1.119. Para identificar variantes de nucleotídeo únicas somáticas (SNVs), foi usado um pipeline que integra chamadas de mutação de quatro chamadores de mutação diferentes: MuTect 1.1.4, Strelka 1.0.3, SomaticSniper 1.0.4 e Varscan 2.3.7 (*46 a 49*). Inserções e deleções foram determinadas usando Strelka 1.0.3 com definições padrão (*42,43*). SNVs com uma contagem de leituras de alelo menor do que 4 ou com cobertura normal correspondente menor do que 7 leituras foram filtradas. Para o coorte 2, a carga de mutação relativa foi determinada usando MSK-IMPACT consistente com painéis alvejados como um método validado para determinar a carga de mutação relativa (8, *11, 41, 50*).

PERDA DE HETEROZIGOSIDADE DA ANÁLISE DE HLA DE CLASSE I

[0200] A análise de variação de número de cópias foi realizada usando FACETS 0.5.6 (*51*) para determinar o número de cópias específico para alelo. Segmentos dentro do locus de cromossomo 6p foram identificados contendo os loci HLA-A, HLA-B e HLA-C. A perda de heterozigosidade (LOH) foi definida como uma estimativa de número de cópias de alelo menor de 0 para qualquer um dos loci de HLA usando o modelo de maximização de expectativa.

ANÁLISE ESTRUTURAL DE HLA DE CLASSE I E SIMULAÇÕES DE DINÂMICA MOLECULAR

[0201] A estrutura de neoantígeno dentro do complexo de pHLA apresentado em PDB 1M6O sofreu mutação para se conformar ao motivo B44 desejado (F3I, P4G, A6V, F9Y) usando o plug-in VMD Mutator. Todas as imagens foram renderizadas usando o pacote de software VMD 1.9.2 (*52*).

[0202] As simulações de dinâmica molecular (MD) de alelos de HLA de classe I isolados e complexos de HLA-peptídeo foram iniciadas a partir de configurações extraídas de estruturas de cristal nas resoluções mais altas disponíveis: HLA-B*15:01 (PDB ID: 1XR9); HLA-B*07:02 (PDB ID: 5EO0); e HLA-B*53:01 (PDB ID: 1A1M). Para gerar as configurações de HLA isoladas, átomos que correspondem a peptídeos ligados foram removidos. Após a adição de remendos de ligação de dissulfeto e átomo de hidrogênio, cada sistema foi solvatado em moléculas de água TIP3P e levados a uma concentração fisiológica (150 mM) de íons de Na^+ e Cl^-. Seguindo protocolos similares usados nos estudos anteriores (*53 a 55*), os sistemas de proteína-água resultantes foram minimizados para 25000 etapas por decréscimo mais acentuado e, então, equilibrados com e sem restrições de proteína harmônicas em 5 simulações de ns separadas. As configurações tomadas das extremidades de execuções de equilibração foram usadas para simulações de produção de sementes, que foram estendidas a 500 ns de duração para HLA-B*15:01 e 300 ns de comprimento para HLA-B*07:02 e HLA-B*53:01. Em todas as execuções de equilibração e produção, a temperatura e a pressão foram restringidas a 36,85 °C (310 K) e 1 atm usando um termostato Langevin e barostato Parrinello-Rahman, respectivamente. Todas as simulações MD foram conduzidas com o pacote de simulação NAMD 2.11 (*56*). Separações entre resíduos e a raiz quadrada da flutuação quadrática média de resíduo-posição (RMSF) foram computadas usando utilidades padrão incluídas no pacote de software GROMACS 5.1 (*57*). Capturas instantâneas de simulação foram geradas com VMD

(*52*).

RESULTADOS

[0203] Foram realizadas análises de sobrevida e associação genética para abordar duas hipóteses: (i) a heterozigosidade em genes de HLA de classe I confere uma vantagem seletiva na sobrevida com a administração de inibidores de ponto de verificação imunológico em pacientes com câncer, e (ii) os alelos de linhagem germinativa de HLA de classe I individuais variam em sua influência na sobrevida após a terapia com ICM.

[0204] Para examinar estas hipóteses, foram estudados dois conjuntos de pacientes com câncer (doravante chamados de coorte 1 e coorte 2) que foram tratados com terapia com ICM. A coorte 1 foi compreendida de 369 pacientes que foram tratados com fármacos anti-CTLA-4 ou anti-PD-1, para quais os dados de sequenciamento de exoma e dados clínicos foram obtidos. Dentre estes 369 pacientes, 269 pacientes tinham melanoma avançado, anteriormente relatado por Snyder et al. (*3*), Van Allen et al. (*4*), Hugo et al. (*7*) e Riaz et al. (*36*), e 100 pacientes tinham câncer de pulmão de célula não pequena avançado (NSCLC) (*5*) (Apêndice 1). Os pacientes com NSCLC foram tratados principalmente com monoterapia anti-PD-1. A coorte 2 foi compreendida de 1166 pacientes que representam diferentes tipos de câncer incluindo melanoma e NSCLC (Apêndice 1), cujos tumores foram submetidos ao sequenciamento da próxima geração alvejado (MSK-IMPACT) (*11*). Estes pacientes foram tratados com fármacos que têm como alvo CTLA-4, PD-1/PD-L1, ou uma combinação de ambos, no Memorial Sloan Kettering Cancer Center (*11*). Para todos os pacientes em ambas as coortes, foi realizada genotipagem de HLA de classe I de alta resolução a partir de DNA normal usando dados de sequenciamento de DNA ou um ensaio de tipagem de HLA clinicamente validado (LabCorp). A tipagem de HLA a partir

de dados se sequenciamento foi feita usando Polysolver, que foi extensivamente validado (*33, 34*). Para a garantia de qualidade, um subconjunto destes pacientes (N = 22) foi submetido à tipagem de HLA usando um ensaio certificado pela CLIA (Centro de Sangue de Nova York) e tipado usando Polysolver (*38*). Conforme esperado e anteriormente mostrado, a concordância geral entre Polysolver e o ensaio de tipagem de HLA foi muito alta (96%).

[0205] As moléculas de MHC de classe I são extremamente polimórficas com a maior parte do polimorfismo localizada na região de ligação a peptídeo; cada variante se liga a um repertório selecionado de ligantes de peptídeo. Desse modo, seria previsto que uma pessoa que é homozigota em pelo menos um locus de HLA de classe I apresenta um repertório menor, menos diverso de peptídeos derivados de tumor que são reconhecidos por linfócitos T citotóxicos (CTLs) em comparação a uma pessoa que é heterozigota em cada locus de classe I (*32*). Foi, assim, concluído que uma diversidade maior (heterozigosidade) no repertório de moléculas de HLA de classe I de apresentação de antígeno estaria associado a uma sobrevida melhor após tratamento com ICM. Inversamente, menos diversidade (homozigosidade) nestes genes de classe I estaria associada a uma sobrevida pior. Esta hipótese foi testada examinando-se a zigosidade de HLA em cada um dos genes de HLA de classe I (HLA-A, -B e -C) na coorte 1 e na coorte 2, independentemente. Para essa análise, foi empregado um modelo de regressão de risco proporcional de Cox para examinar a probabilidade de sobrevida global. Os resultados mostraram uma associação estatisticamente significativa entre a homozigosidade de HLA de classe I e a sobrevida reduzida nos 369 pacientes da coorte 1 tratados com terapia com ICM (Figura 8A). A associação foi evidente quando pelo menos um locus de HLA de classe I era homozigoto (coorte 1; P = 0,036, HR = 1.40, 95%

CI 1,02 a 1,9; Figura 8A). Esta constatação foi validada na coorte independente de 1166 pacientes tratados com terapia com ICM (coorte 2; *P* = 0,028, HR = 1.31, 95% CI 1,03 a 1,70; Figura 8B). O número de mutações somáticas em tumores não foi estatisticamente diferente entre pacientes homozigotos e heterozigotos na coorte 1 (teste de soma de classificação de Wilcoxon *P* = 0,09; Figura 11A) ou coorte 2 (teste de soma de classificação de Wilcoxon *P* = 0,7; Figura 11B). Ademais, a associação da homozigosidade à sobrevida reduzida permaneceu significativa na modelagem de regressão de Cox multivariável ao incluir carga de mutação, estágio de tumor, idade e classe fármaco na coorte 1 (*P* = 0,02, HR = 1,50, CI 95% 1,07 a 2,10) (Tabela 4) e na coorte 2 (*P* = 0,028, HR = 1,31, 95% CI 1,03 a 1,67) (tabela 5).

TABELA 4. ANÁLISE DE SOBREVIDA MULTIVARIÁVEL QUE INCORPORA HOMOZIGOSIDADE PARA PELO MENOS UM LOCUS DE HLA DE CLASSE I, CARGA DE MUTAÇÃO (COMO UMA VARIÁVEL CONTÍNUA), IDADE, ESTÁGIO DO TUMOR E CLASSE DE FÁRMACO DO COORTE 1

Covariado	HR	95% CI	Valor P
Homozigosidade para pelo menos um locus de HLA-I	1,50	1,07 a 2,10	0,02
Carga de mutação (contínua)	1,00	0,98 a 0,99	0,004
Idade	1,00	0,99 a 1,01	0,96
Estágio M0 (referência)			
Estágio M1a	2,30	0,75 a 6,70	0,15
Estágio M1b	2,70	0,91 a 7,77	0,08
Estágio M1c	4,06	1,49 a 11,08	0,006
Classe de fármaco: CTLA-4 (referência)			
Classe de fármaco: PD-1	0,64	0,47 a 0,87	0,004

TABELA 5. ANÁLISE DE SOBREVIDA MULTIVARIÁVEL QUE INCORPORA HOMOZIGOSIDADE PARA PELO MENOS UM LOCUS DE HLA DE CLASSE I, CARGA DE MUTAÇÃO (COMO UMA VARIÁVEL

CONTÍNUA), IDADE, ESTÁGIO DO TUMOR E CLASSE DE FÁRMACO DO COORTE 2

Covariado	HR	95% CI	Valor P
Homozigosidade para pelo menos um locus de HLA-I	1,31	1,03 a 1,67	0,028
Carga de mutação (Contínuo)	0,99	0,98 a 0,99	0,003
Grupo etário < 30 (referência)			
Grupo etário > 71	0,94	0,44 a 2,02	0,88
Grupo etário 31 a 50	0,90	0,44 a 1,84	0,78
Grupo etário 50 a 60	0,77	0,37 a 1,59	0,47
Grupo etário 61 a 70	0,76	0,36 a 1,61	0,48
Classe de fármaco: Combo (referência)			
Classe de fármaco: CTLA-4	0,52	0,28 a 0,96	0,036
Classe de fármaco: PD-1/PDL-1	1,53	1,12 a 2,08	0,007

[0206] A geração de respostas de célula T restritas a HLA de classe I mostrou ser importante na resposta clínica de pacientes com câncer tratados com imunoterapias (*3, 5, 34, 35*). Estes resultados sugerem que, limitando-se o número de epítopos derivados de tumor restritos a HLA de classe I que podem ser apresentados a células T, a homozigosidade de HLA pode conferir a sobrevida de um paciente após terapia com ICM talvez diminuindo-se a chance de antígenos necessários para imunidade antitumoral serem apresentados. De forma interessante, estes dados são consistentes com a associação da rápida progressão à AIDS de pacientes infectados por HIV que têm homozigosidade de HLA de classe I (*22, 25*) e com a associação de HLA de classe II à infecção por vírus da hepatite B persistente (*58*).

[0207] Em seguida, foram examinados todos os 1535 pacientes das coortes 1 e 2 em conjunto, para determinar se o efeito da homozigosidade pode ser devido a um único locus de classe I, ou uma combinação de diferentes loci. Esta análise revelou que a homozigosidade em um

locus de HLA de classe I (A ou B ou C) estava associada à redução significativa da sobrevida global (P = 0,003, HR = 1,38, 95% CI 1,11 a 1,70; Figura 8C). De modo interessante, o efeito da homozigosidade na sobrevida devido ao locus de HLA de classe I específico pareceu estar principalmente associado a HLA-B (P = 0,052, HR = 1,66, 95% CI 0,93 a 2,94; Figura 8C) e HLA-C (P = 0,004, HR = 1,60, 95% CI 1,16 a 2,21; Figura 8C). Observa-se que o número de pacientes disponíveis provavelmente limitou a interpretabilidade de análises envolvendo combinações de loci (HLA-A e -B, etc.).

[0208] Sem ater-se a qualquer teoria particular, há duas explicações possíveis para a associação significativa da homozigosidade no locus HLA-B à sobrevida diminuída. Primeiramente, HLA-B é expresso em níveis mais altos na superfície celular do que HLA-A e HLA-C, e alelos de HLA-B se ligam a uma diversidade maior de peptídeos (*59,60*). Aminoácidos que se ligam ao bolso B dos alelos de HLA-A são resíduos amplamente hidrofóbicos. Em contraste, o bolso B de alelos de HLA-B podem acomodar uma variedade maior de resíduos (prolina, resíduos positiva e negativamente carregados e histidina e glutamina) (*60*). A fonte principal de diversidade de HLA-B surge de eventos de recombinação intralocus dentro do éxon 3, afetando primariamente os bolsos F, C e D (*60*), e o locus de HLA-B é dominante na determinação de resultados clínicos em doenças infecciosas, tais como HIV e malária (*21-28*). Similarmente, a heterozigosidade em loci de HLA-C pode permitir maior diversidade de ligante de peptídeo. Embora HLA-C também tenha a capacidade de apresentar peptídeos a células T $CD8^+$ citotóxicas, as células de apresentação de antígeno (APCs) expressam níveis mais altos de HLA-C na superfície celular do que outros tipos de célula (*61*). Como moléculas de HLA-C se ligam a receptores do tipo imunoglobulina de célula exterminadora inibitórios (KIRs) que são descendentemente reguladas mediante a aquisição de funções efetoras (*62*), o locus de HLA-

C heterozigoto pode limitar mais eficazmente a lise de CTL de APCs de apresentação cruzada. Isto pode, portanto, facilitar a preparação contínua de CTLs virgens durante o tratamento com terapia com ICM (*63*).

[0209] Relatórios anteriores mostraram que o número total de mutações de codificação somáticas em um genoma de câncer se correlaciona à resposta à terapia com ICM (*6, 3 a 5, 65*). Uma explicação para esta observação é que o número de neopeptídeos apresentados pelo tumor aumenta com o número de mutações somáticas, o que, por sua vez, também aumenta a probabilidade de que células T $CD8^+$ T reconheçam um neoepítopo após a terapia com ICM (*64*). Portanto, avaliou-se o efeito da zigosidade nos loci de HLA de classe I em combinação com a carga de mutação. Esta análise revelou que a homozigosidade de HLA de classe I e a baixa carga de mutação estavam fortemente associadas à sobrevida diminuída em comparação a pacientes que eram heterozigotos em cada locus de classe I e cujos tumores tinham alta carga de mutação. Este efeito foi visto tanto na coorte 1 (P = 0,003, HR = 2,03, 95% CI 1,27 a 3,30; Figura 8D) e na coorte 2 (P < 0,0001, HR = 2,98, 95% CI 1,84 a 4,82; Figura 8E). Notavelmente, o efeito combinado da heterozigosidade de HLA de classe I e da carga de mutação na sobrevida foi maior em comparação à carga de mutação sozinha tanto na coorte 1 quanto na coorte 2 (Figura 8, F e G).

[0210] O trabalho anterior relatou a presença de perda de heterozigosidade (LOH) de genes de HLA de classe I no câncer (*66*). Foi examinado, portanto, se LOH de HLA de classe I no tumor pode ter um efeito similar no resultado da sobrevida após terapia com ICM como no caso de homozigosidade de HLA de classe I de linhagem germinativa. Foram analisados todos os exomas de tumor da coorte 1 e foram identificados 32 pacientes que eram heterozigotos em todos os loci de HLA de classe I, mas tinham LOH em pelo menos um locus de HLA de classe I em seus tumores (Apêndice 1). Constatou-se que pacientes com LOH

de HLA de classe I estavam associados à sobrevida reduzida em comparação a pacientes que eram heterozigotos em cada locus de HLA de classe I e sem LOH (*P* = 0,05, HR = 1,60, 95% CI 1,03 a 2,43; Figura 8H). Consistente com os resultados acima, o efeito de LOH de HLA de classe I na sobrevida foi intensificado em pacientes cujos tumores continham baixa carga de mutação em comparação a pacientes que eram heterozigotos em todos os loci de HLA de classe I, sem LOH, e cujos tumores tinham alta carga de mutação (*P* = 0,0006, HR = 3,68, 95% CI 1,64 – 8,23; Figura 8I). Considerados em conjunto, estes resultados indicam que a diversidade específica para paciente de moléculas de HLA de classe I de apresentação de antígeno e carga de mutação no tumor pode impactar o número de neoantígenos Imunogênicos que são apresentados na superfície celular, o que, por sua vez, influencia a resposta à terapia de ICM. Além disso, a demonstração de uma vantagem de sobrevida significativa à heterozigosidade de HLA de classe I em pacientes tratados com terapia de ICM tanto no nível de linhagem germinativa quanto somático destaca sua importância na resposta imunológica antitumoral dinâmica e sua evasão.

[0211] Para investigar a relevância clínica de alelos de HLA de classe I individuais após terapia anti-PD-1 ou anti-CTLA-4, foram examinados os efeitos se supertipos de HLA de classe I sobre a sobrevida global após tratamento com ICM. Os alelos de HLA de classe I individuais são classificados em doze supertipos distintos (ou superfamílias) (*67,68*). Espera-se que os alelos de HLA dentro do mesmo supertipo estejam presentes em peptídeos similares e esta classificação é suportada por evidência forte de apresentação compartilhada de motivos de ligação a peptídeo por diferentes moléculas de HLA de classe I (*25, 67, 68*). De modo importante, estes supertipos juntos abrangem a maioria dos alelos HLA-A e HLA-B encontrados em populações distintas (*67, 68*).

[0212] Para avaliar o efeito do supertipo de HLA sobre a sobrevida, focou-se em pacientes com melanoma, já que se teve pacientes suficientes nos dois conjuntos de pacientes para análise significativa dada a densidade alélica de HLA. Com base na definição biológica de supertipos, classificou-se os 27 alelos HLA-A presentes nos pacientes com melanoma em seis supertipos A, e os 50 alelos HLA-B em seis supertipos B (Apêndice 1 Figura 9A). Foi determinado se cada superfamília de HLA estava associada à sobrevida após tratamento com ICM. Surpreendentemente, esta análise identificou dois supertipos, ambos os supertipos B, associados ao resultado de sobrevida em pacientes com melanoma avançado tratado com anti-CTLA-4. Os pacientes com alelos da superfamília B44 tiveram sobrevida global significativamente melhor (*P* = 0,01, HR = 0,61, 95% CI 0,42 a 0,89) (Tabela 3) e pacientes com alelos B62 tiveram sobrevida significativamente diminuída (*P* = 0,0007, HR = 2,29, 95% CI 1,40 a 3,7) (Tabela 3). Nestes pacientes, o supertipo B44 estava presente em uma prevalência de 45%; o supertipo B62, 15% (Figura 9A). Não foi constatado qualquer supertipo significativamente associado à sobrevida global em pacientes com NSCLC, provavelmente devido ao tamanho de amostra limitado.

TABELA 3. ASSOCIAÇÃO DE SUPERTIPO DE HLA À SOBREVIDA GLOBAL EM PACIENTES COM MELANOMA DA COORTE 1 TRATADOS COM ICM E INFLUÊNCIA DE ALELOS ESPECÍFICOS NAS ASSOCIAÇÕES

Supertipo de HLA de classe I	Frequência	HR	Valor P
A24	0,29	0,67 (0,44 a 1,03)	0,07
A01	0,59	0,87 (0,60 a 1,27)	0,47
A03	0,52	1,39 (0,96 a 2,03)	0,08
A02	0,5	1,13 (0,76 a 1,63)	0,53
B58	0,09	0,98 (0,51 a 1,88)	0,96
B62	0,15	2,29 (1,40 a 3,74)	0,0007
B27	0,29	1,09 (0,73 a 1,63)	0,67

Supertipo de HLA de classe I	Frequência	HR	Valor P
B44	0,45	0,61 (0,42 a 0,89)	0,009
B07	0,54	1,35 (0,92 a 1,97)	0,12
B08	0,2	0,85 (0,52 a 1,39)	0,51
A01A03	0,04	1,20 (0,49 a 2,94)	0,69
A01A24	0,09	0,89 (0,43 a 1,83)	0,76
Alelos que influenciam as associações significativas			
B44s, B*18:01, B*44:02, B*44:03, B*44:05, B*50:01	0,34	0,5 (0,32 a 0,76)	0,001
B62s, B*15:01	0,13	2,21 (1,33 a 3,7)	0,002

[0213] Foi, então, examinado se estas associações de supertipo foram influenciadas pela presença de alelos de HLA de classe I de componente específico. A associação de B44 foi influenciada por HLA-B*18:01, HLA-B*44:02, HLA-B*44:03, HLA-B*44:05 e HLA-B*50:01 (*P* = 0,001, HR = 0,49, 95% CI 0,32 a 0.76; Figura 9C) (Tabela 3). E a associação de B62 foi significativamente acionada por HLA-B*15:01 (*P* = 0,002, HR = 2,21, 95% CI 1,33 a 3,7; Figura 10A) (Tabela 3). Ambas estas associações de alelo de supertipo B44 e B62 permaneceram estatisticamente significativas (*P* = 0,01 e *P* = 0,02, respectivamente) após uma correção de Bonferroni conservadora para múltiplas comparações.

[0214] No conjunto independente de pacientes, coorte 2, pacientes com melanoma tratados com anti-PD-1 ou anti-CTLA-4 que tinham os alelos do supertipo B44 tiveram sobrevida global significativamente melhor (*P* = 0,05, HR = 0,32, 95% CI 0,09 a 1,1; Figura 9, B e D). A associação dos B44s com sobrevida aumentada permaneceu significativa em análise multivariável quando incluindo carga de mutação, estágio de tumor, idade e classe de fármaco (anti-CTLA-4 ou anti-PD-1) tanto na coorte 1 (tabela 6) e na coorte 2 (tabela 7). Além disso, o efeito de B44s sobre a sobrevida estendida foi intensificado quando a carga de mutação somática no tumor foi também considerada. Os pacientes com melanoma que possuem B44s e cujos tumores também continham alta

carga de mutação tiveram sobrevida significativamente prolongada em comparação com pacientes que não portavam B44s e que tinham tumores que continham baixa carga de mutação na coorte 1 (P < 0,0001, HR = 0,23, 95% CI 0,13 a 0,41; Figura 9E) e na coorte 2 (P = 0,023, HR = 0,13, 95% CI 0,02 a 1,07; Figura 9F). O efeito combinado dos B44s e carga de mutação foi maior do que simplesmente considerando a carga de mutação sozinha tanto na coorte 1 quanto na coorte 2 (Figura 9, G e H). Observa-se que, em geral, os resultados de pacientes com melanoma na coorte 2 tenderam a ser melhores que na coorte 1 devido ao fato de que os pacientes que receberam terapia de ICM e foram aprovisionados ao presente protocolo para teste de MSK-IMPACT tendem a ter vivido mais. Ainda, a despeito desta tendência, observou-se ainda um efeito significativo dos alelos da superfamília B44. Notavelmente, o supertipo B44 não se associado à sobrevida global em pacientes com melanoma do The Cancer Genome Atlas (TCGA), sugerindo que a presença de B44 é preditiva da resposta à terapia de ICM e não é prognóstico (Figura 9I).

TABELA 6. ANÁLISE DE SOBREVIDA MULTIVARIÁVEL QUE INCORPORA A PRESENÇA DE B44S, CARGA DE MUTAÇÃO (COMO UMA VARIÁVEL CONTÍNUA), IDADE, ESTÁGIO DE TUMOR E CLASSE DE FÁRMACO DE PACIENTES COM MELANOMA DO COORTE 1

Covariado	HR	95% CI	Valor P
HLA-B44(+)	0,54	0,34 a 0,84	0,013
Carga de mutação (contínua)	1,00	0,98 a 0,99	0,007
Idade	1,00	0,99 a 1,01	0,5
Estágio M0 (referência)			
Estágio M1a	1,91	0,62 a 5,87	0,26
Estágio M1b	2,14	0,73 a 6,25	0,16
Estágio M1c	3,53	1,30 a 9,64	0,01
Classe de fármaco:			

Covariado	HR	95% CI	Valor P
CTLA-4 (referência)			
Classe de fármaco: PD-1	0,73	0,52 a 1,02	0,07

TABELA 7. ANÁLISE DE SOBREVIDA MULTIVARIÁVEL QUE INCORPORA A PRESENÇA DE B44S, CARGA DE MUTAÇÃO (COMO UMA VARIÁVEL CONTÍNUA), IDADE E CLASSE DE FÁRMACO DE PACIENTES COM MELANOMA DO COORTE 2

Covariado	HR	95% CI	Valor P
HLA-B44(+)	0,27	0,07 a 0,95	0,04
Carga de mutação (variável contínua)	0,99	0,97 a 1,01	0,4
Grupo etário < 30 (referência)			
Grupo etário > 71	0	0 a	1,00
Grupo etário 31 a 50	0,25	0,06 a 1,01	0,05
Grupo etário 50 a 60	0,7	0,17 a 2,97	0,63
Grupo etário 61 a 70	0,64	0,12 a 3,46	0,60
Classe de fármaco: CTLA-4 (referência)			
Classe de fármaco: PD-1/PDL-1	4,36	1,35 a 14,10	0,01

[0215] Os membros do supertipo B44 compartilham uma preferência para peptídeos com resíduos negativamente carregados em posição de âncora P2 (Glu) próximo à terminação N e resíduos polares na terminação C (*69*) (Figura 9J). Inúmeros antígenos imunogênicos anteriormente identificados expressos por melanomas são restritos por HLA-B44 (Figura 9J e tabela 8), incluindo o epítopo de antígeno MAGEA3 de testículo, que mostrou ser restrito a HLA-B*44:03 e HLA-B*18:01 (ambos os membros de B44) e um neoantígeno clonal imunogênico (FAM3C: T*E*SPFEQHI) identificado em um paciente com melanoma que derivaram uma resposta a longo prazo ao bloqueio de CTLA-4 da coorte 1 (tabela 8) (*3, 15*). Adicionalmente, uma associação de B44 com resposta imunológica espontânea em tumores que expressam NY-ESO-1

foi recentemente relatada (*70*). Tomados em conjunto, estes dados sugerem que os B44s podem facilitar apresentação de antígenos derivados de tumor que são reconhecidos por células T CD8+, que, por sua vez, contribuem para o resultado de sobrevida melhorados após terapia de ICM.

TABELA 8. ALGUNS NEOANTÍGENOS RESTRITOS POR HLA-B44 IMUNOGÊNICO EXPERIMENTALMENTE IDENTIFICADOS EXPRESSOS POR MELANOMAS RELATADOS NA LITERATURA

Gene	Peptídeo WT	Neoantígeno	alelo HLA-B44	pontuação WT	Pontuação de neoantígeno	Referência
MAGE3	--	MEVDPIGHLY	B*44:03	--	0,01	(*67, 68*)
MAGE3	--	MEVDPIGHLY	B*18:01	--	0,10	(*67, 68*)
TYR	--	SEIWRDIDF	B*44:03	--	0,25	(*69*)
FAM3C	TKSPFEQHI	TESPFEQHI	B*44:02	16	0,6	(*10*)
MUM1	EEKLSVVLF	EEKLIVVLF	B*44:02	0,09	0,1	(*70*)
MUM2	SELFRSRLDSY	SELFRSGLDSY	B*44:02	0,7	2,5	(*71*)
OS9	KELEGILLP	KELEGILLL	B*44:03	2,5	0,6	(*72*)

A pontuação de WT e a pontuação de neoantígeno referem-se às intensidades de ligação do peptídeo do tipo selvagem e seu peptídeo com mutação, respectivamente, previstas por NetMHC versão 4,0 (*73*).

[0216] Em contrapartida, a associação B62 com sobrevida comum acionada pelo alelo HLA-B*15:01 foi intrigante (Figura 10A) (Tabela 3). Em uma análise explicativa, buscou-se determinar se quaisquer características moleculares no alelo HLA-B*15:01 estão associadas a seu efeito sobre sobrevida após imunoterapia. Dentre todos os alelos HLA-B que estavam disponíveis para análise estrutural tridimensional (N = 119; Apêndice 2), foram identificados três alelos em suas resoluções mais altas, HLA-B*15:01 (PDB ID: 1XR9); HLA-B*07:02 (PDB ID: 5EO0); e HLA-B*53:01 (PDB ID: 1A1M) como possuindo uma ponte estrutural nos sulcos de ligação a peptídeo nas posições 62, 66 e 163. A ponte em HLA-B*15:01 aparentemente sequestra posições de resíduo

de peptídeo ligado P2 e P3 (Figura 10, B e C).

[0217] A sobrevida ruim associada ao alelo HLA-B*15:01 pode não refletir falha simples em apresentar peptídeos, devido ao fato de que apresentação de peptídeo significativa foi relatada para este alelo (*71*). Foi, assim, postulado que esta característica estrutural específica pode modular o reconhecimento de célula T eficaz de neoepítopos apresentados na molécula HLA-B*15:01. Para avaliar a validade desta hipótese, foram conduzidas simulações de dinâmica molecular (MD) nestas três moléculas de HLA de classe I seguindo protocolos similares usados em estudos anteriores (*53-55*).

[0218] No caso de HLA-B*07:02 e HLA-B*53:01, as simulações de dinâmica molecular demonstraram que o peptídeo ligado expande a respectiva fenda de ligação de HLA, efetivamente quebrando a ponte (figura 12, A a D). Em contrapartida, na molécula HLA-B*15:01, a ponte foi amplamente mantida com o peptídeo presente, e os resíduos ligados em ponto foram também tornados muito menos flexíveis (Figura 10, D e E). A Figura 10D mostra capturas instantâneas de simulação de MD tanto de HLA B*15:01 isolado quanto seu complexo com um peptídeo de UBCH6 9-mer; cada uma executada durante o curso de 500 ns de dinâmica. Em ambos os casos, os resíduos de ligação em ponte (Arg62, Ile66 e Leu163) um tanto separados quando suas coordenadas de cristal foram relaxadas, e as posições de resíduo ligado em ponte oscilaram conforme as trajetórias procederam. Entretanto, a configuração de ponte geral vista na estrutura de cristal foi conservada nos presentes conjuntos conformacionais simulados (Figura 10, D e E). Conforme a Figura 10E ilustra, a ocupação do sulco de ligação a peptídeo em HLA-B*15:01 teve o efeito de parar a dinâmica de resíduo de ligação em ponte. Embora a separação de ponte média tenha permanecido quase constante (~6Å) em ambos os sistemas de HLA B*15:01 (Figura 10E), as oscilações nesta distância foram menos drásticas no complexo ligado

a peptídeo. A raiz quadrada da flutuação quadrática média de resíduo-posição (RMSF) indica que cada um dos resíduos de ligação em ponte foi mais rígido com a presença de peptídeo (Figura 10E). Em conjunto, estes elementos estruturais e dinâmicos exclusivos da molécula de HLA-B*15:01 podem conferir a intensidade total da interação para reconhecimento de antígeno eficaz entre o complexo de HLA-B*15:01-neoepítopo e o receptor de células T. Entretanto, trabalho experimental adicional será necessário para testar esta hipótese.

[0219] Assim, os resultados apresentados aqui mostram que genes de HLA de classe I influenciam o resultado de sobrevida com terapia de ICM. Os presentes dados indicam que genótipo de HLA de classe I específico para paciente e alterações somáticas, em combinação ou alternativamente, em tumores impactam os resultados clínicos após a terapia de ICM. Ambos podem ser considerados durante o projeto de testes clínicos futuros e/ou dosagem terapêutica recomendada. A observação de que a superfamília B44 está associada à sobrevida global estendida pode fornecer uma oportunidade para o desenvolvimento de vacinas terapêuticas que potencialmente têm como alvo neoantígenos restritos a HLA-B44 imunodominantes expressos por melanomas. Adicionalmente, as presentes constatações sugerem que a homozigosidade de HLA de classe I e LOH de HLA de classe I representam uma barreira genética que pode ser considerada para aumentar a eficácia imunoterapêutica.

EXEMPLO 5: REGIMES DE DOSAGEM EXEMPLIFICATIVOS PARA MODULADORES DE PONTO DE VERIFICAÇÃO IMUNOLÓGICO DE PD-1 APROVADOS

O presente Exemplo apresenta certos regimes de dosagem que foram aprovados pela Administração de Alimentos e Medicamentos para os agentes moduladores de ponto de verificação imunológico indicados.

Atezolizumab (TECENTRIQ™)

[0220] ----------INDICAÇÕES E USO----------

[0221] TECENTRIQ é um anticorpo de bloqueio de ligante de morte programada 1 (PD-L1) indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que:

[0222] Têm progressão da doença durante ou após quimioterapia contendo platina;

[0223] Têm progressão da doença dentro de 12 meses de tratamento neoadjuvante ou adjuvante com quimioterapia contendo platina.

[0224] Esta indicação é aprovada sob aprovação acelerada com base na taxa de resposta tumoral e duração de resposta. A aprovação continuada para esta indicação pode ser contingente mediante verificação e descrição de benefício clínico em testes confirmatórios.

[0225] ----------DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO----------

[0226] Administrar 1200 mg como uma infusão intravenosa durante 60 minutos a cada 3 semanas.

[0227] Diluir antes da infusão intravenosa.

[0228] ----------FORMAS E CONCENTRAÇÕES DE DOSAGEM----------

[0229] Injeção: 1200 mg/20 ml (60 mg/ml) de solução em um frasco de dose única.

[0230] ----------CONTRAINDICAÇÕES----------

[0231] Nenhuma.

[0232] ----------AVISOS E PRECAUÇÕES----------

[0233] Pneumonite relacionada ao sistema imune: Suspender para pneumonite moderada e descontinuar permanentemente para pneumonite grave ou com risco de vida. (5,1);

[0234] Hepatite relacionada ao sistema imune: Monitorar alterações

na função do fígado. Suspender para transaminase moderada e descontinuar permanentemente para transaminase grave ou com risco de vida ou elevação de bilirubina total.

[0235] Colite relacionada ao sistema imune: Suspender para colite moderada ou grave e descontinuar permanentemente para colite com risco de vida.

[0236] Endocrinopatias relacionadas ao sistema imune:

[0237] Hipofisite: Suspender para hipofisite moderada ou grave e descontinuar permanentemente para hipofisite com risco de vida.

[0238] Distúrbios da Tireoide: Monitorar alterações na função da tireoide. Suspender para doença da tireoide sintomática.

[0239] Insuficiência Adrenal: Suspender para insuficiência adrenal sintomática.

[0240] Diabetes Mellitus Tipo 1: Suspender para hiperglicemia ≥ Grau 3.

[0241] Síndrome Miastênica Relacionada ao Sistema Imune/Miastenia Grave, Guillain-Barré ou Meningoencefalite: Descontinuar permanentemente para qualquer grau.

[0242] Toxicidade Inflamatória Ocular: Suspender para toxicidade inflamatória ocular moderada e descontinuar permanentemente para grave.

[0243] Pancreatite relacionada ao sistema imune: Suspender para pancreatite moderada ou grave e descontinuar permanentemente para pancreatite com risco de vida, ou qualquer grau de pancreatite recorrente.

[0244] Infecção: Suspender para infecção grave ou com risco de vida.

[0245] Reação de Infusão: Interromper ou reduzir a taxa de infusão para reações de infusão brandas ou moderadas e descontinuar para reações de infusão graves ou com risco de vida.

[0246] Toxicidade Embriofetal TECENTRIQ pode causar dano fetal. Alertar mulheres de potencial reprodutivo sobre o risco potencial a um feto e uso de contraceptivo eficaz.

AVELUMAB (BAVENCIO®)

[0247] ----------INDICAÇÕES E USO----------

[0248] BAVENCIO é um anticorpo de bloqueio de ligante de morte programada 1 (PD-L1) indicado para o tratamento de adultos e pacientes pediátricos com 12 anos e mais com carcinoma de célula de Merkel metastático (MCC).

[0249] Esta indicação é aprovada sob aprovação acelerada. A aprovação continuada para esta indicação pode ser contingente mediante verificação e descrição de benefício clínico em testes confirmatórios.

[0250] ----------DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO----------

[0251] Administrar 10 mg/kg como uma infusão intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas.

[0252] Pré-medicar com acetaminofeno e anti-histamina pelas primeiras 4 infusões e subsequentemente conforme necessário.

[0253] ----------FORMAS E CONCENTRAÇÕES DE DOSAGEM----------

[0254] Injeção: 200 mg/10 ml (20 mg/ml) de solução em frasco de dose única.

[0255] ----------CONTRAINDICAÇÕES----------

[0256] Nenhuma. (4);

[0257] ----------AVISOS E PRECAUÇÕES----------

[0258] Pneumonite mediada pelo sistema imune: Suspender para

pneumonite moderada; descontinuar permanentemente para pneumonite grave, com risco de vida ou moderada recorrente.

[0259] Hepatite mediada pelo sistema imune: Monitorar alterações na função do fígado. Suspender para hepatite moderada; descontinuar permanentemente para hepatite grave ou com risco de vida.

[0260] Colite mediada pelo sistema imune: Suspender para colite moderada ou grave; descontinuar permanentemente para colite com risco de vida ou grave recorrente.

[0261] Endocrinopatias mediadas pelo sistema imune: Suspender para endocrinopatias graves ou com risco de vida.

[0262] Nefrite e disfunção renal mediadas pelo sistema imune: Suspender para nefrite e disfunção renal moderadas ou graves; descontinuar permanentemente para nefrite ou disfunção renal com risco de vida.

[0263] Reações relacionadas à infusão: Interromper ou retardar a taxa de infusão para reações relacionadas à infusão brandas ou moderadas. Parar a infusão e descontinuar permanentemente BAVENCIO para reações relacionadas à infusão graves ou com risco de vida.

[0264] Toxicidade embriofetal: BAVENCIO pode causar dano fetal. Alertar sobre o risco potencial a um feto e uso de contraceptivo eficaz.

DURVALUMAB (IMFINZI™)

[0265] ----------INDICAÇÕES E USO----------

[0266] IMFINZI é um anticorpo de bloqueio de ligante de morte programada 1 (PD-L1) indicado para o tratamento de pacientes com:

[0267] Carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que:

[0268] tem progressão da doença durante ou após quimioterapia contendo platina.

[0269] tem progressão da doença dentro de 12 meses de tratamento neoadjuvante ou adjuvante com quimioterapia contendo platina.

[0270] Esta indicação é aprovada sob aprovação acelerada com base na taxa de resposta tumoral e duração de resposta. A aprovação continuada para esta indicação pode ser contingente mediante verificação e descrição de benefício clínico em testes confirmatórios.

[0271] ----------DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO----------

[0272] Administrar 10 mg/kg como uma infusão intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas.

[0273] Pré-medicar com acetaminofeno e anti-histamina pelas primeiras 4 infusões e subsequentemente conforme necessário.

[0274] ----------FORMAS E CONCENTRAÇÕES DE DOSAGEM----------

[0275] Administrar 10 mg/kg como uma infusão intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas e diluir antes da infusão intravenosa.

[0276] ----------CONTRAINDICAÇÕES----------

[0277] Nenhuma.

[0278] ----------AVISOS E PRECAUÇÕES----------

[0279] Pneumonite mediada pelo sistema imune: Suspender para pneumonite moderada e descontinuar permanentemente para pneumonite grave ou com risco de vida.

[0280] Hepatite mediada pelo sistema imune: Monitorar alterações na função do fígado.

[0281] Suspender para transaminase moderada e descontinuar permanentemente para transaminase grave ou com risco de vida ou elevação de bilirubina total.

[0282] Colite mediada pelo sistema imune: Suspender para colite

moderada e descontinuar permanentemente para colite grave ou com risco de vida.

[0283] Endocrinopatias mediadas pelo sistema imune: Insuficiência adrenal, hipofisite ou diabetes mellitus tipo 1: Suspender para moderado, grave ou com risco de vida.

[0284] Nefrite mediada pelo sistema imune: Monitorar alterações na função renal. Suspender para nefrite moderada e descontinuar permanentemente para nefrite grave ou com risco de vida.

[0285] Infecção: Suspender para infecção grave ou com risco de vida.

[0286] Reações Relacionadas à Infusão: Interromper infusão ou reduzir a taxa de infusão para reações relacionadas à infusão brandas ou moderadas e descontinuar permanentemente para reações relacionadas à infusão graves ou com risco de vida.

[0287] Toxicidade Embriofetal Pode causar dano fetal. Alertar mulheres de potencial reprodutivo sobre o risco potencial a um feto e uso de contraceptivo eficaz.

NIVOLUMAB (OPDIVO®)

[0288] ----------INDICAÇÕES E USO----------

[0289] OPDIVO é um anticorpo de bloqueio de morte programada humana 1 (PD-1) indicado para o tratamento de pacientes com melanoma irressecável ou metastático e progressão da doença após ipilimumab e, e positivo para mutação BRAF V600, um inibidor de BRAF.

[0290] Esta indicação é aprovada sob aprovação acelerada com base na taxa de resposta tumoral e durabilidade de resposta. A aprovação continuada para esta indicação pode ser contingente mediante verificação e descrição de benefício clínico nos testes confirmatórios. (1, 14)

[0291] ----------DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO----------

[0292] Administrar 3 mg/kg como uma infusão intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas.

[0293] ----------FORMAS E CONCENTRAÇÕES DE DOSAGEM----------

[0294] Injeção: 40 mg/4 ml e 100 mg/10 ml de solução em um frasco de uso único.

[0295] ----------CONTRAINDICAÇÕES----------

[0296] Nenhuma.

[0297] ----------AVISOS E PRECAUÇÕES----------

[0298] Reações adversas mediadas pelo sistema imune: Administrar corticosteroides com base na gravidade da reação

[0299] Pneumonite mediada pelo sistema imune: Suspender para pneumonite moderada e descontinuar permanentemente para pneumonite grave ou com risco de vida.

[0300] Colite mediada pelo sistema imune: Suspender para colite moderada ou grave e descontinuar permanentemente para colite com risco de vida.

[0301] Hepatite mediada pelo sistema imune: Monitorar alterações na função do fígado. Suspender para transaminase moderada e descontinuar permanentemente para transaminase grave ou com risco de vida ou elevação de bilirubina total.

[0302] Nefrite e disfunção renal mediadas pelo sistema imune: Monitorar alterações na função renal. Suspender para elevação de creatinina sérica moderada e descontinuar permanentemente para elevação de creatinina sérica grave ou com risco de vida.

[0303] Hipotiroidismo e hipertireoidismo mediados pelo sistema imune: Monitorar alterações na função da tireoide. Iniciar substituição

de hormônio da tiroide conforme necessário.

[0304] Toxicidade embriofetal: Pode causar dano fetal. Alertar sobre o risco potencial a um feto e uso de contraceptivo eficaz.

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

[0305] ----------INDICAÇÕES E USO ----------

[0306] KEYTRUDA é um anticorpo de bloqueio de morte programada humana 1 (PD-1) indicado para o tratamento de pacientes com melanoma irressecável ou metastático e progressão da doença após ipilimumab e, e positivo para mutação BRAF V600, um inibidor de BRAF.

[0307] Esta indicação é aprovada sob aprovação acelerada com base na taxa de resposta tumoral e durabilidade de resposta. Uma melhora em sobrevida ou sintomas relacionados a doença não foi ainda estabelecida. A aprovação continuada para esta indicação pode ser contingente mediante verificação e descrição de benefício clínico nos testes confirmatórios.

[0308] ---------- DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO ----------

[0309] Administrar 2 mg/kg como uma infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas.

[0310] Reconstituir e diluir antes da infusão intravenosa.

[0311] ----------FORMAS E CONCENTRAÇÕES DE DOSAGEM ----------

[0312] Para injeção: 50 mg, pó liofilizado em frasco de uso único para reconstituição.

[0313] ---------- CONTRAINDICAÇÕES----------

[0314] Nenhuma.

[0315] ---------- AVISOS E PRECAUÇÕES ----------

[0316] Reações adversas mediadas pelo sistema imune: Administrar corticosteroides com base na gravidade da reação.

[0317] Pneumonite mediada pelo sistema imune: Suspender para pneumonite moderada e descontinuar permanentemente para pneumonite grave ou com risco de vida.

[0318] Colite mediada pelo sistema imune: Suspender para colite moderada ou grave e descontinuar permanentemente para colite com risco de vida.

[0319] Hepatite mediada pelo sistema imune: Monitorar alterações na função hepática. Com base na gravidade de elevações de enzima hepática, suspender ou descontinuar.

[0320] Hipofisite mediada pelo sistema imune: Suspender para hipofisite moderada, suspender ou descontinuar para hipofisite grave e descontinuar permanentemente para hipofisite com risco de vida.

[0321] Nefrite mediada pelo sistema imune: Monitorar alterações na função renal. Suspender para nefrite moderada e descontinuar permanentemente para nefrite grave ou com risco de vida.

[0322] Hipertireoidismo e hipotiroidismos mediada pelo sistema imune: Monitorar alterações na função da tireoide. Suspender para hipertireoidismo grave e descontinuar permanentemente para hipertireoidismo com risco de vida.

[0323] Toxicidade embriofetal: KEYTRUDA pode causar dano fetal. Alertar mulheres de potencial reprodutivo sobre o risco potencial a um feto.

EXEMPLO 6: REGIMES DE DOSAGEM EXEMPLIFICATIVOS PARA MODULADORES DE PONTO DE VERIFICAÇÃO IMUNOLÓGICO DE CTLA-4 APROVADOS

O presente Exemplo apresenta certos regimes de dosagem que foram aprovados pela Administração de Alimentos e Medicamentos para os

agentes moduladores de ponto de verificação imunológico indicados.

IPILIMUMAB (YERVOY™)

[0324] ----------INDICAÇÕES E USO----------

[0325] YERVOY é um anticorpo de bloqueio de antígeno de linfócito T citotóxico humano 4 (CTLA-4) indicado para:

[0326] Tratamento de melanoma irressecável ou metastático.

[0327] Tratamento adjuvante de pacientes com melanoma cutâneo com envolvimento patológico de nódulos linfáticos regionais de mais de 1 mm que sofreram ressecção completa, incluindo linfadenectomia total.

[0328] ----------DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO----------

[0329] Melanoma irressecável ou metastático: 3 mg/kg administrados por via intravenosa durante 90 minutos a cada 3 semanas por um total de 4 doses.

[0330] Melanoma adjuvante: 10 mg/kg administrados por via intravenosa durante 90 minutos a cada 3 semanas por 4 does, seguidos por 10 mg/kg a cada 12 semanas por até 3 anos ou até recaída documentada da doença ou toxicidade inaceitável.

[0331] Descontinuar permanentemente para reações adversas graves.

[0332] ----------FORMAS E CONCENTRAÇÕES DE DOSAGEM----------

[0333] Injeção: 50 mg/10 ml (5 mg/ml)

[0334] Injeção: 200 mg/40 ml (5 mg/ml)

[0335] ----------CONTRAINDICAÇÕES----------

[0336] Nenhuma.

[0337] ----------AVISOS E PRECAUÇÕES----------

[0338] Reações adversas mediadas pelo sistema imune: Descontinuar permanentemente para reações graves. Suspender dose para reações adversas mediadas pelo sistema imune moderadas até retorno à linha de base, melhora até gravidade branda ou resolução completa, e paciente estar recebendo menos de 7,5 mg de prednisona ou equivalente por dia. Administrar corticosteroides sistêmicos em alta dose para reações mediadas pelo sistema imune graves, persistentes ou recorrentes.

[0339] Hepatite mediada pelo sistema imune: Avaliar testes de função hepática antes de cada dose de YERVOY.

[0340] Endocrinopatias mediadas pelo sistema imune: Monitorar químicas clínicas, nível de ACTH e testes de função da tireoide antes de cada dose. Avaliar em cada visita sinais e sintomas de endocrinopatia. Instituir terapia de reposição hormonal conforme necessário.

[0341] Toxicidade embriofetal: Pode causar dano fetal. Alertar sobre o risco potencial a um feto e uso de contraceptivo eficaz.

TREMELIMUMAB

[0342] ----------INDICAÇÕES E USO----------

[0343] Tremelimumab é um anticorpo de bloqueio de antígeno de linfócito T citotóxico humano 4 (CTLA-4), ainda em testes clínicos para o seguinte:

[0344] Tratamento de Câncer de Cabeça e Pescoço, Câncer de Mama HR+/HER2, Mesotelina Maligno, Melanoma, Carcinoma Metastático de Célula Renal, Melanoma Maligno Irressecável, Câncer Urotelial, NSCLC, etc.

[0345] ----------DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO----------

[0346] Em combinação com um ou mais outros fármacos, Tremelimumab é dado por via IV durante uma hora no dia 29 do ciclo de

dosagem, que se repete uma vez no mês três do regime de tratamento. As doses estão na faixa de 6 mg/kg a 15 mg/kg. Alternativamente, em combinação com um ou mais outros fármacos ou dado sozinho, Tremelimumab é dado por via IV a cada 90 dias por quatro ciclos em uma concentração de 15 mg/kg; ou infusões IV a cada 3 semanas por 12 semanas por quatro ciclos com uma dose adicional administrada na semana 16.

APÊNDICE 1 COORTE 1

Amostra	OS_Meses	OS_Evento	Classe de Fármaco	Estágio M	Estágio	Idade	Sexo	MutCnt	Tipo de Câncer	Referência	Alelos de HLA de Classe I	Supertipos de HLA de Classe I	Homozigoto (1=Sim; 0=Não)	LOH (1=Sim; 0=Não)
CR0095	67,93688479	0	CTLA-4	M1b	Estágio 4	74	M	282	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0201,A3101,B3502,B3906,C0702,C0401	A02,A03,B07,B27,UNK,UNK	0	0
CR04885	25,61752464	0	CTLA-4	M0	Estágio 3	49	F	2102	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0201,A3201,B0702,B1801,C0701,C0702	A02,A01,B07,B44,UNK,UNK	0	0
CR06670	44,4303943	1	CTLA-4	M0	Estágio 3	79	F	590	Melanoma	Snyder et al. 2014	A2402,A2601,B1801,B4403,C1601,C1203	A24,A01,B44,B44,UNK,UNK	0	0
CR1509	53,88891476	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	54	F	539	Melanoma	Snyder et al. 2014	A3301,A2601,B3801,B3501,C1203,C0401	A03,A01,B27,B07,UNK,UNK	0	0
CR22640	51,23504928	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	71	M	334	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0301,A0201,B4101,B5001,C1701,C0602	A03,A02,B44,B44,UNK,UNK	0	0
CR3665	31,87933827	0	CTLA-4	M1b	Estágio 4	70	M	141	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0205,A6801,B1402,B1801,C0701,C0802	A02,A03,B27,B44,UNK,UNK	0	0
CR4880	64,35087166	0	CTLA-4	M1b	Estágio 4	63	M	2570	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0101,A0201,B4001,B0801,C0701,C0304	A01,A02,B44,B08,UNK,UNK	0	0
CR6126	22,81560788	0	CTLA-4	M1b	Estágio 4	66	F	562	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0301,A3201,B5101,B4402,C0501,C1502	A03,A01,B07,B44,UNK,UNK	0	0
CR6161	31,32142661	1	CTLA-4	M1b	Estágio 4	81	M	930	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0201,A0201,B1801,B5701,C0602,C1203	A02,A02,B44,B58,UNK,UNK	1	0
CR7623	64,84435925	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	62	M	503	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0201,A6801,B3501,B5101,C0602,C0401	A02,A03,B07,B07,UNK,UNK	0	0
CR9306	63,56129152	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	65	M	1389	Melanoma	Snyder et al. 2014	A2402,A2402,B3502,B4402,C1604,C0401	A24,A24,B07,B44,UNK,UNK	1	0
CR9699	52,83614457	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	70	M	1228	Melanoma	Snyder et al. 2014	A2301,A2601,B4403,B2705,C0102,C0401	A24,A01,B44,B27,UNK,UNK	0	1
CRNR0244	25,21725082	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	49	M	543	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0101,A0301,B0702,B4402,C0702,C0501	A01,A03,B07,B44,UNK,UNK	0	0
CRNR2472	20,41396495	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	71	M	627	Melanoma	Snyder et al. 2014	A3002,A3201,B1801,B1501,C0501,C0303	A01,A01,B44,B62,UNK,UNK	0	0
CRNR4941	86,45914566	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	40	F	117	Melanoma	Snyder et al. 2014	A6802,A0206,B4801,B1801,C0501,C0803	A02,A02,B27,B44,UNK,UNK	0	0
LSD0167	32,42217962	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	33	M	399	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0301,A0101,B0801,B0702,C0701,C0702	A03,A01,B08,B07,UNK,UNK	0	0
LSD2057	40,12745071	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	36	F	171	Melanoma	Snyder et al. 2014	A1101,A2402,B3501,B5101,C0102,C0401	A03,A24,B07,B07,UNK,UNK	0	0
LSD3484	34,82382256	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	74	M	531	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0201,A1101,B4402,B3501,C0501,C0401	A02,A03,B07,B44,UNK,UNK	0	0
LSD4691	87,65996713	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	62	M	393	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0101,A2402,B3508,B4402,C0501,C0401	A01,A24,B07,B44,UNK,UNK	0	0
LSD4744	25,21725082	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	52	M	1124	Melanoma	Snyder et al. 2014	A2402,A0201,B0702,B3901,C0702,C1203	A24,A02,B07,B27,UNK,UNK	0	0
LSD6819	40,8279299	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	55	M	216	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0101,A2902,B0801,B4403,C0701,C1601	A01,A01A24,B08,B44,UNK,UNK	0	0
LSDNR1120	55,23778751	0	CTLA-4	M1a	Estágio 4	68	M	537	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0301,A0201,B0801,B0801,C0702,C0701	A03,A02,B08,B08,UNK,UNK	1	0
LSDNR1650	32,42217962	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	71	F	25	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0301,A3201,B4101,B3501,C1701,C0401	A03,A01,B44,B07,UNK,UNK	0	0
LSDNR3086	31,22135816	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	43	M	54	Melanoma	Snyder et al. 2014	A3001,A0201,B4001,B1302,C0602,C0304	A01A03,A02,B44,UNK,UNK,UNK	0	0
LSDNR9298	50,03422781	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	82	F	1277	Melanoma	Snyder et al. 2014	A3201,A2902,B4501,B4402,C0602,C0501	A01,A01A24,B44,B44,UNK,UNK	0	0
NR1867	18,52226085	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	68	M	80	Melanoma	Snyder et al. 2014	A6801,A3402,B1503,B1503,C0210,C0210	A03,A03,B27,B27,UNK,UNK	1	1
NR2137	9,806708651	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	18	M	635	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0101,A0201,B0702,B3901,C0702,C1203	A01,A02,B07,B27,UNK,UNK	0	0
NR3156	12,63330229	1	CTLA-4	M1b	Estágio 4	68	F	6	Melanoma	Snyder et al. 2014	A6801,A3201,B4402,B1401,C0704,C0802	A03,A01,B44,B27,UNK,UNK	0	0
NR3549	6,18505312	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	50	M	365	Melanoma	Snyder et al. 2014	A1101,A0301,B0702,B0702,C0702,C0702	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	1	0
NR4018	3,302259036	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	55	M	146	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0201,A2601,B3501,B1801,C1203,C0401	A02,A01,B07,B44,UNK,UNK	0	0
NR4045	20,41396495	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	42	M	451	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0201,A2601,B0702,B1801,C0702,C1203	A02,A01,B07,B44,UNK,UNK	0	0
NR4083	2,701848302	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	54	M	444	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0101,A3101,B2705,B3701,C0602,C0202	A01,A03,B27,B44,UNK,UNK	0	0
NR4631	6,004107338	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	59	M	1165	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0101,A0301,B4201,B0702,C0702,C0701	A01,A03,B07,B07,UNK,UNK	0	0

NR4810	4,80328587	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	48	F	358	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0201,A3301,B1402,B1501,C0202,C0802	A02,A03,B27,B62,UNK,UNK	0	0
NR4949	8,356401514	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	79	F	513	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0301,A0201,B4402,B2705,C0501,C0102	A03,A02,B44,B27,UNK,UNK	0	1
NR5784	5,494169495	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	58	F	39	Melanoma	Snyder et al. 2014	A2403,A0201,B0702,B5107,C0702,C1402	A24,A02,B07,UNK,UNK,UNK	0	NA
NR6689	15,01026834	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	46	F	6	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0301,A1101,B0801,B3501,C0701,C0401	A03,A03,B08,B07,UNK,UNK	0	0
NR6721	9,60657174	1	CTLA-4	M1a	Estágio 4	64	M	128	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0301,A1101,B5501,B5101,C0102,C0303	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	0	0
NR6842	9,806708651	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	64	M	3	Melanoma	Snyder et al. 2014	A2402,A0201,B1501,B3503,C0303,C0401	A24,A02,B62,B07,UNK,UNK	0	0
NR8727	5,198076941	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	69	M	2	Melanoma	Snyder et al. 2014	A6802,A2901,B3502,B1402,C0401,C0802	A02,A01A24,B07,B27,UNK,UNK	0	0
NR8815	14,91019989	1	CTLA-4	M1b	Estágio 4	67	F	1699	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0301,A0201,B2702,B5101,C0102,C0202	A03,A02,B27,B07,UNK,UNK	0	0
NR9341	12,1398147	1	CTLA-4	M1a	Estágio 4	77	M	323	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0301,A0301,B1402,B0702,C0702,C0802	A03,A03,B27,B07,UNK,UNK	1	0
NR9445	2,501711391	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	50	M	267	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0201,A2601,B5701,B2705,C0102,C0602	A02,A01,B58,B27,UNK,UNK	0	0
NR9449	7,204928805	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	64	F	295	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0301,A0201,B4402,B5701,C0602,C0501	A03,A02,B44,B58,UNK,UNK	0	0
NR9521	32,42217962	1	CTLA-4	M1b	Estágio 4	74	M	1061	Melanoma	Snyder et al. 2014	A2402,A0201,B5101,B4402,C0102,C0501	A24,A02,B07,B44,UNK,UNK	0	0
NR9705	14,40985761	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	63	F	37	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0101,A2402,B0801,B1501,C0701,C0303	A01,A24,B08,B62,UNK,UNK	0	0
NR9765	25,01711391	1	CTLA-4	M1b	Estágio 4	38	F	1148	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0101,A0301,B0702,B1517,C0702,C0701	A01,A03,B07,B58,UNK,UNK	0	0
PR03803	94,66475902	1	CTLA-4	M0	Estágio 3	90	M	269	Melanoma	Snyder et al. 2014	A2301,A0201,B5001,B4002,C0701,C0202	A24,A02,B44,B44,UNK,UNK	0	0
PR12117	18,7128012	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	66	M	1081	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0301,A0201,B4001,B3501,C0304,C0401	A03,A02,B44,B07,UNK,UNK	0	0
PR4035	50,23436472	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	78	M	525	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0101,A0201,B3901,B3906,C1203,C0602	A01,A02,B27,B27,UNK,UNK	0	0
PR4046	25,31731927	0	CTLA-4	M1a	Estágio 4	44	M	139	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0201,A0205,B1501,B4901,C0701,C0303	A02,A02,B62,UNK,UNK,UNK	0	0
PR4077	72,74976724	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	75	M	1741	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0101,A0101,B0801,B5701,C0701,C0602	A01,A01,B08,B58,UNK,UNK	1	0
PR4091	72,44956187	0	CTLA-4	M1a	Estágio 4	65	F	277	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0101,A0201,B3701,B4402,C0602,C0501	A01,A02,B44,B44,UNK,UNK	0	0
PR4092	72,8498357	0	CTLA-4	M1a	Estágio 4	57	F	3267	Melanoma	Snyder et al. 2014	A2402,A2601,B3801,B4901,C0701,C1203	A24,A01,B27,UNK,UNK,UNK	0	0
SD0346	34,77446881	1	CTLA-4	M1b	Estágio 4	43	F	537	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0301,A0201,B0702,B1402,C0702,C0802	A03,A02,B07,B27,UNK,UNK	0	0
SD1494	23,7203368	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	70	M	915	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0101,A2902,B4403,B0801,C0701,C1601	A01,A01A24,B44,B08,UNK,UNK	0	0
SD2051	10,16585434	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	61	F	38	Melanoma	Snyder et al. 2014	A3601,A2301,B5301,B5301,C0401,C0401	A01,A24,B07,B07,UNK,UNK	1	0
SD2056	47,27618107	0	CTLA-4	M1b	Estágio 4	39	F	136	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0301,A2402,B2705,B3906,C0702,C0401	A03,A24,B27,B27,UNK,UNK	0	0
SD5038	13,98216503	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	55	M	256	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0201,A3301,B1402,B3901,C0802,C1203	A02,A03,B27,B27,UNK,UNK	0	0
SD5118	32,86632346	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	55	F	74	Melanoma	Snyder et al. 2014	A0101,A0101,B0702,B0702,C0702,C0702	A01,A01,B07,B07,UNK,UNK	1	0
SD5934	19,80532859	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	52	M	156	Melanoma	Snyder et al. 2014	A2402,A2402,B3502,B3502,C0401,C0401	A24,A24,B07,B07,UNK,UNK	1	0
SD6336	83,4324151	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	53	M	338	Melanoma	Snyder et al. 2014	A3001,A3301,B1302,B1402,C0602,C0802	A01A03,A03,UNK,B27,UNK,UNK	0	0
SD6494	8,718293078	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	63	F	594	Melanoma	Snyder et al. 2014	A6802,A2402,B3501,B1402,C0802,C0401	A02,A24,B07,B27,UNK,UNK	0	0
SD7357	24,50991694	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	50	F	1148	Melanoma	Snyder et al. 2014	A2402,A0201,B5501,B1801,C1203,C0303	A24,A02,B07,B44,UNK,UNK	0	0

Pat02	53,6547744	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	42	F	233	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0201,A2601,B0702,B0801,C0702,C0701	A02,A01,B08,B07,UNK,UNK	0	0
Pat03	3,28767	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	61	F	372	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A2901,B0705,B3501,C1505,C0401	A03,A01A24,B07,B07,UNK,UNK	0	1
Pat04	32,4493029	0	CTLA-4	M1b	Estágio 4	71	M	336	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A0201,B1501,B4405,C0202,C0303	A01,A02,B62,B44,UNK,UNK	0	0
Pat06	5,2931487	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	33	M	174	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A1101,A0201,B2702,B5501,C0303,C0202	A03,A02,B27,B07,UNK,UNK	0	0
Pat07	34,520535	0	CTLA-4	M0	Estágio 3	36	M	148	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A0101,B0702,B0801,C0702,C0701	A01,A01,B07,B08,UNK,UNK	1	0
Pat08	4,602738	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	73	M	265	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A6801,A2601,B3501,B3801,C1203,C0401	A03,A01,B07,B27,UNK,UNK	0	0
Pat100	11,835612	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	70	M	519	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A0201,B4001,B4403,C1601,C0304	A03,A02,B44,B44,UNK,UNK	0	0
Pat101	9,4684896	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	75	M	50	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A2902,B0702,B4403,C0702,C1601	A03,A01A24,B07,B44,UNK,UNK	0	1
Pat103	34,4547816	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	70	M	630	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A2301,B0801,B5001,C0701,C0602	A01,A24,B08,B44,UNK,UNK	0	0
Pat104	7,7917779	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	45	F	35	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A0201,B0702,B1501,C0702,C0304	A03,A02,B07,B62,UNK,UNK	0	1
Pat105	34,4219049	0	CTLA-4	M0	Estágio 3	41	M	125	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A0201,B0801,B4402,C0701,C0501	A01,A02,B08,B44,UNK,UNK	0	0
Pat106	8,219175	1	CTLA-4	M1b	Estágio 4	43	F	30	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A1101,A0201,B1501,B1302,C0602,C0304	A03,A02,B62,UNK,UNK,UNK	0	0
Pat109	2,7287661	1	CTLA-4	M1b	Estágio 4	69	M	286	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A0201,B4001,B1501,C0102,C0304	A03,A02,B44,B62,UNK,UNK	0	0
Pat110	10,520544	1	CTLA-4	M1b	Estágio 4	76	M	6301	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0201,A3201,B4002,B4405,C0202,C0202	A02,A01,B44,B44,UNK,UNK	1	0
Pat113	9,8958867	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	68	M	317	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A2301,B0801,B1402,C0701,C0802	A01,A24,B08,B27,UNK,UNK	0	0
Pat115	4,7671215	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	45	M	76	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0201,A0201,B0702,B1501,C0702,C0303	A02,A02,B07,B62,UNK,UNK	1	0
Pat117	30,0493038	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	73	M	689	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A1101,A0201,B0801,B2702,C0701,C0202	A03,A02,B08,B27,UNK,UNK	0	0
Pat118	10,2904071	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	43	F	113	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A0201,B3501,B5101,C0102,C0401	A03,A02,B07,B07,UNK,UNK	0	0
Pat121	4,0109574	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	46	M	63	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0201,A2601,B1509,B4402,C0704,C0501	A02,A01,B27,B44,UNK,UNK	0	0
Pat123	28,0438251	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	50	F	482	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A3101,B5101,B3501,C0202,C0401	A01,A03,B07,B07,UNK,UNK	0	0
Pat124	4,7999982	1	CTLA-4	M1b	Estágio 4	78	M	441	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A3201,A0201,B1302,B5101,C1502,C0602	A01,A02,UNK,B07,UNK,UNK	0	0
Pat126	21,0739647	0	CTLA-4	M1b	Estágio 4	77	M	397	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A0201,B4001,B0801,C0701,C0304	A01,A02,B44,B08,UNK,UNK	0	0
Pat127	10,9150644	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	25	F	109	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A2402,A3101,B0702,B2702,C0702,C0202	A24,A03,B07,B27,UNK,UNK	0	0
Pat128	3,7150671	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	29	M	76	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A2601,A2601,B5501,B5501,C0303,C0303	A01,A01,B07,B07,UNK,UNK	1	0
Pat129	17,7205413	0	CTLA-4	M1b	Estágio 4	18	M	107	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A1101,A2902,B5101,B4403,C1502,C1602	A03,A01A24,B07,B44,UNK,UNK	0	0
Pat130	1,4794515	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	76	M	197	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0201,A0201,B4002,B1501,C0202,C0304	A02,A02,B44,B62,UNK,UNK	1	0
Pat131	8,4493119	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	32	M	102	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A6801,B0801,B1801,C0701,C0701	A01,A03,B08,B44,UNK,UNK	1	0
Pat132	22,2246492	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	81	M	1862	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A2301,B4403,B0801,C0701,C0401	A01,A24,B44,B08,UNK,UNK	0	1
Pat133	17,8191714	1	CTLA-4	M1b	Estágio 4	76	M	228	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A1101,A2402,B0702,B4402,C0702,C0202	A03,A24,B07,B44,UNK,UNK	0	1
Pat135	2,6630127	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	29	F	238	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A0201,B0801,B0702,C0702,C0701	A03,A02,B08,B07,UNK,UNK	0	0
Pat138	48,5917626	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	39	F	5120	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A6801,A3201,B1402,B4402,C0501,C0802	A03,A01,B27,B44,UNK,UNK	0	0
Pat139	3,2547933	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	58	M	1429	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0201,A3201,B3901,B1501,C0304,C1203	A02,A01,B27,B62,UNK,UNK	0	1

Pat14	5,3589021	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	48	F	46	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A3001,A6802,B5701,B5301,C0602,C0401	A01A03,A02,B58,B07,UNK,UNK	0	0
Pat140	16,1753364	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	62	M	326	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A0201,B1302,B4002,C0202,C0602	A03,A02,UNK,B44,UNK,UNK	0	0
Pat143	5,0301351	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	71	M	878	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A6801,A0201,B1501,B1501,C0304,C0303	A03,A02,B62,B62,UNK,UNK	1	0
Pat147	7,3643808	1	CTLA-4	M1a	Estágio 4	63	M	542	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A2402,B0801,B5502,C0701,C0102	A01,A24,B08,B07,UNK,UNK	0	1
Pat148	2,7616428	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	35	F	227	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A0101,B0801,B1501,C0701,C0304	A01,A01,B08,B62,UNK,UNK	1	1
Pat15	1,643835	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	32	M	242	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A2902,A3201,B1501,B4001,C0303,C0304	A01A24,A01,B62,B44,UNK,UNK	0	0
Pat151	6,7068468	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	68	M	1754	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A6801,A0201,B5101,B4403,C1601,C1502	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0	0
Pat157	2,8273962	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	69	F	132	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A0201,B0704,B0702,C0702,C0702	A01,A02,B07,B07,UNK,UNK	1	0
Pat160	4,9972584	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	79	M	54	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0201,A0201,B5101,B1501,C0401,C0303	A02,A02,B07,B62,UNK,UNK	1	0
Pat162	6,9369837	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	55	F	54	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A0101,B0801,B0702,C0701,C0702	A01,A01,B08,B07,UNK,UNK	1	0
Pat165	3,7808205	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	50	F	69	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A6801,A0201,B1501,B4402,C0303,C0501	A03,A02,B62,B44,UNK,UNK	0	0
Pat166	2,5315059	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	31	M	57	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A0201,B0702,B4001,C0702,C0304	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0	0
Pat167	13,4136936	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	50	M	33	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A3001,A0201,B5801,B1302,C0302,C0602	A01A03,A02,B58,UNK,UNK,UNK	0	1
Pat168	2,2027389	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	68	M	245	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A0201,B0801,B1501,C0701,C0303	A01,A02,B08,B62,UNK,UNK	0	1
Pat17	6,7397235	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	44	M	219	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A3303,A2601,B5801,B4402,C0704,C0302	A03,A01,B58,B44,UNK,UNK	0	0
Pat170	3,5506836	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	48	M	234	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A1101,A0201,B5301,B4402,C0501,C0401	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0	0
Pat171	15,3205422	1	CTLA-4	M1a	Estágio 4	66	M	99	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A0101,B3501,B3508,C0401,C0401	A03,A01,B07,B07,UNK,UNK	1	0
Pat174	22,6191696	0	CTLA-4	M1a	Estágio 4	57	F	668	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0201,A2902,B5101,B4402,C0704,C0202	A02,A01A24,B07,B44,UNK,UNK	0	0
Pat175	2,958903	1	CTLA-4	M1a	Estágio 4	67	F	89	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A0201,B0801,B4002,C0701,C0202	A01,A02,B08,B44,UNK,UNK	0	1
Pat19	5,7534225	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	59	M	470	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A2402,B5701,B1501,C0602,C0303	A01,A24,B58,B62,UNK,UNK	0	0
Pat21	22,2246492	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	81	M	1375	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A0101,B0801,B0801,C0701,C0701	A03,A01,B08,B08,UNK,UNK	1	0
Pat24	31,9232757	0	CTLA-4	M1b	Estágio 4	74	F	33	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A0201,B4201,B0702,C0702,C0701	A01,A02,B07,B07,UNK,UNK	0	0
Pat25	10,6849275	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	69	M	51	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A2902,A6601,B4002,B4403,C1601,C0202	A01A24,A03,B44,B44,UNK,UNK	0	0
Pat29	43,5945042	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	82	M	37	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A0201,B0702,B1801,C0702,C1203	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0	0
Pat32	4,8328749	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	72	M	714	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A0301,B3801,B3501,C1203,C0401	A03,A03,B27,B07,UNK,UNK	1	0
Pat33	6,9369837	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	65	M	15	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A1101,A3004,B0702,B4201,C0702,C0702	A03,A01,B07,B07,UNK,UNK	1	0
Pat36	1,7753418	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	52	F	12	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A0101,B2705,B4402,C0501,C0303	A01,A01,B27,B44,UNK,UNK	1	0
Pat37	2,301369	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	47	F	108	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A6601,B0801,B1402,C0701,C0802	A01,A03,B08,B27,UNK,UNK	0	0
Pat38	50,5972413	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	45	M	2398	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A0201,B4002,B1517,C0701,C0202	A03,A02,B44,B58,UNK,UNK	0	1
Pat39	48,8876529	0	CTLA-4	M1b	Estágio 4	67	M	75	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A0201,B0801,B5101,C0701,C1502	A01,A02,B08,B07,UNK,UNK	0	0
Pat40	1,1178078	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	74	M	108	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A0201,B0801,B4402,C0701,C0501	A01,A02,B08,B44,UNK,UNK	0	0
Pat41	4,2082176	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	64	M	345	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A2301,A0201,B2705,B4901,C0701,C0102	A24,A02,B27,UNK,UNK,UNK	0	0

Pat43	1,2164379	1	CTLA-4	M1b	Estágio 4	75	F	168	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A2902,B2705,B4403,C0202,C1601	A01,A01A24,B27,B44,UNK,UNK	0	0
Pat44	8,9095857	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	57	F	32	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A1101,A2601,B3501,B5201,C1202,C0401	A03,A01,B07,B62,UNK,UNK	0	0
Pat45	2,9260263	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	68	M	937	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A2402,A0201,B5101,B4402,C0501,C1502	A24,A02,B07,B44,UNK,UNK	0	0
Pat46	5,260272	1	CTLA-4	M1b	Estágio 4	36	F	244	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A2601,B3701,B2705,C0202,C0602	A01,A01,B44,B27,UNK,UNK	0	0
Pat47	36,3616302	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	78	M	137	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A2301,A3201,B1501,B4403,C0401,C0303	A24,A01,B62,B44,UNK,UNK	0	0
Pat49	33,9945078	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	36	M	669	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A1101,B3701,B5701,C0602,C0602	A01,A03,B44,B58,UNK,UNK	1	0
Pat50	2,1369855	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	77	M	444	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A1101,A0201,B1801,B2703,C0704,C1203	A03,A02,B44,B27,UNK,UNK	0	0
Pat54	6,8383536	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	73	M	866	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A0201,B4001,B3501,C0304,C0401	A03,A02,B44,B07,UNK,UNK	0	0
Pat55	6,3452031	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	71	F	484	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A0201,B0702,B1501,C0702,C0401	A03,A02,B07,B62,UNK,UNK	0	0
Pat56	7,7260245	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	68	M	44	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A2402,A0201,B0702,B5501,C0702,C0303	A24,A02,B07,B07,UNK,UNK	0	0
Pat57	8,219175	1	CTLA-4	M0	Estágio 3	69	M	56	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A0101,B0702,B5701,C0702,C0701	A03,A01,B07,B58,UNK,UNK	0	0
Pat58	21,4356084	1	CTLA-4	M0	Estágio 3	59	F	1921	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0201,A2902,B3901,B4403,C1601,C1203	A02,A01A24,B27,B44,UNK,UNK	0	0
Pat59	7,3643808	1	CTLA-4	M1b	Estágio 4	36	M	273	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0201,A0201,B5101,B1501,C1502,C0303	A02,A02,B07,B62,UNK,UNK	1	0
Pat60	8,9424624	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	86	M	738	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A1101,B0801,B5502,C0701,C0102	A01,A03,B08,B07,UNK,UNK	0	0
Pat62	19,7917734	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	76	M	1379	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A2402,A0201,B5101,B2705,C0102,C1402	A24,A02,B07,B27,UNK,UNK	0	1
Pat63	34,1588913	0	CTLA-4	M0	Estágio 3	65	M	209	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A0301,B4402,B4405,C0704,C0202	A03,A03,B44,B44,UNK,UNK	1	0
Pat64	3,4849302	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	83	M	659	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A1101,B0801,B5101,C0701,C1502	A01,A03,B08,B07,UNK,UNK	0	0
Pat66	21,4684851	0	CTLA-4	M0	Estágio 3	44	F	327	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A2402,B5501,B5801,C0303,C0303	A01,A24,B07,B58,UNK,UNK	1	1
Pat67	2,5972593	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	39	M	27	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A1101,A2601,B0702,B3503,C1602,C0401	A03,A01,B07,B07,UNK,UNK	0	0
Pat70	17,4904044	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	38	M	77	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A2402,B0702,B2702,C0702,C0202	A03,A24,B07,B27,UNK,UNK	0	0
Pat71	4,5041079	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	63	M	722	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A2601,A0201,B0702,B3801,C0702,C1203	A01,A02,B07,B27,UNK,UNK	0	0
Pat73	14,5315014	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	71	M	243	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A2601,A3101,B3801,B5101,C1203,C1502	A01,A03,B27,B07,UNK,UNK	0	0
Pat74	6,3452031	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	73	M	509	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A3001,A1101,B5201,B1302,C1203,C0602	A01A03,A03,B62,UNK,UNK,UNK	0	0
Pat76	4,5698613	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	74	M	198	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0101,A0101,B0801,B3501,C0701,C0401	A01,A01,B08,B07,UNK,UNK	1	0
Pat77	33,8301243	0	CTLA-4	M0	Estágio 3	21	M	375	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A2402,A2601,B5502,B3801,C0102,C1203	A24,A01,B07,B27,UNK,UNK	0	1
Pat78	1,2493146	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	71	F	154	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A0101,B1402,B0801,C0701,C0802	A03,A01,B27,B08,UNK,UNK	0	1
Pat79	26,3342367	1	CTLA-4	M1b	Estágio 4	69	M	321	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A2301,A0201,B1402,B2705,C0202,C0802	A24,A02,B27,B27,UNK,UNK	0	1
Pat80	23,8027308	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	48	M	193	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A0201,B0702,B4001,C0702,C0304	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0	0
Pat81	20,6465676	1	CTLA-4	M1a	Estágio 4	54	F	111	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0201,A2601,B5101,B5801,C0706,C1402	A02,A01,B07,B58,UNK,UNK	0	0
Pat82	3,4191768	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	54	F	408	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A2601,A2902,B0702,B4403,C0702,C1601	A01,A01A24,B07,B44,UNK,UNK	0	0
Pat85	15,0575286	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	83	M	408	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A1101,A0201,B2705,B2702,C0202,C0202	A03,A02,B27,B27,UNK,UNK	1	1
Pat86	9,6328731	1	CTLA-4	M1a	Estágio 4	55	M	62	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A3001,A6801,B1302,B3503,C0602,C0401	A01A03,A03,UNK,B07,UNK,UNK	0	1

Pat88	32,5150563	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	60	F	1597	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A2902,B1402,B4403,C1601,C0802	A03,A01A24,B27,B44,UNK,UNK	0	0
Pat90	33,0410835	0	CTLA-4	M1c	Estágio 4	59	M	207	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A2402,A2601,B4002,B1801,C0701,C0202	A24,A01,B44,B44,UNK,UNK	0	0
Pat92	4,0438341	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	49	M	39	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A0101,B3701,B3501,C0602,C0401	A03,A01,B44,B07,UNK,UNK	0	0
Pat98	4,602738	1	CTLA-4	M1c	Estágio 4	57	F	33	Melanoma	Van Allen et al. 2015	A0301,A0101,B0801,B3503,C0701,C0401	A03,A01,B08,B07,UNK,UNK	0	0
Pt10	8,4164352	1	PD-1	M1a	Estágio 4	81	F	75	Melanoma	Riaz et al. 2017	A3002,A0201,B4402,B1801,C0501,C0501	A01,A02,B44,B44,UNK,UNK	1	0
Pt100	27,616428	1	PD-1	M1c	Estágio 4	64	M	6	Melanoma	Riaz et al. 2017	A2601,A6802,B1402,B2705,C0202,C0802	A01,A02,B27,B27,UNK,UNK	0	0
Pt101	27,4191678	0	PD-1	M1a	Estágio 4	47	F	10	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0301,A0301,B0702,B0702,C0702,C0702	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	1	0
Pt102	20,9095812	0	PD-1	NA	NA	62	F	393	Melanoma	Riaz et al. 2017	A3001,A0201,B1302,B1801,C0701,C0602	A01A03,A02,UNK,B44,UNK,UNK	0	0
Pt103	15,9123228	0	PD-1	M1b	Estágio 4	52	F	21	Melanoma	Riaz et al. 2017	A1101,A1101,B4001,B1301,C0304,C0304	A03,A03,B44,UNK,UNK,UNK	1	0
Pt104	26,8931406	0	PD-1	NA	NA	64	M	5	Melanoma	Riaz et al. 2017	A1101,A3101,B4001,B4901,C0304,C1701	A03,A03,B44,UNK,UNK,UNK	0	0
Pt106	2,9917797	1	PD-1	M1c	Estágio 4	53	M	700	Melanoma	Riaz et al. 2017	A6801,A6801,B4402,B4402,C0704,C0704	A03,A03,B44,B44,UNK,UNK	1	0
Pt108	30,0164271	0	PD-1	M1b	Estágio 4	37	F	19	Melanoma	Riaz et al. 2017	A2601,A2902,B0801,B1302,C0701,C0602	A01,A01A24,B08,UNK,UNK,UNK	0	0
Pt11	27,5177979	1	PD-1	NA	NA	61	F	106	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0301,A0101,B0801,B0702,C0702,C0701	A03,A01,B08,B07,UNK,UNK	0	0
Pt13	9,205476	1	PD-1	NA	NA	67	M	171	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0301,A0201,B5501,B3701,C0602,C0303	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0	1
Pt17	1,8739719	1	PD-1	M1c	Estágio 4	48	F	20	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0301,A2902,B0702,B4403,C0702,C1601	A03,A01A24,B07,B44,UNK,UNK	0	0
Pt18	35,2766991	0	PD-1	M1a	Estágio 4	53	M	217	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0101,A3101,B0801,B4001,C0701,C0304	A01,A03,B08,B44,UNK,UNK	0	0
Pt23	1,7095884	1	PD-1	M1c	Estágio 4	53	F	646	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0301,A0201,B1501,B1801,C0701,C0304	A03,A02,B62,B44,UNK,UNK	0	1
Pt24	4,8986283	0	PD-1	M1c	Estágio 4	63	M	1	Melanoma	Riaz et al. 2017	A3001,A1101,B3501,B5101,C0401,C0401	A01A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	1	0
Pt25	3,3205467	1	PD-1	M1c	Estágio 4	42	M	96	Melanoma	Riaz et al. 2017	A3002,A0201,B0702,B4001,C0702,C0501	A01,A02,B07,B44,UNK,UNK	0	0
Pt26	31,2986184	0	PD-1	M1b	Estágio 4	22	F	125	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0101,A6802,B0801,B1402,C0701,C0802	A01,A02,B08,B27,UNK,UNK	0	0
Pt27	15,6164325	1	PD-1	M1c	Estágio 4	65	M	183	Melanoma	Riaz et al. 2017	A2402,A6801,B4001,B3501,C0401,C0304	A24,A03,B44,B07,UNK,UNK	0	1
Pt28	24,328758	1	PD-1	NA	NA	79	F	42	Melanoma	Riaz et al. 2017	A2301,A6801,B4001,B4102,C1701,C0304	A24,A03,B44,B44,UNK,UNK	0	0
Pt29	8,9753391	1	PD-1	M1c	Estágio 4	57	F	412	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0201,A2902,B0702,B4403,C0702,C1601	A02,A01A24,B07,B44,UNK,UNK	0	0
Pt3	37,6109448	0	PD-1	NA	NA	52	M	182	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0101,A2301,B3901,B4403,C1203,C0401	A01,A24,B27,B44,UNK,UNK	0	0
Pt30	34,6191651	0	PD-1	M1a	Estágio 4	89	F	66	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0101,A2402,B0801,B0801,C0701,C0702	A01,A24,B08,B08,UNK,UNK	1	1
Pt31	31,5945087	0	PD-1	M1a	Estágio 4	56	F	450	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0201,A0201,B0702,B1402,C0702,C0802	A02,A02,B07,B27,UNK,UNK	1	0
Pt32	3,7479438	0	PD-1	M1c	Estágio 4	34	M	112	Melanoma	Riaz et al. 2017	A1101,A2301,B3701,B4403,C0602,C0401	A03,A24,B44,B44,UNK,UNK	0	1
Pt34	27,4191678	0	PD-1	M1b	Estágio 4	71	M	212	Melanoma	Riaz et al. 2017	A1101,A3201,B5501,B3501,C0401,C0303	A03,A01,B07,B07,UNK,UNK	0	0
Pt36	35,5397127	0	PD-1	M1c	Estágio 4	58	M	2	Melanoma	Riaz et al. 2017	A3001,A0101,B1302,B1801,C0701,C0602	A01A03,A01,UNK,B44,UNK,UNK	0	0
Pt37	21,2383482	1	PD-1	M1a	Estágio 4	63	M	29	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0101,A2402,B0801,B4402,C0701,C0501	A01,A24,B08,B44,UNK,UNK	0	0
Pt38	5,4904089	1	PD-1	M1c	Estágio 4	54	F	449	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0301,A2402,B3503,B5701,C0602,C0401	A03,A24,B07,B58,UNK,UNK	0	0
Pt4	20,8109511	1	PD-1	M1b	Estágio 4	62	F	285	Melanoma	Riaz et al. 2017	A2301,A2402,B4501,B4501,C0602,C0602	A24,A24,B44,B44,UNK,UNK	1	0

Pt44	35,9342331	0	PD-1	NA	NA	61	M	365	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0201,A0201,B4402,B5701,C0501,C0602	A02,A02,B44,B58,UNK,UNK	1	0
Pt46	7,4630109	1	PD-1	M1a	Estágio 4	79	M	180	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0101,A0101,B0702,B0702,C0102,C0102	A01,A01,B07,B07,UNK,UNK	1	0
Pt47	23,6054706	1	PD-1	M1b	Estágio 4	52	M	1005	Melanoma	Riaz et al. 2017	A1101,A2402,B4402,B5108,C0102,C0501	A03,A24,B44,B07,UNK,UNK	0	0
Pt48	34,3890282	0	PD-1	M1c	Estágio 4	44	M	99	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0301,A0301,B0702,B3501,C0702,C0401	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	1	0
Pt49	27,1890309	0	PD-1	NA	NA	52	F	852	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0101,A2402,B3503,B5101,C1402,C0401	A01,A24,B07,B07,UNK,UNK	0	0
Pt5	7,2986274	1	PD-1	M1c	Estágio 4	58	F	52	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0201,A0201,B4403,B5101,C0202,C1601	A02,A02,B44,B07,UNK,UNK	1	0
Pt51	1,8739719	0	PD-1	M1a	Estágio 4	43	M	204	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0301,A0301,B0702,B0702,C0702,C0702	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	1	0
Pt52	15,6493092	1	PD-1	M1c	Estágio 4	45	F	353	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0101,A0201,B3901,B4402,C1203,C0501	A01,A02,B27,B44,UNK,UNK	0	0
Pt53	14,2356111	1	PD-1	M1c	Estágio 4	82	M	81	Melanoma	Riaz et al. 2017	A3301,A2402,B1402,B1402,C0802,C0802	A03,A24,B27,B27,UNK,UNK	1	1
Pt54	28,4383455	0	PD-1	NA	NA	59	M	7360	Melanoma	Riaz et al. 2017	A6801,A0201,B0801,B2705,C0701,C0304	A03,A02,B08,B27,UNK,UNK	0	0
Pt58	16,4054733	1	PD-1	M1c	Estágio 4	53	F	862	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0301,A0301,B0702,B0801,C0702,C0701	A03,A03,B07,B08,UNK,UNK	1	0
Pt59	23,2767036	1	PD-1	M1a	Estágio 4	49	F	432	Melanoma	Riaz et al. 2017	A2402,A2601,B0702,B5201,C0702,C1202	A24,A01,B07,B62,UNK,UNK	0	1
Pt60	24,2630046	0	PD-1	M1a	Estágio 4	50	M	829	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0201,A2601,B3801,B4402,C1203,C0501	A02,A01,B27,B44,UNK,UNK	0	1
Pt65	22,7506764	0	PD-1	M1b	Estágio 4	63	F	2619	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0101,A0201,B0702,B0702,C0702,C0501	A01,A02,B07,B07,UNK,UNK	1	0
Pt66	17,8191714	1	PD-1	NA	NA	49	F	153	Melanoma	Riaz et al. 2017	A2301,A0205,B5001,B4403,C0602,C0401	A24,A02,B44,B44,UNK,UNK	0	0
Pt67	33,9287544	0	PD-1	M1c	Estágio 4	33	F	16	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0101,A0201,B0702,B4001,C0702,C0304	A01,A02,B07,B44,UNK,UNK	0	0
Pt68	27,6821814	0	PD-1	M1b	Estágio 4	69	M	1012	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0301,A0101,B0702,B0801,C0701,C0702	A03,A01,B07,B08,UNK,UNK	0	0
Pt7	37,7753283	0	PD-1	M1c	Estágio 4	55	M	1517	Melanoma	Riaz et al. 2017	A1101,A2601,B1401,B5101,C0501,C0802	A03,A01,B27,B07,UNK,UNK	0	0
Pt70	10,2246537	1	PD-1	M1c	Estágio 4	72	M	428	Melanoma	Riaz et al. 2017	A6801,A3101,B0801,B4001,C0701,C0304	A03,A03,B08,B44,UNK,UNK	0	0
Pt71	8,0876682	0	PD-1	M1c	Estágio 4	50	F	5	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0101,A0201,B0801,B2705,C0701,C0102	A01,A02,B08,B27,UNK,UNK	0	0
Pt72	25,315059	1	PD-1	M1b	Estágio 4	43	F	437	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0301,A0201,B0702,B4402,C0702,C0501	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0	0
Pt73	9,2383527	0	PD-1	M1c	Estágio 4	60	M	14	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0301,A3201,B0702,B3501,C0702,C0401	A03,A01,B07,B07,UNK,UNK	0	0
Pt74	0,657534	1	PD-1	M1c	Estágio 4	27	M	44	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0101,A2402,B0801,B1501,C0701,C0303	A01,A24,B08,B62,UNK,UNK	0	0
Pt76	0,328767	1	PD-1	M1c	Estágio 4	60	M	224	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0301,A2902,B0702,B0702,C0702,C1601	A03,A01A24,B07,B07,UNK,UNK	1	0
Pt77	15,4849257	1	PD-1	M1a	Estágio 4	56	F	49	Melanoma	Riaz et al. 2017	A6801,A2402,B0702,B0702,C0702,C0704	A03,A24,B07,B07,UNK,UNK	1	1
Pt79	7,1671206	1	PD-1	NA	NA	64	M	544	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0301,A2902,B0702,B0702,C0702,C1601	A03,A01A24,B07,B07,UNK,UNK	1	0
Pt8	8,5150653	1	PD-1	M0	Estágio 3	40	M	87	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0201,A0201,B4001,B4402,C0501,C0304	A02,A02,B44,B44,UNK,UNK	1	0
Pt82	14,1041043	1	PD-1	M1c	Estágio 4	60	F	33	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0201,A0201,B0702,B1501,C0702,C0304	A02,A02,B07,B62,UNK,UNK	1	0
Pt83	15,1890354	0	PD-1	M1c	Estágio 4	39	F	339	Melanoma	Riaz et al. 2017	A1101,A0201,B0801,B3501,C0701,C0401	A03,A02,B08,B07,UNK,UNK	0	0
Pt84	4,9643817	1	PD-1	M1c	Estágio 4	48	F	11	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0301,A0101,B0801,B3501,C0701,C0401	A03,A01,B08,B07,UNK,UNK	0	0
Pt85	29,7205368	0	PD-1	M1a	Estágio 4	66	M	129	Melanoma	Riaz et al. 2017	A3201,A0201,B2705,B4402,C0202,C0501	A01,A02,B27,B44,UNK,UNK	0	0
Pt86	8,9424624	1	PD-1	M1c	Estágio 4	50	F	562	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0101,A1101,B0801,B3501,C0701,C0401	A01,A03,B08,B07,UNK,UNK	0	0

Pt87	32,0219058	0	PD-1	NA	NA	68	M	677	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0101,A0201,B5701,B1501,C0602,C0303	A01,A02,B58,B62,UNK,UNK	0	0
Pt89	27,7479348	1	PD-1	M1a	Estágio 4	56	M	214	Melanoma	Riaz et al. 2017	A3401,A0201,B4001,B1502,C0702,C0403	UNK,A02,B44,B62,UNK,UNK	0	0
Pt9	3,0246564	1	PD-1	M1c	Estágio 4	46	M	409	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0101,A3201,B0801,B1801,C0701,C0202	A01,A01,B08,B44,UNK,UNK	0	0
Pt90	5,7205458	1	PD-1	M1c	Estágio 4	60	F	283	Melanoma	Riaz et al. 2017	A6601,A0201,B4102,B4402,C1701,C0501	A03,A02,B44,B44,UNK,UNK	0	0
Pt92	10,9479411	1	PD-1	NA	NA	58	M	642	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0101,A2402,B3801,B4901,C0701,C1203	A01,A24,B27,UNK,UNK,UNK	0	0
Pt93	27,9123183	0	PD-1	M1c	Estágio 4	52	M	7	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0301,A0101,B2705,B5201,C1202,C0102	A03,A01,B27,B62,UNK,UNK	0	0
Pt94	32,2520427	0	PD-1	M1c	Estágio 4	41	M	405	Melanoma	Riaz et al. 2017	A0301,A2402,B1401,B1501,C0303,C0802	A03,A24,B27,B62,UNK,UNK	0	0
Pt98	24,5588949	1	PD-1	M1c	Estágio 4	74	M	20	Melanoma	Riaz et al. 2017	A1101,A2601,B3801,B5201,C1202,C1203	A03,A01,B27,B62,UNK,UNK	0	0
LAPT1	19,9561569	1	PD-1	M1b	Estágio 4	66	F	1638	Melanoma	Hugo et al. 2016	A0101,A0201,B4001,B4402,C0304,C0501	A01,A02,B44,B44,UNK,UNK	0	0
LAPT10	12,7232829	0	PD-1	M1a	Estágio 4	60	M	225	Melanoma	Hugo et al. 2016	A0201,A0201,B4001,B4001,C0304,C0304	A02,A02,B44,B44,UNK,UNK	1	0
LAPT11	15,3534189	1	PD-1	M1c	Estágio 4	37	M	259	Melanoma	Hugo et al. 2016	A0101,A0301,B1801,B5701,C0602,C0501	A01,A03,B44,B58,UNK,UNK	0	0
LAPT12	10,7506809	1	PD-1	M1c	Estágio 4	59	M	50	Melanoma	Hugo et al. 2016	A0101,A2402,B5201,B3508,C0401,C1202	A01,A24,B62,B07,UNK,UNK	0	1
LAPT13	30,1479339	0	PD-1	M1c	Estágio 4	53	F	428	Melanoma	Hugo et al. 2016	A2501,A3101,B4001,B3901,C1203,C0304	A01,A03,B44,B27,UNK,UNK	0	0
LAPT14	1,7753418	0	PD-1	M1c	Estágio 4	27	F	1457	Melanoma	Hugo et al. 2016	A0301,A0101,B3501,B0801,C0701,C0401	A03,A01,B07,B08,UNK,UNK	0	0
LAPT15	32,219166	1	PD-1	M1b	Estágio 4	70	M	514	Melanoma	Hugo et al. 2016	A0201,A2402,B5101,B5801,C0102,C0302	A02,A24,B07,B58,UNK,UNK	0	0
LAPT16	6,1150662	1	PD-1	M1b	Estágio 4	19	M	519	Melanoma	Hugo et al. 2016	A0201,A0201,B4901,B5101,C1504,C1502	A02,A02,UNK,B07,UNK,UNK	1	0
LAPT17	31,3314951	1	PD-1	M1a	Estágio 4	67	M	846	Melanoma	Hugo et al. 2016	A0101,A2402,B0801,B4405,C0202,C0701	A01,A24,B08,B44,UNK,UNK	0	0
LAPT18	35,5397127	0	PD-1	M1c	Estágio 4	64	M	297	Melanoma	Hugo et al. 2016	A2402,A0201,B4001,B4402,C0304,C0501	A24,A02,B44,B44,UNK,UNK	0	0
LAPT19	34,849302	0	PD-1	M1c	Estágio 4	45	M	618	Melanoma	Hugo et al. 2016	A0201,A0301,B0702,B5101,C0702,C0202	A02,A03,B07,B07,UNK,UNK	0	0
LAPT2	30,4767009	0	PD-1	M1c	Estágio 4	55	M	1868	Melanoma	Hugo et al. 2016	A3101,A0301,B0702,B1801,C0701,C0702	A03,A03,B07,B44,UNK,UNK	0	0
LAPT20	11,0794479	1	PD-1	M1c	Estágio 4	63	F	542	Melanoma	Hugo et al. 2016	A2501,A0301,B0801,B1302,C0701,C0602	A01,A03,B08,UNK,UNK,UNK	0	0
LAPT21	31,0684815	1	PD-1	M1b	Estágio 4	60	M	237	Melanoma	Hugo et al. 2016	A2902,A0301,B3503,B1801,C0701,C0401	A01A24,A03,B07,B44,UNK,UNK	0	0
LAPT22	5,9835594	1	PD-1	M1c	Estágio 4	55	M	68	Melanoma	Hugo et al. 2016	A0101,A0201,B3701,B2705,C0202,C0602	A01,A02,B44,B27,UNK,UNK	0	0
LAPT23	3,3863001	1	PD-1	M1c	Estágio 4	63	M	233	Melanoma	Hugo et al. 2016	A1101,A0201,B4402,B4402,C0501,C0501	A03,A02,B44,B44,UNK,UNK	1	0
LAPT24	32,0219058	1	PD-1	M1c	Estágio 4	70	M	385	Melanoma	Hugo et al. 2016	A2902,A2601,B4001,B2704,C0304,C1502	A01A24,A01,B44,B27,UNK,UNK	0	0
LAPT25	8,6136954	1	PD-1	M1c	Estágio 4	74	M	110	Melanoma	Hugo et al. 2016	A2501,A2601,B3801,B1801,C1203,C1203	A01,A01,B27,B44,UNK,UNK	1	0
LAPT26	43,9232712	0	PD-1	M1c	Estágio 4	71	M	1079	Melanoma	Hugo et al. 2016	A0301,A3201,B3501,B3801,C1203,C0401	A03,A01,B07,B27,UNK,UNK	0	0
LAPT27	18,0164316	0	PD-1	M1c	Estágio 4	83	M	2297	Melanoma	Hugo et al. 2016	A1101,A0301,B5601,B4402,C0102,C0501	A03,A03,B07,B44,UNK,UNK	0	0
LAPT28	14,4328713	1	PD-1	M1c	Estágio 4	82	M	465	Melanoma	Hugo et al. 2016	A3301,A0101,B1402,B5701,C0802,C0602	A03,A01,B27,B58,UNK,UNK	0	0
LAPT29	8,8438323	1	PD-1	M1c	Estágio 4	84	M	225	Melanoma	Hugo et al. 2016	A0201,A0201,B5701,B4402,C0501,C0602	A02,A02,B58,B44,UNK,UNK	1	0
LAPT3	22,7177997	1	PD-1	M1c	Estágio 4	58	M	1144	Melanoma	Hugo et al. 2016	A2901,A6801,B0705,B2705,C0202,C1505	A01A24,A03,B07,B27,UNK,UNK	0	1
LAPT30	3,28767	1	PD-1	M1c	Estágio 4	80	F	559	Melanoma	Hugo et al. 2016	A0301,A0301,B0702,B3501,C0702,C0401	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	1	0

LAPT31	23,1451968	0	PD-1	M1c	Estágio 4	47	M	594	Melanoma	Hugo et al. 2016	A0301,A0101,B0801,B4402,C0701,C0501	A03,A01,B08,B44,UNK,UNK	0	0
LAPT32	5,6219157	1	PD-1	M1c	Estágio 4	47	M	259	Melanoma	Hugo et al. 2016	A1101,A6801,B3501,B1803,C0701,C0401	A03,A03,B07,B44,UNK,UNK	0	0
LAPT33	71,5725759	0	PD-1	M1a	Estágio 4	80	F	663	Melanoma	Hugo et al. 2016	A6802,A2301,B4901,B1402,C0701,C0802	A02,A24,UNK,B27,UNK,UNK	0	1
LAPT34	13,7424606	0	PD-1	M1c	Estágio 4	42	M	89	Melanoma	Hugo et al. 2016	A3004,A0301,B3503,B4403,C0706,C0401	A01,A03,B07,B44,UNK,UNK	0	0
LAPT35	14,0383509	0	PD-1	M1c	Estágio 4	65	F	313	Melanoma	Hugo et al. 2016	A0301,A0201,B0702,B4402,C0702,C0501	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0	1
LAPT36	27,5177979	1	PD-1	M1a	Estágio 4	61	F	72	Melanoma	Hugo et al. 2016	A0301,A0101,B0702,B0801,C0702,C0701	A03,A01,B07,B08,UNK,UNK	0	0
LAPT37	11,9671188	0	PD-1	M1c	Estágio 4	70	F	553	Melanoma	Hugo et al. 2016	A0201,A2403,B3503,B3501,C0401,C0401	A02,A24,B07,B07,UNK,UNK	1	0
LAPT38	14,7287616	0	PD-1	M1c	Estágio 4	57	F	78	Melanoma	Hugo et al. 2016	A0201,A0201,B5101,B5101,C1402,C1502	A02,A02,B07,B07,UNK,UNK	1	0
LAPT4	31,1671116	0	PD-1	M1c	Estágio 4	62	M	3727	Melanoma	Hugo et al. 2016	A2301,A0201,B4002,B4402,C0202,C0501	A24,A02,B44,B44,UNK,UNK	0	0
LAPT5	14,4328713	0	PD-1	M1c	Estágio 4	61	M	312	Melanoma	Hugo et al. 2016	A0201,A6801,B1507,B4402,C0303,C0704	A02,A03,B62,B44,UNK,UNK	0	0
LAPT6	28,9972494	0	PD-1	M1c	Estágio 4	51	M	207	Melanoma	Hugo et al. 2016	A2402,A3201,B3501,B3501,C0401,C0401	A24,A01,B07,B07,UNK,UNK	1	1
LAPT7	21,7643754	1	PD-1	M1c	Estágio 4	55	F	1184	Melanoma	Hugo et al. 2016	A0201,A0201,B3503,B3801,C0401,C1203	A02,A02,B07,B27,UNK,UNK	1	1
LAPT8	NA	NA	PD-1	M1a	Estágio 4	69	M	805	Melanoma	Hugo et al. 2016	A1101,A0201,B5501,B4402,C0303,C0501	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0	NA
LAPT9	34,6520418	0	PD-1	M0	Estágio 3	68	M	474	Melanoma	Hugo et al. 2016	A0302,A0301,B5301,B5101,C0401,C1502	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	0	0
AL4602	40,3	0	PD-1	M1c	Estágio 4	59	M	146	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A0301,A3201,B0801,B5101,C0702,C1502	A03,A01,B08,B07,UNK,UNK	0	0
AU5884	2,4	1	PD-1	M1c	Estágio 4	64	M	68	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A2402,A0201,B5101,B1302,C0602,C1502	A24,A02,B07,UNK,UNK,UNK	0	0
BL3403	13,36666667	1	PD-1	M1c	Estágio 4	73	F	36	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A0201,A2601,B3501,B4402,C0501,C0401	A02,A01,B07,B44,UNK,UNK	0	1
CA9903	49,53333333	0	PD-1	M1c	Estágio 4	57	M	329	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A1101,A0201,B1801,B5108,C0701,C1602	A03,A02,B44,B07,UNK,UNK	0	0
CU9061	15,56666667	1	PD-1	M1c	Estágio 4	57	M	324	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A0101,A2902,B3801,B4403,C1601,C1203	A01,A01A24,B27,B44,UNK,UNK	0	1
DI6359	29,1	1	PD-1	M1c	Estágio 4	61	F	237	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A0301,A1101,B5101,B1801,C1203,C1504	A03,A03,B07,B44,UNK,UNK	0	0
DM123062	2,9	1	PD-1	M1c	Estágio 4	50	M	85	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A0301,A0201,B1801,B4002,C0501,C0202	A03,A02,B44,B44,UNK,UNK	0	0
FR9547	25,9	1	PD-1	M1c	Estágio 4	65	F	265	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A2402,A0201,B0801,B1801,C0701,C0701	A24,A02,B08,B44,UNK,UNK	1	1
GR0134	34,16666667	0	PD-1	M1c	Estágio 4	80	M	32	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A0201,A3301,B1402,B1302,C0602,C0802	A02,A03,B27,UNK,UNK,UNK	0	0

GR4788	2,766666667	1	PD-1	M1c	Estágio 4	59	M	75	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A0101,A2601,B3501,B3701,C0602,C0401	A01,A01,B07,B44,UNK,UNK	0	0
HE3202	46,4	0	PD-1	M1c	Estágio 4	63	F	681	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A2403,A3201,B3801,B4101,C1203,C1701	A24,A01,B27,B44,UNK,UNK	0	0
JB112852	15,86666667	0	PD-1	M1c	Estágio 4	60	M	60	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A1101,A1101,B4402,B3502,C0704,C0401	A03,A03,B44,B07,UNK,UNK	1	0
KA3947	25,66666667	1	PD-1	M1c	Estágio 4	64	F	302	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A2301,A2402,B4101,B4901,C0701,C1701	A24,A24,B44,UNK,UNK,UNK	0	0
LO3793	11,46666667	0	PD-1	M1c	Estágio 4	62	F	75	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A0301,A0201,B2705,B4901,C0701,C0102	A03,A02,B27,UNK,UNK,UNK	0	0
LO5004	22,73333333	1	PD-1	M1c	Estágio 4	56	F	31	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A2601,A0201,B5501,B3801,C1203,C0303	A01,A02,B07,B27,UNK,UNK	0	0
M4945	46,6	0	PD-1	M1c	Estágio 4	66	M	250	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A3001,A0201,B1302,B4403,C1602,C0602	A01A03,A02,UNK,B44,UNK,UNK	0	0
MA7027	2,766666667	1	PD-1	M1c	Estágio 4	56	M	204	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A2402,A2402,B0702,B5108,C0702,C1602	A24,A24,B07,B07,UNK,UNK	1	0
NI9507	32,56666667	1	PD-1	M1c	Estágio 4	41	F	62	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A0301,A0201,B0702,B0702,C0702,C0702	A03,A02,B07,B07,UNK,UNK	1	1
R7495	2,1	1	PD-1	M1c	Estágio 4	63	M	80	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A1101,A1101,B3801,B3501,C1203,C0401	A03,A03,B27,B07,UNK,UNK	1	0
RH090935	11,13333333	0	PD-1	M1c	Estágio 4	78	F	114	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A2601,A3201,B3501,B3801,C1203,C0401	A01,A01,B07,B27,UNK,UNK	0	0
RI1933	46,7	0	PD-1	M1c	Estágio 4	60	F	441	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A3101,A2601,B5701,B1302,C0602,C0602	A03,A01,B58,UNK,UNK,UNK	1	0
RO3338	3,866666667	1	PD-1	M1c	Estágio 4	71	M	54	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A3002,A0201,B3801,B0801,C0701,C1203	A01,A02,B27,B08,UNK,UNK	0	0
SA9755	40,1	0	PD-1	M1c	Estágio 4	63	F	1109	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A1101,A0101,B0801,B3501,C0701,C0401	A03,A01,B08,B07,UNK,UNK	0	0
SB010944	27,56666667	0	PD-1	M1c	Estágio 4	68	M	190	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A0301,A0101,B0702,B0801,C0702,C0701	A03,A01,B07,B08,UNK,UNK	0	1

SC0899	44,33333333	0	PD-1	M1c	Estágio 4	64	F	364	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A2402,A2601,B3801,B3502,C1203,C0401	A24,A01,B27,B07,UNK,UNK	0	0
SC6470	36,83333333	0	PD-1	M1c	Estágio 4	59	M	194	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A3002,A3101,B3502,B1801,C0501,C0401	A01,A03,B07,B44,UNK,UNK	0	0
SR070761	15,13333333	1	PD-1	M1c	Estágio 4	51	F	138	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A0101,A6801,B3502,B5502,C0102,C0401	A01,A03,B07,B07,UNK,UNK	0	1
TU0428	3,666666667	1	PD-1	M1c	Estágio 4	66	M	1167	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A0301,A0101,B0702,B3501,C0702,C0401	A03,A01,B07,B07,UNK,UNK	0	0
VA1330	23,36666667	1	PD-1	M1c	Estágio 4	71	F	7	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A0301,A2601,B3502,B4403,C0401,C0401	A03,A01,B07,B44,UNK,UNK	1	0
VA7859	17,23333333	1	PD-1	M1c	Estágio 4	57	F	3	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A2301,A2902,B4901,B4403,C0701,C1601	A24,A01A24,UNK,B44,UNK,UNK	0	0
WA7899	18,73333333	1	PD-1	M1c	Estágio 4	49	M	70	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A0301,A2402,B3502,B3501,C0401,C0401	A03,A24,B07,B07,UNK,UNK	1	0
Y2087	14,86666667	1	PD-1	M1c	Estágio 4	68	F	170	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A1101,A3101,B1302,B3501,C0602,C0401	A03,A03,UNK,B07,UNK,UNK	0	0
ZA6505	25,76666667	1	PD-1	M1c	Estágio 4	76	F	711	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A2901,A2601,B0705,B1801,C1505,C1203	A01A24,A01,B07,B44,UNK,UNK	0	0
ZA6965	21,43333333	0	PD-1	M1c	Estágio 4	57	F	60	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi et al. 2015	A0201,A3201,B4001,B4501,C0602,C0304	A02,A01,B44,B44,UNK,UNK	0	0
PT300	2,9260263	1	PD-L1 + CTLA-4	M1c	Estágio 4	52,3	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A3101,A6801,B4001,B4004,C0304,C0304	A03,A03,B44,B44,UNK	1	NA
PT301	14,3342412	0	PD-1	M1c	Estágio 4	53,4	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A1101,A2301,B0702,B4403,C0401,C1502	A03,A24,B07,B44,UNK,UNK	0	NA
PT302	13,2164334	0	PD-1	M1c	Estágio 4	62,8	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0101,A2901,B0705,B0801,C0701,C1505	A01,A01A24,B07,B08,UNK,UNK	0	NA
PT303	6,6739701	1	PD-1	M1c	Estágio 4	64,4	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0101,A0201,B5101,B5801,C0701,C1402	A01,A02,B07,B58,UNK,UNK	0	NA
PT304	15,2547888	0	PD-1	M1c	Estágio 4	76,4	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0301,A3201,B0702,B5301,C0401,C0702	A03,A01,B07,B07,UNK,UNK	0	NA

PT305	5,5561623	1	PD-1	M1c	Estágio 4	61,9	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A3002,A6602,B1503,B5801,C0210,C1701	A01,A03,B27,B58,UNK,UNK	0	NA
PT306	10,3561605	0	PD-1	M1c	Estágio 4	74,7	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0201,A2402,B0702,B2705,C0102,C0702	A02,A24,B07,B27,UNK,UNK	0	NA
PT307	7,1342439	0	PD-1	M1c	Estágio 4	71,6	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0101,A0101,B2705,B5701,C0202,C0602	A01,B27,B58,UNK,UNK	1	NA
PT308	17,0301306	0	PD-1	M1c	Estágio 4	63,8	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0201,A2301,B0702,B3924,C0701,C0702	A02,A24,B07,B27,UNK,UNK	0	NA
PT309	12,493146	0	PD-1	M1c	Estágio 4	54,6	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0101,A0201,B5101,B5701,C0602,C1402	A01,A02,B07,B58,UNK,UNK	0	NA
PT310	7,5945177	0	PD-1	M1c	Estágio 4	77,1	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0201,A0301,B5001,B5701,C0602,C0602	A02,A03,B44,B58,UNK	1	NA
PT311	7,232874	1	PD-1	M1c	Estágio 4	80,8	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0305,A3002,B0702,B0801,C0702,C0702	A03,A01,B07,B08,UNK	1	NA
PT312	13,3479402	0	PD-1	M1c	Estágio 4	63,7	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A2402,A3010,B4101,B4403,C0401,C0602	A24,UNK,B44,B44,UNK,UNK	0	NA
PT313	10,8164343	1	PD-1	M1c	Estágio 4	69,2	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A1101,A2421,B5101,B5101,C0702,C1502	A03,A24,B07,UNK,UNK	1	NA
PT314	3,945204	1	PD-1	M1c	Estágio 4	78,6	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A6802,A6810,B5301,B5702,C0401,C1801	A02,A03,B07,B58,UNK,UNK	0	NA
PT315	21,5342385	0	PD-1	M1c	Estágio 4	69,6	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0201,A0201,B1508,B5101,C0102,C1402	A02,B07,B07,UNK,UNK	1	NA
PT316	11,9999955	0	PD-1	M1c	Estágio 4	70,3	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0201,A0201,B1503,B4501,C0210,C1601	A02,B27,B44,UNK,UNK	1	NA
PT317	10,3890372	0	PD-1	M1c	Estágio 4	51,3	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0301,A3303,B0702,B3502,C0401,C0702	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	0	NA
PT318	11,0465712	0	PD-1	M1c	Estágio 4	76,1	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0101,A6801,B3501,B5701,C0401,C0602	A01,A03,B07,B58,UNK,UNK	0	NA
PT319	6,246573	1	PD-1	M1c	Estágio 4	70,1	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0101,A0301,B0702,B5701,C0602,C0702	A01,A03,B07,B58,UNK,UNK	0	NA

PT320	2,6958894	1	CTLA-4 + PD-1	M1c	Estágio 4	75,6	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0201,A6801,B4001,B5701,C0304,C0602	A02,A03,B44,B58,UNK,UNK	0	NA
PT321	17,424651	0	PD-1	M1c	Estágio 4	70,4	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A2402,A6802,B1402,B1517,C0701,C0802	A24,A02,B27,B58,UNK,UNK	0	NA
PT322	2,2684923	1	PD-1	M1c	Estágio 4	67,2	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0101,A1101,B3501,B5701,C0401,C0602	A01,A03,B07,B58,UNK,UNK	0	NA
PT323	14,2027344	0	PD-L1 + CTLA-4	M1c	Estágio 4	63,9	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A2426,A2601,B1801,B3801,C1203,C1203	A24,A01,B44,B27,UNK	1	NA
PT324	16,2082131	0	PD-1	M1c	Estágio 4	75,7	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A3002,A6601,B4201,B5301,C0401,C1701	A01,A03,B07,B07,UNK,UNK	0	NA
PT325	27,7808115	1	PD-L1	M1c	Estágio 4	52,3	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0101,A3002,B1510,B4402,C0304,C0501	A01,A01,B27,B44,UNK,UNK	0	NA
PT326	12,7232829	0	PD-1	M1c	Estágio 4	69,6	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0201,A2601,B0801,B1401,C0701,C0802	A02,A01,B08,B27,UNK,UNK	0	NA
PT327	21,0082113	0	PD-1	M1c	Estágio 4	51,4	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0101,A2601,B0801,B3801,C0701,C1203	A01,A01,B08,B27,UNK,UNK	0	NA
PT328	10,3561605	0	PD-1	M1c	Estágio 4	70,7	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0101,A2402,B1302,B3502,C0401,C0602	A01,A24,UNK,B07,UNK,UNK	0	NA
PT329	17,2273908	1	PD-1	M1c	Estágio 4	62,2	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0101,A0207,B3701,B4601,C0102,C0602	A01,A02,B44,B62,UNK,UNK	0	NA
PT330	8,7123255	0	PD-1	M1c	Estágio 4	70,2	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A1101,A6802,B5201,B5301,C0401,C1202	A03,A02,B62,B07,UNK,UNK	0	NA
PT331	6,6410934	1	PD-L1 + CTLA-4	M1c	Estágio 4	73,3	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0301,A2902,B0702,B1402,C0702,C0802	A03,A01A24,B07,B27,UNK,UNK	0	NA
PT332	6,1150662	1	PD-1	M1c	Estágio 4	59	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A2301,A2301,B0702,B5703,C0702,C1801	A24,B07,B58,UNK,UNK	1	NA
PT333	9,3041061	1	PD-1	M1c	Estágio 4	43,8	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0205,A2601,B3801,B5801,C0701,C1203	A02,A01,B27,B58,UNK,UNK	0	NA
PT334	1,0520544	1	PD-1	M1c	Estágio 4	70,8	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0301,A3001,B0702,B1302,C0602,C0702	A03,A01A03,B07,UNK,UNK,UNK	0	NA

PT335	2,2684923	1	PD-1	M1c	Estágio 4	78,1	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0201,A1101,B0702,B4002,C0202,C0702	A02,A03,B07,B44,UNK,UNK	0	NA
PT336	38,136972	0	PD-1	M1c	Estágio 4	80,5	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0201,A3301,B1402,B1302,C0602,C0802	A02,A03,B27,UNK,UNK,UNK	0	NA
PT337	16,2082131	1	PD-1	M1c	Estágio 4	58,8	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A6802,A7401,B0702,B1503,C0210,C1505	A02,A03,B07,B27,UNK,UNK	0	NA
PT338	8,4821886	1	PD-1	M1c	Estágio 4	64,8	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0201,A2601,B0702,B1501,C1203,C0401	A02,A01,B07,B62,UNK,UNK	0	NA
PT339	7,1013672	0	PD-1	M1c	Estágio 4	47,8	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0207,A2601,B4001,B4601,C0102,C0304	A02,A01,B44,B62,UNK,UNK	0	NA
PT340	6,2136963	0	PD-1	M1c	Estágio 4	76	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0201,A0301,B0702,B4402,C0501,C0702	A02,A03,B07,B44,UNK,UNK	0	NA
PT341	5,4904089	0	PD-1	M1c	Estágio 4	58,3	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A2601,A3301,B1401,B4403,C0202,C0802	A01,A03,B27,B44,UNK,UNK	0	NA
PT342	4,3068477	0	PD-1	M1c	Estágio 4	53,1	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A2902,A3101,B0702,B4002,C0305,C0702	A01A24,A03,B07,B44,UNK,UNK	0	NA
PT343	6,4438332	0	PD-L1 + CTLA-4	M1c	Estágio 4	50,6	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A2902,A3201,B4402,B4403,C0501,C1601	A01A24,A01,B44,B44,UNK,UNK	0	NA
PT344	1,3808214	0	PD-1	M1c	Estágio 4	60,8	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0301,A0301,B1801,B4402,C0501,C0701	A03,B44,B44,UNK,UNK	1	NA
PT345	8,9753391	0	PD-1	M1c	Estágio 4	70,6	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0201,A0301,B1801,B4403,C0401,C0501	A02,A03,B44,B44,UNK,UNK	0	NA
PT346	17,6219112	0	PD-1	M1c	Estágio 4	66,2	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0201,A3001,B0702,B1503,C0210,C1203	A02,A01A03,B07,B27,UNK,UNK	0	NA
PT347	5,917806	0	PD-1	M1c	Estágio 4	85,6	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0201,A2501,B1302,B4402,C0501,C0602	A02,A01,UNK,B44,UNK,UNK	0	NA
PT348	5,589039	0	PD-1	M1c	Estágio 4	64,9	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0101,A0101,B1801,B5101,C0501,C1203	A01,B44,B07,UNK,UNK	1	NA
PT349	0,7232874	1	PD-1	M1c	Estágio 4	86,8	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0301,A3001,B1302,B4701,C0602,C0602	A03,A01A03,UNK,UNK,UNK	1	NA

PT350	10,0931469	0	PD-1	M1c	Estágio 4	66,1	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A3201,A6801,B1801,B4001,C0304,C0701	A01,A03,B44,B44,UNK,UNK	0	NA
PT351	1,8410952	0	PD-1	M1c	Estágio 4	81,9	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0201,A2902,B0702,B4402,C0501,C0702	A02,A01A24,B07,B44,UNK,UNK	0	NA
PT352	16,5041034	0	PD-1	M1c	Estágio 4	64,4	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0203,A1101,B4601,B4601,C0102,C0102	A02,A03,B62,UNK	1	NA
PT353	5,0630118	0	PD-1	M1c	Estágio 4	64,7	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A1101,A2403,B0702,B3501,C0401,C0702	A03,A24,B07,B07,UNK,UNK	0	NA
PT354	3,3863001	0	PD-1	M1c	Estágio 4	76,2	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0101,A2403,B1517,B5801,C0701,C0701	A01,A24,B58,B58,UNK	1	NA
PT355	2,2356156	0	PD-1	M1c	Estágio 4	55,5	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0201,A6802,B4403,B5101,C0401,C1601	A02,A02,B44,B07,UNK,UNK	0	NA
PT356	4,7671215	0	PD-1	M1c	Estágio 4	70,9	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0101,A3001,B0801,B1302,C0602,C0701	A01,A01A03,B08,UNK,UNK,UNK	0	NA
PT357	17,9506782	0	PD-1	M1c	Estágio 4	78,6	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0301,A6801,B1402,B5701,C0701,C0802	A03,A03,B27,B58,UNK,UNK	0	NA
PT358	2,6958894	0	PD-1	M1c	Estágio 4	76,5	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A2402,A3402,B3501,B5201,C0401,C1502	A24,A03,B07,B62,UNK,UNK	0	NA
PT359	2,301369	0	PD-1	M1c	Estágio 4	60,6	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0301,A3301,B3501,B3501,C0401,C0401	A03,A03,B07,UNK	1	NA
PT360	1,972602	0	PD-1	M1c	Estágio 4	49,6	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0202,A0202,B5001,B5703,C0602,C0701	A02,B44,B58,UNK,UNK	1	NA
PT361	2,2027389	0	CTLA-4 + PD-1	M1c	Estágio 4	76,6	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0302,A2601,B1501,B3501,C0401,C0704	A03,A01,B62,B07,UNK,UNK	0	NA
PT362	8,1862983	0	PD-1	M1c	Estágio 4	74,1	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A1101,A2902,B3501,B5801,C0401,C0701	A03,A01A24,B07,B58,UNK,UNK	0	NA
PT363	5,5232856	0	PD-1	M1c	Estágio 4	79,3	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0201,A2902,B3503,B5801,C0401,C0701	A02,A01A24,B07,B58,UNK,UNK	0	NA
PT364	2,9917797	0	PD-1	M1c	Estágio 4	88	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0205,A0301,B4101,B5001,C0602,C1701	A02,A03,B44,B44,UNK,UNK	0	NA
PT365	4,8986283	0	CTLA-4 + PD-1	M1c	Estágio 4	75,1	M	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	A0201,A1101,B1301,B4001,C0304,C0702	A02,A03,UNK,B44,UNK,UNK	0	NA
PT366	NA	1	PD-1	M1c	Estágio 4	60,9	F	NA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Rizvi_CUMC	NA	UNK	NA	NA

APÊNDICE 1 COORTE 2

Amostra	Grupo de Idade	OS_Meses	OS_Evento	IMPACT-MutCnt	Classe de Fármaco	Tipo de Câncer	Referência	Alelos de HLA de Classe I	Supertipos de HLA de Classe I	Homozigoto (1=Sim; 0=Não)
OB042257	31 a 50	1	0	7,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3001,A3301,B1402,B1302,C0802,C0602	A01A03,A03,B27,UNK,UNK,UNK	0
EP372668	< 30	0	0	4,39	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A3201,A0201,B0702,B1517,C0701,C0702	A01,A02,B07,B58,UNK,UNK	0
BV379195	>71	3	1	1,76	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A1101,A3303,B5201,B5801,C0302,C1202	A03,A03,B62,B58,UNK,UNK	0
NB536456	31 a 50	2	0	20,19	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3401,A3303,B1525,B5801,C0302,C0403	UNK,A03,B62,B58,UNK,UNK	0
RX904694	31 a 50	2	0	60,56	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B5501,B3502,C0102,C0401	A24,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
AN293177	61 a 70	1	0	1,76	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0101,A3101,B0702,B3901,C1203,C0702	A01,A03,B07,B27,UNK,UNK	0
NA303088	31 a 50	4	0	7,02	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A3101,A2601,B4001,B5801,C0304,C0706	A03,A01,B44,B58,UNK,UNK	0
NC668467	50 a 60	1	0	10,53	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B0702,B3906,C0702,C0702	A24,A02,B07,B27,UNK,UNK	1
KW787528	>71	2	0	2,63	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A2601,A6901,B6701,B5501,C0102,C1203	A01,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
AW882070	< 30	2	0	2,63	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0206,A0205,B4801,B5001,C0803,C0602	A02,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
NE179096	61 a 70	2	0	4,39	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A2402,A2402,B3801,B1517,C1203,C0701	A24,A24,B27,B58,UNK,UNK	1
HK537369	50 a 60	6	1	8,78	Combo	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A1101,A0101,B0801,B5501,C0303,C0701	A03,A01,B08,B07,UNK,UNK	0
WL084588	50 a 60	5	0	2,63	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A3002,A6801,B4001,B4402,C0304,C0704	A01,A03,B44,B44,UNK,UNK	0
WV248294	31 a 50	6	0	0,88	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A2902,B0702,B4403,C1601,C0702	A03,A01A24,B07,B44,UNK,UNK	0
QT721351	31 a 50	0	0	44,76	PD-1/PDL-1	Sarcoma de Tecido Mole	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0702,B5601,C0102,C0702	A03,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
WE615011	61 a 70	2	0	7,02	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A0201,B0702,B0702,C0702,C0702	A03,A02,B07,B07,UNK,UNK	1
RL562554	50 a 60	9	0	8,78	PD-1/PDL-1	Tumor Neuroendócrino Gastrointestinal	MSK-IMPACT	A1101,A2402,B3501,B5101,C1502,C0401	A03,A24,B07,B07,UNK,UNK	0
GL866200	>71	5	0	4,39	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0205,A3301,B1402,B5801,C0802,C0706	A02,A03,B27,B58,UNK,UNK	0
DC990051	31 a 50	6	0	2,63	PD-1/PDL-1	Mesotelioma	MSK-IMPACT	A0301,A2601,B0702,B6701,C1203,C0702	A03,A01,B07,B07,UNK,UNK	0
AO750281	31 a 50	2	0	7,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3201,A0201,B3901,B1401,C0802,C1203	A01,A02,B27,B27,UNK,UNK	0
RU065936	31 a 50	7	0	35,99	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B3501,B4901,C0401,C0701	A03,A02,B07,UNK,UNK,UNK	0
PW329375	31 a 50	5	0	0	PD-1/PDL-1	Câncer de Pele; Não Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A3303,B0801,B1801,C1203,C0701	A01,A03,B08,B44,UNK,UNK	0
BP983860	50 a 60	46	0	7,9	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0702,B1501,C0401,C0702	A03,A02,B07,B62,UNK,UNK	0
ZK434939	>71	6	0	7,02	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A6801,A0201,B1501,B4402,C0303,C0501	A03,A02,B62,B44,UNK,UNK	0
RJ401736	31 a 50	3	0	3,51	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2403,A2402,B3502,B1801,C1203,C0401	A24,A24,B07,B44,UNK,UNK	0
ZL338926	61 a 70	3	1	0	PD-1/PDL-1	Câncer de Pele; Não Melanoma	MSK-IMPACT	A3201,A0201,B0702,B3501,C0401,C0401	A01,A02,B07,B07,UNK,UNK	1
PT088136	50 a 60	0	0	3,51	PD-1/PDL-1	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B1501,B4102,C0304,C1701	A24,A02,B62,B44,UNK,UNK	0
VI665293	31 a 50	3	0	0,88	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A6801,B1501,B3503,C0303,C0401	A24,A03,B62,B07,UNK,UNK	0
PZ793599	31 a 50	53	0	66,71	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0702,B5701,C0602,C0702	A01,A02,B07,B58,UNK,UNK	0
OS197548	31 a 50	2	0	10,53	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3002,A6901,B5501,B1801,C0102,C0501	A01,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
LR136554	61 a 70	3	0	2,63	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A1101,A0207,B4601,B1527,C0102,C0401	A03,A02,B62,UNK,UNK,UNK	0
WH928128	31 a 50	2	0	7,02	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0702,B0801,C0701,C0702	A01,A02,B07,B08,UNK,UNK	0

KB960411	50 a 60	1	0	52,66	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0101,A2902,B3701,B5801,C0602,C0706	A01,A01A24,B44,B58,UNK,UNK	0
IH002321	50 a 60	2	0	10,53	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A7401,A2301,B1503,B4501,C0210,C0602	A03,A24,B27,B44,UNK,UNK	0
HT275463	50 a 60	5	0	2,63	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2402,A2402,B0702,B5701,C0602,C0702	A24,A24,B07,B58,UNK,UNK	1
AQ286794	31 a 50	1	0	7,02	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0702,B3501,C0401,C0702	A03,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
VK425379	31 a 50	0	0	1,76	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A0201,B0702,B4402,C0501,C0702	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
FH814563	31 a 50	2	0	69,34	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B5501,B5801,C0102,C0706	A01,A24,B07,B58,UNK,UNK	0
DS020834	31 a 50	0	0	12,29	PD-1/PDL-1	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A2301,A6901,B3502,B5801,C0401,C0706	A24,A02,B07,B58,UNK,UNK	0
QI713515	50 a 60	4	0	5,27	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A3201,A0201,B4402,B5201,C1202,C0501	A01,A02,B44,B62,UNK,UNK	0
IK662613	>71	4	0	0	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0702,B1302,C0602,C0702	A01,A02,B07,UNK,UNK,UNK	0
CD689551	50 a 60	1	0	20,19	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A3303,B0702,B1801,C1505,C1203	A01,A03,B07,B44,UNK,UNK	0
OD111817	50 a 60	0	0	11,41	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A1101,A0101,B5701,B3701,C0602,C0602	A03,A01,B58,B44,UNK,UNK	1
LS167399	>71	1	0	8,78	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0301,A2601,B0702,B0702,C0702,C0702	A03,A01,B07,B07,UNK,UNK	1
EL499261	50 a 60	0	1	4,39	Combo	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A1101,B5502,B3503,C0102,C1203	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	1
BD241560	31 a 50	1	0	36,86	Combo	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A2301,A6801,B5501,B4403,C0303,C0401	A24,A03,B07,B44,UNK,UNK	0
WJ952117	31 a 50	1	1	8,78	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A2902,A6802,B1402,B1402,C0802,C0802	A01A24,A02,B27,B27,UNK,UNK	1
YR990519	50 a 60	0	0	21,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A0205,B1501,B4901,C0303,C0701	A02,A02,B62,UNK,UNK,UNK	0
JL090305	>71	4	0	2,63	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B4001,B3701,C0304,C0602	A01,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
VK851705	50 a 60	13	0	3,51	Combo	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A1101,A0201,B1509,B3501,C0401,C0704	A03,A02,B27,B07,UNK,UNK	0
WE602111	31 a 50	2	0	28,09	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A6802,B0801,B1402,C0802,C0701	A01,A02,B08,B27,UNK,UNK	0
DL240387	50 a 60	2	0	57,93	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B0801,B3502,C0401,C0701	A01,A24,B08,B07,UNK,UNK	0
SE949393	50 a 60	3	0	22,82	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B1501,B4402,C0304,C0501	A02,A02,B62,B44,UNK,UNK	1
VK102917	31 a 50	1	1	8,78	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A2902,B0801,B4403,C1601,C0701	A01,A01A24,B08,B44,UNK,UNK	0
EX315834	31 a 50	9	0	0	PD-1/PDL-1	Câncer de Pele; Não Melanoma	MSK-IMPACT	A2301,A6802,B1402,B4901,C0701,C0802	A24,A02,B27,UNK,UNK,UNK	0
GD961875	31 a 50	7	0	6,14	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B3501,C0401,C0701	A01,A02,B08,B07,UNK,UNK	0
GJ549646	31 a 50	22	0	5,27	Combo	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A6601,A2601,B3801,B3508,C0401,C1203	A03,A01,B27,B07,UNK,UNK	0
YL846622	61 a 70	0	0	1,76	PD-1/PDL-1	Câncer Hepatobiliar	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B3501,B1302,C1402,C0602	A24,A02,B07,UNK,UNK,UNK	0
TJ956009	31 a 50	0	0	9,65	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A0101,B3801,B3801,C1203,C1203	A03,A01,B27,B27,UNK,UNK	1
PL020321	31 a 50	1	0	17,55	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B1501,B5801,C0303,C0706	A02,A02,B62,B58,UNK,UNK	1
OP960829	61 a 70	5	0	1,76	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A3101,B3801,B3501,C1203,C0401	A03,A03,B27,B07,UNK,UNK	0
IN807029	31 a 50	1	0	6,14	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2901,A2601,B0705,B3801,C1505,C1203	A01A24,A01,B07,B27,UNK,UNK	0
ZV102948	31 a 50	3	0	1,76	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A0103,A6601,B7301,B3501,C1505,C0401	A01,A03,B27,B07,UNK,UNK	0
HV623240	31 a 50	4	0	6,14	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A2301,B1501,B4901,C0303,C0701	A24,A24,B62,UNK,UNK,UNK	0

IB174035	50 a 60	10	0	5,27	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2402,A2601,B1801,B4102,C1203,C1701	A24,A01,B44,B44,UNK,UNK	0
NA945383	31 a 50	16	0	4,39	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2601,A2601,B3801,B3801,C1203,C1203	A01,A01,B27,B27,UNK,UNK	1
AE200159	>71	5	0	2,63	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0301,A3002,B4101,B5101,C0202,C0602	A03,A01,B44,B07,UNK,UNK	0
HG070027	31 a 50	3	0	14,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0702,B4402,C0501,C0702	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
PH640297	50 a 60	4	0	14,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3303,A3402,B1510,B5101,C0804,C1601	A03,A03,B27,B07,UNK,UNK	0
FD411530	31 a 50	12	0	7,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A2901,B0705,B5601,C0102,C1505	A03,A01A24,B07,B07,UNK,UNK	0
RI929197	50 a 60	5	0	2,63	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A1101,A2902,B5001,B5201,C1202,C0602	A03,A01A24,B44,B62,UNK,UNK	0
GS234640	31 a 50	0	0	14,04	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A3303,B4601,B4403,C0103,C0706	A03,A03,B62,B44,UNK,UNK	0
TZ388736	61 a 70	3	0	11,41	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B3906,B5701,C0602,C0702	A01,A02,B27,B58,UNK,UNK	0
HR904519	31 a 50	3	0	17,55	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0702,B5201,C1202,C0702	A03,A02,B07,B62,UNK,UNK	0
MQ748114	61 a 70	3	0	1,76	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0702,B4402,C0501,C0702	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
YD623028	31 a 50	6	0	2,63	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A3002,A0201,B1801,B4901,C0501,C0701	A01,A02,B44,UNK,UNK,UNK	0
QV517854	61 a 70	4	0	1,76	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0702,B4402,C0501,C1202	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
OM156383	31 a 50	14	0	9,65	Combo	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0201,A3301,B1402,B1801,C0802,C1203	A02,A03,B27,B44,UNK,UNK	0
DO395401	31 a 50	2	0	1,76	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A6601,A2601,B3801,B3801,C1203,C1203	A03,A01,B27,B27,UNK,UNK	1
ED236873	31 a 50	1	1	14,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0801,B1402,C0802,C0701	A03,A01,B08,B27,UNK,UNK	0
LQ491699	31 a 50	3	0	10,53	Combo	Câncer de Pulmão de Células Pequenas	MSK-IMPACT	A2601,A0201,B0801,B1801,C0702,C0701	A01,A02,B08,B44,UNK,UNK	0
RH138187	31 a 50	0	0	24,58	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2403,A0201,B3801,B1518,C1203,C0704	A24,A02,B27,B27,UNK,UNK	0
JE984424	50 a 60	4	0	5,27	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A2301,B3801,B5301,C0602,C0401	A01,A24,B27,B07,UNK,UNK	0
HN039410	61 a 70	1	0	4,39	PD-1/PDL-1	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A1101,A0201,B0702,B0801,C0701,C0702	A03,A02,B07,B08,UNK,UNK	0
LR229562	31 a 50	3	0	7,02	Combo	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A2402,A3301,B1402,B3502,C0802,C0401	A24,A03,B27,B07,UNK,UNK	0
WA186194	31 a 50	6	0	2,63	PD-1/PDL-1	Carcinoma Adrenocortical	MSK-IMPACT	A2301,A2901,B0705,B4403,C1505,C0401	A24,A01A24,B07,B44,UNK,UNK	0
ES387661	31 a 50	1	0	29,84	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2601,A0205,B5101,B5801,C0102,C0706	A01,A02,B07,B58,UNK,UNK	0
AE162231	>71	4	0	30,72	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0702,B1501,C0304,C0702	A03,A01,B07,B62,UNK,UNK	0
AH329297	31 a 50	1	0	23,7	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A2402,A2402,B3901,B1801,C0501,C1203	A24,A24,B27,B44,UNK,UNK	1
VB175191	31 a 50	3	0	12,29	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3001,A0101,B0801,B1302,C0602,C0701	A01A03,A01,B08,UNK,UNK,UNK	0
YX309246	< 30	0	0	3,51	PD-1/PDL-1	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B4002,B5701,C0202,C0602	A01,A01,B44,B58,UNK,UNK	1
RC276819	>71	4	0	30,72	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A3201,A3201,B1501,B3501,C0303,C0401	A01,A01,B62,B07,UNK,UNK	1
DT499956	61 a 70	4	0	6,14	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0301,B0702,B3501,C0401,C0702	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	1
GS256044	50 a 60	0	1	23,7	PD-1/PDL-1	Carcinoma Adrenocortical	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B5701,B3501,C0602,C0401	A02,A02,B58,B07,UNK,UNK	1
TO930220	31 a 50	3	0	6,14	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0301,A3301,B1402,B2702,C0802,C0202	A03,A03,B27,B27,UNK,UNK	0
YF920516	31 a 50	4	1	8,78	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A3001,B5701,B1801,C0602,C0701	A03,A01A03,B58,B44,UNK,UNK	0
IN573123	31 a 50	4	0	28,96	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A2601,B3801,B5801,C1203,C0706	A01,A01,B27,B58,UNK,UNK	0
TG765862	31 a 50	3	0	0,88	PD-1/PDL-1	Carcinoma Adrenocortical	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B0702,C0303,C0701	A01,A02,B08,B07,UNK,UNK	0
OV436909	61 a 70	0	0	8,78	PD-1/PDL-1	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A6602,A3303,B5801,B5301,C0404,C0706	A03,A03,B58,B07,UNK,UNK	0

UA206372	61 a 70	3	0	24,58	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0801,B4402,C0501,C0701	A03,A02,B08,B44,UNK,UNK	0
OX953757	31 a 50	0	0	5,27	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A3201,A0201,B5501,B5101,C0102,C1402	A01,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
PJ953909	50 a 60	0	0	11,41	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A1101,B3501,B5101,C1502,C0401	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	0
XA307833	50 a 60	0	0	2,63	PD-1/PDL-1	Carcinoma Adrenocortical	MSK-IMPACT	A0205,A2601,B3501,B5001,C0602,C0401	A02,A01,B07,B44,UNK,UNK	0
JX834810	>71	1	0	0,88	PD-1/PDL-1	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B5703,B5801,C0706,C1801	A03,A02,B58,B58,UNK,UNK	0
YQ490591	31 a 50	2	0	5,27	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A3201,B3801,B3501,C1203,C0401	A03,A01,B27,B07,UNK,UNK	0
QZ553792	31 a 50	0	0	19,31	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3001,A2402,B3501,B1302,C0602,C0401	A01A03,A24,B07,UNK,UNK,UNK	0
MF150507	31 a 50	2	0	10,53	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0702,B0702,C0702,C0702	A03,A01,B07,B07,UNK,UNK	1
PG599368	31 a 50	6	0	4,39	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B1516,C1402,C0701	A01,A02,B08,B58,UNK,UNK	0
LE993613	61 a 70	9	0	3,51	CTLA4	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A1101,A0201,B1803,B3503,C0401,C0701	A03,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
LS244934	31 a 50	0	0	6,14	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B4402,B1501,C0401,C0501	A02,A02,B44,B62,UNK,UNK	1
EW664244	31 a 50	9	0	14,04	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A3101,B0702,B1801,C0701,C0702	A02,A03,B07,B44,UNK,UNK	0
NK732633	50 a 60	2	0	21,07	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A3002,B5604,B3501,C0102,C0401	A03,A01,B07,B07,UNK,UNK	0
HP971166	31 a 50	0	0	2,63	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B4002,B3501,C0202,C0401	A03,A24,B44,B07,UNK,UNK	0
WD007754	31 a 50	9	0	3,51	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A1101,A0201,B4402,B5101,C1502,C0501	A03,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
OE782061	31 a 50	1	0	13,17	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A2601,B0801,B2705,C0202,C0701	A01,A01,B08,B27,UNK,UNK	0
DD060789	61 a 70	9	0	13,17	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A2402,A3101,B0702,B3501,C0401,C0702	A24,A03,B07,B07,UNK,UNK	0
RA911363	50 a 60	0	0	1,76	PD-1/PDL-1	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A0301,A1101,B5701,B5301,C0401,C0602	A03,A03,B58,B07,UNK,UNK	0
CV324207	>71	1	0	0,88	PD-1/PDL-1	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0702,B5701,C0602,C0702	A03,A01,B07,B58,UNK,UNK	0
RV653854	31 a 50	2	0	51,79	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B0801,B1801,C1203,C0701	A01,A24,B08,B44,UNK,UNK	0
MM502191	50 a 60	2	1	2,63	PD-1/PDL-1	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B0801,B0801,C0701,C0701	A01,A01,B08,B08,UNK,UNK	1
TY080273	61 a 70	0	0	6,14	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A2301,A3301,B4201,B7801,C1601,C1701	A24,A03,B07,B07,UNK,UNK	0
CF668249	>71	0	0	3,51	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A1101,B0702,B3501,C0401,C0702	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	0
HI514659	31 a 50	3	0	1,76	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A3201,B5701,B5101,C1402,C0602	A24,A01,B58,B07,UNK,UNK	0
RY826164	31 a 50	1	0	2,63	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B1801,B5502,C0102,C1203	A02,A02,B44,B07,UNK,UNK	1
GK989158	31 a 50	5	1	24,58	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0801,B1501,C0303,C0701	A03,A01,B08,B62,UNK,UNK	0
RF088631	61 a 70	4	0	4,39	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0702,B0801,C0701,C0702	A03,A01,B07,B08,UNK,UNK	0
BX552244	31 a 50	2	0	23,7	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B4002,B1501,C0303,C0202	A24,A02,B44,B62,UNK,UNK	0
HT859944	31 a 50	4	0	5,27	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A6901,B4402,B5101,C1502,C0501	A02,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
OF320000	31 a 50	0	0	8,78	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A2301,A2402,B4101,B4901,C0701,C1701	A24,A24,B44,UNK,UNK,UNK	0
UC505968	>71	3	0	7,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A3001,A0201,B4201,B3501,C1601,C1701	A01A03,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
SV274110	31 a 50	7	0	0,88	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B2705,B5101,C0102,C0202	A03,A24,B27,B07,UNK,UNK	0
XE015183	>71	0	0	16,68	Combo	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B4001,B4001,C0304,C0304	A24,A02,B44,B44,UNK,UNK	1
IY101457	50 a 60	5	0	0	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0205,A3301,B1402,B5001,C0802,C0602	A02,A03,B27,B44,UNK,UNK	0
OA243943	31 a 50	14	0	46,52	Combo	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0801,B0801,C0701,C0701	A03,A01,B08,B08,UNK,UNK	1

GV237003	31 a 50	1	0	23,7	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0101,A2601,B0801,B1503,C1203,C0701	A01,A01,B08,B27,UNK,UNK	0
QM933384	31 a 50	2	0	18,43	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A3301,B1401,B1517,C0802,C0701	A24,A03,B27,B58,UNK,UNK	0
BF819843	31 a 50	1	0	5,27	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A6802,A3201,B2702,B4402,C0202,C0501	A02,A01,B27,B44,UNK,UNK	0
KV679102	50 a 60	6	0	35,11	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0302,A0201,B0801,B0801,C0701,C0701	A03,A02,B08,B08,UNK,UNK	1
WW331877	31 a 50	7	0	14,04	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A1101,A0201,B1801,B3501,C0401,C0701	A03,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
HI004568	31 a 50	4	0	42,13	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B4403,B3503,C1601,C0401	A02,A02,B44,B07,UNK,UNK	1
OW964109	< 30	0	0	1,76	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B4402,C0501,C0701	A01,A02,B08,B44,UNK,UNK	0
UB602657	50 a 60	0	1	7,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0205,A0201,B4006,B5001,C1502,C0602	A02,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
ND701493	50 a 60	4	0	26,33	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B5501,B1402,C0303,C0802	A03,A01,B07,B27,UNK,UNK	0
ND919429	61 a 70	5	0	6,14	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B4002,B4402,C0202,C0704	A01,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
LH998687	50 a 60	2	0	79,87	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A3201,A0201,B4402,B4402,C0501,C0704	A01,A02,B44,B44,UNK,UNK	1
MX747377	50 a 60	3	0	21,07	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B3801,B3502,C1203,C0401	A03,A24,B27,B07,UNK,UNK	0
EJ342170	31 a 50	1	0	4,39	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A1101,A2402,B3501,B4402,C0401,C0501	A03,A24,B07,B44,UNK,UNK	0
RR251424	50 a 60	1	1	5,27	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A7401,A0201,B1801,B1801,C0202,C0701	A03,A02,B44,B44,UNK,UNK	1
AY135758	50 a 60	2	0	8,78	PD-1/PDL-1	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B0702,B0702,C0304,C0702	A02,A02,B07,B07,UNK,UNK	1
YD425234	61 a 70	1	0	4,39	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A6802,A3201,B1503,B7801,C0304,C1601	A02,A01,B27,B07,UNK,UNK	0
TO095715	< 30	2	0	5,27	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B0801,B2702,C0202,C0701	A01,A24,B08,B27,UNK,UNK	0
NE782263	61 a 70	2	0	19,31	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A2902,B1402,B1501,C0304,C0802	A03,A01A24,B27,B62,UNK,UNK	0
KN798898	50 a 60	3	0	0,88	PD-1/PDL-1	Mesotelioma	MSK-IMPACT	A2901,A2601,B3801,B5701,C1203,C0701	A01A24,A01,B27,B58,UNK,UNK	0
IR692253	50 a 60	3	0	9,65	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B3502,B5703,C0401,C0602	A01,A01,B07,B58,UNK,UNK	1
YH996041	31 a 50	24	0	31,6	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A1101,A2601,B0702,B4402,C0501,C0702	A03,A01,B07,B44,UNK,UNK	0
VT397227	31 a 50	3	1	6,14	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0301,A6801,B0801,B4402,C0501,C0701	A03,A03,B08,B44,UNK,UNK	0
JI889906	31 a 50	6	0	15,8	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A2601,A6801,B3801,B5701,C1203,C0701	A01,A03,B27,B58,UNK,UNK	0
OR646732	31 a 50	3	0	15,8	PD-1/PDL-1	Linfoma Não Hodgkin	MSK-IMPACT	A2601,A2601,B2705,B1801,C0202,C1203	A01,A01,B27,B44,UNK,UNK	1
UD537460	61 a 70	2	0	5,27	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B1501,B3501,C0303,C0401	A03,A01,B62,B07,UNK,UNK	0
LM227756	50 a 60	0	0	4,39	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0201,A0205,B4101,B1501,C0304,C0701	A02,A02,B44,B62,UNK,UNK	0
VW330608	< 30	1	0	5,27	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A2601,B0801,B3801,C1203,C0701	A01,A01,B08,B27,UNK,UNK	0
MC345007	61 a 70	4	0	5,27	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A2901,A2601,B0705,B3801,C1505,C1203	A01A24,A01,B07,B27,UNK,UNK	0
BC681957	50 a 60	4	0	2,63	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B0702,B4402,C0501,C0702	A02,A02,B07,B44,UNK,UNK	1
MS303882	61 a 70	9	0	3,51	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B0702,B4402,C0501,C0501	A02,A02,B07,B44,UNK,UNK	1
ZY851796	50 a 60	7	1	5,27	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A2601,A0201,B2705,B4403,C0102,C0401	A01,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
DE743683	31 a 50	0	0	2,63	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A0207,B2705,B5801,C0102,C0302	A03,A02,B27,B58,UNK,UNK	0
XC690073	50 a 60	1	0	7,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A0201,B5501,B4405,C0303,C0202	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
LI926221	31 a 50	1	0	5,27	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B4102,B4405,C0202,C1701	A02,A02,B44,B44,UNK,UNK	1
SK041077	31 a 50	2	0	4,39	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B4101,B1801,C0701,C1701	A02,A02,B44,B44,UNK,UNK	1
BU012611	31 a 50	3	0	3,51	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A3201,A0201,B1401,B5201,C1202,C0802	A01,A02,B27,B62,UNK,UNK	0

JK338812	50 a 60	10	0	2,63	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A3001,A3201,B3502,B1302,C0602,C0401	A01A03,A01,B07,UNK,UNK,UNK	0
LM615085	31 a 50	3	0	21,07	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B4403,B5108,C0501,C0706	A03,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
GG838274	31 a 50	0	0	6,14	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B5701,B3503,C0602,C0401	A01,A02,B58,B07,UNK,UNK	0
CK759649	>71	1	0	13,17	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A3303,B3501,B5101,C1502,C0401	A02,A03,B07,B07,UNK,UNK	0
PR346356	61 a 70	5	1	14,04	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0302,A0201,B2705,B4402,C1604,C0202	A03,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
TG872084	31 a 50	0	0	1,76	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B1801,B4501,C0501,C1701	A03,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
WB544363	31 a 50	1	0	0,87	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B0801,B0801,C0701,C0701	A01,A01,B08,B08,UNK,UNK	1
HU011383	31 a 50	0	0	0,88	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B1501,B5201,C1202,C0202	A01,A02,B62,B62,UNK,UNK	0
OZ964185	50 a 60	0	0	1,76	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B4001,B1501,C0304,C0401	A02,A02,B44,B62,UNK,UNK	1
BX967817	31 a 50	2	0	100,06	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A3004,A0201,B1501,B3502,C0303,C0401	A01,A02,B62,B07,UNK,UNK	0
KZ583833	61 a 70	11	1	1,97	Combo	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0206,A3303,B4801,B5801,C0302,C0401	A02,A03,B27,B58,UNK,UNK	0
GB398563	31 a 50	12	0	26,56	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A2601,B3502,B3801,C0401,C1203	A24,A01,B07,B27,UNK,UNK	0
WW668436	61 a 70	6	1	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A2402,A2601,B0702,B3801,C1203,C0702	A24,A01,B07,B27,UNK,UNK	0
VK845635	50 a 60	2	1	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer Pancreático	MSK-IMPACT	A3004,A2301,B3701,B4101,C0602,C1701	A01,A24,B44,B44,UNK,UNK	0
KS136792	50 a 60	18	0	2,95	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A3303,B5701,B3503,C0302,C0701	A24,A03,B58,B07,UNK,UNK	0
RT578755	50 a 60	9	0	3,94	CTLA4	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A2402,A6802,B0702,B5201,C1202,C0702	A24,A02,B07,B62,UNK,UNK	0
AI716687	50 a 60	34	1	0	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A1101,A3201,B4001,B5201,C0304,C1202	A03,A01,B44,B62,UNK,UNK	0
EP826889	31 a 50	7	0	25,58	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A1101,B0702,B4403,C0401,C0702	A03,A03,B07,B44,UNK,UNK	0
DE217723	31 a 50	9	0	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0101,A6801,B5701,B4001,C0304,C0602	A01,A03,B58,B44,UNK,UNK	0
EM140795	61 a 70	13	1	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A2601,A0201,B3801,B5001,C1203,C1203	A01,A02,B27,B44,UNK,UNK	1
FE593501	>71	9	0	3,94	Combo	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0702,B5701,C0602,C0702	A03,A01,B07,B58,UNK,UNK	0
FJ722993	31 a 50	10	0	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Células Pequenas	MSK-IMPACT	A3002,A0201,B3501,B5301,C0401,C0401	A01,A02,B07,B07,UNK,UNK	1
FL700026	31 a 50	5	0	9,84	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A2902,A3101,B5703,B4403,C1601,C0706	A01A24,A03,B58,B44,UNK,UNK	0
NT293292	50 a 60	2	1	2,95	Combo	Câncer Pancreático	MSK-IMPACT	A0301,A2601,B3801,B1801,C1203,C1203	A03,A01,B27,B44,UNK,UNK	1
GW362077	61 a 70	4	0	2,95	PD-1/PDL-1	Tumor Estromal Gastrointestinal	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B0801,B0801,C0701,C0701	A01,A01,B08,B08,UNK,UNK	1
QS331947	< 30	0	0	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3002,A3002,B3801,B5801,C0302,C1203	A01,A01,B27,B58,UNK,UNK	1
AH761070	31 a 50	9	1	9,84	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A1101,A0101,B0702,B0801,C0701,C0702	A03,A01,B07,B08,UNK,UNK	0
FB523718	50 a 60	3	0	0	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B1501,B5101,C0303,C0501	A02,A02,B62,B07,UNK,UNK	1
NJ637519	31 a 50	2	0	43,29	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A0101,A3201,B4901,B5201,C1202,C0701	A01,A01,UNK,B62,UNK,UNK	0
TP649659	50 a 60	7	0	15,74	CTLA4	Sarcoma de Tecido Mole	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0702,B5201,C1202,C0702	A03,A02,B07,B62,UNK,UNK	0
BF585566	31 a 50	3	0	8,85	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A6802,A2601,B1402,B3801,C0802,C1203	A02,A01,B27,B27,UNK,UNK	0
IK895715	31 a 50	22	0	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A2601,A0201,B0705,B6701,C1505,C1203	A01,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
EI131873	50 a 60	15	1	9,84	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Células Pequenas	MSK-IMPACT	A1101,A0101,B1517,B5101,C1502,C0701	A03,A01,B58,B07,UNK,UNK	0
FW803759	50 a 60	54	0	19,68	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B0702,B5501,C0303,C0702	A01,A24,B07,B07,UNK,UNK	0
GW946602	31 a 50	6	0	7,87	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B1517,B1801,C0501,C0701	A01,A02,B58,B44,UNK,UNK	0
PZ923250	31 a 50	3	0	3,94	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0301,A3101,B0702,B3508,C0401,C0702	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	0

ZJ847611	31 a 50	9	0	0	PD-1/PDL-1	Linfoma Não Hodgkin	MSK-IMPACT	A0101,A2601,B5701,B3801,C1203,C0602	A01,A01,B58,B27,UNK,UNK	0
BW398128	31 a 50	2	1	9,84	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3201,A0201,B0702,B4002,C0202,C0702	A01,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
FG408326	31 a 50	5	1	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer Hepatobiliar	MSK-IMPACT	A3001,A0101,B0801,B1801,C0701,C0701	A01A03,A01,B08,B44,UNK,UNK	1
PD448224	50 a 60	2	1	2,95	PD-1/PDL-1	Carcinoma Adrenocortical	MSK-IMPACT	A0301,A0301,B0702,B1501,C0304,C0702	A03,A03,B07,B62,UNK,UNK	1
IS872618	50 a 60	7	0	4,92	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B5501,B1517,C0102,C0701	A01,A01,B07,B58,UNK,UNK	1
LR744370	50 a 60	19	0	8,85	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A3002,A2402,B1402,B1508,C0102,C0802	A01,A24,B27,B07,UNK,UNK	0
PW748829	61 a 70	54	0	4,92	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A6801,A0201,B5701,B4402,C0501,C0602	A03,A02,B58,B44,UNK,UNK	0
JW229525	31 a 50	41	0	2,95	Combo	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B1501,B5802,C0303,C0602	A03,A02,B62,B58,UNK,UNK	0
NR471516	31 a 50	12	1	8,85	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0702,B6701,C1203,C0702	A03,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
XM766857	31 a 50	8	0	5,9	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B2705,B3801,C0102,C1203	A02,A02,B27,B27,UNK,UNK	1
YV996814	50 a 60	17	0	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A2402,A3301,B1402,B0801,C0802,C0718	A24,A03,B27,B08,UNK,UNK	0
QR822407	50 a 60	17	0	18,69	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A0201,B0702,B1801,C0702,C0701	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
RF041334	50 a 60	30	0	2,95	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0201,A2601,B0801,B1801,C0701,C0701	A02,A01,B08,B44,UNK,UNK	1
SP588250	31 a 50	6	0	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2402,A3303,B4001,B5801,C0302,C0702	A24,A03,B44,B58,UNK,UNK	0
SS128035	31 a 50	4	0	8,85	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A2402,A2601,B1501,B3801,C0303,C1203	A24,A01,B62,B27,UNK,UNK	0
WN367297	31 a 50	15	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3101,A3301,B1402,B3801,C0802,C1203	A03,A03,B27,B27,UNK,UNK	0
YG152378	50 a 60	3	0	11,81	PD-1/PDL-1	Linfoma Não Hodgkin	MSK-IMPACT	A0301,A2601,B0702,B1801,C1203,C0702	A03,A01,B07,B44,UNK,UNK	0
NY093664	61 a 70	2	1	10,82	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B1501,B3501,C0401,C0401	A01,A02,B62,B07,UNK,UNK	1
BC811776	61 a 70	2	0	22,63	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A6801,B3701,B4402,C0602,C0704	A01,A03,B44,B44,UNK,UNK	0
CB764271	31 a 50	5	1	0	PD-1/PDL-1	Câncer Hepatobiliar	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B3502,B5501,C0303,C0401	A01,A24,B07,B07,UNK,UNK	0
DB559032	50 a 60	4	0	7,87	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B0702,B3508,C0401,C0702	A03,A24,B07,B07,UNK,UNK	0
HC203191	31 a 50	11	0	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A3303,B4901,B3501,C0802,C0701	A03,A03,UNK,B07,UNK,UNK	0
OS427829	61 a 70	7	0	2,95	CTLA4	Câncer de Próstata	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B0801,B0801,C0701,C0701	A01,A01,B08,B08,UNK,UNK	1
VR485557	31 a 50	19	0	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B0801,B3508,C0401,C0701	A02,A02,B08,B07,UNK,UNK	1
XU013435	50 a 60	6	0	23,61	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3001,A2402,B1801,B1302,C0602,C0701	A01A03,A24,B44,UNK,UNK,UNK	0
YA270966	31 a 50	40	0	6,89	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0206,B0702,B4801,C0803,C0702	A03,A02,B07,B27,UNK,UNK	0
KQ222690	50 a 60	15	0	4,92	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2402,A2301,B3801,B4901,C1203,C0701	A24,A24,B27,UNK,UNK,UNK	0
RR191649	31 a 50	3	1	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A3001,A3201,B5501,B1302,C0304,C0602	A01A03,A01,B07,UNK,UNK,UNK	0
ZJ250921	50 a 60	1	1	10,82	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A3001,B5601,B5101,C0102,C0401	A03,A01A03,B07,B07,UNK,UNK	0
DE029388	61 a 70	1	1	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B4405,B1302,C0202,C0602	A02,A02,B44,UNK,UNK,UNK	1
GS420214	31 a 50	36	0	3,94	Combo	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B2705,B3801,C0102,C1203	A03,A02,B27,B27,UNK,UNK	0
IL444062	31 a 50	0	1	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer da Tireoide	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B0702,B4001,C0304,C0702	A03,A24,B07,B44,UNK,UNK	0
RA263407	61 a 70	5	0	24,59	PD-1/PDL-1	Carcinoma Adrenocortical	MSK-IMPACT	A6801,A6601,B4001,B4405,C0304,C0202	A03,A03,B44,B44,UNK,UNK	0
RP070224	>71	5	0	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A2902,A0201,B4402,B4403,C1601,C0501	A01A24,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
TF488143	50 a 60	3	1	2,95	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0702,B0702,C0702,C0702	A03,A02,B07,B07,UNK,UNK	1
TF785669	31 a 50	42	0	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3001,A0201,B4403,B1302,C0602,C1602	A01A03,A02,B44,UNK,UNK,UNK	0

UK971155	31 a 50	2	0	20,66	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B5701,C0602,C0701	A01,A02,B08,B58,UNK,UNK	0
WQ120057	< 30	28	0	48,21	CTLA4	Câncer de Pele; Não Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A2601,B3701,B1501,C0602,C0704	A02,A01,B44,B62,UNK,UNK	0
BR374139	50 a 60	0	1	19,68	PD-1/PDL-1	Linfoma Não Hodgkin	MSK-IMPACT	A0101,A6801,B4001,B1801,C0304,C1203	A01,A03,B44,B44,UNK,UNK	0
DD361465	>71	2	0	1,97	Combo	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A2902,A6802,B4901,B5802,C0602,C0701	A01A24,A02,UNK,B58,UNK,UNK	0
GZ425566	50 a 60	3	1	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B0702,B1801,C0102,C0702	A01,A24,B07,B44,UNK,UNK	0
HO127075	31 a 50	1	1	14,76	Combo	Câncer de Pulmão de Células Pequenas	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B4402,C0501,C0701	A01,A02,B08,B44,UNK,UNK	0
OT254694	50 a 60	11	0	2,95	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2402,A6802,B3503,B3501,C0401,C0401	A24,A02,B07,B07,UNK,UNK	1
QV527200	31 a 50	7	0	10,82	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A3002,A3301,B1402,B3801,C0802,C1203	A01,A03,B27,B27,UNK,UNK	0
TH564442	>71	11	1	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer Ósseo	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B0801,B0801,C0701,C0701	A01,A24,B08,B08,UNK,UNK	1
ZP620505	31 a 50	18	1	25,58	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A2902,B5101,B4403,C1502,C1601	A03,A01A24,B07,B44,UNK,UNK	0
IN021880	< 30	4	0	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0702,B3906,C0702,C0702	A03,A02,B07,B27,UNK,UNK	1
JP245287	31 a 50	11	0	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0702,B0801,C0702,C0701	A03,A01,B07,B08,UNK,UNK	0
JX534724	>71	8	1	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer Ósseo	MSK-IMPACT	A0301,A0301,B0702,B4901,C0701,C0702	A03,A03,B07,UNK,UNK,UNK	1
MF335699	31 a 50	6	0	8,85	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B0801,B3901,C0701,C0702	A02,A02,B08,B27,UNK,UNK	1
NK472415	31 a 50	18	0	10,82	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A3001,A0206,B2705,B3508,C0303,C0401	A01A03,A02,B27,B07,UNK,UNK	0
OE799834	50 a 60	5	1	1,97	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0301,A0301,B1501,B3801,C1203,C0303	A03,A03,B62,B27,UNK,UNK	1
OM501087	31 a 50	2	1	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A2402,B1402,B5801,C0802,C0706	A03,A24,B27,B58,UNK,UNK	0
XX353415	>71	3	0	5,9	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B1402,C0802,C0701	A01,A02,B08,B27,UNK,UNK	0
HK376614	50 a 60	4	0	13,77	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B3701,B1501,C0304,C0602	A01,A24,B44,B62,UNK,UNK	0
IF324640	>71	21	1	4,92	Combo	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0301,A3101,B0702,B5101,C1402,C0702	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	0
KB724373	50 a 60	0	1	0,98	PD-1/PDL-1	Câncer de Pele; Não Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A3201,B5501,B3501,C0303,C0202	A03,A01,B07,B07,UNK,UNK	0
OJ108820	61 a 70	3	1	35,42	Combo	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A2402,B5701,B5101,C0303,C0602	A03,A24,B58,B07,UNK,UNK	0
RT756250	< 30	15	0	0,98	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3101,A3303,B4403,B4006,C0801,C0706	A03,A03,B44,B44,UNK,UNK	0
TX830700	61 a 70	2	1	0,98	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0302,A6801,B0801,B3503,C0401,C0701	A03,A03,B08,B07,UNK,UNK	0
WI841389	50 a 60	12	0	44,27	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A3101,B0702,B4001,C0304,C0702	A03,A03,B07,B44,UNK,UNK	0
ZP418201	50 a 60	7	0	1,97	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A3001,A1101,B1302,B5101,C0102,C0602	A01A03,A03,UNK,B07,UNK,UNK	0
ZU021130	>71	2	1	4,92	Combo	Câncer de Pulmão de Células Pequenas	MSK-IMPACT	A1101,A0201,B0705,B4402,C0401,C0501	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
DA179245	50 a 60	8	0	8,85	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B4901,B5701,C0602,C0701	A01,A02,UNK,B58,UNK,UNK	0
EZ592112	< 30	1	1	1,97	PD-1/PDL-1	Mesotelioma	MSK-IMPACT	A0302,A0201,B1517,B1801,C0701,C0701	A03,A02,B58,B44,UNK,UNK	1
KT781325	< 30	1	1	3,94	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B5601,B1801,C0102,C0501	A02,A02,B07,B44,UNK,UNK	1
NU094987	50 a 60	3	1	3,94	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0301,A3201,B5701,B3501,C0401,C0602	A03,A01,B58,B07,UNK,UNK	0
RE682184	31 a 50	0	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer Hepatobiliar	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B0702,B4002,C0202,C0702	A02,A02,B07,B44,UNK,UNK	1
TX092727	50 a 60	3	0	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A2402,A2301,B4001,B4101,C0304,C1701	A24,A24,B44,B44,UNK,UNK	0
UB564651	31 a 50	11	0	6,89	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B0801,B1801,C0303,C0701	A01,A24,B08,B44,UNK,UNK	0
VW357743	61 a 70	1	1	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1104,A0207,B4601,B1502,C0102,C0801	A03,A02,B62,B62,UNK,UNK	0
YA688084	61 a 70	16	0	36,4	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A3004,A2902,B0702,B5001,C0602,C0702	A01,A01A24,B07,B44,UNK,UNK	0

CC632903	31 a 50	2	0	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0201,A6802,B1402,B1302,C0802,C0602	A02,A02,B27,UNK,UNK,UNK	0
GV588013	>71	7	1	3,94	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A2902,B0702,B4403,C1601,C0702	A03,A01A24,B07,B44,UNK,UNK	0
HX366182	>71	2	1	2,95	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A2402,A2601,B4901,B5301,C0401,C0701	A24,A01,UNK,B07,UNK,UNK	0
JJ949081	31 a 50	7	0	7,87	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B0801,B1501,C0303,C0701	A01,A24,B08,B62,UNK,UNK	0
OR866491	31 a 50	6	1	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A7401,B0801,B5601,C0102,C0706	A01,A03,B08,B07,UNK,UNK	0
RV811068	>71	12	1	3,94	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0206,B1501,B4402,C0303,C0501	A03,A02,B62,B44,UNK,UNK	0
TW125733	50 a 60	7	0	1,97	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B3906,B4403,C0602,C0702	A01,A24,B27,B44,UNK,UNK	0
AZ957907	50 a 60	6	0	47,22	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0301,A2601,B3801,B4002,C0202,C1203	A03,A01,B27,B44,UNK,UNK	0
FF392752	61 a 70	3	0	4,92	CTLA4	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A1101,A0201,B3503,B3501,C0401,C0401	A03,A02,B07,B07,UNK,UNK	1
FO996647	>71	9	0	13,77	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B5101,B5101,C0102,C0102	A03,A24,B07,B07,UNK,UNK	1
TS839271	61 a 70	55	0	15,74	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0702,B4402,C0501,C0702	A03,A01,B07,B44,UNK,UNK	0
UK533610	31 a 50	7	1	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A0301,A3301,B0702,B1402,C0802,C0702	A03,A03,B07,B27,UNK,UNK	0
UQ148407	31 a 50	1	0	0	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B0801,B0801,C0701,C0701	A01,A01,B08,B08,UNK,UNK	1
ZP246475	50 a 60	35	1	4,92	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A1101,A2402,B3502,B5201,C1202,C0401	A03,A24,B07,B62,UNK,UNK	0
KR586940	50 a 60	6	1	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A2403,B0801,B3502,C0401,C0701	A01,A24,B08,B07,UNK,UNK	0
LS271625	50 a 60	7	0	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer Hepatobiliar	MSK-IMPACT	A2402,A3303,B4001,B5801,C0302,C0702	A24,A03,B44,B58,UNK,UNK	0
NI627069	61 a 70	5	0	1,97	PD-1/PDL-1	Linfoma de Hodgkin	MSK-IMPACT	A0207,A3303,B4002,B5801,C0303,C0302	A02,A03,B44,B58,UNK,UNK	0
PD519263	31 a 50	4	0	48,21	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A2902,A0201,B0702,B5101,C1601,C0702	A01A24,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
RK555724	31 a 50	2	1	22,63	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A2402,A3101,B4001,B1801,C0304,C0701	A24,A03,B44,B44,UNK,UNK	0
UQ753932	50 a 60	34	0	9,84	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A3201,B0801,B5101,C1502,C0702	A03,A01,B08,B07,UNK,UNK	0
YI876909	31 a 50	3	1	0,98	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0301,A2902,B1402,B5101,C1402,C0802	A03,A01A24,B27,B07,UNK,UNK	0
EH052498	61 a 70	5	0	34,43	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B0801,B5701,C0602,C0701	A01,A01,B08,B58,UNK,UNK	1
HB171494	>71	58	1	12,79	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B3502,B1302,C0602,C0401	A01,A24,B07,UNK,UNK,UNK	0
HY420730	31 a 50	1	1	1,97	PD-1/PDL-1	Mesotelioma	MSK-IMPACT	A0101,A1101,B2705,B1508,C0102,C0102	A01,A03,B27,B07,UNK,UNK	1
SM106076	>71	18	0	5,9	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B4403,B1801,C0706,C0701	A02,A02,B44,B44,UNK,UNK	1
XJ302031	>71	4	1	0,98	PD-1/PDL-1	Câncer Hepatobiliar	MSK-IMPACT	A2902,A6802,B5201,B1302,C1604,C1202	A01A24,A02,B62,UNK,UNK,UNK	0
XJ364453	61 a 70	10	0	1,97	Combo	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2301,A0201,B3801,B5001,C0401,C1203	A24,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
BL021996	31 a 50	1	1	29,51	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A2902,A0201,B1801,B5108,C1203,C1602	A01A24,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
CN050789	61 a 70	22	0	5,9	Combo	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B0702,B0801,C0701,C0702	A01,A01,B07,B08,UNK,UNK	1
EO236447	31 a 50	7	0	8,85	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Células Pequenas	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B4201,B0702,C0701,C0702	A01,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
ME175230	31 a 50	1	1	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Próstata	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B1801,B3503,C0401,C0701	A03,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
MX600877	61 a 70	13	0	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2402,A2601,B4101,B3801,C1203,C1701	A24,A01,B44,B27,UNK,UNK	0
TO021548	>71	17	0	7,87	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A0101,B0801,B4403,C1601,C0701	A03,A01,B08,B44,UNK,UNK	0
VC243698	>71	8	0	2,95	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A1101,B5502,B5101,C0102,C1402	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	1
YD777623	31 a 50	2	0	5,9	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B4006,B1501,C0102,C0304	A02,A02,B44,B62,UNK,UNK	1
YT816084	50 a 60	2	1	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B1402,B1501,C0304,C0802	A01,A02,B27,B62,UNK,UNK	0

ZK930604	31 a 50	11	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A3101,B1401,B4901,C0802,C0701	A03,A03,B27,UNK,UNK,UNK	0
ZM436268	>71	4	0	0	PD-1/PDL-1	Câncer Pancreático	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B0801,B5102,C0401,C0701	A02,A02,B08,B07,UNK,UNK	1
ZN669436	50 a 60	12	1	0	Combo	Câncer Anal	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B4402,B4402,C0501,C0501	A02,A02,B44,B44,UNK,UNK	1
AK398732	31 a 50	3	1	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A2601,B3901,B3502,C1203,C0602	A01,A01,B27,B07,UNK,UNK	0
DM247664	>71	7	0	0,98	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0702,B0801,C0701,C0702	A03,A01,B07,B08,UNK,UNK	0
GB961648	61 a 70	1	0	0	PD-1/PDL-1	Câncer Hepatobiliar	MSK-IMPACT	A1101,A2402,B4006,B3901,C0801,C0702	A03,A24,B44,B27,UNK,UNK	0
LH544200	>71	2	1	30,5	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0101,A3201,B5701,B4402,C0501,C0602	A01,A01,B58,B44,UNK,UNK	0
LQ635575	31 a 50	10	0	1,97	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A0101,B1501,B5701,C0303,C0602	A03,A01,B62,B58,UNK,UNK	0
PV718637	>71	0	0	0	PD-1/PDL-1	Câncer Hepatobiliar	MSK-IMPACT	A0301,A0301,B4002,B5101,C1502,C0401	A03,A03,B44,B07,UNK,UNK	1
QC207302	31 a 50	11	0	15,74	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3001,A0201,B4101,B1302,C0602,C1701	A01A03,A02,B44,UNK,UNK,UNK	0
SH764427	>71	4	1	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B3906,B4402,C1604,C0702	A01,A24,B27,B44,UNK,UNK	0
ZG143121	>71	7	1	8,85	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2402,A3201,B0702,B1401,C0802,C0702	A24,A01,B07,B27,UNK,UNK	0
BZ683679	50 a 60	24	0	2,95	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A3201,B0801,B4101,C0701,C1701	A01,A01,B08,B44,UNK,UNK	0
DO813858	>71	3	0	3,94	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0101,A3201,B1501,B5701,C0304,C0602	A01,A01,B62,B58,UNK,UNK	0
GJ373999	31 a 50	32	1	5,9	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A1101,B5101,B3501,C0401,C0401	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	1
GX055672	>71	67	0	47,22	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A0101,B0801,B1801,C0701,C0701	A03,A01,B08,B44,UNK,UNK	1
IW603773	50 a 60	6	0	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A2601,B2705,B5101,C0202,C1602	A02,A01,B27,B07,UNK,UNK	0
MW215777	61 a 70	1	1	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer Anal	MSK-IMPACT	A3004,A3001,B8101,B5801,C0302,C0401	A01,A01A03,B07,B58,UNK,UNK	0
SM334656	31 a 50	5	0	9,84	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0801,B4001,C0304,C0701	A03,A01,B08,B44,UNK,UNK	0
TP561311	50 a 60	8	1	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0201,A2601,B3801,B4402,C1203,C0501	A02,A01,B27,B44,UNK,UNK	0
VX282680	61 a 70	1	0	0	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0217,A3201,B5101,B5101,C1502,C1502	A02,A01,B07,B07,UNK,UNK	1
VZ379970	>71	18	0	6,89	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A3001,A0101,B3502,B1302,C0401,C0602	A01A03,A01,B07,UNK,UNK,UNK	0
AQ234293	31 a 50	3	0	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A3201,B4002,B3501,C0202,C0401	A03,A01,B44,B07,UNK,UNK	0
BR404154	50 a 60	0	0	9,84	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2902,A6802,B1510,B4403,C0304,C1601	A01A24,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
DU521291	61 a 70	9	0	0,98	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0301,A3201,B6701,B5601,C0102,C1203	A03,A01,B07,B07,UNK,UNK	0
EZ372884	>71	7	1	0	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0301,A3201,B3901,B4002,C0202,C1203	A03,A01,B27,B44,UNK,UNK	0
HO314880	31 a 50	1	1	10,82	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A0201,B1501,B4001,C0303,C0304	A03,A02,B62,B44,UNK,UNK	0
JC025622	31 a 50	17	0	45,25	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A1101,B0702,B4403,C1601,C0702	A03,A03,B07,B44,UNK,UNK	0
NE722159	< 30	0	0	163,31	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2902,A2601,B4403,B1801,C1601,C1203	A01A24,A01,B44,B44,UNK,UNK	0
OU097839	31 a 50	25	0	2,95	CTLA4	Câncer de Próstata	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B1501,B4001,C0304,C0401	A02,A02,B62,B44,UNK,UNK	1
TF774146	61 a 70	9	0	53,12	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B3508,B1801,C0401,C1203	A24,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
VE454857	50 a 60	2	0	40,34	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A2301,A3101,B4402,B4901,C0501,C0701	A24,A03,B44,UNK,UNK,UNK	0
XE884868	31 a 50	20	0	0	Combo	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A2601,B3801,B5701,C1203,C0602	A01,A01,B27,B58,UNK,UNK	0
ZE129370	31 a 50	7	0	12,79	PD-1/PDL-1	Câncer Pancreático	MSK-IMPACT	A0101,A0205,B3801,B3502,C0401,C1203	A01,A02,B27,B07,UNK,UNK	0
ZE213131	>71	3	0	3,94	Combo	Câncer Ósseo	MSK-IMPACT	A1101,A0203,B1512,B1301,C0304,C0403	A03,A02,B62,UNK,UNK,UNK	0
DB788312	61 a 70	11	0	60,01	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A2402,A3201,B0702,B4001,C0304,C0702	A24,A01,B07,B44,UNK,UNK	0

NL327469	50 a 60	3	0	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A2301,A0201,B0702,B5801,C0718,C0702	A24,A02,B07,B58,UNK,UNK	0
NW860530	50 a 60	13	0	1,97	CTLA4	Tumor Estromal Gastrointestinal	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B1501,B1801,C0303,C0501	A03,A02,B62,B44,UNK,UNK	0
OW683720	50 a 60	8	0	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A3001,A6801,B1302,B3501,C0401,C0602	A01A03,A03,UNK,B07,UNK,UNK	0
PX847610	31 a 50	9	1	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0301,A3002,B0702,B4403,C1601,C0702	A03,A01,B07,B44,UNK,UNK	0
QH692221	31 a 50	0	1	8,85	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2403,A0201,B5601,B4601,C0102,C0102	A24,A02,B07,B62,UNK,UNK	1
UE728227	>71	20	0	6,89	Combo	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A3201,A2601,B1801,B5101,C1502,C1203	A01,A01,B44,B07,UNK,UNK	0
UW595893	61 a 70	1	0	5,9	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A2301,A2902,B4403,B4901,C1601,C0701	A24,A01A24,B44,UNK,UNK,UNK	0
XK080812	50 a 60	5	0	0,98	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A6802,B1402,B3701,C0802,C0602	A01,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
CW049799	50 a 60	37	0	2,95	Combo	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A2402,B4001,B1501,C0401,C0702	A03,A24,B44,B62,UNK,UNK	0
DR673373	50 a 60	20	0	14,76	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A2402,B3502,B4901,C0401,C0701	A24,A24,B07,UNK,UNK,UNK	1
NI498165	31 a 50	6	0	0,98	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B0801,C0701,C0701	A01,A02,B08,B08,UNK,UNK	1
NU583295	61 a 70	5	0	53,12	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A1101,A2402,B1505,B3501,C0303,C0401	A03,A24,B62,B07,UNK,UNK	0
PJ173593	>71	12	0	2,95	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B5201,B1501,C0303,C1202	A24,A02,B62,B62,UNK,UNK	0
PV847859	50 a 60	0	0	17,71	PD-1/PDL-1	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A0301,A2601,B3801,B3801,C1203,C1203	A03,A01,B27,B27,UNK,UNK	1
PX688045	50 a 60	6	0	1,97	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0301,A3001,B1302,B5101,C1402,C0602	A03,A01A03,UNK,B07,UNK,UNK	0
RC915805	>71	17	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer Ósseo	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B4901,B1501,C0303,C0701	A02,A02,UNK,B62,UNK,UNK	1
SG503340	31 a 50	4	1	11,81	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2403,A2402,B1801,B1801,C1203,C0701	A24,A24,B44,B44,UNK,UNK	1
TH039944	>71	2	0	0,98	PD-1/PDL-1	Câncer Ósseo	MSK-IMPACT	A3002,A0201,B8101,B4501,C1601,C0804	A01,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
TP130607	50 a 60	1	0	0,98	PD-1/PDL-1	Carcinoma Adrenocortical	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B0801,B3501,C0401,C0701	A01,A01,B08,B07,UNK,UNK	1
VO020126	31 a 50	12	1	21,64	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0702,B0801,C0701,C0702	A03,A01,B07,B08,UNK,UNK	0
WK971939	>71	11	0	0,98	PD-1/PDL-1	Linfoma de Hodgkin	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B0801,B0801,C0701,C0701	A01,A01,B08,B08,UNK,UNK	1
YV503688	50 a 60	19	0	1,97	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0301,A0302,B2705,B4402,C0102,C0704	A03,A03,B27,B44,UNK,UNK	0
BA636244	31 a 50	26	0	3,94	Combo	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B1517,B3503,C0401,C0701	A24,A02,B58,B07,UNK,UNK	0
BM256386	31 a 50	13	1	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2301,A2301,B4101,B5001,C0602,C1701	A24,A24,B44,B44,UNK,UNK	1
BT364903	50 a 60	15	0	1,97	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A3002,A0205,B3701,B1801,C0501,C0602	A01,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
CQ365110	61 a 70	5	0	1,97	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0201,A3201,B0702,B5701,C0602,C0702	A02,A01,B07,B58,UNK,UNK	0
DU909576	50 a 60	1	1	10,82	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A2601,B1517,B3502,C0401,C0701	A01,A01,B58,B07,UNK,UNK	0
EK320634	61 a 70	10	1	10,82	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2601,A0201,B0702,B4801,C0801,C0702	A01,A02,B07,B27,UNK,UNK	0
EV854604	61 a 70	5	1	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0702,B0801,C0701,C0702	A03,A01,B07,B08,UNK,UNK	0
GX642946	31 a 50	5	0	7,87	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B1501,B5101,C1502,C0304	A03,A24,B62,B07,UNK,UNK	0
KH191548	61 a 70	11	1	4,92	Combo	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A2402,A2902,B4403,B5701,C1601,C0602	A24,A01A24,B44,B58,UNK,UNK	0
KX950195	31 a 50	0	0	11,8	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A0201,B0801,B1402,C0802,C0701	A03,A02,B08,B27,UNK,UNK	0
OQ394665	61 a 70	56	0	18,69	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B0801,B1801,C1203,C0701	A01,A24,B08,B44,UNK,UNK	0
PD027960	61 a 70	1	0	5,9	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0201,A0205,B5001,B1801,C0602,C0501	A02,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
PX578748	50 a 60	5	0	7,87	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2402,A3201,B0702,B0801,C0701,C0702	A24,A01,B07,B08,UNK,UNK	0
RG945840	31 a 50	4	0	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A3201,B3801,B4901,C1203,C0701	A03,A01,B27,UNK,UNK,UNK	0

SP021117	61 a 70	16	0	0,98	Combo	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0301,A3002,B5701,B1801,C0501,C0602	A03,A01,B58,B44,UNK,UNK	0
TE855191	50 a 60	10	0	10,82	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A0301,A2902,B0702,B4403,C1601,C0702	A03,A01A24,B07,B44,UNK,UNK	0
VZ661197	50 a 60	26	0	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2402,A3201,B4001,B3501,C0303,C0304	A24,A01,B44,B07,UNK,UNK	0
XV950799	31 a 50	6	0	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0201,A2601,B4402,B3801,C0501,C1203	A02,A01,B44,B27,UNK,UNK	0
ZE182555	31 a 50	21	0	17,71	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A0201,B5101,B4402,C1402,C1502	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
AR843502	31 a 50	2	1	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B1501,C0304,C0701	A01,A02,B08,B62,UNK,UNK	0
DY577205	50 a 60	4	0	57,06	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B1302,B5101,C0401,C0602	A02,A02,UNK,B07,UNK,UNK	1
FL158584	50 a 60	18	0	0,98	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A2601,A2601,B3801,B3801,C1203,C1203	A01,A01,B27,B27,UNK,UNK	1
GA026392	31 a 50	11	0	19,68	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A3001,A0201,B1302,B5102,C0401,C0602	A01A03,A02,UNK,B07,UNK,UNK	0
HV618060	>71	0	1	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer Hepatobiliar	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B1402,B1501,C0303,C0802	A03,A02,B27,B62,UNK,UNK	0
IG053882	31 a 50	6	0	95,43	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B0702,B5101,C1502,C0702	A03,A24,B07,B07,UNK,UNK	0
KZ373856	31 a 50	6	0	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer Hepatobiliar	MSK-IMPACT	A2402,A0206,B0705,B6701,C0702,C0702	A24,A02,B07,B07,UNK,UNK	1
OF215282	61 a 70	2	0	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A1101,A2902,B2705,B4501,C0202,C0602	A03,A01A24,B27,B44,UNK,UNK	0
OG884951	>71	15	0	18,69	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A3201,B0702,B2705,C0602,C0702	A24,A01,B07,B27,UNK,UNK	0
PN375315	31 a 50	11	0	2,95	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A6801,A3101,B4001,B4402,C0304,C0704	A03,A03,B44,B44,UNK,UNK	0
PV753450	50 a 60	0	0	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A3001,A0301,B4201,B5802,C1701,C0602	A01A03,A03,B07,B58,UNK,UNK	0
SC680835	31 a 50	11	0	2,95	PD-1/PDL-1	Mesotelioma	MSK-IMPACT	A1101,A0207,B4601,B1502,C0102,C0801	A03,A02,B62,B62,UNK,UNK	0
SC857468	61 a 70	7	0	0	PD-1/PDL-1	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A0301,A6801,B0702,B4402,C0704,C0702	A03,A03,B07,B44,UNK,UNK	0
TD169754	50 a 60	8	0	22,63	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B3701,B1801,C1203,C0602	A01,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
UR220432	>71	6	0	5,9	Combo	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B0702,B1501,C0303,C0702	A02,A02,B07,B62,UNK,UNK	1
VS987443	61 a 70	0	1	0,98	Combo	Câncer de Próstata	MSK-IMPACT	A0301,A0301,B5801,B3501,C0302,C0401	A03,A03,B58,B07,UNK,UNK	1
YZ765266	>71	6	0	2,95	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A3101,B3901,B5701,C1203,C0602	A01,A03,B27,B58,UNK,UNK	0
ZC277272	>71	4	1	8,85	CTLA4	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A1102,A2402,B4001,B3505,C0401,C0702	A03,A24,B44,B07,UNK,UNK	0
AI419880	31 a 50	1	1	7,87	PD-1/PDL-1	Linfoma Não Hodgkin	MSK-IMPACT	A0301,A6801,B2705,B5101,C0102,C0702	A03,A03,B27,B07,UNK,UNK	0
EQ427020	>71	3	1	1,97	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B2705,B1801,C1502,C0701	A24,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
FE789562	31 a 50	2	0	9,84	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A2301,A2601,B1501,B4102,C0704,C1701	A24,A01,B62,B44,UNK,UNK	0
GY753639	61 a 70	7	0	14,76	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Células Pequenas	MSK-IMPACT	A2902,A3201,B4403,B5108,C1602,C1601	A01A24,A01,B44,B07,UNK,UNK	0
IK672558	>71	31	0	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer da Tireoide	MSK-IMPACT	A3001,A0101,B2702,B5101,C1502,C0202	A01A03,A01,B27,B07,UNK,UNK	0
IV940855	61 a 70	11	0	0	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B5501,B0702,C0303,C0702	A03,A01,B07,B07,UNK,UNK	0
KH410745	31 a 50	0	1	8,85	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3001,A0101,B5701,B1302,C0602,C0602	A01A03,A01,B58,UNK,UNK,UNK	1
MT645316	31 a 50	16	0	18,69	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A2601,B0702,B0801,C0701,C0702	A01,A01,B07,B08,UNK,UNK	0
OS835316	31 a 50	15	0	27,55	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A2601,A6601,B2705,B4102,C0102,C1701	A01,A03,B27,B44,UNK,UNK	0
PH153703	31 a 50	5	0	5,9	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2301,A0201,B1801,B4901,C0701,C0701	A24,A02,B44,UNK,UNK,UNK	1
SU802799	50 a 60	8	0	38,37	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0702,B1302,C0602,C0702	A03,A02,B07,UNK,UNK,UNK	0
TW199824	31 a 50	23	0	0	CTLA4	Câncer de Próstata	MSK-IMPACT	A1101,A2402,B5201,B3508,C1202,C0401	A03,A24,B62,B07,UNK,UNK	0
UH905646	31 a 50	2	0	0,98	PD-1/PDL-1	Sarcoma de Tecido Mole	MSK-IMPACT	A2402,A6801,B3906,B1302,C0602,C0702	A24,A03,B27,UNK,UNK,UNK	0

WH068307	61 a 70	3	0	4,92	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0101,A3201,B0801,B4001,C0304,C0701	A01,A01,B08,B44,UNK,UNK	0
XQ654957	31 a 50	1	0	3,94	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A1101,A2402,B3802,B3802,C0702,C0702	A03,A24,UNK,UNK,UNK,UNK	1
YC912629	31 a 50	13	0	3,94	CTLA4	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B4006,B3503,C1502,C0401	A24,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
ZI588054	31 a 50	0	0	5,9	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A3001,A1101,B5501,B1302,C0303,C0602	A01A03,A03,B07,UNK,UNK,UNK	0
ZX742344	31 a 50	1	1	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A0301,A2601,B3801,B1801,C1203,C1203	A03,A01,B27,B44,UNK,UNK	1
BP367380	31 a 50	5	1	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A6802,A6601,B1402,B1801,C0802,C1203	A02,A03,B27,B44,UNK,UNK	0
DZ958878	50 a 60	18	0	3,94	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A1101,A3101,B0702,B3901,C1203,C0702	A03,A03,B07,B27,UNK,UNK	0
GR856721	31 a 50	11	0	21,64	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B5701,B3508,C0401,C0602	A01,A01,B58,B07,UNK,UNK	1
HH642834	61 a 70	5	0	100,35	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A2402,A3101,B1801,B5701,C0602,C0701	A24,A03,B44,B58,UNK,UNK	0
JW331281	31 a 50	16	0	5,9	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2601,A2601,B1501,B3801,C0303,C1203	A01,A01,B62,B27,UNK,UNK	1
LD541574	31 a 50	15	0	2,95	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B0801,B5101,C0202,C0701	A24,A02,B08,B07,UNK,UNK	0
MD017290	61 a 70	5	1	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B0801,B5701,C0602,C0701	A01,A24,B08,B58,UNK,UNK	0
MW651937	50 a 60	0	1	16,72	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B1501,B4402,C0303,C0501	A24,A02,B62,B44,UNK,UNK	0
OZ442015	61 a 70	11	0	6,89	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0201,A2601,B3901,B4002,C1502,C1203	A02,A01,B27,B44,UNK,UNK	0
RU189416	61 a 70	18	0	1,97	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A1101,A1101,B1801,B3501,C0401,C0701	A03,A03,B44,B07,UNK,UNK	1
TS854723	50 a 60	0	0	20,66	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A6601,A3101,B0801,B1509,C0701,C0704	A03,A03,B08,B27,UNK,UNK	0
UJ633658	50 a 60	7	1	7,87	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B1801,B5101,C1502,C0701	A02,A02,B44,B07,UNK,UNK	1
UL388657	31 a 50	1	1	4,92	CTLA4	Câncer Pancreático	MSK-IMPACT	A3002,A0101,B1801,B5001,C0602,C0501	A01,A01,B44,B44,UNK,UNK	0
WG479585	>71	20	0	4,92	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B5702,B5001,C0602,C1801	A02,A02,B58,B44,UNK,UNK	1
AH954476	61 a 70	11	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A0101,A2902,B0702,B3503,C0401,C0702	A01,A01A24,B07,B07,UNK,UNK	0
CW247724	31 a 50	15	0	19,68	Combo	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2402,A3101,B2705,B0801,C0102,C0701	A24,A03,B27,B08,UNK,UNK	0
DT197689	31 a 50	0	0	0,98	PD-1/PDL-1	Câncer Hepatobiliar	MSK-IMPACT	A0301,A0301,B0702,B1402,C0802,C0702	A03,A03,B07,B27,UNK,UNK	1
EO439129	31 a 50	5	0	0,98	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A3002,A2301,B0702,B1302,C0804,C0702	A01,A24,B07,UNK,UNK,UNK	0
GB346707	31 a 50	2	1	8,85	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2402,A2601,B3801,B3508,C1203,C0401	A24,A01,B27,B07,UNK,UNK	0
IN703823	50 a 60	6	0	3,94	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A0217,B5501,B4002,C0303,C0304	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
MV401545	50 a 60	2	0	3,94	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A2402,A3201,B4001,B1302,C0304,C0602	A24,A01,B44,UNK,UNK,UNK	0
PE291148	31 a 50	4	0	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3201,A2601,B3508,B1302,C0401,C0602	A01,A01,B07,UNK,UNK,UNK	0
PM383343	50 a 60	10	1	10,82	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A2601,B0801,B4001,C0701,C0702	A03,A01,B08,B44,UNK,UNK	0
TR249275	50 a 60	11	0	6,89	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B4001,B5001,C0304,C0602	A01,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
WC440856	31 a 50	6	1	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2902,A2901,B1402,B5701,C0602,C0802	A01A24,A01A24,B27,B58,UNK,UNK	0
WX598960	31 a 50	39	0	2,95	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A6801,A0201,B1402,B2702,C0202,C0802	A03,A02,B27,B27,UNK,UNK	0
YE912753	50 a 60	3	0	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer Anal	MSK-IMPACT	A3201,A0201,B2705,B4402,C0202,C0501	A01,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
YU883868	50 a 60	7	0	4,92	PD-1/PDL-1	Linfoma Não Hodgkin	MSK-IMPACT	A0101,A7401,B1402,B5802,C0802,C0602	A01,A03,B27,B58,UNK,UNK	0
YY988865	31 a 50	3	0	96,41	PD-1/PDL-1	Câncer de Pele; Não Melanoma	MSK-IMPACT	A2301,A0201,B0702,B1801,C0501,C0702	A24,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
YZ113825	31 a 50	7	1	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A2601,B0702,B3501,C0702,C0401	A03,A01,B07,B07,UNK,UNK	0
ZE100444	31 a 50	12	0	0	PD-1/PDL-1	Sarcoma de Tecido Mole	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B1501,B5101,C0303,C1602	A02,A02,B62,B07,UNK,UNK	1

ZT370662	31 a 50	2	1	0	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B4001,B3501,C0304,C0401	A03,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
CU577679	50 a 60	5	0	1,97	PD-1/PDL-1	Sarcoma de Tecido Mole	MSK-IMPACT	A2301,A3201,B1801,B4901,C0701,C0701	A24,A01,B44,UNK,UNK,UNK	1
JJ451223	>71	5	0	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer Pancreático	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0702,B0705,C1505,C0702	A03,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
LL341780	31 a 50	5	0	36,4	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3201,A0201,B4701,B1801,C0401,C0602	A01,A02,UNK,B44,UNK,UNK	0
MM334107	31 a 50	13	1	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A0203,B4001,B5102,C0102,C0304	A03,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
MT926683	31 a 50	11	0	4,92	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B4101,B1801,C1701,C0701	A02,A02,B44,B44,UNK,UNK	1
PA328028	61 a 70	0	1	0	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A3301,B1402,B3502,C0802,C0401	A01,A03,B27,B07,UNK,UNK	0
PW579192	31 a 50	1	0	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer Hepatobiliar	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B3801,B5701,C1203,C0602	A01,A24,B27,B58,UNK,UNK	0
RF326353	61 a 70	4	0	4,92	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2902,A0206,B4403,B3902,C1601,C0702	A01A24,A02,B44,B27,UNK,UNK	0
SL233608	31 a 50	10	0	0,98	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A3004,A2402,B0702,B5001,C0602,C0702	A01,A24,B07,B44,UNK,UNK	0
SM717841	61 a 70	12	0	52,14	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0702,B5701,C0602,C0702	A01,A02,B07,B58,UNK,UNK	0
TA620796	50 a 60	4	0	1,97	PD-1/PDL-1	Tumor do Cordão Sexual/Estroma	MSK-IMPACT	A0101,A3101,B0801,B4001,C0304,C0701	A01,A03,B08,B44,UNK,UNK	0
VY234263	50 a 60	41	0	7,87	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A1101,A0101,B0801,B3501,C0401,C0701	A03,A01,B08,B07,UNK,UNK	0
WG852822	50 a 60	0	1	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B1402,B1801,C0802,C0701	A03,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
YV942117	31 a 50	17	0	8,85	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A0101,B5701,B5201,C1202,C0602	A03,A01,B58,B62,UNK,UNK	0
ZJ820780	31 a 50	4	1	14,76	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B3901,B3501,C0401,C0401	A01,A02,B27,B07,UNK,UNK	1
AI663614	31 a 50	8	0	10,82	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A1101,A3201,B1501,B5801,C0303,C0302	A03,A01,B62,B58,UNK,UNK	0
CD455638	61 a 70	32	0	14,76	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B1501,B4403,C0303,C1601	A24,A02,B62,B44,UNK,UNK	0
CG203297	31 a 50	1	0	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B1402,B4405,C0802,C0202	A24,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
DM486141	50 a 60	0	1	10,82	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2402,A3303,B0702,B4403,C0706,C0702	A24,A03,B07,B44,UNK,UNK	0
EK931793	31 a 50	10	1	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A1101,A2402,B0801,B1801,C1203,C0702	A03,A24,B08,B44,UNK,UNK	0
HC293273	50 a 60	31	0	1,97	Combo	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A3004,A0101,B4101,B1517,C1701,C0701	A01,A01,B44,B58,UNK,UNK	0
IB756171	31 a 50	11	0	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B4403,B1501,C0303,C1601	A24,A02,B44,B62,UNK,UNK	0
KD258411	31 a 50	10	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer Pancreático	MSK-IMPACT	A1101,A2601,B5501,B1402,C0102,C0802	A03,A01,B07,B27,UNK,UNK	0
OC866849	>71	13	0	8,85	Combo	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B5701,B3502,C0602,C0401	A01,A24,B58,B07,UNK,UNK	0
RL299291	31 a 50	13	0	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A6801,A3201,B2705,B4001,C0102,C0304	A03,A01,B27,B44,UNK,UNK	0
YB400702	61 a 70	0	0	2,95	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A2301,A6802,B4403,B4402,C0401,C0401	A24,A02,B44,B44,UNK,UNK	1
YB599485	>71	3	1	4,92	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A1102,A6802,B3802,B5301,C0401,C0702	A03,A02,UNK,B07,UNK,UNK	0
YD008671	50 a 60	1	1	27,55	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A3201,A2601,B0702,B4402,C0501,C0702	A01,A01,B07,B44,UNK,UNK	0
YN251276	>71	0	0	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B1501,C0303,C0701	A01,A02,B08,B62,UNK,UNK	0
AD875088	50 a 60	0	1	24,59	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A2301,A2402,B4403,B3502,C0401,C0401	A24,A24,B44,B07,UNK,UNK	1
BG455363	61 a 70	5	0	18,69	PD-1/PDL-1	Câncer de Próstata	MSK-IMPACT	A0101,A2301,B5701,B4901,C0602,C0701	A01,A24,B58,UNK,UNK,UNK	0
BX707409	50 a 60	9	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A3101,B1501,B5701,C0303,C0602	A02,A03,B62,B58,UNK,UNK	0
BY656262	50 a 60	28	1	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A2301,A6801,B4901,B5101,C1502,C0701	A24,A03,UNK,B07,UNK,UNK	0
CU241212	50 a 60	7	0	11,81	PD-1/PDL-1	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A1101,A3301,B1402,B4402,C0501,C0802	A03,A03,B27,B44,UNK,UNK	0
DC116601	31 a 50	1	1	1,97	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2601,A2601,B0702,B3501,C0401,C0702	A01,A01,B07,B07,UNK,UNK	1

FN036373	61 a 70	16	1	12,79	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B4001,B4001,C0304,C0304	A02,A02,B44,B44,UNK,UNK	1
FQ591029	31 a 50	12	0	0,98	PD-1/PDL-1	Câncer da Tireoide	MSK-IMPACT	A0101,A2902,B0801,B4403,C1601,C0701	A01,A01A24,B08,B44,UNK,UNK	0
GX642098	31 a 50	4	1	10,82	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A2601,B1801,B1801,C1203,C0701	A02,A01,B44,B44,UNK,UNK	1
JQ503820	31 a 50	5	0	11,81	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A2902,B4402,B5801,C0501,C0706	A01,A01A24,B44,B58,UNK,UNK	0
KT271657	31 a 50	7	0	11,81	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A3004,A0201,B1801,B4403,C0706,C0701	A01,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
LE923094	>71	9	0	13,77	PD-1/PDL-1	Carcinoma Adrenocortical	MSK-IMPACT	A3002,A2301,B1402,B4403,C0802,C0401	A01,A24,B27,B44,UNK,UNK	0
OZ370159	61 a 70	1	0	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B3503,B3501,C0401,C0401	A03,A01,B07,B07,UNK,UNK	1
PW995997	31 a 50	7	1	1,97	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A3001,A6901,B5501,B5801,C0102,C0706	A01A03,A02,B07,B58,UNK,UNK	0
QK851300	50 a 60	3	0	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3002,A0201,B2702,B1801,C0202,C0501	A01,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
ZK094596	>71	9	1	0,98	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B1402,B5701,C0802,C0602	A01,A02,B27,B58,UNK,UNK	0
CC702072	31 a 50	4	0	20,66	PD-1/PDL-1	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A1101,A0201,B3501,B3501,C0303,C0401	A03,A02,B07,B07,UNK,UNK	1
CH796273	31 a 50	3	1	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer Pancreático	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B1801,B1302,C0602,C0701	A01,A02,B44,UNK,UNK,UNK	0
EL247113	31 a 50	4	0	5,9	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B4001,B3501,C0304,C0401	A03,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
EP440324	61 a 70	10	0	1,97	PD-1/PDL-1	Carcinoma Adrenocortical	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B1501,B5101,C1502,C0304	A02,A02,B62,B07,UNK,UNK	1
FU946944	31 a 50	0	1	12,79	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A2402,B5701,B3508,C1203,C0602	A03,A24,B58,B07,UNK,UNK	0
FY552297	31 a 50	30	0	17,71	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A1101,A0101,B1801,B5801,C0701,C0706	A03,A01,B44,B58,UNK,UNK	0
HE368595	>71	3	0	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A0201,A0205,B4402,B1517,C0501,C0701	A02,A02,B44,B58,UNK,UNK	0
HJ778699	>71	1	1	1,97	Combo	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0702,B1501,C0304,C0702	A01,A02,B07,B62,UNK,UNK	0
HM524670	31 a 50	11	0	0	PD-1/PDL-1	Câncer de Pele; Não Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A2301,B3502,B3503,C0602,C0401	A03,A24,B07,B07,UNK,UNK	0
IQ442756	31 a 50	7	0	20,66	PD-1/PDL-1	Câncer de Pele; Não Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A0205,B0702,B2705,C1502,C0702	A02,A02,B07,B27,UNK,UNK	0
JD423803	31 a 50	4	0	15,74	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A2601,B3801,B4001,C0304,C1203	A03,A01,B27,B44,UNK,UNK	0
JI639707	61 a 70	10	0	0	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A3001,A0201,B1801,B1302,C0602,C0701	A01A03,A02,B44,UNK,UNK,UNK	0
KG964615	50 a 60	26	1	0,98	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B1801,C0701,C0701	A01,A02,B08,B44,UNK,UNK	1
KT138482	31 a 50	1	0	3,94	Combo	Sarcoma de Tecido Mole	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B1402,B1302,C0602,C0706	A01,A02,B27,UNK,UNK,UNK	0
KZ477043	31 a 50	19	0	9,84	Combo	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2902,A2601,B1402,B1801,C1203,C0802	A01A24,A01,B27,B44,UNK,UNK	0
NP845180	61 a 70	17	0	3,94	Combo	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0702,B3701,C0602,C0702	A03,A01,B07,B44,UNK,UNK	0
NS410554	50 a 60	33	0	5,9	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2601,A6801,B3701,B3503,C0401,C0602	A01,A03,B44,B07,UNK,UNK	0
OW705404	50 a 60	30	0	13,77	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B3501,B3508,C0401,C0401	A03,A24,B07,B07,UNK,UNK	1
PB770726	31 a 50	40	0	33,45	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B1501,B3503,C0304,C0401	A03,A02,B62,B07,UNK,UNK	0
TV538691	>71	15	0	2,95	Combo	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A2901,A0205,B0705,B5001,C1505,C0602	A01A24,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
UZ818372	31 a 50	0	1	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0217,A0201,B4402,B5101,C0501,C1502	A02,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
WX037861	31 a 50	25	0	0	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B0801,B1501,C0303,C0701	A24,A02,B08,B62,UNK,UNK	0
XS233951	31 a 50	0	0	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A6801,A0201,B1503,B1518,C0210,C0704	A03,A02,B27,B27,UNK,UNK	0
YI335108	31 a 50	2	1	12,79	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A2601,B0702,B3501,C1602,C0702	A02,A01,B07,B07,UNK,UNK	0
ZG039934	50 a 60	6	0	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0702,B1801,C0501,C0702	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
DJ241021	61 a 70	7	1	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0301,A0301,B0702,B3701,C0602,C0702	A03,A03,B07,B44,UNK,UNK	1

DL894556	61 a 70	2	0	13,77	PD-1/PDL-1	Câncer da Glândula Salivar	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B0801,B3906,C0702,C0701	A24,A02,B08,B27,UNK,UNK	0
EF262650	31 a 50	17	0	89,52	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A0302,A2402,B4601,B3501,C0103,C0401	A03,A24,B62,B07,UNK,UNK	0
FJ315360	31 a 50	6	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0101,A3301,B1402,B3502,C0401,C0802	A01,A03,B27,B07,UNK,UNK	0
FR397048	31 a 50	1	1	8,85	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3002,A1101,B5101,B3501,C0401,C1602	A01,A03,B07,B07,UNK,UNK	0
GK275052	50 a 60	39	1	6,89	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B2705,B5701,C0102,C0602	A01,A02,B27,B58,UNK,UNK	0
HG173625	31 a 50	3	1	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer Pancreático	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B5701,B3501,C0602,C0401	A03,A24,B58,B07,UNK,UNK	0
HH607905	31 a 50	11	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B3801,B3502,C1203,C0401	A03,A01,B27,B07,UNK,UNK	0
IB028541	31 a 50	20	1	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A6801,A0201,B2705,B3501,C0102,C0401	A03,A02,B27,B07,UNK,UNK	0
IK737288	61 a 70	1	0	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0702,B0801,C0701,C0702	A03,A01,B07,B08,UNK,UNK	0
IZ882356	31 a 50	20	1	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0702,B0702,C0702,C0702	A03,A01,B07,B07,UNK,UNK	1
JM917596	50 a 60	5	0	3,94	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A2601,A0205,B4101,B3801,C1203,C0701	A01,A02,B44,B27,UNK,UNK	0
KC683122	61 a 70	6	0	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer da Tireoide	MSK-IMPACT	A2402,A2402,B1302,B5101,C0102,C0602	A24,A24,UNK,B07,UNK,UNK	1
KG865106	31 a 50	37	0	2,95	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A3401,A0207,B4601,B4002,C0102,C1502	UNK,A02,B62,B44,UNK,UNK	0
LI329268	31 a 50	3	0	5,9	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B1501,C0303,C0701	A01,A02,B08,B62,UNK,UNK	0
MP310830	31 a 50	4	0	5,9	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A1101,A0201,B5501,B1801,C0303,C0701	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
MW707685	>71	0	1	0,98	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A1101,A2403,B0702,B3502,C0401,C0702	A03,A24,B07,B07,UNK,UNK	0
MY935343	31 a 50	2	1	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Células Pequenas	MSK-IMPACT	A2601,A6901,B6701,B5501,C0303,C1203	A01,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
RH600784	61 a 70	2	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3201,A6901,B4002,B3801,C0202,C1203	A01,A02,B44,B27,UNK,UNK	0
RK158581	31 a 50	9	1	8,85	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B3508,B5101,C0102,C0401	A03,A24,B07,B07,UNK,UNK	0
SI657615	50 a 60	4	1	19,68	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3001,A2402,B1801,B1302,C0602,C0718	A01A03,A24,B44,UNK,UNK,UNK	0
UJ858608	31 a 50	14	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2601,A0201,B1401,B0801,C1203,C0701	A01,A02,B27,B08,UNK,UNK	0
UT194883	61 a 70	25	0	2,95	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B1801,B1801,C0701,C0701	A02,A02,B44,B44,UNK,UNK	1
VU236547	31 a 50	6	0	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3601,A0201,B3901,B3501,C0401,C0304	A01,A02,B27,B07,UNK,UNK	0
YB335119	50 a 60	7	0	1,97	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B0801,B0801,C0701,C0701	A02,A02,B08,B08,UNK,UNK	1
ZT695305	>71	35	0	14,76	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A0201,A2601,B2702,B3801,C0202,C1203	A02,A01,B27,B27,UNK,UNK	0
BG557112	61 a 70	9	0	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A7401,A3303,B1503,B1503,C0210,C0210	A03,A03,B27,B27,UNK,UNK	1
CB360697	31 a 50	9	0	2,95	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0101,A6901,B4402,B5801,C0302,C0501	A01,A02,B44,B58,UNK,UNK	0
DY566466	31 a 50	11	1	1,97	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A7401,B3910,B4403,C1505,C0401	A03,A03,B07,B44,UNK,UNK	0
FD268208	50 a 60	18	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B3501,B1302,C0401,C0602	A01,A02,B07,UNK,UNK,UNK	0
GD049509	61 a 70	3	1	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B4402,B4405,C0501,C0202	A24,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
IV980629	61 a 70	3	1	0,98	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A6801,A0201,B4002,B4402,C0304,C0501	A03,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
KF271493	50 a 60	10	0	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2402,A2402,B5501,B3502,C0102,C0401	A24,A24,B07,B07,UNK,UNK	1
LK714581	>71	13	0	1,97	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A1101,A0101,B2705,B1501,C0303,C0202	A03,A01,B27,B62,UNK,UNK	0
MT578443	31 a 50	2	0	0,98	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A6801,B3701,B5101,C1402,C0602	A01,A03,B44,B07,UNK,UNK	0
MT610848	31 a 50	4	1	15,74	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0801,B3701,C0602,C0701	A03,A01,B08,B44,UNK,UNK	0
NP594656	61 a 70	8	0	17,71	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A2601,B3801,B5201,C1203,C1202	A03,A01,B27,B62,UNK,UNK	0

NY608269	31 a 50	7	0	0,98	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B4403,B4901,C1601,C0701	A24,A02,B44,UNK,UNK,UNK	0
OE704083	>71	8	0	0	PD-1/PDL-1	Câncer Hepatobiliar	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B3902,B0801,C0702,C0701	A01,A02,B27,B08,UNK,UNK	0
ON459466	31 a 50	22	0	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer Hepatobiliar	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B5701,B1801,C0602,C0202	A02,A02,B58,B44,UNK,UNK	1
PL375255	50 a 60	4	0	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B0702,B5701,C0602,C0702	A01,A24,B07,B58,UNK,UNK	0
QF486379	61 a 70	3	1	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B2705,B3501,C1601,C0202	A24,A02,B27,B07,UNK,UNK	0
QO131046	50 a 60	0	0	64,93	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B4901,C0701,C0701	A01,A02,B08,UNK,UNK,UNK	1
QZ214610	31 a 50	6	1	19,68	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0301,A2301,B3701,B4403,C0401,C0602	A03,A24,B44,B44,UNK,UNK	0
RS498156	50 a 60	7	0	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3101,A0201,B1301,B5102,C1502,C0801	A03,A02,UNK,B07,UNK,UNK	0
TY648092	31 a 50	0	0	8,85	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A2601,B1801,B4403,C1601,C1203	A03,A01,B44,B44,UNK,UNK	0
UW635468	31 a 50	0	1	8,85	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0201,A0205,B4001,B5001,C0304,C0602	A02,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
VT365111	31 a 50	13	0	0,98	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A0201,A6802,B1402,B4402,C0802,C0501	A02,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
WB570014	50 a 60	6	0	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A3002,A3201,B4101,B1801,C0501,C1701	A01,A01,B44,B44,UNK,UNK	0
WM142326	31 a 50	7	0	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A2403,B3801,B3501,C0401,C1203	A03,A24,B27,B07,UNK,UNK	0
XC744092	31 a 50	9	1	16,72	PD-1/PDL-1	Linfoma Não Hodgkin	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B1402,B4402,C0501,C0802	A03,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
YA003885	31 a 50	15	1	5,9	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0301,A2601,B2705,B4403,C0401,C0202	A03,A01,B27,B44,UNK,UNK	0
ZH374437	61 a 70	11	0	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0301,A2403,B3508,B5101,C0102,C0401	A03,A24,B07,B07,UNK,UNK	0
AJ588466	61 a 70	11	0	1,97	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B0801,B1801,C0704,C0701	A01,A24,B08,B44,UNK,UNK	0
CJ942524	>71	7	0	26,56	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A3201,A0201,B5501,B5001,C0602,C0602	A01,A02,B07,B44,UNK,UNK	1
DR880178	31 a 50	8	1	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A2301,A0201,B4403,B3501,C0401,C0401	A24,A02,B44,B07,UNK,UNK	1
EI492052	61 a 70	11	0	1,97	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0205,A6802,B1801,B5802,C0501,C0602	A02,A02,B44,B58,UNK,UNK	0
FA457711	61 a 70	6	1	0	PD-1/PDL-1	Mesotelioma	MSK-IMPACT	A0201,A2601,B1801,B4402,C1203,C0501	A02,A01,B44,B44,UNK,UNK	0
FV068094	31 a 50	7	0	4,92	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A6801,B1402,B4403,C0802,C0401	A24,A03,B27,B44,UNK,UNK	0
GY675187	50 a 60	6	0	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3001,A3303,B4201,B4403,C1701,C0706	A01A03,A03,B07,B44,UNK,UNK	0
HD432932	50 a 60	10	0	2,95	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B0702,B4402,C0501,C0702	A24,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
MR283895	50 a 60	15	0	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B4402,B5101,C1402,C0501	A24,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
NH936650	50 a 60	1	1	80,67	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A2402,A2301,B4403,B1302,C0401,C0602	A24,A24,B44,UNK,UNK,UNK	0
PS172901	50 a 60	3	1	2,95	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B4101,B4002,C0202,C1701	A03,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
QZ305528	>71	15	0	3,94	CTLA4	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A2301,A3402,B1503,B1302,C0804,C0210	A24,A03,B27,UNK,UNK,UNK	0
RM606755	50 a 60	2	0	9,84	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A3101,A0206,B5201,B3503,C1202,C0401	A03,A02,B62,B07,UNK,UNK	0
SF663454	50 a 60	5	0	4,92	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B3502,B4402,C0401,C0704	A03,A01,B07,B44,UNK,UNK	0
SL376792	31 a 50	0	0	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B4001,B4402,C0304,C0501	A03,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
TP431425	61 a 70	2	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B1801,C0701,C0701	A01,A02,B08,B44,UNK,UNK	1
TU246190	>71	2	1	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0205,A2402,B3701,B5001,C0602,C0602	A02,A24,B44,B44,UNK,UNK	1
WL781475	50 a 60	9	0	12,79	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B5501,B4901,C0102,C0701	A24,A02,B07,UNK,UNK,UNK	0
WM370639	61 a 70	7	0	32,47	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A2301,B0702,B5601,C0102,C0702	A01,A24,B07,B07,UNK,UNK	0
WQ553952	61 a 70	16	0	0,98	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0702,B2705,C0202,C0702	A01,A02,B07,B27,UNK,UNK	0

XH115119	31 a 50	5	0	25,58	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A3301,A2601,B1402,B3901,C0802,C1203	A03,A01,B27,B27,UNK,UNK	0
YO621057	31 a 50	6	0	0,98	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A2301,B4403,B4901,C1601,C0701	A03,A24,B44,UNK,UNK,UNK	0
AN056765	31 a 50	11	0	209,55	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A2902,A0201,B4403,B4501,C1601,C1601	A01A24,A02,B44,B44,UNK,UNK	1
AO895857	31 a 50	3	0	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A3001,A0201,B4402,B1302,C0602,C0501	A01A03,A02,B44,UNK,UNK,UNK	0
BA321062	50 a 60	9	0	0,98	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A3101,B3502,B1801,C0401,C0701	A01,A03,B07,B44,UNK,UNK	0
BD574032	31 a 50	13	0	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A2601,B0801,B1302,C0701,C0701	A01,A01,B08,UNK,UNK,UNK	1
BZ275325	50 a 60	7	0	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B0702,B1401,C0802,C0702	A02,A02,B07,B27,UNK,UNK	1
CR081968	61 a 70	0	0	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B3701,B0801,C0602,C0701	A01,A01,B44,B08,UNK,UNK	1
EX155661	31 a 50	10	0	8,85	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B5101,B3501,C0102,C0401	A03,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
GP968505	31 a 50	4	1	1,97	CTLA4	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B1402,B3501,C0401,C0802	A03,A02,B27,B07,UNK,UNK	0
IP840936	< 30	13	0	16,72	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2301,A6802,B1801,B3501,C0401,C0701	A24,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
NE560956	61 a 70	0	0	4,92	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B1402,B1801,C1203,C0802	A01,A01,B27,B44,UNK,UNK	1
NF005757	>71	5	1	1,97	CTLA4	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0801,B1501,C0704,C0701	A03,A01,B08,B62,UNK,UNK	0
OL416633	50 a 60	0	0	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A6601,B1402,B1302,C0802,C0602	A03,A03,B27,UNK,UNK,UNK	0
OP518972	>71	3	0	6,89	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A3101,B2705,B3502,C0102,C0401	A24,A03,B27,B07,UNK,UNK	0
OR099414	31 a 50	2	0	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B3501,B5101,C0401,C0202	A03,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
OS252841	50 a 60	10	1	6,89	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A3004,A2301,B4403,B5801,C0706,C0706	A01,A24,B44,B58,UNK,UNK	1
OW781235	31 a 50	15	0	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0702,B0801,C0701,C0702	A03,A01,B07,B08,UNK,UNK	0
PN231718	>71	7	0	2,95	PD-1/PDL-1	NA	MSK-IMPACT	A3001,A0207,B4601,B1302,C0102,C0602	A01A03,A02,B62,UNK,UNK,UNK	0
SZ972064	50 a 60	2	0	11,81	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A3101,B0702,B0702,C0702,C0702	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	1
TH038973	61 a 70	1	1	4,92	PD-1/PDL-1	Tumor Neuroendócrino Gastrointestinal	MSK-IMPACT	A0101,A2601,B4002,B5101,C1502,C0202	A01,A01,B44,B07,UNK,UNK	0
VK243562	>71	14	0	11,81	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A3201,A0201,B2705,B3901,C1203,C0202	A01,A02,B27,B27,UNK,UNK	0
XM411141	31 a 50	4	0	17,71	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2601,A2501,B1801,B1801,C1203,C1203	A01,A01,B44,B44,UNK,UNK	1
XQ918599	61 a 70	3	0	6,89	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A2402,B3906,B3502,C0401,C0702	A24,A24,B27,B07,UNK,UNK	1
XS919703	61 a 70	2	1	0	PD-1/PDL-1	Mesotelioma	MSK-IMPACT	A2402,A3401,B1502,B1501,C0801,C0702	A24,UNK,B62,B62,UNK,UNK	0
XT149820	50 a 60	12	0	8,85	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B1402,B5701,C0802,C0602	A01,A01,B27,B58,UNK,UNK	1
XV738523	61 a 70	1	0	0	PD-1/PDL-1	Linfoma de Hodgkin	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0702,B3701,C0602,C0702	A03,A01,B07,B44,UNK,UNK	0
YI008527	31 a 50	22	0	66,9	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A0101,A2608,B0702,B1801,C0701,C0702	A01,A01,B07,B44,UNK,UNK	0
YM026555	31 a 50	2	1	17,71	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2901,A0201,B0702,B1517,C0701,C0702	A01A24,A02,B07,B58,UNK,UNK	0
YQ511961	31 a 50	2	1	13,77	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A6801,A6601,B2702,B1801,C0202,C1203	A03,A03,B27,B44,UNK,UNK	0
ZY339428	50 a 60	32	0	7,87	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A2901,B0705,B4001,C1505,C0702	A03,A01A24,B07,B44,UNK,UNK	0
EN312634	31 a 50	12	0	40,34	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A3201,A0201,B4402,B5801,C0501,C0706	A01,A02,B44,B58,UNK,UNK	0
FN198586	61 a 70	14	1	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A3201,A0201,B0702,B1501,C0303,C0702	A01,A02,B07,B62,UNK,UNK	0
HH259934	50 a 60	0	0	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B4402,C0704,C0701	A01,A02,B08,B44,UNK,UNK	0
IC506084	31 a 50	10	0	3,94	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B1402,B4101,C1701,C0802	A03,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
LB442555	50 a 60	1	0	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer Anal	MSK-IMPACT	A1101,A3301,B1402,B3701,C0602,C0802	A03,A03,B27,B44,UNK,UNK	0

LF922776	50 a 60	5	0	2,95	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A3101,B1501,B4402,C0102,C0501	A02,A03,B62,B44,UNK,UNK	0
LI730809	31 a 50	5	1	11,81	Combo	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A6801,B0801,B4402,C0704,C0701	A01,A03,B08,B44,UNK,UNK	0
MA289096	>71	4	1	9,84	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B5001,B3501,C0401,C0602	A02,A02,B44,B07,UNK,UNK	1
ME718412	< 30	10	0	35,42	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B1401,B4402,C0802,C0501	A02,A02,B27,B44,UNK,UNK	1
MN756477	>71	6	0	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A6601,A0205,B4403,B4102,C1601,C1701	A03,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
NY665367	31 a 50	14	0	24,59	Combo	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B0801,B4403,C1601,C0701	A01,A24,B08,B44,UNK,UNK	0
OP481847	61 a 70	6	0	3,94	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A2402,A2902,B1501,B3501,C0303,C0303	A24,A01A24,B62,B07,UNK,UNK	1
TQ390536	< 30	10	0	61,98	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A2402,A6801,B4901,B3508,C0401,C0701	A24,A03,UNK,B07,UNK,UNK	0
UG182832	31 a 50	6	0	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A3101,A2601,B3801,B1302,C1203,C0602	A03,A01,B27,UNK,UNK,UNK	0
UU047700	>71	1	1	15,74	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B4001,B4402,C0304,C0501	A03,A01,B44,B44,UNK,UNK	0
UW067254	>71	9	1	3,94	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0101,A0205,B4403,B5001,C0602,C0706	A01,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
VF477197	31 a 50	16	0	8,85	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A0206,B4801,B3502,C0401,C0803	A01,A02,B27,B07,UNK,UNK	0
VL999909	50 a 60	1	1	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B0801,B2703,C0202,C0701	A01,A01,B08,B27,UNK,UNK	1
VP308482	31 a 50	2	1	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A3201,B2705,B5701,C0102,C0602	A01,A01,B27,B58,UNK,UNK	0
WF233416	61 a 70	16	0	1,97	Combo	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0201,A3402,B0801,B5701,C0602,C0701	A02,A03,B08,B58,UNK,UNK	0
XB162513	31 a 50	4	1	9,84	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2601,A2601,B2705,B3801,C0102,C1203	A01,A01,B27,B27,UNK,UNK	1
XK727574	31 a 50	5	0	47,22	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B4402,C0501,C0701	A01,A02,B08,B44,UNK,UNK	0
XW686398	50 a 60	3	0	59,03	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A0202,B4101,B3501,C0401,C1701	A03,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
ZL119793	50 a 60	11	0	12,79	Combo	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0101,A6601,B3801,B5201,C1203,C1202	A01,A03,B27,B62,UNK,UNK	0
ZV563438	31 a 50	5	1	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer Pancreático	MSK-IMPACT	A6802,A0201,B3906,B1402,C0802,C0702	A02,A02,B27,B27,UNK,UNK	0
BJ473490	31 a 50	4	1	13,77	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0301,B0702,B3801,C1203,C0702	A03,A03,B07,B27,UNK,UNK	1
BY950416	50 a 60	0	1	23,61	CTLA4	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B0801,B3508,C0401,C0718	A01,A01,B08,B07,UNK,UNK	1
DW018325	31 a 50	18	0	17,71	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B0702,B5101,C1402,C0702	A02,A02,B07,B07,UNK,UNK	1
DW879977	< 30	0	0	0	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B0702,B4402,C0501,C0702	A02,A02,B07,B44,UNK,UNK	1
EH539523	50 a 60	3	0	0	PD-1/PDL-1	Sarcoma de Tecido Mole	MSK-IMPACT	A2901,A3303,B4403,B2705,C1502,C0706	A01A24,A03,B44,B27,UNK,UNK	0
FW831458	31 a 50	2	0	18,69	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A6901,B4402,B3801,C0501,C1203	A03,A02,B44,B27,UNK,UNK	0
HA119880	61 a 70	7	1	5,9	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B2702,B1801,C0202,C1203	A03,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
NG419064	50 a 60	5	0	11,81	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B3502,B3508,C0401,C0602	A01,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
NP589780	61 a 70	12	0	14,76	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A3301,B1402,B1402,C0802,C0802	A03,A03,B27,B27,UNK,UNK	1
OD510699	31 a 50	4	0	9,84	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B0801,B3502,C0401,C0701	A01,A01,B08,B07,UNK,UNK	1
PG803905	50 a 60	28	1	2,95	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A2902,B0702,B1402,C0802,C0702	A01,A01A24,B07,B27,UNK,UNK	0
PS791389	31 a 50	6	0	4,92	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B1402,B4402,C0501,C0802	A03,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
PT990489	50 a 60	13	0	34,43	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3301,A3301,B1402,B1402,C0802,C0802	A03,A03,B27,B27,UNK,UNK	1
QT113700	50 a 60	23	1	1,97	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A2301,B0801,B4403,C0401,C0701	A01,A24,B08,B44,UNK,UNK	0
QZ186262	31 a 50	39	0	92,48	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A2301,B0702,B4901,C0702,C0701	A03,A24,B07,UNK,UNK,UNK	0
ST162140	50 a 60	6	0	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0702,B0801,C0701,C0702	A03,A01,B07,B08,UNK,UNK	0

TI731664	50 a 60	11	0	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B4402,B5101,C0102,C0501	A03,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
VB077802	61 a 70	42	0	3,94	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0702,B1801,C0702,C0701	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
VS997541	50 a 60	15	0	4,92	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A0206,B4801,B0801,C0803,C0718	A01,A02,B27,B08,UNK,UNK	0
WJ196194	50 a 60	7	0	2,95	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A1101,A6802,B1402,B5101,C0802,C0501	A03,A02,B27,B07,UNK,UNK	0
WX378273	50 a 60	18	0	17,71	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A2301,A3201,B4402,B4901,C0501,C0701	A24,A01,B44,UNK,UNK,UNK	0
XK162854	31 a 50	0	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A2902,B0702,B4403,C1601,C0702	A03,A01A24,B07,B44,UNK,UNK	0
XY160168	31 a 50	12	0	21,64	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3201,A6801,B2702,B4403,C0202,C0401	A01,A03,B27,B44,UNK,UNK	0
AJ891505	31 a 50	6	1	11,81	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0801,B1801,C0501,C0701	A03,A01,B08,B44,UNK,UNK	0
AK052983	61 a 70	4	0	6,89	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A3201,A0205,B5001,B3508,C0304,C0602	A01,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
BY277443	61 a 70	13	0	0,98	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A1101,A0203,B5201,B1301,C0304,C1202	A03,A02,B62,UNK,UNK,UNK	0
CU714354	50 a 60	20	0	1,97	Combo	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A1101,A3303,B4403,B5601,C0102,C0706	A03,A03,B44,B07,UNK,UNK	0
DC957706	31 a 50	1	1	1,97	Combo	Sarcoma de Tecido Mole	MSK-IMPACT	A0201,A3101,B3901,B3508,C0401,C0702	A02,A03,B27,B07,UNK,UNK	0
DR074297	61 a 70	10	0	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B5201,B3501,C1202,C0401	A01,A02,B62,B07,UNK,UNK	0
FG902387	31 a 50	12	1	5,9	PD-1/PDL-1	Carcinoma Ampular	MSK-IMPACT	A0201,A2601,B3701,B1801,C0602,C0701	A02,A01,B44,B44,UNK,UNK	0
HE548457	31 a 50	2	0	7,87	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A2301,A2601,B3801,B4901,C1203,C0701	A24,A01,B27,UNK,UNK,UNK	0
IE505811	31 a 50	0	0	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A2601,B5701,B1801,C1203,C0602	A01,A01,B58,B44,UNK,UNK	0
KD996653	61 a 70	11	0	15,74	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2402,A6801,B1801,B5101,C1502,C0701	A24,A03,B44,B07,UNK,UNK	0
LU243185	31 a 50	1	0	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A0201,B4402,B3501,C0401,C0501	A03,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
LW347198	61 a 70	10	1	2,95	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A3002,A2402,B1503,B4002,C0304,C0401	A01,A24,B27,B44,UNK,UNK	0
MG883401	50 a 60	20	0	12,79	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A6801,A3301,B1402,B4402,C0802,C0704	A03,A03,B27,B44,UNK,UNK	0
MQ099328	31 a 50	0	0	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A2902,A0201,B4403,B1801,C1601,C0701	A01A24,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
NR864503	>71	16	0	7,87	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A2902,A2601,B4403,B4402,C1601,C0501	A01A24,A01,B44,B44,UNK,UNK	0
OL048054	50 a 60	4	1	2,95	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A2301,B1402,B1510,C0304,C0802	A03,A24,B27,B27,UNK,UNK	0
OO343430	50 a 60	0	0	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A3201,A0201,B3701,B1501,C0401,C0602	A01,A02,B44,B62,UNK,UNK	0
PX423160	50 a 60	1	1	19,68	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A3001,A0101,B2705,B2705,C0202,C0602	A01A03,A01,B27,B27,UNK,UNK	1
RM264272	50 a 60	10	1	6,89	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B4403,B3503,C0401,C0401	A01,A02,B44,B07,UNK,UNK	1
SK499637	61 a 70	12	0	3,94	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B5701,B5701,C0602,C0602	A01,A01,B58,B58,UNK,UNK	1
SN378137	31 a 50	0	1	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A2601,B0702,B6701,C1203,C0702	A03,A01,B07,B07,UNK,UNK	0
SQ358496	31 a 50	7	1	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A6801,A0205,B0702,B1509,C0702,C0704	A03,A02,B07,B27,UNK,UNK	0
TE370578	50 a 60	10	0	65,91	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0801,B3501,C0401,C0701	A03,A01,B08,B07,UNK,UNK	0
TO340081	31 a 50	3	0	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B4402,B4402,C0501,C0704	A03,A02,B44,B44,UNK,UNK	1
TO569127	>71	5	0	2,95	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A2601,A0201,B0702,B3501,C0303,C0702	A01,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
UB931860	31 a 50	2	1	0,98	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B0702,B1501,C0303,C0702	A24,A02,B07,B62,UNK,UNK	0
VR847789	61 a 70	13	0	22,63	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0201,A3303,B4006,B5801,C0304,C0303	A02,A03,B44,B58,UNK,UNK	0
VX079278	61 a 70	6	1	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2402,A0207,B4601,B1302,C0102,C0602	A24,A02,B62,UNK,UNK,UNK	0
WG606901	50 a 60	6	0	25,58	PD-1/PDL-1	Câncer de Pele; Não Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A2601,B0702,B3501,C0401,C0702	A02,A01,B07,B07,UNK,UNK	0

XE626384	50 a 60	11	0	11,81	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A2601,B0801,B0702,C0701,C0702	A01,A01,B08,B07,UNK,UNK	0
YR566743	31 a 50	0	1	3,94	Combo	Câncer Pancreático	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B1402,B1402,C0802,C0802	A03,A24,B27,B27,UNK,UNK	1
ZF792273	31 a 50	0	0	9,84	PD-1/PDL-1	Câncer Pancreático	MSK-IMPACT	A2403,A0205,B5001,B3501,C0401,C0602	A24,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
AA919263	>71	3	0	0,98	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A3001,A2402,B3503,B1516,C1601,C1203	A01A03,A24,B07,B58,UNK,UNK	0
BB148083	61 a 70	2	0	1,97	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0801,B4402,C0501,C0701	A03,A01,B08,B44,UNK,UNK	0
EI574944	31 a 50	3	1	0	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A3201,A0201,B3801,B5101,C1402,C1203	A01,A02,B27,B07,UNK,UNK	0
FM634739	50 a 60	17	0	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A2301,A0201,B4001,B4901,C0304,C0701	A24,A02,B44,UNK,UNK,UNK	0
GH655330	50 a 60	28	1	1,97	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A3301,B4201,B7801,C1701,C1601	A02,A03,B07,B07,UNK,UNK	0
JM757194	61 a 70	3	1	11,81	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2403,A0201,B1801,B5301,C0401,C1203	A24,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
JN174072	31 a 50	12	0	35,42	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A3002,A2601,B2705,B1801,C0102,C0501	A01,A01,B27,B44,UNK,UNK	0
JR658183	50 a 60	1	1	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B4402,C0501,C0701	A01,A02,B08,B44,UNK,UNK	0
JS285396	31 a 50	15	0	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B3501,C0401,C0701	A01,A02,B08,B07,UNK,UNK	0
KI034546	50 a 60	0	0	48,21	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B4403,B5101,C0102,C0501	A24,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
KI279575	>71	17	0	44,27	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B0702,B1801,C1203,C0702	A03,A24,B07,B44,UNK,UNK	0
LZ739624	50 a 60	12	1	1,97	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B5701,B3502,C0401,C0602	A01,A24,B58,B07,UNK,UNK	0
MG245949	50 a 60	6	0	10,82	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A3001,A0201,B1801,B1302,C0602,C0701	A01A03,A02,B44,UNK,UNK,UNK	0
MY236910	31 a 50	4	1	7,87	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A6802,B0801,B1402,C0802,C0701	A01,A02,B08,B27,UNK,UNK	0
NP095956	31 a 50	5	0	31,48	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B0801,B5701,C0602,C0701	A01,A01,B08,B58,UNK,UNK	1
OR826293	31 a 50	1	0	9,84	Combo	Câncer de Pulmão de Células Pequenas	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B0702,B3508,C0401,C0702	A03,A24,B07,B07,UNK,UNK	0
OT894166	61 a 70	9	1	4,92	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A1101,A1101,B1301,B5101,C0304,C1402	A03,A03,UNK,B07,UNK,UNK	1
SF898078	31 a 50	37	0	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0301,A2601,B0702,B3701,C0602,C0702	A03,A01,B07,B44,UNK,UNK	0
TS228316	31 a 50	39	0	48,21	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B0801,B5701,C0602,C0701	A01,A24,B08,B58,UNK,UNK	0
TX032049	31 a 50	14	0	1,97	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A1101,A3201,B5201,B5201,C1202,C1202	A03,A01,B62,B62,UNK,UNK	1
UN859698	50 a 60	0	0	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3303,A0201,B0702,B1801,C1203,C0702	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
VV775396	>71	5	0	0	PD-1/PDL-1	Sarcoma de Tecido Mole	MSK-IMPACT	A1101,A3101,B5201,B5101,C1502,C1202	A03,A03,B62,B07,UNK,UNK	0
YH915303	31 a 50	5	0	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer da Tireoide	MSK-IMPACT	A2902,A6801,B1402,B2702,C0802,C0202	A01A24,A03,B27,B27,UNK,UNK	0
ZZ383896	50 a 60	7	0	10,82	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A3001,A3201,B3801,B1302,C0602,C1203	A01A03,A01,B27,UNK,UNK,UNK	0
AI289139	61 a 70	29	1	2,95	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A3001,A3101,B2705,B1501,C0102,C0303	A01A03,A03,B27,B62,UNK,UNK	0
AZ436323	50 a 60	17	0	3,94	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A2601,A3301,B0702,B1402,C0802,C0702	A01,A03,B07,B27,UNK,UNK	0
CM374720	50 a 60	8	0	4,92	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0801,B4001,C0304,C0701	A03,A02,B08,B44,UNK,UNK	0
CT849835	61 a 70	11	1	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0201,A0206,B2705,B1302,C0303,C0602	A02,A02,B27,UNK,UNK,UNK	0
EN879707	31 a 50	7	0	10,82	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B2705,B5101,C0102,C0202	A01,A24,B27,B07,UNK,UNK	0
EZ883373	31 a 50	29	0	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2602,A0207,B1501,B1501,C0303,C0303	A01,A02,B62,B62,UNK,UNK	1
FQ072342	31 a 50	2	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B4001,B5701,C0304,C0602	A01,A02,B44,B58,UNK,UNK	0
HP035557	50 a 60	14	0	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0301,A3303,B0702,B4901,C0701,C0702	A03,A03,B07,UNK,UNK,UNK	0
IG343955	>71	0	0	0,98	Combo	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A3303,B3701,B5101,C1602,C0602	A01,A03,B44,B07,UNK,UNK	0

KB328348	61 a 70	4	0	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0205,A3303,B0702,B1516,C1402,C0702	A02,A03,B07,B58,UNK,UNK	0
KK881118	50 a 60	5	0	2,95	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0101,A6802,B1402,B5801,C0802,C0706	A01,A02,B27,B58,UNK,UNK	0
MI360504	50 a 60	9	0	6,89	PD-1/PDL-1	Linfoma Não Hodgkin	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B3503,B3503,C0401,C0401	A02,A02,B07,B07,UNK,UNK	1
MJ017310	50 a 60	2	0	3,94	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A2402,A2601,B4101,B1801,C1701,C1203	A24,A01,B44,B44,UNK,UNK	0
ND912084	31 a 50	7	0	0,98	PD-1/PDL-1	Câncer de Pele; Não Melanoma	MSK-IMPACT	A3001,A6801,B4001,B4001,C0304,C0304	A01A03,A03,B44,B44,UNK,UNK	1
NH243829	50 a 60	7	0	11,81	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A2601,A0201,B1402,B3801,C0802,C1203	A01,A02,B27,B27,UNK,UNK	0
OW583283	31 a 50	4	0	36,4	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A3001,A6602,B4201,B1801,C0501,C1701	A01A03,A03,B07,B44,UNK,UNK	0
QE052353	31 a 50	2	0	10,82	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A2601,B0702,B6701,C1203,C0702	A03,A01,B07,B07,UNK,UNK	0
RT206143	31 a 50	6	0	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B4402,B4402,C0501,C0704	A02,A02,B44,B44,UNK,UNK	1
SB277970	50 a 60	10	0	13,77	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A2601,B3801,B3503,C0401,C1203	A03,A01,B27,B07,UNK,UNK	0
UE671470	61 a 70	65	0	1,97	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B0702,B4402,C0501,C0702	A01,A24,B07,B44,UNK,UNK	0
VB628966	31 a 50	13	0	9,84	Combo	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A1101,A2901,B0705,B1402,C0802,C1505	A03,A01A24,B07,B27,UNK,UNK	0
VI875864	>71	1	1	4,92	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0301,A2601,B4402,B4701,C1604,C0602	A03,A01,B44,UNK,UNK,UNK	0
VS684136	50 a 60	9	1	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A1101,A2402,B4901,B5201,C1202,C0701	A03,A24,UNK,B62,UNK,UNK	0
WB258446	31 a 50	11	1	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A2301,B4403,B3502,C0401,C0401	A01,A24,B44,B07,UNK,UNK	1
WX194323	50 a 60	4	1	2,95	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A6801,A0201,B0702,B3501,C0401,C0702	A03,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
YU641238	50 a 60	3	1	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer Pancreático	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B3801,B4402,C1203,C0501	A24,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
AU586996	50 a 60	3	1	0,98	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2402,A0205,B4402,B3503,C0401,C0501	A24,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
DQ804796	31 a 50	8	0	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B0801,B3502,C0401,C0701	A01,A24,B08,B07,UNK,UNK	0
EE822574	61 a 70	13	1	2,95	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B3701,B3801,C1203,C0602	A02,A02,B44,B27,UNK,UNK	1
EJ979278	61 a 70	9	0	1,97	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B2702,B1501,C0303,C0202	A03,A24,B27,B62,UNK,UNK	0
GC769217	31 a 50	0	0	17,71	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A2902,B4403,B5601,C1601,C0701	A01,A01A24,B44,B07,UNK,UNK	0
JQ416542	>71	2	1	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer Pancreático	MSK-IMPACT	A1101,A0101,B0801,B5101,C1502,C0701	A03,A01,B08,B07,UNK,UNK	0
KA699526	31 a 50	18	0	12,79	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0302,A0201,B4402,B3502,C0501,C0401	A03,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
MA647036	31 a 50	8	0	14,76	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3001,A0301,B1402,B1302,C0802,C0602	A01A03,A03,B27,UNK,UNK,UNK	0
MX495884	50 a 60	1	1	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A1101,A6802,B4403,B5301,C0401,C0401	A03,A02,B44,B07,UNK,UNK	1
OM805229	31 a 50	9	0	15,74	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A2601,B1801,B3508,C1203,C0401	A24,A01,B44,B07,UNK,UNK	0
OQ415968	>71	16	0	65,91	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A0101,A2902,B7301,B4403,C1601,C1505	A01,A01A24,B27,B44,UNK,UNK	0
PF967643	31 a 50	2	0	12,79	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A6601,B1501,B4102,C1701,C0701	A01,A03,B62,B44,UNK,UNK	0
RT169392	31 a 50	4	0	74,77	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A2601,B3701,B3801,C1203,C0602	A01,A01,B44,B27,UNK,UNK	0
RX243136	50 a 60	13	0	11,81	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A2601,B0801,B5301,C0304,C0210	A03,A01,B08,B07,UNK,UNK	0
SG417338	50 a 60	2	1	7,87	PD-1/PDL-1	Linfoma Não Hodgkin	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B3501,B3508,C0401,C0401	A03,A24,B07,B07,UNK,UNK	1
TJ094097	31 a 50	5	0	11,81	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A2601,B3801,B3801,C1203,C1203	A24,A01,B27,B27,UNK,UNK	1
VM721100	31 a 50	7	0	20,66	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B0702,B1801,C0702,C0701	A02,A02,B07,B44,UNK,UNK	1
WV623589	61 a 70	12	0	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A2902,A6801,B1518,B4403,C1601,C0704	A01A24,A03,B27,B44,UNK,UNK	0
XC653229	31 a 50	2	1	13,77	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2301,A0201,B2705,B4901,C0102,C0701	A24,A02,B27,UNK,UNK,UNK	0

ZJ926402	61 a 70	9	0	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2902,A3301,B1402,B4403,C0802,C1601	A01A24,A03,B27,B44,UNK,UNK	0
AP548960	31 a 50	21	0	35,42	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B1501,B4402,C0303,C0501	A24,A02,B62,B44,UNK,UNK	0
BD940228	50 a 60	14	0	7,87	Combo	NA	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B0702,B3901,C0702,C0702	A24,A02,B07,B27,UNK,UNK	1
CS024658	50 a 60	1	0	3,94	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B3801,B4402,C0501,C1203	A02,A02,B27,B44,UNK,UNK	1
DK756867	61 a 70	5	0	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0801,B3503,C0401,C0701	A03,A01,B08,B07,UNK,UNK	0
EQ981337	31 a 50	4	1	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A2902,B0801,B4403,C1601,C0701	A01,A01A24,B08,B44,UNK,UNK	0
GO662209	31 a 50	0	0	10,82	Combo	Câncer de Pulmão de Células Pequenas	MSK-IMPACT	A0301,A2601,B1801,B3503,C1203,C0701	A03,A01,B44,B07,UNK,UNK	0
GU236132	50 a 60	1	1	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer Anal	MSK-IMPACT	A0301,A6802,B3701,B5301,C0401,C0602	A03,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
KA118426	31 a 50	3	0	6,89	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B1402,B4001,C0102,C0802	A24,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
MJ236116	31 a 50	22	1	5,9	CTLA4	Câncer Pancreático	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B0801,B1501,C0303,C0701	A02,A02,B08,B62,UNK,UNK	1
PC349900	31 a 50	3	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A3001,A1101,B0702,B1302,C0602,C0702	A01A03,A03,B07,UNK,UNK,UNK	0
PW868809	50 a 60	8	0	16,72	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B4403,C0401,C0701	A01,A02,B08,B44,UNK,UNK	0
QZ994733	31 a 50	16	0	0	PD-1/PDL-1	Câncer de Pele; Não Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B6701,B5501,C0102,C1203	A03,A24,B07,B07,UNK,UNK	0
SM492088	50 a 60	8	0	2,95	PD-1/PDL-1	Carcinoma Adrenocortical	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B5701,B4001,C0304,C0602	A01,A02,B58,B44,UNK,UNK	0
ST964388	31 a 50	12	1	150,52	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0702,B1501,C0304,C0702	A03,A02,B07,B62,UNK,UNK	0
TD080094	61 a 70	4	0	8,85	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B0705,B3701,C1505,C0602	A24,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
VF708164	31 a 50	11	0	8,85	Combo	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2402,A6901,B5501,B3502,C0303,C0401	A24,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
XW509252	31 a 50	0	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B4101,C1701,C0701	A01,A02,B08,B44,UNK,UNK	0
BL451101	31 a 50	3	1	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A3001,A0301,B0702,B5703,C0701,C0702	A01A03,A03,B07,B58,UNK,UNK	0
CP437800	61 a 70	2	0	0,98	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A3001,A0201,B0801,B3801,C1203,C0701	A01A03,A02,B08,B27,UNK,UNK	0
DH083727	>71	1	1	12,79	PD-1/PDL-1	Linfoma Não Hodgkin	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B5701,B5701,C0602,C0602	A01,A02,B58,B58,UNK,UNK	1
EY617944	>71	3	0	65,91	PD-1/PDL-1	NA	MSK-IMPACT	A0207,A3303,B4601,B5801,C0102,C0302	A02,A03,B62,B58,UNK,UNK	0
FO818879	>71	22	0	68,87	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A1101,A0201,B1302,B3501,C0401,C0602	A03,A02,UNK,B07,UNK,UNK	0
FT888206	61 a 70	15	0	8,85	Combo	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A1101,A6801,B1402,B3501,C0802,C0704	A03,A03,B27,B07,UNK,UNK	0
GC414305	50 a 60	10	0	5,9	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B4101,B4402,C1701,C1604	A03,A24,B44,B44,UNK,UNK	0
JL036420	50 a 60	5	1	5,9	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A3001,A0101,B0801,B5201,C1202,C0701	A01A03,A01,B08,B62,UNK,UNK	0
KJ592597	50 a 60	14	0	4,92	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B4402,C0501,C0701	A01,A02,B08,B44,UNK,UNK	0
LE083915	>71	12	1	23,61	Combo	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A2301,A2301,B4201,B1516,C1402,C1701	A24,A24,B07,B58,UNK,UNK	1
MA086950	50 a 60	0	1	4,92	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A3001,A2402,B0801,B3502,C0401,C0701	A01A03,A24,B08,B07,UNK,UNK	0
NL203214	>71	9	0	10,82	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B5701,B5101,C0102,C0602	A24,A02,B58,B07,UNK,UNK	0
RE754398	< 30	11	0	22,63	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A3101,B0801,B4701,C0602,C0701	A01,A03,B08,UNK,UNK,UNK	0
RY613181	50 a 60	12	0	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B1401,B5101,C0802,C0202	A02,A02,B27,B07,UNK,UNK	1
SD909203	31 a 50	0	1	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A6801,B0801,B3503,C0401,C0701	A01,A03,B08,B07,UNK,UNK	0
SH271275	50 a 60	7	0	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A1101,A6801,B0705,B5101,C1402,C0702	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	0
TT770421	31 a 50	0	0	10,82	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A2601,A0205,B0801,B5001,C0602,C0702	A01,A02,B08,B44,UNK,UNK	0
TU904333	61 a 70	6	1	5,9	PD-1/PDL-1	Linfoma Não Hodgkin	MSK-IMPACT	A0101,A3301,B1402,B5701,C0802,C0602	A01,A03,B27,B58,UNK,UNK	0

UP272365	31 a 50	6	1	16,72	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B0801,B3502,C0401,C0701	A01,A01,B08,B07,UNK,UNK	1
WS993881	61 a 70	2	1	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2402,A2601,B3801,B1801,C1203,C1203	A24,A01,B27,B44,UNK,UNK	1
XK412876	61 a 70	11	0	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A2902,B4403,B4402,C1601,C0501	A01,A01A24,B44,B44,UNK,UNK	0
YT686462	50 a 60	23	0	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2901,A0201,B4002,B5108,C0202,C1602	A01A24,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
YX193539	< 30	19	0	38,37	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A0205,B3801,B5201,C1202,C1203	A24,A02,B27,B62,UNK,UNK	0
ZF254339	50 a 60	2	0	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer Anal	MSK-IMPACT	A2402,A3303,B4402,B3503,C0501,C1203	A24,A03,B44,B07,UNK,UNK	0
AN801016	50 a 60	26	1	4,92	Combo	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B1801,B1801,C0701,C0701	A02,A02,B44,B44,UNK,UNK	1
AP783434	31 a 50	6	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A0301,A0302,B0702,B5101,C1502,C0702	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	0
BE099274	31 a 50	1	1	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer Pancreático	MSK-IMPACT	A3301,A3301,B1402,B1402,C0802,C0802	A03,A03,B27,B27,UNK,UNK	1
CR195193	50 a 60	2	1	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A3001,A2601,B1801,B1302,C1203,C0602	A01A03,A01,B44,UNK,UNK,UNK	0
GM551205	50 a 60	6	0	7,87	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0301,A2902,B1510,B1302,C0304,C0602	A03,A01A24,B27,UNK,UNK,UNK	0
HO216759	61 a 70	26	0	1,97	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B4403,B3503,C1203,C1601	A24,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
IO169657	50 a 60	3	1	5,9	PD-1/PDL-1	NA	MSK-IMPACT	A2301,A0201,B1503,B4403,C0210,C0706	A24,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
MD570774	50 a 60	8	1	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2301,A0201,B1401,B4403,C0401,C0802	A24,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
PJ729478	31 a 50	8	0	43,29	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A6802,A0205,B5001,B5301,C0401,C0602	A02,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
XP870786	61 a 70	13	0	2,95	Combo	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A6801,B3701,B4001,C0304,C0602	A01,A03,B44,B44,UNK,UNK	0
YL892257	31 a 50	27	0	33,45	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A6801,A0201,B4001,B4701,C0304,C0602	A03,A02,B44,UNK,UNK,UNK	0
ZH585728	31 a 50	12	1	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A2601,B5101,B1302,C1402,C0602	A03,A01,B07,UNK,UNK,UNK	0
ZW725633	31 a 50	3	1	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3002,A3201,B1501,B1801,C0303,C0501	A01,A01,B62,B44,UNK,UNK	0
BN163408	31 a 50	2	1	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer Pancreático	MSK-IMPACT	A1101,A1101,B4403,B5201,C1202,C1601	A03,A03,B44,B62,UNK,UNK	1
BV652107	31 a 50	4	0	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B2705,C0202,C0701	A01,A02,B08,B27,UNK,UNK	0
EP826129	31 a 50	0	1	12,79	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A3002,A3301,B1402,B3901,C0802,C1203	A01,A03,B27,B27,UNK,UNK	0
HG877982	31 a 50	16	0	2,95	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A0203,B5502,B5601,C0102,C1203	A24,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
HI763616	61 a 70	0	1	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0301,A1101,B0702,B3502,C0401,C0702	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	0
IN074031	50 a 60	3	1	0,98	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2403,A6801,B3801,B4901,C1203,C0701	A24,A03,B27,UNK,UNK,UNK	0
IV487195	61 a 70	9	0	0	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A3201,B5501,B4402,C0303,C0501	A02,A01,B07,B44,UNK,UNK	0
IY406522	50 a 60	12	0	0,98	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2301,A6601,B4102,B4901,C1701,C0701	A24,A03,B44,UNK,UNK,UNK	0
JP389116	31 a 50	42	0	5,9	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A2301,B0702,B5201,C0401,C1202	A01,A24,B07,B62,UNK,UNK	0
KJ238343	50 a 60	10	0	8,85	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2301,A0201,B4101,B5101,C1701,C1601	A24,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
MB990307	50 a 60	0	0	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A2902,A0201,B0702,B4403,C0702,C1601	A01A24,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
MI013541	61 a 70	18	0	8,85	Combo	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B0702,B3901,C1203,C0702	A02,A02,B07,B27,UNK,UNK	1
QO539853	50 a 60	11	1	12,79	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B4101,B5101,C1502,C1701	A01,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
RI645610	31 a 50	18	0	15,74	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B4001,C0304,C0701	A01,A02,B08,B44,UNK,UNK	0
TF132355	31 a 50	3	1	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A1101,A3101,B3901,B4501,C1203,C0602	A03,A03,B27,B44,UNK,UNK	0
WF098442	31 a 50	1	1	3,94	PD-1/PDL-1	Mesotelioma	MSK-IMPACT	A3002,A0201,B0702,B1801,C0501,C0702	A01,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
WW621794	31 a 50	12	0	5,9	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A6802,A0201,B4403,B1801,C0501,C0401	A02,A02,B44,B44,UNK,UNK	0

CA664206	31 a 50	0	1	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A6801,A0201,B4402,B5701,C0602,C0704	A03,A02,B44,B58,UNK,UNK	0
DB719328	31 a 50	0	0	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B1510,C0304,C0701	A01,A02,B08,B27,UNK,UNK	0
DT109230	31 a 50	0	1	10,82	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A3301,B2705,B1402,C0202,C0802	A03,A03,B27,B27,UNK,UNK	0
FV129697	31 a 50	9	0	19,68	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3002,A0205,B3801,B1801,C0501,C1203	A01,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
GL764741	31 a 50	4	1	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0702,B0702,C0702,C0702	A03,A02,B07,B07,UNK,UNK	1
HR150352	50 a 60	13	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A2902,B1402,B4403,C0802,C1601	A03,A01A24,B27,B44,UNK,UNK	0
IY582475	61 a 70	1	1	0	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0201,A3101,B5601,B5001,C0102,C0602	A02,A03,B07,B44,UNK,UNK	0
LR544436	31 a 50	5	0	13,77	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A3001,A1101,B5201,B3501,C0401,C1202	A01A03,A03,B62,B07,UNK,UNK	0
LZ556947	61 a 70	4	0	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B3502,B5701,C0602,C0602	A01,A02,B07,B58,UNK,UNK	1
NI555118	61 a 70	1	1	25,58	PD-1/PDL-1	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B1801,B5701,C0602,C0701	A03,A02,B44,B58,UNK,UNK	0
NO558430	50 a 60	2	1	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Células Pequenas	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B4402,B4001,C0304,C1604	A01,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
PO599962	>71	1	1	11,81	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0202,A0201,B3508,B1801,C1601,C0401	A02,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
QQ122966	31 a 50	2	1	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A1101,B3501,B4901,C0401,C0701	A01,A03,B07,UNK,UNK,UNK	0
RA448371	31 a 50	7	1	24,59	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B1507,B4402,C0303,C0501	A02,A02,B62,B44,UNK,UNK	1
UR039273	31 a 50	14	0	6,89	Combo	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A1101,A0101,B4402,B0801,C0501,C0701	A03,A01,B44,B08,UNK,UNK	0
UU457916	< 30	24	1	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3201,A0201,B3501,B5801,C0401,C0706	A01,A02,B07,B58,UNK,UNK	0
VO447635	50 a 60	1	1	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A6802,B3502,B1801,C0501,C0401	A01,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
YI669458	31 a 50	9	0	5,9	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A2402,A2601,B3801,B3502,C0401,C1203	A24,A01,B27,B07,UNK,UNK	0
ZX303297	61 a 70	25	0	1,97	Combo	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B5101,B4501,C1502,C0602	A02,A02,B07,B44,UNK,UNK	1
AF406418	61 a 70	11	0	3,94	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A2403,A0201,B0705,B3501,C1505,C0401	A24,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
AH216825	61 a 70	19	0	2,95	Combo	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A1101,A0205,B5001,B3508,C0401,C0602	A03,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
CB980147	50 a 60	3	1	5,9	CTLA4	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A1101,A2407,B3802,B3802,C0702,C0702	A03,UNK,UNK,UNK,UNK,UNK	1
DP857913	31 a 50	8	0	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A3401,A0201,B1502,B3505,C0401,C0801	UNK,A02,B62,B07,UNK,UNK	0
FF987914	>71	6	1	3,94	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0201,A2601,B3906,B3901,C1203,C1203	A02,A01,B27,B27,UNK,UNK	1
GZ870894	>71	11	0	9,84	PD-1/PDL-1	Linfoma Não Hodgkin	MSK-IMPACT	A1101,A3303,B0705,B5801,C0302,C0702	A03,A03,B07,B58,UNK,UNK	0
IB207672	61 a 70	15	0	8,85	PD-1/PDL-1	Linfoma Não Hodgkin	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0704,B3502,C0401,C0702	A01,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
IK144116	>71	0	0	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer Pancreático	MSK-IMPACT	A0301,A3001,B0702,B4201,C1701,C0702	A03,A01A03,B07,B07,UNK,UNK	0
IL112662	31 a 50	0	1	0	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A3201,B5201,B5101,C0102,C1202	A03,A01,B62,B07,UNK,UNK	0
KN168588	>71	6	0	3,94	PD-1/PDL-1	Tumor Embrionário	MSK-IMPACT	A0201,A0205,B4101,B4002,C0202,C0701	A02,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
LD646751	>71	35	0	4,92	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A3201,A0201,B1801,B5101,C1402,C0701	A01,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
LJ213345	61 a 70	17	0	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0301,A2601,B4001,B4403,C1403,C0304	A03,A01,B44,B44,UNK,UNK	0
LJ413431	50 a 60	12	0	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A0207,B6701,B5604,C0102,C0702	A03,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
LQ937165	>71	9	0	47,22	Combo	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A0101,A3101,B4101,B4001,C0304,C1701	A01,A03,B44,B44,UNK,UNK	0
LZ664850	50 a 60	1	1	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A3001,A2301,B4403,B1302,C0401,C0602	A01A03,A24,B44,UNK,UNK,UNK	0
OZ912616	61 a 70	1	0	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0207,A0207,B4601,B4601,C0102,C0102	A02,A02,B62,B62,UNK,UNK	1
PG408469	61 a 70	6	1	11,81	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A3101,B4402,B3801,C1604,C1203	A24,A03,B44,B27,UNK,UNK	0

PS726558	31 a 50	3	0	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A2301,A0201,B1801,B4901,C0701,C0701	A24,A02,B44,UNK,UNK,UNK	1
RB741231	31 a 50	18	0	9,84	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A6801,A2901,B1518,B5001,C0602,C0704	A03,A01A24,B27,B44,UNK,UNK	0
RD469703	>71	5	1	51,16	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0702,B5801,C0702,C0706	A01,A02,B07,B58,UNK,UNK	0
RV981815	< 30	11	1	24,59	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B5801,C0718,C0706	A01,A02,B08,B58,UNK,UNK	0
RX295147	31 a 50	2	0	4,92	CTLA4	Câncer de Próstata	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B1501,B3501,C0303,C0702	A03,A02,B62,B07,UNK,UNK	0
TW555037	31 a 50	7	1	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A2901,A6801,B4101,B4402,C1701,C0704	A01A24,A03,B44,B44,UNK,UNK	0
VR974691	50 a 60	3	0	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A2402,A2402,B1801,B1801,C0701,C0701	A24,A24,B44,B44,UNK,UNK	1
VT439023	31 a 50	7	0	37,38	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A2601,B0801,B3801,C1203,C0701	A01,A01,B08,B27,UNK,UNK	0
YH901261	61 a 70	5	1	4,92	Combo	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A3002,A1101,B4403,B5301,C0401,C0706	A01,A03,B44,B07,UNK,UNK	0
ZK802313	31 a 50	3	1	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A2402,A2902,B1801,B5801,C1203,C0706	A24,A01A24,B44,B58,UNK,UNK	0
ZO158210	50 a 60	16	0	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0205,A0206,B1501,B5801,C0303,C0706	A02,A02,B62,B58,UNK,UNK	0
BF080539	31 a 50	15	0	19,68	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A6601,A6901,B5501,B3502,C0303,C0401	A03,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
DG100147	31 a 50	6	0	23,61	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3002,A2601,B4403,B5301,C1601,C0401	A01,A01,B44,B07,UNK,UNK	0
DR570890	31 a 50	11	0	1,97	PD-1/PDL-1	Linfoma Não Hodgkin	MSK-IMPACT	A3101,A3303,B0702,B6701,C1203,C0702	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	0
EO910001	50 a 60	5	0	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2902,A0201,B4403,B4003,C0304,C1601	A01A24,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
EQ924504	>71	0	1	8,85	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0101,A6801,B3701,B4001,C0304,C0602	A01,A03,B44,B44,UNK,UNK	0
EY863064	61 a 70	1	1	1,97	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A3201,B0702,B4002,C0202,C0702	A03,A01,B07,B44,UNK,UNK	0
FC067855	50 a 60	6	1	2,95	Combo	Câncer Pancreático	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B1501,B3501,C0102,C0401	A02,A02,B62,B07,UNK,UNK	1
GR143555	31 a 50	7	1	13,77	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3002,A2402,B3502,B1801,C0401,C0501	A01,A24,B07,B44,UNK,UNK	0
JD809822	50 a 60	0	1	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3001,A3001,B1801,B1801,C0210,C0210	A01A03,A01A03,B44,B44,UNK,UNK	1
JI866544	31 a 50	0	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A2301,A3303,B5301,B5301,C0401,C0602	A24,A03,B07,B07,UNK,UNK	1
KM672291	61 a 70	32	0	8,85	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B3801,B3503,C0401,C1203	A02,A02,B27,B07,UNK,UNK	1
MP430689	31 a 50	5	0	20,66	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B4701,B5201,C1202,C0602	A01,A01,UNK,B62,UNK,UNK	1
NE455314	31 a 50	9	1	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A0301,A0301,B0702,B0702,C0702,C0702	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	1
NG601396	>71	10	1	1,97	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A2601,B0702,B2702,C0202,C0702	A24,A01,B07,B27,UNK,UNK	0
NN070436	61 a 70	12	1	4,92	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A1101,A0206,B4601,B4001,C0102,C0304	A03,A02,B62,B44,UNK,UNK	0
NV234451	>71	0	1	6,89	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A2601,B2705,B4402,C0102,C0501	A02,A01,B27,B44,UNK,UNK	0
OD563707	31 a 50	2	1	0	PD-1/PDL-1	Mesotelioma	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0702,B5101,C1502,C0702	A03,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
PQ019402	31 a 50	2	0	0,98	PD-1/PDL-1	Câncer Hepatobiliar	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B1402,B5701,C0802,C0602	A03,A01,B27,B58,UNK,UNK	0
QJ432676	50 a 60	15	0	2,95	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A1101,A2402,B5501,B3502,C0303,C0401	A03,A24,B07,B07,UNK,UNK	0
TE746331	>71	18	0	8,85	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A2402,A2601,B1402,B5201,C0802,C1202	A24,A01,B27,B62,UNK,UNK	0
YT556349	31 a 50	22	0	3,94	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A0101,B3801,B5701,C1203,C0602	A03,A01,B27,B58,UNK,UNK	0
BF956201	31 a 50	13	0	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A2601,B1801,B4501,C1601,C1203	A02,A01,B44,B44,UNK,UNK	0
BO691217	31 a 50	13	0	9,84	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A3101,B0801,B1801,C0701,C0701	A02,A03,B08,B44,UNK,UNK	1
BW588321	50 a 60	11	0	4,92	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A2301,A2601,B3801,B4901,C1203,C0701	A24,A01,B27,UNK,UNK,UNK	0
CM345531	31 a 50	9	0	0	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A3303,B4403,B3501,C0401,C0401	A02,A03,B44,B07,UNK,UNK	1

CZ908459	31 a 50	11	0	3,94	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A2601,A6801,B3801,B1302,C0602,C1203	A01,A03,B27,UNK,UNK,UNK	0
DH345617	>71	12	1	3,94	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B4402,B5101,C0102,C0501	A02,A02,B44,B07,UNK,UNK	1
DP953249	61 a 70	5	0	23,61	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2301,A3101,B4403,B3508,C0401,C0401	A24,A03,B44,B07,UNK,UNK	1
EJ708176	>71	3	1	0,98	CTLA4	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B2705,B3503,C0102,C1203	A03,A02,B27,B07,UNK,UNK	0
ER096137	31 a 50	3	1	9,84	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A0302,A0201,B5201,B1302,C0602,C1202	A03,A02,B62,UNK,UNK,UNK	0
HD143613	31 a 50	3	1	11,81	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0702,B3503,C0401,C0702	A03,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
HV906622	>71	0	1	33,45	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A3201,B1801,B3502,C0401,C0701	A01,A01,B44,B07,UNK,UNK	0
IE795484	31 a 50	3	0	37,38	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0801,B2705,C0202,C0701	A03,A01,B08,B27,UNK,UNK	0
IJ433188	50 a 60	11	0	1,97	PD-1/PDL-1	Sarcoma de Tecido Mole	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B5501,B1501,C0304,C0303	A02,A02,B07,B62,UNK,UNK	1
IM301482	50 a 60	6	0	5,9	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A3002,A0201,B4402,B3501,C0501,C0401	A01,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
IM308572	61 a 70	1	1	9,84	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A3101,B3508,B5101,C0202,C0401	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	0
IY740960	31 a 50	15	0	2,95	Combo	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2402,A6801,B2705,B1801,C1502,C0701	A24,A03,B27,B44,UNK,UNK	0
LJ501075	61 a 70	11	0	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A6801,A0201,B1402,B4402,C0501,C0802	A03,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
QA401796	31 a 50	15	0	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B0702,B4405,C0202,C0702	A02,A02,B07,B44,UNK,UNK	1
SE569393	31 a 50	2	0	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A2301,B1402,B4901,C0802,C0701	A03,A24,B27,UNK,UNK,UNK	0
TX408749	50 a 60	8	1	8,85	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A2601,B1501,B4001,C0304,C0303	A03,A01,B62,B44,UNK,UNK	0
UR037737	61 a 70	0	1	9,84	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A3101,B0801,B5101,C0701,C0701	A03,A03,B08,B07,UNK,UNK	1
VU634626	31 a 50	10	0	1,97	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B0801,B0801,C0701,C0701	A01,A01,B08,B08,UNK,UNK	1
WF523568	31 a 50	20	0	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A2601,A2601,B3801,B5101,C1502,C1203	A01,A01,B27,B07,UNK,UNK	1
XU469861	>71	17	0	0,98	PD-1/PDL-1	Câncer Ósseo	MSK-IMPACT	A6601,A0201,B4102,B4402,C1701,C0704	A03,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
BR857502	31 a 50	12	1	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A2402,B4002,B3801,C0304,C1203	A03,A24,B44,B27,UNK,UNK	0
DE430582	31 a 50	5	1	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A3001,A3001,B5001,B4501,C1601,C0701	A01A03,A01A03,B44,B44,UNK,UNK	1
DK753827	50 a 60	15	0	2,95	Combo	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A1101,A2601,B2705,B1402,C0102,C0802	A03,A01,B27,B27,UNK,UNK	0
EB388647	< 30	4	1	36,4	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A6801,B0801,B3701,C0602,C0701	A01,A03,B08,B44,UNK,UNK	0
EU139890	>71	4	0	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3101,A3101,B1508,B1508,C0102,C0102	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	1
HG213091	31 a 50	2	0	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Células Pequenas	MSK-IMPACT	A6601,A0201,B3502,B4402,C0401,C1502	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
HH230546	61 a 70	4	0	203,64	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A3001,A2402,B4002,B3501,C0303,C0304	A01A03,A24,B44,B07,UNK,UNK	0
JF991036	31 a 50	1	0	50,17	Combo	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B4402,B4402,C0501,C1604	A24,A02,B44,B44,UNK,UNK	1
KF580579	31 a 50	3	0	5,9	CTLA4	Câncer Pancreático	MSK-IMPACT	A6801,A6802,B1402,B2702,C0802,C0202	A03,A02,B27,B27,UNK,UNK	0
KO267493	61 a 70	7	0	14,76	CTLA4	Sarcoma de Tecido Mole	MSK-IMPACT	A2601,A2601,B3801,B3801,C1203,C1203	A01,A01,B27,B27,UNK,UNK	1
MB313563	50 a 60	0	0	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A3004,A2301,B4901,B4901,C0701,C0701	A01,A24,UNK,UNK,UNK,UNK	1
PY916704	>71	0	0	7,87	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A2301,A0201,B1402,B4402,C0802,C0501	A24,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
QM120917	31 a 50	2	1	0	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A1101,A2402,B4402,B1801,C1604,C0701	A03,A24,B44,B44,UNK,UNK	0
QP194424	< 30	5	1	62,96	PD-1/PDL-1	Câncer de Pele; Não Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B0702,B4402,C0501,C0702	A02,A02,B07,B44,UNK,UNK	1
RD412780	31 a 50	11	0	5,9	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A3201,A3303,B2705,B1801,C1203,C1502	A01,A03,B27,B44,UNK,UNK	0
RN967996	>71	15	0	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A1101,A2402,B3906,B4006,C1502,C0702	A03,A24,B27,B44,UNK,UNK	0

TX586079	61 a 70	22	0	29,51	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A2301,A6802,B1510,B4901,C0304,C0701	A24,A02,B27,UNK,UNK,UNK	0
UD586728	31 a 50	0	0	18,69	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2301,A0201,B3901,B4102,C1203,C1701	A24,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
UW666903	50 a 60	18	1	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B5501,B5501,C0102,C0701	A03,A02,B07,B07,UNK,UNK	1
VE077996	61 a 70	0	0	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A0207,B0705,B4601,C0102,C1505	A03,A02,B07,B62,UNK,UNK	0
VO581533	31 a 50	0	0	33,45	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3004,A0102,B8101,B4403,C0804,C0706	A01,UNK,B07,B44,UNK,UNK	0
XA334516	50 a 60	23	0	1,97	Combo	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2601,A3301,B1402,B3801,C0802,C1203	A01,A03,B27,B27,UNK,UNK	0
XF280080	>71	3	1	0	PD-1/PDL-1	Carcinoma Adrenocortical	MSK-IMPACT	A0301,A2601,B4403,B5101,C0303,C1601	A03,A01,B44,B07,UNK,UNK	0
YI633805	31 a 50	8	0	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Pele; Não Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A3303,B4901,B3502,C0401,C0701	A24,A03,UNK,B07,UNK,UNK	0
YR519762	31 a 50	16	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A3201,B0801,B2703,C0202,C0701	A01,A01,B08,B27,UNK,UNK	0
ZK526534	31 a 50	13	0	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A1101,A3201,B0702,B1801,C0501,C0702	A03,A01,B07,B44,UNK,UNK	0
DK273036	>71	8	0	2,95	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A6801,A0201,B3901,B5101,C1504,C0702	A03,A02,B27,B07,UNK,UNK	0
DM301970	>71	2	0	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A0301,A1101,B0702,B3503,C0401,C0702	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	0
GC996651	31 a 50	5	1	8,85	Combo	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B0702,B5101,C1502,C0702	A01,A24,B07,B07,UNK,UNK	0
IT581561	31 a 50	3	0	6,89	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0702,B4402,C0501,C0702	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
IV185293	31 a 50	6	0	2,95	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A2902,B1517,B1402,C0802,C0701	A24,A01A24,B58,B27,UNK,UNK	0
LJ345209	31 a 50	2	1	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A3201,A3201,B4002,B4402,C0501,C0202	A01,A01,B44,B44,UNK,UNK	1
LQ921060	31 a 50	0	1	16,72	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A2601,B0801,B1517,C0701,C0718	A01,A01,B08,B58,UNK,UNK	0
NE921221	31 a 50	4	0	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2402,A2402,B1801,B5101,C1402,C1203	A24,A24,B44,B07,UNK,UNK	1
PS842981	31 a 50	9	1	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0101,A0205,B5001,B1801,C0602,C0602	A01,A02,B44,B44,UNK,UNK	1
RA926807	61 a 70	6	0	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A2601,B0702,B5201,C1202,C0702	A03,A01,B07,B62,UNK,UNK	0
WC205663	31 a 50	2	0	3,94	Combo	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B2705,B4001,C0304,C0202	A24,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
WL137245	61 a 70	47	0	11,81	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B4402,B4001,C0304,C0701	A02,A02,B44,B44,UNK,UNK	1
WM306951	50 a 60	32	1	0	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2402,A3201,B3501,B3501,C0102,C0401	A24,A01,B07,B07,UNK,UNK	1
WP072873	61 a 70	6	0	15,74	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A2601,B0702,B3501,C0401,C0702	A03,A01,B07,B07,UNK,UNK	0
YK675744	50 a 60	4	0	14,76	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0301,A1101,B0702,B0702,C0702,C0702	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	1
YU626285	50 a 60	8	0	19,68	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A0201,B5501,B1801,C0303,C0701	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
ZK342685	31 a 50	7	1	8,85	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B3906,B3501,C0401,C0702	A24,A02,B27,B07,UNK,UNK	0
DS616046	50 a 60	20	0	0	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B1501,B4001,C0303,C0304	A24,A02,B62,B44,UNK,UNK	0
FI164601	50 a 60	15	0	49,19	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A1102,B2704,B4402,C1202,C0501	A03,A03,B27,B44,UNK,UNK	0
GG613373	31 a 50	7	1	0	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A1101,A2301,B3503,B4901,C1203,C0718	A03,A24,B07,UNK,UNK,UNK	0
GK892986	>71	16	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer Ósseo	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B1502,C0801,C0702	A01,A02,B08,B62,UNK,UNK	0
HA469182	31 a 50	25	0	46,24	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0206,B0702,B3501,C0303,C0702	A03,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
KU939300	61 a 70	10	0	21,64	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A3001,A3002,B1302,B3501,C0602,C0401	A01A03,A01,UNK,B07,UNK,UNK	0
LM168179	50 a 60	1	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2902,A3301,B1402,B4403,C0802,C1601	A01A24,A03,B27,B44,UNK,UNK	0
OD052630	>71	32	1	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A0201,B0702,B0702,C0702,C0702	A03,A02,B07,B07,UNK,UNK	1
OE955832	50 a 60	9	1	10,82	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3001,A3001,B1510,B1801,C0304,C0202	A01A03,A01A03,B27,B44,UNK,UNK	1

OP247065	31 a 50	14	0	68,87	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A2402,A2402,B0702,B3503,C0401,C0702	A24,A24,B07,B07,UNK,UNK	1
OZ621986	50 a 60	12	0	1,97	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A3002,B2705,B1801,C0102,C0501	A03,A01,B27,B44,UNK,UNK	0
RW388101	50 a 60	2	1	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B4402,B4002,C0501,C0202	A02,A02,B44,B44,UNK,UNK	1
SD891023	< 30	17	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A3101,B3801,B3503,C0401,C1203	A01,A03,B27,B07,UNK,UNK	0
WU141380	61 a 70	3	0	6,89	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B0801,B1501,C0303,C0701	A02,A02,B08,B62,UNK,UNK	1
WY430099	50 a 60	3	0	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A2601,B1801,B3502,C1203,C0401	A01,A01,B44,B07,UNK,UNK	0
XI023833	31 a 50	2	0	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2402,A2402,B3502,B3501,C0401,C0401	A24,A24,B07,B07,UNK,UNK	1
XK805958	61 a 70	5	1	10,82	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A2301,B1501,B1801,C0303,C0501	A03,A24,B62,B44,UNK,UNK	0
YR534379	>71	2	0	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A1101,A6801,B1801,B5201,C1601,C0701	A03,A03,B44,B62,UNK,UNK	0
AY728758	>71	20	0	9,84	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A3201,B4405,B5101,C0102,C0202	A03,A01,B44,B07,UNK,UNK	0
CH836399	50 a 60	12	0	3,94	CTLA4	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A2301,A0201,B4403,B4501,C0401,C1601	A24,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
DF482553	31 a 50	1	0	11,81	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B0801,B0801,C0701,C0701	A01,A01,B08,B08,UNK,UNK	1
DS424270	31 a 50	1	1	9,84	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A6601,B3801,B4102,C1203,C1701	A03,A03,B27,B44,UNK,UNK	0
GZ954783	61 a 70	17	0	19,68	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A7401,A7401,B0702,B1503,C0210,C0702	A03,A03,B07,B27,UNK,UNK	1
JC504331	>71	7	0	4,92	CTLA4	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B4402,C0704,C0701	A01,A02,B08,B44,UNK,UNK	0
JD755987	50 a 60	5	0	4,92	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B0801,B1302,C0602,C0701	A01,A01,B08,UNK,UNK,UNK	1
KI514356	50 a 60	0	0	5,9	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A3001,A2902,B3701,B1302,C0602,C0602	A01A03,A01A24,B44,UNK,UNK,UNK	1
KL738755	50 a 60	14	0	14,76	CTLA4	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A3601,A0201,B3501,B5301,C1601,C0401	A01,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
KN186707	31 a 50	2	0	3,94	CTLA4	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B0702,B5101,C1502,C0702	A02,A02,B07,B07,UNK,UNK	1
MT269010	50 a 60	3	1	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A1101,B1801,B5201,C1202,C0701	A03,A03,B44,B62,UNK,UNK	0
NJ492568	50 a 60	33	0	4,92	Combo	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B5501,B3701,C0303,C0602	A24,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
NL685509	61 a 70	8	1	1,97	Combo	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B4403,B4402,C0401,C0704	A03,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
OW338232	50 a 60	3	0	17,71	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0301,A3101,B3801,B3801,C1203,C1203	A03,A03,B27,B27,UNK,UNK	1
PM135012	31 a 50	13	1	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0301,A0301,B0702,B0702,C0702,C0702	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	1
PS208416	50 a 60	6	0	4,92	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0301,A1101,B0702,B1501,C0304,C0304	A03,A03,B07,B62,UNK,UNK	1
PY486092	31 a 50	3	1	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A0201,B0801,B5701,C0602,C0701	A03,A02,B08,B58,UNK,UNK	0
QD664127	>71	58	0	11,81	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B4403,B4402,C1601,C0501	A01,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
RI100586	50 a 60	1	0	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A1101,A2902,B5501,B4403,C0303,C1601	A03,A01A24,B07,B44,UNK,UNK	0
RW567050	31 a 50	11	0	102,31	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A6901,B0705,B5501,C1505,C0303	A02,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
SQ789755	31 a 50	0	1	0,98	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B3501,B5801,C0401,C0706	A03,A02,B07,B58,UNK,UNK	0
UD810304	50 a 60	2	0	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A0101,B2705,B3503,C0202,C0401	A03,A01,B27,B07,UNK,UNK	0
UP639709	50 a 60	4	0	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B4402,B5101,C0501,C0202	A02,A02,B44,B07,UNK,UNK	1
WG937133	31 a 50	4	0	13,77	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A2601,A0201,B0801,B1501,C0304,C0701	A01,A02,B08,B62,UNK,UNK	0
WZ633302	31 a 50	1	1	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B1501,B5701,C0303,C0602	A24,A02,B62,B58,UNK,UNK	0
YG749643	50 a 60	29	0	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A1101,A3101,B4101,B3503,C0401,C1701	A03,A03,B44,B07,UNK,UNK	0
YQ266016	61 a 70	14	0	5,9	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0201,A2601,B1401,B1801,C0802,C1203	A02,A01,B27,B44,UNK,UNK	0

YQ653157	61 a 70	2	0	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A0203,B1518,B1801,C0704,C0702	A03,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
ZO253625	31 a 50	22	1	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B5101,B5101,C1402,C0202	A01,A02,B07,B07,UNK,UNK	1
ZQ021549	50 a 60	51	0	19,68	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A2601,B0702,B5101,C1402,C0702	A03,A01,B07,B07,UNK,UNK	0
CE919172	31 a 50	10	0	8,85	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B5801,B5101,C0202,C0706	A03,A24,B58,B07,UNK,UNK	0
DD869488	61 a 70	5	1	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B0702,B1517,C0701,C0702	A01,A24,B07,B58,UNK,UNK	0
DN709186	50 a 60	13	0	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B4403,B4901,C1601,C0701	A02,A02,B44,UNK,UNK,UNK	1
EB405485	31 a 50	1	1	5,9	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B3901,B1517,C1203,C0701	A01,A02,B27,B58,UNK,UNK	0
HA424390	61 a 70	48	1	13,77	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A6601,B0702,B4201,C1701,C0702	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	0
HU860149	50 a 60	1	0	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B4403,B5201,C0302,C1601	A01,A02,B44,B62,UNK,UNK	0
HY288210	31 a 50	1	1	8,85	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B2705,B4402,C0202,C0704	A02,A02,B27,B44,UNK,UNK	1
IJ267060	31 a 50	7	0	4,92	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B5701,B3501,C0401,C0602	A03,A01,B58,B07,UNK,UNK	0
IJ938694	50 a 60	6	0	1,97	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A3002,A0201,B1801,B5201,C0501,C1202	A01,A02,B44,B62,UNK,UNK	0
IU057564	31 a 50	31	0	3,94	Combo	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0702,B4405,C0202,C0702	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
KE694138	>71	13	0	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A1101,A0201,B5401,B4001,C0304,C1502	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
LR648308	31 a 50	38	0	2,95	Combo	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2601,A6802,B4201,B3801,C1701,C1203	A01,A02,B07,B27,UNK,UNK	0
NN760931	61 a 70	1	1	5,9	Combo	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B1402,B4001,C0304,C0802	A24,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
NV186145	61 a 70	1	0	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B1501,B3503,C0303,C0401	A01,A24,B62,B07,UNK,UNK	0
NW458476	< 30	8	0	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0302,B0801,B5601,C0102,C0701	A03,A03,B08,B07,UNK,UNK	0
SQ342450	50 a 60	6	0	27,55	PD-1/PDL-1	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A2301,A0201,B4402,B1801,C0501,C0501	A24,A02,B44,B44,UNK,UNK	1
SY001440	< 30	3	1	7,87	PD-1/PDL-1	Linfoma Não Hodgkin	MSK-IMPACT	A0302,A3303,B4402,B5801,C1604,C0302	A03,A03,B44,B58,UNK,UNK	0
WC509975	31 a 50	2	1	4,92	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A2601,B1517,B3801,C1203,C0701	A01,A01,B58,B27,UNK,UNK	0
XB540163	31 a 50	10	0	2,95	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A3201,A0201,B4402,B3501,C0501,C0401	A01,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
ZK699203	61 a 70	14	0	2,95	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0702,B1801,C0702,C0701	A01,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
BU258265	50 a 60	9	1	14,76	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A2601,B3801,B5701,C1203,C1203	A01,A01,B27,B58,UNK,UNK	1
CS636630	61 a 70	10	0	45,25	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A2601,B3801,B1801,C1203,C1203	A02,A01,B27,B44,UNK,UNK	1
CY423132	31 a 50	7	0	0,98	PD-1/PDL-1	Sarcoma de Tecido Mole	MSK-IMPACT	A2403,A0206,B1525,B1525,C0403,C0702	A24,A02,B62,B62,UNK,UNK	1
FM860744	50 a 60	9	0	69,85	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A3101,B6701,B5601,C0102,C0702	A02,A03,B07,B07,UNK,UNK	0
IS891001	>71	0	0	0	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A0201,A2601,B4102,B1801,C1203,C1701	A02,A01,B44,B44,UNK,UNK	0
JM263371	31 a 50	2	1	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A3001,A3201,B1302,B1501,C0303,C0602	A01A03,A01,UNK,B62,UNK,UNK	0
KM601311	61 a 70	11	0	50,17	PD-1/PDL-1	Câncer Pancreático	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0801,B5101,C1502,C0701	A03,A01,B08,B07,UNK,UNK	0
MM286349	< 30	1	1	8,85	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A6802,B1402,B3701,C0802,C0602	A01,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
OD704763	31 a 50	0	0	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer Esofagogástrico	MSK-IMPACT	A3303,A0205,B4403,B5201,C1202,C0706	A03,A02,B44,B62,UNK,UNK	0
OU070759	61 a 70	0	1	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer da Tireoide	MSK-IMPACT	A2301,A6601,B1503,B1503,C0210,C0210	A24,A03,B27,B27,UNK,UNK	1
QP957710	>71	0	0	0	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0201,A2601,B3801,B3501,C0401,C1203	A02,A01,B27,B07,UNK,UNK	0
RL045521	61 a 70	11	0	2,95	PD-1/PDL-1	Sarcoma de Tecido Mole	MSK-IMPACT	A0302,A2601,B0801,B3801,C1203,C0701	A03,A01,B08,B27,UNK,UNK	0
UX818012	50 a 60	22	0	2,95	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B5101,B5201,C1502,C1202	A03,A01,B07,B62,UNK,UNK	0

WH153171	>71	3	0	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2601,A0205,B3801,B5001,C1203,C0602	A01,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
XD202884	50 a 60	8	0	1,97	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B0702,B4402,C0501,C0702	A24,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
XJ239469	31 a 50	5	1	11,81	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A6901,B1402,B5501,C0102,C0802	A03,A02,B27,B07,UNK,UNK	0
XP592070	61 a 70	0	0	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer de Sítio Primário Desconhecido	MSK-IMPACT	A1101,A2402,B0702,B3501,C0401,C0702	A03,A24,B07,B07,UNK,UNK	0
CI009821	31 a 50	46	0	0,98	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2402,A3303,B3801,B1801,C1203,C1203	A24,A03,B27,B44,UNK,UNK	1
CW956274	50 a 60	15	0	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A3201,A6801,B2705,B1517,C0102,C0701	A01,A03,B27,B58,UNK,UNK	0
FL718778	31 a 50	10	0	51,16	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A3101,B5701,B4001,C0304,C0602	A01,A03,B58,B44,UNK,UNK	0
HJ341308	61 a 70	2	0	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A0301,A1101,B0801,B4901,C0701,C0701	A03,A03,B08,UNK,UNK,UNK	1
IL793595	50 a 60	2	0	8,85	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2301,A2301,B4901,B4901,C0701,C0701	A24,A24,UNK,UNK,UNK,UNK	1
IO180287	>71	6	1	0,98	CTLA4	Câncer de Mama	MSK-IMPACT	A1101,A0207,B4601,B3802,C0102,C0702	A03,A02,B62,UNK,UNK,UNK	0
IQ553381	>71	8	0	2,95	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A2902,A0201,B0801,B4501,C0602,C0701	A01A24,A02,B08,B44,UNK,UNK	0
IT690202	31 a 50	24	0	25,58	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B2705,B3501,C0102,C0401	A02,A02,B27,B07,UNK,UNK	1
JD896803	31 a 50	4	0	8,85	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A0301,A6802,B1516,B1402,C0802,C1601	A03,A02,B58,B27,UNK,UNK	0
JN789460	>71	5	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B4001,B4001,C0304,C0304	A02,A02,B44,B44,UNK,UNK	1
ME751004	61 a 70	8	0	0,98	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A2402,B4801,B3802,C0801,C0702	A03,A24,B27,UNK,UNK,UNK	0
RS929970	50 a 60	0	1	13,77	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B1402,B4901,C0802,C0701	A03,A24,B27,UNK,UNK,UNK	0
YQ690189	31 a 50	1	1	56,08	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B0702,B5101,C1602,C0702	A03,A24,B07,B07,UNK,UNK	0
ZM495295	50 a 60	21	0	49,19	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B0801,B2705,C0102,C0701	A01,A02,B08,B27,UNK,UNK	0
AJ060934	31 a 50	6	0	1,97	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B4402,B3501,C0303,C0501	A02,A02,B44,B07,UNK,UNK	1
DF384822	50 a 60	2	0	1,97	PD-1/PDL-1	Carcinoma Adrenocortical	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0801,B3501,C0401,C0701	A03,A01,B08,B07,UNK,UNK	0
EG383799	50 a 60	3	1	17,71	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0301,A6601,B0702,B4102,C1701,C0702	A03,A03,B07,B44,UNK,UNK	0
GF170625	31 a 50	0	0	11,81	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A0101,B4403,B3501,C0401,C0401	A03,A01,B44,B07,UNK,UNK	1
GQ117672	61 a 70	19	0	1,97	CTLA4	Câncer de Próstata	MSK-IMPACT	A0301,A3402,B4001,B4901,C0304,C0701	A03,A03,B44,UNK,UNK,UNK	0
HM704600	50 a 60	5	0	2,95	Combo	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A1101,A2402,B3502,B5201,C0401,C1202	A03,A24,B07,B62,UNK,UNK	0
LB607333	31 a 50	1	1	9,84	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A3301,B4403,B1501,C0202,C0202	A03,A03,B44,B62,UNK,UNK	1
NM969273	61 a 70	4	1	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B4402,B1801,C0701,C0704	A02,A02,B44,B44,UNK,UNK	1
OR743518	50 a 60	1	1	153,47	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A0301,A0301,B3501,B1801,C1203,C0401	A03,A03,B07,B44,UNK,UNK	1
QK745450	61 a 70	0	1	0	PD-1/PDL-1	Câncer de Próstata	MSK-IMPACT	A3303,A3101,B1402,B4001,C0304,C0802	A03,A03,B27,B44,UNK,UNK	0
QP994107	50 a 60	7	0	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B2705,B5601,C0102,C0102	A03,A24,B27,B07,UNK,UNK	1
SN968302	31 a 50	0	0	10,82	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3002,A2902,B1801,B3501,C0401,C0701	A01,A01A24,B44,B07,UNK,UNK	0
WM051316	31 a 50	0	1	16,72	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Células Pequenas	MSK-IMPACT	A1101,A3301,B1801,B3503,C0802,C1203	A03,A03,B44,B07,UNK,UNK	0
XY337478	31 a 50	1	1	8,85	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Células Pequenas	MSK-IMPACT	A2301,A0201,B0801,B5101,C1402,C0701	A24,A02,B08,B07,UNK,UNK	0
YK193564	31 a 50	46	0	1,97	CTLA4	Câncer de Próstata	MSK-IMPACT	A2402,A3101,B3502,B3502,C0401,C0401	A24,A03,B07,B07,UNK,UNK	1
CG383415	31 a 50	1	0	9,84	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A6601,A0201,B4403,B1801,C0602,C0704	A03,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
CO637650	61 a 70	0	0	6,89	PD-1/PDL-1	Câncer Anal	MSK-IMPACT	A0301,A1101,B5501,B3501,C0303,C0401	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	0
EB780441	31 a 50	3	0	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2902,A3101,B4403,B3502,C1601,C0401	A01A24,A03,B44,B07,UNK,UNK	0

ES720972	31 a 50	35	0	6,89	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2902,A0202,B4001,B4501,C0304,C0602	A01A24,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
FQ781658	>71	21	0	5,9	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A3201,B4002,B5701,C0202,C0602	A24,A01,B44,B58,UNK,UNK	0
JO533617	61 a 70	15	0	15,74	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A1101,A3303,B4402,B5801,C0302,C0501	A03,A03,B44,B58,UNK,UNK	0
KE061649	61 a 70	9	0	53,12	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A2902,B4403,B1801,C1601,C0701	A03,A01A24,B44,B44,UNK,UNK	0
LL204901	50 a 60	25	0	2,95	Combo	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2402,A6901,B5501,B5101,C0303,C1602	A24,A02,B07,B07,UNK,UNK	0
MN398266	31 a 50	3	1	12,79	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A6601,A6901,B5501,B1801,C0102,C1203	A03,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
MZ946567	31 a 50	22	0	15,74	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A2601,A0205,B3801,B5001,C1203,C0602	A01,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
NF584722	31 a 50	7	0	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B4101,B4006,C0304,C1701	A24,A02,B44,B44,UNK,UNK	0
OY229666	31 a 50	3	1	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A2402,A2601,B1801,B4402,C1604,C1203	A24,A01,B44,B44,UNK,UNK	0
PA236764	31 a 50	5	1	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A2601,B4002,B4501,C1601,C0202	A02,A01,B44,B44,UNK,UNK	0
PP274205	31 a 50	3	0	59,03	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B4402,B1501,C0303,C0501	A24,A02,B44,B62,UNK,UNK	0
RH563185	31 a 50	1	1	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3601,A3402,B5301,B5301,C0401,C0401	A01,A03,B07,B07,UNK,UNK	1
SH122153	50 a 60	0	0	10,82	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B0801,B4403,C0602,C0702	A03,A24,B08,B44,UNK,UNK	0
SP276688	31 a 50	10	1	7,87	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A2902,A0201,B1501,B3501,C0304,C0401	A01A24,A02,B62,B07,UNK,UNK	0
TA931155	50 a 60	3	0	2,95	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A2601,B1518,B2705,C0102,C0704	A02,A01,B27,B27,UNK,UNK	0
AM575114	50 a 60	7	1	43,29	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0301,B0702,B3906,C0702,C0702	A03,A03,B07,B27,UNK,UNK	1
CC355649	50 a 60	7	1	3,94	PD-1/PDL-1	Câncer Pancreático	MSK-IMPACT	A1101,A2402,B5401,B1501,C0303,C0102	A03,A24,B07,B62,UNK,UNK	0
CF773926	31 a 50	0	1	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A1101,B1517,B3801,C1203,C0701	A03,A03,B58,B27,UNK,UNK	0
IE285088	50 a 60	25	0	8,85	Combo	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A3101,B0801,B4001,C0304,C0701	A01,A03,B08,B44,UNK,UNK	0
JU006201	50 a 60	20	0	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B5501,B1501,C0303,C0303	A03,A24,B07,B62,UNK,UNK	1
NE982910	31 a 50	7	0	30,5	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0301,A0301,B0702,B0801,C0702,C0701	A03,A03,B07,B08,UNK,UNK	1
OJ264581	>71	23	1	0,98	Combo	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0302,A1101,B4101,B3503,C0401,C1701	A03,A03,B44,B07,UNK,UNK	0
ON455477	50 a 60	13	0	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A2301,B5701,B4901,C0602,C0701	A01,A24,B58,UNK,UNK,UNK	0
RT030006	61 a 70	9	1	3,94	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A1101,A2402,B1402,B5201,C0202,C1202	A03,A24,B27,B62,UNK,UNK	0
SD028427	50 a 60	0	0	12,79	Combo	Câncer de Pulmão de Células Pequenas	MSK-IMPACT	A2402,A3303,B4001,B3503,C1203,C0702	A24,A03,B44,B07,UNK,UNK	0
SY259900	50 a 60	0	1	52,14	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A0205,A3301,B5101,B5101,C1502,C1502	A02,A03,B07,B07,UNK,UNK	1
TA865919	50 a 60	3	0	2,95	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0301,A0101,B0801,B1801,C0701,C0701	A03,A01,B08,B44,UNK,UNK	1
YW286579	31 a 50	5	0	25,58	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A0301,B0702,B0702,C0702,C0702	A03,A03,B07,B07,UNK,UNK	1
ZU115700	31 a 50	11	0	66,9	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A2902,B0801,B4403,C0401,C0701	A01,A01A24,B08,B44,UNK,UNK	0
ZU944390	31 a 50	2	1	0	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0201,A3101,B0705,B3502,C1505,C0401	A02,A03,B07,B07,UNK,UNK	0
BB892688	31 a 50	28	0	55,09	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B0801,B1801,C0701,C0701	A02,A02,B08,B44,UNK,UNK	1
CN518405	61 a 70	11	1	3,94	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B4402,B5101,C0102,C0501	A03,A02,B44,B07,UNK,UNK	0
CP570210	61 a 70	19	0	24,59	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A0101,B0801,B0801,C0718,C0718	A01,A01,B08,B08,UNK,UNK	1
EA843645	>71	4	1	0,98	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0202,A0206,B2705,B3501,C1601,C0202	A02,A02,B27,B07,UNK,UNK	0
FC638791	31 a 50	25	0	1,97	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A3001,A2301,B4102,B1302,C0602,C1701	A01A03,A24,B44,UNK,UNK,UNK	0
HM265065	50 a 60	10	1	4,92	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0101,A0201,B4403,B1501,C0303,C1601	A01,A02,B44,B62,UNK,UNK	0

IO630165	31 a 50	0	1	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A1101,A0101,B5701,B5101,C0401,C0602	A03,A01,B58,B07,UNK,UNK	0
JP019086	50 a 60	12	0	4,92	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3001,A0101,B0801,B4405,C0701,C0202	A01A03,A01,B08,B44,UNK,UNK	0
KA251902	31 a 50	20	0	23,61	CTLA4	Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A0201,B5301,B5101,C0102,C0401	A02,A02,B07,B07,UNK,UNK	1
LU597217	61 a 70	2	0	11,81	Combo	Melanoma	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B3701,B3501,C0401,C0602	A03,A24,B44,B07,UNK,UNK	0
NQ168708	31 a 50	13	0	43,29	PD-1/PDL-1	Melanoma	MSK-IMPACT	A2402,A2402,B3801,B3502,C0401,C1203	A24,A24,B27,B07,UNK,UNK	1
TH671342	61 a 70	0	0	3,94	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0201,A0205,B0702,B5001,C0602,C0702	A02,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
VY563784	50 a 60	1	1	3,94	PD-1/PDL-1	Glioma	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B0702,B1517,C0701,C0702	A03,A02,B07,B58,UNK,UNK	0
XG294932	31 a 50	3	1	5,9	Combo	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B1801,B3801,C1203,C0701	A03,A02,B44,B27,UNK,UNK	0
AG183498	50 a 60	8	0	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A0301,A0201,B1501,B3501,C0304,C0401	A03,A02,B62,B07,UNK,UNK	0
CF602090	50 a 60	35	0	10,82	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3002,A3101,B1801,B3502,C0401,C0501	A01,A03,B44,B07,UNK,UNK	0
DX937247	31 a 50	7	1	4,92	Combo	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A0301,A0301,B4701,B5101,C1502,C0602	A03,A03,UNK,B07,UNK,UNK	1
EU725596	< 30	8	0	0	PD-1/PDL-1	Câncer de Pele; Não Melanoma	MSK-IMPACT	A0201,A6901,B3501,B4402,C0401,C0704	A02,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
EY684077	>71	1	0	3,94	PD-1/PDL-1	Sarcoma de Tecido Mole	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B1402,B5001,C0802,C0602	A24,A02,B27,B44,UNK,UNK	0
HR473373	31 a 50	0	1	7,87	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2402,A0201,B0702,B4001,C0304,C0702	A24,A02,B07,B44,UNK,UNK	0
KX293532	31 a 50	6	1	14,76	PD-1/PDL-1	Câncer de Bexiga	MSK-IMPACT	A2601,A0205,B5001,B4901,C0602,C0701	A01,A02,B44,UNK,UNK,UNK	0
LJ970887	31 a 50	9	0	104,28	PD-1/PDL-1	Câncer de Pele; Não Melanoma	MSK-IMPACT	A0101,A2402,B0801,B1801,C0501,C0701	A01,A24,B08,B44,UNK,UNK	0
NV509595	>71	10	0	1,97	PD-1/PDL-1	Câncer Hepatobiliar	MSK-IMPACT	A0301,A1101,B0702,B4002,C0803,C0702	A03,A03,B07,B44,UNK,UNK	0
PE010787	50 a 60	4	1	12,79	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A2402,A2402,B1508,B4601,C0102,C0102	A24,A24,B07,B62,UNK,UNK	1
QD162536	31 a 50	8	0	5,9	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A0101,A3201,B0801,B5201,C1202,C0701	A01,A01,B08,B62,UNK,UNK	0
UA949121	>71	13	1	12,79	PD-1/PDL-1	Linfoma Não Hodgkin	MSK-IMPACT	A6801,A2601,B3502,B5101,C1602,C0401	A03,A01,B07,B07,UNK,UNK	0
VV580731	61 a 70	26	0	3,94	PD-1/PDL-1	Carcinoma de Célula Renal	MSK-IMPACT	A2402,A2601,B3801,B3502,C0401,C1203	A24,A01,B27,B07,UNK,UNK	0
YO886748	50 a 60	6	1	10,82	PD-1/PDL-1	Câncer Colorretal	MSK-IMPACT	A0301,A2402,B5501,B4701,C0102,C0602	A03,A24,B07,UNK,UNK,UNK	0
ZD030437	31 a 50	20	0	13,77	PD-1/PDL-1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	MSK-IMPACT	A3002,A6802,B1402,B1503,C0210,C0802	A01,A02,B27,B27,UNK,UNK	0
ZN003309	>71	7	0	0,98	PD-1/PDL-1	Câncer de Cabeça e Pescoço	MSK-IMPACT	A2402,A6801,B3801,B5101,C0102,C1203	A24,A03,B27,B07,UNK,UNK	0

APÊNDICE 2

Alelo de HLA	ID de PDB	Resolução	Ponte	A	Posição A	B	Posição B	C	Posição C	Dep. Data	Rel. Data	Data de Rev.	Exp. Método	Título da Estrutura
B0702	5EO0	**1,70**	Sim	R	62	I	66	E	163	10/11/2015	24/02/2016	* 30/03/2016 * 20/04/2016	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de Cristal de HLA-B0702-RFL9
B0702	5EO1	1,85	Sim	R	62	I	66	E	163	10/11/2015	24/02/2016	* 30/03/2016 * 20/04/2016	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de Cristal de HLA-B0702-RL9
B0801	1AGB	2,20	Não	R	62	I	66	T	163	24/03/1997	16/06/1997	* 01/04/2003 * 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	PEPTÍDEOS GAG DE HIV-1 ANTAGONISTAINDUZEM ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS EM PEPTÍDEO GAG DE B8-HIV-1 DE HLA (MUTAÇÃO GGRKKYKL-3R)
B0801	1AGC	2,10	Não	R	62	I	66	T	163	24/03/1997	16/06/1997	* 01/04/2003 * 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	PEPTÍDEOS GAG DE HIV-1 ANTAGONISTAINDUZEM ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS EM PEPTÍDEO GAG DE B8-HIV-1 DE HLA (MUTAÇÃO GGKKKYQL-7Q)
B0801	1AGD	2,05	Não	R	62	I	66	T	163	24/03/1997	16/06/1997	* 01/04/2003 * 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	PEPTÍDEOS GAG DE HIV-1 ANTAGONISTAINDUZEM ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS EM PEPTÍDEO GAG DE B8-HIV-1 DE HLA (PEPTÍDEO GGKKKYKL-INDEX)
B0801	1AGE	2,30	Não	R	62	I	66	T	163	24/03/1997	16/06/1997	* 01/04/2003 * 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	PEPTÍDEOS GAG DE HIV-1 ANTAGONISTAINDUZEM ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS EM PEPTÍDEO GAG DE B8-HIV-1 DE HLA (MUTAÇÃO GGKKKYRL-7R)
B0801	1AGF	2,20	Não	R	62	I	66	T	163	24/03/1997	16/06/1997	* 01/04/2003 * 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	PEPTÍDEOS GAG DE HIV-1 ANTAGONISTAINDUZEM ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS EM PEPTÍDEO GAG DE B8-HIV-1 DE HLA (MUTAÇÃO GGKKRYKL-5R)
B0801	1M05	1,90	Não	R	62	I	66	T	163	11/06/2002	02/09/2003	* 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	HLA B8 em complexo com um determinante de Vírus de Epstein Barr
B0801	3X13	1,80	Não	R	62	I	66	T	163	24/10/2014	24/12/2014	* 08/04/2015	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA-B*0801.N80I
B0801	3X14	2,00	Não	R	62	I	66	T	163	25/10/2014	24/12/2014	* 08/04/2015	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA-B*0801.N80ILR82L_G83R
B0801	4QRP	2,90	Não	R	62	I	66	T	163	02/07/2014	12/11/2014	* 24/12/2014	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA B*0801 em complexo com HSKKKCDEL e DD31 TCR
B0801	4QRQ	1,70	Não	R	62	I	66	T	163	02/07/2014	12/11/2014	* 24/12/2014	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA B*0801 em complexo com HSKKKCDEL
B0801	4QRS	**1,40**	Não	R	62	I	66	T	163	02/07/2014	10/12/2014		DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA B*0801 em complexo com ELK_IYM, ELKRKMIYM
B0801	4QRT	**1,40**	Não	R	62	I	66	T	163	02/07/2014	16/07/2014		DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA B*0801 em complexo com ELN_YYM, ELNRKMIYM
B0801	4QRU	1,60	Não	R	62	I	66	T	163	02/07/2014	04/02/2015		DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA B*0801 em complexo com ELR_MYM, ELRRKMMYM
B1501	1XR8	2,30	Sim	R	62	I	66	L	163	14/10/2004	14/04/2005	* 18/03/2008 * 13/07/2011	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estruturas de cristal de HLA-B*1501 em complexo com peptídeos de UbcH6 humano e vírus de Epstein-Barr EBNA-3
B1501	1XR9	**1,79**	Sim	R	62	I	66	L	163	14/10/2004	14/04/2005	* 18/03/2008 * 13/07/2011	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estruturas de cristal de HLA-B*1501 em complexo com peptídeos de UbcH6 humano e vírus de Epstein-Barr EBNA-3
B1501	3C9N	1,87	Sim	R	62	I	66	L	163	18/02/2008	26/02/2008	* 06/05/2008 * 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de um Peptídeo Derivado de Corona Vírus de SARS Ligado à molécula de Classe I do Complexo Principal de Histocompatibilidade Humano HLA-B*1501

B1801	4JQV	1,50	Não	R	62	I	66	T	163	20/03/2013	26/06/2013	* 17/07/2013	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	HLA-B*18:01 em complexo com peptídeo derivado de BZLF1 de vírus Epstein-Barr (resíduos 173 a 180)
B1801	4XXC	**1,43**	Não	R	62	I	66	T	163	30/01/2015	08/04/2015	* 22/04/2015 * 13/05/2015	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	HLA-B*1801 em complexo com um autopeptídeo, DELEIKAY
B2705	1HSA	2,10	Sim	R	62	I	66	E	163	11/08/1992	15/10/1992	* 01/04/2003 * 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	A ESTRUTURA TRIDIMENSIONAL DE HLA-B27 À RESOLUÇÃO DE 2,1 ANGSTROMS SUGERE UM MECANISMO GERAL PARA LIGAÇÃO DE PEPTÍDEO FORTE A MHC
B2705	1JGE	2,10	Não	R	62	I	66	E	163	25/06/2001	30/10/2002	* 23/12/2002 * 12/08/2003 * 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	HLA-B*2705 ligado a nona-peptídeo m9
B2705	1OGT	1,47	Sim	R	62	I	66	E	163	13/05/2003	29/01/2004	* 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	ESTRUTURA DE CRISTAL DE HLA-B*2705 COMPLEXADO COM PEPTÍDEO RECEPTOR DO TIPO 1 DE PEPTÍDEO INTESTINAL VASOATIVO (VIPR) (RESÍDUOS 400 A 408)
B2705	1UXS	1,55	Sim	R	62	I	66	E	163	01/03/2004	09/11/2004	* 27/01/2005 * 15/02/2005 * 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	ESTRUTURA DE CRISTAL DE HLA-B*2705 COMPLEXADO COM PEPTÍDEO DE PROTEÍNA DE MEMBRANA LATENTE 2 (LMP2) DE VÍRUS EPSTEIN-BARR
B2705	1W0V	2,27	Sim	R	62	I	66	E	163	14/06/2004	07/03/2005	* 24/02/2009 * 13/07/2011	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	ESTRUTURA DE CRISTAL DE HLA-B*2705 COMPLEXADO COM O AUTOPEPTÍDEO TIS DE FATOR DE RESPOSTA A EGF 1
B2705	2A83	**1,40**	Não	R	62	I	66	E	163	07/07/2005	27/12/2005	* 21/11/2006 * 24/02/2009 * 13/07/2011	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de hla-b*2705 em complexo com o peptídeo de receptor de glucagon (gr) (resíduos 412 a 420)
B2705	2BSR	2,30	Sim	R	62	I	66	E	163	23/05/2005	24/05/2005	* 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	ESTRUTURAS DE CRISTAL E RECONHECIMENTO DE KIR3DL1 DE TRÊS PEPTÍDEO VIRAIS IMUNODOMINANTES COMPLEXADOS A HLA-B2705
B2705	2BSS	2,00	Não	R	62	I	66	E	163	23/05/2005	24/05/2005	* 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	ESTRUTURAS DE CRISTAL E RECONHECIMENTO DE KIR3DL1 DE TRÊS PEPTÍDEO VIRAIS IMUNODOMINANTES COMPLEXADOS A HLA-B2705
B2705	2BST	2,10	Não	R	62	I	66	E	163	23/05/2005	24/05/2005	* 24/02/2009 * 13/02/2013 * 27/05/2015	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal e reconhecimento de KIR3DL1 de três peptídeo virais imunodominantes complexados a HLA-B2705
B2705	3B6S	1,80	Sim	R	62	I	66	E	163	29/10/2007	22/07/2008	* 14/10/2008 * 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de hla-b*2705 Complexado com o Peptídeo Receptor do Tipo 1 do Peptídeo Intestinal Vasoativo Citrulinado (vipr) (resíduos 400 a 408)
B2705	3BP4	1,85	Sim	R	62	I	66	E	163	18/12/2007	23/12/2008	* 18/08/2009 * 27/10/2009 * 13/07/2011	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	A estrutura de cristal de alta resdução de HLA-B*2705 em complexo com um peptídeo de sequência de sinalização de catepsina A pCatA
B2705	3DTX	2,10	Sim	R	62	I	66	E	163	16/07/2008	05/05/2009	* 12/10/2011	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA-B*2705 complexado com o peptídeo receptor do tipo 1 do peptídeo intestinal vasoativo citrulinado duplo (VIPR) (resíduos 400 a 408)
B2705	3LV3	1,94	Sim	R	62	I	66	E	163	19/02/2010	24/11/2010	* 01/12/2010 * 09/02/2011 * 31/10/2012	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA-B*2705 complexado com um peptídeo derivado da subunidade alfa 1 de canal de cálcio dependente de tensão humana (resíduos 513 a 521)
B2705	4G8G	2,40	Sim	R	62	I	66	E	163	23/07/2012	20/03/2013	* 10/04/2013	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de C12C TCR-HA B2705-KK10
B2705	4G8I	1,60	Sim	R	62	I	66	E	163	23/07/2012	20/03/2013	* 10/04/2013	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA B2705-KK10-L6M
B2705	4G9D	1,60	Não	R	62	I	66	E	163	23/07/2012	20/03/2013	* 10/04/2013	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA B2705-KK10
B2705	4G9F	1,90	Sim	R	62	I	66	E	163	23/07/2012	20/03/2013	* 10/04/2013	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de C12C TCR-HLA B2705-KK10-L6M
B3501	1A1N	2,00	Não	R	62	I	66	L	163	11/12/1997	08/04/1998	* 01/04/2003 * 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	MOLÉCULA DE MHC DE CLASSE II B*3501 COMPLEXADA COM PEPTÍDEO VPLRPMTY DA PROTEÍNA NEF (75-82) DE HIV1
B3501	1A9B	3,20	Não	R	62	I	66	L	163	03/04/1998	21/10/1998	* 18/11/1998 * 01/04/2003 * 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	CONFORMAÇÃO SIMILAR A DECÂMERO DE UM NANOPEPTÍDEO LIGADO A HLA-B3501 DEVIDO AO POSICIONAMENTO NÃO PADRÃO DA TERMINAÇÃO C
B3501	1A9E	2,50	Sim	R	62	I	66	L	163	05/04/1998	21/10/1998	* 18/11/1998 * 01/04/2003 * 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	CONFORMAÇÃO SIMILAR A DECÂMERO DE UM NANOPEPTÍDEO LIGADO A HLA-B3501 DEVIDO AO POSICIONAMENTO NÃO PADRÃO DA TERMINAÇÃO C
B3501	1CG9	2,70	Sim	R	62	I	66	L	163	25/03/1999	18/11/2003	* 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	RECONHECIMENTO COMPLEXO DO DETERMINANTE BW6 SUPERTÍPICO EM MOLÉCULAS HLA-B E C PELO ANTICORPO MONOCLONAL SFR8-B6

B3501	**1XH3**	**1,48**	Não	R	62	I	66	L	163	17/09/2004	23/11/2004	* 24/02/2009 * 13/07/2011	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Restrições Conformacionais e Flexibilidade de Peptídeos 14-Méricos em Complexo com HLA-B*3501
B3501	**1ZHK**	1,60	Sim	R	62	I	66	L	163	26/04/2005	17/05/2005	* 28/06/2005 * 24/02/2009 * 16/04/2014	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA-B*3501 que apresenta antígeno de com 13-mer LPEPLPQGQLTAY
B3501	**1ZSD**	1,70	Não	R	62	I	66	L	163	24/05/2005	07/06/2005	* 27/09/2005 * 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA-B*3501 que apresenta uma antígeno de EBV com 11-Mer EPLPQGQLTAY
B3501	**2AXG**	2,00	Sim	R	62	I	66	L	163	05/09/2005	29/11/2005	* 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	A Imunogenicidade de um Epítopo de Células T Citotóxicas Viral é controlada por sua conformação ligada a MHC
B3501	**2GIK**	1,75	Não	R	62	I	66	L	163	22/03/2006	25/10/2006	* 22/11/2006 * 20/12/2006 * 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	COMPREENSÃO SOBRE REATIVIDADE CRUZADA EM ALORRECONHECIMENTO HUMANO: A ESTRUTURA DE HLA-B35011 QUE APRESENTA UM EPÍTOPO DERIVADO DO CITOCROMO P450.
B3501	**2FYY**	1,50	Não	R	62	I	66	L	163	08/02/2006	26/12/2006	* 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	O papel de genes de receptor alfa de células T no direcionamento de restrição de MHC humana
B3501	**2FZ3**	1,90	Não	R	62	I	66	L	163	09/02/2006	26/12/2006	* 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	O papel de genes de receptor alfa de células T no direcionamento de restrição de MHC humana
B3501	**2H6P**	1,90	Não	R	62	I	66	L	163	31/05/2006	19/09/2006	* 03/06/2008 * 13/07/2011	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA-B*3501 que apresenta o peptídeo derivado de citocromo humano P450, KPIVVLHGY
B3501	**2NX5**	2,70	Não	R	62	I	66	L	163	16/11/2006	27/02/2007	* 24/02/2009 * 28/04/2010	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de ELS4 TCR ligado a HLA-B*3501 que apresenta peptídeo de EBV EPLPQGQLTAY em 1,7A
B3501	**3LKN**	2,00	Sim	R	62	I	66	L	163	27/01/2010	07/07/2010	* 28/07/2010	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA B*3501 em complexo com epitopo de influenza NP418 da cepa 1918
B3501	**3LKO**	1,80	Não	R	62	I	66	L	163	27/01/2010	07/07/2010	* 28/07/2010	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA B*3501 em complexo com epitopo de influenza NP418 da cepa 1934
B3501	**3LKP**	1,80	Não	R	62	I	66	L	163	27/01/2010	07/07/2010	* 28/07/2010	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA B*3501 em complexo com epitopo de influenza NP418 da cepa 1972
B3501	**3LKQ**	1,80	Não	R	62	I	66	L	163	27/01/2010	07/07/2010	* 28/07/2010	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA B*3501 em complexo com epitopo de influenza NP418 da cepa 1977
B3501	**3LKR**	2,00	Não	R	62	I	66	L	163	27/01/2010	07/07/2010	* 28/07/2010	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA B*3501 em complexo com epitopo de influenza NP418 da cepa de origem suína de H1N1 2009
B3501	**3LKS**	1,90	Sim	R	62	I	66	L	163	27/01/2010	07/07/2010	* 28/07/2010	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA B*3501 em complexo com epitopo de influenza NP418 da cepa 1980
B3501	**3MV7**	2,00	Não	R	62	I	66	L	163	03/05/2010	09/06/2010	* 20/07/2011	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal do TK3 TCR em complexo com HLA-B*3501/HPVG
B3501	**3MV8**	2,10	Não	R	62	I	66	L	163	03/05/2010	09/06/2010	* 20/07/2011	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal do TK3-Gln65His TCR em complexo com HLA-B*3501/HPVG
B3501	**3MV9**	2,70	Não	R	62	I	66	L	163	03/05/2010	09/06/2010	* 20/07/2011	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal do TK3-Gln65Ala TCR em complexo com HLA-B*3501/HPVG
B3501	**4LNR**	2,00	Não	R	62	I	66	L	163	12/07/2013	23/07/2014		DIFRAÇÃO DE RAIOS X	A estrutura de HLA-B*35:01 em complexo com o peptídeo (RPQVPLRPMTY)
B3501	**4PR5**	1,80	Não	R	62	I	66	L	163	05/03/2014	16/04/2014	* 23/04/2014 * 18/06/2014 * 02/07/2014	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de um HLA-B*35:01-HPVG-D5
B3501	**4PRN**	1,65	Não	R	62	I	66	L	163	06/03/2014	16/04/2014	* 23/04/2014 * 18/06/2014 * 02/07/2014	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de um HLA-B*35:01-HPVG-A4
B3501	**4QRR**	3,00	Não	R	62	I	66	L	163	02/07/2014	10/12/2014	* 17/12/2014 * 31/12/2014	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA B*3501-IPS em complexo com um Delta-Beta TCR, clone 12 TCR

B3508	1ZHL	1,50	Sim	R	62	I	66	L	163	26/04/2005	17/05/2005	* 28/06/2005 * 24/02/2009 * 16/04/2014	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA-B*3508 que apresenta antígeno de com 13-mer LPEPLPQGQLTAY
B3508	2AK4	2,50	Sim	R	62	I	66	L	163	03/08/2005	11/10/2005	* 31/01/2006 * 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de SB27 TCR em complexo com peptídeo HLA-B*3508-13mer
B3508	2AXF	1,80	Sim	R	62	I	66	L	163	05/09/2005	29/11/2005	* 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	A Imunogenicidade de um Epítopo de Células T Citotóxicas Viral é controlada por sua conformação ligada a MHC
B3508	2NW3	1,70	Não	R	62	I	66	L	163	14/11/2006	27/02/2007	* 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA-B*3508 que apresenta peptídeo de EBV EPLPQGQLTAY em 1,7A
B3508	3BW9	1,75	Sim	R	62	I	66	L	163	08/01/2008	22/04/2008	* 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA B*3508 em complexo com um peptídeo de 12-mer de HCMV da proteína pp65
B3508	3BWA	**1,30**	Não	R	62	I	66	L	163	08/01/2008	22/04/2008	* 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA B*3508 em complexo com um peptídeo de 8-mer de HCMV da proteína pp65
B3508	3KWW	2,18	Sim	R	62	I	66	L	163	01/12/2009	09/06/2010		DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal do mutante "tríade de restrição" de HLA B*3508, beta-2-microglobulina e peptídeo de EBV
B3508	3KXF	3,10	Sim	R	62	I	66	L	163	03/12/2009	09/06/2010	* 27/04/2011 * 26/02/2014	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de SB27 TCR em complexo com o mutante "tríade de restrição" HLA-B*3508-13mer
B3508	3VFS	1,85	Sim	R	62	I	66	L	163	10/01/2012	22/02/2012	* 07/03/2012 * 25/04/2012 * 08/08/2012	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	estrutura de cristal de HLA B*3508LPEP-P5Ala , mutante de peptídeo P5-ala
B3508	3VFT	1,95	Sim	R	62	I	66	L	163	10/01/2012	22/02/2012	* 07/03/2012 * 25/04/2012 * 08/08/2012	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	estrutura de cristal de HLA B*3508LPEP-P6Ala, ,mutante de peptídeo P6-ala
B3508	3VFU	1,65	Sim	R	62	I	66	L	163	10/01/2012	22/02/2012	* 07/03/2012 * 25/04/2012 * 08/08/2012	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	estrutura de cristal de HLA B*3508 LPEP-P7Ala, mutante de peptídeo P7-ala
B3508	3VFV	1,55	Sim	R	62	I	66	L	163	10/01/2012	22/02/2012	* 07/03/2012 * 25/04/2012 * 08/08/2012	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	estrutura de cristal de HLA B*3508 LPEP-P9Ala, mutante de peptídeo P9-ala
B3508	3VFW	2,30	Sim	R	62	I	66	L	163	10/01/2012	22/02/2012	* 07/03/2012 * 25/04/2012 * 08/08/2012	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	estrutura de cristal de HLA B*3508 LPEP-P10Ala, mutante de peptídeo P10-ala
B3901	4O2C	**1,80**	Não	R	62	I	66	T	163	17/12/2013	23/07/2014		DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Um peptídeo Nt-acetilado complexado com HLA-B*3901
B3901	4O2E	1,98	Não	R	62	I	66	T	163	17/12/2013	23/07/2014		DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Um peptídeo complexado com HLA-B*3901
B3901	4O2F	1,90	Sim	R	62	I	66	T	163	17/12/2013	23/07/2014		DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Um peptídeo complexado com HLA-B*3901
B4402	1M6O	**1,60**	Não	R	62	I	66	L	163	17/07/2002	02/09/2003	* 15/02/2005 * 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA B*4402 em complexo com peptídeo HLA DPA*0201
B4402	3DX6	1,70	Não	R	62	I	66	L	163	23/07/2008	27/01/2009	* 22/12/2010 * 13/07/2011	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de B*4402 que apresenta um epítopo de EBV com 10 mer
B4402	3KPL	1,96	Não	R	62	I	66	L	163	16/11/2009	22/12/2009	* 29/12/2009 * 21/04/2010 * 13/07/2011	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA B*4402 em complexo com EEYLQAFTY, um autopeptídeo da proteína ABCD3
B4402	3KPM	**1,60**	Não	R	62	I	66	L	163	16/11/2009	22/12/2009	* 21/04/2010 * 13/07/2011	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA B*4402 em complexo com EEYLKAWTF, um mimotopo
B4402	3L3D	1,80	Não	R	62	I	66	L	163	16/12/2009	16/03/2010	* 26/02/2014	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA-B*4402 em complexo com o mutante F3A de um autopeptídeo derivado de DPA*0201
B4402	3L3G	2,10	Não	R	62	I	66	L	163	16/12/2009	16/03/2010	* 26/02/2014	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA-B*4402 em complexo com o mutante R5A de um autopeptídeo derivado de DPA*0201
B4402	3L3I	1,70	Não	R	62	I	66	L	163	17/12/2009	16/03/2010	* 26/02/2014	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA-B*4402 em complexo com o mutante F7A de um autopeptídeo derivado de DPA*0201

B4402	3L3J	2,40	Não	R	62	I	66	L	163	17/12/2009	16/03/2010	* 13/07/2011 * 26/02/2014	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA-B*4402 em complexo com o mutante duplo F3A/R5A de um autopeptídeo derivado de DPA*0201
B4402	3L3K	2,60	Sim	R	62	I	66	L	163	17/12/2009	16/03/2010	* 13/07/2011 * 26/02/2014	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA-B*4402 em complexo com o mutante duplo R5A/F7A de um autopeptídeo derivado de DPA*0201
B4403	1N2R	1,70	Não	R	62	I	66	L	163	24/10/2002	16/03/2004	* 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Um dimorfismo selecionado natural em HLA B*44 altera o repertório de autopeptídeo e o reconhecimento de células T.
B4403	1SYS	2,40	Não	R	62	I	66	L	163	01/04/2004	19/10/2004	* 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA, B*4403, e peptídeo EEPTVIKKY
B4403	3DX7	**1,60**	Não	R	62	I	66	L	163	23/07/2008	27/01/2009	* 13/07/2011	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA-B*4403 que apresenta antígeno de EBV com 10 mer
B4403	3KPN	2,00	Não	R	62	I	66	L	163	16/11/2009	22/12/2009	* 29/12/2009 * 12/01/2010 * 21/04/2010 * 13/07/2011	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA B*4403 em complexo com EEYLQAFTY, um autopeptídeo da proteína ABCD3
B4403	3KPO	2,30	Não	R	62	I	66	L	163	16/11/2009	22/12/2009	* 21/04/2010 * 13/07/2011	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA B*4403 em complexo com EEYLKAWTF, um mimotopo
B4403	4JQX	1,90	Não	R	62	I	66	L	163	20/03/2013	26/06/2013	* 17/07/2013	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	HLA-B*44:03 em complexo com peptídeo derivado de BZLF1 de vírus Epstein-Barr (resíduos 169 a 180)
B4405	1SYV	**1,70**	Não	R	62	I	66	L	163	02/04/2004	19/10/2004	* 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	HLA-B*4405 complexado ao autoligante dominante EEFGRAYGF
B4405	3DX8	2,10	Sim	R	62	I	66	L	163	23/07/2008	27/01/2009	* 13/07/2011	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de B*4405 que apresenta um epítopo de EBV com 10 mer
B4405	3DXA	3,50	Não	R	62	I	66	L	163	23/07/2008	27/01/2009	* 13/07/2011	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal do DM1 TCR em complexo com HLA-B*4405 e antígeno de EBV de decâmero
B4405	3KPP	1,90	Não	R	62	I	66	L	163	16/11/2009	22/12/2009	* 29/12/2009 * 21/04/2010 * 13/07/2011	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA B*4405 em complexo com EEYLQAFTY, um autopeptídeo da proteína ABCD3
B4405	3KPQ	1,84	Não	R	62	I	66	L	163	16/11/2009	22/12/2009	* 29/12/2009 * 21/04/2010 * 17/11/2010 * 13/07/2011	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA B*4405 em complexo com EEYLKAWTF, um mimotopo
B4405	3KPR	2,60	Não	R	62	I	66	L	163	16/11/2009	22/12/2009	* 29/12/2009 * 21/04/2010	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal do LC13 TCR em complexo com HLA B*4405 ligado a EEYLKAWTF, um mimotopo
B4405	3KPS	2,70	Não	R	62	I	66	L	163	16/11/2009	22/12/2009	* 29/12/2009 * 21/04/2010	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal do LC13 TCR em complexo com HLA B*4405 ligado a EEYLQAFTY, um autopeptídeo da proteína ABCD3
B5101	1E27	**2,20**	Não	R	62	I	66	L	163	18/05/2000	12/09/2000	* 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	LIGAÇÃO DE PEPTÍDEO NÃO PADRÃO DE HLA-B*5101 COMPLEXADO COM EPÍTOPO IMUNODOMINANTE DE HIV KM1(LPPVVAKEI)
B5101	1E28	3,00	Sim	R	62	I	66	L	163	18/05/2000	12/09/2000	* 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	LIGAÇÃO DE PEPTÍDEO NÃO PADRÃO DE HLA-B*5101 COMPLEXADO COM EPÍTOPO IMUNODOMINANTE DE HIV KM2(TAFTIPSI)
B5101	4MJI	2,99	Não	R	62	I	66	L	163	03/09/2013	28/05/2014		DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Resposta de células T a um epítopo de transcriptase reversa de HIV apresentado pelo alelo protetor HLA-B*51:01
B5201	3W39	**3,10**	Não	R	63	I	67	L	164	13/12/2012	13/02/2013		DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA-B*5201 em complexo com epítopo imunodominante de HIV (TAFTIPSI)
B5301	1A1M	**2,30**	Sim	R	62	I	66	L	163	11/12/1997	08/04/1998	* 16/09/2003 * 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	MOLÉCULA DE MHC DE CLASSE I B*5301 COMPLEXADA COM PEPTÍDEO TPYDINQML DE PROTEÍNA GAG DE HIV2
B5301	1A1O	**2,30**	Não	R	62	I	66	L	163	11/12/1997	08/04/1998	* 01/04/2003 * 24/02/2009	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	MOLÉCULA DE MHC DE CLASSE I B*5301 COMPLEXADA COM PEPTÍDEO LS6 (KPIVQYDNF) DO PARASITA DA MALÁRIA P. FALCIPARUM

B5701	2RFX	2,50	Não	G	62	Não	66	L	163	02/10/2007	08/07/2008	* 24/02/2009 * 13/07/2011	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA-B*5701, que apresenta o autopeptídeo, LSSPVTKSF
B5701	3UPR	2,00	Não	G	62	Não	66	L	163	18/11/2011	13/06/2012	* 14/11/2012	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	HLA-B*57:01 complexado a pep-V e Abacavir
B5701	3VH8	1,80	Não	G	62	Não	66	L	163	24/08/2011	26/10/2011	* 07/12/2011	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	KIR3DL1 em complexo com HLA-B*5701
B5701	3VRI	**1,60**	Não	G	62	Não	66	L	163	11/04/2012	30/05/2012	* 04/07/2012	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	HLA-B*57:01-RVAQLENVY**I** em complexo com abacavir
B5701	3VRJ	1,90	Não	G	62	Não	66	L	163	11/04/2012	30/05/2012	* 04/07/2012	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	HLA-B*57:01-LTTKLTNTN**I** em complexo com abacavir
B5701	3WUW	2,00	Não	G	62	Não	66	L	163	06/05/2014	28/05/2014		DIFRAÇÃO DE RAIOS X	KIR3DL1 em complexo com HLA-B*57:01.I80T
B5701	3X11	2,15	Não	G	62	Não	66	L	163	24/10/2014	24/12/2014	* 08/04/2015	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA-B*57:01.I80N**U**.82R**U**.83G
B5701	3X12	1,80	Não	G	62	Não	66	L	163	24/10/2014	24/12/2014	* 08/04/2015	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA-B*57:01.I80N
B5701	5B38	2,30	Não	G	62	Não	66	L	163	12/02/2016	30/03/2016	* 20/04/2016 * 18/05/2016	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	KIR3DL1*005 em complexo com HLA-B*57:01
B5701	5B39	2,50	Não	G	62	Não	66	L	163	12/02/2016	30/03/2016	* 20/04/2016 * 18/05/2016	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	KIR3DL1*015 em complexo com HLA-B*57:01
B5801	5NC	2,88	Não	G	62	Não	66	L	163	07/03/2016	05/10/2016	* 19/10/2016	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA-B5801, alelo HLA protetor para infecção por HIV-1
B5801	5ND	**2,13**	Não	G	62	Não	66	L	163	07/03/2016	05/10/2016	* 19/10/2016	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	Estrutura de cristal de HLA-B5801, alelo HLA protetor para infecção por HIV-1

REFERÊNCIAS

1. Callahan MK, Postow MA, Wolchok JD. Targeting T Cell Co-receptors for Cancer Therapy. *Immunity*. 2016;44(5):1069-1078. doi:10.1016/j.immuni.2016.04.023.

2. Gibney GT, Weiner LM, Atkins MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):e542-e551. doi:10.1016/S1470-2045(16)30406-5.

3. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2189-2199. doi:10.1056/NEJMoa1406498.

4. Van Allen EM, Miao D, Schilling B, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science*. 2015;350(6257):207-211. doi:10.1126/science.aad0095.

5. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015;348(6230):124-128. doi:10.1126/science.aaa1348.

6. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1909-1920. doi:10.1016/S0140-6736(16)00561-4.

7. Hugo W, Zaretsky JM, Sun L, et al. Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma. *Cell*. 2016;165(1):35-44. doi:10.1016/j.cell.2016.02.065.

8. Cheng DT, Mitchell TN, Zehir A, et al. Memorial Sloan Kettering-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets (MSK-IMPACT): A Hybridization Capture-Based Next-Generation Sequencing Clinical Assay for Solid Tumor Molecular Oncology. *J Mol Diagn*. 2015;17(3):251-264. doi:10.1016/j.jmoldx.2014.12.006.

9. Frampton GM, Fabrizio D, Chalmers ZR, et al. Assessment of tumor mutation burden from >60,000 clinical cancer patients using comprehensive genomic profiling. In: J Clin Oncol, Volume 34. 2016. 11558

10. Johnson DB, Frampton GM, Rioth MJ, et al. Targeted Next Generation Sequencing Identifies Markers of Response to PD-1 Blockade. *Cancer Immunol Res*. 2016;4(11):959-967. doi:10.1158/2326-6066.CIR-16-0143.

11. Zehir A, Benayed R, Shah RH, et al. Mutational Landscape of Metastatic Cancer Revealed from Prospective Clinical Sequencing of 10,000 Patients. *Nat Med*. Submitted.

12. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500(7463):415-421. doi:10.1038/nature12477.

13. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. Science. 2015;348(6230):69-74. doi:10.1126/science.aaa4971.

14. Bouffet E, Larouche V, Campbell BB, et al. Immune Checkpoint Inhibition for Hypermutant Glioblastoma Multiforme Resulting From Germline Biallelic Mismatch Repair Deficiency. J Clin Oncol. 2016;34(19):2206-2211. doi:10.1200/JCO.2016.66.6552.

15. McGranahan N, Furness AJS, Rosenthal R, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. Science. 2016;351(6280):1463-1469. doi:10.1126/science.aaf1490.

16. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(17):1627-1639. doi:10.1056/NEJMoa1507643.

17. Ross DS, Zehir A, Cheng DT, et al. Next-Generation Assessment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (ERBB2) Amplification Status: Clinical Validation in the Context of a Hybrid Capture-Based, Comprehensive Solid Tumor Genomic Profiling Assay. *J Mol Diagn.*

2017;19(2):244-254. doi:10.1016/j.jmoldx.2016.09.010

18. Dyck L, Mills, KHG. Immune Checkpoints and their Inhibition in Cancer and Infectious Diseases. *Eur J Immunol.* 2017; 47(5): 765-779). doi: 10.1002/eji.201646875.

19. Riley JL. PD-1 Signaling in Primary T Cells. *Immunol Rev.* 2009;229(1):114-125. doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00767.x.

20. Larkin A, Chiarion-Sileni V, Gonzalez E, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23-34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.

21. H. I. V. C. S. International *et al.*, The major genetic determinants of HIV-1 control affect HLA class I peptide presentation. *Science* 330, 1551-1557 (2010).

22. M. Carrington *et al.*, HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. *Science* 283, 1748-1752 (1999).

23. J. Fellay *et al.*, A whole-genome association study of major determinants for host control of HIV-1. *Science* 317, 944-947 (2007).

24. X. J. Gao *et al.*, Effect of a single amino acid change in MHC class I molecules on the rate of progression to AIDS. *New England Journal of Medicine* 344, 1668-1675 (2001).

25 E. Trachtenberg *et al.*, Advantage of rare HLA supertype in HIV disease progression. *Nat Med* 9, 928-935 (2003).

26. P. J. R. Goulder, B. D. Walker, HIV and HLA Class I: An Evolving Relationship. *Immunity* 37, 426-440 (2012).

27. A. V. S. Hill *et al.*, Common West African Hla Antigens Are Associated with Protection from Severe Malaria. *Nature* 352, 595-600 (1991).

28. P. Kiepiela *et al.*, Dominant influence of HLA-B in mediating the potential co-evolution of HIV and HLA. *Nature* 432, 769-774 (2004).

29. T. J. T. Pl., *HLA and disease associations*. (Springer Science & Business Media, 2012).

30. P. Parham, T. Ohta, Population biology of antigen presentation by

MHC class I molecules. *Science* 272, 67-74 (1996).
31. D. Chowell *et al.*, TCR contact residue hydrophobicity is a hallmark of immunogenic CD8(+) T cell epitopes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112, E1754-E1762 (2015).
32. P. C. Doherty, R. M. Zinkernagel, A biological role for the major histocompatibility antigens. *Lancet* 1, 1406-1409 (1975).
33. M. M. Gubin *et al.*, Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. *Nature* 515, 577-581 (2014).
34. E. Tran *et al.*, Immunogenicity of somatic mutations in human gastrointestinal cancers. *Science* 350, 1387-1390 (2015).
35. E. Tran *et al.*, T-Cell Transfer Therapy Targeting Mutant KRAS in Cancer. *N Engl J Med* 375, 2255-2262 (2016).
36. N. Riaz, J. J. Havel, V. Makarov, e. al., T. A. Chan, Immunogenomic Dissection of Tumor and Microenvironment Evolution during Immunotherapy with Nivolumab. *In Review*, (2017).
37. K. Kiyotani, T. H. Mai, Y. Nakamura, Comparison of exome-based HLA class I genotyping tools: identification of platform-specific genotyping errors. *J Hum Genet*, (2016).
38. S. A. Shukla *et al.*, Comprehensive analysis of cancer-associated somatic mutations in class I HLA genes. *Nat Biotechnol* 33, 1152-1158 (2015).
39. H. Cao *et al.*, An integrated tool to study MHC region: accurate SNV detection and HLA genes typing in human MHC region using targeted high-throughput sequencing. *PLoS One* 8, e69388 (2013).
40. A. Szolek *et al.*, OptiType: precision HLA typing from next-generation sequencing data. *Bioinformatics* 30, 3310-3316 (2014).
41. D. M. Hyman *et al.*, Precision medicine at Memorial Sloan Kettering Cancer Center: clinical next-generation sequencing enabling next-generation targeted therapy trials. *Drug Discov Today* 20, 1422-1428 (2015).

42. N. Riaz *et al.*, Recurrent SERPINB3 and SERPINB4 mutations in patients who respond to anti-CTLA4 immunotherapy. *Nature Genetics* 48, 1327-1329 (2016).

43. M. A. DePristo *et al.*, A framework for variation discovery and genotyping using next-generation DNA sequencing data. *Nature Genetics* 43, 491-+ (2011).

44. H. Li, R. Durbin, Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics* 25, 1754-1760 (2009).

45. A. McKenna *et al.*, The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res* 20, 1297-1303 (2010).

46. K. Cibulskis *et al.*, Sensitive detection of somatic point mutations in impure and heterogeneous cancer samples. *Nature Biotechnology* 31, 213-219 (2013).

47. D. C. Koboldt *et al.*, VarScan 2: Somatic mutation and copy number alteration discovery in cancer by exome sequencing. *Genome Research* 22, 568-576 (2012).

48. D. E. Larson *et al.*, SomaticSniper: identification of somatic point mutations in whole genome sequencing data. *Bioinformatics* 28, 311-317 (2012).

49. C. T. Saunders *et al.*, Strelka: accurate somatic small-variant calling from sequenced tumor-normal sample pairs. *Bioinformatics* 28, 1811-1817 (2012).

50. Z. R. Chalmers *et al.*, Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 9, 34 (2017).

51. R. L. Shen, V. E. Seshan, FACETS: allele-specific copy number and clonal heterogeneity analysis tool for high-throughput DNA sequencing. *Nucleic Acids Research* 44, (2016).

52. W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, VMD: Visual molecular dynamics. *J Mol Graph Model* 14, 33-38 (1996).

53. P. Liu, X. H. Huang, R. H. Zhou, B. J. Berne, Observation of a dewetting transition in the collapse of the melittin tetramer. *Nature* 437, 159-162 (2005).

54. Y. Tu *et al.*, Destructive extraction of phospholipids from Escherichia coli membranes by graphene nanosheets. *Nat Nanotechnol* 8, 594-601 (2013).

55. R. H. Zhou, X. H. Huang, C. J. Margulis, B. J. Berne, Hydrophobic collapse in multidomain protein folding. *Science* 305, 1605-1609 (2004).

56. J. C. Phillips *et al.*, Scalable molecular dynamics with NAMD. *J Comput Chem* 26, 1781-1802 (2005).

57. M. J. Abraham, Performance enhancements for GROMACS non-bonded interactions on BlueGene. *J Comput Chem* 32, 2041-2046 (2011).

58. M. R. Thursz, H. C. Thomas, B. M. Greenwood, A. V. Hill, Heterozygote advantage for HLA class-II type in hepatitis B virus infection. *Nat Genet* 17, 11-12 (1997).

59. D. Snary, C. J. Barnstable, W. F. Bodmer, M. J. Crumpton, Molecular structure of human histocompatibility antigens: the HLA-C series. *Eur J Immunol* 7, 580-585 (1977).

60. S. G. Marsh, Parham, P. and Barber, L.D., *The HLA factsbook*. (Academic Press, 1999).

61. M. R. Schaefer *et al.*, A novel trafficking signal within the HLA-C cytoplasmic tail allows regulated expression upon differentiation of macrophages. *J Immunol* 180, 7804-7817 (2008).

62. N. Anfossi *et al.*, Coordinated expression of Ig-like inhibitory MHC class I receptors and acquisition of cytotoxic function in human CD8+ T cells. *J Immunol* 173, 7223-7229 (2004).

63. D. S. Chen, I. Mellman, Elements of cancer immunity and the cancer-

immune set point. *Nature* 541, 321-330 (2017).
64. T. N. Schumacher, R. D. Schreiber, Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 348, 69-74 (2015).
65. D. T. Le *et al.*, PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 372, 2509-2520 (2015).
66. N. Aptsiauri *et al.*, MHC class I antigens and immune surveillance in transformed cells. *Int Rev Cytol* 256, 139-189 (2007).
67. A. Sette, J. Sidney, Nine major HLA class I supertypes account for the vast preponderance of HLA-A and -B polymorphism. *Immunogenetics* 50, 201-212 (1999).
68. J. Sidney, B. Peters, N. Frahm, C. Brander, A. Sette, HLA class I supertypes: a revised and updated classification. *BMC Immunol* 9, 1 (2008).
69. M. Dibrino *et al.*, Identification of the Peptide Binding Motif for Hla-B44, One of the Most Common Hla-B Alleles in the Caucasian Population. *Biochemistry-Us* 34, 10130-10138 (1995).
70. J. B. Szender *et al.*, HLA superfamily assignment is a predictor of immune response to cancer testis antigens and survival in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 142, 158-162 (2016).
71. H. Pearson *et al.*, MHC class I-associated peptides derive from selective regions of the human genome. *Journal of Clinical Investigation* 126, 4690-4701 (2016).
72. Jordan, E. J. *et al.* Prospective Comprehensive Molecular Characterization of Lung Adenocarcinomas for Efficient Patient Matching to Approved and Emerging Therapies. *Cancer Discov* 7, 596–609 (2017).
73. Janjigian, Y. Y. *et al.* Genetic Predictors of Response to Systemic Therapy in Esophagogastric Cancer. *Cancer Discov* (2017). doi:10.1158/2159-8290.CD-17-0787
74. Hellmann, M. D. *et al.* Molecular determinants of response and resistance to anti-PD-(L)1 blockade in patients with NSCLC profiled with

targeted next-generation sequencing (NGS). *J. Clin. Oncol.* 35, 9015-9015 (2017)).

75. Chowell, D. *et al.* Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science* 62, eaao4572 (2017).

76. Balachandran, V. P. *et al.* Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer. *Nature* 551, 512–516 (2017).

77. Rooney, M. S., Shukla, S. A., Wu, C. J., Getz, G. & Hacohen, N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell* 160, 48–61 (2015).

78. Topalian, S. L. *et al.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 366, 2443–2454 (2012).

79. Segal, N. H. *et al.* Epitope landscape in breast and colorectal cancer. *Cancer Res.* 68, 889–892 (2008).

80. Verdegaal, E. M. E. *et al.* Neoantigen landscape dynamics during human melanoma-T cell interactions. *Nature* 536, 91–95 (2016).

EQUIVALENTES

[0347] Deve ser entendido que, embora a invenção tenha sido descrita em conjunto com a descrição detalhada da mesma, a descrição anterior é destinada a ilustrar e não limitar o escopo da invenção que é definido pelo escopo das reivindicações anexas. Outros aspectos, vantagens e modificações são abrangidos pelo escopo das seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Método caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

administrar imunoterapia a um indivíduo que recebeu imunoterapia anterior e exibe uma carga de mutação de tumor acima de um limiar que foi correlacionado a uma probabilidade estatisticamente significativa de responder à imunoterapia.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o câncer é um tumor de tipo sólido.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de bexiga, câncer de mama, câncer esofagogástrico, glioma, câncer de cabeça e pescoço, melanoma, câncer de pulmão de célula não pequena, carcinoma de célula renal e combinações dos mesmos.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a imunoterapia é ou compreende a administração de um modulador de ponto de verificação imune.

5. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a imunoterapia é ou compreende a administração de um agente de anticorpo.

6. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a imunoterapia é ou compreende a administração de um anticorpo monoclonal.

7. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a imunoterapia é ou compreende a administração de uma ou mais das terapias de bloqueio de PD-1 ou PD-L1.

8. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a imunoterapia é ou compreende a administração de uma ou mais das terapias de bloqueio de CTLA-4.

9. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que a imunoterapia é uma combinação de uma ou mais de terapia de bloqueio de PD-1 e terapia de bloqueio de CTLA-4.

10. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a imunoterapia é selecionada a partir do grupo que compreende atezolizumab, avelumab, durvalumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, ou tremelimumab, e combinações dos mesmos.

11. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a carga de mutação de tumor exibida é ou foi determinada por uso de um painel de sequência alvejado.

12. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente uma etapa de:

medir carga de mutação de tumor no indivíduo, cuja etapa de medição é realizada num tempo selecionado a partir do grupo que consiste em antes da administração, durante a administração, após a administração e combinações dos mesmos.

13. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a carga de mutação de tumor é medida por sequenciamento de próxima geração.

14. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a carga de mutação de tumor é medida por Perfilamento de Mutação de Alvos de Câncer Acionáveis (MSK-IMPACT).

15. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem um câncer incluído abaixo e o limiar de carga de mutação de tumor após o tratamento de modulador de ponto de verificação imune ser conforme apresentado abaixo:

Tipo de Câncer	**Limiar**
Câncer de Bexiga	Cerca de 7 a cerca de 27
Câncer de Mama	Cerca de 1 a cerca de 14
Câncer Esofagogástrico	Cerca de 1 a cerca de 21
Glioma	Cerca de 1 a cerca de 15
Câncer de Cabeça e Pescoço	Cerca de 1 a cerca de 18

Tipo de Câncer	Limiar
Melanoma	Cerca de 1 a cerca de 31
Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Cerca de 1 a cerca de 29
Carcinoma de Célula Renal	Cerca de 1 a cerca de 12

16. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem um câncer incluído abaixo e o limiar de carga de mutação de tumor após o tratamento de modulador de ponto de verificação imune é conforme apresentado abaixo:

Tipo de Câncer	Limiar
Câncer de Bexiga	cerca de 16
Câncer de Mama	cerca de 4
Câncer Esofagogástrico	cerca de 11
Glioma	cerca de 5
Câncer de Cabeça e Pescoço	cerca de 8
Melanoma	cerca de 11
Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	cerca de 18
Carcinoma de Célula Renal	cerca de 2

17. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a imunoterapia que é ou compreende terapia demonstrou ter uma probabilidade estatisticamente significativa de melhorar a sobrevivência geral quando administrada a uma população que exibe a carga de mutação de tumor acima do limiar.

18. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a probabilidade estatisticamente significativa de resposta foi estabelecida por demonstração de uma melhora estatisticamente significativa em sobrevivência geral.

19. Método caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de:

administrar imunoterapia a um indivíduo que exibe HLA de classe I supertipo B44.

20. Método caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de:

administrar imunoterapia a um indivíduo que exibe HLA de classe I supertipo B62.

21. Método caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de:

administrar imunoterapia a um indivíduo que exibe heterozigosidade de HLA de classe I.

22. Método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o indivíduo exibe heterozigosidade em um ou mais *loci* de HLA de classe I.

23. Método, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que o indivíduo exibe heterozigosidade máxima em *loci* de HLA de classe I.

24. Método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a heterozigosidade de HLA de classe I é determinada por sequenciamento.

25. Método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a heterozigosidade de HLA de classe I é determinada por um ensaio de tipagem de HLA.

26. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 21, caracterizado pelo fato de que a imunoterapia é ou compreende a administração de um modulador de ponto de verificação imune.

27. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 21, caracterizado pelo fato de que a imunoterapia é ou compreende a administração de um agente de anticorpo.

28. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 21, caracterizado pelo fato de que a imunoterapia é ou compreende a administração de um anticorpo monoclonal.

29. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 21, caracterizado pelo fato de que a imunoterapia é ou compreende a administração de uma ou mais das terapias de bloqueio de PD-1 ou

PD-L1.

30. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 21, caracterizado pelo fato de que a imunoterapia é ou compreende a administração de uma ou mais das terapias de bloqueio de CTLA-4.

31. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 21, caracterizado pelo fato de que a imunoterapia é uma combinação de uma ou mais de terapia de bloqueio de PD-1 e terapia de bloqueio de CTLA-4.

32. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 21, caracterizado pelo fato de que a imunoterapia é selecionada a partir do grupo que compreende atezolizumab, avelumab, durvalumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, ou tremelimumab, e combinações dos mesmos.

33. Método caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

administrar imunoterapia a um indivíduo que recebeu imunoterapia anterior, exibir uma carga de mutação de tumor acima de um limiar que foi correlacionado a uma probabilidade estatisticamente significativa de responder à imunoterapia e exibir heterozigosidade de HLA de classe I.

34. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o indivíduo exibe heterozigosidade em um ou mais *loci* de HLA de classe I.

35. Método, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que o indivíduo exibe heterozigosidade máxima em *loci* de HLA de classe I.

36. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a heterozigosidade de HLA de classe I é determinada por sequenciamento.

37. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado

pelo fato de que a heterozigosidade de HLA de classe I é determinada por um ensaio de tipagem de HLA.

38. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o câncer é um tumor de tipo sólido.

39. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de bexiga, câncer de mama, câncer esofagogástrico, glioma, câncer de cabeça e pescoço, melanoma, câncer de pulmão de célula não pequena, carcinoma de célula renal e combinações dos mesmos.

40. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a imunoterapia é ou compreende a administração de um modulador de ponto de verificação imune.

41. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a imunoterapia é ou compreende a administração de um agente de anticorpo.

42. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a imunoterapia é ou compreende a administração de um anticorpo monoclonal.

43. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a imunoterapia é ou compreende a administração de uma ou mais das terapias de bloqueio de PD-1 ou PD-L1.

44. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a imunoterapia é ou compreende a administração de uma ou mais das terapias de bloqueio de CTLA-4.

45. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a imunoterapia é uma combinação de uma ou mais de terapia de bloqueio de PD-1 e terapia de bloqueio de CTLA-4.

46. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a imunoterapia é selecionada a partir do grupo que

compreende atezolizumab, avelumab, durvalumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, ou tremelimumab, e combinações dos mesmos.

47. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a carga de mutação de tumor exibida é ou foi determinada por uso de um painel de sequência alvejado.

48. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente uma etapa de:

medir carga de mutação de tumor no indivíduo, cuja etapa de medição é realizada num tempo selecionado a partir do grupo que consiste em antes da administração, durante a administração, após a administração e combinações dos mesmos.

49. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a carga de mutação de tumor é medida por sequenciamento de próxima geração.

50. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a carga de mutação de tumor é medida por Perfilamento de Mutação de Alvos de Câncer Acionáveis (MSK-IMPACT).

51. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem um câncer incluído abaixo e o limiar de carga de mutação de tumor após o tratamento de modulador de ponto de verificação imune é conforme apresentado abaixo:

Tipo de Câncer	**Limiar**
Câncer de Bexiga	Cerca de 7 a cerca de 27
Câncer de Mama	Cerca de 1 a cerca de 14
Câncer Esofagogástrico	Cerca de 1 a cerca de 21
Glioma	Cerca de 1 a cerca de 15
Câncer de Cabeça e Pescoço	Cerca de 1 a cerca de 18
Melanoma	Cerca de 1 a cerca de 31
Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	Cerca de 1 a cerca de 29
Carcinoma de Célula Renal	Cerca de 1 a cerca de 12

52. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem um câncer incluído abaixo e o limiar de carga de mutação de tumor após o tratamento de modulador de ponto de verificação imune é conforme apresentado abaixo:

Tipo de Câncer	**Limiar**
Câncer de Bexiga	cerca de 16
Câncer de Mama	cerca de 4
Câncer Esofagogástrico	cerca de 11
Glioma	cerca de 5
Câncer de Cabeça e Pescoço	cerca de 8
Melanoma	cerca de 11
Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena	cerca de 18
Carcinoma de Célula Renal	cerca de 2

53. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a imunoterapia que é ou compreende terapia demonstrou ter uma probabilidade estatisticamente significativa de melhorar a sobrevivência geral quando administrada a uma população que exibe a carga de mutação de tumor acima do limiar.

54. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a probabilidade estatisticamente significativa de resposta foi estabelecida por demonstração de uma melhora estatisticamente significativa em sobrevivência geral.

Figura 1

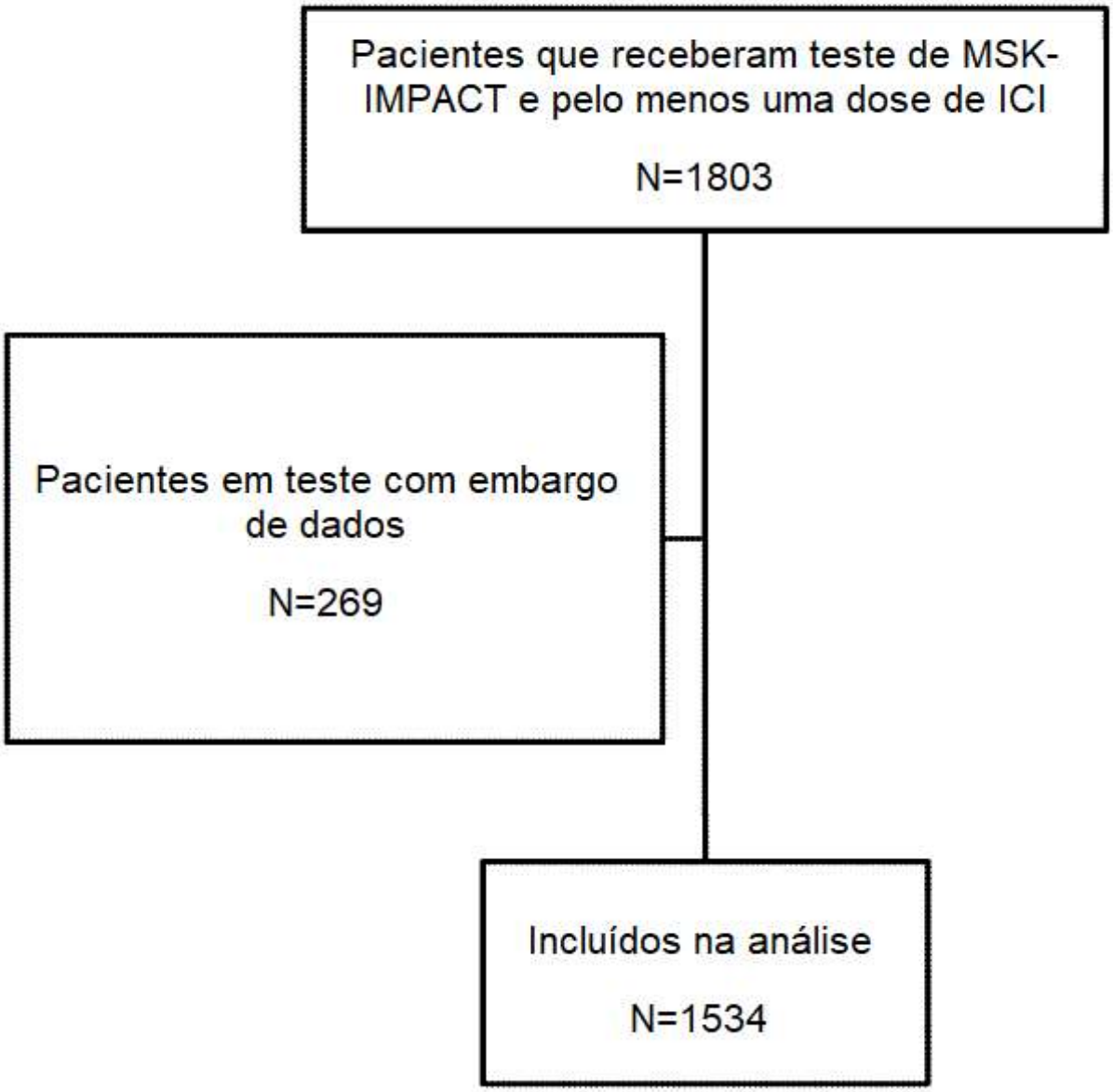
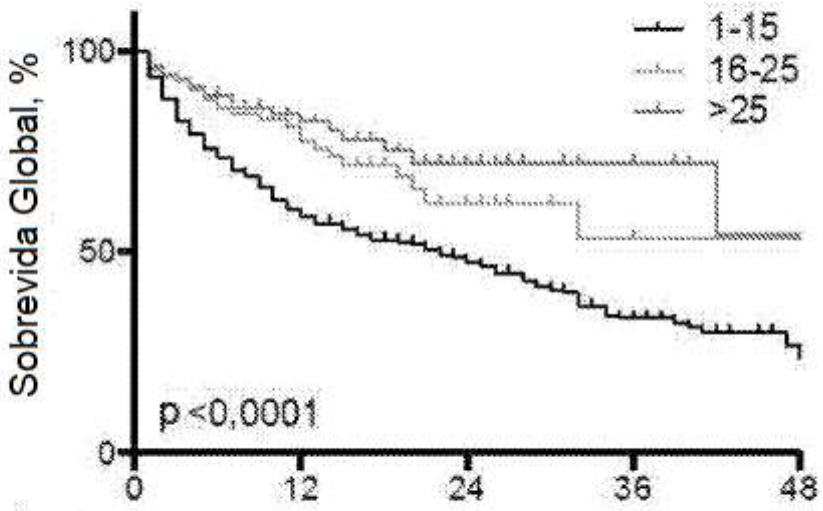
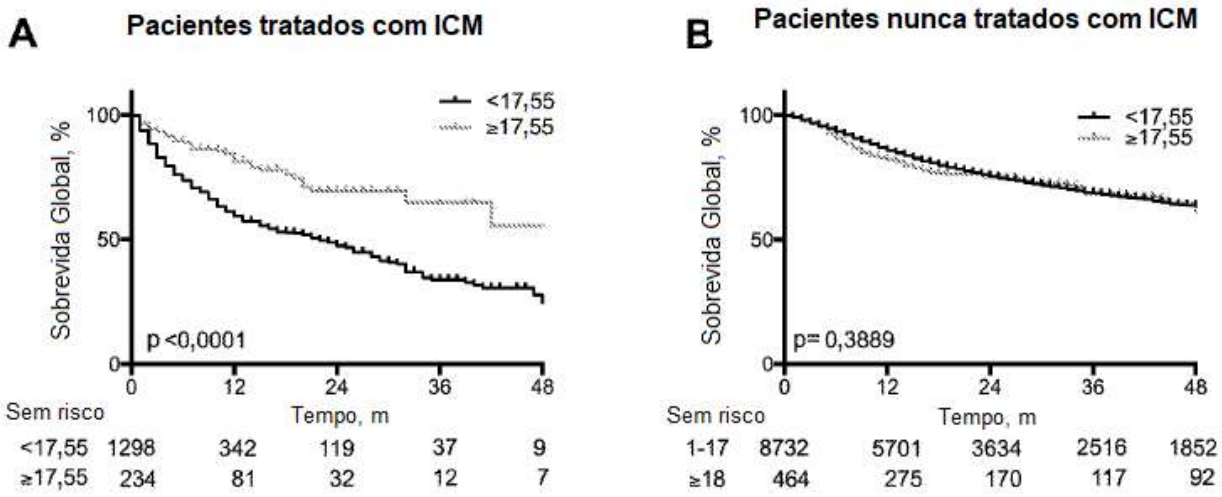

Pacientes que receberam teste de MSK-IMPACT e pelo menos uma dose de ICI
N=1803
Pacientes em teste com embargo de dados
N=269
Incluídos na análise
N=1534

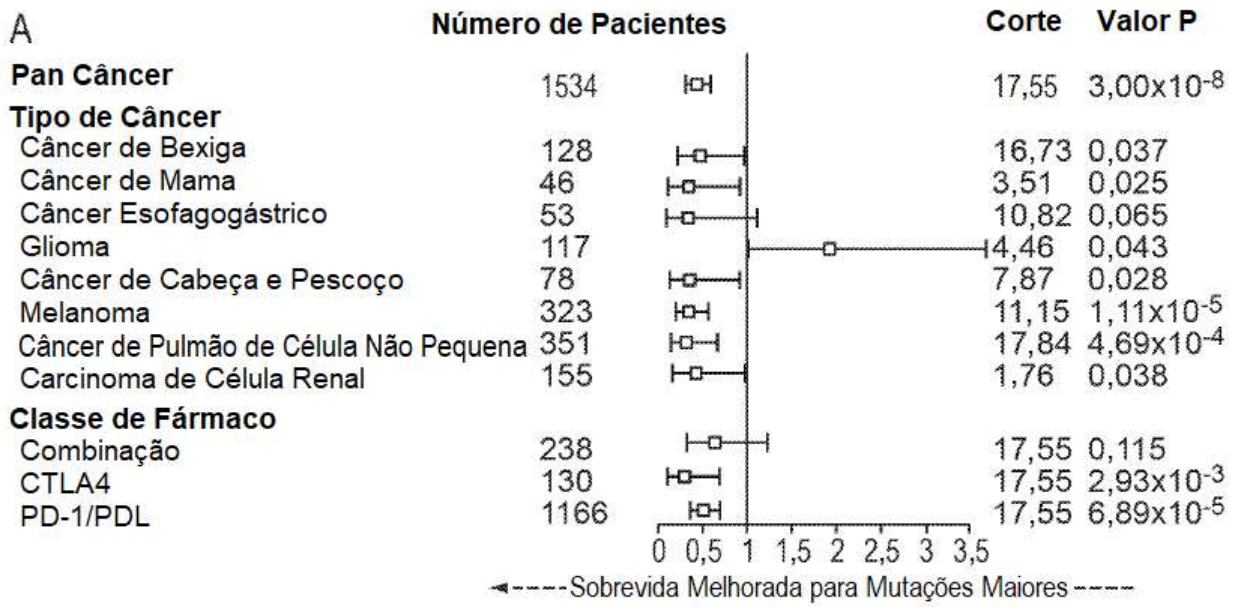
Figura 2



Sem risco					
1-15	1264	333	117	36	8
16-25	126	44	14	5	5
>25	142	46	20	8	8

Figura 3


A
Pacientes tratados com ICM
Sobrevida Global, %
100
50
0
<17,55
≥17,55
p <0,0001
0
12
24
36
48
Tempo, m
Sem risco
<17,55 1298 342 119 37 9
≥17,55 234 81 32 12 7
B
Pacientes nunca tratados com ICM
Sobrevida Global, %
100
50
0
<17,55
≥17,55
p= 0,3889
0
12
24
36
48
Tempo, m
Sem risco
1-17 8732 5701 3634 2516 1852
≥18 464 275 170 117 92


A
Número de Pacientes
Corte
Valor P
Pan Câncer
1534
17,55
3,00x10-8
Tipo de Câncer
Câncer de Bexiga
128
16,73
0,037
Câncer de Mama
46
3,51
0,025
Câncer Esofagogástrico
53
10,82
0,065
Glioma
117
4,46
0,043
Câncer de Cabeça e Pescoço
78
7,87
0,028
Melanoma
323
11,15
1,11x10-5
Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena
351
17,84
4,69x10-4
Carcinoma de Célula Renal
155
1,76
0,038
Classe de Fármaco
Combinação
238
17,55
0,115
CTLA4
130
17,55
2,93x10-3
PD-1/PDL
1166
17,55
6,89x10-5
0 0,5 1 1,5 2 2,5 3 3,5
Sobrevida Melhorada para Mutações Maiores

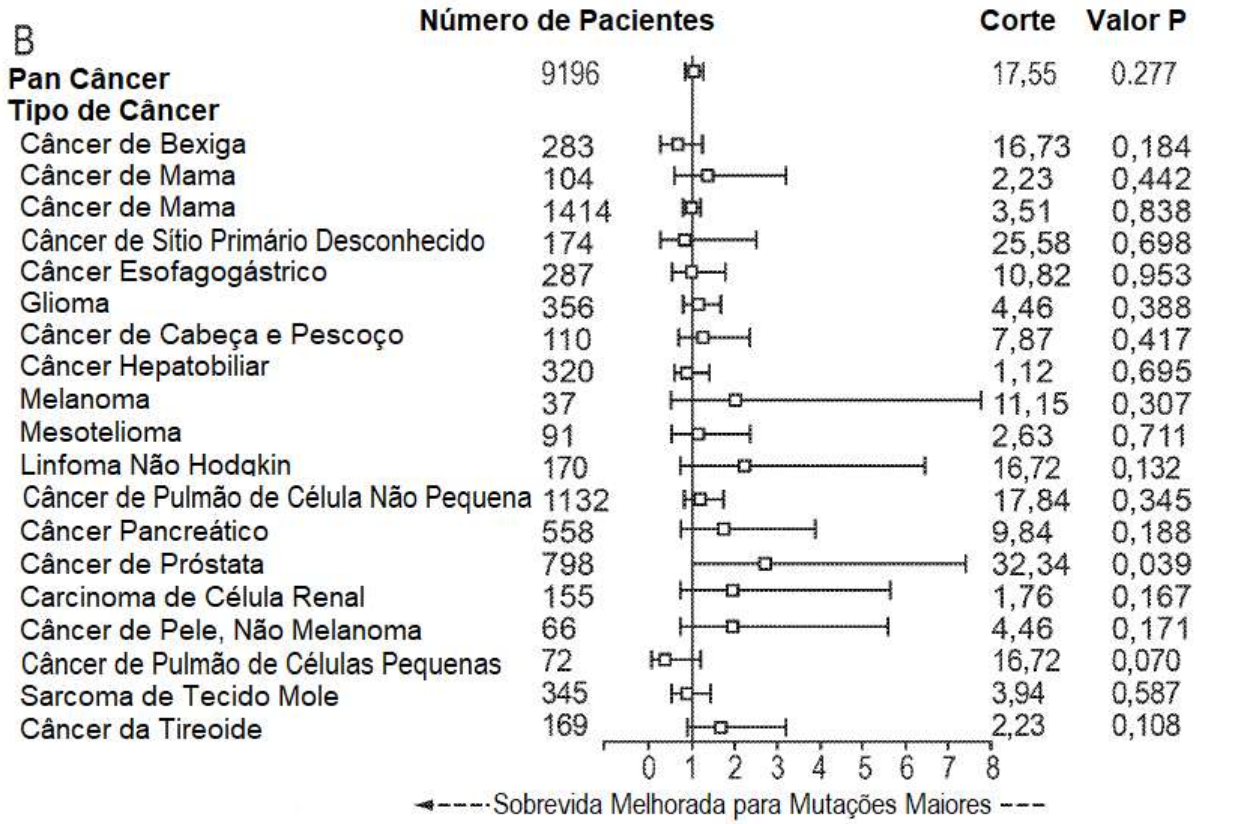

B
Número de Pacientes
Corte
Valor P
Pan Câncer
9196
17,55
0.277
Tipo de Câncer
Câncer de Bexiga
283
16,73
0,184
Câncer de Mama
104
2,23
0,442
Câncer de Mama
1414
3,51
0,838
Câncer de Sítio Primário Desconhecido
174
25,58
0,698
Câncer Esofagogástrico
287
10,82
0,953
Glioma
356
4,46
0,388
Câncer de Cabeça e Pescoço
110
7,87
0,417
Câncer Hepatobiliar
320
1,12
0,695
Melanoma
37
11,15
0,307
Mesotelioma
91
2,63
0,711
Linfoma Não Hodgkin
170
16,72
0,132
Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena
1132
17,84
0,345
Câncer Pancreático
558
9,84
0,188
Câncer de Próstata
798
32,34
0,039
Carcinoma de Célula Renal
155
1,76
0,167
Câncer de Pele, Não Melanoma
66
4,46
0,171
Câncer de Pulmão de Células Pequenas
72
16,72
0,070
Sarcoma de Tecido Mole
345
3,94
0,587
Câncer da Tireoide
169
2,23
0,108
0 1 2 3 4 5 6 7 8
Sobrevida Melhorada para Mutações Maiores

Figura 4

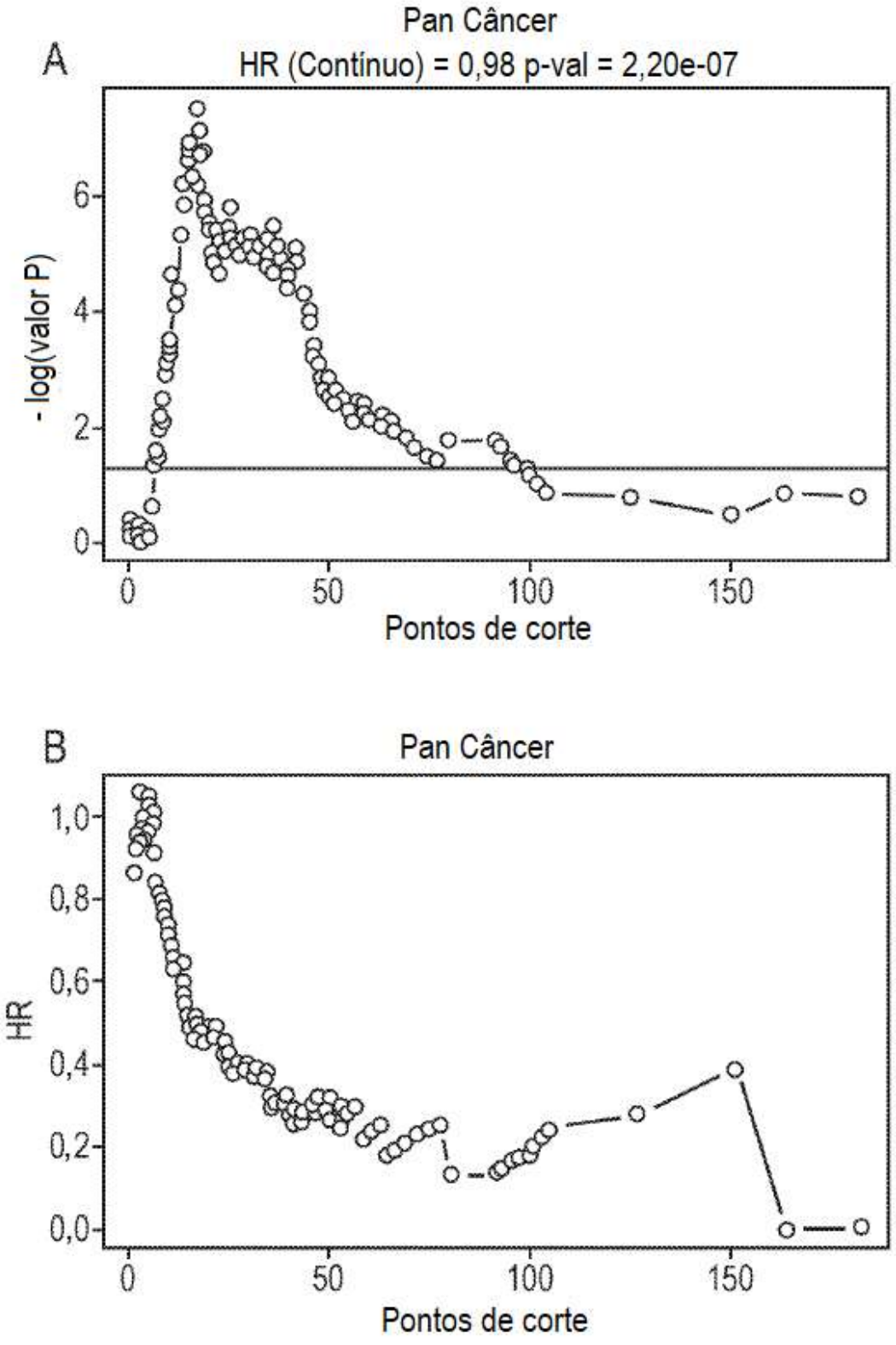

A
Pan Câncer
HR (Contínuo) = 0,98 p-val = 2,20e-07
- log(valor P)
0
2
4
6
0
50
100
150
Pontos de corte
B
Pan Câncer
HR
0,0
0,2
0,4
0,6
0,8
1,0
0
50
100
150
Pontos de corte

Figura 5

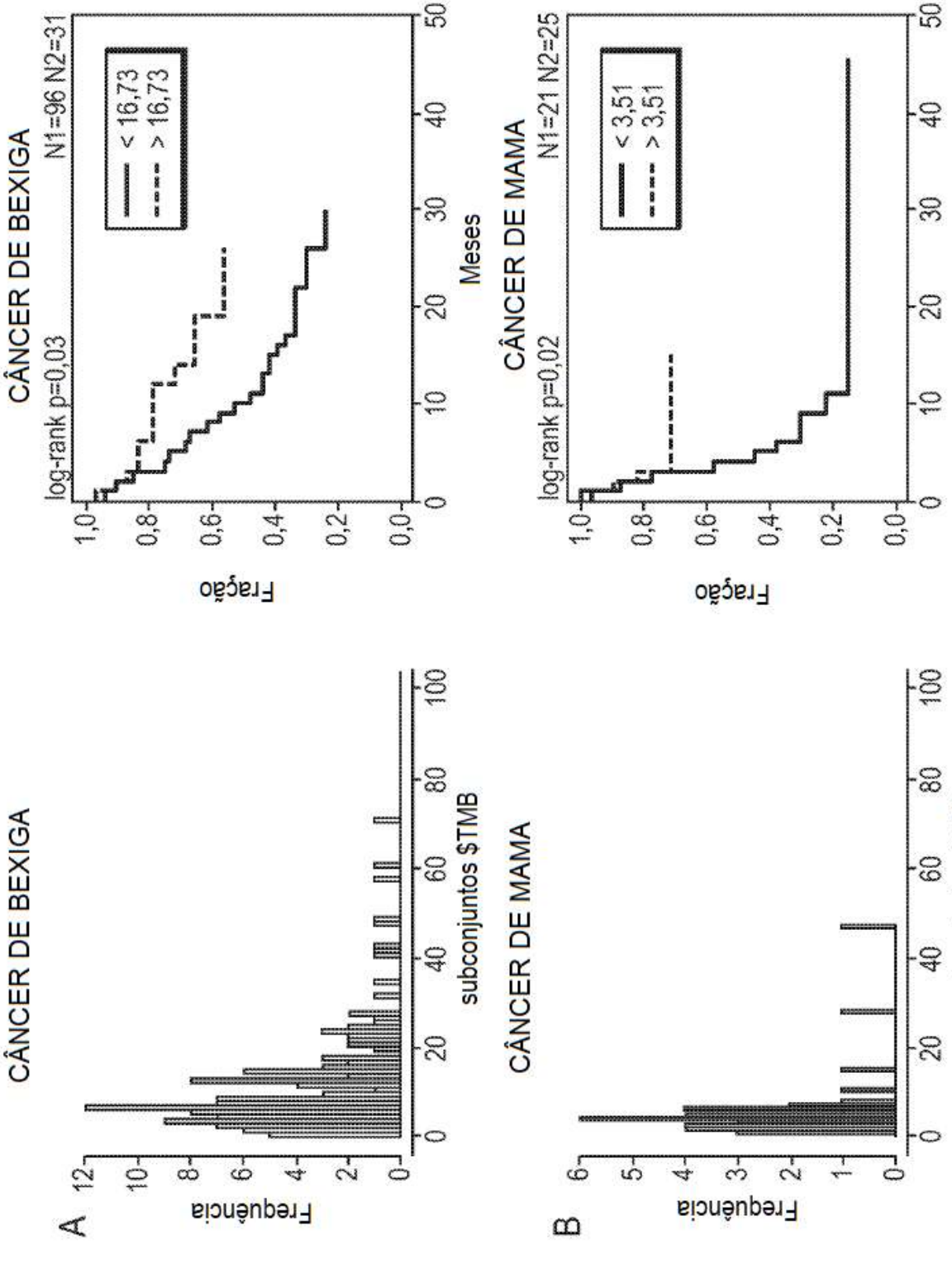

A
CÂNCER DE BEXIGA
Frequência
subconjuntos $TMB
B
CÂNCER DE MAMA
Frequência
subconjuntos $TMB
CÂNCER DE BEXIGA
log-rank p=0,03
N1=96 N2=31
< 16,73
> 16,73
Fração
Meses
CÂNCER DE MAMA
log-rank p=0,02
N1=21 N2=25
< 3,51
> 3,51
Fração
Meses

Figura 6

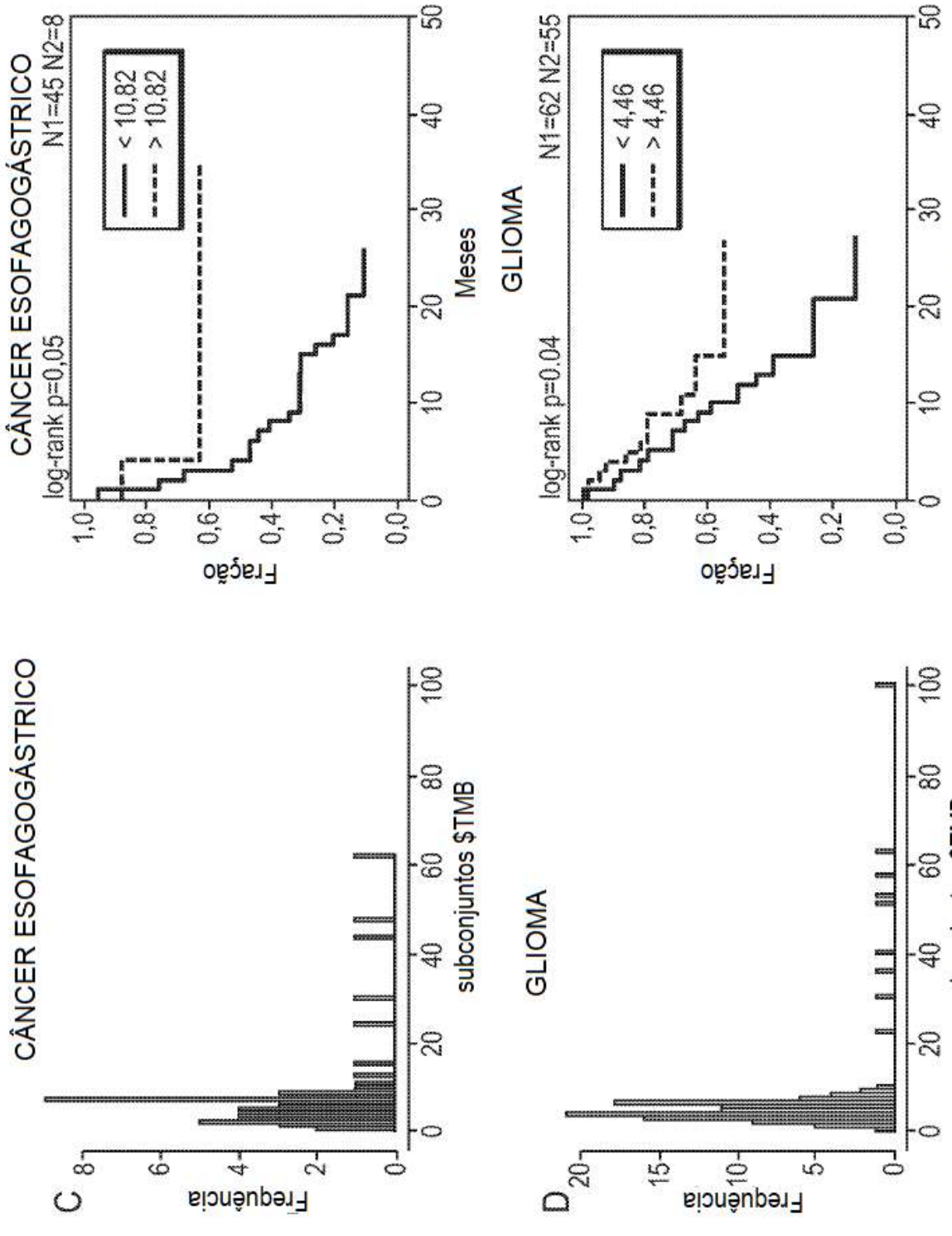


Figura 6 (Continuação)

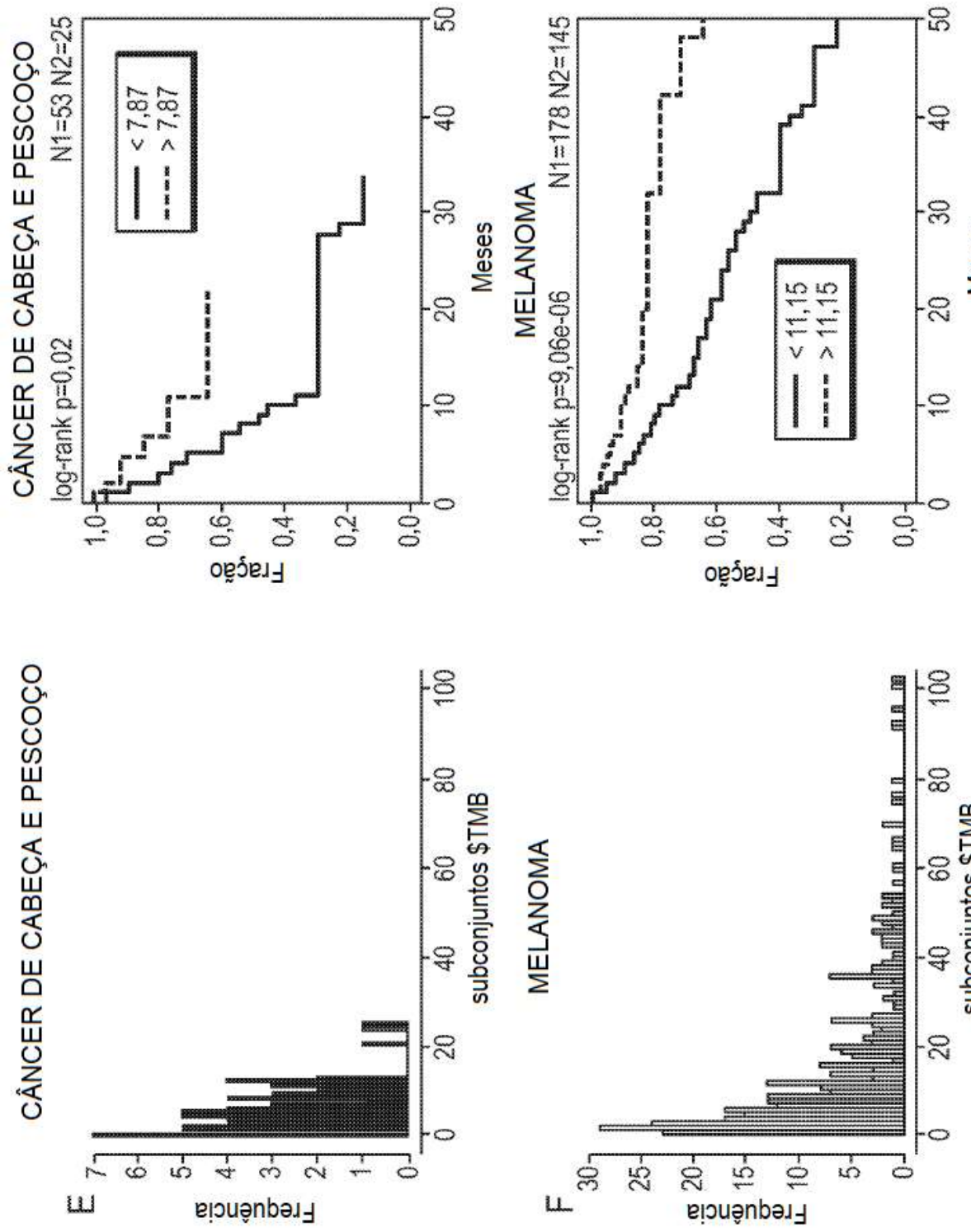


Figura 6 (Continuação)

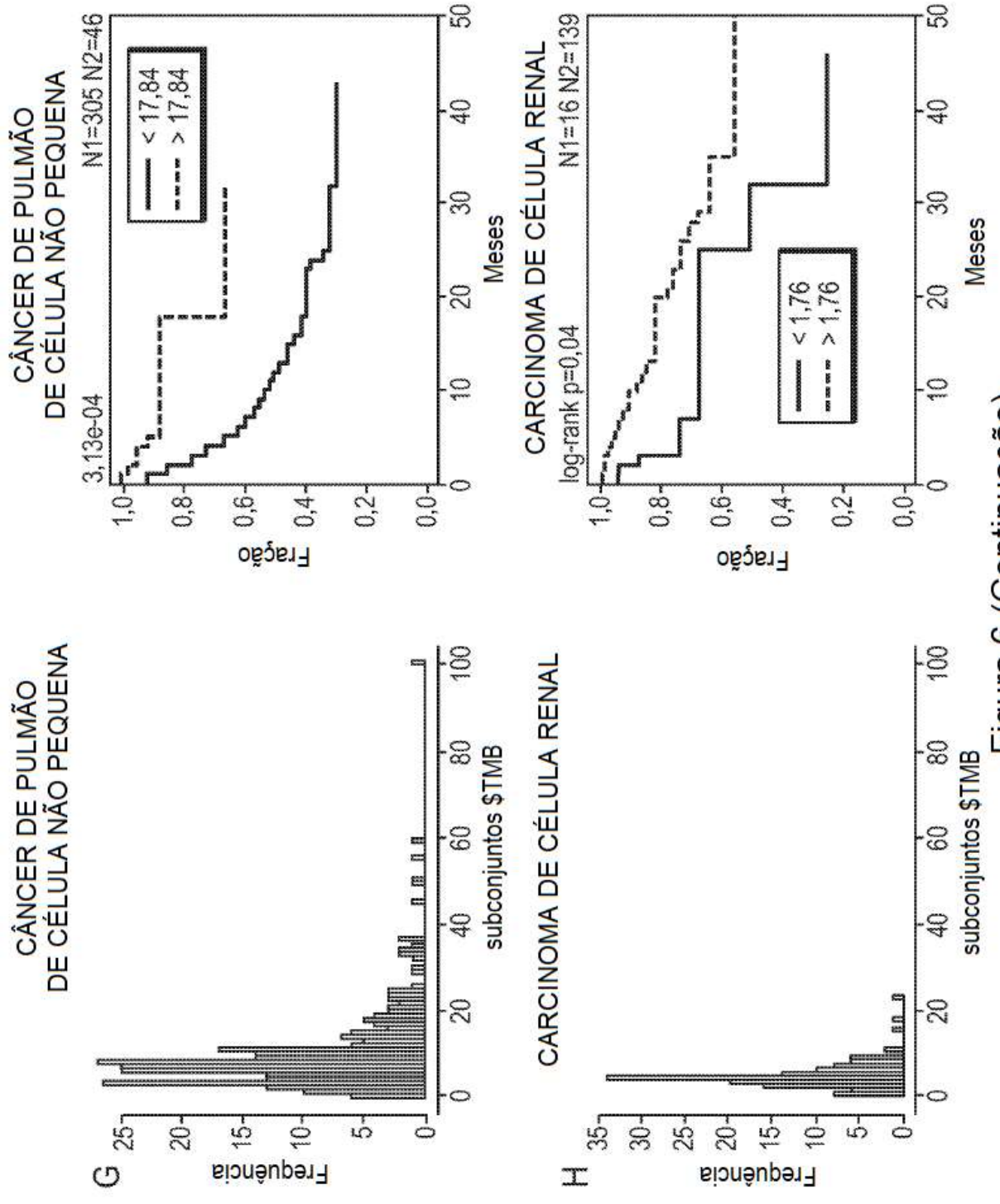


Figura 6 (Continuação)

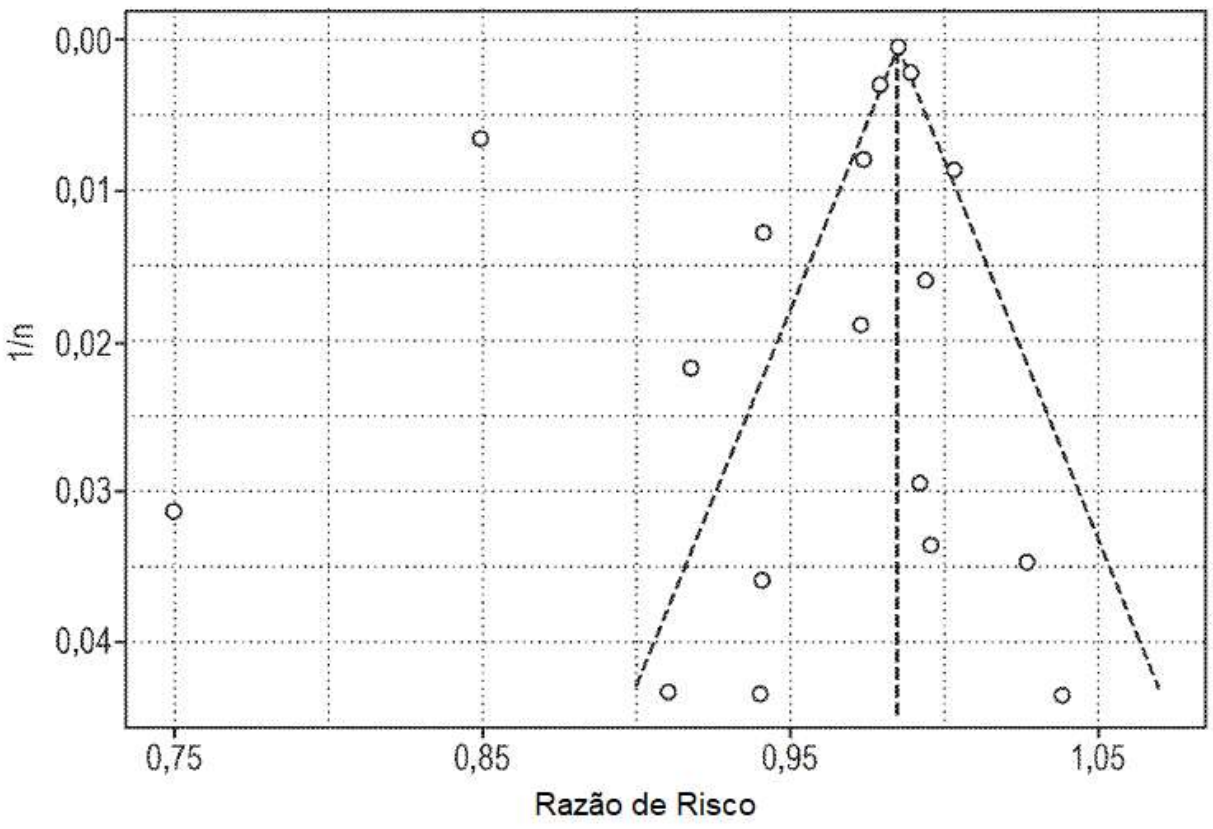


Figura 7

Figura 8

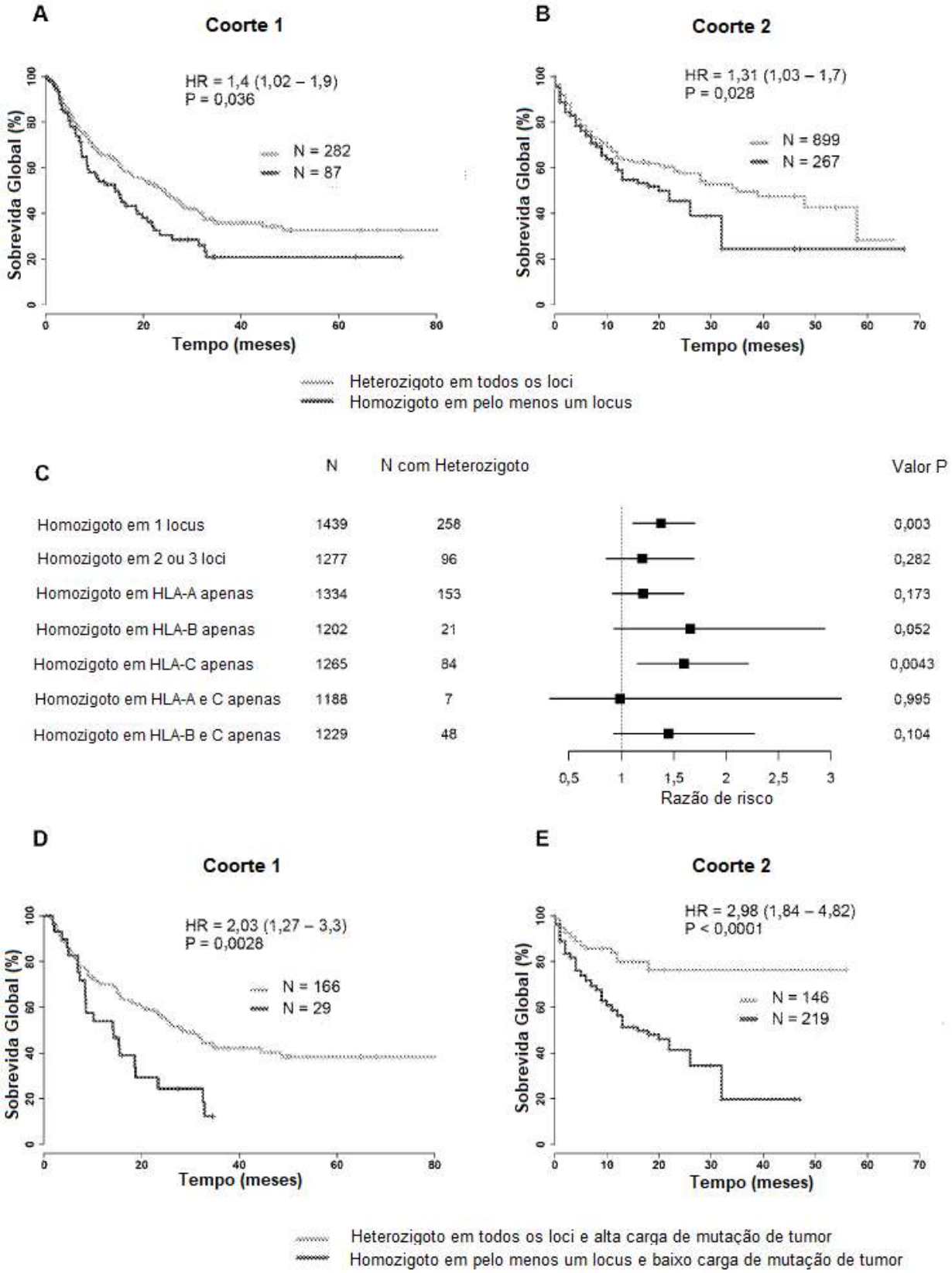
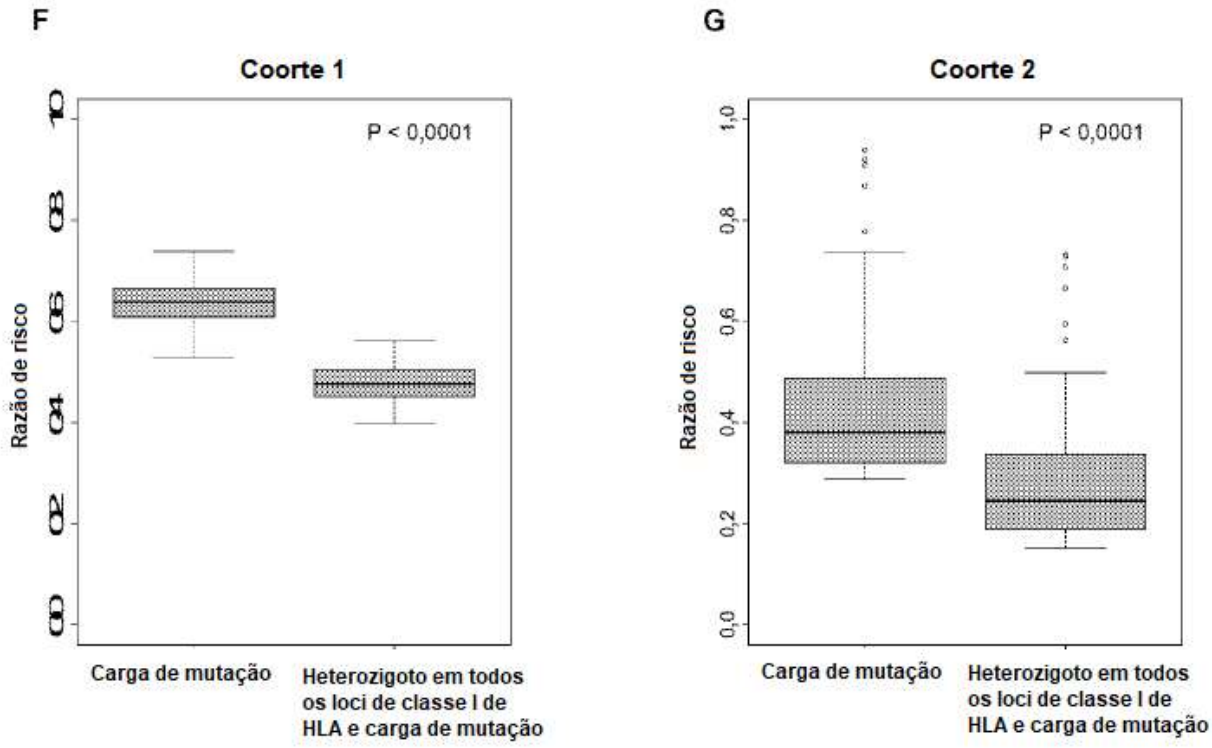
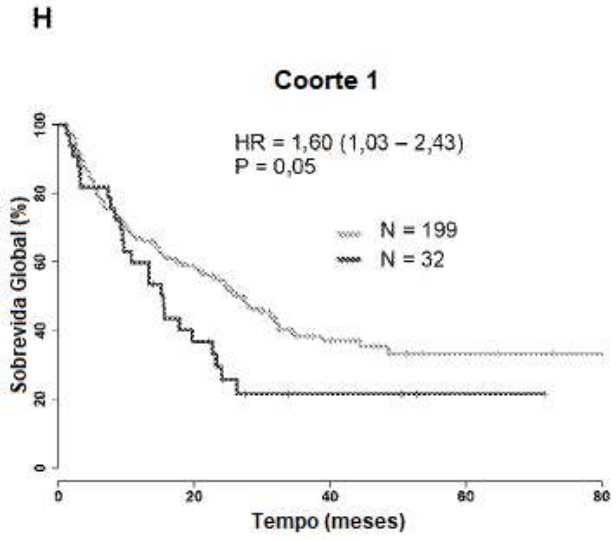

A
Coorte 1
HR = 1,4 (1,02 – 1,9)
P = 0,036
N = 282
N = 87
Sobrevida Global (%)
Tempo (meses)
B
Coorte 2
HR = 1,31 (1,03 – 1,7)
P = 0,028
N = 899
N = 267
Sobrevida Global (%)
Tempo (meses)
Heterozigoto em todos os loci
Homozigoto em pelo menos um locus
C
N
N com Heterozigoto
Valor P
Homozigoto em 1 locus 1439 258 0,003
Homozigoto em 2 ou 3 loci 1277 96 0,282
Homozigoto em HLA-A apenas 1334 153 0,173
Homozigoto em HLA-B apenas 1202 21 0,052
Homozigoto em HLA-C apenas 1265 84 0,0043
Homozigoto em HLA-A e C apenas 1188 7 0,995
Homozigoto em HLA-B e C apenas 1229 48 0,104
0,5 1 1,5 2 2,5 3
Razão de risco
D
Coorte 1
HR = 2,03 (1,27 – 3,3)
P = 0,0028
N = 166
N = 29
Sobrevida Global (%)
Tempo (meses)
E
Coorte 2
HR = 2,98 (1,84 – 4,82)
P < 0,0001
N = 146
N = 219
Sobrevida Global (%)
Tempo (meses)
Heterozigoto em todos os loci e alta carga de mutação de tumor
Homozigoto em pelo menos um locus e baixo carga de mutação de tumor

Figura 8 (Continuação)

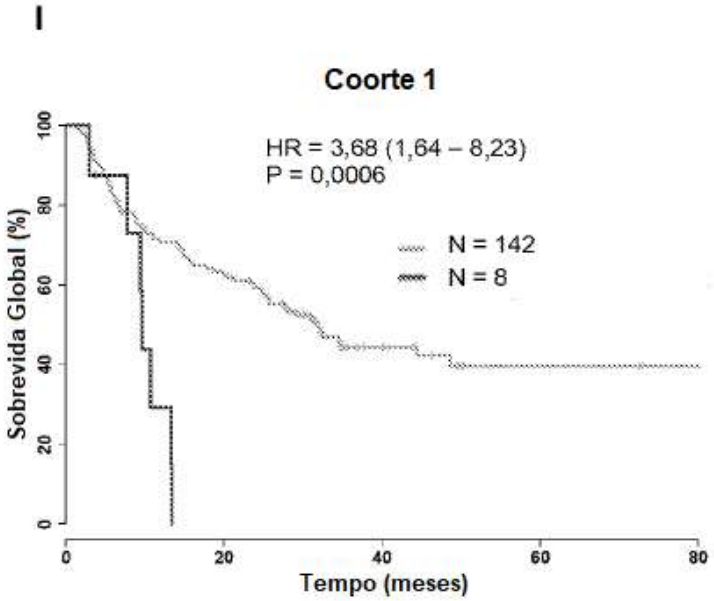




Heterozigoto em todos os loci e sem LOH
Heterozigoto em todos os loci e com LOH em pelo menos um locus

Figura 8 (Continuação)

I



Heterozigoto em todos os loci, sem LOH e alta carga de mutação
Heterozigoto em todos os loci, com LOH em pelo menos um locus e baixa carga de mutação

Figura 9

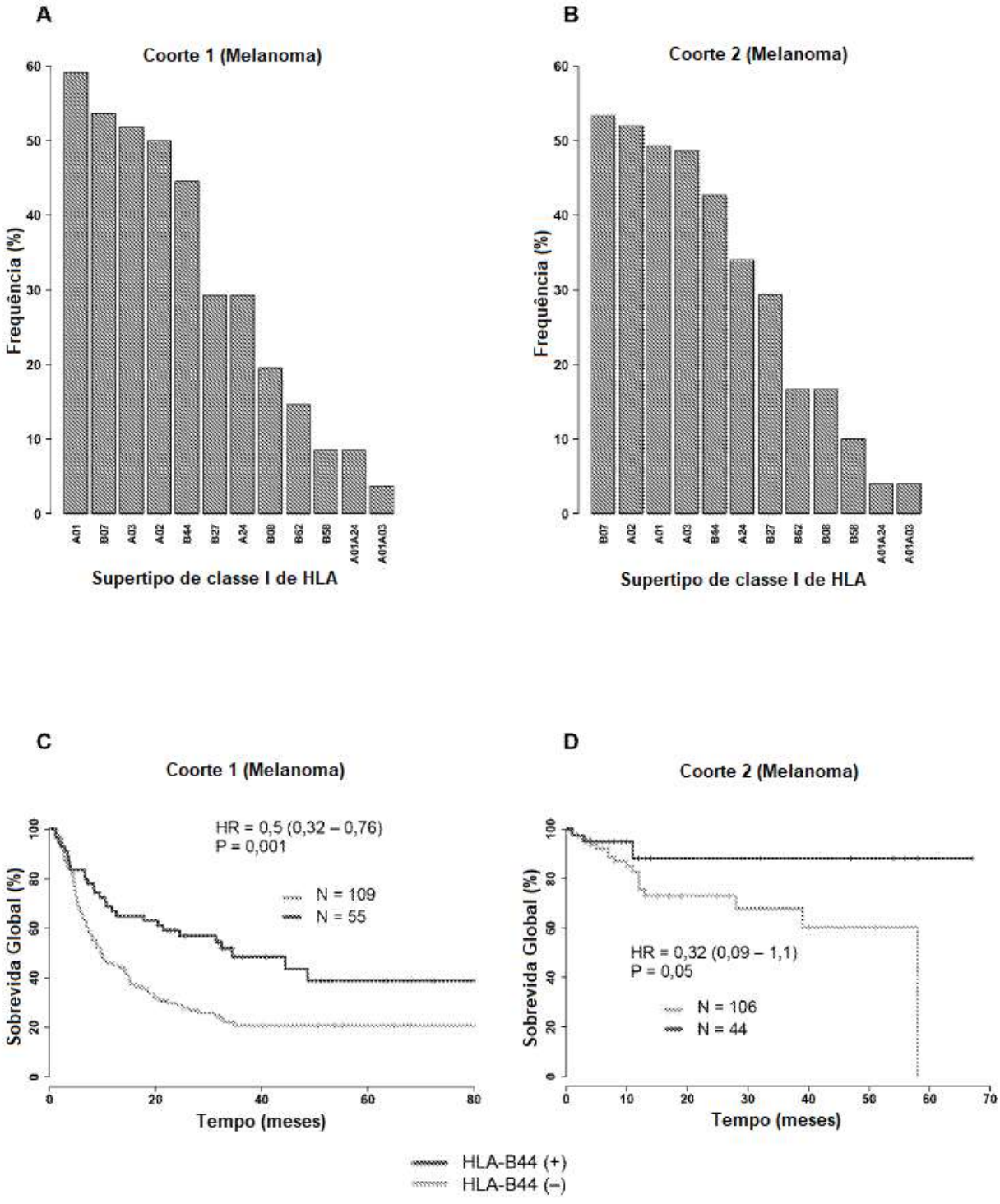

A
Coorte 1 (Melanoma)
Frequência (%)
A01
B07
A03
A02
B44
B27
A24
B08
B62
B58
A01A24
A01A03
Supertipo de classe I de HLA
B
Coorte 2 (Melanoma)
Frequência (%)
B07
A02
A01
A03
B44
A24
B27
B62
B08
B58
A01A24
A01A03
Supertipo de classe I de HLA
C
Coorte 1 (Melanoma)
HR = 0,5 (0,32 – 0,76)
P = 0,001
N = 109
N = 55
Sobrevida Global (%)
Tempo (meses)
D
Coorte 2 (Melanoma)
HR = 0,32 (0,09 – 1,1)
P = 0,05
N = 106
N = 44
Sobrevida Global (%)
Tempo (meses)
HLA-B44 (+)
HLA-B44 (–)

Figura 9 (Continuação)

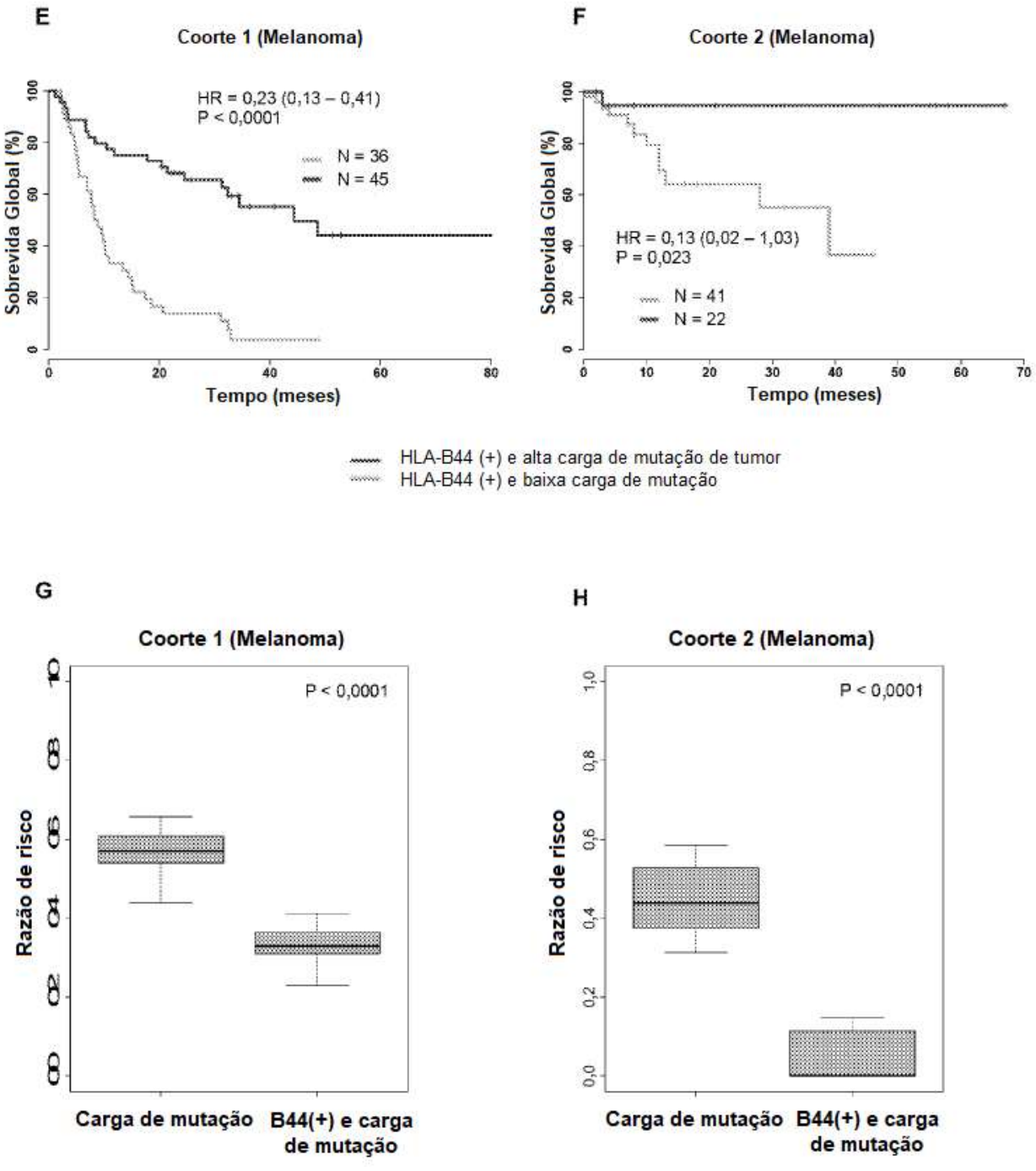
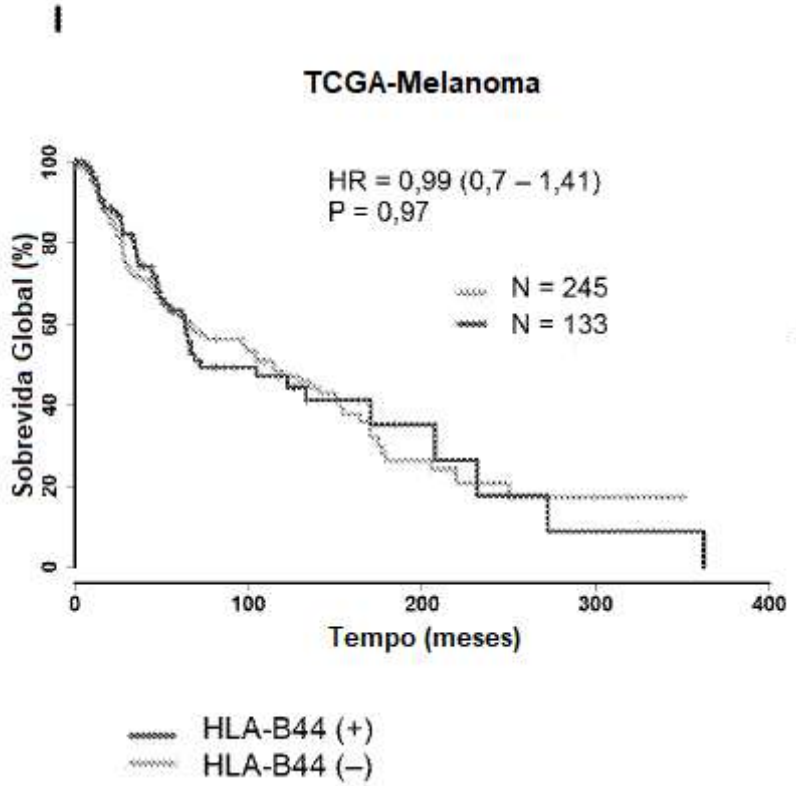
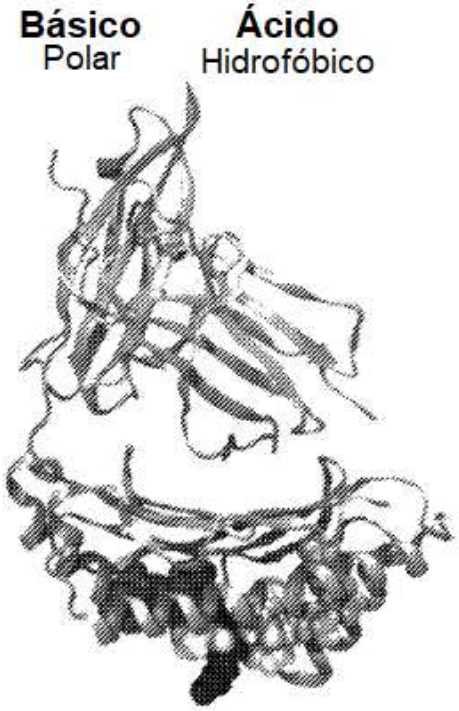


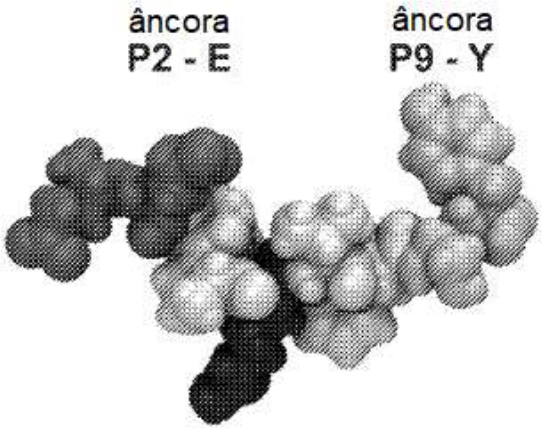
Figura 9 (Continuação)



J HLA-B*44:02



Supertipo B44
Motivo de Ligação a Peptídeo



Supertipo B44
Neoantígenos Imunogênicos

P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
-	E	I	P	-	V	-	-	Y
S	E	I	W	R	D	I	D	F
T	E	S	P	F	E	Q	H	I
E	E	K	L	I	V	V	L	F
K	E	L	E	G	I	L	L	L

Idêntico ao Motivo

Similar ao Motivo

Figura 9 (Continuação)

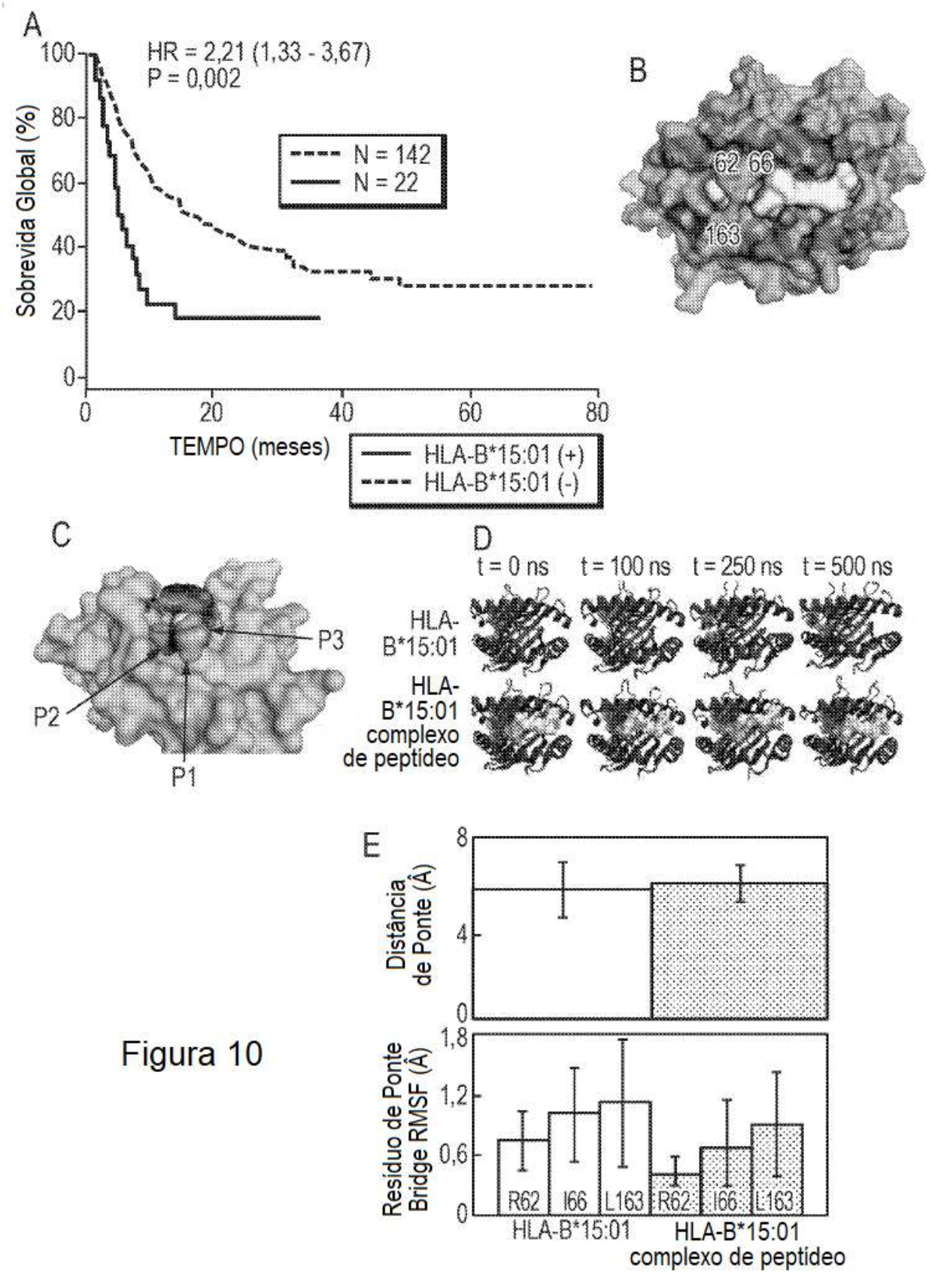
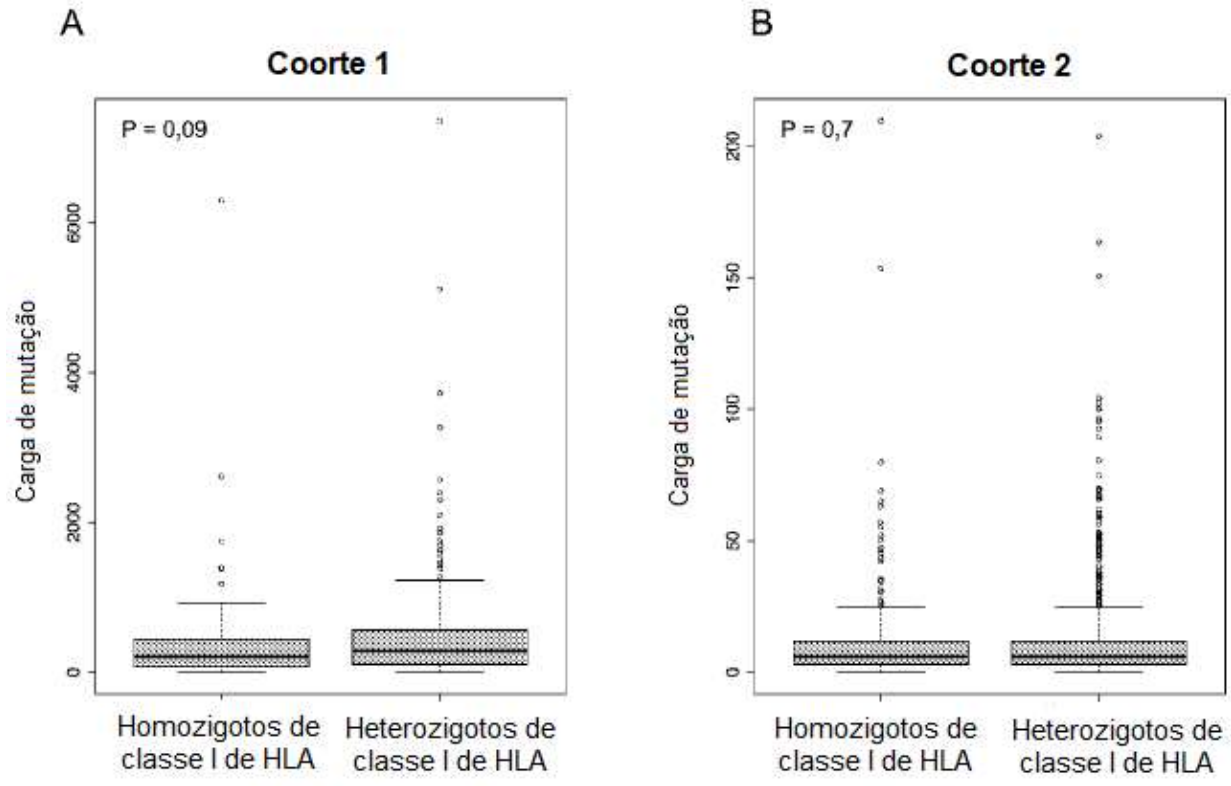

A
HR = 2,21 (1,33 - 3,67)
P = 0,002
N = 142
N = 22
Sobrevida Global (%)
TEMPO (meses)
HLA-B*15:01 (+)
HLA-B*15:01 (-)
B
62
66
163
C
P3
P2
P1
D
t = 0 ns
t = 100 ns
t = 250 ns
t = 500 ns
HLA-B*15:01
HLA-B*15:01 complexo de peptídeo
E
Distância de Ponte (Å)
Resíduo de Ponte Bridge RMSF (Å)
R62
I66
L163
R62
I66
L163
HLA-B*15:01
HLA-B*15:01 complexo de peptídeo

Figura 10

Figura 11


A
Coorte 1
P = 0,09
Carga de mutação
0
2000
4000
6000
Homozigotos de classe I de HLA
Heterozigotos de classe I de HLA
B
Coorte 2
P = 0,7
Carga de mutação
0
50
100
150
200
Homozigotos de classe I de HLA
Heterozigotos de classe I de HLA

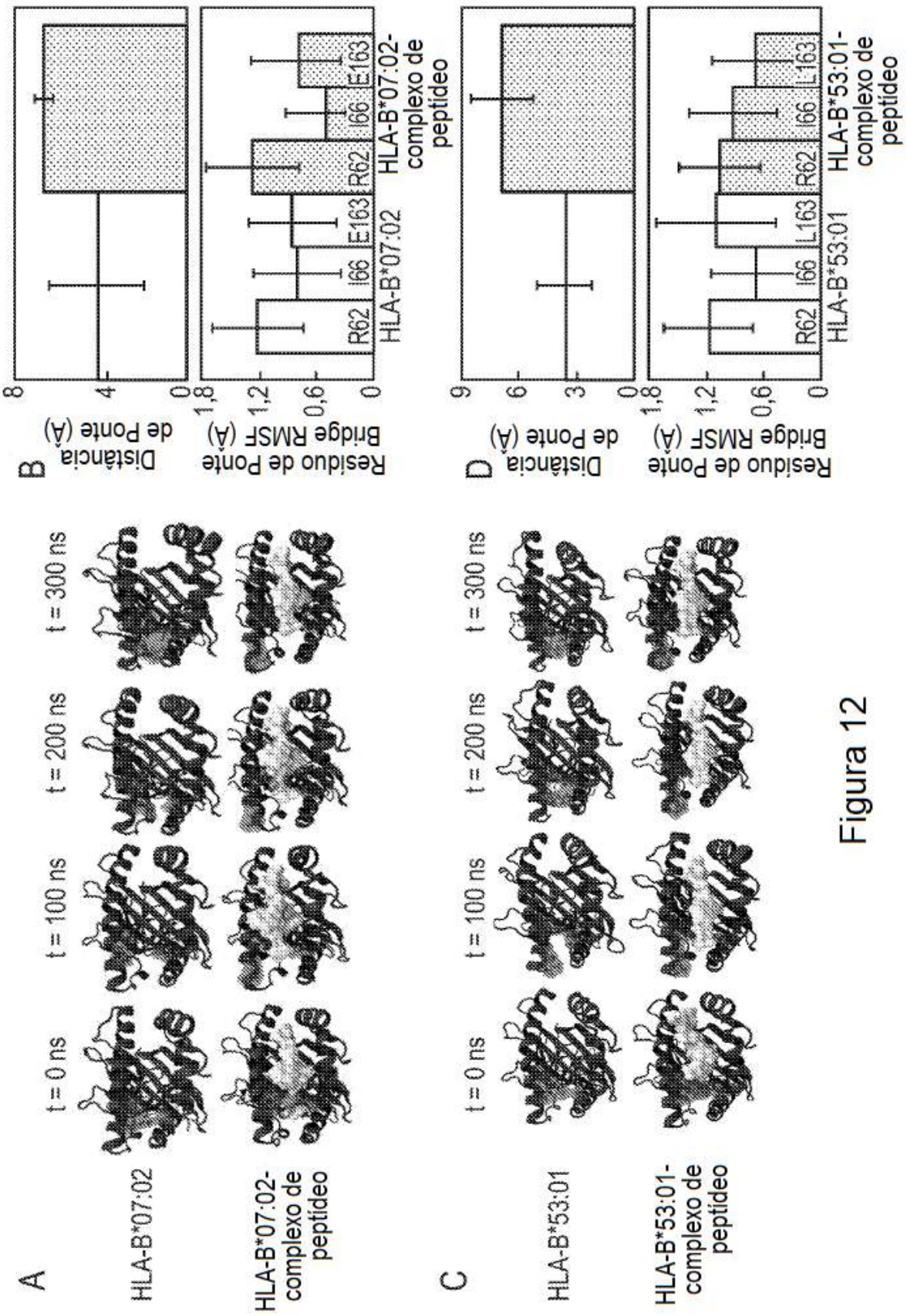

A
t = 0 ns
t = 100 ns
t = 200 ns
t = 300 ns
HLA-B*07:02
HLA-B*07:02-complexo de peptideo
B
Distância de Ponte (Å)
Resíduo de Ponte Bridge RMSF (Å)
R62
I66
E163
HLA-B*07:02
HLA-B*07:02-complexo de peptideo
C
HLA-B*53:01
HLA-B*53:01-complexo de peptideo
D
Distância de Ponte (Å)
Resíduo de Ponte Bridge RMSF (Å)
R62
I66
L163
HLA-B*53:01
HLA-B*53:01-complexo de peptideo

Figura 12

Figura 13

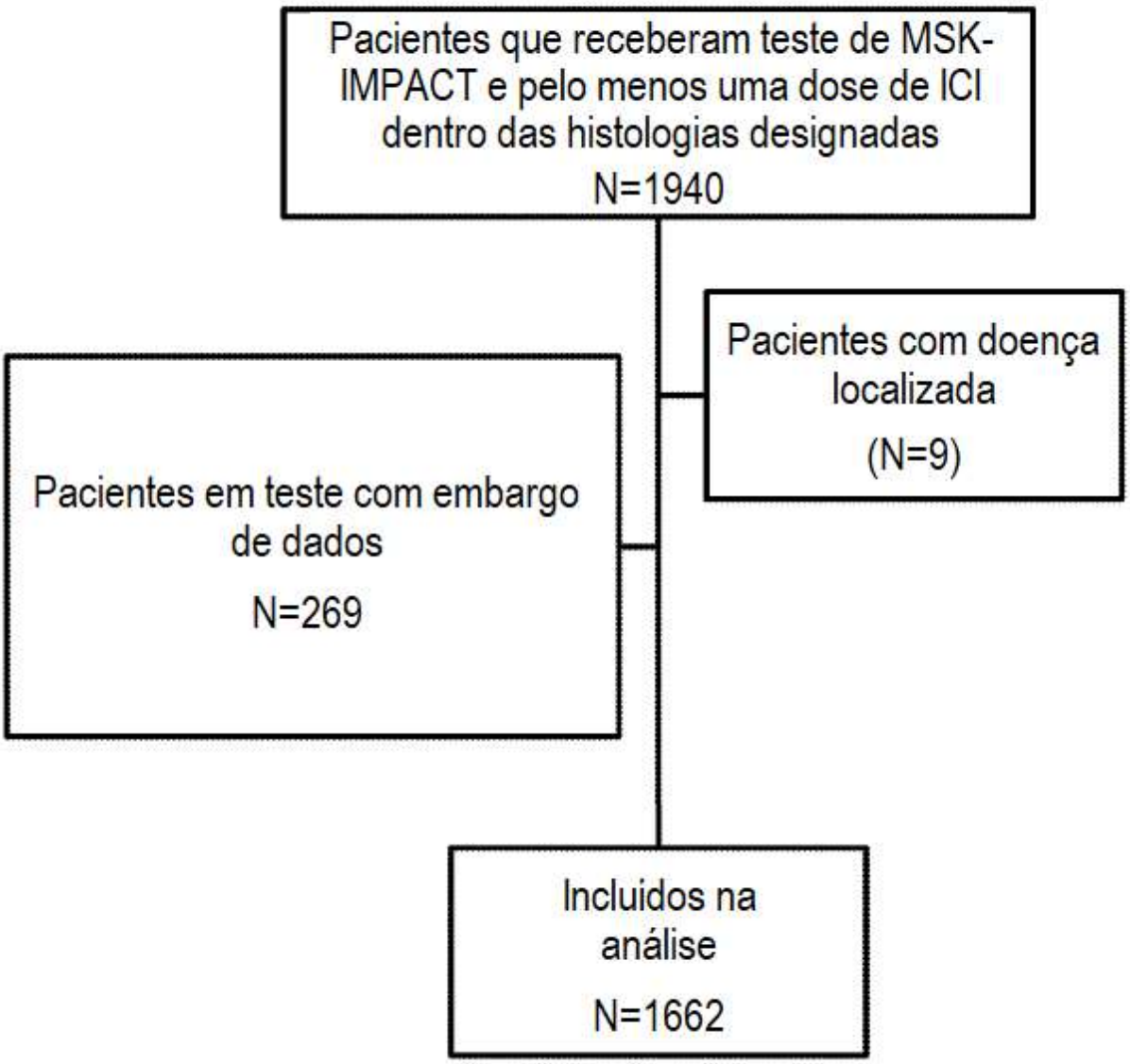
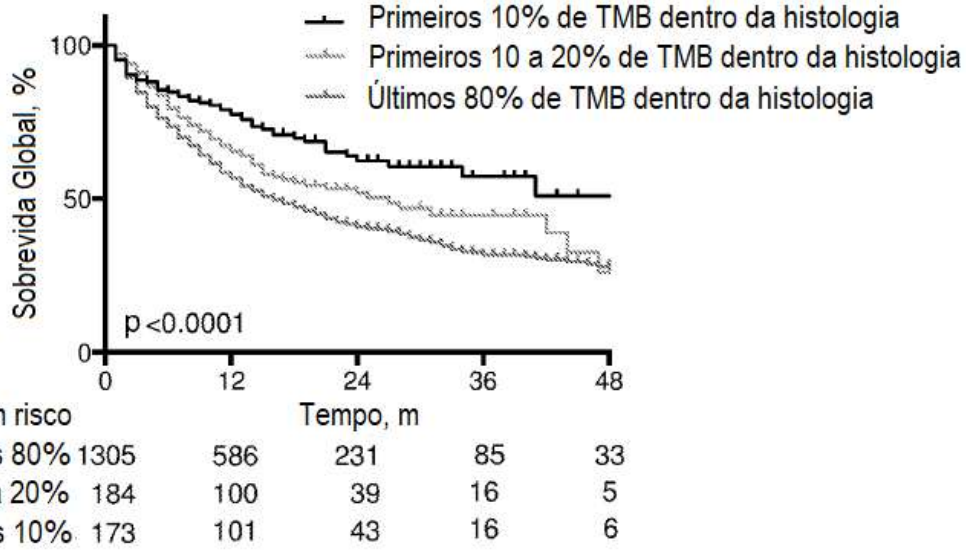

Pacientes que receberam teste de MSK-IMPACT e pelo menos uma dose de ICI dentro das histologias designadas
N=1940
Pacientes com doença localizada
(N=9)
Pacientes em teste com embargo de dados
N=269
Incluidos na análise
N=1662

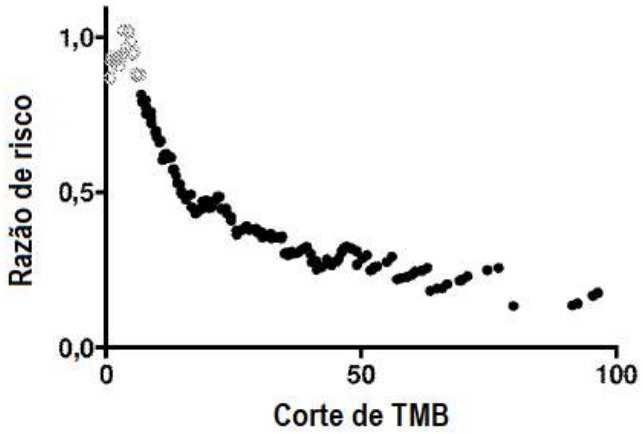
Figura 14

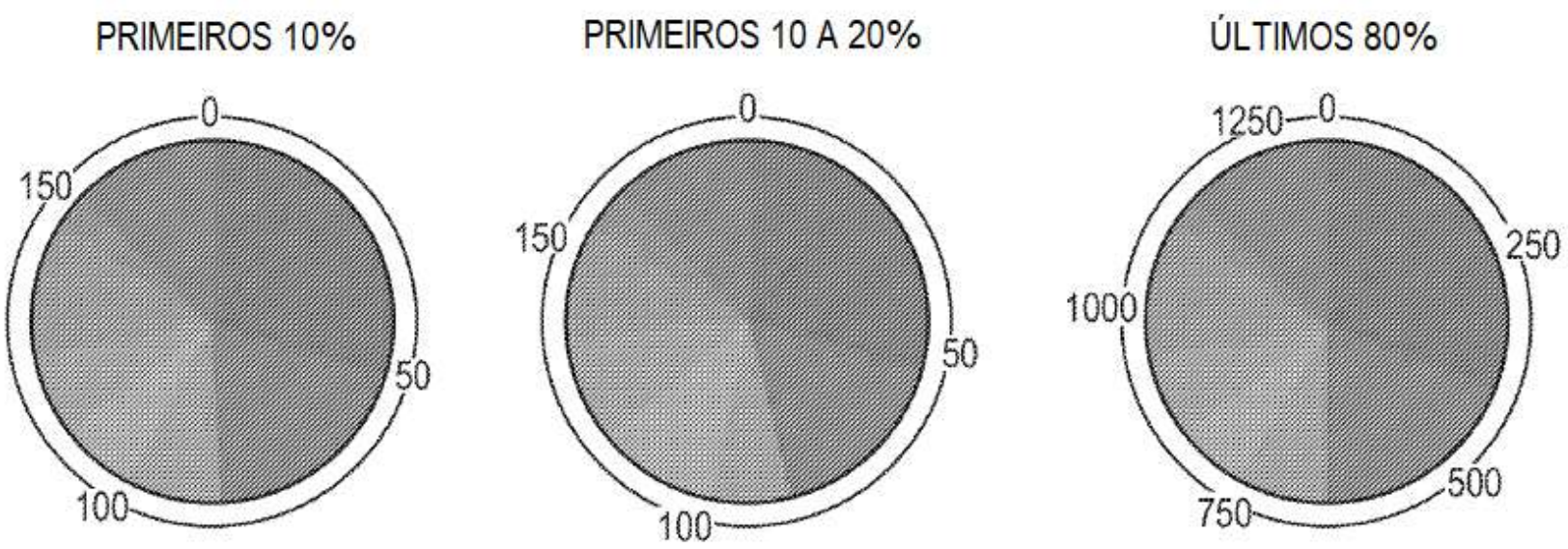
A



Sem risco					
Últimos 80%	1305	586	231	85	33
Primeiros 10 a 20%	184	100	39	16	5
Primeiros 10%	173	101	43	16	6

B





TIPO DE CÂNCER

- Câncer de Bexiga
- Câncer de Mama
- Câncer de Sítio Primário Desconhecido
- Câncer colorretal
- Câncer Esofagogástrico
- Glioma
- Câncer de Cabeça e Pescoço
- Melanoma
- Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena
- Carcinoma de Célula Renal

Figura 15

Figura 16

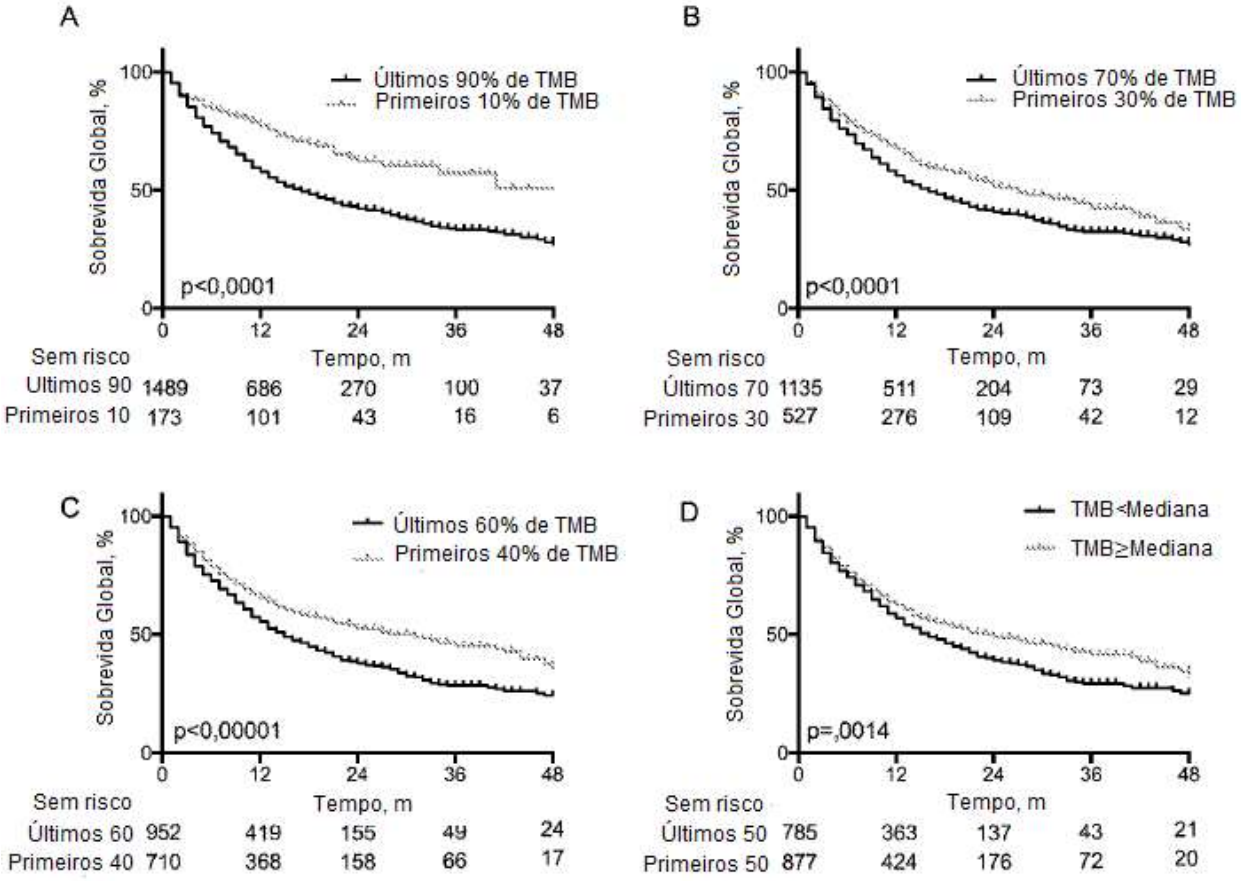

A
Sobrevida Global, %
100
50
0
Últimos 90% de TMB
Primeiros 10% de TMB
p<0,0001
0
12
24
36
48
Tempo, m
Sem risco
Ultimos 90 1489 686 270 100 37
Primeiros 10 173 101 43 16 6
B
Sobrevida Global, %
Últimos 70% de TMB
Primeiros 30% de TMB
p<0,0001
Tempo, m
Sem risco
Últimos 70 1135 511 204 73 29
Primeiros 30 527 276 109 42 12
C
Sobrevida Global, %
Últimos 60% de TMB
Primeiros 40% de TMB
p<0,00001
Tempo, m
Sem risco
Últimos 60 952 419 155 49 24
Primeiros 40 710 368 158 66 17
D
Sobrevida Global, %
TMB<Mediana
TMB≥Mediana
p=,0014
Tempo, m
Sem risco
Últimos 50 785 363 137 43 21
Primeiros 50 877 424 176 72 20

Figura 17

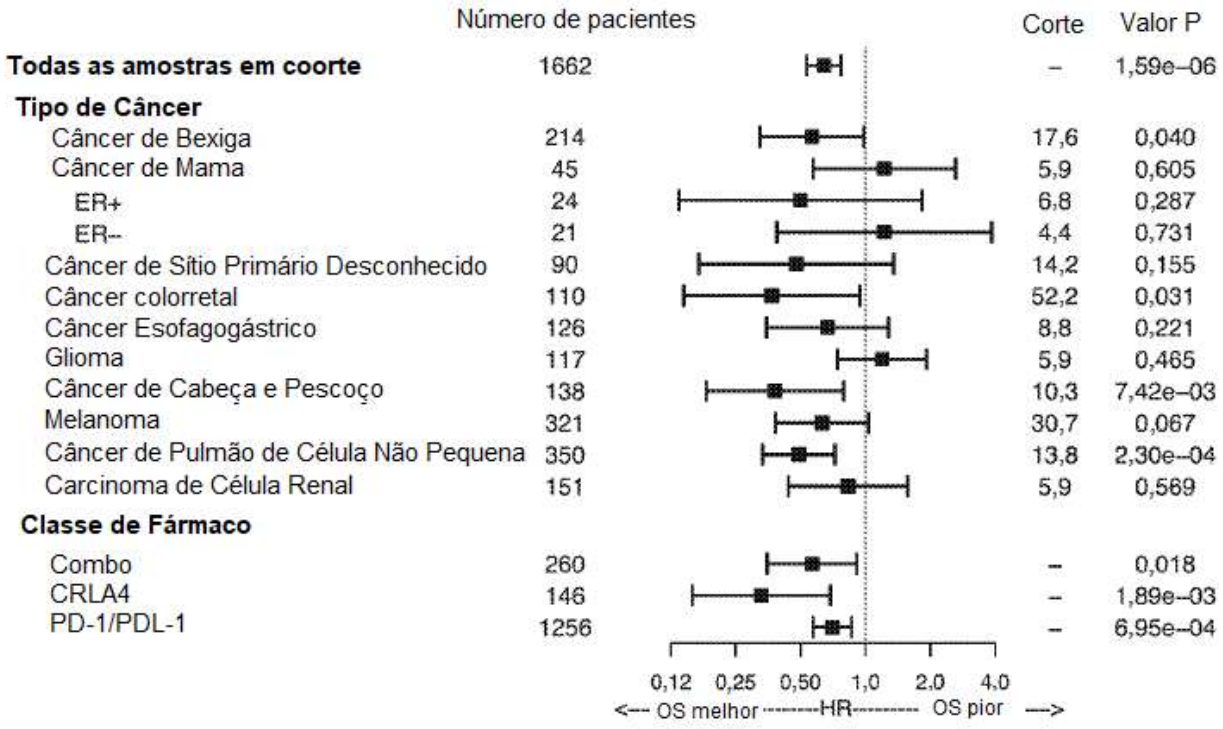
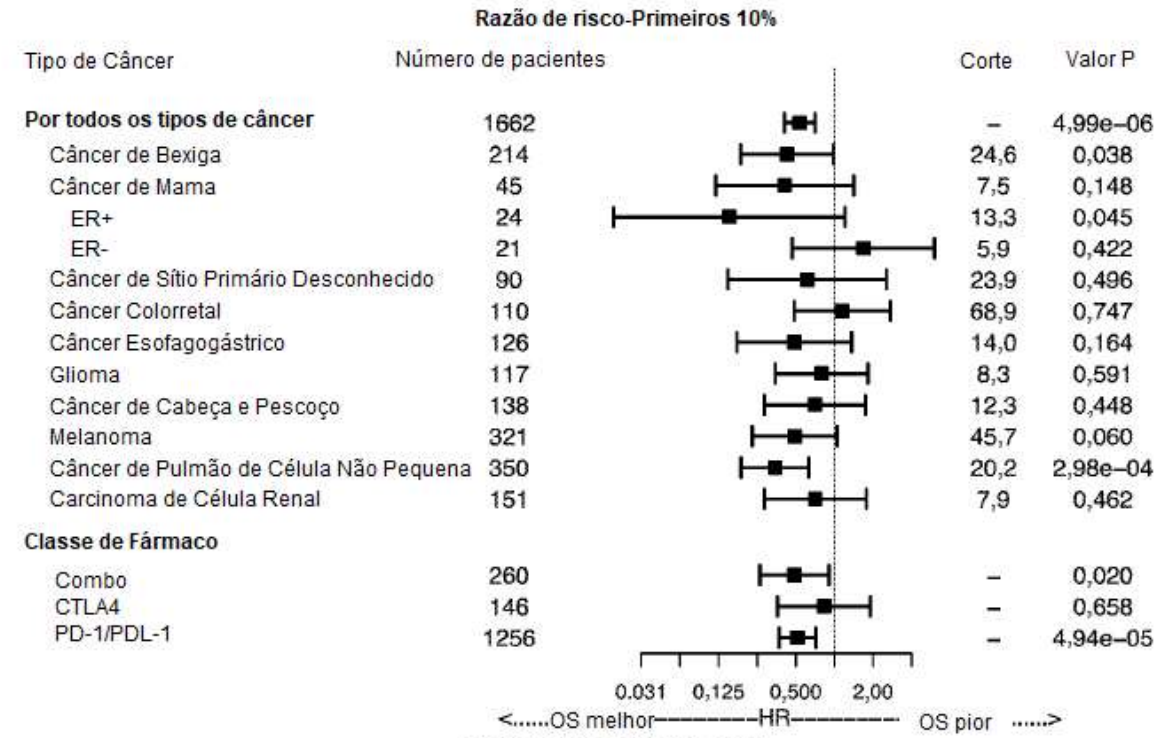
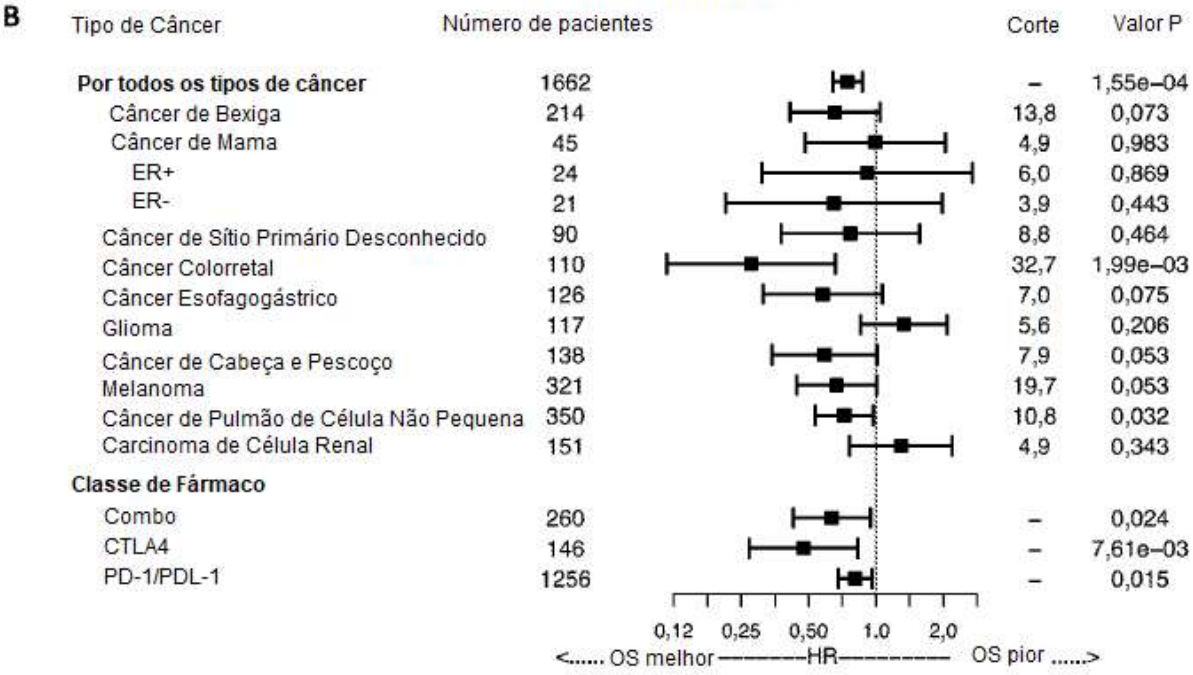

Número de pacientes
Corte
Valor P
Todas as amostras em coorte 1662 – 1,59e−06
Tipo de Câncer
Câncer de Bexiga 214 17,6 0,040
Câncer de Mama 45 5,9 0,605
ER+ 24 6,8 0,287
ER− 21 4,4 0,731
Câncer de Sítio Primário Desconhecido 90 14,2 0,155
Câncer colorretal 110 52,2 0,031
Câncer Esofagogástrico 126 8,8 0,221
Glioma 117 5,9 0,465
Câncer de Cabeça e Pescoço 138 10,3 7,42e−03
Melanoma 321 30,7 0,067
Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena 350 13,8 2,30e−04
Carcinoma de Célula Renal 151 5,9 0,569
Classe de Fármaco
Combo 260 – 0,018
CRLA4 146 – 1,89e−03
PD-1/PDL-1 1256 – 6,95e−04
0,12 0,25 0,50 1,0 2,0 4,0
<— OS melhor ——HR—— OS pior —>

Figura 18

A


Razão de risco-Primeiros 10%
Tipo de Câncer
Número de pacientes
Corte
Valor P
Por todos os tipos de câncer 1662 – 4,99e−06
Câncer de Bexiga 214 24,6 0,038
Câncer de Mama 45 7,5 0,148
ER+ 24 13,3 0,045
ER- 21 5,9 0,422
Câncer de Sítio Primário Desconhecido 90 23,9 0,496
Câncer Colorretal 110 68,9 0,747
Câncer Esofagogástrico 126 14,0 0,164
Glioma 117 8,3 0,591
Câncer de Cabeça e Pescoço 138 12,3 0,448
Melanoma 321 45,7 0,060
Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena 350 20,2 2,98e−04
Carcinoma de Célula Renal 151 7,9 0,462
Classe de Fármaco
Combo 260 – 0,020
CTLA4 146 – 0,658
PD-1/PDL-1 1256 – 4,94e−05
0.031 0,125 0,500 2,00
<.....OS melhor HR OS pior .....>

B


Razão de risco-Primeiros 30%
Tipo de Câncer
Número de pacientes
Corte
Valor P
Por todos os tipos de câncer 1662 – 1,55e−04
Câncer de Bexiga 214 13,8 0,073
Câncer de Mama 45 4,9 0,983
ER+ 24 6,0 0,869
ER- 21 3,9 0,443
Câncer de Sítio Primário Desconhecido 90 8,8 0,464
Câncer Colorretal 110 32,7 1,99e−03
Câncer Esofagogástrico 126 7,0 0,075
Glioma 117 5,6 0,206
Câncer de Cabeça e Pescoço 138 7,9 0,053
Melanoma 321 19,7 0,053
Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena 350 10,8 0,032
Carcinoma de Célula Renal 151 4,9 0,343
Classe de Fármaco
Combo 260 – 0,024
CTLA4 146 – 7,61e−03
PD-1/PDL-1 1256 – 0,015
0,12 0,25 0,50 1,0 2,0
<..... OS melhor HR OS pior .....>

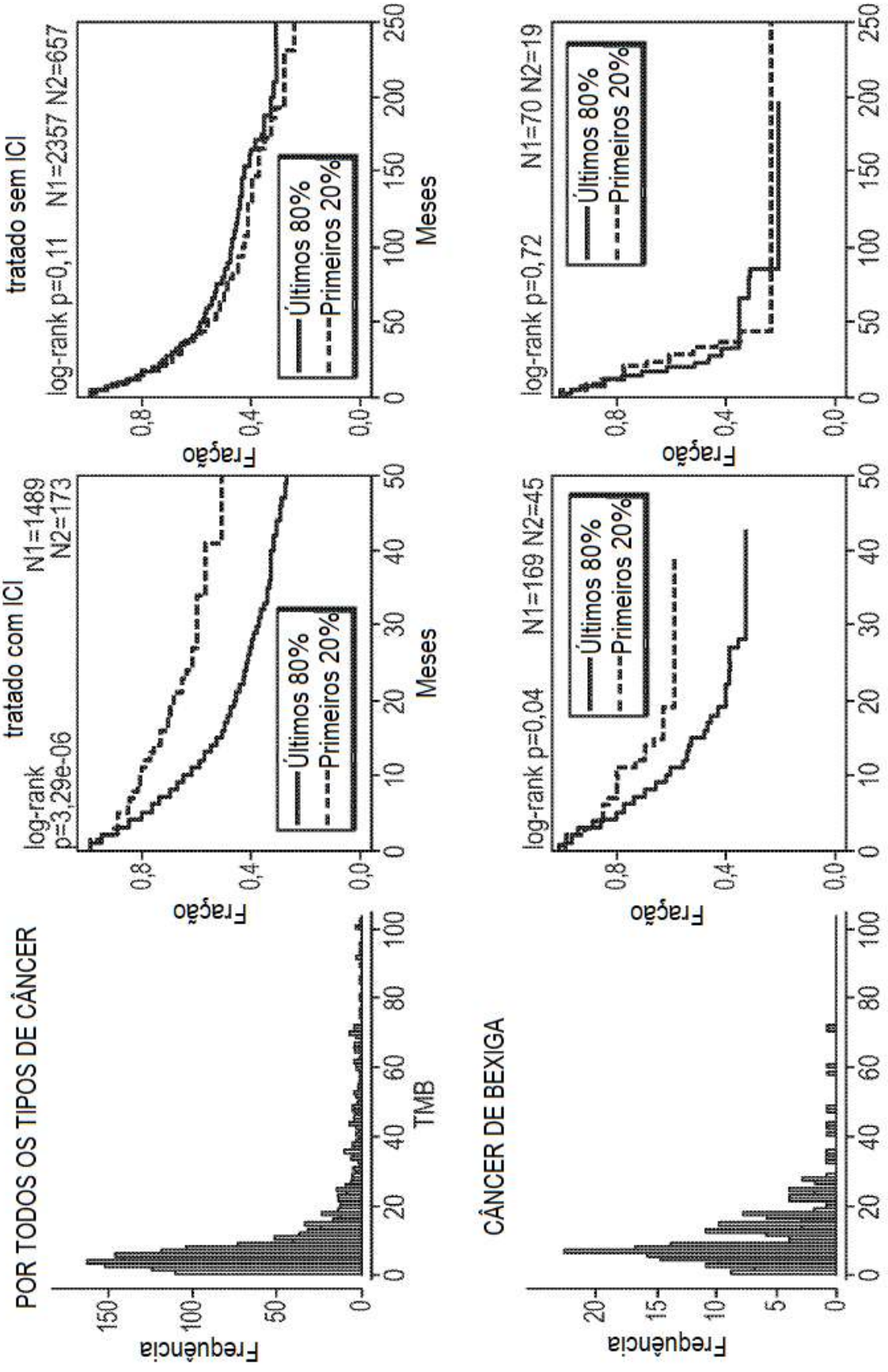

POR TODOS OS TIPOS DE CÂNCER
tratado com ICI
log-rank p=3,29e-06
N1=1489
N2=173
tratado sem ICI
log-rank p=0,11
N1=2357 N2=657
CÂNCER DE BEXIGA
log-rank p=0,04
N1=169 N2=45
log-rank p=0,72
N1=70 N2=19
Últimos 80%
Primeiros 20%
Frequência
Fração
Meses
TMB

Figura 19

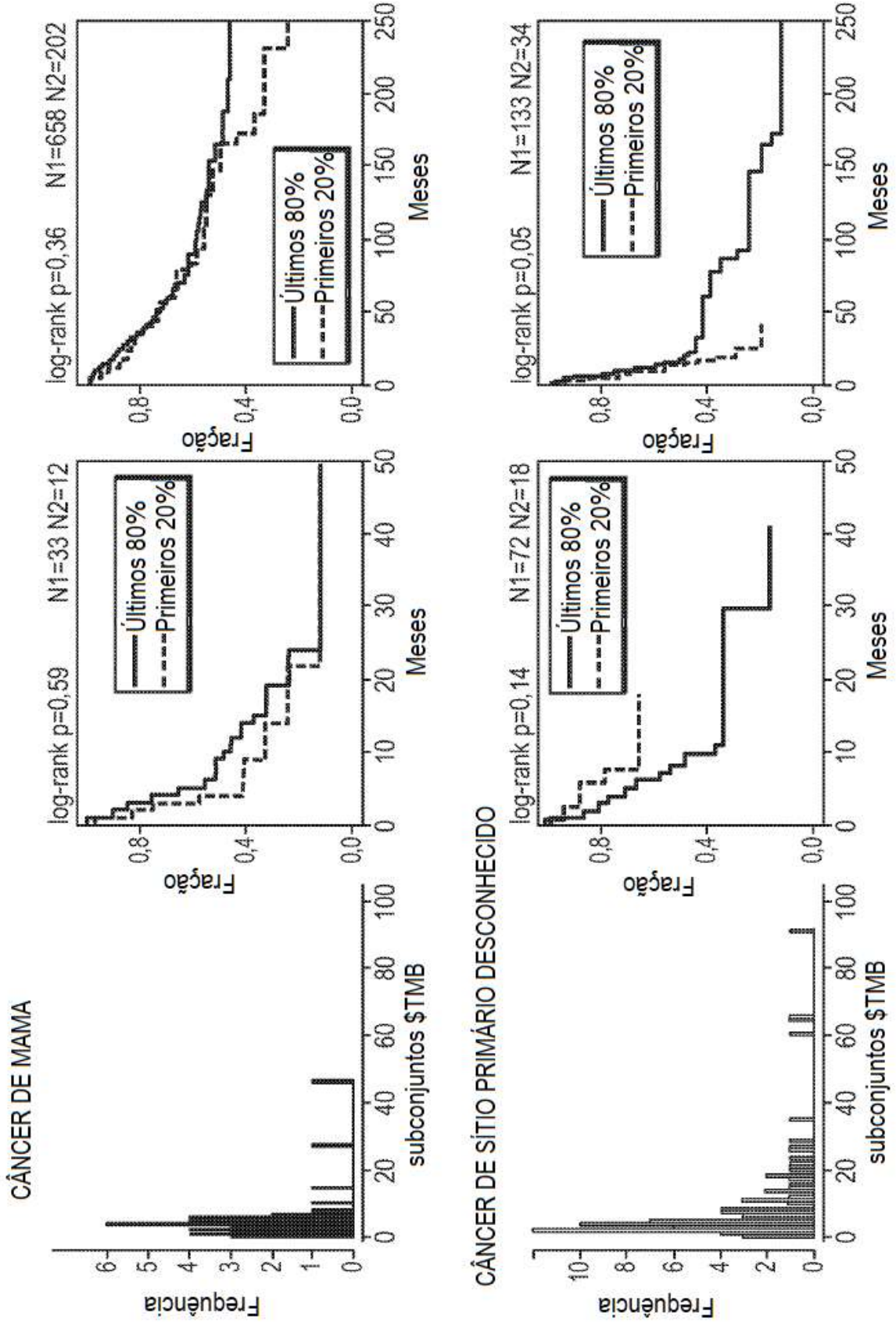


Figura 19 (Continuação)

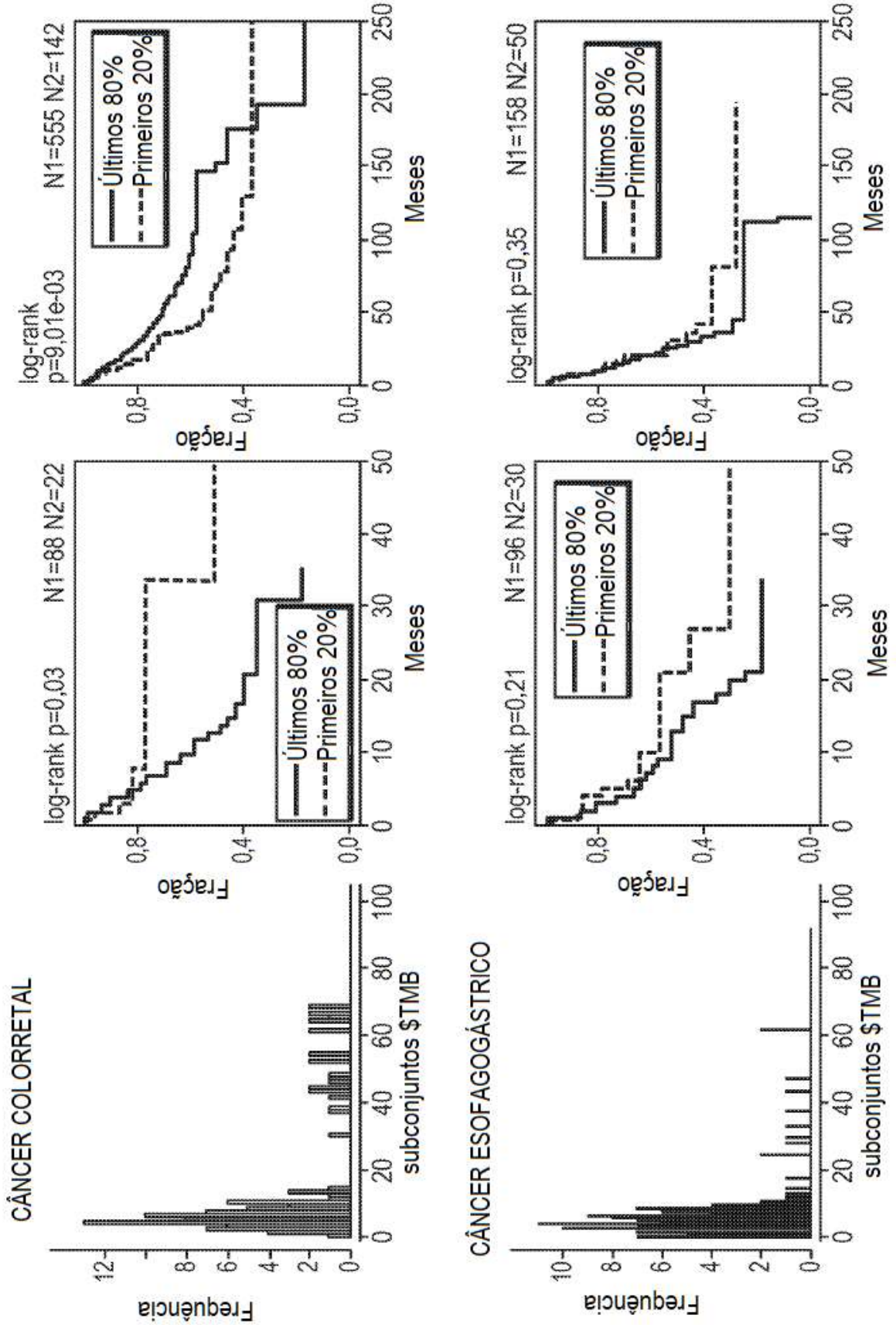


Figura 19 (Continuação)

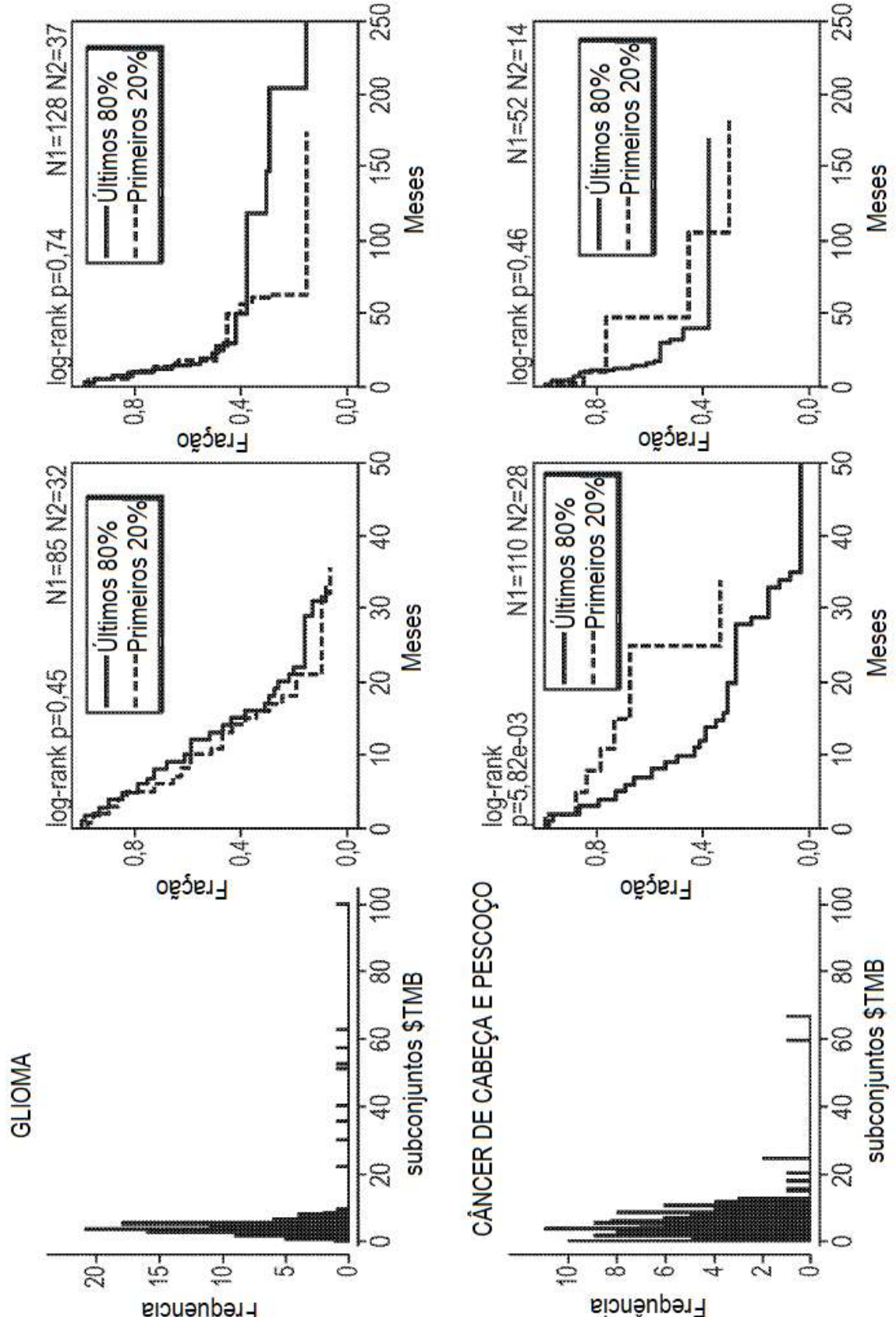


Figura 19 (Continuação)

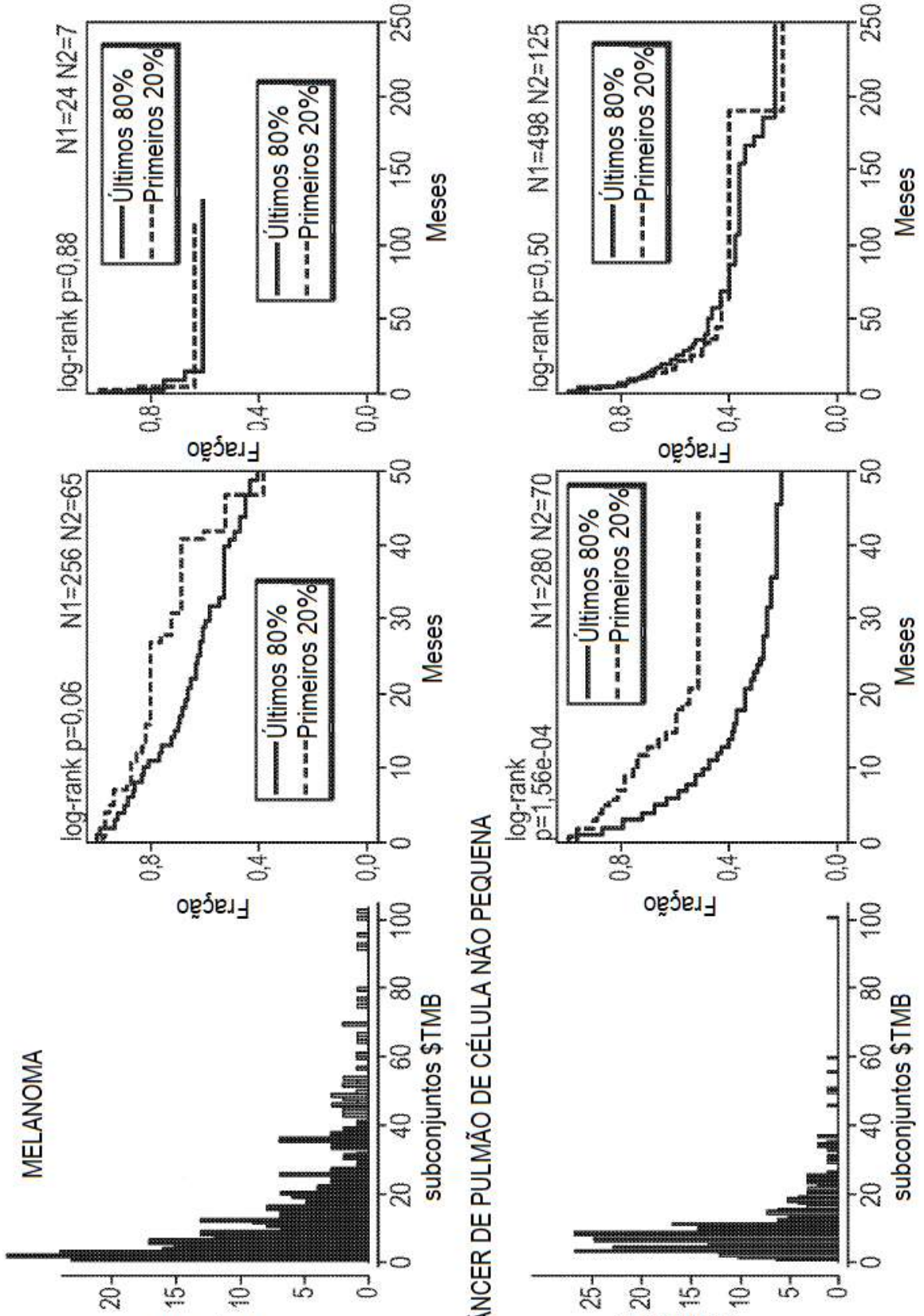


Figura 19 (Continuação)

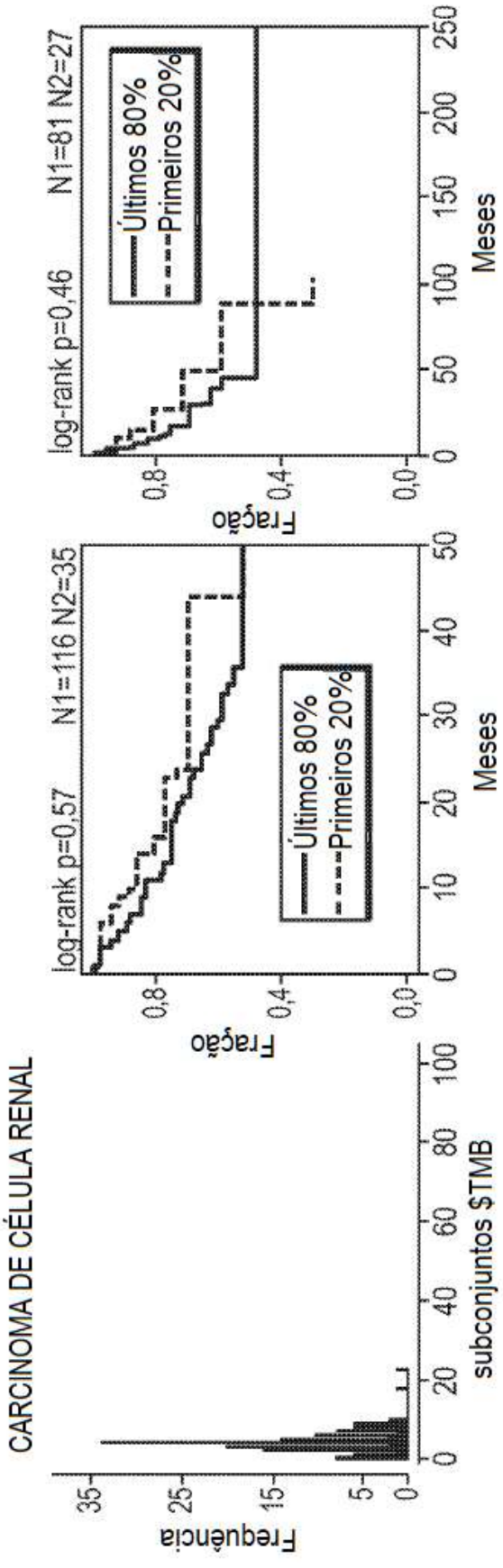


Figura 19 (Continuação)

Figura 20

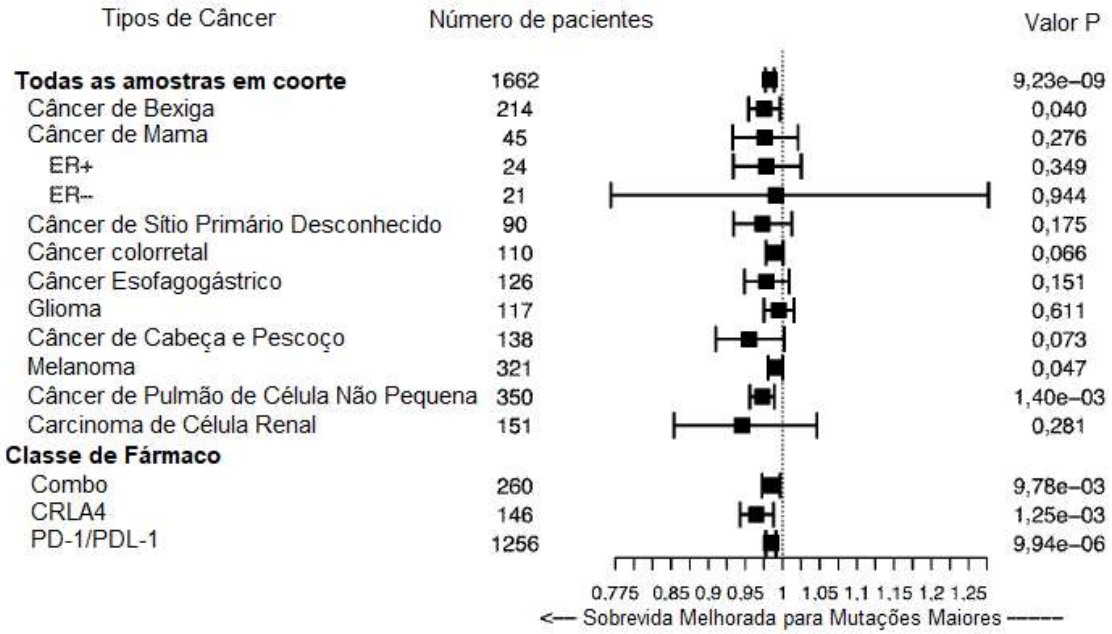

Tipos de Câncer
Número de pacientes
Valor P
Todas as amostras em coorte 1662 9,23e−09
Câncer de Bexiga 214 0,040
Câncer de Mama 45 0,276
ER+ 24 0,349
ER− 21 0,944
Câncer de Sítio Primário Desconhecido 90 0,175
Câncer colorretal 110 0,066
Câncer Esofagogástrico 126 0,151
Glioma 117 0,611
Câncer de Cabeça e Pescoço 138 0,073
Melanoma 321 0,047
Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena 350 1,40e−03
Carcinoma de Célula Renal 151 0,281
Classe de Fármaco
Combo 260 9,78e−03
CRLA4 146 1,25e−03
PD-1/PDL-1 1256 9,94e−06
0,775 0,85 0,9 0,95 1 1,05 1,1 1,15 1,2 1,25
<— Sobrevida Melhorada para Mutações Maiores ——

Figura 21

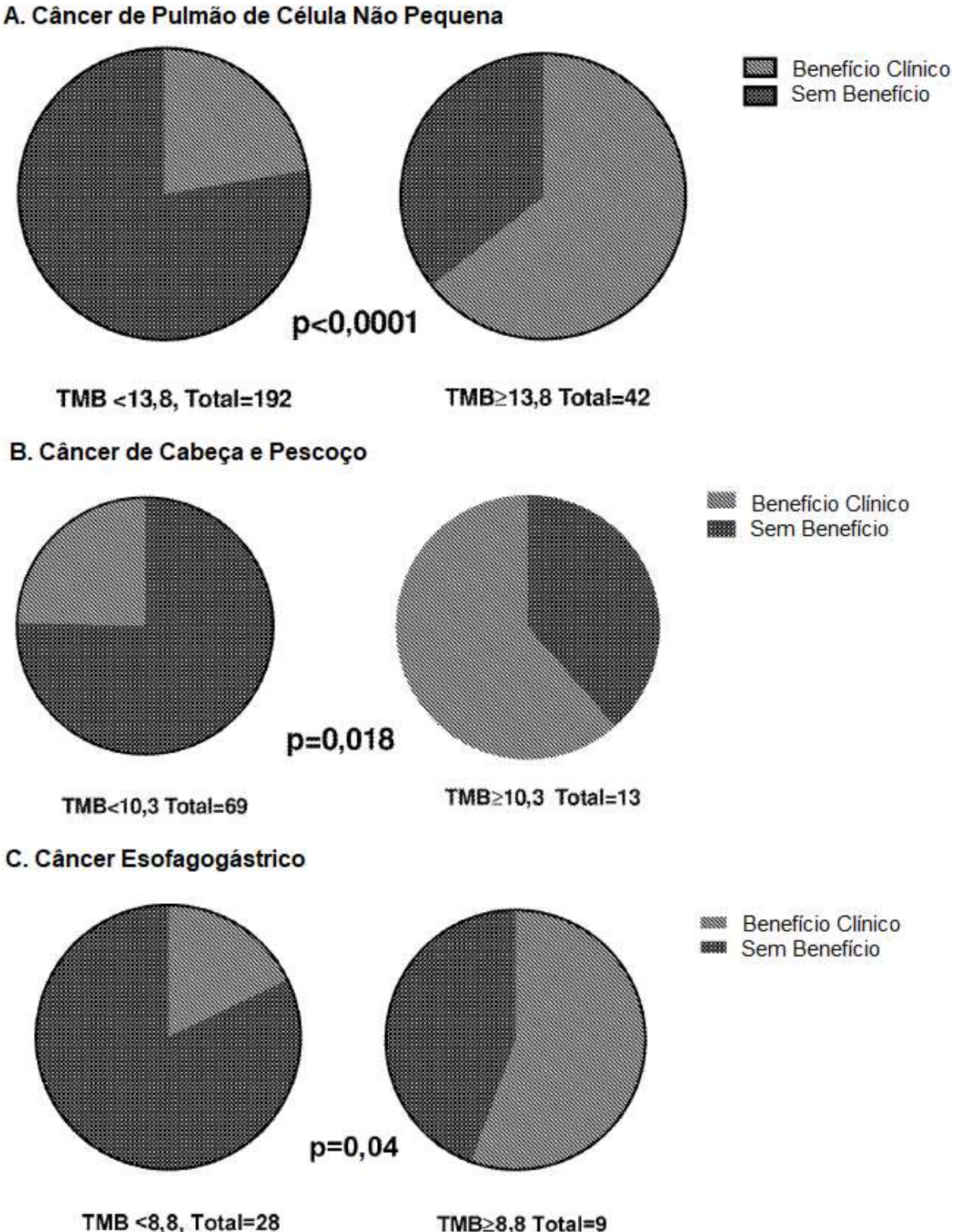
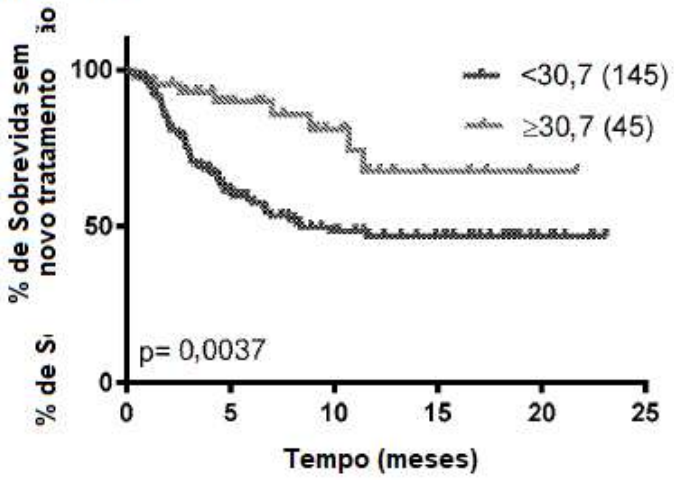
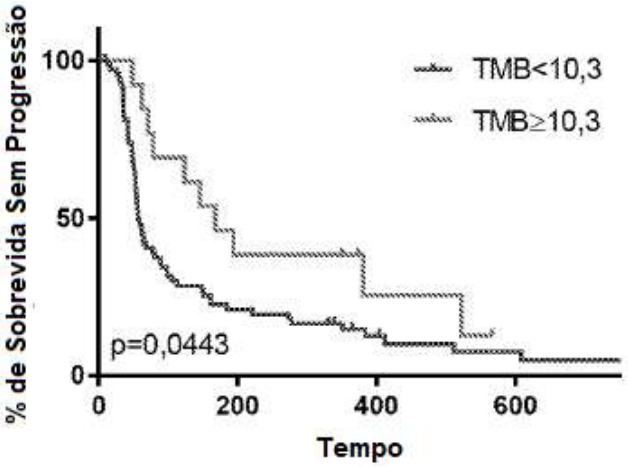

A. Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena
Benefício Clínico
Sem Benefício
p<0,0001
TMB <13,8, Total=192
TMB≥13,8 Total=42
B. Câncer de Cabeça e Pescoço
Benefício Clínico
Sem Benefício
p=0,018
TMB<10,3 Total=69
TMB≥10,3 Total=13
C. Câncer Esofagogástrico
Benefício Clínico
Sem Benefício
p=0,04
TMB <8,8, Total=28
TMB≥8,8 Total=9

Figura 22

A. Melanoma



B. Câncer de Cabeça e Pescoço



C. Câncer Esofagogástrico

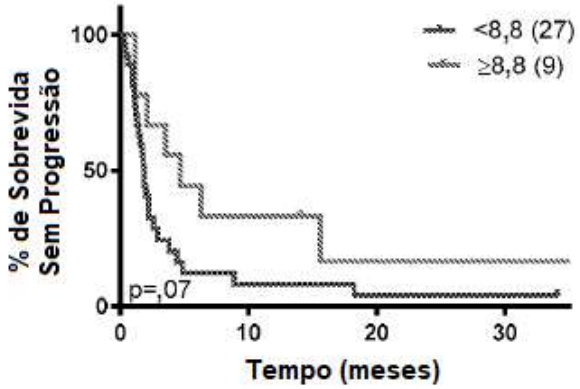


Figura 22 (Continuação)

D. Carcinoma de Célula Renal

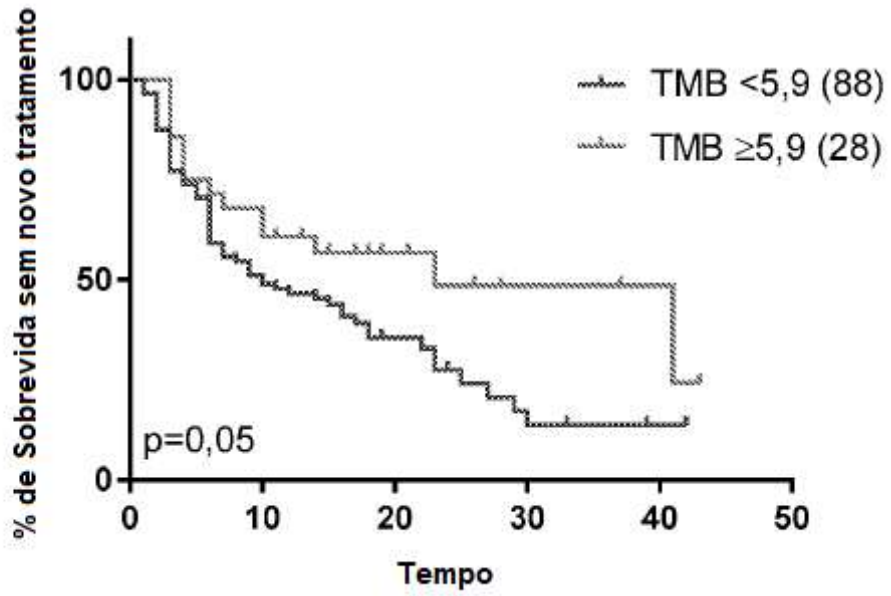


Figura 23

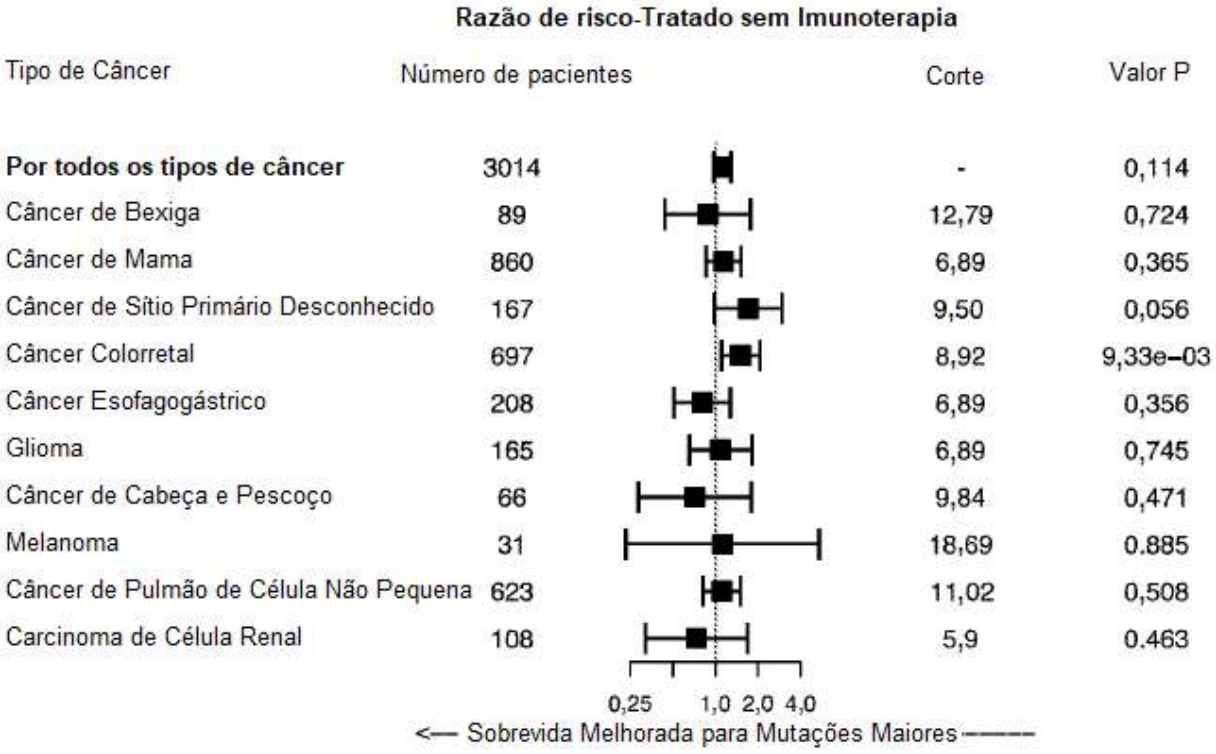
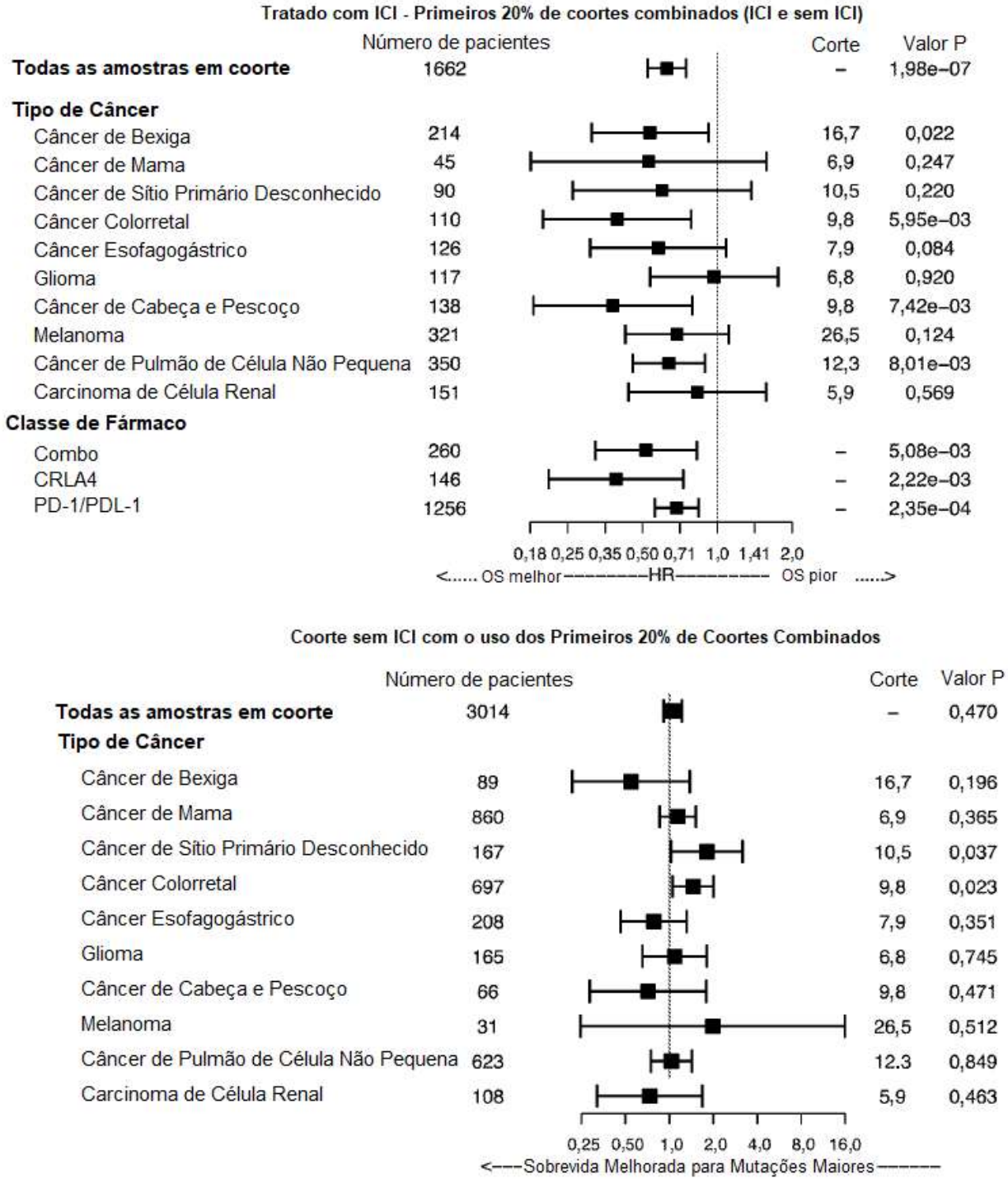

Razão de risco-Tratado sem Imunoterapia
Tipo de Câncer
Número de pacientes
Corte
Valor P
Por todos os tipos de câncer 3014 - 0,114
Câncer de Bexiga 89 12,79 0,724
Câncer de Mama 860 6,89 0,365
Câncer de Sítio Primário Desconhecido 167 9,50 0,056
Câncer Colorretal 697 8,92 9,33e−03
Câncer Esofagogástrico 208 6,89 0,356
Glioma 165 6,89 0,745
Câncer de Cabeça e Pescoço 66 9,84 0,471
Melanoma 31 18,69 0.885
Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena 623 11,02 0,508
Carcinoma de Célula Renal 108 5,9 0.463
0,25 1,0 2,0 4,0
<— Sobrevida Melhorada para Mutações Maiores ——

Figura 24


Tratado com ICI - Primeiros 20% de coortes combinados (ICI e sem ICI)
Número de pacientes
Corte
Valor P
Todas as amostras em coorte 1662 – 1,98e−07
Tipo de Câncer
Câncer de Bexiga 214 16,7 0,022
Câncer de Mama 45 6,9 0,247
Câncer de Sítio Primário Desconhecido 90 10,5 0,220
Câncer Colorretal 110 9,8 5,95e−03
Câncer Esofagogástrico 126 7,9 0,084
Glioma 117 6,8 0,920
Câncer de Cabeça e Pescoço 138 9,8 7,42e−03
Melanoma 321 26,5 0,124
Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena 350 12,3 8,01e−03
Carcinoma de Célula Renal 151 5,9 0,569
Classe de Fármaco
Combo 260 – 5,08e−03
CRLA4 146 – 2,22e−03
PD-1/PDL-1 1256 – 2,35e−04
0,18 0,25 0,35 0,50 0,71 1,0 1,41 2,0
<..... OS melhor ——— HR ——— OS pior .....>
Coorte sem ICI com o uso dos Primeiros 20% de Coortes Combinados
Número de pacientes
Corte
Valor P
Todas as amostras em coorte 3014 – 0,470
Tipo de Câncer
Câncer de Bexiga 89 16,7 0,196
Câncer de Mama 860 6,9 0,365
Câncer de Sítio Primário Desconhecido 167 10,5 0,037
Câncer Colorretal 697 9,8 0,023
Câncer Esofagogástrico 208 7,9 0,351
Glioma 165 6,8 0,745
Câncer de Cabeça e Pescoço 66 9,8 0,471
Melanoma 31 26,5 0,512
Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena 623 12.3 0,849
Carcinoma de Célula Renal 108 5,9 0,463
0,25 0,50 1,0 2,0 4,0 8,0 16,0
<——Sobrevida Melhorada para Mutações Maiores ———

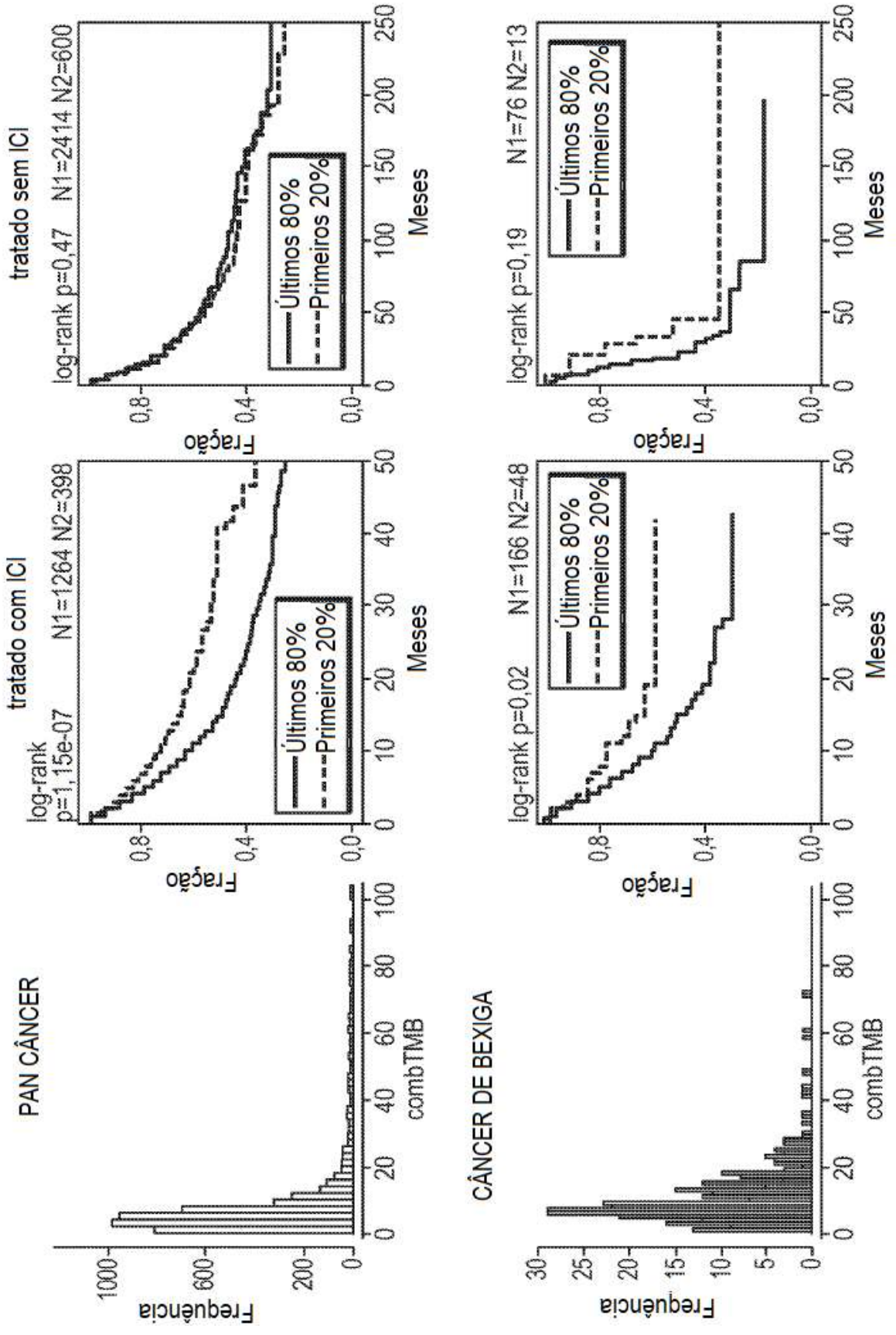

PAN CÂNCER
CÂNCER DE BEXIGA
tratado com ICI
tratado sem ICI
log-rank p=1,15e-07
N1=1264 N2=398
log-rank p=0,47
N1=2414 N2=600
log-rank p=0,02
N1=166 N2=48
log-rank p=0,19
N1=76 N2=13
Últimos 80%
Primeiros 20%
Fração
Meses
Frequência
combTMB

Figura 25

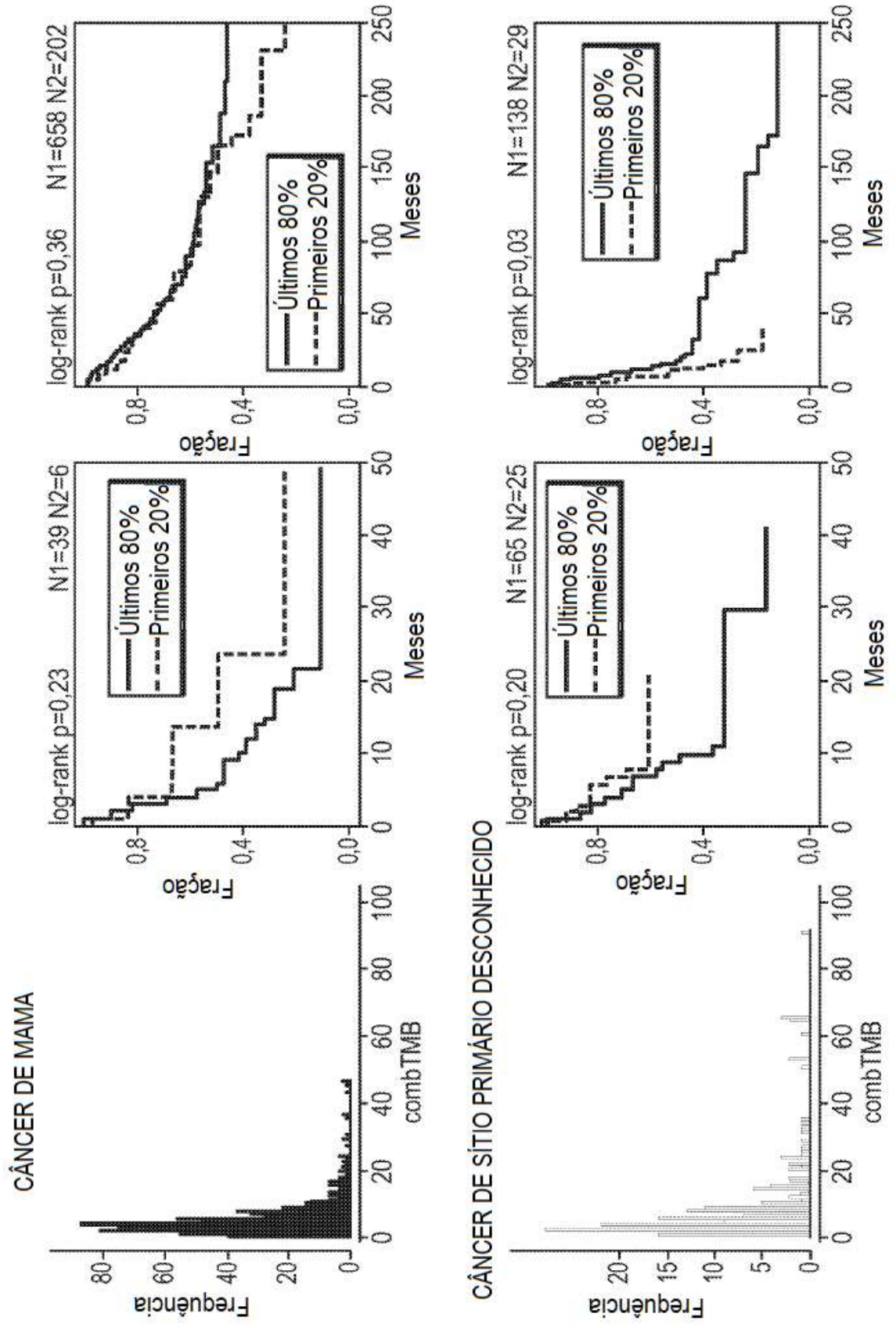


Figura 25 (Continuação)

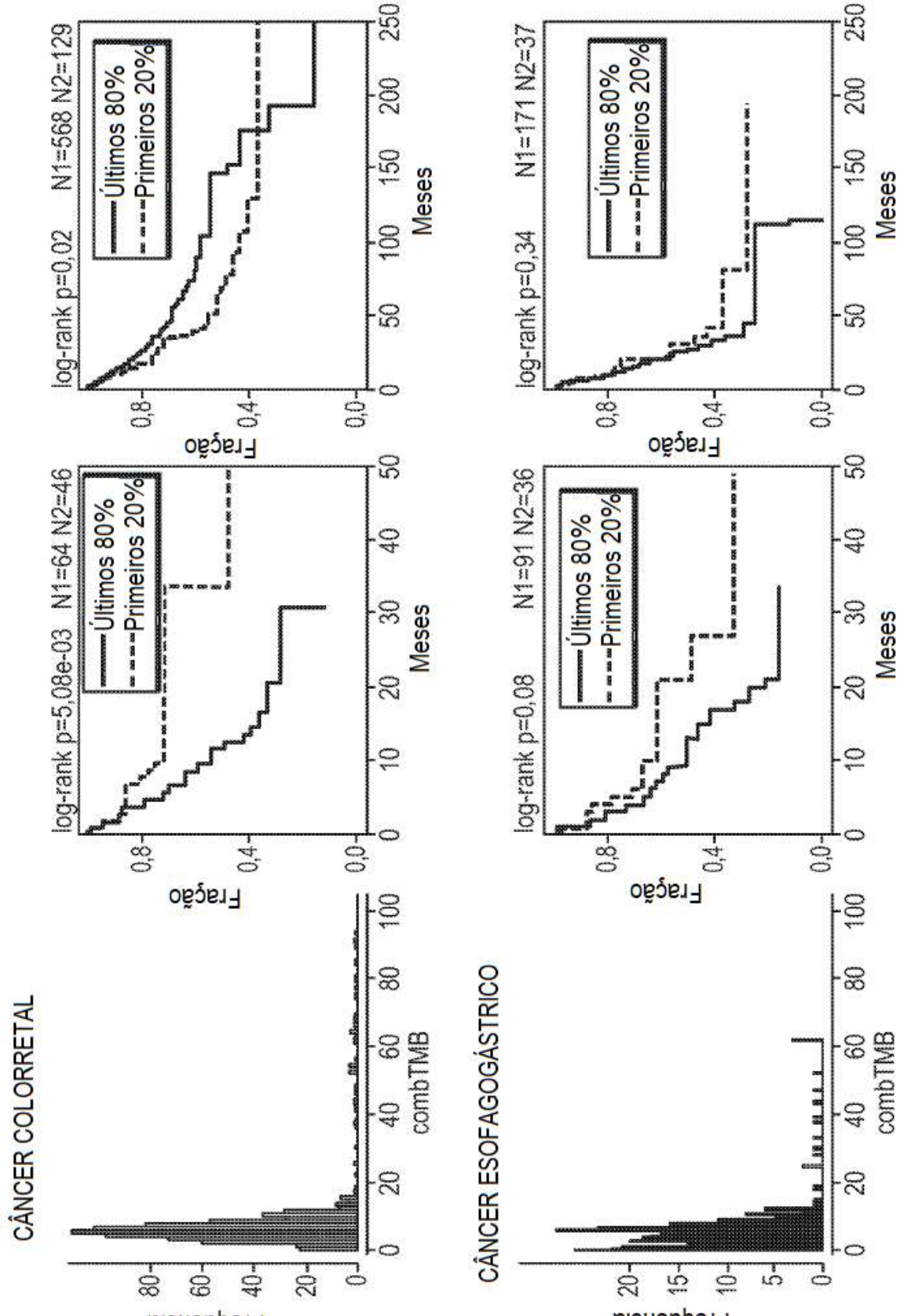


Figura 25 (Continuação)

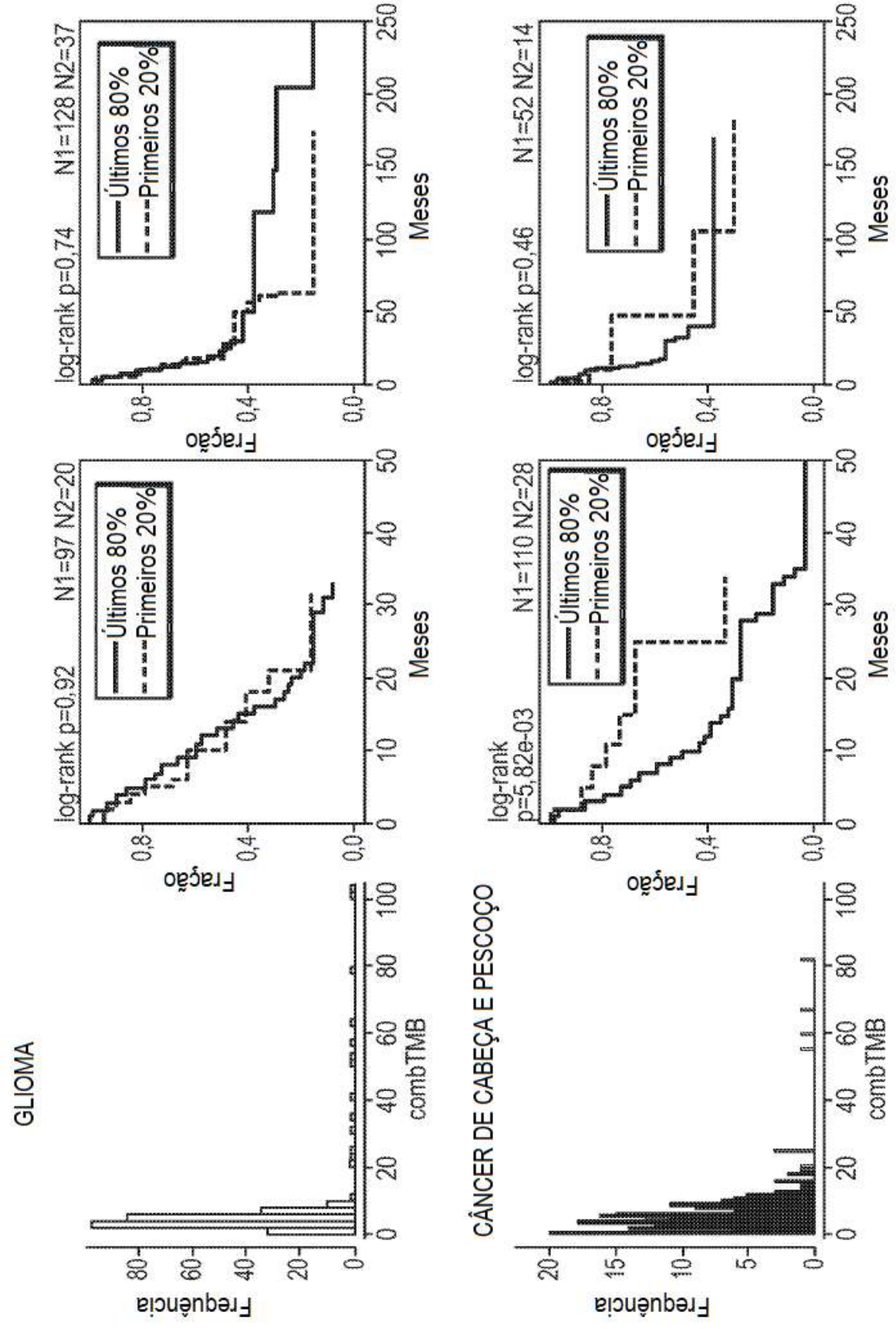


Figura 25 (Continuação)

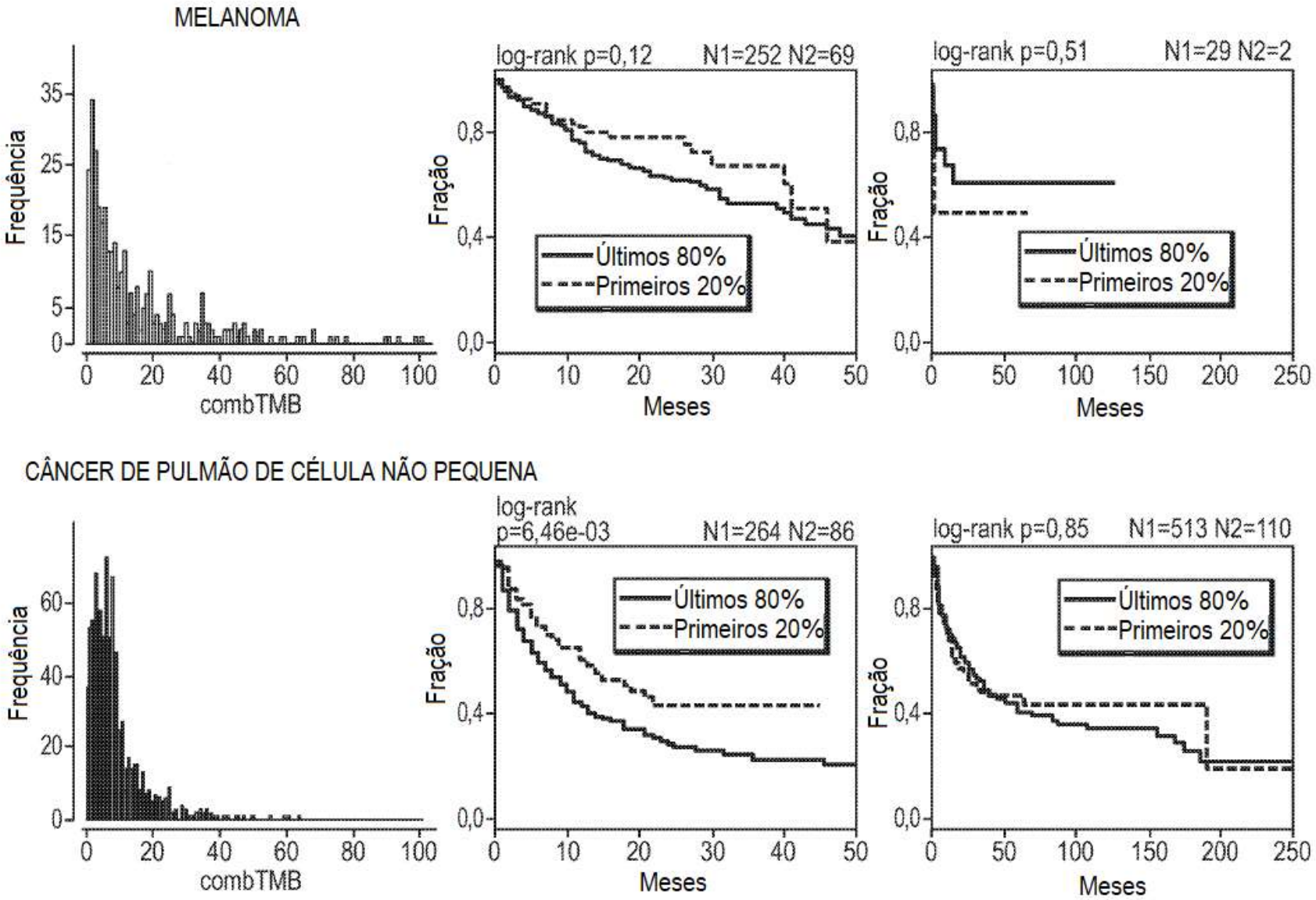


Figura 25 (Continuação)

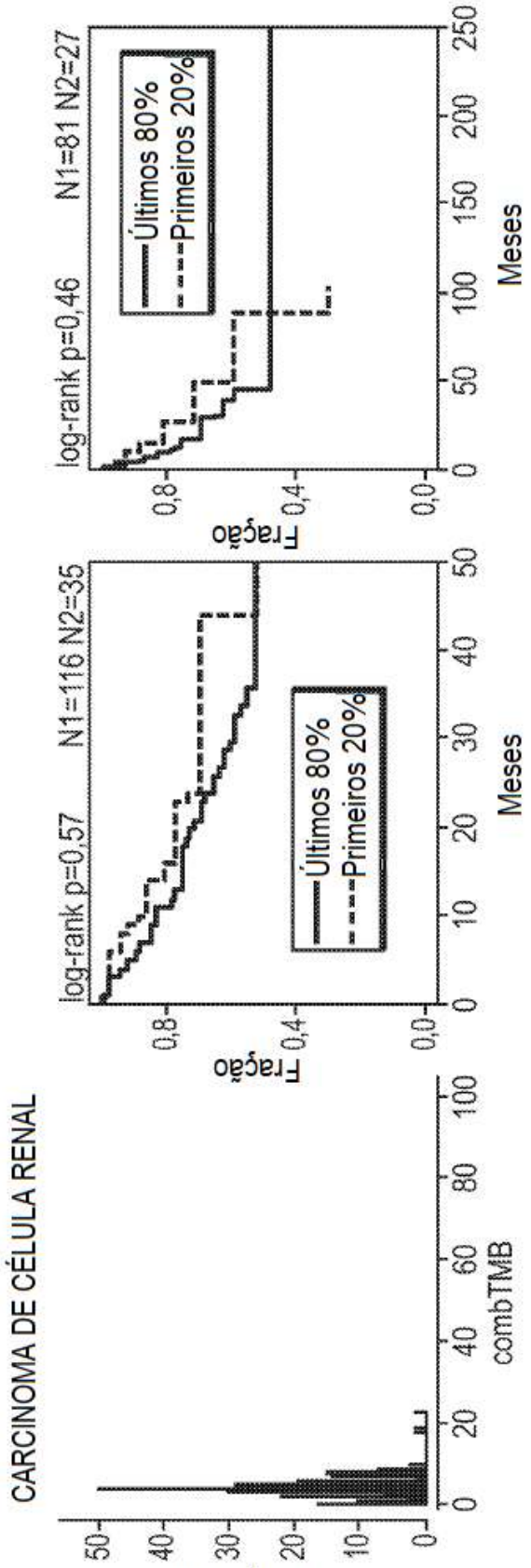


Figura 25 (Continuação)

RESUMO

Patente de Invenção: **"CARGA DE MUTAÇÃO DE TUMOR".**

A presente invenção refere-se à constatação de que a propensão de uma resposta favorável à imunoterapia de câncer para uma ampla faixa de cânceres diferentes pode ser prevista através da definição de um limiar de carga de mutação de tumor para o tumor (e/ou a imunoterapia relevante).

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: LISTAGEM DE SEQUÊNCIA DE TRADUÇÃO 30 OU 60
- Data de Geração do Código: 29/04/2020
- Hora de Geração do Código: 17:26:37
- Código de Controle:
  - Campo 1: D9D794802E36FDD9
  - Campo 2: 2F33724CBB660DA0