



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0046322
(43) 공개일자 2025년04월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/235 (2006.01) A61K 31/198 (2024.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C12Q 1/6869 (2018.01) C12Q 1/6886 (2018.01)
G16B 20/10 (2019.01) G16B 20/20 (2019.01)
G16H 20/10 (2018.01) G16H 50/20 (2018.01)
G16H 50/50 (2018.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/235 (2013.01)
A61K 31/198 (2024.01)

(21) 출원번호 10-2025-7007699

(22) 출원일자(국제) 2022년12월02일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2025년03월07일

(86) 국제출원번호 PCT/US2022/051695

(87) 국제공개번호 WO 2024/035425

국제공개일자 2024년02월15일

(30) 우선권주장

63/396,104 2022년08월08일 미국(US)

(71) 출원인

버진스키 스타니슬라우 알.

미국 텍사스 77055 휴스턴 스위트 200 올드 케이
티 로드 9432

(72) 발명자

버진스키 스타니슬라우 알.

미국 텍사스 77055 휴스턴 스위트 200 올드 케이
티 로드 9432

(74) 대리인

특허법인태평양

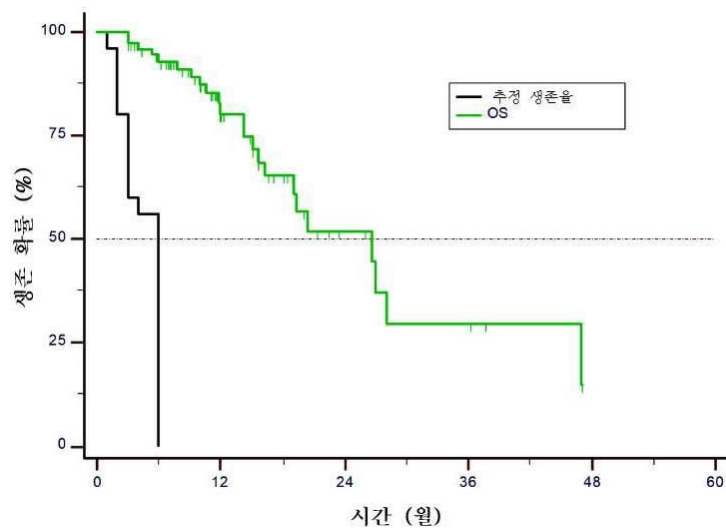
전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 정밀 암 치료법을 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 명세서에는 하나 이상의 항종양제를 포함하는 조성물 및 암의 치료 및/또는 예방 방법, 대상체의 생존 연장 방법, 및 암 전이의 예방 및/또는 감소 방법에 있어서 이러한 조성물의 용도가 개시되어 있다. 상기 방법은 정밀 암 치료법을 투여하기 전 및/또는 후에 대상체로부터 생물학적 샘플을 획득하는 단계 및 생물학적 샘플을 하나 이상의 암 관련 유전자의 차세대 시퀀싱을 포함하는 세포-유리 DNA(cfDNA) 분석에 적용하는 단계를 추가로 포함하고, 상기 하나 이상의 암 관련 유전자의 시퀀싱은 돌연변이, 삽입, 결실, 염색체 재배열, 복제 수 이상, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 하나 이상의 게놈 이상을 식별한 후, 정밀 암 치료법이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 것을 포함한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C12Q 1/6869 (2018.05)
C12Q 1/6886 (2022.01)
G16B 20/10 (2019.02)
G16B 20/20 (2019.02)
G16H 20/10 (2021.08)
G16H 50/20 (2018.01)
G16H 50/50 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

정밀 암 치료법을 투여하기 전에 전이성 암 및/또는 말기 암을 갖는 대상체로부터 생물학적 샘플을 수득하는 단계;

하나 이상의 항종양제 또는 이의 조성물을 포함하는 치료적 유효량의 정밀 암 치료법을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계; 및

정밀 암 치료법을 투여한 후 대상체로부터 생물학적 샘플을 수득하는 단계;를 포함하는 대상체의 암의 치료 방법으로서,

상기 대상체는 정밀 암 치료법에 대한 종양 반응 및/또는 분자적 반응을 나타내는 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 하나 이상의 항종양제는 페닐아세테이트, 페닐아세틸글루타미네이트, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨, 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨, 또는 이들의 조합을 포함하는 방법.

청구항 3

청구항 2에 있어서,

상기 하나 이상의 항종양제는 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG) 및 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)을 포함하고, 및 선택적으로, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG) 및 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)의 비율은 약 4:1인 방법.

청구항 4

청구항 3에 있어서,

페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG)의 용량은 약 0.4 g/kg/일 내지 약 16 g/kg/일을 포함하고, 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)의 용량은 약 0.1 g/kg/일 내지 약 4 g/kg/일을 포함하는 방법.

청구항 5

청구항 2에 있어서,

상기 하나 이상의 항종양제는 페닐아세테이트(PN) 및 페닐아세틸글루타미네이트(PG)를 포함하고, 및 선택적으로, 페닐아세테이트(PN) 및 페닐아세틸글루타미네이트(PG)의 비율은 약 4:1인 방법.

청구항 6

청구항 5에 있어서,

페닐아세테이트(PN)의 용량은 약 0.064 g/kg/일 내지 약 0.48 g/kg/일을 포함하고, 페닐아세틸글루타미네이트(PG)의 용량은 약 0.016 g/kg/일 내지 약 0.12 g/kg/일을 포함하는 방법.

청구항 7

청구항 1에 있어서,

생물학적 샘플을 세포-유리 DNA(cfDNA) 분석에 적용하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 8

청구항 7에 있어서,

상기 cfDNA 분석은 하나 이상의 암 관련 유전자의 차세대 시퀀싱을 포함하는 방법.

청구항 9

청구항 8에 있어서,

상기 하나 이상의 암 관련 유전자의 차세대 시퀀싱은 하나 이상의 게놈 이상을 식별하는 것을 포함하고, 상기 하나 이상의 게놈 이상은 돌연변이, 삽입, 결실, 염색체 재배열, 복제 수 이상, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 방법.

청구항 10

청구항 8에 있어서,

상기 하나 이상의 암 관련 유전자는 *ACO2*; *AKT*; *ASK*; *ASPM*; *ATF3*; *BAD*; *BAX*; *BCL2*; *BDNF*; *BLM*; *BRAF*; *BUB1*; *CASP5*; *CCL2*; *CCNA2*; *CCNB1*; *CCNB2*; *CCND*; *CCND3*; *CCNE1*; *CNE2*; *CDC2*; *CDC42*; *CDC6*; *CDC*; *CDC20*; *CDC25A*; *CDC25B*; *CDC25C*; *CDCA8*; *CDK2*; *CDK3*; *CDK4*; *CDK6*; *CDKN1A*; *CDKN1B*; *CDKN2A*; *CDKN2B*; *CDKN2C*; *CFS1*; *CHK-1*; *CLDN1*; *CSF1*; *CSF3*; *CXCL2*; *DLD*; *DLST*; *DUSP1*; *DUSP6*; *E2F1*; *ERK*; *FH*; *GADD45A*; *HDAC*; *HDAC5*; *HIF1*; *IDH2*; *IDH3A*; *IDH3B*; *IL1*; *IL1A*; *IL1B*; *IL6*; *IL8*; *IL15*; *JUN*; *MAD2L1*; *MAPK*; *MCM*; *MCM3*; *MCM4*; *MCM5*; *MCM6*; *MCM*; *MDH1*; *MEF26*; *NF1*; *NFKB*; *NGF*; *OGDH*; *ORC*; *ORC1L*; *ORCLPCNA*; *PDHA1*; *PIK3CA*; *PKMYT*; *PLK1*; *PPM1A*; *PTEN*; *PTPN1*; *PTPRR*; *PTTG1*; *PTTG*; *PTTG3*; *RAS*; *RBL1*; *SDHC*; *SKP2*; *SMC1A*; *SMC1L1*; *STAT5*; *SUCLG1*; *SUCLG2*; *TBC1D8*; *TFDP1*; *TP53*; *TRIB3*; *UNC5B*; *WEE1*; 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 방법.

청구항 11

청구항 8에 있어서,

상기 하나 이상의 암 관련 유전자는 *ALK*, *H3F3A*, *AKT1*, *HIST1H1D*, *APC*, *IDH1*, *AR*, *JAK2*, *ARAF*, *KIT*, *ARID1A*, *KRAS*, *ARID2*, *MAP2K1*, *ASXL1*, *MAP2K4*, *ATRX*, *MAP3K1*, *BRCA1*, *MAP3K6*, *BRCA2*, *MET*, *BRAF*, *MPL*, *CCND1*, *MYC*, *CCNE1*, *NF1*, *CDK4*, *NOTCH1*, *CDK6*, *CDKN2A*, *PDGFRA*, *CTNNB1*, *PIK3CA*, *DDR2*, *PIK3R1*, *EGFR*, *PTCH1*, *PTEN*, *EWSR1*, *FBXW7*, *RB1*, *FGFR*, *RUNX1*, *FGFR1*, *SMAD4*, *FGFR2*, *SPEN*, *FGFR3*, *SRSF2*, *GATA3*, *STAT5B*, *GNA*, *GNAQ*, *TET2*, *GNAS*, *TP53*, *Tert* 프로모터, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 방법.

청구항 12

청구항 9에 있어서,

- (i) 치료 후 생물학적 샘플에서 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양이 치료 전 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양보다 낮은 경우, 정밀 암 치료법을 대상체에게 지속적으로 투여하거나, 또는
- (ii) 치료 후 생물학적 샘플에서 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양이 이전의 치료 후 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양보다 낮은 경우, 정밀 암 치료법을 대상체에게 지속적으로 투여하는 방법.

청구항 13

청구항 1에 있어서,

정밀 암 치료법에 대한 대상체의 종양 반응을 측정하는 단계를 추가로 포함하고 및/또는 정밀 암 치료법에 대한 대상체의 분자적 반응을 측정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 14

청구항 1에 있어서,

대상체에게 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 15

청구항 14에 있어서,

상기 하나 이상의 추가 치료제는 화학요법제, 단일클론 항체, 소분자, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 방법.

청구항 16

청구항 14에 있어서,

상기 추가 치료제는 베바시주맙, 파조파닙, 소라페닙, 다사티닙, 에베롤리무스, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 방법.

청구항 17

청구항 15에 있어서,

상기 단일클론 항체는 아도트라스투주맙, 알렘투주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 베바시주맙, 블리나투모맙, 브렌톡시맙, 세미폴리맙, 세톡시맙, 다라투무맙, 데노수맙, 디누톡시맙, 더발루맙, 엘로투주맙, 챔투주맙, 이브리투모맙, 이노투주맙, 이필리루맙, 네시투무맙, 니볼루맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 올라라투맙, 파니투무맙, 펌브롤리주맙, 페르투주맙, 라무시루맙, 리톡시맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 방법.

청구항 18

청구항 15에 있어서,

상기 소분자는 아베마시클립, 아파티닙, 알렉티닙, 알페리십, 악시티닙, 비니메티닙, 보수티닙, 브리가티닙, 카보잔티닙, 카르필조밍, 세리티닙, 시길테리티닙, 코비메티닙, 코판리십, 크리조티닙, 다브라페닙, 다코미티닙, 다사티닙, 두벨리십, 엔코라페닙, 엔트렉티닙, 에르다피티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 이브루티닙, 이마티닙, 이보시테닙, 라파티닙, 라로트렉티닙, 렌바티닙, 로라티닙, 마리조밍, 네라티닙, 닐로티닙, 니라파립, 올라파립, 오시머티닙, 팔보시클립, 파조파닙, 포나티닙, 레고라페닙, 리보시클립, 루카파립, 소라페닙, 수니티닙, 탈라조파립, 트라메티닙, 반데타닙, 베무라페닙, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 방법.

청구항 19

청구항 13 또는 청구항 14에 있어서,

상기 방법 중 하나 이상의 단계를 반복하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 20

청구항 19에 있어서,

상기 방법 중 하나 이상의 단계를 반복하는 단계는 다음을 포함하는 방법:

정밀 암 치료법을 대상체에게 투여하는 단계를 반복하는 단계,

대상체의 종양 반응을 측정하는 단계를 반복하는 단계,

대상체의 분자적 반응을 측정하는 단계를 반복하는 단계,

대상체로부터 정밀 암 치료법 후 생물학적 샘플을 획득하는 단계를 반복하는 단계,

정밀 암 치료법 후 생물학적 샘플을 cfDNA 분석에 적용하는 단계를 반복하는 단계,

하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 반복하는 단계, 또는

이들의 임의의 조합.

청구항 21

청구항 1에 있어서,

(i) 상기 대상체는 정밀 암 치료법을 투여하기 전에 다른 치료를 받지 않았거나, 또는 (ii) 상기 대상체는 정밀

암 치료법을 투여하기 전에 치료를 받았고, 상기 다른 치료는 수술 치료, 항체 치료, 화학요법 치료, 방사선 치료, 면역요법 치료, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 방법.

청구항 22

청구항 1에 있어서,

상기 전이성 암 및/또는 말기 암은 선암종(충수 및 자궁경부 포함), 아데노이드 낭포성 암종, 성인 T-세포 백혈병, 이형성 성상세포종, 이형성 상피세포종, 이형성 과소교종, 성상세포종, 기저세포암, B-세포암, 양성 및 악성 림프종, 담관암 - 담관암종, 장암, 뇌암(이형성 성상세포종, 이형성 상피세포종, 이형성 과소교종, 뇌간 이형성 성상세포종, 뇌간 글리오마, 확산성 성상세포종, DIPG h3k27 돌연변이, 신경절교종, 다형성 신경교종, 수모세포종, 털모양 성상세포종, 뇌간 글리오마를 포함함), 유방암, 유방 암종, 버킷 림프종, 방광암 및 암종, 원발성 불명 암종, 암육종, 자궁경부암, 담관암종, 만성 비정형 골수성 백혈병, 만성 비정형 골수성 백혈병, 결장암, 결장직장암, 확산성 성상세포종, 확산성 내재성 다리교종(DIPG), 자궁내막암, 자궁내막 암종, 상피세포종, 식도암 및 암종, 식도, 유인 육종, 신경절교종, 신경절신경종, 위장관 기질 종양(gist), 신경교종, 글리오마, 두경부암 및 암종, 혈관육종, 간세포암, 신세포암, 호지킨병, 카포시 육종, 신장암 및 암종, 대형 B-세포 림프종, 연수막 암종, 백혈병, 지방육종, 간암, 폐암(비소세포 및 소세포 암), 수모세포종, 흑색종, 수막 육종, 수막종, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 골수증식성 질환, 근육육종, 신경모세포종, 신경내분비 암종, 신경섬유종, 비호지킨 림프종, 과소교종, 골육종, 난소암 및 암종, 췌장암 및 암종, 말초신경상피종, 말초 T-세포 림프종, 필라델피아 염색체 양성 전체 및 양성 CML, 털모양 성상세포종, 송과선 세포 종양, 다형성 육종, 전-b 림프종, 원시 신경외배엽 종양(PNET), 전립선암 및 암종, 내성성 빈혈, 침샘암, 육종, 슈반종, 피부암 및 암종, 편평세포암, 위암 및 암종, 활막 육종, 고환암, 갑상선암 및 암종, T-계통 급성 림프모구 백혈병(T-ALL), T-계통 림프모구 림프종(T-LL), 요로상피암 및 요로상피 고등급 암종, 자궁, 자궁경부, 외음부, 및/또는 자궁내막 암종, 윌름스 종양 또는 기형암, 또는 이들의 조합을 포함하는 방법.

청구항 23

청구항 1에 있어서,

대상체에게 유해효과가 존재하는지 여부를 모니터링하는 단계를 추가로 포함하고, 여기서 (i) 유해효과가 존재하지 않는 경우, 상기 방법은 정밀 암 치료법을 대상체에게 지속적으로 투여하는 단계를 추가로 포함하거나, 또는 (ii) 유해효과가 존재하는 경우, 상기 방법은 상기 방법 중 하나 이상의 단계를 수정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 24

청구항 23에 있어서,

하나 이상의 유해효과를 치료하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 25

청구항 23에 있어서,

상기 방법 중 하나 이상의 단계를 수정하는 단계는 투여 단계를 수정하는 단계를 포함하고, 상기 투여 단계를 수정하는 단계는 대상체에게 투여되는 하나 이상의 항종양제 또는 이의 조성물의 양을 변경하는 단계, 하나 이상의 항종양제 또는 이의 조성물이 대상체에게 투여하는 빈도를 변경하는 단계, 하나 이상의 항종양제 또는 이의 조성물의 투여 기간을 변경하는 단계, 대상체에게 투여되는 하나 이상의 항종양제 또는 이의 조성물의 투여 경로를 변경하는 단계, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 방법.

청구항 26

청구항 1에 있어서,

암의 치료는 대상체의 생존 가능성을 증가시키는 것, 전이되기 전의 기간을 늘리는 것, 외과적 개입의 가능성을 감소시키는 것, 하나 이상의 추가 치료제 또는 요법을 투여할 필요성을 감소시키는 것, 대상체에서 하나 이상의 종양의 크기를 감소시키는 것, 대상체에서 하나 이상의 종양을 제거하는 것, 하나 이상의 게놈 이상의 유병률을 감소시키거나 제거하는 것, 대상체에서 하나 이상의 장기 시스템의 정상적인 대사를 회복하는 것, 세포 항상성

및/또는 세포 기능, 및/또는 대사 조절장애의 하나 이상의 측면을 회복하는 것; 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] I. 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2022년 8월 8일에 출원된 미국 가특허 출원 제63/396,104호에 대한 우선권을 주장하며, 이의 전문은 본 명세서에 참조로서 포함된다.

배경 기술

[0003] 암은 유전학, 세포 및 조직 생물학, 병리학, 및 치료 반응에 이르기까지 다양성의 폭과 범위가 매우 크다. 점점 더 강력한 실험 및 계산 도구와 기술은 암이 포괄하는 질환의 수많은 증상에 대한 다량의 "빅데이터"를 제공하고 있다. 암의 특징에 구현된 통합 개념은 이 복잡성을 점점 더 논리적인 과학으로 정제하는 데 도움이 되며, 이 관점에서 제시된 임시적인 새로운 차원은 암 발병 및 악성 진행의 메커니즘을 보다 완벽하게 이해하고, 그 지식을 암 의학에 적용하기 위해, 그러한 노력에 가치를 더할 수 있다.

[0004] 암은 전 세계적으로 사망의 주요 원인 중 하나이다. 2018년에는 전 세계적으로 1,810만 건의 신규 사례와 950만 건의 암 관련 사망자가 발생하였다. 2040년까지, 연간 신규 암 사례 수는 2,950만 건으로 증가하고 암 관련 사망자 수는 1,640만명으로 증가할 것으로 예상된다. 일반적으로, 암 발생률은 인구의 기대 수명, 교육 수준, 및 생활 수준이 가장 높은 국가에서 가장 높다. 그러나 자궁경부암과 같은 일부 암 유형의 경우 그 반대이며, 인구가 이러한 척도에서 낮은 순위를 차지하는 국가에서 발생률이 가장 높다.

[0005] 치료 기술의 발전에도 불구하고, 암 환자(예로서, 말기 암)에게 정밀한 암 치료를 실시하는 방법을 개발해야 할 의학적 요구가 여전히 충족되지 않은 채 남아있다.

발명의 내용

[0006] 본 명세서에는 하나 이상의 항종양제(antineoplaston)를 포함하는 조성물이 개시된다.

[0007] 본 명세서에는 하나 이상의 항종양제 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 제형물이 개시된다.

[0008] 본 명세서에는 암의 치료 및/또는 예방 방법이 개시되고, 상기 방법은 정밀 암 치료법을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 대상체는 정밀 암 치료법에 대한 종양 반응 및/또는 분자적 반응을 나타낸다.

[0009] 본 명세서에는 암 치료 방법이 개시되고, 상기 방법은 생물학적 샘플을 이를 필요로 하는 대상체로부터 획득하는 단계; 생물학적 샘플에 대해 세포-유리(cell-free) DNA(cfDNA) 분석을 수행하는 단계; 생물학적 샘플에서 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양이 대조 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양보다 높은 경우 정밀 암 치료법이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 단계; 및 정밀 암 치료법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 대상체는 정밀 암 치료법에 대한 종양 반응 및/또는 분자적 반응을 나타낸다.

[0010] 본 명세서에는 암 치료 방법이 개시되고, 상기 방법은 생물학적 샘플을 이를 필요로 하는 대상체로부터 획득하는 단계; 생물학적 샘플에 대해 세포-유리 DNA(cfDNA) 분석을 수행하는 단계; 생물학적 샘플에서 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양이 대조 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양보다 높은 경우 정밀 암 치료법이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 단계; 정밀 암 치료법을 대상체에게 투여하는 단계; 및 대상체의 종양 반응 및/또는 대상체의 분자적 반응을 측정하는 단계를 포함한다.

[0011] 본 명세서에는 암 치료 방법이 개시되고, 상기 방법은 생물학적 샘플을 이를 필요로 하는 대상체로부터 획득하는 단계; 생물학적 샘플에 대해 세포-유리 DNA(cfDNA) 분석을 수행하는 단계; 생물학적 샘플에서 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양이 대조 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양보다 높은 경우, 정밀 암 치료법이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 단계; 및 정밀 암 치료법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 대상체는 정밀 암 치료법에 대한 종양 반응 및/또는 분자적 반응을 나타낸다.

[0012] 본 명세서에는 대상체의 생존 연장 방법이 개시되고, 상기 방법은 정밀 암 치료법을 이를 필요로 하는 대상체에

게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 대상체는 정밀 암 치료법에 대한 종양 반응 및/또는 분자적 반응을 나타내고, 대상체의 기대 수명은 연장된다.

[0013] 본 명세서에는 대상체의 생존 연장 방법이 개시되고, 상기 방법은 생물학적 샘플을 이를 필요로 하는 대상체로부터 획득하는 단계; 생물학적 샘플에 대해 세포-유리 DNA(cfDNA) 분석을 수행하는 단계; 생물학적 샘플에서 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양이 대조 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양보다 높은 경우 정밀 암 치료법이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 단계; 및 정밀 암 치료법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 대상체는 정밀 암 치료법에 대한 종양 반응 및/또는 분자적 반응을 나타내고, 대상체의 기대 수명은 연장된다.

[0014] 본 명세서에는 대상체의 생존 연장 방법이 개시되고, 상기 방법은 생물학적 샘플을 이를 필요로 하는 대상체로부터 획득하는 단계; 생물학적 샘플에 대해 세포-유리 DNA(cfDNA) 분석을 수행하는 단계; 생물학적 샘플에서 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양이 대조 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양보다 높은 경우 정밀 암 치료법이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 단계; 정밀 암 치료법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고; 상기 대상체는 정밀 암 치료법에 대한 종양 반응 및/또는 분자적 반응을 나타내고, 대상체의 기대 수명은 연장된다.

[0015] 본 명세서에는 대상체의 생존 연장 방법이 개시되고, 상기 방법은 생물학적 샘플을 이를 필요로 하는 대상체로부터 획득하는 단계; 생물학적 샘플에 대해 세포-유리 DNA(cfDNA) 분석을 수행하는 단계; 생물학적 샘플에서 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양이 대조 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양보다 높은 경우, 정밀 암 치료법이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 단계; 및 정밀 암 치료법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 대상체는 정밀 암 치료법에 대한 종양 반응 및/또는 분자적 반응을 나타내고, 대상체의 기대 수명은 연장된다.

[0016] 본 명세서에는 전이의 예방 및/또는 감소 방법이 개시되고, 상기 방법은 정밀 암 치료법을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 대상체는 정밀 암 치료법에 대한 종양 반응 및/또는 분자적 반응을 나타내고, 전이가 예방 및/또는 감소된다.

[0017] 본 명세서에는 전이의 예방 및/또는 감소 방법이 개시되고, 상기 방법은 생물학적 샘플을 이를 필요로 하는 대상체로부터 획득하는 단계; 생물학적 샘플에 대해 세포-유리 DNA(cfDNA) 분석을 수행하는 단계; 생물학적 샘플에서 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양이 대조 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양보다 높은 경우 정밀 암 치료법이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 단계; 및 정밀 암 치료법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 대상체는 정밀 암 치료법에 대한 종양 반응 및/또는 분자적 반응을 나타내고, 전이가 예방 및/또는 감소된다.

[0018] 본 명세서에는 전이의 예방 및/또는 감소 방법이 개시되고, 상기 방법은 생물학적 샘플을 이를 필요로 하는 대상체로부터 획득하는 단계; 생물학적 샘플에 대해 세포-유리 DNA(cfDNA) 분석을 수행하는 단계; 생물학적 샘플에서 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양이 대조 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양보다 높은 경우 정밀 암 치료법이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 단계; 정밀 암 치료법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고; 상기 대상체는 정밀 암 치료법에 대한 종양 반응 및/또는 분자적 반응을 나타내고, 전이가 예방 및/또는 감소된다.

[0019] 본 명세서에는 전이의 예방 및/또는 감소 방법이 개시되고, 상기 방법은 생물학적 샘플을 이를 필요로 하는 대상체로부터 획득하는 단계; 생물학적 샘플에 대해 세포-유리 DNA(cfDNA) 분석을 수행하는 단계; 생물학적 샘플에서 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양이 대조 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양보다 높은 경우, 정밀 암 치료법이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 단계; 및 정밀 암 치료법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 대상체는 정밀 암 치료법에 대한 종양 반응 및/또는 분자적 반응을 나타내고, 전이가 예방 및/또는 감소된다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은 AS 요법을 이용하거나 이용하지 않고 치료받은 모든 평가가능한 말기 암 환자의 카플란-마이어 생존율 곡선을 보여준다.

도 2는 AS 요법을 이용하거나 이용하지 않고 치료받은 평가가능한 말기 암 환자의 카플란-마이어 생존율 곡선을 보여주고, 여기서 환자는 두경부암, 신장암, 난소암, 췌장암, 또는 전립선암(예로서, BE, CL, 및 LU를 제외함)

일반적인 암)을 갖는 것으로 진단받았다.

도 3은 AS 요법을 이용하거나 이용하지 않고 치료받은 평가가능한 말기 암 환자의 카플란-마이어 생존율 곡선을 보여주고, 여기서 환자는 흔하지 않은 암을 갖는 것으로 진단받았다. 여러 진단을 받은 환자는 한 번만 나열된다.

도 4는 AS 요법에 반응하여 간 전이가 있는 침습성 관 암종, ER⁺, PR⁻, HER-2⁺ (IV기)로 진단받은 개별 환자에서 ctDNA-검출된 돌연변이의 변이 대립유전자 빈도 지도를 보여준다. 돌연변이 유전자 PIK3CA 및 FGFR2는 성공적인 치료로 인해 2017년 11월 1일 더 이상 존재하지 않았다.

도 5는 AS 요법에 반응하여, 림프절 및 피부 전이가 있는 광범위한 DCIS, ER⁻, PR⁻, HER-2⁺가 있는 침습성 관 암종(IV기)으로 진단받은 개별 환자에서 ctDNA-검출된 돌연변이의 변이 대립유전자 빈도 지도를 보여준다. 돌연변이 유전자 TP53, ERBB2, 및 SMAD4는 성공적인 치료로 인해 2018년 9월 13일 및 2019년 1월 16일의 가던트 (Guardant) 검사 결과에서 더 이상 나타나지 않았다.

도 6은 AS 요법에 반응하여 광범위한 뼈 전이가 있는 침습성 관 암종 ER⁺, PR⁺, HER-2⁻ (IV기)로 진단받은 개별 환자에서 ctDNA-검출된 돌연변이의 변이 대립유전자 빈도 지도를 보여준다. 돌연변이 유전자 PIK3CA는 성공적인 치료로 인해 2018년 10월 2일에 더 이상 존재하지 않았다.

도 7은 AS 요법에 반응하여 림프절, 뼈 및 뇌에 여러 전이가 있는, 침습성 관 암종, ER⁺, PR⁺, HER-2⁻ (IV기)로 진단받은 개별 환자에서 ctDNA-검출된 돌연변이의 변이 대립유전자 빈도 지도를 보여준다. 돌연변이 유전자 MYC, BRCA2, PIK3CA, APC, BRCA1, FGFR3, RAF1, 및 ARAF는 성공적인 치료로 인해 2019년 4월 8일에 더 이상 존재하지 않았다.

도 8은 AS 요법에 반응하여 뇌, 뼈, 간, 폐, T6-T12에서 경막의 침범에 광범위한 전이가 있는, 좌측 유방의 침윤성 관 암종, ER⁺, PR⁻, HER-2⁺ (IV기)로 진단받은 개별 환자에서 ctDNA-검출된 돌연변이의 변이 대립유전자 빈도 지도를 보여준다. 돌연변이 유전자 EGFR, ERBB2, 및 PIK3CA는 성공적인 치료로 인해 2019년 12월 30일 더 이상 존재하지 않았다.

도 9는 AS 요법에 반응하여 림프절, 뇌, 폐, 흉막, 뼈, 복막, 및 난소로 전이된 유방의 선암종, ER⁺, PR⁻, HER-2⁺로 진단받은 개별 환자에서 ctDNA-검출된 돌연변이의 변이 대립유전자 빈도 지도를 보여준다. 돌연변이 유전자 CCND1, CDK6, ERBB2, FGFR1, PIK3CA, PTEN, ARID1A, 및 PDGFRA는 성공적인 치료로 인해 2020년 1월 6일 더 이상 존재하지 않았다.

도 10은 AS에 대한 반응으로 림프절, 폐, 뼈, 및 뇌로 전이된 고등급 침습성 요로상피 암종(IV기)으로 진단받은 개별 환자에서 ctDNA-검출된 돌연변이의 변이 대립유전자 빈도 지도를 보여준다. 돌연변이 유전자 EGFR은 2019년 11월 5일에 더 이상 존재하지 않았고 BRAF는 2020년 4월 16일에 더 이상 존재하지 않았으며 돌연변이 TERT, TP53, 및 ERBB2의 농도는 2020년 4월 16일에 감소하였다.

도 11은 AS 및 A10(ANP)으로 치료받은 일반적인 암 환자의 생존율 분석을 보여준다.

도 12는 AS 및 A10(ANP)으로 치료받은 흔하지 않은 암 환자의 생존율 분석을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 본 발명은 제형물, 컴파운드 조성물, 키트, 캡슐, 용기, 및/또는 이의 방법을 설명한다. 달리 명시되지 않는 한 그 창의적인 측면이 특정 합성 방법에 국한되지 않고, 달리 명시되지 않는 한 특정 시약에 국한되지 않는다는 것을 이해해야 하며, 물론 그 자체로 다양할 수 있다. 또한 본 명세서에서 사용되는 경우, 용어는 특정 측면을 설명하는 데에만 목적이 있으며 제한하려는 의도가 아니라는 것을 이해해야 한다. 본 명세서에서 설명된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 예시적 방법 및 물질이 이제 설명된다.

[0022] 본 명세서에 언급된 모든 출판물은 출판물이 인용된 방법 및/또는 물질을 개시하고 설명하기 위해 참조로서 본 명세서에 통합된다. 본 명세서에 논의된 출판물은 본 출원의 출원일 이전의 개시에 대해서만 제공된다. 본 명세서에 있는 어떠한 내용도 선행 발명에 의해 본 발명이 그러한 출판물보다 선행할 자격이 없다는 것을 인정하는

것으로 해석되어서는 안 된다.

[0023] **A. 정의**

[0024] 본 화합물, 조성물, 물품, 시스템, 장치, 및/또는 방법을 개시하고 설명하기 전에, 달리 명시하지 않는 한 이는 특정 합성 방법에 국한되지 않고, 달리 명시하지 않는 한 특정 시약에 국한되지 않는다는 것을 이해해야 하며, 물론 그 자체로 다양할 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 경우, 용어는 특정 측면을 설명하는 데에만 목적이 있으며 제한하려는 것이 아니라는 점도 이해해야 한다. 본 명세서에서 설명된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질은 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 예시적 방법 및 물질이 이제 설명된다.

[0025] 본 발명은 구체적인 예를 참조하여 창의적인 개념을 설명한다. 그러나, 본 발명과 일치하는 창의적인 개념의 모든 수정, 균등물, 및 대안을 포괄하는 것이 의도이다.

[0026] 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용되는 경우, 단수형 "한", "하나", 및 "상기"는 문맥상 명확히 달리 규정되지 않는 한 복수형 지시 대상을 포함한다.

[0027] "본질적으로 ~로 이루어진"이라는 구절은 청구항의 범위를 조성물의 언급된 구성요소 또는 방법의 언급된 단계 뿐만 아니라 청구된 조성물 또는 청구된 방법의 기본적인 새로운 특성 또는 특성들에 실제로 영향을 미치지 않는 것으로 제한한다. "~로 이루어진"이라는 구절은 청구항에 언급되지 않은 임의의 구성요소, 단계, 또는 요소를 제외한다. "포함하는"이라는 구절은 "포함하여", "함유하는", 또는 "~을 특징으로 하는"과 동의어이고, 포괄적이거나 개방적이다. "포함하는"은 추가적이고, 언급되지 않은 구성요소 또는 단계를 배제하지 않는다.

[0028] 본 명세서에서 사용되는 경우, 임의의 수치 값을 언급할 때, "약"이라는 용어는 명시된 값의 $\pm 10\%$ 범위 내에 있는 값을 의미한다.

[0029] 범위는 본 명세서에서 "약" 하나의 특정 값부터, 및/또는 "약" 다른 특정 값까지로서 표현될 수 있다. 이러한 범위가 표현되는 경우, 추가적인 측면은 하나의 특정 값부터 및/또는 다른 특정 값까지 포함한다. 마찬가지로, 값이 근사치로서 표현되는 경우, 선행사 "약"을 사용하여, 특정 값이 추가적인 측면을 형성하는 것을 이해할 것이다. 각 범위의 종점은 다른 종점과 관련하여 그리고 다른 종점과 독립적으로 모두 중요하다는 것을 또한 이해할 것이다. 또한, 본 명세서에 개시된 값이 여러 개 있으며, 각 값은 값 자체 외에도 "약" 그 특정 값으로도 본 명세서에 개시된다는 것을 이해한다. 예를 들어, 값 "10"이 개시되면 "약 10"도 개시된다. 또한 2개의 특정 유닛 사이의 각 유닛도 개시된다는 것을 이해한다. 예를 들어, 10 및 15가 개시되는 경우, 11, 12, 13 및 14도 개시된다.

[0030] 명세서 및 결론적 청구범위에서 조성물의 특정 원소 또는 성분의 중량부에 대한 참조는 상기 원소 또는 성분 및 중량부가 표현된 조성물 또는 물품의 다른 원소 또는 성분 간의 중량 관계를 나타낸다. 따라서, 2 중량부 성분 X 및 5 중량부 성분 Y를 함유하는 화합물에서, X 및 Y는 2:5의 중량비로 존재하며, 화합물에 추가 성분이 함유되는지 여부와 관계없이 이러한 비율로 존재한다.

[0031] 본 명세서에서 사용되는 경우, 용어 "선택적" 또는 "선택적으로"는 이후에 설명된 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 발생할 수 없고, 설명에는 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우가 포함됨을 의미한다. 일 측면에서, 개시된 방법은 선택적으로 하나 이상의 추가 단계, 예를 들어, 예컨대 투여 단계를 반복하거나 투여 단계를 변경하는 것을 포함할 수 있다.

[0032] 본 명세서에서 사용되는 경우, 용어 "대상체"는 투여 대상, 예를 들어 인간을 지칭한다. 용어 "대상체"는 또한 사육 동물(예로서, 고양이, 개 등), 가축(예로서, 소, 말, 돼지, 양, 염소 등), 및 실험실 동물(예로서, 쥐, 토끼, 랫트, 기니피그, 초파리 등)을 포함한다. 따라서, 본 명세서에 개시된 방법의 대상체는 포유동물, 물고기, 새, 파충류, 또는 양서류와 같은 척추동물일 수 있다. 대안적으로, 본 명세서에 개시된 방법의 대상체는 인간, 비인간 영장류, 말, 돼지, 토끼, 개, 양, 염소, 소, 고양이, 기니피그, 또는 설치류일 수 있다. 이 용어는 특정 연령 또는 성별을 나타내지 않으므로, 성인 및 어린이 대상체, 그리고 남성이든 여성이든 태아를 포함하는 것으로 의도된다. 일 측면에서, 대상체는 인간 환자일 수 있다. 일 측면에서, 대상체는 암을 가질 수 있거나, 암을 갖는 것으로 의심될 수 있거나, 또는 암이 발병할 위험이 있을 수 있다.

[0033] 본 명세서에서 사용되는 경우, 용어 "진단됨"은 예를 들어 의사와 같은 기술자의 검사를 받고, 하나 이상의 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 또는 이들의 임의의 조합, 또는 하나 이상의 개시된 방법에 의해 진단 또는 치료될 수 있는 상태를 갖는 것으로 밝혀진 것을 의미한다. 예를 들어, "질환 또는 장애로 진단됨"은 예를 들어 의사와 같은 기술자의 검사를 받고, 하나 이상의 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 또는 이들의 임의

의 조합, 또는 하나 이상의 개시된 방법에 의해 치료될 수 있는 상태(예컨대, 암)를 갖는 것으로 밝혀진 것을 의미한다. 예를 들어, "질환 또는 장애를 갖는 것으로 의심됨"은 예를 들어 의사와 같은 기술자의 검사를 받고, 하나 이상의 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 또는 이들의 임의의 조합, 또는 하나 이상의 개시된 방법으로 치료할 수 있는 상태(예컨대, 암)를 갖는 것으로 밝혀진 것을 의미할 수 있다. 일 측면에서, 검사는 신체적일 수 있고, 다양한 시험(예컨대, 혈액 검사, 유전자형 검사, 생검 등), 스캔(예컨대, CT 스캔, PET 스캔 등), 및 어세이(예컨대, 효소 어세이), 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0034] "환자"는 질환 또는 장애(예컨대, 암, 말기 암, 전이성 암)로 고통받는 대상체를 지칭한다. 일 측면에서, 환자는 암과 같은 질환 또는 장애를 갖는 것으로 진단을 받았거나 의심되는 대상체를 지칭할 수 있다. 일 측면에서, 환자는 질환 또는 장애를 갖는 것으로 진단을 받았거나 의심되는 대상체 및 질환 또는 장애(예컨대, 암)에 대한 치료를 모색하고 있거나 치료를 받고 있는 대상체를 지칭할 수 있다.

[0035] 본 명세서에서 사용되는 경우, "질환 또는 장애에 대한 치료가 필요한 것으로 식별됨" 또는 이와 유사한 구절은 질환 또는 장애의 치료 필요성에 따라 대상체를 선택하는 것을 지칭한다. 예를 들어, 대상체는 숙련된 기술자가 이전에 진단한 질환 또는 장애(예로서, 암)의 치료가 필요한 것으로 식별된 후 암 치료를 받을 수 있다. 일 측면에서, 식별은 진단을 내리는 사람과 다른 사람이 수행할 수 있다. 일 측면에서, 투여는 진단을 수행한 사람이 수행할 수 있다.

[0036] 본 명세서에서 사용되는 경우, "억제하다", "억제하는", 및 "억제"는 활동, 수준, 반응, 상태, 심각도, 질환, 또는 기타 생물학적 매개변수를 축소하거나 감소시키는 것을 의미한다. 이는 비제한적으로 활동, 수준, 반응, 상태, 심각도, 질환, 또는 기타 생물학적 매개변수(예컨대, 예를 들어, 하나 이상의 게놈 이상)의 완전한 절제를 포함한다. 이는 또한 예를 들어, 네이티브 또는 대조군 수준(예로서, 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 또는 이들의 임의의 조합을 받지 않은 대상체)에 비해 활동, 수준, 반응, 상태, 심각도, 질환, 또는 기타 생물학적 매개변수(예컨대, 예를 들어, 하나 이상의 게놈 이상)의 10% 억제 또는 감소를 포함한다. 따라서, 일 측면에서, 억제 또는 감소는 네이티브 또는 대조군 수준과 비교하여 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 또는 그 사이의 임의의 감소량일 수 있다. 일 측면에서, 억제 또는 감소는 네이티브 또는 대조군 수준(예로서, 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 또는 이들의 임의의 조합을 받지 않은 대상체)에 비해 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, 80-90%, 또는 90-100%일 수 있다. 일 측면에서, 억제 또는 감소는 네이티브 또는 대조군 수준에 비해 0-25%, 25-50%, 50-75%, 또는 75-100%일 수 있다. 일 측면에서, 네이티브 또는 대조군 수준은 질환 전 또는 장애 전 수준(예컨대 암 전 상태)일 수 있다.

[0037] 용어 "치료하다" 또는 "치료하는" 또는 "치료"는 완화 치료, 즉 질환, 병리적 상태, 또는 장애를 치유하기보다 증상 완화를 위해 고안된 치료; 예방 치료, 즉 관련 질환, 병리적 상태, 또는 장애의 발병을 최소화하거나 부분적으로 또는 완전히 억제하는 것을 목표로 하는 치료; 및 지지 치료, 즉 관련 질환, 병리적 상태, 또는 장애의 개선을 목표로 하는 다른 특정 요법을 보완하는 데 사용되는 치료를 포함한다. 일 측면에서, 이 용어는 포유동물(예로서, 인간)을 포함한 대상체의 임의의 치료를 포괄하며 다음을 포함한다: (i) 질환에 취약할 수 있으나 아직 질환을 갖는 것으로 진단받지 않은 대상체에게 바람직하지 않은 생리적 변화, 질환, 병리적 상태, 또는 장애가 발생하는 것을 예방하는 것; (ii) 생리적 변화, 질환, 병리적 상태, 또는 장애를 억제하는 것, 즉 발병을 멈추는 것; 또는 (iii) 생리적 변화, 질환, 병리적 상태, 또는 장애를 완화하는 것, 즉 질환의 퇴행을 유발하는 것. 예를 들어, 일 측면에서, 질환 또는 장애를 치료하는 것은 대조군(예컨대, 예를 들어, 암을 갖지 않는 개체)에 비해 대상체에서 확립된 질환 또는 장애의 심각도를 1%-100% 감소시킬 수 있다. 일 측면에서, 치료는 질환 또는 장애(예컨대, 암)의 심각도를 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 감소시키는 것을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 질환 또는 장애를 치료하는 것은 대조군(예컨대, 예를 들어, 암을 갖지 않는 개체)에 비해 대상체에서 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 1%-100% 감소시킬 수 있다. 일 측면에서, 치료는 확립된 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 감소시키는 것을 지칭할 수 있다. 치료는 반드시 질환 또는 장애의 치유 또는 완전한 절제 또는 근절을 지칭하지 않는다는 것이 이해된다. 그러나, 일 측면에서, 치료는 질환 또는 장애(예컨대 암)의 치유 또는 완전한 절제 또는 근절을 지칭할 수 있다.

[0038] 본 명세서에서 사용되는 경우, 용어 "예방하다" 또는 "예방하는" 또는 "예방"은 특히 사전 조치에 의해, 무언가가 발생하는 것을 방지, 회피, 제거, 미연에 방지, 중단, 또는 방해하는 것을 지칭한다. 감소하다, 억제하다, 또는 예방하다가 본 명세서에서 사용되는 경우, 달리 구체적으로 표시되지 않는 한, 다른 두 단어의 사용도 명시적으로 개시된 것으로 이해된다. 일 측면에서, 크로마틴 탈조절 및/또는 크로마틴 조절장애가 있는 질환 또는 장애를 예방하는 것이 의도된다. 용어 "예방하다", "예방하는", 및 "예방"은 또한 주어진 질환 또는 장애(예컨

대 암) 또는 관련 합병증을 갖지 않는 대상체(예로서, 개체)가 해당 합병증으로 진행되는 것으로부터 보호하거나 방지하기 위한 예비 또는 예방적 조치를 지칭한다. 일 측면에서, 전이를 예방하는 것이 의도된다.

[0039] 본 명세서에서 사용되는 경우, 용어 "투여하는" 및 "투여"는 대상체에게 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상을 제공하는 임의의 방법을 지칭한다. 이러한 방법은 본 기술분야의 숙련된 기술자에게 잘 알려져 있으며, 비제한적으로 다음을 포함한다: 경구 투여, 경피 투여, 흡입 투여, 비강 투여, 국소 투여, 자궁 내 투여, 종양 내 투여, 간 내 투여, 질 내 투여, 안과 투여, 이내 투여, 귀 내 투여, 뇌 내 투여, 직장 투여, 설하 투여, 협측 투여, 및 비경구 투여(정맥 내 투여, 뇌척수액 내 투여, 동맥 내 투여, 근육 내 투여, 및 피하 투여와 같은 주사제를 포함함). 투여는 또한 간 동맥 내 투여 또는 간 문맥(HPV)을 통한 투여를 포함할 수 있다. 개시된 조성물, 개시된 약학 조성물, 개시된 치료제, 개시된 면역 조절제, 개시된 프로테아좀 억제제, 개시된 소분자, 개시된 엔도뉴클레아제, 개시된 올리고뉴클레오타이드, 개시된 RNA 치료제, 또는 이들의 임의의 조합을 투여하는 것은 CNS 또는 PNS로 직접 투여하는 것을 포함할 수 있다. 투여는 연속적이거나 간헐적일 수 있다. 투여는 하나 이상의 경로의 조합을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 투여는 개시된 조성물, 개시된 약학 조성물, 개시된 치료제, 개시된 면역 조절제, 개시된 프로테아좀 억제제, 개시된 소분자, 개시된 엔도뉴클레아제, 개시된 올리고뉴클레오타이드, 개시된 RNA 치료제, 또는 이들의 임의의 조합을 적정하여 효과적인 용량을 식별하고 및/또는 경미한 유해효과 및/또는 부작용만을 유발하는 효과적인 용량을 식별하는 것을 포함할 수 있다.

[0040] 본 기술분야에서 알려진 바와 같이, 개시된 소분자는 중합체가 아닌 임의의 유기 또는 무기 물질을 포함할 수 있다. 본 기술분야에 알려진 바와 같이, 개시된 소분자는 대형 거대단백질, 예컨대 대형 단백질(예로서, 분자량이 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 6,000, 7,000, 8,000, 9,000, 또는 10,000을 초과하는 단백질), 대형 핵산(예로서, 분자량이 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 6,000, 7,000, 8,000, 9,000, 또는 10,000을 초과하는 핵산), 또는 대형 다당류(예로서, 분자량이 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 6,000, 7,000, 8,000, 9,000, 또는 10,000을 초과하는 다당류)를 제외할 수 있다. 일 측면에서, 예를 들어, "소분자"는 분자량이 낮기 때문에 세포에 쉽게 들어갈 수 있는 약물일 수 있다. 일 측면에서, 소분자는 개시된 조성물 또는 개시된 제형물과 함께 개시된 방법으로 사용될 수 있다.

[0041] 일 측면에서, 숙련된 기술자는 질환 또는 장애(예컨대 암)를 치료 또는 예방하기 위해 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 또는 이들의 임의의 조합에 대한 효과적인 용량, 효과적인 일정, 및 효과적인 투여 경로를 결정할 수 있다. 일 측면에서, 숙련된 기술자는 또한 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 또는 이들의 임의의 조합의 효능을 개선하기 위해 투여 단계의 측면을 변형, 변경, 또는 수정할 수 있다.

[0042] "양을 결정하는 것"은 특정 분석물(예로서, 예를 들어, 암 바이오마커)의 절대적 정량화 또는 특정 분석물(예로서, 암 바이오마커)의 상대적 풍부함의 결정을 모두 의미한다. 상기 구절은 풍부함의 직접적 또는 간접적 측정 또는 둘 다를 포함한다.

[0043] 본 명세서에서 사용되는 경우, "방법을 수정하는 것"은 개시된 암 치료 및/또는 예방 방법의 하나 이상의 단계의 하나 이상의 특징 또는 측면을 수정하거나 변경하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 방법은 대상체에게 투여되는 개시된 정밀 암 치료법, 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 개시된 항케모카인, 개시된 항암제, 개시된 화학요법제, 또는 이들의 조합의 양을 변경하는 것, 또는 개시된 정밀 암 치료법, 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 개시된 항케모카인, 개시된 항암제, 개시된 화학요법제, 또는 이들의 조합을 대상체에게 투여하는 빈도를 변경하는 것, 개시된 정밀 암 치료법, 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 개시된 항케모카인, 개시된 항암제, 개시된 화학요법제, 또는 이들의 조합이 대상체에게 투여되는 기간을 변경하는 것, 또는 개시된 성분 및/또는 시약 중 하나 이상을 유사하거나 동등한 성분 및/또는 시약으로 대체하는 것에 의해 변경될 수 있다. 이는 모든 개시된 정밀 암 치료법, 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 개시된 항케모카인, 개시된 항암제, 개시된 화학요법제, 또는 이들의 조합에 동일하게 적용된다.

[0044] 본 명세서에서 사용되는 경우, 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는 멸균된 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 그리고 사용 직전에 멸균 주사 용액 또는 분산액으로 재구성하기 위한 멸균 분말을 지칭한다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매, 또는 운반체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 카르복시메틸셀룰로오스 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일(예컨대 올리브 오일) 및 에틸 올레에이트와 같은 주사가능한 유기 에스테르를 포함한다. 일 측면에서, 사용되는 약학적 담체는 고체, 액체, 또는 기체일 수 있다. 일 측면에서, 고체 담체의 예는 락토오스, 테라 알바, 수크로스, 활석, 젤라틴, 아가, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트, 및 스테아르산을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 액

체 담체의 예는 설탕 시럽, 땅콩 오일, 올리브 오일, 및 물을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 기체 담체의 예는 이산화탄소 및 질소를 포함할 수 있다. 경구 투여 형태를 위한 개시된 조성물을 제조할 때, 임의의 편리한 약학적 매질이 사용될 수 있다. 예를 들어, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제, 착색제 등을 사용하여 현탁액, 엘릭서 및 용액과 같은 경구 액체 제조물을 형성할 수 있고; 전분, 설탕, 미세결정질 셀룰로스, 희석제, 파립화제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등과 같은 담체를 사용하여 분말, 캡슐 및 정제와 같은 경구 고체 제조물을 형성할 수 있다. 투여가 용이하기 때문에, 정제 및 캡슐은 고체 약학적 담체가 사용되는 경우에 바람직한 경구 투여 단위이다. 선택적으로, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술로 코팅될 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅 물질을 사용하거나, 분산액의 경우 필요한 입자 크기를 유지하거나 계면활성제를 사용하여 유지할 수 있다. 이러한 조성물은 또한 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 미생물의 작용을 예방하려면 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등과 같은 다양한 항균 및 항진균제를 포함시킬 수 있다. 또한 설탕, 염화나트륨 등과 같은 등장제를 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사형 약학적 형태의 장기 흡수는 흡수를 지연시키는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 제제를 포함시킴으로써 이루어질 수 있다. 주사형 데포 형태는 폴리락티드-폴리글리콜라이드, 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)과 같은 생분해성 중합체에서 약물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 약물 대 중합체의 비율 및 사용된 특정 중합체의 특성에 따라, 약물 방출 속도를 제어할 수 있다. 데포 주사형 제형물은 또한 신체 조직과 호환되는 리포솜 또는 미세유화액에 약물을 포집함으로써 제조된다. 주사형 제형물은 예를 들어 박테리아 보유 필터를 통한 여과에 의해 또는 사용 직전에 멸균수 또는 기타 멸균 주사 매체에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균제를 통합함으로써 멸균될 수 있다. 적합한 불활성 담체는 락토오스와 같은 당을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 활성 성분 입자의 최소 95 중량%는 0.01 내지 10 마이크로미터 범위의 유효 입자 크기를 갖는다.

[0045] 본 명세서에서 사용되는 경우, 용어 "부형제"는 희석제, 운반제, 보존제, 결합제, 또는 안정화제로서 일반적으로 사용되는 불활성 물질을 지칭하며, 단백질(예로서, 혈청 알부민 등), 아미노산(예로서, 아스파르트산, 글루탐산, 라이신, 아르기닌, 글리신, 히스티딘 등), 지방산 및 인지질(예로서, 알킬 설포네이트, 카프틸레이트 등), 계면활성제(예로서, SDS, 폴리소르베이트, 비이온 계면활성제 등), 당류(예로서, 수크로스, 말토스, 트레할로스 등) 및 폴리올(예로서, 만니톨, 소르비톨 등)을 비제한적으로 포함한다. 또한 참고로 Remington's Pharmaceutical Sciences, (1990) Mack Publishing Co., Easton, Pa.를 참조하며, 이의 전문은 본 명세서에 참조로서 포함된다. 일 측면에서, 허용가능한 담체, 부형제, 또는 안정화제는 본 명세서에서 사용된 투여량 및 농도에서 수용자에게 무독성이며, 포스페이트, 시트레이트, 및 기타 유기산과 같은 완충액; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함한 항산화제; 보존제(예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥사놀; 3-펜탄올; 및 m-크레졸), 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 중합체 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 라이신; 포도당, 만노스, 또는 텍스트란을 포함하는 단당류, 이당류, 및 기타 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 당 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염 형성 반대 이온 예컨대 나트륨; 금속 착물(예로서, Zn-단백질 착물); 및/또는 비이온성 계면활성제 예컨대 트윈, 플루로닉스, 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함할 수 있다.

[0046] 본 명세서에서 사용되는 경우, "동시에"는 (1) 시간적으로 동시에, 또는 (2) 공동 치료 일정의 과정 중 다른 시간대를 의미한다.

[0047] 본 명세서에서 사용되는 경우, 용어 "접촉하는"은 하나 이상의 개시된 정밀 암 치료법, 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 개시된 항케모카인, 개시된 항암제, 개시된 화학요법제, 또는 이들의 조합을, 개시된 정밀 암 치료법, 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 개시된 항케모카인, 개시된 항암제, 개시된 화학요법제, 또는 이들의 조합이 의도된 표적 또는 표적 영역에 직접적 또는 간접적으로 효과를 발휘할 수 있도록 하는 방식으로, 표적 영역 또는 의도된 표적 영역과 접촉시키는 것을 지칭한다. 표적 영역 또는 의도된 표적 영역은 암 세포가 숙주로 삼은 대상체의 장기(예로서, 폐, 심장, 간, 신장, 뇌 등) 중 하나 이상일 수 있다. 일 측면에서, 표적 영역 또는 의도된 표적 영역은 질환 또는 장애(예컨대 암)에 감염된 임의의 세포 또는 임의의 장기일 수 있다. 일 측면에서, 표적 영역 또는 의도된 표적 영역은 질환 또는 장애(예컨대 암)에 의해 영향을 받는 임의의 장기, 조직, 또는 세포일 수 있다.

[0048] 본 명세서에서 사용되는 경우, "결정하는"은 예를 들어 암과 같은 질환 또는 장애의 존재 및 심각도를 측정하거나 확인하는 것을 지칭할 수 있다. 질환 또는 장애의 존재 및/또는 심각도를 결정하는 데 사용되는 방법 및 기

술은 일반적으로 의학 분야에 알려져 있다. 예를 들어, 해당 분야는 질환 또는 장애(예컨대, 예를 들어, 암)의 존재, 심각도, 또는 둘 다를 식별 및/또는 진단하는 방법에 익숙하다.

[0049] 본 명세서에서 사용되는 경우, "유효량" 및 "효과적인 양"은 예를 들어 질환 또는 장애(예로서, 암) 또는 의심되는 질환 또는 장애의 치료 및/또는 예방과 같은 원하는 결과를 달성하기에 충분한 양을 지칭할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 경우, 용어 "유효량" 및 "효과적인 양"은 바람직하지 않은 상태(예로서, 암)에 대한 원하는 효과를 달성하기에 충분한 양을 지칭할 수 있다. 예를 들어, "치료적 유효량"은 원하는 치료 결과를 달성하거나 바람직하지 않은 증상에 효과를 미치기에 충분하지만, 일반적으로 유해효과를 일으키기에 충분하지 않은 양을 지칭한다. 일 측면에서, "치료적 유효량"은 (i) 특정 질환, 상태, 또는 장애(예로서, 암)를 치료하거나, (ii) 특정 질환, 상태, 또는 장애(예로서, 암)의 하나 이상의 증상을 악화, 완화, 또는 제거하거나, 또는 (iii) 본 명세서에 설명된 특정 질환, 상태, 또는 장애(예로서, 암)의 하나 이상의 증상의 발병을 지연시키는 개시된 정밀 암 치료법, 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 개시된 항케모카인, 개시된 항암제, 개시된 화학요법제, 또는 이들의 조합의 양을 의미한다. 임의의 특정 환자에 대한 구체적인 치료적으로 효과적인 용량 수준은 치료되는 장애 및 장애의 심각도; 사용된 개시된 정밀 암 치료법, 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 개시된 항케모카인, 개시된 항암제, 개시된 화학요법제, 또는 이들의 조합; 사용된 개시된 방법; 환자의 나이, 체중, 전반적인 건강상태, 성별 및 식단; 투여 시간; 투여 경로; 사용된 개시된 정밀 암 치료법, 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 개시된 항케모카인, 개시된 항암제, 개시된 화학요법제, 또는 이들의 조합의 배설 속도; 치료 기간; 사용된 개시된 정밀 암 치료법, 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 개시된 항케모카인, 개시된 항암제, 개시된 화학요법제, 또는 이들의 조합과 함께 또는 병행해서 사용되는 약물, 및 의학 분야에서 잘 알려진 기타 유사 요인을 포함하는 다양한 요인에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 개시된 정밀 암 치료제, 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 개시된 항케모카인, 개시된 항암제, 개시된 화학요법제, 또는 이들의 조합의 용량을 원하는 치료 효과를 달성하는 데 필요한 것보다 낮은 수준에서 시작하고 원하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시키는 것은 본 기술분야의 기술 범위 내에 있다. 원하는 경우, 효과적인 일일 용량은 투여 목적을 위해 여러 용량으로 나눌 수 있다. 결과적으로, 개시된 정밀 암 치료법, 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 개시된 항케모카인, 개시된 항암제, 개시된 화학요법제, 또는 이들의 조합의 단일 용량은 일일 용량을 구성하기 위해 이러한 양 또는 이들의 약수를 포함할 수 있다. 투여량은 임의의 금기 사항이 있는 경우 개별 의사가 조정할 수 있다. 투여량은 다양할 수 있으며, 1일 또는 여러 날 동안 매일 1회 이상의 투여 용량으로 투여될 수 있다. 주어진 종류의 제약품에 대한 적절한 투여량에 대한 지침은 문헌에서 발견할 수 있다. 보다 다양한 측면에서, 제조물은 "예방적으로 효과적인 양"으로 투여될 수 있다; 즉, 예를 들어, 단백질 또는 효소의 결여, 결핍, 및/또는 돌연변이로 인한 질환 또는 장애와 같은 질환 또는 상태를 예방하는 데 효과적인 양이다.

[0050] 본 명세서에서 사용되는 경우 "단일클론 항체"는 단일 항원 결정인자, 또는 에피토프의 고도로 특이적인 인식 및 결합에 관여하는 동질 항체 집단을 지칭한다. 이는 일반적으로 상이한 항원 결정인자에 대해 지시되는 상이한 항체를 포함하는 다클론 항체와 대조적이다. 용어 "단일클론 항체"는 온전한 및 전체 길이의 단일클론 항체 둘 다 뿐만 아니라 항체 단편(예컨대 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), 단일 사슬(scFv) 돌연변이, 항체 부분을 포함하는 융합 단백질, 및 항원 인식 부위를 포함하는 임의의 기타 변형된 면역글로불린 분자를 포함한다. 또한, "단일클론 항체"는 하이브리도마, 파지 선택, 재조합 발현, 및 형질전환 동물을 비제한적으로 포함하는 다양한 방식으로 만들어진 이러한 항체를 지칭한다.

[0051] 본 명세서에서 사용되는 경우, 용어 "인간화 항체"는 최소한의 비인간 서열을 함유하는 특정 면역글로불린 사슬, 키메라 면역글로불린, 또는 이들의 단편인 비인간(예로서, 뮤린) 항체의 형태를 지칭한다. 일반적으로, 인간화 항체는 상보적 결정 영역(CDR)의 잔기가 원하는 특이성, 친화도, 및 능력을 갖는 비인간 종(예로서, 마우스, 랫트, 토끼, 햄스터 등)의 CDR의 잔기로 대체된 인간 면역글로불린이다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역(FR) 잔기는 원하는 특이성, 친화도, 및 능력을 갖는 비인간 종의 항체의 상응하는 잔기로 대체된다. 인간화 항체는 항체 특이성, 친화도, 및/또는 능력을 정제하고 최적화하기 위해 Fv 프레임워크 영역 및/또는 대체된 비인간 잔기 내의 추가 잔기를 대체함으로써 추가로 변형될 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체는 비인간 면역글로불린에 상응하는 모든 CDR 영역 또는 실질적으로 모든 CDR 영역을 함유하는 적어도 하나, 일반적으로 2개 또는 3개의 가변 도메인의 실질적으로 전부를 포함하는 반면, 모든 FR 영역 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 면역글로불린 합의 서열의 영역이다. 인간화 항체는 또한 면역글로불린 불변 영역 또는 도메인(Fc)의 적어도 일부, 일반적으로 인간 면역글로불린의 적어도 일부를 포함할 수 있다.

[0052] 항체가 에피토프 또는 수용체에 "선택적으로 결합" 또는 "특이적으로 결합"한다는 것은 항체가 관련 없는 단백질

질을 포함한 대안적 물질보다 상기 에피토프 또는 수용체에 더 자주, 더 빠르게, 더 오랜 지속기간으로, 보다 큰 친화도로, 또는 위의 것들의 일부 조합으로 반응 또는 회합하는 것을 의미한다. "선택적으로 결합" 또는 "특이적으로 결합"은 예를 들어 항체가 약 0.1 mM 이하, 보다 일반적으로 약 1 μ M 이하의 KD로 단백질에 결합하는 것을 의미한다. "선택적으로 결합" 또는 "특이적으로 결합"은 항체가 약 0.1 mM 이하의 KD로 단백질에 결합하는 경우, 약 1 μ M 이하, 약 0.1 μ M 이하, 약 0.01 μ M 이하, 및 약 1 nM 이하인 경우를 의미한다. 특정 측면에서, 첫 번째 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 결합 모이어티가 두 번째 표적에 특이적으로 결합할 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다는 것이 이해된다. 따라서, "특이적 결합"은 반드시 배타적 결합(예로서, 단일 표적에 대한 결합)일 필요는 없다(다만 이를 포함할 수는 있음).

[0053] 다클론 항체는 임의의 알려진 방법으로 제조될 수 있다. 다클론 항체는 동물(예로서, 토끼, 랫트, 마우스, 당나귀, 염소 등)에게 관련 항원(정제된 펩타이드 단편, 전장 제조합 단백질, 융합 단백질 등)을 여러 번 피하 또는 복강 내 주사하여 면역화하고, 선택적으로 키홀 림프 헤모시아린(KLH), 혈청 알부민 등에 접합시키고, 멸균 식염수에 희석하여 보조제(예로서, 완전 또는 불완전 프로이드 보조제)와 결합하여 안정한 에멀전을 형성함으로써 수득된다. 이후 다클론 항체를 면역화된 동물의 혈액, 복수 등에서 회수한다. 수집된 혈액을 응고시키고, 혈청을 디칼팅하고, 원심분리에 의해 정제하고, 항체 역가를 분석한다. 다클론 항체는 친화도 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석 등을 포함한 기술분야의 표준 방법에 따라 혈청 또는 복수에서 정제될 수 있다.

[0054] 본 명세서에서 사용되는 경우, "정밀 의학" 방법 및 "정밀 암 치료법"은 상호교환적으로 사용될 수 있고, 특정 암 요법에 대한 반응 가능성 또는 반응 부족을 평가하기 위해 대상체의 분자 마커를 측정 한 후 대상체에게 암 치료법(예로서, ANP 요법)을 투여하는 방법을 지칭한다. 예를 들어, 일 측면에서, 정밀 암 치료법은 ANP 및 하나 이상의 다른 치료제(개시된 계층 분석을 사용하여 결정될 수 있음)를 포함할 수 있다. 암 치료법의 경우, 정밀 의학은 대상체의 분자 마커를 측정하여 대상체에게 가장 많이 도움이 될 가능성이 있는 치료를 선택함과 동시에, 대상체에게 도움이 될 가능성이 없는 치료를 받지 않도록 하는 것을 의미한다. 일 측면에서, 본 명세서에 개시된 분자 마커는 본 명세서에서 대상체에게 투여될 하나 이상의 정밀 암 치료법을 식별하는 데 사용될 수 있고 및/또는 하나 이상의 암 관련 유전자의 유전자 발현을 평가함으로써 결정될 수 있다. 일 측면에서, 본 명세서에 개시된 분자 마커는 본 명세서에서 대상체에게 투여될 하나 이상의 정밀 암 치료법을 식별하는 데 사용될 수 있고, 암이 없거나 암이 있는 것으로 의심되는 건강한 대상체와 비교하여 하나 이상의 암 관련 유전자의 발현의 증가가 있을 수 있다. 일 측면에서, 본 명세서에 개시된 분자 마커는 본 명세서에서 대상체에게 투여될 하나 이상의 정밀 암 치료법을 식별하는 데 사용될 수 있고, 암이 없거나 암이 있는 것으로 의심되는 건강한 대상체와 비교하여 하나 이상의 암 관련 유전자의 발현이 감소될 수 있다. 일 측면에서, 본 명세서에 개시된 분자 마커는 본 명세서에서 대상체에게 투여될 하나 이상의 정밀 암 치료법을 식별하는 데 사용될 수 있고, 암이 없거나 암이 있는 것으로 의심되는 건강한 대상체와 비교하여 하나 이상의 암 관련 유전자의 서열에서 염기 돌연변이 및/또는 변이체가 있을 수 있다.

[0055] 본 명세서에서 사용되는 경우, 용어 "암" 및 "암성"은 포유동물에서 세포 집단이 조절되지 않은 세포 성장의 특징을 갖는 생리학적 상태를 지칭하거나 설명한다. 암의 예는 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 및 백혈병을 비제한적으로 포함한다. 이러한 암의 보다 구체적인 예는 편평세포암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐 선암종, 폐의 편평세포암종, 복막암, 간세포 암, 위장암, 췌장암, 신경교종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간세포암, 유방암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막암 또는 자궁 암종, 침샘암, 신장암, 간암, 전립선암, 외음암, 갑상선암, 간 암종, 다양한 유형의 두경부암, 다양한 유형의 뇌종양, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0056] 용어 "증식성 장애" 및 "증식성 질환"은 암과 같은 비정상적인 세포 증식과 관련된 질환을 지칭한다.

[0057] 본 명세서에서 사용되는 경우 "종양" 및 "신생물"은 양성(비암성) 또는 악성(암성) 세포가 과도하게 성장하거나 증식하여 생기는 임의의 조직 덩어리(mass)를 지칭하며, 전암성 병변도 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 경우 "전이"는 암이 기원 부위에서 신체의 다른 부위로 퍼지거나 이동하여 새로운 위치에 유사한 암성 병변이 생기는 과정을 지칭한다. "전이성" 또는 "전이되는" 세포는 주변 세포와의 접촉성 접촉을 잃고 혈류 또는 림프를 통해 질환의 원발성 부위에서부터 주변 신체 구조를 침습하는 세포이다.

[0058] 용어 "암 줄기 세포" 또는 "종양 줄기 세포" 또는 "고형 종양 줄기 세포"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되며, 고형 종양의 세포 집단을 지칭하는데, 이는 (1) 광범위한 증식 능력을 가지고; (2) 비대칭 세포 분열을 통해 증식 또는 발달 잠재력이 감소된 하나 이상의 종류의 분화된 자손을 생성할 수 있고; 및 (3) 자가 재생 또는 자가 유지를 위해 대칭 세포 분열을 할 수 있다. "암 줄기 세포" 또는 "종양 줄기 세포" 또는 "고형 종양 줄기 세포"는 본 명세서에서 사용되는 경우, "암 줄기 세포" 또는 "종양 줄기 세포" 또는 "고형 종양 줄기 세포"를 지칭한다.

기 세포"의 이러한 특성은 면역이 손상된 마우스에 연속 이식 시 종양을 형성하지 못하는 대부분의 종양 세포와 비교하여 촉진 가능한 종양을 형성하는 능력을 해당 암 줄기 세포에 부여한다. 암 줄기 세포는 시간 경과에 따라 돌연변이가 발생함에 따라 변할 수 있는 비정상적인 세포 유형의 종양을 형성하기 위해 혼란스러운 방식으로 분화 대신 자가 재생을 거친다.

- [0059] 용어 "암 세포" 또는 "종양 세포" 및 문법적 동등어는 종양 세포 집단의 대부분을 구성하는 비종양원성 세포, 및 종양원성 줄기 세포(암 줄기 세포)를 모두 포함하여 종양에서 유래한 세포의 총 집단을 지칭한다.
- [0060] 본 명세서에서 사용되는 경우 "종양원성"은 자가 재생(추가적인 종양원성 암 줄기 세포를 생성시킴) 및 모든 다른 종양 세포를 생성하기 위한 증식(분화되고 따라서 비종양원성 종양 세포를 생성시킴) 특성을 포함한 고휘 종양 줄기 세포의 기능적 특징을 지칭하고, 이를 통해 고휘 종양 줄기 세포가 종양을 형성할 수 있다.
- [0061] 본 명세서에서 사용되는 경우, 종양의 "종양 형성성"은 종양에서 무작위로 추출한 세포 샘플을 면역손상 마우스에 연속 이식했을 때 촉진 가능한 종양을 형성하는 능력을 지칭한다.
- [0062] 본 명세서에서 사용되는 경우, "면역 조절"은 개시된 단리된 핵산 분자, 개시된 정밀 암 치료법, 개시된 약학 제형물, 또는 개시된 제제가 면역 체계의 하나 이상의 측면을 변경(조절)하는 능력을 지칭한다. 면역 체계는 여러 세포-세포 상호작용에 의해 그리고 림포카인 및 항체를 포함한 가용성 인자의 정교화에 의해 서로 조절되고, 면역 세포에 대한 자가분비, 부신분비, 및 내분비 효과가 있는, 림프구, 대식세포, 및 기타 항원 제시 세포를 포함한 세포 및 체액 메커니즘에 의해 유기체를 감염 및 이물질 항원으로부터 보호하는 기능을 한다.
- [0063] 본 명세서에서 사용되는 경우, "면역 조절제"는 주어진 면역 반응을 원하는 수준으로 조절할 수 있는 제제(예로서, 면역 강화, 면역 억제, 또는 면역 내성 유도)를 지칭한다. 면역 조절제의 예는 비제한적으로 다음을 포함하고, 개시된 면역 조절제는 아스피린, 아자티오프린, 벨리무맙, 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 보르테조미드, 브레디닌, 시아자티오프린, 사이클로포스파미드, 사이클로스포린, 테옥시스페르구알린, 디템닌 B, 플루오시놀론 아세토나이드, 폴린산, 이부프로펜, IL6 억제제(예컨대 사틸루맙), 인도메타신, 이네빌리주맙, 정맥 주사 감마 글로불린(IVIG), 메토틀렉세이트, 메틸프레드니솔론, 마이코페놀레이트 모페틸, 나프록센, 프레드니솔론, 프레드니손, 프레드니솔론 인도메타신, 라파마이신, 리툭시맙, 시클리무스, 솔리다, 라파마이신을 함유하는 합성 백신 입자(SVP-라파마이신 또는 ImmTOR), 탈리도마이드, 토실리주맙, 톨메틴, 트리암시놀론 아세토나이드, 항-CD3 항체, 항-CD4 항체, 항-CD19 항체, 항-CD20 항체, 항-CD22 항체, 항-CD40 항체, 항-FcRn 항체, 항-IL6 항체, 항-IGF1R 항체, IL2 유테인, BTK 억제제, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 면역 조절제는 하나 이상의 Treg(조절 T 세포) 주입을 포함할 수 있다(예로서, AAV에 대한 항원 특이적 Treg 세포). 일 측면에서, 개시된 면역 조절제는 보르테조미드 또는 SVP-라파마이신일 수 있다. 일 측면에서, 면역 조절제는 자궁 내, 뇌척수액 내, 척추강 내, 정맥 내, 피부, 피부경유, 피부내, 근육 내, 경구, 경피, 복강 내(IP), 또는 질 내를 비제한적으로 포함하는 임의의 적합한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 면역 조절제는 경로의 조합을 사용하여 투여될 수 있다. 투여는 또한 간 동맥 내 투여 또는 간문맥(HPV)을 통한 투여를 포함할 수 있다. 면역 조절제의 투여는 연속적이거나 간헐적일 수 있고, 투여는 하나 이상의 경로의 조합을 포함할 수 있다.
- [0064] 본 명세서에서 사용되는 경우, 용어 "패키지 삽입물"은 치료 제품의 상업적 패키지에 관례상 포함되는 지침을 지칭하는 데 사용되며, 이러한 치료 제품의 사용에 대한 적응증, 사용법, 투여량, 투여, 금기 사항 및/또는 경고에 대한 정보를 담고 있다.
- [0065] 본 명세서에서 사용되는 경우, 용어 "조합하여"는 다른 요법(예로서, 다른 제제)의 투여 맥락에서 2개 이상의 요법(예로서, 약물 요법)의 사용을 포함한다. 하나 이상의 추가 치료제와 "조합하여" 투여하는 것은 동시(예로서, 병행) 투여 및 임의의 순서로 연속적 투여하는 것을 포함한다. 용어 "조합하여"의 사용은 대상체에게 요법을 투여하는 순서를 제한하지 않는다. 비제한적 예로, 첫 번째 요법(예로서, 개시된 정밀 암 치료법, 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 개시된 항케모카인, 개시된 항암제, 개시된 화학요법제, 또는 이들의 조합)은 암이 있거나 암 진단을 받은 대상체에게 두 번째 요법(예로서, 개시된 정밀 암 치료법, 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 개시된 항케모카인, 개시된 항암제, 개시된 화학요법제, 또는 이들의 조합)을 투여하는 것 이전에(예로서, 1분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주일, 2주일, 3주일, 4주일, 5주일, 6주일, 8주일, 9주일, 10주일, 11주일, 또는 12주일), 동시에, 또는 이후에(예로서, 1분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주일, 2주일, 3주일, 4주일, 5주일, 6주일, 7주일, 8주일, 9주일, 10주일, 11주일, 또는 12주일 또는 그 이상) 투여될 수 있다.

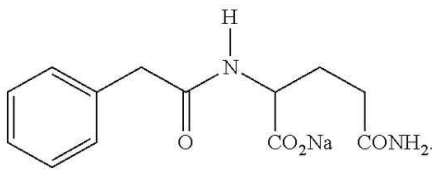
[0066] 개시된 단리된 핵산 분자, 개시된 정밀 암 치료법, 또는 개시된 약학 제형물을 제조하는 데 사용되는 성분 및 본 명세서에 개시된 방법 내에서 사용되는 개시된 단리된 핵산 분자, 개시된 정밀 암 치료법, 또는 개시된 약학 제형물이 개시된다. 이러한 물질 및 기타 물질은 본 명세서에 개시되며, 이러한 물질의 조합, 하위집합, 상호작용, 그룹 등이 개시되는 경우 이러한 화합물의 각각의 다양한 개별 및 집합적 조합 및 순열에 대한 구체적인 참조는 명시적으로 개시될 수 없지만, 각각은 본 명세서에 구체적으로 고려되고 설명된다. 예를 들어, 특정 화합물이 개시되고 논의되고 화합물을 포함한 많은 분자에 대해 이루어질 수 있는 여러가지 수정이 논의되는 경우, 구체적으로 달리 표시되지 않는 한 화합물의 모든 조합 및 순열과 가능한 수정이 구체적으로 고려된다. 따라서, 분자 A, B, 및 C의 클래스가 개시되고 분자 D, E, 및 F의 클래스 및 조합 분자 A-D의 예가 개시되는 경우, 각각을 개별적으로 인용하지 않더라도 각각은 개별적으로 그리고 집합적으로 고려되어 조합, A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E, 및 C-F가 개시된 것으로 간주된다. 마찬가지로, 이들의 하위집합 또는 조합도 개시된다. 따라서, 예를 들어, A-E, B-F, 및 C-E의 하위 그룹은 개시된 것으로 간주된다. 이 개념은 발명의 조성물을 만들고 사용하는 방법의 단계를 비제한적으로 포함하는 본 출원의 모든 측면에 적용된다. 따라서, 수행할 수 있는 다양한 추가 단계가 있는 경우 이러한 추가 단계 각각은 임의의 특정 개시된 방법 또는 개시된 측면 또는 개시된 방법 또는 개시된 측면의 조합으로 수행될 수 있는 것으로 이해된다.

[0067] B. 개시된 방법에 사용하기 위한 조성물

[0068] 1. 항종양제

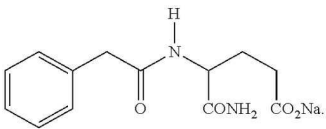
[0069] 본 명세서에는 하나 이상의 항종양제를 포함하는 조성물이 개시된다. 항종양제(ANP)는 건강한 대상체의 혈액 및 소변에서 처음 단리된 펩타이드, 아미노산 유도체 및 카르복실산이다.

[0070] 아텐게날(A10)은 합성 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG) 및 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)을 4:1 비율로 포함할 수 있다. PG는 분자량이 286.26이고 실험식은 $C_{13}H_{15}N_2NaO_4$ 이다. PG는 나트륨 비카르보네이트를 함유하는 수용액에서 페닐아세틸 클로라이드 및 L-글루타민의 반응으로 합성될 수 있다. PG는 약 102 °C의 녹는점을 갖는 흡습성 백색 분말이며, 물에 매우 가용성이다. PG의 구조식은 다음과 같다:



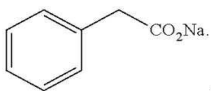
[0071]

[0072] Iso-PG는 분자량이 286.26이고 실험식은 $C_{13}H_{15}N_2NaO_4$ 이다. Iso-PG는 나트륨 비카르보네이트를 함유하는 수용액에서 페닐아세틸 클로라이드 및 L-글루타민의 반응에 의해 PG를 생성한 다음, 이를 진공 상태에서 160 °C에서 가열하여 A10C(3-페닐아세틸아미노-2,6-피페리딘디온)을 생성하여 합성할 수 있다. A10C를 수산화나트륨으로 처리하면, 4:1 비율의 PG 및 iso-PG의 혼합물이 생성될 수 있다. Iso-PG는 녹는점이 약 175-176 °C인 백색 분말이며 물에 가용성이다. iso-PG의 구조식은 다음과 같다:



[0073]

[0074] 아스투게날(AS2-1)은 페닐아세테이트(PN) 및 PG를 4:1 비율로 포함할 수 있다. PN은 분자량이 158.63이고 실험식은 $C_8H_8NaO_2$ 이다. PN은 벤질 시아나이드를 묶은 황산 또는 염산으로 환류시켜 합성할 수 있다. 고체 상태에서, PN의 녹는점은 약 76.5 °C이다. PN의 구조식은 다음과 같다:



[0075]

[0076] 본 명세서에서 사용되는 경우, "항종양제(ANP) 요법"은 하나 이상의 항종양제(예로서, 치료적 유효량의 아텐게날(A10), 아스투게날(AS2-1), 또는 이들의 임의의 조합)을 포함하는 "ANP 치료 조성물" 또는 개시된 조성물 또는 약학 제형물을 임의의 투여 경로로 대상체 또는 환자에게 투여하는 것을 지칭할 수 있다.

[0077] 일 측면에서, 개시된 ANP 요법은 범종양 요법으로서 사용될 수 있다.

[0078] 2. 제형물

[0079] 본 명세서에는 하나 이상의 항종양제 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 제형물이 개시된다.

[0080] 개시된 약학 제형물의 일 측면에서, 개시된 항종양제는 페닐아세테이트, 페닐아세틸글루타미네이트, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨, 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0081] 개시된 약학 제형물의 일 측면에서, 개시된 하나 이상의 항종양제는 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG) 및 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)을 포함할 수 있다. 개시된 약학 제형물의 일 측면에서, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG) 및 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)의 개시된 비율은 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1, 또는 약 1:1일 수 있다. 개시된 약학 제형물의 일 측면에서, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG) 및 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)의 개시된 비율은 약 10:1 내지 약 1:10 범위일 수 있다. 개시된 약학 제형물의 일 측면에서, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG) 및 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)의 개시된 비율은 약 4:1일 수 있다. 일 측면에서, 개시된 약학 제형물의 치료적 유효량은 약 0.1 g/kg/일 내지 약 20 g/kg/일을 포함할 수 있다.

[0082] 개시된 약학 제형물의 일 측면에서, 개시된 하나 이상의 항종양제는 페닐아세테이트(PN) 및 페닐아세틸글루타미네이트(PG)를 포함할 수 있다. 개시된 약학 제형물의 일 측면에서, 페닐아세테이트(PN) 및 페닐아세틸글루타미네이트(PG)의 개시된 비율은 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1, 또는 약 1:1일 수 있다. 개시된 약학 제형물의 일 측면에서, 페닐아세테이트(PN) 및 페닐아세틸글루타미네이트(PG)의 개시된 비율은 약 10:1 내지 약 1:10 범위일 수 있다. 개시된 약학 제형물의 일 측면에서, 페닐아세테이트(PN) 및 페닐아세틸글루타미네이트(PG)의 개시된 비율은 약 4:1일 수 있다. 일 측면에서, 개시된 약학 제형물의 치료적 유효량은 약 0.08 g/kg/일 내지 약 0.6 g/kg/일을 포함할 수 있다.

[0083] 일 측면에서, 하나 이상의 항종양제를 포함하는 개시된 약학 제형물은 베마시주맵, 파조파닙, 소라페닙, 다사티닙, 에베롤리무스, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 파조파닙 및/또는 소라페닙은 약 1 mg/kg/일 내지 약 12 mg/kg/일 또는 2 mg/kg/일 내지 약 6 mg/kg/일의 용량으로 대상체에게 경구 투여될 수 있다. 일 측면에서, 파조파닙 및/또는 소라페닙의 개시된 최적 용량은 약 3 mg/kg/일일 수 있다. 일 측면에서, 다사티닙은 약 0.3 mg/kg/일 내지 약 2.0 mg/kg/일 또는 약 0.7 mg/kg/일 내지 약 1.4 mg/kg/일의 용량으로 대상체에게 경구 투여될 수 있다. 일 측면에서, 다사티닙의 개시된 최적 용량은 약 0.7 mg/kg/일일 수 있다. 일 측면에서, 에베롤리무스는 약 0.03 mg/kg/일 내지 약 0.15 mg/kg/일 또는 약 0.03 mg/kg/일 내지 약 0.10 mg/kg/일의 용량으로 대상체에게 경구 투여될 수 있다. 일 측면에서, 에베롤리무스의 개시된 최적 용량은 약 0.07 mg/kg/일일 수 있다.

[0084] 일 측면에서, 하나 이상의 항종양제를 포함하는 개시된 약학 제형물은 게놈 이상의 수 및/또는 유형을 감소 및/또는 제거할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 대상체가 처음에 X개의 게놈 이상을 가졌다면, 개시된 약학 제형물을 투여한 후, 대상체는 X개 미만의 일부 갯수의 게놈 이상을 갖는다. 일 측면에서, 하나 이상의 항종양제를 포함하는 개시된 약학 제형물은 전이를 예방 및/또는 감소시킬 수 있다. 일 측면에서, 하나 이상의 항종양제를 포함하는 개시된 약학 제형물은 대상체의 생존을 연장할 수 있다. 일 측면에서, 하나 이상의 항종양제를 포함하는 개시된 약학 제형물은 대상체의 생존 가능성을 개선할 수 있다. 일 측면에서, 하나 이상의 항종양제를 포함하는 개시된 약학 제형물은 대상체의 생존 가능성을 증가시킬 수 있거나, 전이 전 기간을 늘릴 수 있거나, 외과적 개입의 가능성을 감소시킬 수 있거나, 하나 이상의 추가 치료제 또는 요법의 투여 필요성을 감소시킬 수 있거나, 대상체에서 하나 이상의 종양의 크기를 감소시켜 대상체에서 하나 이상의 종양을 제거할 수 있거나, 하나 이상의 게놈 이상의 유병률을 감소 및/또는 제거할 수 있거나, 대상체에서 하나 이상의 장기 시스템의 정상적인 대사를 회복시킬 수 있거나, 세포 항상성 및/또는 세포 기능, 및/또는 대사 조절장애의 하나 이상의 측면을 회복시킬 수 있거나; 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0085] 일 측면에서, 하나 이상의 항종양제를 포함하는 개시된 약학 제형물은 대상체를 전이로부터 보호할 수 있다. 일 측면에서, 하나 이상의 항종양제를 포함하는 개시된 약학 제형물은 전이가 발생할 위험을 감소시킬 수 있다.

[0086] 일 측면에서, 세포 항상성 및/또는 세포 기능의 하나 이상의 측면을 회복하는 것은 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: (i) 하나 이상의 세포 유형(예컨대, 예를 들어, 간 세포 및 근육 세포)에서 세포 기아를 교정하는 것; (ii) 자가포식 경로의 측면을 정상화하는 것(예컨대, 예를 들어, 자가포식을 교정, 예방, 감소, 및/또는 개선함); (iii) 미토콘드리아 기능 및/또는 구조적 무결성을 개선, 향상, 회복, 및/또는 보존하는 것; (iv) 소

기관 기능 및/또는 구조적 무결성을 개선, 향상, 회복, 및/또는 보존하는 것; (v) 저혈당증, 케톤증, 및/또는 기타 간 이상을 예방, 지연, 및/또는 제거하는 것; (vi) 간 효소 조절장애를 교정하는 것; (vii) 종양 전이의 진행 속도를 역전, 억제, 예방, 안정화, 및/또는 지연시키는 것; (viii) 종양 성장 및/또는 암 확산의 진행 속도를 역전, 억제, 예방, 안정화, 및/또는 지연시키는 것, 또는 (ix) 이들의 임의의 조합. 일 측면에서, 세포 항상성의 하나 이상의 측면을 회복하는 것은 예를 들어 암에 의해 영향을 받은 장기 또는 시스템에서 세포 구조 및/또는 기능적 무결성의 하나 이상의 측면을 개선, 향상, 회복, 및/또는 보존하는 것을 포함할 수 있다.

[0087] 일 측면에서, 하나 이상의 항종양제를 포함하는 개시된 약학 제형물은 하나 이상의 화학요법제를 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 화학요법제는 안트라사이클린, 빈카 알칼로이드, 알킬화제, 면역 세포 항체, 항대사제, TNFR 글루코코르티코이드 유도 TNFR 관련 단백질(GITR) 작용제, 프로테아좀 억제제, 면역 조절제, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 화학요법제는 5-플루오로우라실(아드루실, 에푸텍스), 6-머캅토피린(퓨리네톨), 6-티오구아닌, 아클라루비신 또는 아클라시노마이신 A, 알렘투자맵(렘트라다), 아나스트로졸(아리미덱스), 비칼루타미드(카소텍스), 블레오마이신 설페이트(블레녹산), 보르테조미(벨케이드), 부설판(밀레란), 부설판 주사(부설팩스), 카페시타빈(젤로다), 카르보플라틴(파라플라틴), 카르무스틴(BiCNU), 클로람부실(류케란), 시스플라틴(플라티놀), 클라드리빈(류스타틴), 코스메간, 사이클로포스파미드(사이톡산 또는 네오사르), 사이클로포스파미드, 시타라빈 리포좀 주사(DepoCyt), 시타라빈, 시토신 아라비노사이드(사이토사르-U), 다카르바진(DTIC-Dome), 닥티노마이신(코스메겐), 다우노루비신 시트레이트 리포좀 주사(다우녹숨), 다우노루비신 염산염(세루비딘), 텍사메타손, 도세탁셀(탁소테레), 독소루비신 염산염(아드리아마이신, 루백스), 에토포사이드(베페시드), 플루다라빈 포스페이트(플루다라), 플루타미드(유렉신), 엽산 길항제, 젬시타빈(디플루오로데옥시시티딘), 젬투주맵, 글리오톡신, 하이드록시우레아(하이드레아), 이다루비신(이다마이신), 이포스파미드(IFEX), 이포스파미드, 이리노테칸(캄프토사르), L-아스파라기나제(ELSPAR), 레날리도마이드), 류코보린 칼슘, 멜팔란(알케란), 멜팔란, 메토트렉세이트(폴렉스), 미톡산트론(노반트론), 마일로타그, N4-벡토시카르보닐-5 데옥시-5-플루오로시티딘, 나브-파클리탁셀(아브락산), 파클리탁셀(탁술), 펜토스타틴, 피닉스(이트루프 90/MX-DTPA), 카르무스틴 임플란트가 있는 폴리페프로산 20(글리아텔), 퓨린 유사체 및 아데노신 데아미나제 억제제(플루다라빈), 피리미딘 유사체, 리톡시맵, 타목시펜 시트레이트(놀바텍스), 데모졸로마이드, 테니포사이드(부몬), 테자시티빈, 탈리도마이드 또는 탈리도마이드 유도체, 티오테파, 티라파라민(티라존), 주사용 토포테칸 염산염(하이캅틴), 토시투모맵, 빈블라스틴(벨반), 빈블라스틴, 빈크리스틴(온코빈), 빈데신, 비노렐빈(나벨빈), 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0088] 일 측면에서, 하나 이상의 항종양제를 포함하는 개시된 약학 제형물은 종양이 없는 조직에서 상주 기억 T 세포 형성을 강화하는 항케모카인 요법을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 항케모카인 요법은 CCL1, CCL2, CCL4, CCL17, CCL19, CCL21, CCL22, CCL25, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CCR2, CCR5, CCR7, CCR8, CCR9, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CX3CL1, CX3CR1, 또는 이들의 임의의 조합에 대한 하나 이상의 항체를 포함할 수 있다.

[0089] 일 측면에서, 하나 이상의 항종양제를 포함하는 개시된 약학 제형물은 전신 또는 직접 투여를 위해 제조될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 약학 제형물은 경구 투여, 정맥 내 투여, 종양 내 투여, 복강 내 투여, 또는 이들의 임의의 조합을 위해 제조될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 약학 제형물은 본 명세서에서 개시된 임의의 투여 방법을 위해 제조될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 약학 제형물은 동시에 또는 순차적으로 다중 경로를 통해 투여 되도록 제조될 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 약학 제형물은 먼저 종양 내 투여된 다음 정맥 내 투여될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 약학 제형물은 먼저 종양 내 투여된 다음 경구 투여될 수 있다. 숙련된 임상가는 주어진 시간에 대상체에게 가장 적합한 투여 경로를 결정할 수 있다.

[0090] 일 측면에서, 하나 이상의 개시된 항종양제를 포함하는 개시된 약학 제형물은 (i) 하나 이상의 활성제, (ii) 생물학적으로 활성인 제제, (iii) 하나 이상의 약학적으로 활성인 제제, (iv) 하나 이상의 면역 기반 치료제, (v) 하나 이상의 임상적으로 승인된 제제, 또는 (vi) 이들의 조합을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 약학 제형물은 하나 이상의 면역 조절제를 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 약학 제형물은 하나 이상의 프로테아좀 억제제를 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 약학 제형물은 하나 이상의 면역 억제제 또는 면역억제 체제를 포함할 수 있다. 일 측면에서, 면역 억제제는 항티모사이트 글로불린(ATG), 사이클로스포린(CSP), 마이코페놀레이트 모페틸(MMF), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일 측면에서, 개시된 약학 제형물은 보충제(anaplerotic agent)(예컨대, 예를 들어, 트리헵타노인 또는 MCT와 같은 C7 화합물)를 포함할 수 있다.

[0091] 일 측면에서, 개시된 약학적으로 허용가능한 담체는 임의의 개시된 담체를 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시

된 약학적으로 허용가능한 담체는 임의의 개시된 부형제를 포함할 수 있다.

[0092] 일 측면에서, 개시된 약학 제형물은 경구, 비경구 또는 직장 투여를 위해, 또는 흡입이나 주입을 통해 투여하기 위해, 정제, 알약, 캡슐, 분말, 과립, 용액 또는 현탁액, 또는 좌약과 같은 단위 투여 형태로 패키징될 수 있다.

[0093] 일 측면에서, 개시된 약학 제형물은 범종양 치료제로서 사용될 수 있다.

[0094] C. 암 치료 및/또는 예방 방법

[0095] 본 명세서에는 암의 치료 및/또는 예방 방법이 개시되고, 상기 방법은 정밀 암 치료법을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 정밀 암 치료법에 대한 종양 반응 및/또는 분자적 반응을 나타낸다.

[0096] 본 명세서에는 암 치료 방법이 개시되고, 상기 방법은 생물학적 샘플을 이를 필요로 하는 대상체로부터 획득하는 단계; 생물학적 샘플에 대해 세포-유리 DNA(cfDNA) 분석을 수행하는 단계; 생물학적 샘플에서 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양이 대조 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양보다 높은 경우 정밀 암 치료법이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 단계; 및 정밀 암 치료법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 정밀 암 치료법에 대한 종양 반응 및/또는 분자적 반응을 나타낸다.

[0097] 본 명세서에는 암 치료 방법이 개시되고, 상기 방법은 생물학적 샘플을 이를 필요로 하는 대상체로부터 획득하는 단계; 생물학적 샘플에 대해 세포-유리 DNA(cfDNA) 분석을 수행하는 단계; 생물학적 샘플에서 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양이 대조 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양보다 높은 경우 정밀 암 치료법이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 단계; 정밀 암 치료법을 대상체에게 투여하는 단계; 및 대상체의 종양 반응 및/또는 대상체의 분자적 반응을 측정하는 단계를 포함한다.

[0098] 본 명세서에는 암 치료 방법이 개시되고, 상기 방법은 생물학적 샘플을 이를 필요로 하는 대상체로부터 획득하는 단계; 생물학적 샘플에 대해 세포-유리 DNA(cfDNA) 분석을 수행하는 단계; 생물학적 샘플에서 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양이 대조 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양보다 높은 경우, 정밀 암 치료법이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 단계; 및 정밀 암 치료법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 정밀 암 치료법에 대한 종양 반응 및/또는 분자적 반응을 나타낸다.

[0099] 일 측면에서, 개시된 정밀 암 치료법은 하나 이상의 항종양제를 포함할 수 있거나 또는 하나 이상의 항종양제를 포함하는 조성물을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 항종양제는 페닐아세테이트, 페닐아세틸글루타미네이트, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨, 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 하나 이상의 항종양제를 포함하는 개시된 조성물은 페닐아세테이트, 페닐아세틸글루타미네이트, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨, 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0100] 일 측면에서, 하나 이상의 항종양제를 포함하는 개시된 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 하나 이상의 항종양제는 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG) 및 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG) 및 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)의 개시된 비율은 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1, 또는 약 1:1일 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG) 및 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)의 개시된 비율은 약 10:1 내지 약 1:10 범위일 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG) 및 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)의 개시된 비율은 약 4:1일 수 있다. 일 측면에서, 개시된 하나 이상의 항종양제의 용량은 약 0.1 g/kg/일 내지 약 20 g/kg/일을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 하나 이상의 항종양제의 치료적 유효량은 약 0.1 g/kg/일 내지 약 20 g/kg/일을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG)의 개시된 용량은 약 0.4 g/kg/일 내지 약 16 g/kg/일을 포함할 수 있고, 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)의 개시된 용량은 약 0.1 g/kg/일 내지 약 4 g/kg/일을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG)의 개시된 치료적 유효량은 약 0.4 g/kg/일 내지 약 16 g/kg/일을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)의 개시된 치료적 유효량은 약 0.1 g/kg/일 내지 약 4 g/kg/일을 포함할 수 있다.

[0101] 일 측면에서, 개시된 하나 이상의 항종양제는 페닐아세테이트(PN) 및 페닐아세틸글루타미네이트(PG)를 포함할 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세테이트(PN) 및 페닐아세틸글루타미네이트(PG)의 개시된 비율은 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1, 또는 약 1:1일 수 있다. 일 측면에서, 페닐아

세테이트(PN) 및 페닐아세틸글루타미네이트(PG)의 개시된 비율은 약 10:1 내지 약 1:10 범위일 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세테이트(PN) 및 페닐아세틸글루타미네이트(PG)의 개시된 비율은 약 4:1일 수 있다. 일 측면에서, 개시된 하나 이상의 항종양제의 용량은 약 0.08 g/kg/일 내지 약 0.6 g/kg/일을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 하나 이상의 항종양제의 치료적 유효량은 약 0.08 g/kg/일 내지 약 0.6 g/kg/일을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세테이트(PN)의 개시된 용량은 약 0.064 g/kg/일 내지 약 0.48 g/kg/일을 포함할 수 있고, 페닐아세틸글루타미네이트(PG)의 개시된 용량은 약 0.016 g/kg/일 내지 약 0.12 g/kg/일을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세테이트(PN)의 치료적 유효량은 약 0.064 g/kg/일 내지 약 0.48 g/kg/일을 포함할 수 있고, 페닐아세틸글루타미네이트(PG)의 치료적 유효량은 약 0.016 g/kg/일 내지 약 0.12 g/kg/일을 포함할 수 있다.

[0102] 개시된 암 치료 및/또는 예방 방법의 일 측면에서, 개시된 정밀 암 치료법을 투여하는 것은 정맥 내 투여를 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 정밀 암 치료법은, 예를 들어, 듀얼 채널 주입 펌프 또는 2개의 단일 채널 펌프 및 중심 정맥 카테터를 사용하여 대상체에게 정맥 내 투여될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 정밀 암 치료법의 개시된 IV 투여는 대상체의 연령 및 상태/내성에 따라 약 50 ml/hr 내지 약 250 ml/hr(예로서, 약 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250 ml/hr)의 주입 속도로 4시간마다 한 번씩 발생할 수 있다.

[0103] 일 측면에서, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 개시된 정밀 암 치료법의 용량을 적정하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 A10, AS2-1, 또는 이들의 조합의 용량을 적정하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 개시된 조성물, 개시된 약학 조성물, 개시된 치료제, 개시된 면역 조절제, 개시된 프로테아좀 억제제, 개시된 소분자, 개시된 엔도뉴클레아제, 개시된 올리고뉴클레오티드, 개시된 RNA 치료제, 또는 이들의 임의의 조합의 용량을 적정하여 효과적인 용량을 식별하고 및/또는 경미한 유해효과 및/또는 부작용만을 유발하는 효과적인 용량을 식별하는 것을 포함할 수 있다.

[0104] 일 측면에서, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 특정 또는 개시된 대상체에서 개시된 정밀 암 치료법의 용량을 적정하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 특정 또는 개시된 대상체에서 A10, AS2-1, 또는 이들의 조합의 용량을 적정하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 개시된 조성물, 개시된 약학 조성물, 개시된 치료제, 개시된 면역 조절제, 개시된 프로테아좀 억제제, 개시된 소분자, 개시된 엔도뉴클레아제, 개시된 올리고뉴클레오티드, 개시된 RNA 치료제, 또는 이들의 임의의 조합의 용량을 적정하여 효과적인 용량을 식별하고 및/또는 특정 또는 개시된 대상체에 대해 경미한 유해효과 및/또는 부작용만을 유발하는 효과적인 용량을 식별하는 것을 포함할 수 있다.

[0105] 일 측면에서, 투여는 대상체에게 A10, AS2-1, 또는 둘 다의 최대 허용량을 투여하는 것을 포함한다. 일 측면에서, 투여는 대상체에게 A10, AS2-1, 또는 둘 다의 최대 허용량보다 적게 투여하는 것을 포함한다.

[0106] 일 측면에서, 개시된 정밀 암 치료법의 IV 투여는 외래 환자 환경을 포함할 수 있다. 일 측면에서, A10은 AS2-1 투여 전, 동시에, 또는 후에 투여될 수 있다. 일 측면에서, AS2-1은 A10 투여 전, 동시에, 또는 후에 투여될 수 있다. 일 측면에서, 하나 이상의 항종양제를 투여하는 순서는 치료 요법 중에 변경될 수 있다.

[0107] 일 측면에서, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 개시된 정밀 암 치료법을 투여하기 전에 생물학적 샘플을 대상체로부터 수득하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 개시된 정밀 암 치료법을 투여한 후에 생물학적 샘플을 대상체로부터 수득하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 생물학적 샘플을 세포-유리 DNA(cfDNA) 분석에 적용하는 것을 추가로 포함할 수 있다. cfDNA 분석은 본 기술분야의 숙련된 기술자에게 알려져 있다. 일 측면에서, 개시된 cfDNA 분석은 1회 이상 반복될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 획득 단계는 1회 이상 반복될 수 있다.

[0108] 개시된 암 치료 및/또는 예방 방법의 일 측면에서, 개시된 cfDNA 분석은 차세대 시퀀싱을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 차세대 시퀀싱(NGS)은 하나 이상의 상업적으로 이용가능한 플랫폼을 사용하는 것을 포함할 수 있다. 상업적으로 이용가능한 NGS 시퀀싱 플랫폼은, 예를 들어, 가던트360 CDx(가던트 헬스 사), 파운데이션원 CDx(FICDx)(파운데이션 메디신 사), 또는 템퍼스 xT(템퍼스)를 포함할 수 있다.

[0109] 개시된 암 치료 및/또는 예방 방법의 일 측면에서, 개시된 암 관련 유전자는 *ABL1*, *ABL2*, *ACO2*, *ACTB*, *ACVR1B*, *AKT*, *AKT1*, *AKT2*, *AKT3*, *ALK*, *AMER11*, *APC*, *AR*, *ARAF*, *ARFRP1*, *ARID1A*, *ARID1B*, *ARID2*, *ASK*, *ASPM*, *ASXL1*, *ATF1*, *ATF3*, *ATM*, *ATR*, *ATRX*, *AURKA*, *AURKB*, *AXIN1*, *AXL*, *BAD*, *BAGE*, *BAGE2*, *BAP1*, *BARD1*, *BAX*, *BCL2*, *BCL2L1*, *BCL2L2*, *BCL6*, *BCMA*, *BCOR*, *BCORL1*, *BDNF*, *BLM*, *BMPR1A*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRD4*, *BRIP1*, *BTG1*,

BTK, BUB1, C100RF54, CAGE1, CARD11, CASP5, CBFB, CBL, CCL1, CCL11, CCL13, CCL14, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL2, CCL20, CCL21, CCL22, CCL23, CCL24, CCL25, CCL26, CCL27, CCL28, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCNA 2, CCNB 1, CCNB 2, CCND, CCND1, CCND2, CCND3, CCNE1, CCNE2, CCR1, CCR10, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CD123, CD19, CD20, CD25, CD274, CD276, CD30, CD33, CD4, CD79A, CD79B, CD8, CD80, CD86, CDC, CDC2, CDC20, CDC25A, CDC25B, CDC25C, CDC42, CDC6, CDC6; CDC7, CDC73, CDCA8, CDH1, CDK12, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDK8, CDKN1A, CDKN1B, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, CEA, CEBPA, CFS1, CHD2, CHD4, CHEK1, CHEK2, CHK-1, CIC, CLDN1, CNE2, CREBBP, CRKL, CRLF2, CSF1, CSF1R, CSF3, CTAG1, CTAG1B, CTAG2, CTAG4, CTAG5, CTAG6, CTAG9, CTCF, CTAA4, CTNNA1, CTNNB1, CUL3, CXCL1, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCL14, CXCL16, CXCL17, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL9, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR5, CXCR6, CYLD, DAXY, DCC, DDR2, DEPTOR, DICER1, DLD, DLST, DNMT3A, DOT1L, DUSP1, DUSP6, E2F1, EBNA1, EBNA2, EGFR, EMSY, ENOX2, EP300, EPCAM, EPHA3, EPHA5, EPHA7, EPHB1, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ERCC1, EREG, ERG, ERK, ERFF1, ESR1, EWSR1, EZH2, FAM46C, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANGC, FANCL, FAS, FAT1, FBXW7, FGF10, FGF14, FGF19, FGF23, FGF3, FGF4, FGF6, FGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FH, FLCN, FLI1, FLT1, FLT3, FLT4, FOLH1, FOLR1, FOXL2, FOP1, FRS2, FUBP1, GABRA6, GADD45A, GAGE1, GAGE10, GAGE12D, GAGE12F, GAGE12J, GAGE13, GAGE2A, GAGE2B, GAGE2C, GAGE2D, GAGE2E, GAGE4, GART, GATA1, GATA2, GATA3, GATA4, GATA6, GID4, GLI1, GNA, GNA11, GNA13, GNAQ, GNAS, GPNMB, GPR124, GRIN2A, GRM3, GSK3B, H3F3A, HAVCR2, HDAC, HDAC1, HDAC5, HGF, HHLA2, HIF1, HIF1A, HIST1H1D, HNF1A, HRAS, HSD3B1, HSP90AA1, ICOSLG, IDH1, IDH2, IDH3A, IDH3B, IDO, IGF1R, IGF2, IKBKE, IKZF1, IL1, IL15, IL1A, IL1B, IL6, IL7R, IL8, INHBA, INPP4B, IRF2, IRF4, IRS2, JAK1, JAK2, JAK3, JUN, KDM5A, KDM5C, KDM6A, KDR, KEAP, KEL, KIT, KLHL6, KLK3, KRAS, LAG1, LAG3, LMO1, LMP1, LRP1B, LYN, LZTR1, MAD2L1, MAGEA1, MAGEA10, MAGEA12, MAGEA2, MAGEA3, MAGEA4, MAGEA5, MAGEA6, MAGEA7, MAGEA8, MAGEA9, MAGEB1, MAGEB10, MAGEB16, MAGEB18, MAGEB2, MAGEB3, MAGEB4, MAGEB6, MAGEC1, MAGEC2, MAGEC3, MAGED1, MAGED2, MAGED4, MAGED4B, MAGEE1, MAGEE2, MAGEF1, MAGEH1, MAGEL2, MAGI2, MAP2K1, MAP2K2, MAP2K4, MAP3K1, MAP3K6, MAPK, MCL1, MCM, MCM2, MCM3, MCM4, MCM5, MCM6, MCM7, MDH1, MDM2, MDM4, MED12, MEF26, MEF2B, MEN1, MET, MTF, MLH1, MLL, MLL2, MLL3, MPL, MRE11A, MSH2, MSH6, MTOR, MUC1, MUTYH, MYC, MYCL, MYCN, MYD88, MYH, MYST3, NCR3LG1, Netrin, NF1, NF2, NFE2L2, NFKB, NFKB1A, NGF, NKX2-1, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NPM1, NRAS, NSD1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, NUP93, OGDH, ORC, ORC1, ORC1L, ORC1L; ORC6L, ORCL, ORCLPCNA, PAK3, PALB2, PAPP, PARK2, PAX, PAX3, PBRM1, PCNA, PDCD1, PDCD1LG2, PDGFRA, PDGFRB, PDHA1, PDK1, PGR, PIK3C2B, PIK3CA, PIK3CB, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3RI, PKMYT, PKMYT1, PLCG2, PLK1, PMS2, POLD1, POLE, PPM1A, PPP2R1A, PREX2, PRKAR1A, PRKC1, PRKDC, PRSS8, PTCH1, PTEN, PTPN1, PTPN11, PTPRR, PTTG, PTTG1, PTTG2, PTTG3, QK1, RAC1, RAD50, RAD51, RAF1, RANBP1, RARA, RAS, RB1, RBL1, RBM10, RET, RICTOR, RIT1, RNF43, ROS1, RPTOR, RUNX1, RUNX1T1, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SETD2, SF3B1, SKP2, SLAMF7, SLIT2, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMC1A, SMC1L1, SMO, SNCAIP, SOCS1, SOX10, SOX2, SOX9, SPAG1, SPAG11A, SPAG11B, SPAG16, SPAG17, SPAG4, SPAG5, SPAG6, SPAG7, SPAG8, SPAG9, SPEN, SPOP, SPTA1, SRC, SRSF2, STAG2, STAT3, STAT4, STAT5, STAT5B, STK11, SUCLG1, SUCLG2, SUFU, SYK, T(BRACHYURY), TAF1, TBC1D8, TBX3, TERC, TERT, TERT 프로모터, TET2, TFDP1, TGERB2, TNFAIP3, TNFRSF14, TOP1, TOP2A, TOP2B, TP53, TRIB3, TSC1, TSC2, TSHR, TUBB3, TYMP, TYMS, U2AF1, UNC5A, UNC5B, VEGFA, VHL, VTCN1, WEE1, WISP3, WT1, XAGE1D, XAGE2, XAGE3, XAGE5, XCL1, XCL2, XCR1, XP01, ZBTB2, ZNF217, ZNF703, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0110] 일 측면에서, 개시된 암 관련 유전자는 하나 이상의 게놈 이상을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 대상체는 개시된 암 관련 유전자에서 하나 이상의 게놈 이상을 가질 수 있다.

[0111] 일 측면에서, 개시된 *ALK* 유전자는 I1461L 또는 N1544K 돌연변이를 갖는 *ALK* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *ARID2* 유전자는 N127fs18 돌연변이를 갖는 *ARID2* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *AKT1* 유전자는 E17K 또는 R346H 돌연변이를 갖는 *AKT1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *APC* 유전자 G29G, K445K, V2716L, E918E, Q1378*, S457*, I1304fs, E888fs, R230C, Q1090Q, S1360P를 갖는 *APC* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 유전자는 A356E M887V 또는 S510R 돌연변이를 갖는 *AR* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *ARAF* 유전자는 Y495Y 돌연변이를 갖는 *ARAF* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *ARID1A* 유전자는 S1798L, S1167F, G246V, R1889W, 또는 Q802fs 돌연변이를 갖는 *ARID1A* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *ARID2* 유전자는 N127fs18 돌연변이를 갖는 *ARID2* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *ARTX* 유전자는 S850fs*2, 또는 s N179fs*26 돌연변이를 갖는다.

일 측면에서, 개시된 *ASXL1* 유전자는 R1273f*s 돌연변이를 갖는다. 일 측면에서, 개시된 *BRAF* 유전자는 E264 또는 V600E 돌연변이를 갖는 *BRAF* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *BRCA1* 유전자는 H662Q 또는 R1443* 돌연변이를 갖는 *BRCA1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *BRCA2* 유전자는 D237N 또는 12040V 돌연변이를 갖는 *BRCA2* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *CCND1* 유전자는 R291W 돌연변이를 갖는 *CCND1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *CCNE1* 유전자는 P268P 또는 R95Q 돌연변이를 갖는 *CCNE1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *CDKN1B* 유전자는 K59fs* 돌연변이를 갖는 *CDKN1B* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *CDKN2A* 유전자는 D74N 돌연변이를 갖는 *CDKN2A* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *CTNNA1* 유전자는 T41A 돌연변이를 갖는 *CTNNA1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *DDR2* 유전자는 L749L 돌연변이를 갖는 *DDR2* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *EGFR* 유전자는 P753L, V524I, D321D, 또는 V742I 돌연변이를 갖는 *EGFR* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *ERBB2* 유전자는 C584G 또는 V797del(엑손 20 결실) 돌연변이를 갖는 *ERBB2* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *EWSR1* 유전자는 FLI1 융합을 갖는 *EWSR1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *FBXW7* 유전자는 Y545C 또는 R658* 돌연변이를 갖는 *FBXW7* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *FGFR* 유전자는 T320T, S726F, H791H, P47P, S430fs, 또는 R179H 돌연변이를 갖는 *FGFR* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *FGFR1* 유전자는 S726F 돌연변이를 갖는 *FGFR1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *FGFR2* 유전자는 KCNH7 융합을 갖는 *FGFR2* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *FGFR3* 유전자는 H290Y 돌연변이를 갖는 *FGFR3* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *GATA3* 유전자는 P433fs43, P409fs, PS405fs, D336fs, S430fs, 또는 c.1213_1214del 돌연변이를 갖는 *GATA3* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *GNAI1* 유전자는 N244S 돌연변이를 갖는 *GNAI1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *GNAS* 유전자는 R201H* 돌연변이를 갖는 *GNAS* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *HIST1H1D* 유전자는 K185-A186>T 돌연변이를 갖는 *HIST1H1D* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *H3F3A* 유전자는 K28N 또는 K27 돌연변이를 갖는 *H3F3A* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *IDH1* 유전자는 R132H 돌연변이를 갖는 *IDH1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *JAK2* 유전자는 V617 돌연변이를 갖는 *JAK2* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *KIT* 유전자는 Q 775 fs(엑손 16 결실)를 갖는다. 일 측면에서, 개시된 *ARID1A* 유전자는 S1798L, S1167F, G246V, R1889W, 또는 Q802fs 돌연변이를 갖는 *ARID1A* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *KRAS* 유전자는 G12V, G12D, G12S, G13D, 또는 p.AG11GD 돌연변이를 갖는 *KRAS* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *MAP2K1* 유전자는 K57E 돌연변이를 갖는 *MAP2K1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *MAP2K4* 유전자는 엑손 2의 손실을 갖는다. 일 측면에서, 개시된 *MAP3K1* 유전자는 S398 돌연변이를 갖는 *MAP3K1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *MAP3K6* 유전자는 P646L 돌연변이를 갖는 *MAP3K6* 단백질을 인코딩할 수 있다. 개시된 *MET* 유전자는 C385Y, T895M, T759I, 또는 M39I 돌연변이를 갖는 *MET* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *MPL* 유전자는 Y591D 돌연변이를 갖는 *MPL* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *MYC* 유전자는 S244S 돌연변이를 갖는 *MYC* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *NF1* 유전자는 스플라이스 부위 480-11_4801del11, 스플라이스 부위 SNV, c.6655>T, p.D2219Y, V2378fs*8을 가지거나, 또는 A2617A, F710C, I1719T, 또는 K583R 돌연변이를 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *NOTCH1* 유전자는 A465V, V220M, D1681H, 또는 S223N 돌연변이를 갖는 *NOTCH1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *NOTCH2* 유전자는 S2379F 돌연변이를 갖는 *NOTCH2* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *NTRK1* 유전자는 P387L 또는 R766Q 돌연변이를 갖는 *NTRK1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *PDGFRA* 유전자는 E86A 또는 V299G 돌연변이를 갖는 *PDGFRA* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *PIK3CA* 유전자는 Q546H, Q546K, Q546R, Q597H, E542K, E545K, E726K, E39K, E453K, R4-P18del, H1047L, H104R, K567E, I15431, p.E545K, 또는 G1049R 돌연변이를 갖는 *PIK3CA* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *PIK3R1* 유전자는 S399Y408del 스플라이스 부위 917-1G>A 돌연변이를 갖는 *PIK3R1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *PTCH1*은 p.M17 시작 손실-LOF를 갖는다. 일 측면에서, 개시된 *PTEN* 유전자는 H196_1203DEL, R55fs, N323fs*23, Y27C, R130*, C136Y, D252Y, 또는 엑손 4-7 손실 돌연변이를 갖는 *PTEN* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *RAF1* 유전자는 P63P 돌연변이를 갖는 *RAF1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *RB1* 유전자는 Q217*, Y173fs*, 또는 H673fs 돌연변이를 갖는 *RB1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *RUNX1* 유전자는 R107C 돌연변이를 갖는 *RUNX1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *SMAD4* 유전자는 P511L, D537V, Q450H, L495R, A451P, 또는 A406T 돌연변이를 갖는 *SMAD4* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *SPEN* 유전자는 A2510V 돌연변이를 갖는 *SPEN* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *SRSF2* 유전자는 P95H 돌연변이를 갖는 *SRSF2* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *STAT5B* 유전자는 R110H 돌연변이를 갖는 *STAT5B* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *TET2* 유

전자는 C1875G 돌연변이를 갖는 TET2 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 TP53 유전자는 V73fs, R175G, R196, R249T, C176F, G187D, R282W, E287*, E285K, S241del, c.97-28_99del, Y126D, R273H, C176W, K320*, T253A, 스플라이스 부위 37G-1G>A, Q104, P151H, H179Y, R273C, R248W, R176H, R209fs cer, N235-Y236del, R248Q er, R306*, C176Y, S241F, L252-1254del, L145P, R158H, R213*, Y220C, R110P, V274G, 또는 c.376-4_384del 돌연변이를 갖는 TP53 단백질을 인코딩할 수 있다.

[0112] 가던트360 플랫폼과 관련하여, 개시된 암 관련 유전자의 게놈 이상은 단일 뉴클레오타이드 변이체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 단일 뉴클레오타이드 변이체는 다음 유전자에서 식별될 수 있다 - *AKT1*, *ALK*, *APC*, *AR*, *ARAF*, *ATM*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CCND1*, *CDH1*, *CDK4*, *CDK6*, *CDK12*, *CDKN2A*, *CTNNB1*, *EGFR*, *ERBB2*, *ESR1*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *GATA3*, *GNA11*, *GNAQ*, *HRAS*, *IDH1*, *IDH2*, *KIT*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *MET*, *MLH1*, *MTOR*, *MYC*, *NF1*, *NFE2L2*, *NRAS*, *NTRK1*, *NTRK3*, *PDGFRA*, *PIK3CA*, *PTEN*, *RAF1*, *RET*, *RHEB*, *ROS1*, *SMAD4*, *SMO*, *STK11*, *TERT*, *TSC1*, *VHL*, 또는 이들의 임의의 조합. 가던트360 플랫폼과 관련하여, 개시된 암 관련 유전자의 게놈 이상은 삽입 및/또는 결실을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 인델(Indel)은 다음 유전자에서 식별될 수 있다 - *AKT1*, *ALK*, *APC*, *ATM*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *CDK12*, *CDKN2A*, *EGFR*, *ERBB2*, *ESR1*, *FGFR2*, *GATA3*, *HNFI1A*, *HRAS*, *KIT*, *KRAS*, *MET*, *MLH1*, *NF1*, *PDGFRA*, *PIK3CA*, *PTEN*, *RET*, *ROS1*, *STK11*, *TSC1*, *VHL*, 또는 이들의 임의의 조합. 가던트360 플랫폼과 관련하여, 일 측면에서, 개시된 암 관련 유전자의 게놈 이상은 복제 수 증폭(CNA)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 CNA는 다음 유전자에서 식별될 수 있다 - *ERBB2* 및/또는 *MET*. 가던트360 플랫폼과 관련하여, 일 측면에서, 개시된 융합은 *ALK*, *NTRK1*, *RET*, *ROS1*, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0113] 파운데이션 플랫폼과 관련하여, 일 측면에서, 개시된 암 관련 유전자의 게놈 이상은 치환, 인델, 또는 복제 수 증폭을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 치환, 개시된 인델, 또는 개시된 CNA는 다음 유전자에서 식별될 수 있다 - *ABL1*, *ACVR1B*, *AKT1*, *AKT2*, *AKT3*, *ALK*, *ALOX12B*, *AMER1* (*FAM723B*), *APC*, *AR*, *ARAF*, *ARFRP1*, *ARID1A*, *ASXL1*, *ATM*, *ATR*, *ATRX*, *AURKA*, *AURKB*, *AXIN1*, *AXL*, *BAP1*, *BARD1*, *BCL2*, *BCL2L1*, *BCL2L2*, *BCL6*, *BCOR*, *BCORL1*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRD4*, *BRIP1*, *BTG1*, *BTG2*, *BTX*, *C11ORF30* (*EMSY*), *CALR*, *CARD11*, *CASP8*, *CBFB*, *CBL*, *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *CCNE1*, *CD22*, *CD274* (*PD-L7*), *CD70*, *CD79A*, *CD79B*, *CDC73*, *CDH1*, *CDK12*, *CDK4*, *CDK6*, *CDK8*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *CEBPA*, *CHEK7*, *CHEK2*, *CIC*, *CREBBP*, *CRKL*, *CSF1R*, *CSF3R*, *CTCF*, *CTNNA1*, *CTNNB1*, *CUL3*, *CUL4A*, *CXCR4*, *CYP17A1*, *DAXX*, *DDR1*, *DDR2*, *DIS3*, *DNMT3A*, *DOT1L*, *EED*, *EGFR*, *EP300*, *EPHA3*, *EPHB1*, *EPHB4*, *ERBB2*, *ERBB3*, *ERBB4*, *ERCC4*, *ERG*, *ERRF1*, *ESR1*, *EZH2*, *FAM46C*, *FANCA*, *FANCC*, *FANCG*, *FANCL*, *FAS*, *FBXW7*, *FGF10*, *FGF12*, *FGF14*, *FGF19*, *FGF23*, *FGF3*, *FGF4*, *FGF6*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FGFR4*, *FH*, *FLCN*, *FLT1*, *FLT3*, *FOXL2*, *FUBP1*, *GABRA6*, *GATA3*, *GATA4*, *GATA6*, *GID4* (*C17ORF39*), *GNA11*, *GNA13*, *GNAQ*, *GNAS*, *GRM3*, *GSK3B*, *H3F3A*, *HDAC1*, *HGF*, *HNFI1A*, *HRAS*, *HSD3B1*, *ID3*, *IDH1*, *IDH2*, *IGF1R*, *IKBKE*, *IKZF1*, *INPP4B*, *IRF2*, *IRF4*, *IRS2*, *JAK1*, *JAK2*, *JAK3*, *JUN*, *KDM5A*, *KDM5C*, *KDM6A*, *KDR*, *KEAP1*, *KEL*, *KIT*, *KLHL6*, *KMT2A* (*MLL*), *KMT2D* (*MLL2*), *KRAS*, *LTK*, *LYN*, *MAF*, *MAP2K1* (*MEK1*), *MAP2K2* (*MEK2*), *MAP2K4*, *MAP3K1*, *MAP3K13*, *MAPK1*, *MCL1*, *MDM2*, *MDM4*, *MED12*, *MEF2B*, *MEN1*, *MERTK*, *MET*, *MITF*, *MKNK1*, *MLH1*, *MPL*, *MRE11A*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *MST1R*, *MTAP*, *MTOR*, *MUTYH*, *MYC*, *MYCL* (*MYCL1*), *MYCN*, *MYD88*, *NBN*, *NF1*, *NF2*, *NFE2L2*, *NFKB1A*, *NKX2-1*, *NOTCH1*, *NOTCH2*, *NOTCH3*, *NPM1*, *NRAS*, *NT5C2*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *P2RY8*, *PALB2*, *PARK2*, *PARP1*, *PARP2*, *PARP3*, *PAX5*, *PBRM1*, *PDCD1* (*PD-1*), *PDCD1LG2* (*PD-L2*), *PDGFRA*, *PDGFRB*, *PKD1*, *PIK3C2B*, *PIK3C2G*, *PIK3CA*, *PIK3CB*, *PIK3R1*, *PIM1*, *PMS2*, *POLD1*, *POLE*, *PPARG*, *PP2R1A*, *PPP2R2A*, *PRDM1*, *PRKAR1A*, *PRKCI*, *PTCH1*, *PTEN*, *PTPN11*, *PTPRO*, *OKI*, *RAC1*, *RAD21*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD52*, *RAD54L*, *RAF1*, *RARA*, *RB1*, *RBM10*, *REL*, *RET*, *RICTOR*, *RNF43*, *ROS1*, *RPTOR*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SETD2*, *SF3B1*, *SGK1*, *SMAD2*, *SMAD4*, *SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMO*, *SNCAIP*, *SOC3*, *SOX2*, *SOX9*, *SPEN*, *SPOP*, *SRC*, *STAG2*, *STAT3*, *STK11*, *SUFU*, *SYK*, *TBX3*, *TEK*, *TET2*, *TGFBR2*, *TIPARP*, *TNFAIP3*, *TNFRSF14*, *TP53*, *TSC1*, *TSC2*, *TYRO3*, *U2AF1*, *VEGFA*, *VHL*, *WHSC1* (*MMSET*), *WHSC1L1*, *WT1*, *XPO1*, *XRCC2*, *ZNF217*, *ZNF703*, 또는 이들의 조합. 파운데이션 플랫폼과 관련하여, 개시된 암 관련 유전자의 게놈 이상은 재배열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 재배열은 다음 유전자에서 식별될 수 있다 - *ALK*, *BCL2*, *BCR*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CD74*, *EGFR*, *ETV4*, *ETV5*, *ETV6*, *EWSR1*, *EZR*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *KIT*, *KMT2A* (*MLL*), *MSH2*, *MYB*, *MYC*, *NOTCH2*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *PAX8*, *PDGFRA*, *RAFT*, *RARA*, *RET*, *ROS1*, *RSP02*, *SDC4*, *SLC34A2*, *TERC* (*a ncRNA*), *TERT* (*오직 프로모터*), *TPRSS2*, 또는 이들의 임의의 조합.

[0114] 템퍼스 플랫폼과 관련하여, 일 측면에서, 개시된 암 관련 유전자의 게놈 이상은 재배열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 재배열은 다음 유전자에서 식별될 수 있다 - *ABL1*, *ALK*, *BCR*, *BRAF*, *EGFR*, *ETV6*, *EWSR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *MYB*, *NRG1*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *PAX8*, *PDGFRA*, *PML*, *RARA*, *RET*, *ROS1*, *TFE3*,

TMPPRSS2, 또는 이들의 임의의 조합. 템퍼스 플랫폼과 관련하여, 일 측면에서, 개시된 암 관련 유전자의 게놈 이상은 단일 뉴클레오타이드 변이체, 인델, 또는 복제 수 증폭을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 단일 뉴클레오타이드 변이체, 개시된 인델, 또는 개시된 CNA는 다음 유전자에서 식별될 수 있다 - *ABCB1*, *ABCC3*, *ABL1*, *ABL2*, *ABRAXAS1*, *ACTA2*, *ACVR1*, (*ALK2*), *ACVR1B*, *AGO1*, *AJUBA*, *AKT1*, *AKT2*, *AKT3*, *ALK*, *AMER1*, *APC*, *APLN*, *APOB*, *AR*, *ARAF*, *ARHGAP26*, *ARHGAP35*, *ARID1A*, *ARID1B*, *ARID2*, *ARID5B*, *ASNS*, *ASPSCR1*, *ASXL1*, *ATIC*, *ATM*, *ATP7B*, *ATR*, *ATRX*, *AURKA*, *AURKB*, *AXIN1*, *AXIN2*, *AXL*, *B2M*, *BAP1*, *BARD1*, *BCL10*, *BCL11B*, *BCL2*, *BCL2L1*, *BCL2L11*, *BCL6*, *BCL7A*, *BCLAF1*, *BCOR*, *BCORL1*, *BCR*, *BIRC3*, *BLM*, *BMPR1A*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRD4*, *BRIP1*, *BTG1*, *BTK*, *BUB1B*, *C11orf65*, *C3orf70*, *C8orf34*, *CALR*, *CARD11*, *CARM1*, *CASP8*, *CASR*, *CBFB*, *CBL*, *CBLB*, *CBLCL*, *CBR3*, *CCDC6*, *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *CCNE1*, *CD19*, *CD22*, *CD274*, (*PD-L1*), *CD40*, *CD70*, *CD79A*, *CD79B*, *CDC73*, *CDH1*, *CDK12*, *CDK4*, *CDK6*, *CDK8*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN1C*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *CEBPA*, *CEP57*, *CFTR*, *CHD2*, *CHD4*, *CHD7*, *CHEK1*, *CHEK2*, *CIC*, *CIITA*, *CKS1B*, *CREBBP*, *CRKL*, *CRLF2*, *CSF1R*, *CSF3R*, *CTC1*, *CTCF*, *CTLA4*, *CTNNA1*, *CTNNB1*, *CTRC*, *CUL1*, *CUL3*, *CUL4A*, *CUL4B*, *CUX1*, *CXCR4*, *CYLD*, *CYP1B1*, *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYSLTR2*, *DAXX*, *DDB2*, *DDR2*, *DDX3X*, *DICER1*, *DIRC2*, *DIS3*, *DIS3L2*, *DKC1*, *DNM2*, *DNMT3A*, *DOT1L*, *DPYD*, *DYN*, *C2H1*, *EBF1*, *ECT2L*, *EGF*, *EGFR*, *EGLN1*, *EIF1AX*, *ELF3*, *ELOC*, (*TCEB1*), *EMSY*, *ENG*, *EP300*, *EPCAM*, *EPHA2*, *EPHA7*, *EPHB1*, *EPHB2*, *EPOR*, *ERBB2*, (*HER2*), *ERBB3*, *ERBB4*, *ERCC1*, *ERCC2*, *ERCC3*, *ERCC4*, *ERCC5*, *ERCC6*, *ERG*, *ERRFI1*, *ESR1*, *ETS1*, *ETS2*, *ETV1*, *ETV4*, *ETV5*, *ETV6*, *EWSR1*, *EZH2*, *FAM46C*, *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCL*, *FANCM*, *FAS*, *FAT1*, *FBXO11*, *FBXW7*, *FCGR2A*, *FCGR3A*, *FDPS*, *FGF1*, *FGF10*, *FGF14*, *FGF2*, *FGF23*, *FGF3*, *FGF4*, *FGF5*, *FGF6*, *FGF7*, *FGF8*, *FGF9*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FGFR4*, *FH*, *FHIT*, *FLCN*, *FLT1*, *FLT3*, *FLT4*, *FNTB*, *FOXA1*, *FOXL2*, *FOXO1*, *FOXO3*, *FOX*, *P1*, *FOXQ1*, *FRS2*, *FUBP1*, *FUSG6PD*, *GABRA6*, *GALNT12*, *GATA1*, *GATA2*, *GATA3*, *GATA4*, *GATA6*, *GEN1*, *GLI1*, *GLI2*, *GNAI1*, *GNAI3*, *GNAQ*, *GNAS*, *GPC3*, *GPS2*, *GREM1*, *GRIN2A*, *GRM3*, *GSTP1*, *H19*, *H3F3A*, *HAS3*, *HAVCR2*, *HDAC1*, *HDAC2*, *HDAC4*, *HGF*, *HIF1A*, *HIST1H1E*, *HIST1H3B*, *HIST1H4E*, *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DMA*, *HLA-DMB*, *HLA-DOA*, *HLA-DOB*, *HLA-DPA1*, *HLA-DPB1*, *HLA-DPB2*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQA2*, *HLA-DQB1*, *HLA-DQB2*, *HLA-DRA*, *HLA-DRB1*, *HLA-DRB5*, *HLA-DRB6*, *HLA-E*, *HLA-F*, *HLA-G*, *HNFI1A*, *HNFI1B*, *HOXA11*, *HOXB13*, *HRAS*, *HSD11B2*, *HSD3B1*, *HSD3B2*, *HSP90AA1*, *HSPH1*, *IDH1*, *IDH2*, *IDO1*, *IFIT1*, *IFIT2*, *IFIT3*, *IFNAR1*, *IFNAR2*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *IFNL3*, *IKBKE*, *IKZF1*, *IL10RA*, *IL15*, *IL2RA*, *IL6R*, *IL7R*, *ING1*, *INPP4B*, *IRF1*, *IRF2*, *IRF4*, *IRS2*, *ITPKB*, *JAK1*, *JAK2*, *JAK3*, *JUN*, *KAT6A*, *KDM5A*, *KDM5C*, *KDM5D*, *KDM6A*, *KDR*, *KEAP1*, *KEL*, *KIF1B*, *KIT*, *KLF4*, *KLHL6*, *KLLN*, *KMT2A*, *KMT2B*, *KMT2C*, *KMT2D*, *KRAS*, *L2HGDH*, *LAG3*, *LATS1*, *LCK*, *LDLR*, *LEF1*, *LMNA*, *LMO1*, *LRP1B*, *LYN*, *LZTR1*, *MAD2L2*, *MAF*, *MAFB*, *MAGI2*, *MALT1*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *MAP2K4*, *MAP3K1*, *MAP3K7*, *MAPK1*, *MAX*, *MC1R*, *MCL1*, *MDM2*, *MDM4*, *MED12*, *MEF2B*, *MEN1*, *MET*, *MGMT*, *MTOR*, *MTRR*, *MUTYH*, *MYB*, *MYC*, *MYCL*, *MYCN*, *MYD88*, *MYH11*, *NBN*, *NCOR1*, *NCOR2*, *NF1*, *NF2*, *NFE2L2*, *NFKBIA*, *NHP2*, *NKX2-1*, *NOP10*, *NOTCH1*, *NOTCH2*, *NOTCH3*, *NOTCH4*, *NPM1*, *NQO1*, *NRAS*, *NRG1*, *NSD1*, *NSD2*, *NT5C2*, *NTH*, *L1*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *NUDT15*, *NUP98*, *OLIG2*, *P2RY8*, *PAK1*, *PALB2*, *PALLD*, *PAX3*, *PAX5*, *PAX7*, *PAX8*, *PBRM1*, *PCBP1*, *PDCD1*, *PDCD1LG2*, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *PKD1*, *PHF6*, *PHGDH*, *PHLPP1*, *PHLPP2*, *PHOX2B*, *PIAS4*, *PIK3C2B*, *PI*, *K3*, *CA*, *PIK3CB*, *PI*, *K3*, *CD*, *PIK3CG*, *PI*, *K3*, *R1*, *PIK3R2*, *PIM1*, *PLCG1*, *PLCG2*, *PML*, *PMS1*, *PMS2*, *POLD1*, *POLE*, *POLH*, *POLQ*, *POT1*, *POU2F2*, *PPARA*, *PPARD*, *PPARG*, *PPM1D*, *PPP1R15A*, *PPP2R1A*, *PPP2R2A*, *PPP6C*, *PRCC*, *PRDM1*, *PREX2*, *PRKAR1A*, *PRKDC*, *PRKN*, *PRSS1*, *PTC*, *H*, *1*, *PTCH2*, *PTEN*, *PTPN11*, *PTPN13*, *PTPN22*, *PTPRD*, *PTPRT*, *QKI*, *RAC1*, *RAD21*, *RAD50*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, *RAF1*, *RANBP2*, *RARA*, *RASA1*, *RB1*, *RBM10*, *RECQL4*, *RET*, *RHEB*, *RHOA*, *RICTOR*, *RINT1*, *RIT1*, *RNF139*, *RNF43*, *ROS1*, *RPL5*, *RPS15*, *RPS6KB1*, *RPTOR*, *RRM1*, *RSF1*, *RUNX1*, *RUNX1T1*, *RXRA*, *SCG5*, *SDHA*, *SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SEC23B*, *SEMA3C*, *SETBP1*, *SETD2*, *SF3B1*, *SGK1*, *SH2B3*, *SHH*, *SLC26A3*, *SLC47A2*, *SLC9A3R1*, *SLIT2*, *SLX4*, *SM*, *AD2*, *SMAD3*, *SMAD4*, *SMARCA1*, *SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMARCE1*, *SMC1A*, *SMC3*, *SMO*, *SOC1*, *SOD2*, *SOX10*, *SOX2*, *SOX9*, *SPEN*, *SPINK1*, *SPOP*, *SPRED1*, *SRC*, *SRSF2*, *STAG2*, *STAT3*, *STAT4*, *STAT5A*, *STAT5B*, *STAT6*, *STK11*, *SUFU*, *SUZ12*, *SYK*, *SYNE1*, *TAF1*, *TANC1*, *TAP1*, *TAP2*, *TARBP2*, *TBC1D12*, *TBL1XR1*, *TBX3*, *TCF3*, *TCF7L2*, *TCL1A*, *TERT* (프로모터), *TET2*, *TFE3*, *TFEB*, *TFEC*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *TIGIT*, *TMEM127*, *TMEM173*, *TMPPRSS2*, *TNF*, *TNFAIP3*, *TNFRSF14*, *TNFRSF17*, *TNFRSF9*, *TOP1*, *TOP2A*, *TP53*, *TP63*, *TPM1*, *TPMT*, *TRAF3*, *TRAF7*, *TSC1*, *TSC2*, *TSHR*, *TUSC3*, *TYMS*, *U2AF1*, *UBE2T*, *UGT1A1*, *UGT1A9*, *UMPS*, *VEGFA*, *VEGFB*, *VHL*, *VSIR*, *WEE1*, *WINK1*, *WINK2*, *WRN*, *WT1*, *XPA*, *XPC*, *XPO1*, *XRCC1*, *XRCC2*, *XRCC3*, *YEATS4*, *ZFH3*, *ZMYM3*, *ZNF217*, *ZNF471*, *ZNF620*, *ZNF750*, *ZNRF3*, *ZRSR2*, 또는 이들의 임의의 조합.

[0115] 템퍼스 플랫폼과 관련하여 다음 사항이 적용된다: APC(APC 관련 질환), ATM(운동실조-모세혈관확장증, 유방암

감수성, 췌장암 감수성), AXIN2(소치증-결장직장암 증후군), BAP1(BAP1종양 소인 증후군), BARD1(유방암 감수성), BLM(블룸 증후군), BMP1A(청소년성 폴립증), BRCA1(유전성 유방암 및 난소암), BRCA2(유전성 유방암 및 난소암, 파코니 빈혈), BRIP1(난소암 감수성, 파코니 빈혈), CDH1(유전성 확산성 위암, 유방암 감수성), CDK4(흑색종 감수성), CDKN2A(흑색종-췌장암 증후군), CEBPA(급성 골수성 백혈병 감수성), CHEK2(유방암 감수성, 결장암 감수성), DICER1(DICER1 종양 소인 증후군), EGFR(폐암 감수성, TKI 내성), EPCAM(린치 증후군), ETV6(백혈병 감수성, 혈소판 감소증 감수성), FH(유전성 평활근종증 및 신세포암), FLCN(버트-호그-두베 증후군), GATA2(골수성 악성 종양에 대한 감수성을 가진 GATA2 결핍), KIT(가족성 위장관 기질 종양), MAX(유전성 부신피질종-갈색세포종 증후군), MEN1(다발성 내분비 신생물 1형), MET(유전성 유두상 신세포암), MLH1(린치 증후군, 체질적 불일치 복구 결핍), MSH2(린치 증후군, 체질적 불일치 복구 결핍), MSH3(MSH3 관련 폴립증), MSH6(린치 증후군, 체질적 불일치 복구 결핍), MUTYH(MUTYH 관련 폴립증), NBN(나이메겐 파손 증후군, 유방암 감수성), NF1(1형 신경섬유종증), NF2(2형 신경섬유종증), NTHL1(NTHL1 종양 증후군, NTHL1 관련 폴립증), PALB2(유방암 감수성, 췌장암 감수성, 난소암 감수성, 파코니 빈혈), PDGFRA(가족성 위장관 기질 종양, GIST-폴립스 증후군), PHOX2B(신경모세포종 감수성), PMS2(린치 증후군, 체질적 불일치 복구 결핍), POLD1(중합효소 교정 관련 폴립증), POLE(중합효소 교정 관련 폴립증), PRKAR1A(카니 복합체), PTCH1(골린 증후군, 기저세포 모반 증후군), PTEN(PTEN 하마토마 종양 증후군), RAD51C(난소암 감수성, 유방암 감수성, 파코니 빈혈), RAD51D(난소암 감수성, 유방암 감수성), RB1(망막모세포종), RET(다발성 내분비 신생물 2형, 가족성 수질성 갑상선 암), RUNX1(급성 골수성 백혈병 감수성), SDHA(유전성 부신피질종-갈색세포종 증후군), SDHAF2(유전성 부신피질종-갈색세포종 증후군), SDHB(유전성 부신피질종-갈색세포종 증후군), SDHC(유전성 부신피질종-갈색세포종 증후군), SDHD(유전성 부신피질종-갈색세포종 증후군), SMAD4(청소년성 폴립증, 유전성 출혈성 모세혈관확장증), SMARCA4(횡문모양 종양 소인 증후군), SMARCB1(횡문모양 종양 소인 증후군, 슈반종증), STK11(포이츠-제거스 증후군), SUFU(고틀린 증후군, 기저세포 모반 증후군), TMEM127(유전성 부신피질종-갈색세포종 증후군), TP53(리-프라우메니 증후군), TSC1(결절성 경화증 복합체), TSC2(결절성 경화증 복합체), VHL(폰 히펠-린다우 증후군), 및 WT1(WT1 관련 윌름스 종양).

- [0116] 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법의 일 측면에서, 차세대 시퀀싱은 하나 이상의 암 관련 유전자를 시퀀싱하는 것을 포함할 수 있다. 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법의 일 측면에서, 하나 이상의 암 관련 유전자를 시퀀싱하는 것은 하나 이상의 게놈 이상을 식별하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 하나 이상의 게놈 이상은 체세포 게놈 이상을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 하나 이상의 체세포 게놈 이상은 돌연변이, 삽입, 결실, 염색체 재배열, 복제 수 이상, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.
- [0117] 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법의 일 측면에서, 개시된 cfDNA 분석은 하나 이상의 암 관련 유전자의 정량화를 포함할 수 있다. 일 측면에서, 사전 치료 생물학적 샘플에서 개시된 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양 및/또는 존재가 대조 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양 및/또는 존재보다 높은 경우, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 정밀 암 치료법이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 대조 샘플은 암이 없는 대상체로부터 획득된 샘플일 수 있다. 일 측면에서, 개시된 대조 샘플은 암이 없는 두 명 이상의 대상체로부터 획득된 풀링된 샘플일 수 있다.
- [0118] 일 측면에서, 치료 후 생물학적 샘플에서 개시된 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양 및/또는 존재가 치료 전 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양 및/또는 존재보다 낮은 경우, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 개시된 정밀 암 치료법을 대상체에게 지속적으로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 치료 후 생물학적 샘플에서 개시된 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양 및/또는 존재가 이전의 치료 후 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양 및/또는 존재보다 낮은 경우, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 개시된 정밀 암 치료법을 대상체에게 지속적으로 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0119] 일 측면에서, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 정밀 암 치료법에 대한 대상체의 종양 반응을 측정하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 대상체의 종양 반응은 부분 반응 또는 완전 반응을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 부분 반응은 치료 전 동일한 종양 또는 동일한 하나 이상의 종양의 크기와 비교하는 경우 종양의 크기가 감소하거나 하나 이상의 종양이 25% 이상 감소하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 부분 반응은 치료 전 동일한 종양 또는 동일한 하나 이상의 종양의 크기와 비교하는 경우 종양의 크기가 감소하거나 하나 이상의 종양이 50% 이상 감소하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 부분 반응은 치료 전 동일한 종양 또는 동일한 하나 이상의 종양의 크기와 비교하는 경우 종양의 크기가 감소하거나 하나 이상의 종양이 약 100% 이상 감소하는 것을 포함할 수 있다.
- [0120] 일 측면에서, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 개시된 정밀 암 치료법에 대한 대상체의 분자적 반응을 측

정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 분자적 반응은 대상체로부터 수득된 개시된 생물학적 샘플에서 체세포 계통 이상 수의 감소를 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 체세포 계통 이상은 돌연변이, 삼입, 결실, 염색체 재배열, 복제 수 이상, 융합, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 암 치료 및/또는 예방 방법은 하나 이상의 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0121] 일 측면에서, 개시된 추가 치료제는 화학요법제, 단일클론 항체, 세포 주기 억제제, 소분자, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0122] 단일클론 항체는 본 기술분야의 숙련된 기술자에게 알려져 있다. 단일클론 항체는 비제한적으로 - 아도트라스투주맙, 알렘투주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 베바시주맙, 블리나투모맙, 브렌톡시맙, 세미폴리맙, 세톡시맙, 다라투무맙, 데노수맙, 디누톡시맙, 더발루맙, 엘로투주맙, 켈투주맙, 이브리투모맙, 이노투주맙, 이필리루맙, 네시투무맙, 니볼루맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 올라라투맙, 파니투무맙, 펌브롤리주맙, 페르투주맙, 라무시루맙, 리톡시맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0123] 소분자는 본 기술분야의 숙련된 기술자에게 알려져 있다. 소분자는 비제한적으로 - 아베마시클립, 아파티닙, 알렉티닙, 알렐리십, 악시티닙, 비니메티닙, 보수티닙, 브리가티닙, 카보잔티닙, 카르필조립, 세리티닙, c길테리티닙, 코비메티닙, 코판리십, 크리조티닙, 다브라페닙, 다코미티닙, 다사티닙, 두벨리십, 엔코라페닙, 엔트렉티닙, 에르다피티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 이브루티닙, 이마티닙, 이보시데닙, 라파티닙, 라로트렉티닙, 렌바티닙, 로르라티닙, 마리조립, 네라티닙, 닐로티닙, 니라파립, 올라파립, 오시머티닙, 팔보시클립, 파조파닙, 포나티닙, 레고라페닙, 리보시클립, 루카파립, 소라페닙, 수니티닙, 탈라조파립, 트라메티닙, 반데타닙, 베무라페닙, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 추가 치료제는 베바시주맙, 파조파닙, 소라페닙, 다사티닙, 에베롤리무스, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0124] 예를 들어, 일 측면에서, 파조파닙 및/또는 소라페닙은 약 1 mg/kg/일 내지 약 12 mg/kg/일 또는 2 mg/kg/일 내지 약 6 mg/kg/일의 용량으로 대상체에게 경구 투여될 수 있다. 일 측면에서, 파조파닙 및/또는 소라페닙의 개시된 최적 용량은 약 3 mg/kg/일일 수 있다. 일 측면에서, 다사티닙은 약 0.3 mg/kg/일 내지 약 2.0 mg/kg/일 또는 약 0.7 mg/kg/일 내지 약 1.4 mg/kg/일의 용량으로 대상체에게 경구 투여될 수 있다. 일 측면에서, 다사티닙의 개시된 최적 용량은 약 0.7 mg/kg/일일 수 있다. 일 측면에서, 에베롤리무스는 약 0.03 mg/kg/일 내지 약 0.15 mg/kg/일 또는 약 0.03 mg/kg/일 내지 약 0.10 mg/kg/일의 용량으로 대상체에게 경구 투여될 수 있다. 일 측면에서, 에베롤리무스의 개시된 최적 용량은 약 0.07 mg/kg/일일 수 있다. 일 측면에서, 베바시주맙은 약 2 mg/kg/일 내지 약 15 mg/kg/일의 용량으로 1 내지 3주마다 대상체에게 정맥 내 투여될 수 있거나, 약 5 mg/kg/일 내지 약 12 mg/kg/일의 용량으로 1 내지 3주마다 환자에게 투여될 수 있다. 일 측면에서, 베바시주맙의 개시된 최적 용량은 약 10 mg/kg/일의 최적 용량으로 2주마다 대상체에게 정맥 내 투여될 수 있다.

[0125] 일 측면에서, 하나 이상의 개시된 방법에서 하나 이상의 적합한 정밀 암 치료법을 결정할 수 있는 개시된 분자 마커는 고밀도 발현 어레이, DNA 마이크로어레이, 중합효소 연쇄 반응(PCR), 역전사효소 PCR(RT-PCR), 실시간 정량 역전사 PCR(qRT-PCR), 유전자 발현의 연속 분석(SAGE), 스왑 cDNA 어레이, 진칩(GeneChip), 스왑 올리고 어레이, 비드 어레이, RNA Seq, 타일링 어레이, 노던 블로팅, 혼성화 마이크로어레이, 인 시츄 혼성화, 전체 엑솜 시퀀싱, 전체 게놈 시퀀싱, 액체 생검, 차세대 시퀀싱, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 샘플로부터 측정될 수 있다.

[0126] 일 측면에서, 개시된 분자 마커는 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법에서 사용하기 위한 하나 이상의 적합한 정밀 암 치료법을 결정할 수 있으며, 이는 순환 DNA 및/또는 RNA 중 적어도 하나의 핵산 서열로부터 결정될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 분자 마커는 순환 종양 DNA 및/또는 RNA(ctDNA 및/또는 ctRNA); 순환 세포-유리 DNA 및/또는 RNA(cfDNA, cfRNA); 또는 이들의 임의의 조합으로부터 평가될 수 있다. ctDNA/ctRNA는 세포와 연관되지 않은 혈류 내의 종양 유래 단편화된 DNA를 지칭한다. cfDNA/cfRNA는 혈류에서 자유롭게 순환하지만, 반드시 종양 기원은 아닌 DNA를 지칭한다. 일 측면에서, cfDNA/ctDNA는 임의의 전체 또는 단편화된 게놈 DNA, 또는 미토콘드리아 DNA를 포함할 수 있고, 및/또는 cfRNA/ctRNA는 mRNA, tRNA, 마이크로RNA, 소형 간접 RNA, 긴 비코딩 RNA(lncRNA)를 포함할 수 있다. 일 측면에서, cfDNA 및/또는 ctDNA는 적어도 약 50개 염기쌍(bp), 약 100개 bp, 약 200개 bp, 약 500개 bp, 또는 약 1개 kbp의 길이를 갖는 단편화된 DNA일 수 있다. 일 측면에서, cfRNA 및/또는 ctRNA는 mRNA의 전체 길이 또는 단편(예로서, 전체 길이의 최소 70%, 전체 길이의 최소 50%, 전체 길이의 최소 30% 등)일 수 있다. 일 측면에서, 개시된 분자 마커는 본 명세서에 개시된 임의의 암 관련 유전자에 대해 지시될 수 있다.

- [0127] 일 측면에서, 개시된 방법은 하나 이상의 종양을 대상체로부터 외과적으로 절제하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 방법은 개시된 방법의 하나 이상의 개시된 단계를 반복하는 것을 추가로 포함할 수 있다.
- [0128] 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 방법의 하나 이상의 개시된 단계를 반복하는 것은 정밀 암 치료법을 대상체에게 투여하는 것을 반복하는 것, 대상체의 종양 반응을 측정하는 것을 반복하는 것, 생물학적 샘플을 대상체로부터 획득하는 것을 반복하는 것, 생물학적 샘플을 cfDNA 분석에 적용하는 것을 반복하는 것, 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 것을 반복하는 것, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.
- [0129] 일 측면에서, 개시된 분자 마커는 시간(상이한 시간 지점)에 따라 검출, 정량화, 및/또는 분석되어 대상체에 대한 개시된 정밀 암 치료법(예로서, AS 요법)의 효과를 결정하고 및/또는 대상체 또는 대상체의 종양이 정밀 암 치료법에 반응(예로서, 내성, 감수성 등 발생)하는 것을 결정할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 방법은 동일한 대상체로부터 시간 경과에 따라 여러 측정값을 획득하는 것을 포함할 수 있고 동일한 샘플은 단일 시간 지점 또는 시간 경과에 따라 정량화될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 치료 요법 치료법(예로서, 하나 이상의 항종양제를 포함하는 개시된 정밀 암 치료법)은 암 상태 및/또는 하나 이상의 분자 마커의 변화/유형에 따라 설계 및/또는 결정될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 정밀 암 치료법의 성공 가능성은 암 상태 및 하나 이상의 분자 마커의 유형/양에 따라 결정될 수 있다.
- [0130] 일 측면에서, 개시된 분자 마커는 하나 이상의 종양 세포 또는 면역 세포에서 발견되는 유전자에서 유래될 수 있으며, 면역 억제성 종양 미세환경, 암 줄기의 발달, 전이의 시작, 암 상태, 또는 이들의 임의의 조합을 나타낼 수 있다. 일 측면에서, 개시된 분자 마커는 펩타이드의 기능을 억제하기 위해 길항제 또는 임의의 다른 유형의 결합 분자에 의해 표적화될 수 있는 분자 마커가 유래된 유전자에 의해 인코딩된 단백질 또는 펩타이드일 수 있다.
- [0131] 따라서, 일 측면에서, 면역 억제 종양 미세환경과 관련된 개시된 유전자에서 유래된 개시된 분자 마커의 증가된 발현(예로서, 미리 결정된 임계값 이상)은 면역 억제 종양 미세환경의 존재를 암시할 수 있고, 또한 면역 억제 종양 미세환경과 관련된 유전자에 의해 인코딩된 펩타이드에 대한 길항제가 면역 억제 종양 미세환경을 억제하고 그러한 미세환경에서 종양 세포에 대한 면역 세포 활동을 더욱 촉진함으로써 암의 진행을 억제하는 데 성공할 가능성이 높을 수 있음을 암시할 수 있다. 일 측면에서, 분자 마커가 식별되면, 표적 유전자 또는 단백질 생성물에 대한 임의의 적합한 길항제를 사용할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 특정 키나제는 키나제 억제제에 의해 표적화될 수 있거나, 또는 특정 신호 수용체는 합성 리간드에 의해 표적화될 수 있거나, 또는 특정 체크포인트 수용체는 합성 길항제 또는 항체 등에 의해 표적화될 수 있다. 일 측면에서, 본 명세서에서 표적 분자에 대한 개시된 길항제는 AS 요법 전, 후, 또는 병용하여 투여될 수 있다.
- [0132] 일 측면에서 대상체는 인간 환자일 수 있다. 일 측면에서 대상체는 모든 연령대(예로서, 노인, 성인, 청년, 십대, 사춘기, 청소년, 어린이, 유아, 아기, 또는 영아)일 수 있고, 남성 또는 여성일 수 있으며, 모든 국적일 수 있고, 모든 민족일 수 있고, 및/또는 모든 인종일 수 있다. 일 측면에서, 대상체는 말기 암을 가질 수 있다.
- [0133] 일 측면에서, 개시된 대상체는 개시된 정밀 암 치료법을 투여하기 전에 치료를 받지 않았다. 일 측면에서, 개시된 대상체는 개시된 정밀 암 치료법을 투여하기 전에 치료를 받았다. 개시된 방법의 일 측면에서, 개시된 정밀 암 치료법을 투여하기 전에, 대상체는 수술 치료, 항체 치료, 화학요법 치료, 방사선 치료, 면역요법 치료, 또는 이들의 임의의 조합을 받았다. 개시된 방법의 일 측면에서, 이를 필요로 하는 대상체는 암을 갖는 것으로 진단되었거나, 이를 필요로 하는 대상체는 암을 갖는 것으로 의심된다.
- [0134] 일 측면에서, 개시된 암은 내성 암 또는 내성 질환일 수 있다. 일 측면에서, "내성"은 치료에 반응하지 않고 및/또는 치료에 내성을 갖게 되는 암 및/또는 종양을 지칭한다. 일 측면에서, 대상체는 재발된 질환을 가질 수 있다. 일 측면에서, "재발된" 또는 "재발"은 치료로 개선 기간(예로서, 부분 또는 완전 반응) 후에 재발하거나 진행되는 종양을 지칭한다. 일 측면에서, 개시된 암은 고형 종양을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 암은 전이성 암을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 암은 말기 암을 포함할 수 있다.
- [0135] 일 측면에서, 개시된 암은 선암종(충수 및 자궁경부 포함), 아테노이드 낭포성 암종, 성인 T-세포 백혈병, 이형성 성상세포종, 이형성 상피세포종, 이형성 과소교종, 성상세포종, 기저세포암, B-세포암, 양성 및 악성 림프종, 담관암 - 담관암종, 장암, 뇌암(이형성 성상세포종, 이형성 상피세포종, 이형성 과소교종, 뇌간 이형성 성상세포종, 뇌간 글리오마, 확산성 성상세포종, DIPG h3k27 돌연변이, 신경절교종, 다형성 신경교종, 수모세포종, 털모양 성상세포종, 뇌간 글리오마를 포함함), 유방암, 유방 암종, 버킷 림프종, 방광암 및 암종, 원발성

불명 암종, 암육종, 자궁경부암, 담관암종, 만성 비정형 골수성 백혈병, 만성 비정형 골수성 백혈병, 결장암, 결장직장암, 확산성 성상세포종, 확산성 내재성 다리고종(DIPG), 자궁내막암, 자궁내막 암종, 상피세포종, 식도암 및 암종, 식도, 유잉 육종, 신경절교종, 신경절신경종, 위장관 기질 종양(gist), 신경교종, 글리오마, 두경부암 및 암종, 혈관육종, 간세포암, 신세포암, 호지킨병, 카포시 육종, 신장암 및 암종, 대형 B-세포 림프종, 연수막 암종증, 백혈병, 지방육종, 간암, 폐암(비소세포 및 소세포 암), 수모세포종, 흑색종, 수막 육종, 수막종, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 골수증식성 질환, 근육육종, 신경모세포종, 신경내분비 암종, 신경섬유종, 비호지킨 림프종, 과소교종, 골육종, 난소암 및 암종, 췌장암 및 암종, 말초신경상피종, 말초 T-세포 림프종, 필라델피아 염색체 양성 전체 및 양성 CML, 털모양 성상세포종, 송과선 세포 종양, 다형성 육종, 전-b 림프종, 원시 신경외배엽 종양(PNET), 전립선암 및 암종, 내성성 빈혈, 침샘암, 육종, 슈반종, 피부암 및 암종, 편평세포암, 위암 및 암종, 활막 육종, 고환암, 갑상선암 및 암종, T-계통 급성 림프모구 백혈병(T-ALL), T-계통 림프모구 림프종(T-LL), 요로상피암 및 요로상피 고등급 암종, 자궁, 자궁경부, 외음부, 및/또는 자궁내막암종, 윌름스 종양 또는 기형암, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0136] 일 측면에서, 개시된 암은 유방암, 결장직장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 뇌암, 아데노이드 낭포성 암종, 이형성 성상세포종, 이형성 상피세포종, 이형성 과소교종, 뇌간 글리오마, 확산성 성상세포종, 확산성 내재성 다리고종(DIPG), 신경절교종, 수모세포종, 털모양 성상세포종, 담관암종, 만성 비정형 골수성 백혈병, 자궁내막 암종, 식도암, 유잉 육종, 위장관 기질 종양(GIST), 연수막 암종증, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 신경내분비 암종, 비호지킨 림프종, 다형성 육종, 원시 신경외배엽성 종양(PNET), 내성성 빈혈, 침샘암, 피부암, 위암, 갑상선암, 요로상피암, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0137] 일 측면에서, 개시된 방법은 대상체의 유해효과(예로서, 간 손상, 혈액 독성, 신경 독성, 피부 독성, 위장 독성, 또는 이들의 조합)를 모니터링하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 유해효과가 없는 경우, 개시된 방법은 대상체에게 개시된 정밀 암 치료법을 지속적으로 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 유해효과가 있는 경우, 개시된 방법은 개시된 방법의 하나 이상의 개시된 단계를 수정하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 방법은 하나 이상의 유해효과를 치료하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0138] 일 측면에서, 개시된 방법은 개시된 투여 단계를 수정하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 투여 단계를 수정하는 것은 대상체에게 투여된 하나 이상의 항종양제 또는 하나 이상의 항종양제를 포함하는 조성물의 양을 변경하는 것, 하나 이상의 항종양제 또는 하나 이상의 항종양제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 빈도를 변경하는 것, 하나 이상의 항종양제 또는 하나 이상의 항종양제를 포함하는 조성물의 투여 기간을 변경하는 것, 대상체에게 투여된 하나 이상의 항종양제 또는 하나 이상의 항종양제를 포함하는 조성물의 투여 경로를 변경하는 것, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0139] 일 측면에서, 개시된 방법은 대상체로부터 조직 생검을 획득하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 조직 생검은 차례대 시퀀싱에 적용될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 방법은 대상체를 하나 이상의 침습적 또는 비침습적 진단 평가에 적용하는 것을 포함할 수 있다. 진단 평가는 본 기술분야에서 알려져 있다. 일 측면에서, 개시된 비침습적 진단 평가는 X-선, 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔, 자기공명영상(MRI) 스캔, 초음파, 양전자 방출 단층촬영(PET) 스캔, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 침습적 진단 평가는 조직 생검 또는 탐색적 수술을 포함할 수 있다.

[0140] 일 측면에서, 개시된 대상체는 대상체의 기대 수명을 개선할 수 있다. 일 측면에서, 대상체의 기대 수명을 대조군의 기대 수명과 비교한다. 일 측면에서, 대조군은 정밀 암 치료법을 받지 않은 대상체이다. 일 측면에서, 대조군은 정밀 암 치료법을 받지 않은 풀링된 수의 대상체이다. 일 측면에서, 대조군은 대상체와 동일한 유형의 암 및 동일한 단계의 암을 갖는 한 명 이상의 대상체이다. 개시된 대상체의 생존 연장 방법의 일 측면에서, 대상체의 암이 치료된다.

[0141] 일 측면에서, 개시된 방법은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치료되지 않은 대상체의 암 기대 수명과 비교하여 기대 수명을 개선할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 경우, "기대 수명"은 대상체의 50%가 살아있고 50%가 사망한 시간으로서 정의된다. 일 측면에서, 환자의 기대 수명은 개시된 방법으로 치료한 후 무기한일 수 있다. 일 측면에서, 환자의 기대 수명은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치료되지 않은 대상체와 비교하여 적어도 약 5% 이상 내지 적어도 약 100%, 적어도 약 10% 이상 내지 적어도 약 95% 이상, 적어도 약 20% 이상 내지 적어도 약 80% 이상, 적어도 약 40% 이상 내지 적어도 약 60% 이상 증가될 수 있다.

[0142] 일 측면에서, 기대 수명은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치

료되지 않은 대상체와 비교하는 경우 적어도 약 5% 이상, 적어도 약 10% 이상, 적어도 약 15% 이상, 적어도 약 20% 이상, 적어도 약 25% 이상, 적어도 약 30% 이상, 적어도 약 35% 이상, 적어도 약 40% 이상, 적어도 약 45% 이상, 적어도 약 50% 이상, 적어도 약 55% 이상, 적어도 약 60% 이상, 적어도 약 65% 이상, 적어도 약 70% 이상, 적어도 약 75% 이상, 적어도 약 80% 이상, 적어도 약 85% 이상, 적어도 약 90% 이상, 적어도 약 95% 이상, 적어도 약 100% 증가될 수 있다. 일 측면에서, 기대 수명은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치료되지 않은 환자와 비교하는 경우 적어도 약 5% 이상 내지 적어도 약 10% 이상, 적어도 약 10% 이상 내지 적어도 약 15% 이상, 적어도 약 15% 이상 내지 적어도 약 20% 이상, 적어도 약 20% 이상 내지 적어도 약 25% 이상, 적어도 약 25% 이상 내지 적어도 약 30% 이상, 적어도 약 30% 이상 내지 적어도 약 35% 이상, 적어도 약 35% 이상 내지 적어도 약 40% 이상, 적어도 약 40% 이상 내지 적어도 약 45% 이상, 적어도 약 45% 이상 내지 적어도 약 50% 이상, 적어도 약 50% 이상 내지 적어도 약 55% 이상, 적어도 약 55% 이상 내지 적어도 약 60% 이상, 적어도 약 60% 이상 내지 적어도 약 65% 이상, 적어도 약 65% 이상 내지 적어도 약 70% 이상, 적어도 약 70% 이상 내지 적어도 약 75% 이상, 적어도 약 75% 이상 내지 적어도 약 80% 이상, 적어도 약 80% 이상 내지 적어도 약 85% 이상, 적어도 약 85% 이상 내지 적어도 약 90% 이상, 적어도 약 90% 이상 내지 적어도 약 95% 이상, 적어도 약 95% 이상 내지 적어도 약 100% 증가될 수 있다.

[0143] 일 측면에서, 개시된 방법은 대상체를 전이로부터 보호하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 방법은 전이가 발생할 위험을 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 개시된 방법의 일 측면에서, 암 치료는 대상체의 생존 가능성을 증가시키는 것, 전이 전 시간을 늘리는 것, 외과적 개입의 가능성을 감소시키는 것, 하나 이상의 추가 치료제 또는 요법을 투여할 필요성을 감소시키는 것, 대상체에서 하나 이상의 종양의 크기를 감소시키는 것, 대상체에서 하나 이상의 종양을 제거하는 것, 하나 이상의 게놈 이상의 유병률을 감소시키거나 제거하는 것, 대상체에서 하나 이상의 장기 시스템의 정상적인 대사를 회복하는 것, 세포 항상성 및/또는 세포 기능, 및/또는 대사 조절장애의 하나 이상의 측면을 회복하는 것; 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0144] 개시된 방법의 일 측면에서, 세포 항상성 및/또는 세포 기능의 하나 이상의 측면을 회복하는 것은 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: (i) 하나 이상의 세포 유형(예컨대, 예를 들어, 간 세포 및 근육 세포)에서 세포 기아를 교정하는 것; (ii) 자가포식 경로의 측면을 정상화하는 것(예컨대, 예를 들어, 자가포식을 교정, 예방, 감소, 및/또는 개선함); (iii) 미토콘드리아 기능 및/또는 구조적 무결성을 개선, 향상, 회복, 및/또는 보존하는 것; (iv) 소기관 기능 및/또는 구조적 무결성을 개선, 향상, 회복, 및/또는 보존하는 것; (v) 저혈당증, 케톤증, 및/또는 기타 간 이상을 예방, 지연, 및/또는 제거하는 것; (vi) 간 효소 조절장애를 교정하는 것; (vii) 종양 전이의 진행 속도를 역전, 억제, 예방, 안정화, 및/또는 지연시키는 것; (viii) 종양 성장 및/또는 암 확산의 진행 속도를 역전, 억제, 예방, 안정화, 및/또는 지연시키는 것, 또는 (ix) 이들의 임의의 조합. 일 측면에서, 세포 항상성의 하나 이상의 측면을 회복하는 것은 예를 들어 암에 의해 영향을 받은 장기 또는 시스템에서 세포 구조 및/또는 기능적 무결성의 하나 이상의 측면을 개선, 향상, 회복, 및/또는 보존하는 것을 포함할 수 있다.

[0145] 예를 들어, 일 측면에서, 종양 성장은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치료되지 않은 대상체와 비교하는 경우 적어도 약 5% 이상 내지 적어도 약 100%, 적어도 약 10% 이상 내지 적어도 약 95% 이상, 적어도 약 20% 이상 내지 적어도 약 80% 이상, 적어도 약 40% 이상 내지 적어도 약 60% 이상 손상될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 방법을 사용하여 치료된 대상체의 하나 이상의 종양은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치료되지 않은 대상체와 비교하는 경우 적어도 5% 적게(또는 전술한 바와 같이 그 이상) 성장할 수 있다.

[0146] 일 측면에서, 종양 성장은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치료되지 않은 대상체와 비교하여 적어도 약 5% 이상, 적어도 약 10% 이상, 적어도 약 15% 이상, 적어도 약 20% 이상, 적어도 약 25% 이상, 적어도 약 30% 이상, 적어도 약 35% 이상, 적어도 약 40% 이상, 적어도 약 45% 이상, 적어도 약 50% 이상, 적어도 약 55% 이상, 적어도 약 60% 이상, 적어도 약 65% 이상, 적어도 약 70% 이상, 적어도 약 75% 이상, 적어도 약 80% 이상, 적어도 약 85% 이상, 적어도 약 90% 이상, 적어도 약 95% 이상, 적어도 약 100% 손상될 수 있다.

[0147] 일 측면에서, 종양 성장은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치료되지 않은 대상체와 비교하여 적어도 약 5% 이상 내지 적어도 약 10% 이상, 적어도 약 10% 이상 내지 적어도 약 15% 이상, 적어도 약 15% 이상 내지 적어도 약 20% 이상, 적어도 약 20% 이상 내지 적어도 약 25% 이상, 적어도 약 25% 이상 내지 적어도 약 30% 이상, 적어도 약 30% 이상 내지 적어도 약 35% 이상, 적어도 약 35% 이상 내지 적어도 약 40% 이상, 적어도 약 40% 이상 내지 적어도 약 45% 이상, 적어도 약 45% 이상 내지 적어도 약

50% 이상, 적어도 약 50% 이상 내지 적어도 약 55% 이상, 적어도 약 55% 이상 내지 적어도 약 60% 이상, 적어도 약 60% 이상 내지 적어도 약 65% 이상, 적어도 약 65% 이상 내지 적어도 약 70% 이상, 적어도 약 70% 이상 내지 적어도 약 75% 이상, 적어도 약 75% 이상 내지 적어도 약 80% 이상, 적어도 약 80% 이상 내지 적어도 약 85% 이상, 적어도 약 85% 이상 내지 적어도 약 90% 이상, 적어도 약 90% 이상 내지 적어도 약 95% 이상, 적어도 약 95% 이상 내지 적어도 약 100% 손상될 수 있다.

[0148] 일 측면에서, 본 명세서에 개시된 방법(예로서, AS 요법)에 따른 종양 치료법은 종양의 초기 크기에 비해 종양의 수축을 초래할 수 있다. 일 측면에서, 종양 수축은 종양의 초기 크기와 비교하여 적어도 약 5% 이상 내지 적어도 약 10% 이상, 적어도 약 10% 이상 내지 적어도 약 15% 이상, 적어도 약 15% 이상 내지 적어도 약 20% 이상, 적어도 약 20% 이상 내지 적어도 약 25% 이상, 적어도 약 25% 이상 내지 적어도 약 30% 이상, 적어도 약 30% 이상 내지 적어도 약 35% 이상, 적어도 약 35% 이상 내지 적어도 약 40% 이상, 적어도 약 40% 이상 내지 적어도 약 45% 이상, 적어도 약 45% 이상 내지 적어도 약 50% 이상, 적어도 약 50% 이상 내지 적어도 약 55% 이상, 적어도 약 55% 이상 내지 적어도 약 60% 이상, 적어도 약 60% 이상 내지 적어도 약 65% 이상, 적어도 약 65% 이상 내지 적어도 약 70% 이상, 적어도 약 70% 이상 내지 적어도 약 75% 이상, 적어도 약 75% 이상 내지 적어도 약 80% 이상, 적어도 약 80% 이상 내지 적어도 약 85% 이상, 적어도 약 85% 이상 내지 적어도 약 90% 이상, 적어도 약 90% 이상 내지 적어도 약 95% 이상, 적어도 약 95% 이상 내지 적어도 약 100%(치료 후 종양이 완전히 없어졌음을 의미함)이다.

[0149] 일 측면에서, 개시된 대상체는 하나 이상의 암성 고형 종양, 전이성 림프절, 또는 이들의 임의의 조합을 나타낼 수 있다. 임의의 측면에서, 본 명세서의 대상체는 약 0.2cm³ 미만 내지 적어도 약 20cm³ 이상, 적어도 약 2cm³ 내지 적어도 약 18cm³ 이상, 적어도 약 3cm³ 내지 적어도 약 15cm³ 이상, 적어도 약 4cm³ 내지 적어도 약 12cm³ 이상, 적어도 약 5cm³ 내지 적어도 약 10cm³ 이상, 또는 적어도 약 6cm³ 내지 적어도 약 8cm³ 이상일 수 있는 암성 종양 세포 공급원을 가질 수 있다.

[0150] 일 측면에서, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 예를 들어 개시된 ANP 요법을 투여하는 것과 같은 범종양 접근 방식을 포함할 수 있다.

[0151] D. 생존 연장 방법

[0152] 본 명세서에는 대상체의 생존 연장 방법이 개시되고, 상기 방법은 암 정밀 치료법을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 정밀 암 치료법에 대한 종양 반응 및/또는 분자적 반응을 나타내고, 대상체의 기대 수명이 연장된다.

[0153] 본 명세서에는 대상체의 생존 연장 방법이 개시되고, 상기 방법은 생물학적 샘플을 이를 필요로 하는 대상체로부터 획득하는 단계; 생물학적 샘플에 대해 세포-유리 DNA(cfDNA) 분석을 수행하는 단계; 생물학적 샘플에서 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양이 대조 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양보다 높은 경우 정밀 암 치료법이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 단계; 및 정밀 암 치료법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 정밀 암 치료법에 대한 종양 반응 및/또는 분자적 반응을 나타내고, 대상체의 기대 수명이 연장된다.

[0154] 본 명세서에는 대상체의 생존 연장 방법이 개시되고, 상기 방법은 생물학적 샘플을 이를 필요로 하는 대상체로부터 획득하는 단계; 생물학적 샘플에 대해 세포-유리 DNA(cfDNA) 분석을 수행하는 단계; 생물학적 샘플에서 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양이 대조 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양보다 높은 경우 정밀 암 치료법이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 단계; 정밀 암 치료법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고; 여기서 대상체는 정밀 암 치료법에 대한 종양 반응 및/또는 분자적 반응을 나타내고, 대상체의 기대 수명이 연장된다.

[0155] 본 명세서에는 대상체의 생존 연장 방법이 개시되고, 상기 방법은 생물학적 샘플을 이를 필요로 하는 대상체로부터 획득하는 단계; 생물학적 샘플에 대해 세포-유리 DNA(cfDNA) 분석을 수행하는 단계; 생물학적 샘플에서 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양이 대조 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양보다 높은 경우, 정밀 암 치료법이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 단계; 및 정밀 암 치료법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 정밀 암 치료법에 대한 종양 반응 및/또는 분자적 반응을 나타내고, 대상체의 기대 수명이 연장된다.

[0156] 일 측면에서, 대상체의 기대 수명은 대조군의 기대 수명과 비교된다. 일 측면에서, 대조군은 정밀 암 치료법을 받지 않은 대상체이다. 일 측면에서, 대조군은 정밀 암 치료법을 받지 않은 풀링된 수의 대상체이다. 일 측면에서

서, 대조군은 대상체와 동일한 유형의 암 및 동일한 단계의 암을 갖는 한 명 이상의 대상체이다. 개시된 대상체의 생존 연장 방법의 일 측면에서, 대상체의 암이 치료된다.

[0157] 일 측면에서, 개시된 정밀 암 치료법은 하나 이상의 항종양제를 포함할 수 있거나, 하나 이상의 항종양제를 포함하는 조성물을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 항종양제는 페닐아세테이트, 페닐아세틸글루타미네이트, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨, 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 하나 이상의 항종양제를 포함하는 개시된 조성물은 페닐아세테이트, 페닐아세틸글루타미네이트, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨, 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0158] 일 측면에서, 하나 이상의 항종양제를 포함하는 개시된 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 하나 이상의 항종양제는 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG) 및 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG) 및 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)의 개시된 비율은 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1, 또는 약 1:1일 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG) 및 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)의 개시된 비율은 약 10:1 내지 약 1:10 범위일 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG) 및 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)의 개시된 비율은 약 4:1일 수 있다. 일 측면에서, 개시된 하나 이상의 항종양제의 용량은 약 0.1 g/kg/일 내지 약 20 g/kg/일을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 하나 이상의 항종양제의 치료적 유효 용량은 약 0.1 g/kg/일 내지 약 20 g/kg/일을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG)의 개시된 용량은 약 0.4 g/kg/일 내지 약 16 g/kg/일을 포함할 수 있고, 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)의 개시된 용량은 약 0.1 g/kg/일 내지 약 4 g/kg/일을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG)의 개시된 치료적 유효량은 약 0.4 g/kg/일 내지 약 16 g/kg/일을 포함할 수 있고, 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)의 개시된 치료적 유효량은 약 0.1 g/kg/일 내지 약 4 g/kg/일을 포함할 수 있다.

[0159] 일 측면에서, 개시된 하나 이상의 항종양제는 페닐아세테이트(PN) 및 페닐아세틸글루타미네이트(PG)를 포함할 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세테이트(PN) 및 페닐아세틸글루타미네이트(PG)의 개시된 비율은 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1, 또는 약 1:1일 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세테이트(PN) 및 페닐아세틸글루타미네이트(PG)의 개시된 비율은 약 10:1 내지 약 1:10 범위일 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세테이트(PN) 및 페닐아세틸글루타미네이트(PG)의 개시된 비율은 약 4:1일 수 있다. 일 측면에서, 개시된 하나 이상의 항종양제의 용량은 약 0.08 g/kg/일 내지 약 0.6 g/kg/일을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 하나 이상의 항종양제의 치료적 유효량은 약 0.08 g/kg/일 내지 약 0.6 g/kg/일을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세테이트(PN)의 개시된 용량은 약 0.064 g/kg/일 내지 약 0.48 g/kg/일을 포함할 수 있고, 페닐아세틸글루타미네이트(PG)의 개시된 용량은 약 0.016 g/kg/일 내지 약 0.12 g/kg/일을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세테이트(PN)의 개시된 치료적 유효량은 약 0.064 g/kg/일 내지 약 0.48 g/kg/일을 포함할 수 있고, 페닐아세틸글루타미네이트(PG)의 개시된 치료적 유효량은 약 0.016 g/kg/일 내지 약 0.12 g/kg/일을 포함할 수 있다.

[0160] 개시된 대상체의 생존 연장 방법의 일 측면에서, 개시된 정밀 암 치료법을 투여하는 것은 정맥 내 투여를 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 정밀 암 치료법은, 예를 들어, 듀얼 채널 주입 펌프 또는 2개의 단일 채널 펌프 및 중심 정맥 카테터를 사용하여 대상체에게 정맥 내 투여될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 정밀 암 치료법의 개시된 IV 투여는 대상체의 연령 및 상태/내성에 따라 약 50 ml/hr 내지 약 250 ml/hr(예로서, 약 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250 ml/hr)의 주입 속도로 4시간마다 한 번씩 발생할 수 있다.

[0161] 일 측면에서, 개시된 대상체의 생존 연장 방법은 개시된 정밀 암 치료법의 용량을 적정하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 A10, AS2-1, 또는 이들의 조합의 용량을 적정하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 개시된 조성물, 개시된 약학 조성물, 개시된 치료제, 개시된 면역 조절제, 개시된 프로테아좀 억제제, 개시된 소분자, 개시된 엔도뉴클레아제, 개시된 올리고뉴클레오타이드, 개시된 RNA 치료제, 또는 이들의 임의의 조합의 용량을 적정하여 효과적인 용량을 식별하고 및/또는 경미한 유해효과 및/또는 부작용만을 유발하는 효과적인 용량을 식별하는 것을 포함할 수 있다.

[0162] 일 측면에서, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 특정 또는 개시된 대상체에서 개시된 정밀 암 치료법의 용량을 적정하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 특정 또는 개시된 대상체에서 A10, AS2-1, 또는 이들의 조합의 용량을 적정하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 암의 치

료 및/또는 예방 방법은 개시된 조성물, 개시된 약학 조성물, 개시된 치료제, 개시된 면역 조절제, 개시된 프로테아좀 억제제, 개시된 소분자, 개시된 엔도뉴클레아제, 개시된 올리고뉴클레오타이드, 개시된 RNA 치료제, 또는 이들의 임의의 조합의 용량을 적정하여 효과적인 용량을 식별하고 및/또는 특정 또는 개시된 대상체에 대해 경미한 유해효과 및/또는 부작용만을 유발하는 효과적인 용량을 식별하는 것을 포함할 수 있다.

[0163] 일 측면에서, 투여는 대상체에게 A10, AS2-1, 또는 둘 다의 최대 허용량을 투여하는 것을 포함한다. 일 측면에서, 투여는 대상체에게 A10, AS2-1, 또는 둘 다의 최대 허용량보다 적게 투여하는 것을 포함한다.

[0164] 일 측면에서, 개시된 정밀 암 치료법의 IV 투여는 외래 환자 환경을 포함할 수 있다. 일 측면에서, A10은 AS2-1 투여 전, 동시에, 또는 후에 투여될 수 있다. 일 측면에서, AS2-1은 A10 투여 전, 동시에, 또는 후에 투여될 수 있다. 일 측면에서, 하나 이상의 항종양제를 투여하는 순서는 치료 요법 중에 변경될 수 있다.

[0165] 일 측면에서, 개시된 대상체의 생존 연장 방법은 개시된 정밀 암 치료법을 투여하기 전에 생물학적 샘플을 대상체로부터 획득하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 대상체의 생존 연장 방법은 개시된 정밀 암 치료법을 투여한 후에 대상체로부터 생물학적 샘플을 획득하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 대상체의 생존 연장 방법은 생물학적 샘플을 세포-유리 DNA(cfDNA) 분석에 적용하는 것을 추가로 포함할 수 있다. cfDNA 분석은 본 기술분야의 숙련된 기술자에게 알려져 있다. 일 측면에서, 개시된 cfDNA 분석은 1회 이상 반복될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 획득 단계는 1회 이상 반복될 수 있다.

[0166] 개시된 대상체의 생존 연장 방법의 일 측면에서, 개시된 cfDNA 분석은 차세대 시퀀싱을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 차세대 시퀀싱(NGS)은 하나 이상의 상업적으로 이용가능한 플랫폼을 사용하는 것을 포함할 수 있다. 상업적으로 이용가능한 NGS 시퀀싱 플랫폼은 예를 들어 가던트360 CDx(가던트 헬스 사), 파운데이션원 CDx(F1CDx)(파운데이션 메디신 사), 또는 템퍼스 xT(템퍼스)를 포함할 수 있다.

[0167] 개시된 대상체의 생존 연장 방법의 일 측면에서, 개시된 암 관련 유전자는 *ABL1*, *ABL2*, *ACO2*, *ACTB*, *ACVR1B*, *AKT*, *AKT1*, *AKT2*, *AKT3*, *ALK*, *AMER11*, *APC*, *AR*, *ARAF*, *ARFRP1*, *ARID1A*, *ARID1B*, *ARID2*, *ASK*, *ASPM*, *ASXL1*, *ATF1*, *ATF3*, *ATM*, *ATR*, *ATRX*, *AURKA*, *AURKB*, *AXIN1*, *AXL*, *BAD*, *BAGE*, *BAGE2*, *BAP1*, *BARD1*, *BAX*, *BCL2*, *BCL2L1*, *BCL2L2*, *BCL6*, *BCMA*, *BCOR*, *BCORL1*, *BDNF*, *BLM*, *BMPR1A*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRD4*, *BRIP1*, *BTG1*, *BTX*, *BUB1*, *C10ORF54*, *CAGE1*, *CARD11*, *CASP5*, *CBFB*, *CBL*, *CCL1*, *CCL11*, *CCL13*, *CCL14*, *CCL15*, *CCL16*, *CCL17*, *CCL18*, *CCL19*, *CCL2*, *CCL20*, *CCL21*, *CCL22*, *CCL23*, *CCL24*, *CCL25*, *CCL26*, *CCL27*, *CCL28*, *CCL3*, *CCL4*, *CCL5*, *CCL7*, *CCL8*, *CCNA 2*, *CCNB 1*, *CCNB 2*, *CCND*, *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *CCNE1*, *CCNE2*, *CCR1*, *CCR10*, *CCR2*, *CCR3*, *CCR4*, *CCR5*, *CCR6*, *CCR7*, *CCR8*, *CCR9*, *CD123*, *CD19*, *CD20*, *CD25*, *CD274*, *CD276*, *CD30*, *CD33*, *CD4*, *CD79A*, *CD79B*, *CD8*, *CD80*, *CD86*, *CDC*, *CDC2*, *CDC20*, *CDC25A*, *CDC25B*, *CDC25C*, *CDC42*, *CDC6*, *CDC6*; *CDC7*, *CDC73*, *CDCA8*, *CDH1*, *CDK12*, *CDK2*, *CDK3*, *CDK4*, *CDK6*, *CDK8*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *CEA*, *CEBPA*, *CFS1*, *CHD2*, *CHD4*, *CHEK1*, *CHEK2*, *CHK-1*, *CIC*, *CLDN1*, *CNE2*, *CREBBP*, *CRKL*, *CRLF2*, *CSF1*, *CSF1R*, *CSF3*, *CTAG1*, *CTAG1B*, *CTAG2*, *CTAG4*, *CTAG5*, *CTAG6*, *CTAG9*, *CTCF*, *CTLA4*, *CTNNA1*, *CTNNB1*, *CUL3*, *CXCL1*, *CXCL10*, *CXCL11*, *CXCL12*, *CXCL13*, *CXCL14*, *CXCL16*, *CXCL17*, *CXCL2*, *CXCL3*, *CXCL5*, *CXCL6*, *CXCL9*, *CXCR1*, *CXCR2*, *CXCR3*, *CXCR5*, *CXCR6*, *CYLD*, *DAXY*, *DCC*, *DDR2*, *DEPTOR*, *DICER1*, *DLD*, *DLST*, *DNMT3A*, *DOT1L*, *DUSP1*, *DUSP6*, *E2F1*, *EBNA1*, *EBNA2*, *EGFR*, *EMSY*, *ENOX2*, *EP300*, *EPCAM*, *EPHA3*, *EPHA5*, *EPHA7*, *EPHB1*, *ERBB2*, *ERBB3*, *ERBB4*, *ERCC1*, *EREG*, *ERG*, *ERK*, *ERF1*, *ESR1*, *EWSR1*, *EZH2*, *FAM46C*, *FANCA*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANGC*, *FANCL*, *FAS*, *FAT1*, *FBXW7*, *FGF10*, *FGF14*, *FGF19*, *FGF23*, *FGF3*, *FGF4*, *FGF6*, *FGFR*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FGFR4*, *FH*, *FLCN*, *FLI1*, *FLT1*, *FLT3*, *FLT4*, *FOLH1*, *FOLR1*, *FOXL2*, *FOXP1*, *FRS2*, *FUBP1*, *GABRA6*, *GADD45A*, *GAGE1*, *GAGE10*, *GAGE12D*, *GAGE12F*, *GAGE12J*, *GAGE13*, *GAGE2A*, *GAGE2B*, *GAGE2C*, *GAGE2D*, *GAGE2E*, *GAGE4*, *GART*, *GATA1*, *GATA2*, *GATA3*, *GATA4*, *GATA6*, *GID4*, *GLI1*, *GNA*, *GNA11*, *GNA13*, *GNAQ*, *GNAS*, *GPNMB*, *GPR124*, *GRIN2A*, *GRM3*, *GSK3B*, *H3F3A*, *HAVCR2*, *HDAC*, *HDAC1*, *HDAC5*, *HGF*, *HHLA2*, *HIF1*, *HIF1A*, *HIST1H1D*, *HNF1A*, *HRAS*, *HSD3B1*, *HSP90AA1*, *ICOSLG*, *IDH1*, *IDH2*, *IDH3A*, *IDH3B*, *IDO*, *IGF1R*, *IGF2*, *IKBKE*, *IKZF1*, *IL1*, *IL15*, *IL1A*, *IL1B*, *IL6*, *IL7R*, *IL8*, *INHBA*, *INPP4B*, *IRF2*, *IRF4*, *IRS2*, *JAK1*, *JAK2*, *JAK3*, *JUN*, *KDM5A*, *KDM5C*, *KDM6A*, *KDR*, *KEAP*, *KEL*, *KIT*, *KLHL6*, *KLK3*, *KRAS*, *LAG1*, *LAG3*, *LMO1*, *LMP1*, *LRP1B*, *LYN*, *LZTR1*, *MAD2L1*, *MAGEA1*, *MAGEA10*, *MAGEA12*, *MAGEA2*, *MAGEA3*, *MAGEA4*, *MAGEA5*, *MAGEA6*, *MAGEA7*, *MAGEA8*, *MAGEA9*, *MAGEB1*, *MAGEB10*, *MAGEB16*, *MAGEB18*, *MAGEB2*, *MAGEB3*, *MAGEB4*, *MAGEB6*, *MAGEC1*, *MAGEC2*, *MAGEC3*, *MAGED1*, *MAGED2*, *MAGED4*, *MAGED4B*, *MAGEE1*, *MAGEE2*, *MAGEF1*, *MAGEH1*, *MAGEL2*, *MAGI2*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *MAP2K4*, *MAP3K1*, *MAP3K6*, *MAPK*, *MCL1*, *MCM*, *MCM2*, *MCM3*, *MCM4*, *MCM5*, *MCM6*, *MCM7*, *MDH1*, *MDM2*, *MDM4*, *MED12*, *MEF26*, *MEF2B*, *MEN1*, *MET*, *MITF*, *MLH1*, *MLL*, *MLL2*, *MLL3*, *MPL*, *MRE11A*, *MSH2*, *MSH6*, *MTOR*, *MUC1*, *MUTYH*, *MYC*, *MYCL*, *MYCN*, *MYD88*, *MYH*, *MYST3*, *NCR3LG1*, *Netrin*, *NF1*, *NF2*, *NFE2L2*, *NFKB*, *NFKB1A*, *NGF*, *NKX2-1*, *NOTCH1*, *NOTCH2*, *NOTCH3*, *NPM1*, *NRAS*,

NSD1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, NUP93, OGDH, ORC, ORC1, ORC1L, ORC1L, ORC6L, ORCL, ORCLPCNA, PAK3, PALB2, PAPP, PARK2, PAX, PAX3, PBRM1, PCNA, PDCD1, PDCD1LG2, PDGFRA, PDGFRB, PDHA1, PDK1, PGR, PIK3C2B, PIK3CA, PIK3CB, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIK3RI, PKMYT, PKMYT1, PLCG2, PLK1, PMS2, POLD1, POLE, PPM1A, PPP2R1A, PREX2, PRKAR1A, PRKC1, PRKDC, PRSS8, PTCH1, PTEN, PTPN1, PTPN11, PTPRR, PTTG, PTTG1, PTTG2, PTTG3, QK1, RAC1, RAD50, RAD51, RAF1, RANBP1, RARA, RAS, RB1, RBL1, RBM10, RET, RICTOR, RIT1, RNF43, ROS1, RPTOR, RUNX1, RUNX1T1, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SETD2, SF3B1, SKP2, SLAMF7, SLIT2, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMC1A, SMC1L1, SMO, SNCAIP, SOCS1, SOX10, SOX2, SOX9, SPAG1, SPAG11A, SPAG11B, SPAG16, SPAG17, SPAG4, SPAG5, SPAG6, SPAG7, SPAG8, SPAG9, SPEN, SPOP, SPTA1, SRC, SRSF2, STAG2, STAT3, STAT4, STAT5, STAT5B, STK11, SUCLG1, SUCLG2, SUFU, SYK, T(BRACHYURY), TAF1, TBC1D8, TBX3, TERC, TERT, TERT 프로모터, TET2, TFDP1, TGFRB2, TNFAIP3, TNFRSF14, TOP1, TOP2A, TOP2B, TP53, TRIB3, TSC1, TSC2, TSHR, TUBB3, TYMP, TYMS, U2AF1, UNC5A, UNC5B, VEGFA, VHL, VTCN1, WEE1, WISP3, WT1, XAGE1D, XAGE2, XAGE3, XAGE5, XCL1, XCL2, XCR1, XPO1, ZBTB2, ZNF217, ZNF703, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0168] 일 측면에서, 개시된 암 관련 유전자는 하나 이상의 게놈 이상을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 대상체는 개시된 암 관련 유전자에서 하나 이상의 게놈 이상을 가질 수 있다.

[0169] 일 측면에서, 개시된 *ALK* 유전자는 I1461L 또는 N1544K 돌연변이를 갖는 *ALK* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *ARID2* 유전자는 N127fs18 돌연변이를 갖는 *ARID2* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *AKT1* 유전자는 E17K 또는 R346H 돌연변이를 갖는 *AKT1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *APC* 유전자는 G29G, K445K, V2716L, E918E, Q1378*, S457*, I1304fs, E888fs, R230C, Q1090Q, S1360P를 갖는 *APC* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 유전자는 A356E M887V 또는 S510R 돌연변이를 갖는 *AR* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *ARAF* 유전자는 Y495Y 돌연변이를 갖는 *ARAF* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *ARID1A* 유전자는 S1798L, S1167F, G246V, R1889W, 또는 Q802fs 돌연변이를 갖는 *ARID1A* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *ARID2* 유전자는 N127fs18 돌연변이를 갖는 *ARID2* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *ARTX* 유전자는 S850fs*2, 또는 s N179fs*26 돌연변이를 갖는다. 일 측면에서, 개시된 *ASXL1* 유전자는 R1273f*s 돌연변이를 갖는다. 일 측면에서, 개시된 *BRAF* 유전자는 E264 또는 V600E 돌연변이를 갖는 *BRAF* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *BRCA1* 유전자는 H662Q 또는 R1443* 돌연변이를 갖는 *BRAC1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *BRCA2* 유전자는 D237N 또는 12040V 돌연변이를 갖는 *BRCA2* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *CCND1* 유전자는 R291W 돌연변이를 갖는 *CCND1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *CCNE1* 유전자는 P268P 또는 R95Q 돌연변이를 갖는 *CCNE1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *CDKN1B* 유전자는 K59fs* 돌연변이를 갖는 *CDKN1B* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *CDKN2A* 유전자는 D74N 돌연변이를 갖는 *CDKN2A* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *CTNNB1* 유전자는 T41A 돌연변이를 갖는 *CTNNB1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *DDR2* 유전자는 L749L 돌연변이를 갖는 *DDR2* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *EGFR* 유전자는 P753L, V524I, D321D, 또는 V742I 돌연변이를 갖는 *EGFR* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *ERBB2* 유전자는 C584G 또는 V797del(엑손 20 결실) 돌연변이를 갖는 *ERBB2* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *EWSR1* 유전자는 FLI1 융합을 갖는 *EWSR1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *FBXW7* 유전자는 Y545C 또는 R658* 돌연변이를 갖는 *FBXW7* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *FGFR* 유전자는 T320T, S726F, H791H, P47P, S430fs, 또는 R179H 돌연변이를 갖는 *FGFR* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *FGFR1* 유전자는 S726F 돌연변이를 갖는 *FGFR1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *FGFR2* 유전자는 KCNH7 융합을 갖는 *FGFR2* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *FGFR3* 유전자는 H290Y 돌연변이를 갖는 *FGFR3* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *GATA3* 유전자는 P433fs43, P409fs, PS405fs, D336fs, S430fs, 또는 c.1213_1214del 돌연변이를 갖는 *GATA3* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *GNA11* 유전자는 N244S 돌연변이를 갖는 *GNA11* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *GNAS* 유전자는 R201H* 돌연변이를 갖는 *GNAS* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *HIST1H1D* 유전자는 K185-A186>T 돌연변이를 갖는 *HIST1H1D* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *H3F3A* 유전자는 K28N 또는 K27 돌연변이를 갖는 *H3F3A* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *IDH1* 유전자는 R132H 돌연변이를 갖는 *IDH1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *JAK2* 유전자는 V617 돌연변이를 갖는 *JAK2* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *KIT* 유전자는 Q 775 fs(엑손 16 결실)를 갖는다. 일 측면에서, 개시된 *ARID1A* 유전자는 S1798L, S1167F, G246V, R1889W, 또는 Q802fs 돌연변이를 갖는 *ARID1A* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *KRAS* 유전자는 G12V, G12D, G12S, G13D, 또는

p.AG11GD 돌연변이를 갖는 KRAS 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *MAP2K1* 유전자는 K57E 돌연변이를 갖는 MAP2K1 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *MAP2K4* 유전자는 엑손 2의 손실을 갖는다. 일 측면에서, 개시된 *MAP3K1* 유전자는 S398 돌연변이를 갖는 MAP3K1 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *MAP3K6* 유전자는 P646L 돌연변이를 갖는 MAP3K6 단백질을 인코딩할 수 있다. 개시된 *MET* 유전자는 C385Y, T895M, T7591, 또는 M391 돌연변이를 갖는 MET 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *MPL* 유전자는 Y591D 돌연변이를 갖는 MPL 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *MYC* 유전자는 S244S 돌연변이를 갖는 MYC 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *NF1* 유전자는 Splice cite 480-11_4801del11, Splice cite SNV, c.6655>T, p.D2219Y, V2378fs*8을 갖거나, 또는 A2617A, F710C, I1719T, 또는 K583R 돌연변이를 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *NOTCH1* 유전자는 A465V, V220M, D1681H, 또는 S223N 돌연변이를 갖는 NOTCH1 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *NOTCH2* 유전자는 S2379F 돌연변이를 갖는 NOTCH2 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *NTRK1* 유전자는 P387L 또는 R766Q 돌연변이를 갖는 NTRK1 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *PDGFRA* 유전자는 E86A 또는 V299G 돌연변이를 갖는 PDGFRA 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *PIK3CA* 유전자는 Q546H, Q546K, Q546R, Q597H, E542K, E545K, E726K, E39K, E453K, R4-P18del, H1047L, H104R, K567E, I15431, p.E545K, 또는 G1049R 돌연변이를 갖는 PIK3CA 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *PIK3R1* 유전자는 S399Y408del splice site 917-1G>A 돌연변이를 갖는 PIK3R1 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *PTCH1*은 p.M17 시작 손실-LOF를 갖는다. 일 측면에서, 개시된 *PTEN* 유전자는 H196_1203DEL, R55fs, N323fs*23, Y27C, R130*, C136Y, D252Y, 또는 엑손 4-7 손실 돌연변이를 갖는 PTEN 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *RAF1* 유전자는 P63P 돌연변이를 갖는 RAF1 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *RB1* 유전자는 Q217*, Y173fs*, 또는 H673fs 돌연변이를 갖는 RB1 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *RUNX1* 유전자는 R107C 돌연변이를 갖는 RUNX1 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *SMAD4* 유전자는 P511L, D537V, Q450H, L495R, A451P, 또는 A406T 돌연변이를 갖는 SMAD4 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *SPEN* 유전자는 A2510V 돌연변이를 갖는 SPEN 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *SRSF2* 유전자는 P95H 돌연변이를 갖는 SRSF2 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *STAT5B* 유전자는 R110H 돌연변이를 갖는 STAT5B 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *TET2* 유전자는 C1875G 돌연변이를 갖는 TET2 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *TP53* 유전자는 V73fs, R175G, R196, R249T, C176F, G187D, R282W, E287*, E285K, S241del, c.97-28_99del, Y126D, R273H, C176W, K320*, T253A, Splice site 37G-1G>A, Q104, P151H, H179Y, R273C, R248W, R176H, R209fs cer, N235-Y236del, R248Q er, R306*, C176Y, S241F, L252-1254del, L145P, R158H, R213*, Y220C, R110P, V274G, 또는 c.376-4_384del를 갖는 TP53 단백질을 인코딩할 수 있다.

[0170] 가던트360 플랫폼과 관련하여, 개시된 암 관련 유전자의 게놈 이상은 단일 뉴클레오타이드 변이체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 단일 뉴클레오타이드 변이체는 다음 유전자에서 식별될 수 있다 - *AKT1*, *ALK*, *APC*, *AR*, *ARAF*, *ATM*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CCND1*, *CDH1*, *CDK4*, *CDK6*, *CDK12*, *CDKN2A*, *CTNNB1*, *EGFR*, *ERBB2*, *ESR1*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *GATA3*, *GNA11*, *GNAQ*, *HRAS*, *IDH1*, *IDH2*, *KIT*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *MET*, *MLH1*, *MTOR*, *MYC*, *NF1*, *NFE2L2*, *NRAS*, *NTRK1*, *NTRK3*, *PDGFRA*, *PIK3CA*, *PTEN*, *RAF1*, *RET*, *RHEB*, *ROS1*, *SMAD4*, *SMO*, *STK11*, *TERT*, *TSC1*, *VHL*, 또는 이들의 임의의 조합. 가던트360 플랫폼과 관련하여, 개시된 암 관련 유전자의 게놈 이상은 삽입 및/또는 결실을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 인텔은 다음 유전자에서 식별될 수 있다 - *AKT1*, *ALK*, *APC*, *ATM*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *CDK12*, *CDKN2A*, *EGFR*, *ERBB2*, *ESR1*, *FGFR2*, *GATA3*, *HNFI1A*, *HRAS*, *KIT*, *KRAS*, *MET*, *MLH1*, *NF1*, *PDGFRA*, *PIK3CA*, *PTEN*, *RET*, *ROS1*, *STK11*, *TSC1*, *VHL*, 또는 이들의 임의의 조합. 가던트360 플랫폼과 관련하여, 일 측면에서, 개시된 암 관련 유전자의 게놈 이상은 복제 수 증폭(CNA)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 CNA는 다음 유전자에서 식별될 수 있다 - *ERBB2* 및/또는 *MET*. 가던트360 플랫폼과 관련하여, 일 측면에서, 개시된 융합은 *ALK*, *NTRK1*, *RET*, *ROS1*, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0171] 파운데이션 플랫폼과 관련하여, 일 측면에서, 개시된 암 관련 유전자의 게놈 이상은 치환, 인델, 또는 복제 수 증폭을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 치환, 개시된 인델, 또는 개시된 CNA는 다음 유전자에서 식별될 수 있다 - *ABL1*, *ACVR1B*, *AKT1*, *AKT2*, *AKT3*, *ALK*, *ALOX12B*, *AMER1* (*FAM723B*), *APC*, *AR*, *ARAF*, *ARFRP1*, *ARID1A*, *ASXL1*, *ATM*, *ATR*, *ATRX*, *AURKA*, *AURKB*, *AXIN1*, *AXL*, *BAP1*, *BARD1*, *BCL2*, *BCL2L1*, *BCL2L2*, *BCL6*, *BCOR*, *BCORL1*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRD4*, *BRIP1*, *BTG1*, *BTG2*, *BTX*, *C11ORF30* (*EMSY*), *CALR*, *CARD11*, *CASP8*, *CBFB*, *CBL*, *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *CCNE1*, *CD22*, *CD274* (*PD-L7*), *CD70*, *CD79A*, *CD79B*, *CDC73*, *CDH1*, *CDK12*, *CDK4*, *CDK6*, *CDK8*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *CEBPA*, *CHEK7*, *CHEK2*, *CIC*, *CREBBP*,

CRKL, CSF1R, CSF3R, CTCF, CTNNA1, CTNNB1, CUL3, CUL4A, CXCR4, CYP17A1, DAXX, DDR1, DDR2, DIS3, DNMT3A, DOT1L, EED, EGFR, EP300, EPHA3, EPHB1, EPHB4, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ERCC4, ERG, ERFF1, ESR1, EZH2, FAM46C, FANCA, FANCC, FANCG, FANCL, FAS, FBXW7, FGF10, FGF12, FGF14, FGF19, FGF23, FGF3, FGF4, FGF6, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FH, FLCN, FLT1, FLT3, FOXL2, FUBP1, GABRA6, GATA3, GATA4, GATA6, GID4 (C17ORF39), GNAI1, GNAI3, GNAQ, GNAS, GRM3, GSK3B, H3F3A, HDAC1, HGF, HNF1A, HRAS, HSD3B1, ID3, IDH1, IDH2, IGF1R, IKBKE, IKZF1, INPP4B, IRF2, IRF4, IRS2, JAK1, JAK2, JAK3, JUN, KDM5A, KDM5C, KDM6A, KDR, KEAP1, KEL, KIT, KLHL6, KMT2A (MLL), KMT2D (MLL2), KRAS, LTK, LYN, MAF, MAP2K1 (MEK1), MAP2K2 (MEK2), MAP2K4, MAP3K1, MAP3K13, MAPK1, MCL1, MDM2, MDM4, MED12, MEF2B, MEN1, MERTK, MET, MITF, MKNK1, MLH1, MPL, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MST1R, MTAP, MTOR, MUTYH, MYC, MYCL (MYCL1), MYCN, MYD88, NBN, NF1, NF2, NFE2L2, NFKB1A, NKX2-1, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NPM1, NRAS, NT5C2, NTRK1, NTRK2, NTRK3, P2RY8, PALB2, PARK2, PARP1, PARP2, PARP3, PAX5, PBRM1, PDCD1 (PD-1), PDCD1LG2 (PD-L2), PDGFRA, PDGFRB, PDK1, PIK3C2B, PIK3C2G, PIK3CA, PIK3CB, PIK3R1, PIM1, PMS2, POLD1, POLE, PPARG, PP2R1A, PPP2R2A, PRDM1, PRKAR1A, PRKCI, PTCH1, PTEN, PTPN11, PTPRO, OKI, RAC1, RAD21, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, RAF1, RARA, RB1, RBM10, REL, RET, RICTOR, RNF43, ROS1, RPTOR, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SETD2, SF3B1, SGK1, SMAD2, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMO, SNCAIP, SOCS1, SOX2, SOX9, SPEN, SPOP, SRC, STAG2, STAT3, STK11, SUFU, SYK, TBX3, TEK, TET2, TGFBR2, TIPARP, TNFAIP3, TNFRSF14, TP53, TSC1, TSC2, TYRO3, U2AF1, VEGFA, VHL, WHSC1 (MMSET), WHSC1L1, WT1, XPO1, XRCC2, ZNF217, ZNF703, 또는 이들의 임의의 조합. 파운데이션 플랫폼과 관련하여, 개시된 암 관련 유전자의 게놈 이상은 재배열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 재배열은 다음 유전자에서 식별될 수 있다 - ALK, BCL2, BCR, BRAF, BRCA1, BRCA2, CD74, EGFR, ETV4, ETV5, ETV6, EWSR1, EZR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, KIT, KMT2A (MLL), MSH2, MYB, MYC, NOTCH2, NTRK1, NTRK2, NUTM1, PDGFRA, RAFT, RARA, RET, ROS1, RSPO2, SDC4, SLC34A2, TERC (a ncRNA), TERT (오직 프로 모터), TMPRSS2, 또는 이들의 임의의 조합.

[0172]

템퍼스 플랫폼과 관련하여, 일 측면에서, 개시된 암 관련 유전자의 게놈 이상은 재배열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 재배열은 다음 유전자에서 식별될 수 있다 - ABL1, ALK, BCR, BRAF, EGFR, ETV6, EWSR1, FGFR2, FGFR3, MYB, NRG1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PAX8, PDGFRA, PML, RARA, RET, ROS1, TFE3, TMPRSS2, 또는 이들의 임의의 조합. 템퍼스 플랫폼과 관련하여, 일 측면에서, 개시된 암 관련 유전자의 게놈 이상은 단일 뉴클레오타이드 변이체, 인델, 또는 복제 수 증폭을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 단일 뉴클레오타이드 변이체, 개시된 인델, 또는 개시된 CNA는 다음 유전자에서 식별될 수 있다 - ABCB1, ABCC3, ABL1, ABL2, ABRAXAS1, ACTA2, ACVR1, (ALK2), ACVR1B, AGO1, AJUBA, AKT1, AKT2, AKT3, ALK, AMER1, APC, APLNR, APOB, AR, ARAF, ARHGAP26, ARHGAP35, ARID1A, ARID1B, ARID2, ARID5B, ASNS, ASPSCR1, ASXL1, ATIC, ATM, ATP7B, ATR, ATRX, AURKA, AURKB, AXIN1, AXIN2, AXL, B2M, BAP1, BARD1, BCL10, BCL11B, BCL2, BCL2L1, BCL2L11, BCL6, BCL7A, BCLAF1, BCOR, BCORL1, BCR, BIRC3, BLM, BMPR1A, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRD4, BRIP1, BTG1, BTK, BUB1B, C11orf65, C3orf70, C8orf34, CALR, CARD11, CARM1, CASP8, CASR, CBF, CBL, CBLB, CBL, CBR3, CCDC6, CCND1, CCND2, CCND3, CCNE1, CD19, CD22, CD274, (PD-L1), CD40, CD70, CD79A, CD79B, CDC73, CDH1, CDK12, CDK4, CDK6, CDK8, CDKN1A, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, CEBPA, CEP57, CFTR, CHD2, CHD4, CHD7, CHEK1, CHEK2, CIC, CIITA, CKS1B, CREBBP, CRKL, CRLF2, CSF1R, CSF3R, CTC1, CTCF, CTLA4, CTNNA1, CTNNB1, CTCRC, CUL1, CUL3, CUL4A, CUL4B, CUX1, CXCR4, CYLD, CYP1B1, CYP2D6, CYP3A5, CYSLTR2, DAXX, DDB2, DDR2, DDX3X, DICER1, DIRC2, DIS3, DIS3L2, DKC1, DNM2, DNMT3A, DOT1L, DPYD, DYN, C2H1, EBF1, ECT2L, EGF, EGFR, EGLN1, EIF1AX, ELF3, ELOC, (TCEB1), EMSY, ENG, EP300, EPCAM, EPHA2, EPHA7, EPHB1, EPHB2, EPOR, ERBB2, (HER2), ERBB3, ERBB4, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERCC6, ERG, ERFF1, ESR1, ETS1, ETS2, ETV1, ETV4, ETV5, ETV6, EWSR1, EZH2, FAM46C, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FAS, FAT1, FBXO11, FBXW7, FCGR2A, FCGR3A, FDPS, FGF1, FGF10, FGF14, FGF2, FGF23, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FH, FHIT, FLCN, FLT1, FLT3, FLT4, FNTB, FOXA1, FOXL2, FOXO1, FOXO3, FOX, P1, FOXQ1, FRS2, FUBP1, FUSG6PD, GABRA6, GALNT12, GATA1, GATA2, GATA3, GATA4, GATA6, GEN1, GLI1, GLI2, GNAI1, GNAI3, GNAQ, GNAS, GPC3, GPS2, GREM1, GRIN2A, GRM3, GSTP1, H19, H3F3A, HAS3, HAVCR2, HDAC1, HDAC2, HDAC4, HGF, HIF1A, HIST1H1E, HIST1H3B, HIST1H4E, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DPB2, HLA-DQA1, HLA-DQA2, HLA-DQB1, HLA-DQB2, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DRB5, HLA-DRB6, HLA-E, HLA-F, HLA-G, HNF1A, HNF1B, HOXA11, HOXB13, HRAS, HSD11B2, HSD3B1, HSD3B2, HSP90AA1, HSPH1, IDH1, IDH2, IDO1, IFIT1, IFIT2, IFIT3, IFNAR1, IFNAR2, IFNGR1, IFNGR2, IFNL3, IKBKE, IKZF1, IL10RA, IL15, IL2RA, IL6R,

IL7R, ING1, INPP4B, IRF1, IRF2, IRF4, IRS2, ITPKB, JAK1, JAK2, JAK3, JUN, KAT6A, KDM5A, KDM5C, KDM5D, KDM6A, KDR, KEAP1, KEL, KIF1B, KIT, KLF4, KLHL6, KLLN, KMT2A, KMT2B, KMT2C, KMT2D, KRAS, L2HGDH, LAG3, LATS1, LCK, LDLR, LEF1, LMNA, LMO1, LRP1B, LYN, LZTR1, MAD2L2, MAF, MAFB, MAGI2, MALT1, MAP2K1, MAP2K2, MAP2K4, MAP3K1, MAP3K7, MAPK1, MAX, MC1R, MCL1, MDM2, MDM4, MED12, MEF2B, MEN1, MET, MGMT, MIB1, MITF, MKI67, MLH1, MLH3, MLLT3, MN1, MPL, MRE11, MS4A1, MSH2, MSH3, MSH6, MTAP, MTHFD2, MTHFR, MTOR, MTRR, MUTYH, MYB, MYC, MYCL, MYCN, MYD88, MYH11, NBN, NCOR1, NCOR2, NF1, NF2, NFE2L2, NFKBIA, NHP2, NKX2-1, NOP10, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NOTCH4, NPM1, NQO1, NRAS, NRG1, NSD1, NSD2, NT5C2, NTH, L1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, NUDT15, NUP98, OLIG2, P2RY8, PAK1, PALB2, PALLD, PAX3, PAX5, PAX7, PAX8, PBRM1, PCBP1, PDCD1, PDCD1LG2, PDGFRA, PDGFRB, PDK1, PHF6, PHGDH, PHLPP1, PHLPP2, PHOX2B, PIAS4, PIK3C2B, PI, K3, CA, PIK3CB, PI, K3, CD, PIK3CG, PI, K3, R1, PIK3R2, PIM1, PLCG1, PLCG2, PML, PMS1, PMS2, POLD1, POLE, POLH, POLQ, POT1, POU2F2, PPARA, PPARB, PPARG, PPM1D, PPP1R15A, PPP2R1A, PPP2R2A, PPP6C, PRCC, PRDM1, PREX2, PRKAR1A, PRKDC, PRKN, PRSS1, PTC, H, 1, PTCH2, PTEN, PTPN11, PTPN13, PTPN22, PTPRD, PTPRT, QKI, RAC1, RAD21, RAD50, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, RAF1, RANBP2, RARA, RASA1, RB1, RBM10, RECQL4, RET, RHEB, RHOA, RICTOR, RINT1, RIT1, RNF139, RNF43, ROS1, RPL5, RPS15, RPS6KB1, RPTOR, RRM1, RSF1, RUNX1, , RUNX1T1, RXRA, SCG5, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SEC23B, SEMA3C, SETBP1, SETD2, SF3B1, SGK1, SH2B3, SHH, SLC26A3, SLC47A2, SLC9A3R1, SLIT2, SLX4, SM, AD2, SMAD3, SMAD4, SMARCA1, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1, SMC1A, SMC3, SMO, SOCS1, SOD2, SOX10, SOX2, SOX9, SPEN, SPINK1, SPOP, SPRED1, SRC, SRSF2, STAG2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, STAT6, STK11, SUFU, SUZ12, SYK, SYNE1, TAF1, TANC1, TAP1, TAP2, TARBP2, TBC1D12, TBL1XR1, TBX3, TCF3, TCF7L2, TCL1A, TERT (프로모터), TET2, TFE3, TFEB, TFEC, TGFB1, TGFB2, TIGIT, TMEM127, TMEM173, TMPPRSS2, TNF, TNFAIP3, TNFRSF14, TNFRSF17, TNFRSF9, TOP1, TOP2A, TP53, TP63, TPM1, TPMT, TRAF3, TRAF7, TSC1, TSC2, TSHR, TUSC3, TYMS, U2AF1, UBE2T, UGT1A1, UGT1A9, UMPS, VEGFA, VEGFB, VHL, VSIR, WEE1, WNK1, WNK2, WRN, WT1, XPA, XPC, XPO1, XRCC1, XRCC2, XRCC3, YEATS4, ZFH3, ZMYM3, ZNF217, ZNF471, ZNF620, ZNF750, ZNRF3, ZRSR2, 또는 이들의 임의의 조합.

[0173] 템퍼스 플랫폼과 관련하여 다음 사항이 적용된다: APC(APC 관련 상태), ATM(운동실조-모세혈관확장증, 유방암 감수성, 췌장암 감수성), AXIN2(소치증-결장직장암 증후군), BAP1(BAP1종양 소인 증후군), BARD1(유방암 감수성), BLM(블룸 증후군), BMP1A(청소년성 폴립증), BRCA1(유전성 유방암 및 난소암), BRCA2(유전성 유방암 및 난소암, 파코니 빈혈), BRIP1(난소암 감수성, 파코니 빈혈), CDH1(유전성 확산성 위암, 유방암 감수성), CDK4(흑색종 감수성), CDKN2A(흑색종-췌장암 증후군), CEBPA(급성 골수성 백혈병 감수성), CHEK2(유방암 감수성, 결장암 감수성), DICER1(DICER1 종양 소인 증후군), EGFR(폐암 감수성, TKI 내성), EPCAM(린치 증후군), ETV6(백혈병 감수성, 혈소판 감소증 감수성), FH(유전성 평활근종증 및 신세포암), FLCN(버트-호그-두베 증후군), GATA2(골수성 악성 종양에 대한 감수성을 가진 GATA2 결핍), KIT(가족성 위장관 기질 종양), MAX(유전성 부신피질종-갈색세포종 증후군), MEN1(다발성 내분비 신생물 1형), MET(유전성 유두상 신세포암), MLH1(린치 증후군, 체질적 불일치 복구 결핍), MSH2(린치 증후군, 체질적 불일치 복구 결핍), MSH3(MSH3 관련 폴립증), MSH6(린치 증후군, 체질적 불일치 복구 결핍), MUTYH(MUTYH 관련 폴립증), NBN(나이메겐 파손 증후군, 유방암 감수성), NF1(1형 신경섬유종증), NF2(2형 신경섬유종증), NTHL1(NTHL1 종양 증후군, NTHL1 관련 폴립증), PALB2(유방암 감수성, 췌장암 감수성, 난소암 감수성, 파코니 빈혈), PDGFRA(가족성 위장관 기질 종양, GIST-폴립 증후군), PHOX2B(신경모세포종 감수성), PMS2(린치 증후군, 체질적 불일치 복구 결핍), POLD1(중합효소 교정 관련 폴립증), POLE(중합효소 교정 관련 폴립증), PRKAR1A(카니 복합체), PTCH1(골린 증후군, 기저세포 모반 증후군), PTEN(PTEN 하마토마 종양 증후군), RAD51C(난소암 감수성, 유방암 감수성, 파코니 빈혈), RAD51D(난소암 감수성, 유방암 감수성), RB1(망막모세포종), RET(다발성 내분비 신생물 2형, 가족성 수질성 갑상선 암), RUNX1(급성 골수성 백혈병 감수성), SDHA(유전성 부신피질종-갈색세포종 증후군), SDHAF2(유전성 부신피질종-갈색세포종 증후군), SDHB(유전성 부신피질종-갈색세포종 증후군), SDHC(유전성 부신피질종-갈색세포종 증후군), SDHD(유전성 부신피질종-갈색세포종 증후군), SMAD4(청소년성 폴립증, 유전성 출혈성 모세혈관확장증), SMARCA4(횡문모양 종양 소인 증후군), SMARCB1(횡문모양 종양 소인 증후군, 슈반관종), STK11(포이즈-제거스 증후군), SUFU(고틀린 증후군, 기저세포 모반 증후군), TMEM127(유전성 부신피질종-갈색세포종 증후군), TP53(리-프라우메니 증후군), TSC1(결절성 경화증 복합체), TSC2(결절성 경화증 복합체), VHL(폰 히펠-린다우 증후군), 및 WT1(WT1 관련 윌름스 종양).

[0174] 개시된 대상체의 생존 연장 방법의 일 측면에서, 차세대 시퀀싱은 하나 이상의 암 관련 유전자를 시퀀싱하는 것을 포함할 수 있다. 개시된 대상체의 생존 연장 방법의 일 측면에서, 하나 이상의 암 관련 유전자를 시퀀싱하는 것

것은 하나 이상의 게놈 이상을 식별하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 하나 이상의 게놈 이상은 체세포 게놈 이상을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 하나 이상의 체세포 게놈 이상은 돌연변이, 삽입, 결실, 염색체 재배열, 복제 수 이상, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0175] 개시된 대상체의 생존 연장 방법의 일 측면에서, 개시된 cfDNA 분석은 하나 이상의 암 관련 유전자의 정량화를 포함할 수 있다. 일 측면에서, 사전 치료 생물학적 샘플에서 개시된 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양 및/또는 존재가 대조 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양 및/또는 존재보다 높은 경우, 개시된 대상체의 생존 연장 방법은 정밀 암 치료법이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 대조 샘플은 암이 없는 대상체로부터 수득된 샘플일 수 있다. 일 측면에서, 개시된 대조 샘플은 암이 없는 두 명 이상의 대상체로부터 수득된 풀링된 샘플일 수 있다.

[0176] 일 측면에서, 치료 후 생물학적 샘플에서 개시된 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양 및/또는 존재가 치료 전 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양 및/또는 존재보다 낮은 경우, 개시된 대상체의 생존 연장 방법은 개시된 정밀 암 치료법을 대상체에게 지속적으로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 치료 후 생물학적 샘플에서 개시된 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양 및/또는 존재가 이전의 치료 후 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양 및/또는 존재보다 낮은 경우, 개시된 대상체의 생존 연장 방법은 개시된 정밀 암 치료법을 대상체에게 지속적으로 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0177] 일 측면에서, 개시된 대상체의 생존 연장 방법은 정밀 암 치료법에 대한 대상체의 종양 반응을 측정하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 대상체의 종양 반응은 부분 반응 또는 완전 반응을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 부분 반응은 치료 전 동일한 종양 또는 동일한 하나 이상의 종양의 크기와 비교하는 경우 종양의 크기가 감소하거나 하나 이상의 종양이 25% 이상 감소하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 부분 반응은 치료 전 동일한 종양 또는 동일한 하나 이상의 종양의 크기와 비교하는 경우 종양의 크기가 감소하거나 하나 이상의 종양이 50% 이상 감소하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 부분 반응은 치료 전 동일한 종양 또는 동일한 하나 이상의 종양의 크기와 비교하는 경우 종양의 크기가 감소하거나 하나 이상의 종양이 약 100% 이상 감소하는 것을 포함할 수 있다.

[0178] 일 측면에서, 개시된 대상체의 생존 연장 방법은 개시된 정밀 암 치료법에 대한 대상체의 분자적 반응을 측정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 분자적 반응은 대상체로부터 수득된 개시된 생물학적 샘플에서 체세포 게놈 이상 수의 감소를 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 체세포 게놈 이상은 돌연변이, 삽입, 결실, 염색체 재배열, 복제 수 이상, 융합, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 대상체의 생존 연장 방법은 하나 이상의 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0179] 일 측면에서, 개시된 추가 치료제는 화학요법제, 단일클론 항체, 세포 주기 억제제, 소분자, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0180] 단일클론 항체는 본 기술분야의 숙련된 기술자에게 알려져 있다. 단일클론 항체는 비제한적으로 - 아도트라스투주맙, 알렘투주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 베바시주맙, 블리나투모맙, 브렌톡시맙, 세미폴리맙, 세톡시맙, 다라투무맙, 데노수맙, 디누톡시맙, 더발루맙, 엘로투주맙, 켈투주맙, 이브리투모맙, 이노투주맙, 이필리무맙, 네시투무맙, 니볼루맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 올라라투맙, 파니투무맙, 켈브롤리주맙, 페르투주맙, 라무시루맙, 리톡시맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0181] 소분자는 본 기술분야의 숙련된 기술자에게 알려져 있다. 소분자는 비제한적으로 - 아베마시클립, 아파티닙, 알렉티닙, 알렐리십, 악시티닙, 비니메티닙, 보수티닙, 브리가티닙, 카보잔티닙, 카르필조립, 세리티닙, c길테리티닙, 코비메티닙, 코판리십, 크리조티닙, 다브라페닙, 다코미티닙, 다사티닙, 두벨리십, 엔코라페닙, 엔트렉티닙, 에르다피티닙, 에플로티닙, 게피티닙, 이브루티닙, 이마티닙, 이보시데닙, 라파티닙, 라로트렉티닙, 렌바티닙, 로르라티닙, 마리조립, 네라티닙, 닐로티닙, 니라파립, 올라파립, 오시머티닙, 팔보시클립, 파조파닙, 포나티닙, 레고라페닙, 리보시클립, 루카파립, 소라페닙, 수니티닙, 탈라조파립, 트라메티닙, 반데타닙, 베무라페닙, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 추가 치료제는 베바시주맙, 파조파닙, 소라페닙, 다사티닙, 에베롤리무스, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0182] 예를 들어, 일 측면에서, 파조파닙 및/또는 소라페닙은 약 1 mg/kg/일 내지 약 12 mg/kg/일 또는 2 mg/kg/일 내지 약 6 mg/kg/일의 용량으로 대상체에게 경구 투여될 수 있다. 일 측면에서, 파조파닙 및/또는 소라페닙의 개시된 최적 용량은 약 3 mg/kg/일일 수 있다. 일 측면에서, 다사티닙은 약 0.3 mg/kg/일 내지 약 2.0 mg/kg/일 또는 약 0.7 mg/kg/일 내지 약 1.4 mg/kg/일의 용량으로 대상체에게 경구 투여될 수 있다. 일 측면에서, 다사티

님의 개시된 최적 용량은 약 0.7 mg/kg/일일 수 있다. 일 측면에서, 에베롤리무스는 약 0.03 mg/kg/일 내지 약 0.15 mg/kg/일 또는 약 0.03 mg/kg/일 내지 약 0.10 mg/kg/일의 용량으로 대상체에게 경구 투여될 수 있다. 일 측면에서, 에베롤리무스의 개시된 최적 용량은 약 0.07 mg/kg/일일 수 있다. 일 측면에서, 베바시주맵은 약 2 mg/kg/일 내지 약 15 mg/kg/일의 용량으로 1 내지 3주마다 대상체에게 정맥 내 투여될 수 있거나, 또는 약 5 mg/kg/일 내지 약 12 mg/kg/일의 용량으로 1 내지 3주마다 환자에게 투여될 수 있다. 일 측면에서, 베바시주맵의 개시된 최적 용량은 약 10 mg/kg/일의 최적 용량으로 2주마다 대상체에게 정맥 내 투여될 수 있다.

[0183] 일 측면에서, 하나 이상의 개시된 방법에서 하나 이상의 적합한 정밀 암 치료법을 결정할 수 있는 개시된 분자 마커는 고밀도 발현 어레이, DNA 마이크로어레이, 중합효소 연쇄 반응(PCR), 역전사효소 PCR(RT-PCR), 실시간 정량 역전사 PCR(qRT-PCR), 유전자 발현의 연속 분석(SAGE), 스팟 cDNA 어레이, 진칩, 스팟 올리고 어레이, 비드 어레이, RNA Seq, 타일링 어레이, 노던 블로팅, 혼성화 마이크로어레이, 인 시츄 혼성화, 전체 엑솜 시퀀싱, 전체 게놈 시퀀싱, 액체 생검, 차세대 시퀀싱, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 샘플로부터 측정될 수 있다.

[0184] 일 측면에서, 개시된 분자 마커는 개시된 대상체의 생존 연장 방법에서 사용하기 위한 하나 이상의 적합한 정밀 암 치료법을 결정할 수 있으며, 이는 순환 DNA 및/또는 RNA 중 적어도 하나의 핵산 서열로부터 결정될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 분자 마커는 순환 종양 DNA 및/또는 RNA(ctDNA 및/또는 ctRNA); 순환 세포-유리 DNA 및/또는 RNA(cfDNA, cfrRNA); 또는 이들의 임의의 조합으로부터 평가될 수 있다. ctDNA/ctRNA는 세포와 연관되지 않은 혈류 내의 종양 유래 단편화된 DNA를 지칭한다. cfDNA/cfRNA는 혈류에서 자유롭게 순환하지만, 반드시 종양 기원은 아닌 DNA를 지칭한다. 일 측면에서, cfDNA/ctDNA는 임의의 전체 또는 단편화된 게놈 DNA, 또는 미토콘드리아 DNA를 포함할 수 있고, 및/또는 cfrRNA/ctRNA는 mRNA, tRNA, 마이크로RNA, 소형 간섭 RNA, 긴 비코딩 RNA(lncRNA)를 포함할 수 있다. 일 측면에서, cfDNA 및/또는 ctDNA는 적어도 약 50개 염기쌍(bp), 약 100개 bp, 약 200개 bp, 약 500개 bp, 또는 약 1개 kbp의 길이를 갖는 단편화된 DNA일 수 있다. 일 측면에서, cfrRNA 및/또는 ctRNA는 mRNA의 전체 길이 또는 단편(예로서, 전체 길이의 최소 70%, 전체 길이의 최소 50%, 전체 길이의 최소 30% 등)일 수 있다. 일 측면에서, 개시된 분자 마커는 본 명세서에 개시된 임의의 암 관련 유전자에 대해 지시될 수 있다.

[0185] 일 측면에서, 개시된 대상체의 생존 연장 방법은 하나 이상의 종양을 대상체로부터 외과적으로 절제하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 대상체의 생존 연장 방법은 개시된 방법의 하나 이상의 개시된 단계를 반복하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0186] 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 대상체의 생존 연장 방법의 하나 이상의 개시된 단계를 반복하는 것은 정밀 암 치료법을 대상체에게 투여하는 것을 반복하는 것, 대상체의 종양 반응을 측정하는 것을 반복하는 것, 생물학적 샘플을 대상체로부터 획득하는 것을 반복하는 것, 생물학적 샘플을 cfDNA 분석에 적용하는 것을 반복하는 것, 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 것을 반복하는 것, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0187] 일 측면에서, 개시된 분자 마커는 시간(상이한 시간 지점)에 따라 검출, 정량화, 및/또는 분석되어 대상체에 대한 개시된 정밀 암 치료법(예로서, AS 요법)의 효과를 결정하고 및/또는 대상체 또는 대상체의 종양이 정밀 암 치료법에 반응(예로서, 내성, 감수성 등 발생)하는 것을 결정할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 대상체의 생존 연장 방법은 동일한 대상체로부터 시간 경과에 따라 여러 측정값을 획득하는 것을 포함할 수 있고 동일한 샘플은 단일 시간 지점 또는 시간 경과에 따라 정량화될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 치료 요법 치료법(예로서, 하나 이상의 항종양제를 포함하는 개시된 정밀 암 치료법)은 암 상태 및/또는 하나 이상의 분자 마커의 변화/유형에 따라 설계 및/또는 결정될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 정밀 암 치료법의 성공 가능성은 암 상태 및 하나 이상의 분자 마커의 유형/양에 따라 결정될 수 있다.

[0188] 일 측면에서, 개시된 분자 마커는 하나 이상의 종양 세포 또는 면역 세포에서 발현되는 유전자에서 유래될 수 있으며, 면역 억제성 종양 미세환경, 암 줄기의 발달, 전이의 시작, 암 상태, 또는 이들의 임의의 조합을 나타낼 수 있다. 일 측면에서, 개시된 분자 마커는 펩타이드의 기능을 억제하기 위해 길항제 또는 임의의 다른 유형의 결합 분자에 의해 표적화될 수 있는 분자 마커가 유래된 유전자에 의해 인코딩된 단백질 또는 펩타이드일 수 있다.

[0189] 따라서, 일 측면에서, 면역 억제 종양 미세환경과 관련된 개시된 유전자에서 유래된 개시된 분자 마커의 증가된 발현(예로서, 미리 결정된 임계값 이상)은 면역 억제 종양 미세환경의 존재를 암시할 수 있고, 또한 면역 억제 종양 미세환경과 관련된 유전자에 의해 인코딩된 펩타이드에 대한 길항제가 면역 억제 종양 미세환경을 억제하고 그러한 미세환경에서 종양 세포에 대한 면역 세포 활동을 더욱 촉진함으로써 암의 진행을 억제하는 데 성공할 가능성이 높을 수 있음을 암시할 수 있다. 일 측면에서, 분자 마커가 식별되면, 표적 유전자 또는 단백질 생

성물에 대한 임의의 적합한 길항제를 사용할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 특정 키나제는 키나제 억제제에 의해 표적화될 수 있거나, 또는 특정 신호 수용체는 합성 리간드에 의해 표적화될 수 있거나, 또는 특정 체크포인트 수용체는 합성 길항제 또는 항체 등에 의해 표적화될 수 있다. 일 측면에서, 본 명세서에서 표적 분자에 대한 개시된 길항제는 AS 요법 전, 후, 또는 병용하여 투여될 수 있다.

[0190] 일 측면에서, 대상체는 인간 환자일 수 있다. 일 측면에서 대상체는 모든 연령대(예로서, 노인, 성인, 청년, 십대, 사춘기, 청소년, 어린이, 유아, 아기, 또는 영아)일 수 있고, 남성 또는 여성일 수 있으며, 모든 국적일 수 있고, 모든 민족일 수 있고, 및/또는 모든 인종일 수 있다. 일 측면에서, 대상체는 말기 암을 가질 수 있다.

[0191] 일 측면에서, 개시된 대상체는 개시된 정밀 암 치료법을 투여하기 전에 치료를 받지 않았다. 일 측면에서, 개시된 대상체는 개시된 정밀 암 치료법을 투여하기 전에 치료를 받았다. 개시된 대상체의 생존 연장 방법의 일 측면에서, 개시된 정밀 암 치료법을 투여하기 전에, 대상체는 수술 치료, 항체 치료, 화학요법 치료, 방사선 치료, 면역요법 치료, 또는 이들의 임의의 조합을 받았다. 개시된 대상체의 생존 연장 방법의 일 측면에서, 이를 필요로 하는 대상체는 암을 갖는 것으로 진단되었거나, 이를 필요로 하는 대상체는 암을 갖는 것으로 의심된다.

[0192] 일 측면에서, 개시된 암은 내성 암 또는 내성 질환일 수 있다. 일 측면에서, "내성"은 치료에 반응하지 않고 및/또는 치료에 내성을 갖게 되는 암 및/또는 종양을 지칭한다. 일 측면에서, 대상체는 재발된 질환을 가질 수 있다. 일 측면에서, "재발된" 또는 "재발"은 치료로 개선 기간(예로서, 부분 또는 완전 반응) 후에 재발하거나 진행되는 종양을 지칭한다. 일 측면에서, 개시된 암은 고형 종양을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 암은 전이성 암을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 암은 말기 암을 포함할 수 있다.

[0193] 일 측면에서, 개시된 암은 선암종(충수 및 자궁경부 포함), 아테노이드 낭포성 암종, 성인 T-세포 백혈병, 이형성 성상세포종, 이형성 상피세포종, 이형성 과소교종, 성상세포종, 기저세포암, B-세포암, 양성 및 악성 림프종, 담관암 - 담관암종, 장암, 뇌암(이형성 성상세포종, 이형성 상피세포종, 이형성 과소교종, 뇌간 이형성 성상세포종, 뇌간 글리오마, 확산성 성상세포종, DIPG h3k27 돌연변이, 신경절교종, 다형성 신경교종, 수모세포종, 털모양 성상세포종, 뇌간 글리오마를 포함함), 유방암, 유방 암종, 버킷 림프종, 방광암 및 암종, 원발성 불명 암종, 암육종, 자궁경부암, 담관암종, 만성 비정형 골수성 백혈병, 만성 비정형 골수성 백혈병, 결장암, 결장직장암, 확산성 성상세포종, 확산성 내재성 다리고종(DIPG), 자궁내막암, 자궁내막 암종, 상피세포종, 식도암 및 암종, 식도, 유잉 육종, 신경절교종, 신경절신경종, 위장관 기질 종양(gist), 신경교종, 글리오마, 두경부암 및 암종, 혈관육종, 간세포암, 신세포암, 호지킨병, 카포시 육종, 신장암 및 암종, 대형 B-세포 림프종, 연수막 암종증, 백혈병, 지방육종, 간암, 폐암(비소세포 및 소세포 암), 수모세포종, 흑색종, 수막 육종, 수막종, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 골수증식성 질환, 근육육종, 신경모세포종, 신경내분비 암종, 신경섬유종, 비호지킨 림프종, 과소교종, 골육종, 난소암 및 암종, 췌장암 및 암종, 말초신경상피종, 말초 T-세포 림프종, 필라델피아 염색체 양성 전체 및 양성 CML, 털모양 성상세포종, 송과선 세포 종양, 다형성 육종, 전-b 림프종, 원시 신경외배엽 종양(PNET), 전립선암 및 암종, 내성성 빈혈, 침샘암, 육종, 슈반종, 피부암 및 암종, 편평세포암, 위암 및 암종, 활막 육종, 고환암, 갑상선암 및 암종, T-계통 급성 림프모구 백혈병(T-ALL), T-계통 림프모구 림프종(T-LL), 요로상피암 및 요로상피 고등급 암종, 자궁, 자궁경부, 외음부, 및/또는 자궁내막암종, 윌름스 종양 또는 기형암, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0194] 일 측면에서, 개시된 암은 유방암, 결장직장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 뇌암, 아테노이드 낭포성 암종, 이형성 성상세포종, 이형성 상피세포종, 이형성 과소교종, 뇌간 글리오마, 확산성 성상세포종, 확산성 내재성 다리고종(DIPG), 신경절교종, 수모세포종, 털모양 성상세포종, 담관암종, 만성 비정형 골수성 백혈병, 자궁내막 암종, 식도암, 유잉 육종, 위장관 기질 종양(GIST), 연수막 암종증, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 신경내분비 암종, 비호지킨 림프종, 다형성 육종, 원시 신경외배엽성 종양(PNET), 내성성 빈혈, 침샘암, 피부암, 위암, 갑상선암, 요로상피암, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0195] 일 측면에서, 개시된 대상체의 생존 연장 방법은 대상체의 유해효과(예로서, 간 손상, 혈액 독성, 신경 독성, 피부 독성, 위장 독성, 또는 이들의 조합)를 모니터링하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 유해효과가 없는 경우, 개시된 대상체의 생존 연장 방법은 대상체에게 개시된 정밀 암 치료법을 지속적으로 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 유해효과가 있는 경우, 개시된 대상체의 생존 연장 방법은 개시된 방법의 하나 이상의 개시된 단계를 수정하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 대상체의 생존 연장 방법은 하나 이상의 유해효과를 치료하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0196] 일 측면에서, 개시된 대상체의 생존 연장 방법은 개시된 투여 단계를 수정하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에

서, 개시된 투여 단계를 수정하는 것은 대상체에게 투여된 하나 이상의 항종양제 또는 하나 이상의 항종양제를 포함하는 조성물의 양을 변경하는 것, 하나 이상의 항종양제 또는 하나 이상의 항종양제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 빈도를 변경하는 것, 하나 이상의 항종양제 또는 하나 이상의 항종양제를 포함하는 조성물의 투여 기간을 변경하는 것, 대상체에게 투여된 하나 이상의 항종양제 또는 하나 이상의 항종양제를 포함하는 조성물의 투여 경로를 변경하는 것, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0197] 일 측면에서, 개시된 대상체의 생존 연장 방법은 대상체로부터 조직 생검을 획득하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 조직 생검은 차세대 시퀀싱에 적용될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 대상체의 생존 연장 방법은 대상체를 하나 이상의 침습적 또는 비침습적 진단 평가에 적용하는 것을 포함할 수 있다. 진단 평가는 본 기술분야에서 알려져 있다. 일 측면에서, 개시된 비침습적 진단 평가는 X-선, 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔, 자기공명영상(MRI) 스캔, 초음파, 양전자 방출 단층촬영(PET) 스캔, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 침습적 진단 평가는 조직 생검 또는 탐색적 수술을 포함할 수 있다.

[0198] 일 측면에서, 개시된 대상체는 대상체의 기대 수명을 개선할 수 있다. 일 측면에서, 대상체의 기대 수명을 대조군의 기대 수명과 비교한다. 일 측면에서, 대조군은 정밀 암 치료법을 받지 않은 대상체이다. 일 측면에서, 대조군은 정밀 암 치료법을 받지 않은 풀링된 수의 대상체이다. 일 측면에서, 대조군은 대상체와 동일한 유형의 암 및 동일한 단계의 암을 갖는 한 명 이상의 대상체이다. 개시된 대상체의 생존 연장 방법의 일 측면에서, 대상체의 암이 치료된다.

[0199] 일 측면에서, 개시된 방법은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치료되지 않은 대상체의 암 기대 수명과 비교하여 기대 수명을 개선할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 경우, "기대 수명"은 대상체의 50%가 살아있고 50%가 사망한 시간으로서 정의된다. 일 측면에서, 환자의 기대 수명은 개시된 방법으로 치료한 후 무기한일 수 있다. 일 측면에서, 환자의 기대 수명은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치료되지 않은 대상체와 비교하여 적어도 약 5% 이상 내지 적어도 약 100%, 적어도 약 10% 이상 내지 적어도 약 95% 이상, 적어도 약 20% 이상 내지 적어도 약 80% 이상, 적어도 약 40% 이상 내지 적어도 약 60% 이상 증가될 수 있다.

[0200] 일 측면에서, 기대 수명은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치료되지 않은 대상체와 비교하는 경우 적어도 약 5% 이상, 적어도 약 10% 이상, 적어도 약 15% 이상, 적어도 약 20% 이상, 적어도 약 25% 이상, 적어도 약 30% 이상, 적어도 약 35% 이상, 적어도 약 40% 이상, 적어도 약 45% 이상, 적어도 약 50% 이상, 적어도 약 55% 이상, 적어도 약 60% 이상, 적어도 약 65% 이상, 적어도 약 70% 이상, 적어도 약 75% 이상, 적어도 약 80% 이상, 적어도 약 85% 이상, 적어도 약 90% 이상, 적어도 약 95% 이상, 적어도 약 100% 증가될 수 있다. 일 측면에서, 기대 수명은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치료되지 않은 환자와 비교하는 경우 적어도 약 5% 이상 내지 적어도 약 10% 이상, 적어도 약 10% 이상 내지 적어도 약 15% 이상, 적어도 약 15% 이상 내지 적어도 약 20% 이상, 적어도 약 20% 이상 내지 적어도 약 25% 이상, 적어도 약 25% 이상 내지 적어도 약 30% 이상, 적어도 약 30% 이상 내지 적어도 약 35% 이상, 적어도 약 35% 이상 내지 적어도 약 40% 이상, 적어도 약 40% 이상 내지 적어도 약 45% 이상, 적어도 약 45% 이상 내지 적어도 약 50% 이상, 적어도 약 50% 이상 내지 적어도 약 55% 이상, 적어도 약 55% 이상 내지 적어도 약 60% 이상, 적어도 약 60% 이상 내지 적어도 약 65% 이상, 적어도 약 65% 이상 내지 적어도 약 70% 이상, 적어도 약 70% 이상 내지 적어도 약 75% 이상, 적어도 약 75% 이상 내지 적어도 약 80% 이상, 적어도 약 80% 이상 내지 적어도 약 85% 이상, 적어도 약 85% 이상 내지 적어도 약 90% 이상, 적어도 약 90% 이상 내지 적어도 약 95% 이상, 적어도 약 95% 이상 내지 적어도 약 100% 증가될 수 있다.

[0201] 일 측면에서, 개시된 대상체의 생존 연장 방법은 대상체를 전이로부터 보호하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 대상체의 생존 연장 방법은 전이가 발생할 위험을 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 개시된 대상체의 생존 연장 방법의 일 측면에서, 암 치료는 대상체의 생존 가능성을 증가시키는 것, 전이 전 시간을 늘리는 것, 외과적 개입의 가능성을 감소시키는 것, 하나 이상의 추가 치료제 또는 요법을 투여할 필요성을 감소시키는 것, 대상체에서 하나 이상의 종양의 크기를 감소시키는 것, 대상체에서 하나 이상의 종양을 제거하는 것, 하나 이상의 게놈 이상의 유병률을 감소시키거나 제거하는 것, 대상체에서 하나 이상의 장기 시스템의 정상적인 대사를 회복하는 것, 세포 항상성 및/또는 세포 기능, 및/또는 대사 조절장애의 하나 이상의 측면을 회복하는 것; 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0202] 개시된 대상체의 생존 연장 방법의 일 측면에서, 세포 항상성 및/또는 세포 기능의 하나 이상의 측면을 회복하는 것은 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: (i) 하나 이상의 세포 유형(예컨대, 예를 들어, 간 세포 및 근육

세포)에서 세포 기아를 교정하는 것; (ii) 자가포식 경로의 측면을 정상화하는 것(예컨대, 예를 들어, 자가포식을 교정, 예방, 감소, 및/또는 개선함); (iii) 미토콘드리아 기능 및/또는 구조적 무결성을 개선, 향상, 회복, 및/또는 보존하는 것; (iv) 소기관 기능 및/또는 구조적 무결성을 개선, 향상, 회복, 및/또는 보존하는 것; (v) 저혈당증, 케톤증, 및/또는 기타 간 이상을 예방, 지연, 및/또는 제거하는 것; (vi) 간 효소 조절장애를 교정하는 것; (vii) 종양 전이의 진행 속도를 역전, 억제, 예방, 안정화, 및/또는 지연시키는 것; (viii) 종양 성장 및/또는 암 확산의 진행 속도를 역전, 억제, 예방, 안정화, 및/또는 지연시키는 것, 또는 (ix) 이들의 임의의 조합. 일 측면에서, 세포 항상성의 하나 이상의 측면을 회복하는 것은 예를 들어 암에 의해 영향을 받은 장기 또는 시스템에서 세포 구조 및/또는 기능적 무결성의 하나 이상의 측면을 개선, 향상, 회복, 및/또는 보존하는 것을 포함할 수 있다.

[0203] 예를 들어, 일 측면에서, 종양 성장은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치료되지 않은 대상체와 비교하는 경우 적어도 약 5% 이상 내지 적어도 약 100%, 적어도 약 10% 이상 내지 적어도 약 95% 이상, 적어도 약 20% 이상 내지 적어도 약 80% 이상, 적어도 약 40% 이상 내지 적어도 약 60% 이상 손상될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 대상체의 생존 연장 방법을 사용하여 치료된 대상체의 하나 이상의 종양은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치료되지 않은 대상체와 비교하는 경우 적어도 5% 적게(또는 전술한 바와 같이 그 이상) 성장할 수 있다.

[0204] 일 측면에서, 종양 성장은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치료되지 않은 대상체와 비교하여 적어도 약 5% 이상, 적어도 약 10% 이상, 적어도 약 15% 이상, 적어도 약 20% 이상, 적어도 약 25% 이상, 적어도 약 30% 이상, 적어도 약 35% 이상, 적어도 약 40% 이상, 적어도 약 45% 이상, 적어도 약 50% 이상, 적어도 약 55% 이상, 적어도 약 60% 이상, 적어도 약 65% 이상, 적어도 약 70% 이상, 적어도 약 75% 이상, 적어도 약 80% 이상, 적어도 약 85% 이상, 적어도 약 90% 이상, 적어도 약 95% 이상, 적어도 약 100% 손상될 수 있다.

[0205] 일 측면에서, 종양 성장은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치료되지 않은 대상체와 비교하여 적어도 약 5% 이상 내지 적어도 약 10% 이상, 적어도 약 10% 이상 내지 적어도 약 15% 이상, 적어도 약 15% 이상 내지 적어도 약 20% 이상, 적어도 약 20% 이상 내지 적어도 약 25% 이상, 적어도 약 25% 이상 내지 적어도 약 30% 이상, 적어도 약 30% 이상 내지 적어도 약 35% 이상, 적어도 약 35% 이상 내지 적어도 약 40% 이상, 적어도 약 40% 이상 내지 적어도 약 45% 이상, 적어도 약 45% 이상 내지 적어도 약 50% 이상, 적어도 약 50% 이상 내지 적어도 약 55% 이상, 적어도 약 55% 이상 내지 적어도 약 60% 이상, 적어도 약 60% 이상 내지 적어도 약 65% 이상, 적어도 약 65% 이상 내지 적어도 약 70% 이상, 적어도 약 70% 이상 내지 적어도 약 75% 이상, 적어도 약 75% 이상 내지 적어도 약 80% 이상, 적어도 약 80% 이상 내지 적어도 약 85% 이상, 적어도 약 85% 이상 내지 적어도 약 90% 이상, 적어도 약 90% 이상 내지 적어도 약 95% 이상, 적어도 약 95% 이상 내지 적어도 약 100% 손상될 수 있다.

[0206] 일 측면에서, 본 명세서에 개시된 방법(예로서, AS 요법)에 따른 종양 치료법은 종양의 초기 크기에 비해 종양의 수축을 초래할 수 있다. 일 측면에서, 종양 수축은 종양의 초기 크기와 비교하여 적어도 약 5% 이상 내지 적어도 약 10% 이상, 적어도 약 10% 이상 내지 적어도 약 15% 이상, 적어도 약 15% 이상 내지 적어도 약 20% 이상, 적어도 약 20% 이상 내지 적어도 약 25% 이상, 적어도 약 25% 이상 내지 적어도 약 30% 이상, 적어도 약 30% 이상 내지 적어도 약 35% 이상, 적어도 약 35% 이상 내지 적어도 약 40% 이상, 적어도 약 40% 이상 내지 적어도 약 45% 이상, 적어도 약 45% 이상 내지 적어도 약 50% 이상, 적어도 약 50% 이상 내지 적어도 약 55% 이상, 적어도 약 55% 이상 내지 적어도 약 60% 이상, 적어도 약 60% 이상 내지 적어도 약 65% 이상, 적어도 약 65% 이상 내지 적어도 약 70% 이상, 적어도 약 70% 이상 내지 적어도 약 75% 이상, 적어도 약 75% 이상 내지 적어도 약 80% 이상, 적어도 약 80% 이상 내지 적어도 약 85% 이상, 적어도 약 85% 이상 내지 적어도 약 90% 이상, 적어도 약 90% 이상 내지 적어도 약 95% 이상, 적어도 약 95% 이상 내지 적어도 약 100%(치료 후 종양이 완전히 없어졌음을 의미함)이다.

[0207] 일 측면에서, 개시된 대상체는 하나 이상의 암성 고형 종양, 전이성 림프절, 또는 이들의 임의의 조합을 나타낼 수 있다. 임의의 측면에서, 본 명세서의 대상체는 약 0.2cm³ 미만 내지 적어도 약 20cm³ 이상, 적어도 약 2cm³ 내지 적어도 약 18cm³ 이상, 적어도 약 3cm³ 내지 적어도 약 15cm³ 이상, 적어도 약 4cm³ 내지 적어도 약 12cm³ 이상, 적어도 약 5cm³ 내지 적어도 약 10cm³ 이상, 또는 적어도 약 6cm³ 내지 적어도 약 8cm³ 이상일 수 있는 암성 종양 세포 공급원을 가질 수 있다.

[0208] 일 측면에서, 개시된 대상체의 생존 연장 방법은 예를 들어 개시된 ANP 요법을 투여하는 것과 같은 범종양 접근

방식을 포함할 수 있다.

[0209] E. 전이의 예방 및/또는 감소 방법

[0210] 본 명세서에는 전이의 예방 및/또는 감소 방법이 개시되고, 상기 방법은 정밀 암 치료법을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 정밀 암 치료법에 대한 종양 반응 및/또는 분자적 반응을 나타내고, 전이가 예방 및/또는 감소된다.

[0211] 본 명세서에는 전이의 예방 및/또는 감소 방법이 개시되고, 상기 방법은 생물학적 샘플을 이를 필요로 하는 대상체로부터 획득하는 단계; 생물학적 샘플에 대해 세포-유리 DNA(cfDNA) 분석을 수행하는 단계; 생물학적 샘플에서 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양이 대조 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양보다 높은 경우 정밀 암 치료법이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 단계; 및 정밀 암 치료법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 정밀 암 치료법에 대한 종양 반응 및/또는 분자적 반응을 나타내고, 전이가 예방 및/또는 감소된다.

[0212] 본 명세서에는 전이의 예방 및/또는 감소 방법이 개시되고, 상기 방법은 생물학적 샘플을 이를 필요로 하는 대상체로부터 획득하는 단계; 생물학적 샘플에 대해 세포-유리 DNA(cfDNA) 분석을 수행하는 단계; 생물학적 샘플에서 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양이 대조 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양보다 높은 경우 정밀 암 치료법이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 단계; 정밀 암 치료법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 정밀 암 치료법에 대한 종양 반응 및/또는 분자적 반응을 나타내고, 전이가 예방 및/또는 감소된다.

[0213] 본 명세서에는 전이의 예방 및/또는 감소 방법이 개시되고, 상기 방법은 생물학적 샘플을 이를 필요로 하는 대상체로부터 획득하는 단계; 생물학적 샘플에 대해 세포-유리 DNA(cfDNA) 분석을 수행하는 단계; 생물학적 샘플에서 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양이 대조 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양보다 높은 경우, 정밀 암 치료법이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 단계; 및 정밀 암 치료법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 정밀 암 치료법에 대한 종양 반응 및/또는 분자적 반응을 나타내고, 전이가 예방 및/또는 감소된다.

[0214] 일 측면에서, 대상체의 기대 수명은 대조군의 기대 수명과 비교된다. 일 측면에서, 대조군은 정밀 암 치료법을 받지 않은 대상체이다. 일 측면에서, 대조군은 정밀 암 치료법을 받지 않은 풀링된 수의 대상체이다. 일 측면에서, 대조군은 대상체와 동일한 유형의 암 및 동일한 단계의 암을 갖는 한 명 이상의 대상체이다. 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법의 일 측면에서, 대상체의 암이 치료된다.

[0215] 일 측면에서, 대상체의 기대 수명은 대조군의 기대 수명과 비교된다. 일 측면에서, 대조군은 정밀 암 치료법을 받지 않은 대상체이다. 일 측면에서, 대조군은 정밀 암 치료법을 받지 않은 풀링된 수의 대상체이다. 일 측면에서, 대조군은 대상체와 동일한 유형의 암 및 동일한 단계의 암을 갖는 한 명 이상의 대상체이다. 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법의 일 측면에서, 대상체의 암이 치료된다.

[0216] 일 측면에서, 개시된 정밀 암 치료법은 하나 이상의 항종양제를 포함할 수 있거나, 하나 이상의 항종양제를 포함하는 조성물을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 항종양제는 페닐아세테이트, 페닐아세틸글루타미네이트, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨, 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 하나 이상의 항종양제를 포함하는 개시된 조성물은 페닐아세테이트, 페닐아세틸글루타미네이트, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨, 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0217] 일 측면에서, 하나 이상의 항종양제를 포함하는 개시된 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 하나 이상의 항종양제는 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG) 및 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG) 및 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)의 개시된 비율은 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1, 또는 약 1:1일 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG) 및 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)의 개시된 비율은 약 10:1 내지 약 1:10 범위일 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG) 및 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)의 개시된 비율은 약 4:1일 수 있다. 일 측면에서, 개시된 하나 이상의 항종양제의 용량은 약 0.1 g/kg/일 내지 약 20 g/kg/일을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 하나 이상의 항종양제의 치료적 유효 용량은 약 0.1 g/kg/일 내지 약 20 g/kg/일을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG)의 개시된 용량은 약 0.4

g/kg/일 내지 약 16 g/kg/일을 포함할 수 있고, 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)의 개시된 용량은 약 0.1 g/kg/일 내지 약 4 g/kg/일을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세틸글루타미네이트 나트륨(PG)의 개시된 치료적 유효량은 약 0.4 g/kg/일 내지 약 16 g/kg/일을 포함할 수 있고, 페닐아세틸이소글루타미네이트 나트륨(iso-PG)의 개시된 치료적 유효량은 약 0.1 g/kg/일 내지 약 4 g/kg/일을 포함할 수 있다.

[0218] 일 측면에서, 개시된 하나 이상의 항종양제는 페닐아세테이트(PN) 및 페닐아세틸글루타미네이트(PG)를 포함할 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세테이트(PN) 및 페닐아세틸글루타미네이트(PG)의 개시된 비율은 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1, 또는 약 1:1일 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세테이트(PN) 및 페닐아세틸글루타미네이트(PG)의 개시된 비율은 약 10:1 내지 약 1:10 범위일 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세테이트(PN) 및 페닐아세틸글루타미네이트(PG)의 개시된 비율은 약 4:1일 수 있다. 일 측면에서, 개시된 하나 이상의 항종양제의 용량은 약 0.08 g/kg/일 내지 약 0.6 g/kg/일을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 하나 이상의 항종양제의 치료적 유효량은 약 0.08 g/kg/일 내지 약 0.6 g/kg/일을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세테이트(PN)의 개시된 용량은 약 0.064 g/kg/일 내지 약 0.48 g/kg/일을 포함할 수 있고, 페닐아세틸글루타미네이트(PG)의 개시된 용량은 약 0.016 g/kg/일 내지 약 0.12 g/kg/일을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 페닐아세테이트(PN)의 개시된 치료적 유효량은 약 0.064 g/kg/일 내지 약 0.48 g/kg/일을 포함할 수 있고, 페닐아세틸글루타미네이트(PG)의 개시된 치료적 유효량은 약 0.016 g/kg/일 내지 약 0.12 g/kg/일을 포함할 수 있다.

[0219] 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법의 일 측면에서, 개시된 정밀 암 치료법을 투여하는 것은 정맥 내 투여를 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 정밀 암 치료법은, 예를 들어, 듀얼 채널 주입 펌프 또는 2개의 단일 채널 펌프 및 중심 정맥 카테터를 사용하여 대상체에게 정맥 내 투여될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 정밀 암 치료법의 개시된 IV 투여는 대상체의 연령 및 상태/내성에 따라 약 50 ml/hr 내지 약 250 ml/hr(예로서, 약 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250 ml/hr)의 주입 속도로 4시간마다 한 번씩 발생할 수 있다.

[0220] 일 측면에서, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 개시된 정밀 암 치료법의 용량을 적정하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 A10, AS2-1, 또는 이들의 조합의 용량을 적정하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 개시된 조성물, 개시된 약학 조성물, 개시된 치료제, 개시된 면역 조절제, 개시된 프로테아좀 억제제, 개시된 소분자, 개시된 엔도뉴클레아제, 개시된 올리고뉴클레오타이드, 개시된 RNA 치료제, 또는 이들의 임의의 조합의 용량을 적정하여 효과적인 용량을 식별하고 및/또는 경미한 유해효과 및/또는 부작용만을 유발하는 효과적인 용량을 식별하는 것을 포함할 수 있다.

[0221] 일 측면에서, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 특정 또는 개시된 대상체에서 개시된 정밀 암 치료법의 용량을 적정하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 특정 또는 개시된 대상체에서 A10, AS2-1, 또는 이들의 조합의 용량을 적정하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 암의 치료 및/또는 예방 방법은 개시된 조성물, 개시된 약학 조성물, 개시된 치료제, 개시된 면역 조절제, 개시된 프로테아좀 억제제, 개시된 소분자, 개시된 엔도뉴클레아제, 개시된 올리고뉴클레오타이드, 개시된 RNA 치료제, 또는 이들의 임의의 조합의 용량을 적정하여 효과적인 용량을 식별하고 및/또는 특정 또는 개시된 대상체에 대해 경미한 유해효과 및/또는 부작용만을 유발하는 효과적인 용량을 식별하는 것을 포함할 수 있다.

[0222] 일 측면에서, 투여는 대상체에게 A10, AS2-1, 또는 둘 다의 최대 허용량을 투여하는 것을 포함한다. 일 측면에서, 투여는 대상체에게 A10, AS2-1, 또는 둘 다의 최대 허용량보다 적게 투여하는 것을 포함한다.

[0223] 일 측면에서, 개시된 정밀 암 치료법의 IV 투여는 외래 환자 환경을 포함할 수 있다. 일 측면에서, A10은 AS2-1 투여 전, 동시에, 또는 후에 투여될 수 있다. 일 측면에서, AS2-1은 A10 투여 전, 동시에, 또는 후에 투여될 수 있다. 일 측면에서, 하나 이상의 항종양제를 투여하는 순서는 치료 요법 중에 변경될 수 있다.

[0224] 일 측면에서, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 개시된 정밀 암 치료법을 투여하기 전에 생물학적 샘플을 대상체로부터 획득하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 개시된 정밀 암 치료법을 투여한 후에 대상체로부터 생물학적 샘플을 획득하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 생물학적 샘플을 세포-유리 DNA(cfDNA) 분석에 적용하는 것을 추가로 포함할 수 있다. cfDNA 분석은 본 기술분야의 숙련된 기술자에게 알려져 있다. 일 측면에서, 개시된 cfDNA 분석은 1회 이상 반복될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 획득 단계는 1회 이상 반복될 수 있다.

[0225] 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법의 일 측면에서, 개시된 cfDNA 분석은 차세대 시퀀싱을 포함할 수 있다.

일 측면에서, 차세대 시퀀싱(NGS)은 하나 이상의 상업적으로 이용가능한 플랫폼을 사용하는 것을 포함할 수 있다. 상업적으로 이용가능한 NGS 시퀀싱 플랫폼은 예를 들어 가던트360 CDx(가던트 헬스 사), 파운데이션원 CDx(F1CDx)(파운데이션 메디신 사), 또는 템퍼스 xT(템퍼스)를 포함할 수 있다.

[0226]

개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법의 일 측면에서, 개시된 암 관련 유전자는 *ABL1*, *ABL2*, *ACO2*, *ACTB*, *ACVR1B*, *AKT*, *AKT1*, *AKT2*, *AKT3*, *ALK*, *AMER11*, *APC*, *AR*, *ARAF*, *ARFRP1*, *ARID1A*, *ARID1B*, *ARID2*, *ASK*, *ASPM*, *ASXL1*, *ATF1*, *ATF3*, *ATM*, *ATR*, *ATRX*, *AURKA*, *AURKB*, *AXIN1*, *AXL*, *BAD*, *BAGE*, *BAGE2*, *BAP1*, *BARD1*, *BAX*, *BCL2*, *BCL2L1*, *BCL2L2*, *BCL6*, *BCMA*, *BCOR*, *BCORL1*, *BDNF*, *BLM*, *BMPR1A*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRD4*, *BRIP1*, *BTG1*, *BTK*, *BUB1*, *C10ORF54*, *CAGE1*, *CARD11*, *CASP5*, *CBFB*, *CBL*, *CCL1*, *CCL11*, *CCL13*, *CCL14*, *CCL15*, *CCL16*, *CCL17*, *CCL18*, *CCL19*, *CCL2*, *CCL20*, *CCL21*, *CCL22*, *CCL23*, *CCL24*, *CCL25*, *CCL26*, *CCL27*, *CCL28*, *CCL3*, *CCL4*, *CCL5*, *CCL7*, *CCL8*, *CCNA 2*, *CCNB 1*, *CCNB 2*, *CCND*, *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *CCNE1*, *CCNE2*, *CCR1*, *CCR10*, *CCR2*, *CCR3*, *CCR4*, *CCR5*, *CCR6*, *CCR7*, *CCR8*, *CCR9*, *CD123*, *CD19*, *CD20*, *CD25*, *CD274*, *CD276*, *CD30*, *CD33*, *CD4*, *CD79A*, *CD79B*, *CD8*, *CD80*, *CD86*, *CDC*, *CDC2*, *CDC20*, *CDC25A*, *CDC25B*, *CDC25C*, *CDC42*, *CDC6*, *CDC6*; *CDC7*, *CDC73*, *CDCA8*, *CDH1*, *CDK12*, *CDK2*, *CDK3*, *CDK4*, *CDK6*, *CDK8*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *CEA*, *CEBPA*, *CFS1*, *CHD2*, *CHD4*, *CHEK1*, *CHEK2*, *CHK-1*, *CIC*, *CLDN1*, *CNE2*, *CREBBP*, *CRKL*, *CRLF2*, *CSF1*, *CSF1R*, *CSF3*, *CTAG1*, *CTAG1B*, *CTAG2*, *CTAG4*, *CTAG5*, *CTAG6*, *CTAG9*, *CTCF*, *CTLA4*, *CTNNA1*, *CTNNB1*, *CUL3*, *CXCL1*, *CXCL10*, *CXCL11*, *CXCL12*, *CXCL13*, *CXCL14*, *CXCL16*, *CXCL17*, *CXCL2*, *CXCL3*, *CXCL5*, *CXCL6*, *CXCL9*, *CXCR1*, *CXCR2*, *CXCR3*, *CXCR5*, *CXCR6*, *CYLD*, *DAXX*, *DCC*, *DDR2*, *DEPTOR*, *DICER1*, *DLD*, *DLST*, *DNMT3A*, *DOT1L*, *DUSP1*, *DUSP6*, *E2F1*, *EBNA1*, *EBNA2*, *EGFR*, *EMSY*, *ENOX2*, *EP300*, *EPCAM*, *EPHA3*, *EPHA5*, *EPHA7*, *EPHB1*, *ERBB2*, *ERBB3*, *ERBB4*, *ERCC1*, *EREG*, *ERG*, *ERK*, *ERF1*, *ESR1*, *EWSR1*, *EZH2*, *FAM46C*, *FANCA*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCL*, *FAS*, *FAT1*, *FBXW7*, *FGF10*, *FGF14*, *FGF19*, *FGF23*, *FGF3*, *FGF4*, *FGF6*, *FGFR*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FGFR4*, *FH*, *FLCN*, *FLI1*, *FLT1*, *FLT3*, *FLT4*, *FOLH1*, *FOLR1*, *FOXL2*, *FOXP1*, *FRS2*, *FUBP1*, *GABRA6*, *GADD45A*, *GAGE1*, *GAGE10*, *GAGE12D*, *GAGE12F*, *GAGE12J*, *GAGE13*, *GAGE2A*, *GAGE2B*, *GAGE2C*, *GAGE2D*, *GAGE2E*, *GAGE4*, *GART*, *GATA1*, *GATA2*, *GATA3*, *GATA4*, *GATA6*, *GID4*, *GLI1*, *GNA*, *GNA11*, *GNA13*, *GNAQ*, *GNAS*, *GPNMB*, *GPR124*, *GRIN2A*, *GRM3*, *GSK3B*, *H3F3A*, *HAVCR2*, *HDAC*, *HDAC1*, *HDAC5*, *HGF*, *HHLA2*, *HIF1*, *HIF1A*, *HIST1H1D*, *HNFI1A*, *HRAS*, *HSD3B1*, *HSP90AA1*, *ICOSLG*, *IDH1*, *IDH2*, *IDH3A*, *IDH3B*, *IDO*, *IGF1R*, *IGF2*, *IKBKE*, *IKZF1*, *IL1*, *IL15*, *IL1A*, *IL1B*, *IL6*, *IL7R*, *IL8*, *INHBA*, *INPP4B*, *IRF2*, *IRF4*, *IRS2*, *JAK1*, *JAK2*, *JAK3*, *JUN*, *KDM5A*, *KDM5C*, *KDM6A*, *KDR*, *KEAP*, *KEL*, *KIT*, *KLHL6*, *KLK3*, *KRAS*, *LAG1*, *LAG3*, *LMO1*, *LMP1*, *LRP1B*, *LYN*, *LZTR1*, *MAD2L1*, *MAGEA1*, *MAGEA10*, *MAGEA12*, *MAGEA2*, *MAGEA3*, *MAGEA4*, *MAGEA5*, *MAGEA6*, *MAGEA7*, *MAGEA8*, *MAGEA9*, *MAGEB1*, *MAGEB10*, *MAGEB16*, *MAGEB18*, *MAGEB2*, *MAGEB3*, *MAGEB4*, *MAGEB6*, *MAGEC1*, *MAGEC2*, *MAGEC3*, *MAGED1*, *MAGED2*, *MAGED4*, *MAGED4B*, *MAGEE1*, *MAGEE2*, *MAGEF1*, *MAGEH1*, *MAGEL2*, *MAGI2*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *MAP2K4*, *MAP3K1*, *MAP3K6*, *MAPK*, *MCL1*, *MCM*, *MCM2*, *MCM3*, *MCM4*, *MCM5*, *MCM6*, *MCM7*, *MDH1*, *MDM2*, *MDM4*, *MED12*, *MEF26*, *MEF2B*, *MEN1*, *MET*, *MITF*, *MLH1*, *MLL*, *MLL2*, *MLL3*, *MPL*, *MRE11A*, *MSH2*, *MSH6*, *MTOR*, *MUC1*, *MUTYH*, *MYC*, *MYCL*, *MYCN*, *MYD88*, *MYH*, *MYST3*, *NCR3LG1*, *Netrin*, *NF1*, *NF2*, *NFE2L2*, *NFKB*, *NFKB1A*, *NGF*, *NKX2-1*, *NOTCH1*, *NOTCH2*, *NOTCH3*, *NPM1*, *NRAS*, *NSD1*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *NUP93*, *OGDH*, *ORC*, *ORC1*, *ORC1L*, *ORC1L*; *ORC6L*, *ORCL*, *ORCLPCNA*, *PAK3*, *PALB2*, *PAPPA*, *PARK2*, *PAX*, *PAX3*, *PBRM1*, *PCNA*, *PDCD1*, *PDCD1LG2*, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *PDHA1*, *PDK1*, *PGR*, *PIK3C2B*, *PIK3CA*, *PIK3CB*, *PIK3CG*, *PIK3R1*, *PIK3R2*, *PIK3RI*, *PKMYT*, *PKMYT1*, *PLCG2*, *PLK1*, *PMS2*, *POLD1*, *POLE*, *PPM1A*, *PPP2R1A*, *PREX2*, *PRKAR1A*, *PRKC1*, *PRKDC*, *PRSS8*, *PTCH1*, *PTEN*, *PTPN1*, *PTPN11*, *PTPRR*, *PTTG*, *PTTG1*, *PTTG2*, *PTTG3*, *QK1*, *RAC1*, *RAD50*, *RAD51*, *RAF1*, *RANBP1*, *RARA*, *RAS*, *RB1*, *RBL1*, *RBM10*, *RET*, *RICTOR*, *RIT1*, *RNF43*, *ROS1*, *RPTOR*, *RUNX1*, *RUNX1T1*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SETD2*, *SF3B1*, *SKP2*, *SLAMF7*, *SLIT2*, *SMAD2*, *SMAD3*, *SMAD4*, *SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMC1A*, *SMC1L1*, *SMO*, *SNCAIP*, *SOC1*, *SOX10*, *SOX2*, *SOX9*, *SPAG1*, *SPAG11A*, *SPAG11B*, *SPAG16*, *SPAG17*, *SPAG4*, *SPAG5*, *SPAG6*, *SPAG7*, *SPAG8*, *SPAG9*, *SPEN*, *SPOP*, *SPTA1*, *SRC*, *SRSF2*, *STAG2*, *STAT3*, *STAT4*, *STAT5*, *STAT5B*, *STK11*, *SUCLG1*, *SUCLG2*, *SUFU*, *SYK*, *T(BRACHYURY)*, *TAF1*, *TBC1D8*, *TBX3*, *TERC*, *TERT*, *TERT 프로모터*, *TET2*, *TFDP1*, *TGFRB2*, *TNFAIP3*, *TNFRSF14*, *TOP1*, *TOP2A*, *TOP2B*, *TP53*, *TRIB3*, *TSC1*, *TSC2*, *TSHR*, *TUBB3*, *TYMP*, *TYMS*, *U2AF1*, *UNC5A*, *UNC5B*, *VEGFA*, *VHL*, *VTCN1*, *WEE1*, *WISP3*, *WT1*, *XAGE1D*, *XAGE2*, *XAGE3*, *XAGE5*, *XCL1*, *XCL2*, *XCR1*, *XPO1*, *ZBTB2*, *ZNF217*, *ZNF703*, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0227]

일 측면에서, 개시된 암 관련 유전자는 하나 이상의 게놈 이상을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 대상체는 개시된 암 관련 유전자에서 하나 이상의 게놈 이상을 가질 수 있다.

[0228]

일 측면에서, 개시된 *ALK* 유전자는 I1461L 또는 N1544K 돌연변이를 갖는 *ALK* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *ARID2* 유전자는 N127fs18 돌연변이를 갖는 *ARID2* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개

시된 *AKT1* 유전자는 E17K 또는 R346H 돌연변이를 갖는 AKT1 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *APC* 유전자는 G29G, K445K, V2716L, E918E, Q1378*, S457*, I1304fs, E888fs, R230C, Q1090Q, S1360P를 갖는 APC 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 유전자는 A356E M887V 또는 S510R 돌연변이를 갖는 AR 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *ARAF* 유전자는 Y495Y 돌연변이를 갖는 ARAF 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *ARID1A* 유전자는 S1798L, S1167F, G246V, R1889W, 또는 Q802fs 돌연변이를 갖는 ARID1A 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *ARID2* 유전자는 N127fs18 돌연변이를 갖는 ARID2 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *ARTX* 유전자는 S850fs*2, 또는 s N179fs*26 돌연변이를 갖는다. 일 측면에서, 개시된 *ASXL1* 유전자는 R1273f*s 돌연변이를 갖는다. 일 측면에서, 개시된 *BRAF* 유전자는 E264 또는 V600E 돌연변이를 갖는 BRAF 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *BRCA1* 유전자는 H662Q 또는 R1443* 돌연변이를 갖는 BRAC1 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *BRCA2* 유전자는 D237N 또는 12040V 돌연변이를 갖는 BRCA2 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *CCND1* 유전자는 R291W 돌연변이를 갖는 CCND1 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *CCNE1* 유전자는 P268P 또는 R95Q 돌연변이를 갖는 CCNE1 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *CDKN1B* 유전자는 K59fs* 돌연변이를 갖는 CDKN1B 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *CDKN2A* 유전자는 D74N 돌연변이를 갖는 CDKN2A 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *CTNNB1* 유전자는 T41A 돌연변이를 갖는 CTNNB1 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *DDR2* 유전자는 L749L 돌연변이를 갖는 DDR2 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *EGFR* 유전자는 P753L, V524I, D321D, 또는 V742I 돌연변이를 갖는 EGFR 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *ERBB2* 유전자는 C584G 또는 V797del(엑손 20 결실) 돌연변이를 갖는 ERBB2 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *EWSR1* 유전자는 FLI1 융합을 갖는 EWSR1 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *FBXW7* 유전자는 Y545C 또는 R658* 돌연변이를 갖는 FBXW7 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *FGFR* 유전자는 T320T, S726F, H791H, P47P, S430fs, 또는 R179H 돌연변이를 갖는 FGFR 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *FGFR1* 유전자는 S726F 돌연변이를 갖는 FGFR1 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *FGFR2* 유전자는 KCNH7 융합을 갖는 FGFR2 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *FGFR3* 유전자는 H290Y 돌연변이를 갖는 FGFR3 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *GATA3* 유전자는 P433fs43, P409fs, PS405fs, D336fs, S430fs, 또는 c.1213_1214del 돌연변이를 갖는 GATA3 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *GNA11* 유전자는 N244S 돌연변이를 갖는 GNA11 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *GNAS* 유전자는 R201H* 돌연변이를 갖는 GNAS 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *HIST1H1D* 유전자는 K185-A186>T 돌연변이를 갖는 HIST1H1D 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *H3F3A* 유전자는 K28N 또는 K27 돌연변이를 갖는 H3F3A 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *IDH1* 유전자는 R132H 돌연변이를 갖는 IDH1 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *JAK2* 유전자는 V617 돌연변이를 갖는 JAK2 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *KIT* 유전자는 Q 775 fs(엑손 16 결실)를 갖는다. 일 측면에서, 개시된 *ARID1A* 유전자는 S1798L, S1167F, G246V, R1889W, 또는 Q802fs 돌연변이를 갖는 ARID1A 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *KRAS* 유전자는 G12V, G12D, G12S, G13D, 또는 p.AG11GD 돌연변이를 갖는 KRAS 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *MAP2K1* 유전자는 K57E 돌연변이를 갖는 MAP2K1 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *MAP2K4* 유전자는 엑손 2의 손실을 갖는다. 일 측면에서, 개시된 *MAP3K1* 유전자는 S398 돌연변이를 갖는 MAP3K1 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *MAP3K6* 유전자는 P646L 돌연변이를 갖는 MAP3K6 단백질을 인코딩할 수 있다. 개시된 *MET* 유전자는 C385Y, T895M, T759I, 또는 M39I 돌연변이를 갖는 MET 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *MPL* 유전자는 Y591D 돌연변이를 갖는 MPL 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *MYC* 유전자는 S244S 돌연변이를 갖는 MYC 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *NF1* 유전자는 Splice cite 480-11_4801del11, Splice cite SNV, c.6655>T, p.D2219Y, V2378fs*8을 갖거나, 또는 A2617A, F710C, I1719T, 또는 K583R 돌연변이를 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *NOTCH1* 유전자는 A465V, V220M, D1681H, 또는 S223N 돌연변이를 갖는 NOTCH1 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *NOTCH2* 유전자는 S2379F 돌연변이를 갖는 NOTCH2 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *NTRK1* 유전자는 P387L 또는 R766Q 돌연변이를 갖는 NTRK1 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *PDGFRA* 유전자는 E86A 또는 V299G 돌연변이를 갖는 PDGFRA 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *PIK3CA* 유전자는 Q546H, Q546K, Q546R, Q597H, E542K, E545K, E726K, E39K, E453K, R4-P18del, H1047L, H104R, K567E, I15431, p.E545K, 또는 G1049R 돌연변이를 갖는 PIK3CA 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *PIK3R1* 유전자는 S399Y408del splice site 917-1G>A 돌연변이를 갖는 PIK3R1 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *PTCH1*은 p.M17 시작 손실-LOF를 갖는다. 일 측면에서, 개시된 *PTEN* 유전자는 H196_1203DEL, R55fs, N323fs*23, Y27C, R130*, C136Y, D252Y, 또는 엑손 4-7 손실 돌연변이를 갖는 PTEN 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된

RAF1 유전자는 P63P 돌연변이를 갖는 *RAF1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *RB1* 유전자는 Q217*, Y173fs*, 또는 H673fs 돌연변이를 갖는 *RB1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *RUNX1* 유전자는 R107C 돌연변이를 갖는 *RUNX1* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *SMAD4* 유전자는 P511L, D537V, Q450H, L495R, A451P, 또는 A406T 돌연변이를 갖는 *SMAD4* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *SPEN* 유전자는 A2510V 돌연변이를 갖는 *SPEN* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *SRSF2* 유전자는 P95H 돌연변이를 갖는 *SRSF2* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *STAT5B* 유전자는 R110H 돌연변이를 갖는 *STAT5B* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *TET2* 유전자는 C1875G 돌연변이를 갖는 *TET2* 단백질을 인코딩할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 *TP53* 유전자는 V73fs, R175G, R196, R249T, C176F, G187D, R282W, E287*, E285K, S241del, c.97-28_99del, Y126D, R273H, C176W, K320*, T253A, Splice site 37G-1G>A, Q104, P151H, H179Y, R273C, R248W, R176H, R209fs cer, N235-Y236del, R248Q er, R306*, C176Y, S241F, L252-1254del, L145P, R158H, R213*, Y220C, R110P, V274G, 또는 c.376-4_384del를 갖는 *TP53* 단백질을 인코딩할 수 있다.

[0229] 가던트360 플랫폼과 관련하여, 개시된 암 관련 유전자의 게놈 이상은 단일 뉴클레오타이드 변이체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 단일 뉴클레오타이드 변이체는 다음 유전자에서 식별될 수 있다 - *AKT1*, *ALK*, *APC*, *AR*, *ARAF*, *ATM*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CCND1*, *CDH1*, *CDK4*, *CDK6*, *CDK12*, *CDKN2A*, *CTNNB1*, *EGFR*, *ERBB2*, *ESR1*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *GATA3*, *GNA11*, *GNAQ*, *HRAS*, *IDH1*, *IDH2*, *KIT*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *MET*, *MLH1*, *MTOR*, *MYC*, *NF1*, *NFE2L2*, *NRAS*, *NTRK1*, *NTRK3*, *PDGFRA*, *PIK3CA*, *PTEN*, *RAF1*, *RET*, *RHEB*, *ROS1*, *SMAD4*, *SMO*, *STK11*, *TERT*, *TSC1*, *VHL*, 또는 이들의 임의의 조합. 가던트360 플랫폼과 관련하여, 개시된 암 관련 유전자의 게놈 이상은 삽입 및/또는 결실을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 인델은 다음 유전자에서 식별될 수 있다 - *AKT1*, *ALK*, *APC*, *ATM*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *CDK12*, *CDKN2A*, *EGFR*, *ERBB2*, *ESR1*, *FGFR2*, *GATA3*, *HNFI1A*, *HRAS*, *KIT*, *KRAS*, *MET*, *MLH1*, *NF1*, *PDGFRA*, *PIK3CA*, *PTEN*, *RET*, *ROS1*, *STK11*, *TSC1*, *VHL*, 또는 이들의 임의의 조합. 가던트360 플랫폼과 관련하여, 일 측면에서, 개시된 암 관련 유전자의 게놈 이상은 복제 수 증폭(CNA)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 CNA는 다음 유전자에서 식별될 수 있다 - *ERBB2* 및/또는 *MET*. 가던트360 플랫폼과 관련하여, 일 측면에서, 개시된 융합은 *ALK*, *NTRK1*, *RET*, *ROS1*, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0230] 파운데이션 플랫폼과 관련하여, 일 측면에서, 개시된 암 관련 유전자의 게놈 이상은 치환, 인델, 또는 복제 수 증폭을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 치환, 개시된 인델, 또는 개시된 CNA는 다음 유전자에서 식별될 수 있다 - *ABL1*, *ACVR1B*, *AKT1*, *AKT2*, *AKT3*, *ALK*, *ALOX12B*, *AMER1* (*FAM723B*), *APC*, *AR*, *ARAF*, *ARFRP1*, *ARID1A*, *ASXL1*, *ATM*, *ATR*, *ATRX*, *AURKA*, *AURKB*, *AXIN1*, *AXL*, *BAP1*, *BARD1*, *BCL2*, *BCL2L1*, *BCL2L2*, *BCL6*, *BCOR*, *BCORL1*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRD4*, *BRIP1*, *BTG1*, *BTG2*, *BTX*, *C11ORF30* (*EMSY*), *CALR*, *CARD11*, *CASP8*, *CBFB*, *CBL*, *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *CCNE1*, *CD22*, *CD274* (*PD-L7*), *CD70*, *CD79A*, *CD79B*, *CDC73*, *CDH1*, *CDK12*, *CDK4*, *CDK6*, *CDK8*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *CEBPA*, *CHEK7*, *CHEK2*, *CIC*, *CREBBP*, *CRKL*, *CSF1R*, *CSF3R*, *CTCF*, *CTNNA1*, *CTNNB1*, *CUL3*, *CUL4A*, *CXCR4*, *CYP17A1*, *DAXX*, *DDR1*, *DDR2*, *DIS3*, *DNMT3A*, *DOT1L*, *EED*, *EGFR*, *EP300*, *EPHA3*, *EPHB1*, *EPHB4*, *ERBB2*, *ERBB3*, *ERBB4*, *ERCC4*, *ERG*, *ERRFI1*, *ESR1*, *EZH2*, *FAM46C*, *FANCA*, *FANCC*, *FANCG*, *FANCL*, *FAS*, *FBXW7*, *FGF10*, *FGF12*, *FGF14*, *FGF19*, *FGF23*, *FGF3*, *FGF4*, *FGF6*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FGFR4*, *FH*, *FLCN*, *FLT1*, *FLT3*, *FOXL2*, *FUBP1*, *GABRA6*, *GATA3*, *GATA4*, *GATA6*, *GID4* (*C17ORF39*), *GNA11*, *GNA13*, *GNAQ*, *GNAS*, *GRM3*, *GSK3B*, *H3F3A*, *HDAC1*, *HGF*, *HNFI1A*, *HRAS*, *HSD3B1*, *ID3*, *IDH1*, *IDH2*, *IGF1R*, *IKBKE*, *IKZF1*, *INPP4B*, *IRF2*, *IRF4*, *IRS2*, *JAK1*, *JAK2*, *JAK3*, *JUN*, *KDM5A*, *KDM5C*, *KDM6A*, *KDR*, *KEAP1*, *KEL*, *KIT*, *KLHL6*, *KMT2A* (*MLL*), *KMT2D* (*MLL2*), *KRAS*, *LTK*, *LYN*, *MAF*, *MAP2K1* (*MEK1*), *MAP2K2* (*MEK2*), *MAP2K4*, *MAP3K1*, *MAP3K13*, *MAPK1*, *MCL1*, *MDM2*, *MDM4*, *MED12*, *MEF2B*, *MEN1*, *MERTK*, *MET*, *MITF*, *MKNK1*, *MLH1*, *MPL*, *MRE11A*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *MST1R*, *MTAP*, *MTOR*, *MUTYH*, *MYC*, *MYCL* (*MYCL1*), *MYCN*, *MYD88*, *NBN*, *NF1*, *NF2*, *NFE2L2*, *NFKB1A*, *NKX2-1*, *NOTCH1*, *NOTCH2*, *NOTCH3*, *NPM1*, *NRAS*, *NT5C2*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *P2RY8*, *PALB2*, *PARK2*, *PARP1*, *PARP2*, *PARP3*, *PAX5*, *PBRM1*, *PDCD1* (*PD-1*), *PDCD1LG2* (*PD-L2*), *PDGFRA*, *PDGFRB*, *PDK1*, *PIK3C2B*, *PIK3C2G*, *PIK3CA*, *PIK3CB*, *PIK3R1*, *PIM1*, *PMS2*, *POLD1*, *POLE*, *PPARG*, *PP2R1A*, *PPP2R2A*, *PRDM1*, *PRKAR1A*, *PRKCI*, *PTCH1*, *PTEN*, *PTPN11*, *PTPRO*, *OKI*, *RAC1*, *RAD21*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD52*, *RAD54L*, *RAF1*, *RARA*, *RB1*, *RBM10*, *REL*, *RET*, *RICTOR*, *RNF43*, *ROS1*, *RPTOR*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SETD2*, *SF3B1*, *SGK1*, *SMAD2*, *SMAD4*, *SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMO*, *SNCAIP*, *SOC3*, *SOX2*, *SOX9*, *SPEN*, *SPOP*, *SRC*, *STAG2*, *STAT3*, *STK11*, *SUFU*, *SYK*, *TBX3*, *TEK*, *TET2*, *TGFBR2*, *TIPARP*, *TNFAIP3*, *TNFRSF14*, *TP53*, *TSC1*, *TSC2*, *TYRO3*, *U2AF1*, *VEGFA*, *VHL*, *WHSC1* (*MMSET*), *WHSC1L1*, *WT1*, *XPO1*, *XRCC2*, *ZNF217*, *ZNF703*, 또는 이들의 임의의 조합. 파운데이션 플랫폼과 관련하여, 개시된 암 관련 유전자의 게놈 이상은 재배열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일

측면에서, 개시된 재배열은 다음 유전자에서 식별될 수 있다 - *ALK, BCL2, BCR, BRAF, BRCA1, BRCA2, CD74, EGFR, ETV4, ETV5, ETV6, EWSR1, EZR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, KIT, KMT2A (MLL), MSH2, MYB, MYC, NOTCH2, NTRK1, NTRK2, NUTM1, PDGFRA, RAFT, RARA, RET, ROS1, RSP02, SDC4, SLC34A2, TERC (a ncRNA), TERT (오직 프로 모터), TMPRSS2*, 또는 이들의 임의의 조합.

[0231]

템퍼스 플랫폼과 관련하여, 일 측면에서, 개시된 암 관련 유전자의 게놈 이상은 재배열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 재배열은 다음 유전자에서 식별될 수 있다 - *ABL1, ALK, BCR, BRAF, EGFR, ETV6, EWSR1, FGFR2, FGFR3, MYB, NRG1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PAX8, PDGFRA, PML, RARA, RET, ROS1, TFE3, TMPRSS2*, 또는 이들의 임의의 조합. 템퍼스 플랫폼과 관련하여, 일 측면에서, 개시된 암 관련 유전자의 게놈 이상은 단일 뉴클레오타이드 변이체, 인델, 또는 복제 수 증폭을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 단일 뉴클레오타이드 변이체, 개시된 인델, 또는 개시된 CNA는 다음 유전자에서 식별될 수 있다 - *ABCB1, ABCC3, ABL1, ABL2, ABRAXAS1, ACTA2, ACVR1, (ALK2), ACVR1B, AGO1, AJUBA, AKT1, AKT2, AKT3, ALK, AMER1, APC, APLNR, APOB, AR, ARAF, ARHGAP26, ARHGAP35, ARID1A, ARID1B, ARID2, ARID5B, ASNS, ASPSCR1, ASXL1, ATIC, ATM, ATP7B, ATR, ATRX, AURKA, AURKB, AXIN1, AXIN2, AXL, B2M, BAP1, BARD1, BCL10, BCL11B, BCL2, BCL2L1, BCL2L11, BCL6, BCL7A, BCLAF1, BCOR, BCORL1, BCR, BIRC3, BLM, BMP1A, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRD4, BRIP1, BTG1, BTK, BUB1B, C11orf65, C3orf70, C8orf34, CALR, CARD11, CARM1, CASP8, CASR, CBFB, CBL, CBLB, CBLCL, CBR3, CCDC6, CCND1, CCND2, CCND3, CCNE1, CD19, CD22, CD274, (PD-L1), CD40, CD70, CD79A, CD79B, CDC73, CDH1, CDK12, CDK4, CDK6, CDK8, CDKN1A, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, CEBPA, CEP57, CFTR, CHD2, CHD4, CHD7, CHEK1, CHEK2, CIC, CIITA, CKS1B, CREBBP, CRKL, CRLF2, CSF1R, CSF3R, CTC1, CTCF, CTLA4, CTNNA1, CTNNB1, CTCRC, CUL1, CUL3, CUL4A, CUL4B, CUX1, CXCR4, CYLD, CYP1B1, CYP2D6, CYP3A5, CYSLTR2, DAXX, DDB2, DDR2, DDX3X, DICER1, DIRC2, DIS3, DIS3L2, DKC1, DNMT2, DNMT3A, DOT1L, DPYD, DYN, C2H1, EBF1, ECT2L, EGF, EGFR, EGLN1, EIF1AX, ELF3, ELOC, (TCEB1), EMSY, ENG, EP300, EPCAM, EPHA2, EPHA7, EPHB1, EPHB2, EPOR, ERBB2, (HER2), ERBB3, ERBB4, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERCC6, ERG, ERF1, ESR1, ETS1, ETS2, ETV1, ETV4, ETV5, ETV6, EWSR1, EZH2, FAM46C, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FAS, FAT1, FBXO11, FBXW7, FCGR2A, FCGR3A, FDPS, FGF1, FGF10, FGF14, FGF2, FGF23, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FH, FHIT, FLCN, FLT1, FLT3, FLT4, FNTB, FOXA1, FOXL2, FOXO1, FOXO3, FOX, P1, FOXQ1, FRS2, FUBP1, FUSG6PD, GABRA6, GALNT12, GATA1, GATA2, GATA3, GATA4, GATA6, GEN1, GLI1, GLI2, GNA11, GNA13, GNAQ, GNAS, GPC3, GPS2, GREM1, GRIN2A, GRM3, GSTP1, H19, H3F3A, HAS3, HAVCR2, HDAC1, HDAC2, HDAC4, HGF, HIF1A, HIST1H1E, HIST1H3B, HIST1H4E, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DPB2, HLA-DQA1, HLA-DQA2, HLA-DQB1, HLA-DQB2, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DRB5, HLA-DRB6, HLA-E, HLA-F, HLA-G, HNF1A, HNF1B, HOXA11, HOXB13, HRAS, HSD11B2, HSD3B1, HSD3B2, HSP90AA1, HSPH1, IDH1, IDH2, IDO1, IFIT1, IFIT2, IFIT3, IFNAR1, IFNAR2, IFNGR1, IFNGR2, IFNL3, IKBKE, IKZF1, IL10RA, IL15, IL2RA, IL6R, IL7R, ING1, INPP4B, IRF1, IRF2, IRF4, IRS2, ITPKB, JAK1, JAK2, JAK3, JUN, KAT6A, KDM5A, KDM5C, KDM5D, KDM6A, KDR, KEAP1, KEL, KIF1B, KIT, KLF4, KLHL6, KLLN, KMT2A, KMT2B, KMT2C, KMT2D, KRAS, L2HGDH, LAG3, LATS1, LCK, LDLR, LEF1, LMNA, LMO1, LRP1B, LYN, LZTR1, MAD2L2, MAF, MAFB, MAGI2, MALT1, MAP2K1, MAP2K2, MAP2K4, MAP3K1, MAP3K7, MAPK1, MAX, MC1R, MCL1, MDM2, MDM4, MED12, MEF2B, MEN1, MET, MGMT, MIB1, MITF, MKI67, MLH1, MLH3, MLLT3, MN1, MPL, MRE11, MS4A1, MSH2, MSH3, MSH6, MTAP, MTHFD2, MTHFR, MTOR, MTRR, MUTYH, MYB, MYC, MYCL, MYCN, MYD88, MYH11, NBN, NCOR1, NCOR2, NF1, NF2, NFE2L2, NFKB1A, NHP2, NKX2-1, NOP10, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NOTCH4, NPM1, NQO1, NRAS, NRG1, NSD1, NSD2, NT5C2, NTH, L1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, NUDT15, NUP98, OLIG2, P2RY8, PAK1, PALB2, PALLD, PAX3, PAX5, PAX7, PAX8, PBRM1, PCBP1, PDCD1, PDCD1LG2, PDGFRA, PDGFRB, PDK1, PHF6, PHGDH, PHLPP1, PHLPP2, PHOX2B, PIAS4, PIK3C2B, PI, K3, CA, PIK3CB, PI, K3, CD, PIK3CG, PI, K3, R1, PIK3R2, PIM1, PLCG1, PLCG2, PML, PMS1, PMS2, POLD1, POLE, POLH, POLQ, POT1, POU2F2, PPARA, PPARG, PPM1D, PPP1R15A, PPP2R1A, PPP2R2A, PPP6C, PRCC, PRDM1, PREX2, PRKAR1A, PRKDC, PRKN, PRSS1, PTC, H, 1, PTCH2, PTEN, PTPN11, PTPN13, PTPN22, PTPRD, PTPRT, QKI, RAC1, RAD21, RAD50, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, RAF1, RANBP2, RARA, RASA1, RB1, RBM10, RECQL4, RET, RHEB, RHOA, RICTOR, RINT1, RIT1, RNF139, RNF43, ROS1, RPL5, RPS15, RPS6KB1, RPTOR, RRM1, RSF1, RUNX1, , RUNX1T1, RXRA, SCG5, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SEC23B, SEMA3C, SETBP1, SETD2, SF3B1, SGK1, SH2B3, SHH, SLC26A3, SLC47A2, SLC9A3R1, SLIT2, SLX4, SM, AD2, SMAD3, SMAD4, SMARCA1, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1, SMC1A, SMC3, SMO, SOCS1, SOD2, SOX10, SOX2, SOX9, SPEN, SPINK1, SPOP, SPRED1, SRC, SRSF2, STAG2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, STAT6, STK11, SUFU,*

SUZ12, SYK, SYNE1, TAF1, TANC1, TAP1, TAP2, TARBP2, TBC1D12, TBL1XR1, TBX3, TCF3, TCF7L2, TCL1A, TERT (프로모터), TET2, TFE3, TFEB, TFEC, TGFBR1, TGFBR2, TIGIT, TMEM127, TMEM173, TMPRSS2, TNF, TNFAIP3, TNFRSF14, TNFRSF17, TNFRSF9, TOP1, TOP2A, TP53, TP63, TPM1, TPMT, TRAF3, TRAF7, TSC1, TSC2, TSHR, TUSC3, TYMS, U2AF1, UBE2T, UGT1A1, UGT1A9, UMPS, VEGFA, VEGFB, VHL, VSIR, WEE1, WNK1, WNK2, WRN, WT1, XPA, XPC, XPO1, XRCC1, XRCC2, XRCC3, YEATS4, ZFH3, ZMYM3, ZNF217, ZNF471, ZNF620, ZNF750, ZNRF3, ZRSR2, 또는 이들의 임의의 조합.

[0232] 템퍼스 플랫폼과 관련하여 다음 사항이 적용된다: APC(APC 관련 상태), ATM(운동실조-모세혈관확장증, 유방암 감수성, 췌장암 감수성), AXIN2(소치증-결장직장암 증후군), BAP1(BAP1종양 소인 증후군), BARD1(유방암 감수성), BLM(블름 증후군), BMP1A(청소년성 폴립증), BRCA1(유전성 유방암 및 난소암), BRCA2(유전성 유방암 및 난소암, 파코니 빈혈), BRIP1(난소암 감수성, 파코니 빈혈), CDH1(유전성 확산성 위암, 유방암 감수성), CDK4(흑색종 감수성), CDKN2A(흑색종-췌장암 증후군), CEBPA(급성 골수성 백혈병 감수성), CHEK2(유방암 감수성, 결장암 감수성), DICER1(DICER1 종양 소인 증후군), EGFR(폐암 감수성, TKI 내성), EPCAM(린치 증후군), ETV6(백혈병 감수성, 혈소판 감소증 감수성), FH(유전성 평활근종증 및 신세포암), FLCN(버트-호그-두베 증후군), GATA2(골수성 악성 종양에 대한 감수성을 가진 GATA2 결핍), KIT(가족성 위장관 기질 종양), MAX(유전성 부신피질종-갈색세포종 증후군), MEN1(다발성 내분비 신생물 1형), MET(유전성 유두상 신세포암), MLH1(린치 증후군, 체질적 불일치 복구 결핍), MSH2(린치 증후군, 체질적 불일치 복구 결핍), MSH3(MSH3 관련 폴립증), MSH6(린치 증후군, 체질적 불일치 복구 결핍), MUTYH(MUTYH 관련 폴립증), NBN(나이메젠 파손 증후군, 유방암 감수성), NF1(1형 신경섬유종증), NF2(2형 신경섬유종증), NTHL1(NTHL1 종양 증후군, NTHL1 관련 폴립증), PALB2(유방암 감수성, 췌장암 감수성, 난소암 감수성, 파코니 빈혈), PDGFRA(가족성 위장관 기질 종양, GIST-플러스 증후군), PHOX2B(신경모세포종 감수성), PMS2(린치 증후군, 체질적 불일치 복구 결핍), POLD1(중합효소 교정 관련 폴립증), POLE(중합효소 교정 관련 폴립증), PRKAR1A(카니 복합체), PTCH1(골린 증후군, 기저세포 모반 증후군), PTEN(PTEN 하마토마 종양 증후군), RAD51C(난소암 감수성, 유방암 감수성, 파코니 빈혈), RAD51D(난소암 감수성, 유방암 감수성), RB1(망막모세포종), RET(다발성 내분비 신생물 2형, 가족성 수질성 갑상선 암), RUNX1(급성 골수성 백혈병 감수성), SDHA(유전성 부신피질종-갈색세포종 증후군), SDHAF2(유전성 부신피질종-갈색세포종 증후군), SDHB(유전성 부신피질종-갈색세포종 증후군), SDHC(유전성 부신피질종-갈색세포종 증후군), SDHD(유전성 부신피질종-갈색세포종 증후군), SMAD4(청소년성 폴립증, 유전성 출혈성 모세혈관확장증), SMARCA4(횡문모양 종양 소인 증후군), SMARCB1(횡문모양 종양 소인 증후군, 슈반종증), STK11(포이츠-제거스 증후군), SUFU(고름린 증후군, 기저세포 모반 증후군), TMEM127(유전성 부신피질종-갈색세포종 증후군), TP53(리-프라우메니 증후군), TSC1(결절성 경화증 복합체), TSC2(결절성 경화증 복합체), VHL(폰 히펠-린다우 증후군), 및 WT1(WT1 관련 윌름스 종양).

[0233] 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법의 일 측면에서, 차세대 시퀀싱은 하나 이상의 암 관련 유전자를 시퀀싱하는 것을 포함할 수 있다. 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법의 일 측면에서, 하나 이상의 암 관련 유전자를 시퀀싱하는 것은 하나 이상의 게놈 이상을 식별하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 하나 이상의 게놈 이상은 체세포 게놈 이상을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 하나 이상의 체세포 게놈 이상은 돌연변이, 삽입, 결실, 염색체 재배열, 복제 수 이상, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0234] 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법의 일 측면에서, 개시된 cfDNA 분석은 하나 이상의 암 관련 유전자의 정량화를 포함할 수 있다. 일 측면에서, 사전 치료 생물학적 샘플에서 개시된 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양 및/또는 존재가 대조 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양 및/또는 존재보다 높은 경우, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 정밀 암 치료법이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 대조 샘플은 암이 없는 대상체로부터 획득된 샘플일 수 있다. 일 측면에서, 개시된 대조 샘플은 암이 없는 두 명 이상의 대상체로부터 획득된 풀링된 샘플일 수 있다.

[0235] 일 측면에서, 치료 후 생물학적 샘플에서 개시된 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양 및/또는 존재가 치료 전 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양 및/또는 존재보다 낮은 경우, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 개시된 정밀 암 치료법을 대상체에게 지속적으로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 치료 후 생물학적 샘플에서 개시된 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양 및/또는 존재가 이전의 치료 후 샘플에서 동일한 하나 이상의 게놈 이상의 발현 및/또는 양 및/또는 존재보다 낮은 경우, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 개시된 정밀 암 치료법을 대상체에게 지속적으로 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0236] 일 측면에서, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 정밀 암 치료법에 대한 대상체의 종양 반응을 측정하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 대상체의 종양 반응은 부분 반응 또는 완전 반응을 포함할 수 있다.

일 측면에서, 개시된 부분 반응은 치료 전 동일한 종양 또는 동일한 하나 이상의 종양의 크기와 비교하는 경우 종양의 크기가 감소하거나 하나 이상의 종양이 25% 이상 감소하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 부분 반응은 치료 전 동일한 종양 또는 동일한 하나 이상의 종양의 크기와 비교하는 경우 종양의 크기가 감소하거나 하나 이상의 종양이 50% 이상 감소하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 부분 반응은 치료 전 동일한 종양 또는 동일한 하나 이상의 종양의 크기와 비교하는 경우 종양의 크기가 감소하거나 하나 이상의 종양이 약 100% 이상 감소하는 것을 포함할 수 있다.

[0237] 일 측면에서, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 개시된 정밀 암 치료법에 대한 대상체의 분자적 반응을 측정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 분자적 반응은 대상체로부터 수득된 개시된 생물학적 샘플에서 체세포 게놈 이상 수의 감소를 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 체세포 게놈 이상은 돌연변이, 삽입, 결실, 염색체 재배열, 복제 수 이상, 융합, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 하나 이상의 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0238] 일 측면에서, 개시된 추가 치료제는 화학요법제, 단일클론 항체, 세포 주기 억제제, 소분자, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0239] 단일클론 항체는 본 기술분야의 숙련된 기술자에게 알려져 있다. 단일클론 항체는 비제한적으로 - 아도트라스투주맙, 알렘투주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 베바시주맙, 블리나투모맙, 브렌톡시맙, 세미폴리맙, 세톡시맙, 다라투무맙, 데노수맙, 디누톡시맙, 더발루맙, 엘로투주맙, 젠투주맙, 이브리투모맙, 이노투주맙, 이필리무맙, 네시투무맙, 니볼루맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 올라라투맙, 파니투무맙, 펄브롤리주맙, 페르투주맙, 라무시루맙, 리톡시맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0240] 소분자는 본 기술분야의 숙련된 기술자에게 알려져 있다. 소분자는 비제한적으로 - 아베마시클립, 아파티닙, 알렉티닙, 알렐리십, 악시티닙, 비니메티닙, 보수티닙, 브리가티닙, 카보잔티닙, 카르필조밋, 세리티닙, c길테리티닙, 코비메티닙, 코판리십, 크리조티닙, 다브라페닙, 다코미티닙, 다사티닙, 두벨리십, 엔코라페닙, 엔트렉티닙, 에르다피티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 이브루티닙, 이마티닙, 이보시데닙, 라파티닙, 라로트렉티닙, 렌바티닙, 로르라티닙, 마리조밋, 네라티닙, 닐로티닙, 니라파립, 올라파립, 오시머티닙, 팔보시클립, 파조파닙, 포나티닙, 레고라페닙, 리보시클립, 루카파립, 소라페닙, 수니티닙, 탈라조파립, 트라메티닙, 반데타닙, 베무라페닙, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 추가 치료제는 베바시주맙, 파조파닙, 소라페닙, 다사티닙, 에베롤리무스, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0241] 예를 들어, 일 측면에서, 파조파닙 및/또는 소라페닙은 약 1 mg/kg/일 내지 약 12 mg/kg/일 또는 2 mg/kg/일 내지 약 6 mg/kg/일의 용량으로 대상체에게 경구 투여될 수 있다. 일 측면에서, 파조파닙 및/또는 소라페닙의 개시된 최적 용량은 약 3 mg/kg/일일 수 있다. 일 측면에서, 다사티닙은 약 0.3 mg/kg/일 내지 약 2.0 mg/kg/일 또는 약 0.7 mg/kg/일 내지 약 1.4 mg/kg/일의 용량으로 대상체에게 경구 투여될 수 있다. 일 측면에서, 다사티닙의 개시된 최적 용량은 약 0.7 mg/kg/일일 수 있다. 일 측면에서, 에베롤리무스는 약 0.03 mg/kg/일 내지 약 0.15 mg/kg/일 또는 약 0.03 mg/kg/일 내지 약 0.10 mg/kg/일의 용량으로 대상체에게 경구 투여될 수 있다. 일 측면에서, 에베롤리무스의 개시된 최적 용량은 약 0.07 mg/kg/일일 수 있다. 일 측면에서, 베바시주맙은 약 2 mg/kg/일 내지 약 15 mg/kg/일의 용량으로 1 내지 3주마다 대상체에게 정맥 내 투여될 수 있거나, 또는 약 5 mg/kg/일 내지 약 12 mg/kg/일의 용량으로 1 내지 3주마다 환자에게 투여될 수 있다. 일 측면에서, 베바시주맙의 개시된 최적 용량은 약 10 mg/kg/일의 최적 용량으로 2주마다 대상체에게 정맥 내 투여될 수 있다.

[0242] 일 측면에서, 하나 이상의 개시된 방법에서 하나 이상의 적합한 정밀 암 치료법을 결정할 수 있는 개시된 분자마커는 고밀도 발현 어레이, DNA 마이크로어레이, 중합효소 연쇄 반응(PCR), 역전사효소 PCR(RT-PCR), 실시간 정량 역전사 PCR(qRT-PCR), 유전자 발현의 연속 분석(SAGE), 스팟 cDNA 어레이, 진칩, 스팟 올리고 어레이, 비드 어레이, RNA Seq, 타일링 어레이, 노던 블로팅, 혼성화 마이크로어레이, 인 시츄 혼성화, 전체 엑솜 시퀀싱, 전체 게놈 시퀀싱, 액체 생검, 차세대 시퀀싱, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 샘플로부터 측정될 수 있다.

[0243] 일 측면에서, 개시된 분자 마커는 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법에서 사용하기 위한 하나 이상의 적합한 정밀 암 치료법을 결정할 수 있으며, 이는 순환 DNA 및/또는 RNA 중 적어도 하나의 핵산 서열로부터 결정될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 분자 마커는 순환 종양 DNA 및/또는 RNA(ctDNA 및/또는 ctRNA); 순환 세포-유리 DNA 및/또는 RNA(cfDNA, cfRNA); 또는 이들의 임의의 조합으로부터 평가될 수 있다. ctDNA/ctRNA는 세포와 연관되지 않은 혈류 내의 종양 유래 단편화된 DNA를 지칭한다. cfDNA/cfRNA는 혈류에서 자유롭게 순환하지만, 반드시 종양 기원은 아닌 DNA를 지칭한다. 일 측면에서, cfDNA/ctDNA는 임의의 전체 또는 단편화된 게놈 DNA, 또

는 미토콘드리아 DNA를 포함할 수 있고, 및/또는 cfRNA/ctRNA는 mRNA, tRNA, 마이크로RNA, 소형 간섭 RNA, 긴 비코딩 RNA(lncRNA)를 포함할 수 있다. 일 측면에서, cfDNA 및/또는 ctDNA는 적어도 약 50개 염기쌍(bp), 약 100개 bp, 약 200개 bp, 약 500개 bp, 또는 약 1개 kbp의 길이를 갖는 단편화된 DNA일 수 있다. 일 측면에서, cfRNA 및/또는 ctRNA는 mRNA의 전체 길이 또는 단편(예로서, 전체 길이의 최소 70%, 전체 길이의 최소 50%, 전체 길이의 최소 30% 등)일 수 있다. 일 측면에서, 개시된 분자 마커는 본 명세서에 개시된 임의의 암 관련 유전자에 대해 지시될 수 있다.

[0244] 일 측면에서, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 하나 이상의 종양을 대상체로부터 외과적으로 절제하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 개시된 방법의 하나 이상의 개시된 단계를 반복하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0245] 예를 들어, 일 측면에서, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법의 하나 이상의 개시된 단계를 반복하는 것은 정밀 암 치료법을 대상체에게 투여하는 것을 반복하는 것, 대상체의 종양 반응을 측정하는 것을 반복하는 것, 생물학적 샘플을 대상체로부터 수득하는 것을 반복하는 것, 생물학적 샘플을 cfDNA 분석에 적용하는 것을 반복하는 것, 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 것을 반복하는 것, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0246] 일 측면에서, 개시된 분자 마커는 시간(상이한 시간 지점)에 따라 검출, 정량화, 및/또는 분석되어 대상체에 대한 개시된 정밀 암 치료법(예로서, AS 요법)의 효과를 결정하고 및/또는 대상체 또는 대상체의 종양이 정밀 암 치료법에 반응(예로서, 내성, 감수성 등 발생)하는 것을 결정할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 동일한 대상체로부터 시간 경과에 따라 여러 측정값을 수득하는 것을 포함할 수 있고 동일한 샘플은 단일 시간 지점 또는 시간 경과에 따라 정량화될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 치료 요법 치료법(예로서, 하나 이상의 항종양제를 포함하는 개시된 정밀 암 치료법)은 암 상태 및/또는 하나 이상의 분자 마커의 변화/유형에 따라 설계 및/또는 결정될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 정밀 암 치료법의 성공 가능성은 암 상태 및 하나 이상의 분자 마커의 유형/양에 따라 결정될 수 있다.

[0247] 일 측면에서, 개시된 분자 마커는 하나 이상의 종양 세포 또는 면역 세포에서 발현되는 유전자에서 유래될 수 있으며, 면역 억제성 종양 미세환경, 암 줄기의 발달, 전이의 시작, 암 상태, 또는 이들의 임의의 조합을 나타낼 수 있다. 일 측면에서, 개시된 분자 마커는 펩타이드의 기능을 억제하기 위해 길항제 또는 임의의 다른 유형의 결합 분자에 의해 표적화될 수 있는 분자 마커가 유래된 유전자에 의해 인코딩된 단백질 또는 펩타이드일 수 있다.

[0248] 따라서, 일 측면에서, 면역 억제 종양 미세환경과 관련된 개시된 유전자에서 유래된 개시된 분자 마커의 증가된 발현(예로서, 미리 결정된 임계값 이상)은 면역 억제 종양 미세환경의 존재를 암시할 수 있고, 또한 면역 억제 종양 미세환경과 관련된 유전자에 의해 인코딩된 펩타이드에 대한 길항제가 면역 억제 종양 미세환경을 억제하고 그러한 미세환경에서 종양 세포에 대한 면역 세포 활동을 더욱 촉진함으로써 암의 진행을 억제하는 데 성공할 가능성이 높을 수 있음을 암시할 수 있다. 일 측면에서, 분자 마커가 식별되면, 표적 유전자 또는 단백질 생성물에 대한 임의의 적합한 길항제를 사용할 수 있다. 예를 들어, 일 측면에서, 특정 키나제는 키나제 억제제에 의해 표적화될 수 있거나, 또는 특정 신호 수용체는 합성 리간드에 의해 표적화될 수 있거나, 또는 특정 체크포인트 수용체는 합성 길항제 또는 항체 등에 의해 표적화될 수 있다. 일 측면에서, 본 명세서에서 표적 분자에 대한 개시된 길항제는 AS 요법 전, 후, 또는 병용하여 투여될 수 있다.

[0249] 일 측면에서, 대상체는 인간 환자일 수 있다. 일 측면에서 대상체는 모든 연령대(예로서, 노인, 성인, 청년, 십대, 사춘기, 청소년, 어린이, 유아, 아기, 또는 영아)일 수 있고, 남성 또는 여성일 수 있으며, 모든 국적일 수 있고, 모든 민족일 수 있고, 및/또는 모든 인종일 수 있다. 일 측면에서, 대상체는 말기 암을 가질 수 있다.

[0250] 일 측면에서, 개시된 대상체는 개시된 정밀 암 치료법을 투여하기 전에 치료를 받지 않았다. 일 측면에서, 개시된 대상체는 개시된 정밀 암 치료법을 투여하기 전에 치료를 받았다. 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법의 일 측면에서, 개시된 정밀 암 치료법을 투여하기 전에, 대상체는 수술 치료, 항체 치료, 화학요법 치료, 방사선 치료, 면역요법 치료, 또는 이들의 임의의 조합을 받았다. 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법의 일 측면에서, 이를 필요로 하는 대상체는 암을 갖는 것으로 진단되었거나, 이를 필요로 하는 대상체는 암을 갖는 것으로 의심된다.

[0251] 일 측면에서, 개시된 암은 내성 암 또는 내성 질환일 수 있다. 일 측면에서, "내성"은 치료에 반응하지 않고 및/또는 치료에 내성을 갖게 되는 암 및/또는 종양을 지칭한다. 일 측면에서, 대상체는 재발된 질환을 가질 수 있다. 일 측면에서, "재발된" 또는 "재발"은 치료로 개선 기간(예로서, 부분 또는 완전 반응) 후에 재발하거나 진

행되는 종양을 지칭한다. 일 측면에서, 개시된 암은 고형 종양을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 암은 전이성 암을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 암은 말기 암을 포함할 수 있다.

[0252] 일 측면에서, 개시된 암은 선암종(충수 및 자궁경부 포함), 아테노이드 낭포성 암종, 성인 T-세포 백혈병, 이형성 성상세포종, 이형성 상피세포종, 이형성 과소교종, 성상세포종, 기저세포암, B-세포암, 양성 및 악성 림프종, 담관암 - 담관암종, 장암, 뇌암(이형성 성상세포종, 이형성 상피세포종, 이형성 과소교종, 뇌간 이형성 성상세포종, 뇌간 글리오마, 확산성 성상세포종, DIPG h3k27 돌연변이, 신경절교종, 다형성 신경교종, 수모세포종, 털모양 성상세포종, 뇌간 글리오마를 포함함), 유방암, 유방 암종, 버킷 림프종, 방광암 및 암종, 원발성 불명 암종, 암육종, 자궁경부암, 담관암종, 만성 비정형 골수성 백혈병, 만성 비정형 골수성 백혈병, 결장암, 결장직장암, 확산성 성상세포종, 확산성 내재성 다리교종(DIPG), 자궁내막암, 자궁내막 암종, 상피세포종, 식도암 및 암종, 식도, 유잉 육종, 신경절교종, 신경절신경종, 위장관 기질 종양(gist), 신경교종, 글리오마, 두경부암 및 암종, 혈관육종, 간세포암, 신세포암, 호지킨병, 카포시 육종, 신장암 및 암종, 대형 B-세포 림프종, 연수막 암종증, 백혈병, 지방육종, 간암, 폐암(비소세포 및 소세포 암), 수모세포종, 흑색종, 수막 육종, 수막종, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 골수증식성 질환, 근육육종, 신경모세포종, 신경내분비 암종, 신경섬유종, 비호지킨 림프종, 과소교종, 골육종, 난소암 및 암종, 췌장암 및 암종, 말초신경상피종, 말초 T-세포 림프종, 필라델피아 염색체 양성 전체 및 양성 CML, 털모양 성상세포종, 송과선 세포 종양, 다형성 육종, 전-b 림프종, 원시 신경외배엽 종양(PNET), 전립선암 및 암종, 내성성 빈혈, 침샘암, 육종, 슈반종, 피부암 및 암종, 편평세포암, 위암 및 암종, 활막 육종, 고환암, 갑상선암 및 암종, T-계통 급성 림프모구 백혈병(T-ALL), T-계통 림프모구 림프종(T-LL), 요로상피암 및 요로상피 고등급 암종, 자궁, 자궁경부, 외음부, 및/또는 자궁내막암종, 윌름스 종양 또는 기형암, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0253] 일 측면에서, 개시된 암은 유방암, 결장직장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 뇌암, 아테노이드 낭포성 암종, 이형성 성상세포종, 이형성 상피세포종, 이형성 과소교종, 뇌간 글리오마, 확산성 성상세포종, 확산성 내재성 다리교종(DIPG), 신경절교종, 수모세포종, 털모양 성상세포종, 담관암종, 만성 비정형 골수성 백혈병, 자궁내막 암종, 식도암, 유잉 육종, 위장관 기질 종양(GIST), 연수막 암종증, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 신경내분비 암종, 비호지킨 림프종, 다형성 육종, 원시 신경외배엽성 종양(PNET), 내성성 빈혈, 침샘암, 피부암, 위암, 갑상선암, 요로상피암, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0254] 일 측면에서, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 대상체의 유해효과(예로서, 간 손상, 혈액 독성, 신경 독성, 피부 독성, 위장 독성, 또는 이들의 조합)을 모니터링하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 유해효과가 없는 경우, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 대상체에게 개시된 정밀 암 치료법을 지속적으로 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 유해효과가 있는 경우, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 개시된 방법의 하나 이상의 개시된 단계를 수정하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 하나 이상의 유해효과를 치료하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0255] 일 측면에서, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 개시된 투여 단계를 수정하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 투여 단계를 수정하는 것은 대상체에게 투여된 하나 이상의 항종양제 또는 하나 이상의 항종양제를 포함하는 조성물의 양을 변경하는 것, 하나 이상의 항종양제 또는 하나 이상의 항종양제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 빈도를 변경하는 것, 하나 이상의 항종양제 또는 하나 이상의 항종양제를 포함하는 조성물의 투여 기간을 변경하는 것, 대상체에게 투여된 하나 이상의 항종양제 또는 하나 이상의 항종양제를 포함하는 조성물의 투여 경로를 변경하는 것, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0256] 일 측면에서, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 대상체로부터 조직 생검을 획득하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 조직 생검은 차세대 시퀀싱에 적용될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 대상체를 하나 이상의 침습적 또는 비침습적 진단 평가에 적용하는 것을 포함할 수 있다. 진단 평가는 본 기술분야에서 알려져 있다. 일 측면에서, 개시된 비침습적 진단 평가는 X-선, 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔, 자기공명영상(MRI) 스캔, 초음파, 양전자 방출 단층촬영(PET) 스캔, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 침습적 진단 평가는 조직 생검 또는 탐색적 수술을 포함할 수 있다.

[0257] 일 측면에서, 개시된 대상체는 대상체의 기대 수명을 개선할 수 있다. 일 측면에서, 대상체의 기대 수명을 대조군의 기대 수명과 비교한다. 일 측면에서, 대조군은 정밀 암 치료법을 받지 않은 대상체이다. 일 측면에서, 대조군은 정밀 암 치료법을 받지 않은 풀링된 수의 대상체이다. 일 측면에서, 대조군은 대상체와 동일한 유형의 암 및 동일한 단계의 암을 갖는 한 명 이상의 대상체이다. 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법의 일 측면에서, 대상체의 암이 치료된다.

- [0258] 일 측면에서, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치료되지 않은 대상체의 암 기대 수명과 비교하여 기대 수명을 개선할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 경우, "기대 수명"은 대상체의 50%가 살아있고 50%가 사망한 시간으로서 정의된다. 일 측면에서, 환자의 기대 수명은 개시된 방법으로 치료한 후 무기한일 수 있다. 일 측면에서, 환자의 기대 수명은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치료되지 않은 대상체와 비교하여 적어도 약 5% 이상 내지 적어도 약 100%, 적어도 약 10% 이상 내지 적어도 약 95% 이상, 적어도 약 20% 이상 내지 적어도 약 80% 이상, 적어도 약 40% 이상 내지 적어도 약 60% 이상 증가될 수 있다.
- [0259] 일 측면에서, 기대 수명은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치료되지 않은 대상체와 비교하는 경우 적어도 약 5% 이상, 적어도 약 10% 이상, 적어도 약 15% 이상, 적어도 약 20% 이상, 적어도 약 25% 이상, 적어도 약 30% 이상, 적어도 약 35% 이상, 적어도 약 40% 이상, 적어도 약 45% 이상, 적어도 약 50% 이상, 적어도 약 55% 이상, 적어도 약 60% 이상, 적어도 약 65% 이상, 적어도 약 70% 이상, 적어도 약 75% 이상, 적어도 약 80% 이상, 적어도 약 85% 이상, 적어도 약 90% 이상, 적어도 약 95% 이상, 적어도 약 100% 증가될 수 있다. 일 측면에서, 기대 수명은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치료되지 않은 환자와 비교하는 경우 적어도 약 5% 이상 내지 적어도 약 10% 이상, 적어도 약 10% 이상 내지 적어도 약 15% 이상, 적어도 약 15% 이상 내지 적어도 약 20% 이상, 적어도 약 20% 이상 내지 적어도 약 25% 이상, 적어도 약 25% 이상 내지 적어도 약 30% 이상, 적어도 약 30% 이상 내지 적어도 약 35% 이상, 적어도 약 35% 이상 내지 적어도 약 40% 이상, 적어도 약 40% 이상 내지 적어도 약 45% 이상, 적어도 약 45% 이상 내지 적어도 약 50% 이상, 적어도 약 50% 이상 내지 적어도 약 55% 이상, 적어도 약 55% 이상 내지 적어도 약 60% 이상, 적어도 약 60% 이상 내지 적어도 약 65% 이상, 적어도 약 65% 이상 내지 적어도 약 70% 이상, 적어도 약 70% 이상 내지 적어도 약 75% 이상, 적어도 약 75% 이상 내지 적어도 약 80% 이상, 적어도 약 80% 이상 내지 적어도 약 85% 이상, 적어도 약 85% 이상 내지 적어도 약 90% 이상, 적어도 약 90% 이상 내지 적어도 약 95% 이상, 적어도 약 95% 이상 내지 적어도 약 100% 증가될 수 있다.
- [0260] 일 측면에서, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 대상체를 전이로부터 보호하는 것을 포함할 수 있다. 일 측면에서, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 전이가 발생할 위험을 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법의 일 측면에서, 암 치료는 대상체의 생존 가능성을 증가시키는 것, 전이 전 시간을 늘리는 것, 외과적 개입의 가능성을 감소시키는 것, 하나 이상의 추가 치료제 또는 요법을 투여할 필요성을 감소시키는 것, 대상체에서 하나 이상의 종양의 크기를 감소시키는 것, 대상체에서 하나 이상의 종양을 제거하는 것, 하나 이상의 계통 이상의 유병률을 감소시키거나 제거하는 것, 대상체에서 하나 이상의 장기 시스템의 정상적인 대사를 회복하는 것, 세포 항상성 및/또는 세포 기능, 및/또는 대사 조절장애의 하나 이상의 측면을 회복하는 것; 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.
- [0261] 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법의 일 측면에서, 세포 항상성 및/또는 세포 기능의 하나 이상의 측면을 회복하는 것은 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: (i) 하나 이상의 세포 유형(예컨대, 예를 들어, 간 세포 및 근육 세포)에서 세포 기아를 교정하는 것; (ii) 자가포식 경로의 측면을 정상화하는 것(예컨대, 예를 들어, 자가포식을 교정, 예방, 감소, 및/또는 개선함); (iii) 미토콘드리아 기능 및/또는 구조적 무결성을 개선, 향상, 회복, 및/또는 보존하는 것; (iv) 소기관 기능 및/또는 구조적 무결성을 개선, 향상, 회복, 및/또는 보존하는 것; (v) 저혈당증, 케톤증, 및/또는 기타 간 이상을 예방, 지연, 및/또는 제거하는 것; (vi) 간 효소 조절 장애를 교정하는 것; (vii) 종양 전이의 진행 속도를 역전, 억제, 예방, 안정화, 및/또는 지연시키는 것; (viii) 종양 성장 및/또는 암 확산의 진행 속도를 역전, 억제, 예방, 안정화, 및/또는 지연시키는 것, 또는 (ix) 이들의 임의의 조합. 일 측면에서, 세포 항상성의 하나 이상의 측면을 회복하는 것은 예를 들어 암에 의해 영향을 받은 장기 또는 시스템에서 세포 구조 및/또는 기능적 무결성의 하나 이상의 측면을 개선, 향상, 회복, 및/또는 보존하는 것을 포함할 수 있다.
- [0262] 예를 들어, 일 측면에서, 종양 성장은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치료되지 않은 대상체와 비교하는 경우 적어도 약 5% 이상 내지 적어도 약 100%, 적어도 약 10% 이상 내지 적어도 약 95% 이상, 적어도 약 20% 이상 내지 적어도 약 80% 이상, 적어도 약 40% 이상 내지 적어도 약 60% 이상 손상될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법을 사용하여 치료된 대상체의 하나 이상의 종양은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치료되지 않은 대상체와 비교하는 경우 적어도 5% 적게(또는 전술한 바와 같이 그 이상) 성장할 수 있다.
- [0263] 일 측면에서, 종양 성장은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치료되지 않은 대상체와 비교하여 적어도 약 5% 이상, 적어도 약 10% 이상, 적어도 약 15% 이상, 적어도 약 20%

이상, 적어도 약 25% 이상, 적어도 약 30% 이상, 적어도 약 35% 이상, 적어도 약 40% 이상, 적어도 약 45% 이상, 적어도 약 50% 이상, 적어도 약 55% 이상, 적어도 약 60% 이상, 적어도 약 65% 이상, 적어도 약 70% 이상, 적어도 약 75% 이상, 적어도 약 80% 이상, 적어도 약 85% 이상, 적어도 약 90% 이상, 적어도 약 95% 이상, 적어도 약 100% 손상될 수 있다.

[0264] 일 측면에서, 종양 성장은 동일하거나 거의 동일한 질환 상태 및 동일하거나 거의 동일한 예측 결과를 갖는 치료되지 않은 대상체와 비교하여 적어도 약 5% 이상 내지 적어도 약 10% 이상, 적어도 약 10% 이상 내지 적어도 약 15% 이상, 적어도 약 15% 이상 내지 적어도 약 20% 이상, 적어도 약 20% 이상 내지 적어도 약 25% 이상, 적어도 약 25% 이상 내지 적어도 약 30% 이상, 적어도 약 30% 이상 내지 적어도 약 35% 이상, 적어도 약 35% 이상 내지 적어도 약 40% 이상, 적어도 약 40% 이상 내지 적어도 약 45% 이상, 적어도 약 45% 이상 내지 적어도 약 50% 이상, 적어도 약 50% 이상 내지 적어도 약 55% 이상, 적어도 약 55% 이상 내지 적어도 약 60% 이상, 적어도 약 60% 이상 내지 적어도 약 65% 이상, 적어도 약 65% 이상 내지 적어도 약 70% 이상, 적어도 약 70% 이상 내지 적어도 약 75% 이상, 적어도 약 75% 이상 내지 적어도 약 80% 이상, 적어도 약 80% 이상 내지 적어도 약 85% 이상, 적어도 약 85% 이상 내지 적어도 약 90% 이상, 적어도 약 90% 이상 내지 적어도 약 95% 이상, 적어도 약 95% 이상 내지 적어도 약 100% 손상될 수 있다.

[0265] 일 측면에서, 본 명세서에 개시된 방법(예로서, AS 요법)에 따른 종양 치료법은 종양의 초기 크기에 비해 종양의 수축을 초래할 수 있다. 일 측면에서, 종양 수축은 종양의 초기 크기와 비교하여 적어도 약 5% 이상 내지 적어도 약 10% 이상, 적어도 약 10% 이상 내지 적어도 약 15% 이상, 적어도 약 15% 이상 내지 적어도 약 20% 이상, 적어도 약 20% 이상 내지 적어도 약 25% 이상, 적어도 약 25% 이상 내지 적어도 약 30% 이상, 적어도 약 30% 이상 내지 적어도 약 35% 이상, 적어도 약 35% 이상 내지 적어도 약 40% 이상, 적어도 약 40% 이상 내지 적어도 약 45% 이상, 적어도 약 45% 이상 내지 적어도 약 50% 이상, 적어도 약 50% 이상 내지 적어도 약 55% 이상, 적어도 약 55% 이상 내지 적어도 약 60% 이상, 적어도 약 60% 이상 내지 적어도 약 65% 이상, 적어도 약 65% 이상 내지 적어도 약 70% 이상, 적어도 약 70% 이상 내지 적어도 약 75% 이상, 적어도 약 75% 이상 내지 적어도 약 80% 이상, 적어도 약 80% 이상 내지 적어도 약 85% 이상, 적어도 약 85% 이상 내지 적어도 약 90% 이상, 적어도 약 90% 이상 내지 적어도 약 95% 이상, 적어도 약 95% 이상 내지 적어도 약 100%(치료 후 종양이 완전히 없어졌음을 의미함)이다.

[0266] 일 측면에서, 개시된 대상체는 하나 이상의 암성 고형 종양, 전이성 림프절, 또는 이들의 임의의 조합을 나타낼 수 있다. 임의의 측면에서, 본 명세서의 대상체는 약 0.2cm³ 미만 내지 적어도 약 20cm³ 이상, 적어도 약 2cm³ 내지 적어도 약 18cm³ 이상, 적어도 약 3cm³ 내지 적어도 약 15cm³ 이상, 적어도 약 4cm³ 내지 적어도 약 12cm³ 이상, 적어도 약 5cm³ 내지 적어도 약 10cm³ 이상, 또는 적어도 약 6cm³ 내지 적어도 약 8cm³ 이상일 수 있는 암성 종양 세포 공급원을 가질 수 있다.

[0267] 일 측면에서, 개시된 전이의 예방 및/또는 감소 방법은 예를 들어 개시된 ANP 요법을 투여하는 것과 같은 범종양 접근 방식을 포함할 수 있다.

[0268] F. 키트

[0269] 본 명세서에는 하나 이상의 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 키트가 개시된다. 일 측면에서, 키트는 하나 이상의 항종양제, 하나 이상의 추가 및/또는 치료제, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 개시된 약학 제형물을 포함할 수 있다. "제제" 및 "치료제"는 본 기술분야에서 알려져 있으며 상기에 설명되어 있다.

[0270] 일 측면에서, 하나 이상의 제제는 대상체의 하나 이상의 중복이환을 치료, 예방, 억제, 및/또는 개선할 수 있다. 일 측면에서, 하나 이상의 활성 작용제는 암 또는 암세포 또는 암성 세포와 관련된 세포 및/또는 대사 합병증을 치료, 억제, 예방 및/또는 개선할 수 있다.

[0271] 일 측면에서, 개시된 키트는 키트를 구성하는 적어도 2개의 구성요소를 포함할 수 있다. 구성요소는 함께 주어진 목적(예컨대, 예를 들어, 암과 같은 질환 또는 장애로 진단받거나 이를 갖는 것으로 의심되는 대상체를 치료하는 것)을 위한 기능적 단위를 구성한다. 개별 구성원 구성요소는 물리적으로 함께 또는 별도로 패키징될 수 있다. 예를 들어, 키트 사용에 대한 지침을 포함하는 키트는 다른 개별 구성원 구성요소와 함께 지침을 물리적으로 포함할 수도 있고 포함하지 않을 수도 있다. 대신, 지침은 종이 형태 또는 컴퓨터 판독가능 메모리 장치에서 제공되거나 인터넷 웹사이트에서 다운로드될 수 있는 전자 형태의 별도의 구성원 구성요소로서, 또는 기록된 프레젠테이션으로서 제공될 수 있다. 일 측면에서, 개시된 방법에서 사용하기 위한 키트는 하나 이상의 개시된

항종양제, 개시된 약학 제형물, 하나 이상의 치료 및/또는 추가 제제, 또는 이들의 임의의 조합을 보유하는 하나 이상의 용기, 및 사용 지침이 있는 라벨 또는 패키지 인서트를 포함할 수 있다. 일 측면에서, 적합한 용기는 예를 들어 병, 바이알, 주사기, 블리스터 팩 등을 포함한다. 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로 형성될 수 있다. 용기는 하나 이상의 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 또는 이들의 임의의 조합을 보유할 수 있으며, 멸균 접근 포트를 가질 수 있다(예를 들어, 용기는 정맥 내 주사 용액 백 또는 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개가 있는 바이알일 수 있음). 라벨 또는 패키지 인서트는 하나 이상의 개시된 항종양제, 개시된 약학 제형물, 또는 이들의 임의의 조합이 암 또는 전이성 암과 같은 질환 또는 장애 또는 합병증 및/또는 질환 또는 장애와 관련된 증상을 치료, 예방, 억제, 및/또는 개선하는 데 사용될 수 있음을 나타낼 수 있다. 키트는 예를 들어 다른 완충액, 희석제, 필터, 바늘, 및 주사기와 같이 투여에 필요한 추가 구성요소를 포함할 수 있다.

[0272] 일 측면에서, 개시된 키트는 암을 치료 및/또는 예방하고, 생존기간을 연장하고, 전이를 예방 및/또는 감소시키거나, 또는 이들의 임의의 조합을 달성하는 데 사용될 수 있다.

[0273] VI. 실시예

[0274] 실시예 1

[0275] 34가지 유형의 말기 암으로 진단받은 환자는 중앙 및 기타 암 징후를 감소 및/또는 없애고 암 유발 유전자의 발현을 감소 및/또는 없애기 위해 항종양제 AS2-1(AS) 요법으로 치료받았다. 간단히 말해서, 본 명세서에서 치료를 위한 입원 환자는 여러 전이가 있는 다양한 유형의 말기, IV기 암으로 진단받았고 표준 치료 요법에 실패하였으며, 치료를 받지 않았으나 많이 진행된 질환 및 6개월 미만의 기대 수명 때문에 표준 치료의 후보가 아닌 소수의 환자는 제외하였다. 이러한 환자의 추정 생존기간은 1개월 미만 내지 6개월 미만이었다. 환자는 치료 시작 후 4주 이내에 진행성 전이 암의 방사선학적 증거를 받았고, 일반적으로 입원 시에 주문되는 가던트 360 혈액 검사 및/또는 파운데이션 원 및/또는 템퍼스 혈액 또는 조직 검사 및/또는 SEMA4 조직 검사를 포함한 유전체 분석을 받았다. 이들은 버진스키 클리닉(BC)과 관련이 없는 의료 기관에서 진단의 조직학적 확인을 받았다.

[0276] AS 및 A10(ANP) 및 표적, 면역학적, 호르몬 및/또는 화학요법제가 환자에게 투여된 항암 치료제였다. 일부 경우에, 항암제와 함께 완화 방사선 요법(RT) 및/또는 수술을 사용하였다. ANP는 4시간마다 외래 주입 펌프 및 쇄골 하 카테터를 통해 투여하였다. AS의 용량은 4일 후 0.1 g/kg/일에서 최대 0.4 g/kg/일로 점진적으로 증가되었고 유속은 50 ml/hr에서 250 ml/hr로 증가되었다. A10의 용량은 최대 12 g/kg/일로 증가되었다. 대부분의 환자는 최적의 내약성 AS 투여량인 0.2 내지 0.4 g/kg/일 및 A10 5 g/kg/일 및 유속 200 내지 250 ml/hr로 계속 치료를 받았다.

[0277] 환자의 복지에 필요하다고 여겨지고 치료에 방해가 되지 않는 약물은 치료 의사의 재량에 따라 처방되었다. 환자는 완전한 지지 치료 및 식이 지침을 받았다. 치료는 환자의 지역 의사와 협력하여 외래 환자로 제공되었다.

[0278] 기준선에서, 병력 청취, 신체 검사, 필요한 실험실 검사, 유전체 및 방사선 평가를 시행하였다. 방사선적으로 유의한 병변의 가장 큰 두 개의 수직 직경을 측정했는데, 여기에는 뇌 및 척수의 MRI 조영제 증강 병변이 포함되었다. 일반적으로 4 내지 8주 간격으로 실시하는 후속 스캔은 반응을 확인하는 데 사용되었다.

[0279] 완전 반응(CR)은 모든 증강 병변 및 안정적이거나 개선된 비증강 병변이 사라지고, CT에 의해 표적 조직 외부의 병변이 사라지거나, 또는 PET에 의해 대사적으로 활성인 병변이 사라져야 하였다. 부분 반응(PR)은 병변의 가장 큰 두 개의 수직 직경의 곱의 합계가 50% 이상 감소해야 했고, 진행성 질환(PD)은 25% 이상 증가해야 하였다. 안정적 질환(SD)은 PR 및 PD 사이의 상태였고, 경미한 반응(MR)은 25% 이상 감소였다. 일부 병변에는 CR 또는 PR이 있고 다른 병변에는 PD가 있는 경우 혼합 반응으로 결정하였다.

[0280] 임상 시험에서, CR 및 PR은 최소 4주 동안, SD는 7주 동안 유지되어야 한다. 개인 진료에서 일부 환자는 방사선 노출 또는 추가 비용 때문에 후속 방사선 평가를 받는 데 동의하지 않았다. 이러한 반응은 CR* 또는 PR*로 표시되었다. 여러 장기에 전이가 있는 일부 환자는 간과 같은 하나의 장기에서는 CR 또는 PR을 달성했지만, 다른 부위에서는 달성하지 못하였다. 따라서, 이들은 예를 들어 CR(HEP) 및 SD(OSS)로 표시되었는데, 이는 간에서는 CR이고 뼈에서는 SD임을 의미한다.

[0281] 분자적 반응은 반복된 가던트 360 검사에 의해 결정하였다. 간단히 말해서, 가던트 360 검사는 일반적으로 암 치료의 표적 작용제에 대한 임상적 반응을 위해 및 암 진단에서 조직 생검의 대안으로서 혈액(예로서, 혈장) 샘플에서 세포-유리 순환 종양 DNA(ctDNA) 패널 검사를 포함한다. 여기서, 혈액 샘플은 환자로부터 수집되어 패널 검사를 위해 가던트에 제공되었으며, 여기서 "패널"은 동일한 렌더링 제공자(즉, 가던트)가 동일한 날에 동일한

구성원에게 시험한 5개 이상의 ctDNA 유전자 또는 유전자 돌연변이 변이체로서 정의되었다.

[0282] 환자의 병력 및 유전체 데이터를 포함한 평가에 따라 치료 계획을 수립하였다. 모든 환자를 AS로 치료하여 158 개의 비정상 유전자와 AS에 의해 영향을 받지 않는 유전자에 작용하는 추가 표적 약물을 포함하였다. AS 및 A10의 영향을 받는 유전자는 표 1에 나타나 있다. 일부 경우에, 반응을 가속화하기 위해 처음에 경미한 형태의 화학요법을 사용하였고, 일부 환자에게, A10을 추가하였다.

[0283] 표 1 - 실시예 1의 AS 및 A10에 의해 영향을 받은 유전자.

<i>ACO2</i>	<i>CCNE2</i>	<i>CHK-1</i>	<i>IL1A</i>	<i>ORC1</i>	<i>RAS</i>	<i>TBC1D8</i>
<i>AKT</i>	<i>CDC2</i>	<i>CLDND1</i>	<i>IL1B</i>	<i>ORC1L</i>	<i>RBL1</i>	<i>TFDP1</i>
<i>ASK</i>	<i>CDC42</i>	<i>CSF1</i>	<i>IL6</i>	<i>ORC6L</i>	<i>SDHC</i>	<i>TP53</i>
<i>ASPM</i>	<i>CDC6</i>	<i>CSF3</i>	<i>IL8</i>	<i>ORCL</i>	<i>SKP2</i>	<i>TRIB3</i>
<i>ATF3</i>	<i>CDC7</i>	<i>CXCL2</i>	<i>IL15</i>	<i>PCNA</i>	<i>SMC1A</i>	<i>UNC5B</i>
<i>BAD</i>	<i>CDC20</i>	<i>DLD</i>	<i>JUN</i>	<i>PDHA1</i>	<i>SMC1L1</i>	<i>WEE1</i>
<i>BAX</i>	<i>CDC25A</i>	<i>DLST</i>	<i>MAD2L1</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>STAT5</i>	<i>OGDH</i>
<i>BCL2</i>	<i>CDC25B</i>	<i>DUSP1</i>	<i>MAPK</i>	<i>PKMYT1</i>	<i>SUCLG1</i>	<i>IL1</i>
<i>BDNF</i>	<i>CDC25C</i>	<i>DUSP6</i>	<i>MCM2</i>	<i>PLK1</i>	<i>SUCLG2</i>	<i>CFS1</i>
<i>BLM</i>	<i>CDC48</i>	<i>E2F1</i>	<i>MCM3</i>	<i>MCM4</i>	<i>ERK</i>	<i>GADD45A</i>
<i>BRAF</i>	<i>CDK2</i>	<i>BUB1</i>	<i>CDK3</i>	<i>MCM5</i>	<i>FH</i>	<i>MDH1</i>
<i>HIF1A</i>	<i>PTTG3</i>	<i>PTPRR</i>	<i>PPM1A</i>	<i>CDKN2B</i>	<i>MEF26</i>	<i>HDAC1</i>
<i>IDH2</i>	<i>NGF</i>	<i>PTTG1</i>	<i>PTEN</i>	<i>CDKN2C</i>	<i>NF1</i>	<i>HDAC5</i>
<i>IDH3A</i>	<i>CCNE1</i>	<i>PTTG2</i>	<i>PTPN11</i>	<i>NFKB</i>	<i>CDKN1B</i>	<i>MCM7</i>
<i>CCL2</i>	<i>CDK6</i>	<i>CASP5</i>	<i>CDK4</i>	<i>MCM6</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>IDH3B</i>
<i>CCNA2</i>	<i>CDKN1A</i>	<i>CCNB1</i>	<i>CCND2</i>	<i>CCND3</i>	<i>CCNB2</i>	

[0284] 치료의 목표는 CR을 달성하고 환자의 혈액에서 비정상 유전자를 완전히 없애는 것이었다. 이 시점에서, 환자는 최대 8개월 동안 유지 치료를 계속하고 방사선 평가를 통해 CR을, 바람직하게는 8주마다, 모니터링하고 혈액 유전체 검사는 3개월마다 실시하도록 조언을 받았다. 이 대표적인 예에서, 권장되는 방사선 및 유전체 후속 평가를 받은 평가가능한 환자만 포함하였다.

[0285] 본 명세서에서 이 연구의 결과는 세 부분으로 설명된다: 1부에서는 일반적인 암에 대한 결과를 설명한다; 2부에서는 흔하지 않은 암에 대한 결과를 설명한다; 그리고 3부에서는 평가가능한 모든 환자의 결과를 요약한다.

[0286] 본 명세서에서 이 연구의 결과는 세 부분으로 설명된다: 1부에서는 일반적인 암에 대한 결과를 설명한다; 2부에서는 흔하지 않은 암에 대한 결과를 설명한다; 그리고 3부에서는 평가가능한 모든 환자의 결과를 요약한다.

[0287] 본 명세서에서 다음 약어가 사용되었다: am(증폭); AS(항종양제 AS2-1); BC(버진스키 클리닉, 본 명세서에 보고된 연구 장소); BRA(뇌 전이); CH(화학요법); CR(완전 반응); CR*(후속 스캔에서 완전 반응이 확인되지 않음); DAMA(의학적 권고에 반하여 중단); Dd(환자가 치료 중 악성 종양으로 사망함); De(환자가 치료 중 악성종양이 아닌 다른 원인으로 사망함); Dx(환자가 치료 중 사망함, 원인은 기록되지 않음); DEPB(다사티닙, 에베롤리무스, 파조파닙, 베바시주맵); DESB(다사티닙, 에베롤리무스, 소라페닙, 베바시주맵); ER⁺(에스트로겐 양성); GBM(신경교종, 다형성 신경교종); H(호르몬 치료); HER-2⁻ (HER-2⁻ 음성); HER-2⁺ (HER-2 양성); IM(개선); LMN(연수막 전이); LYM(림프절 전이); MR(경미한 반응); ND(미검출); OR(객관적 반응); OS(치료 시작 이후의 총 생존율); OSS(뼈 전이); PE(신체 검사); PR(부분 반응); PR⁺(프로게스테론 양성); PUL(폐 전이); RT(방사선 요법); SKI(피부 전이); SU(수술, 앞의 숫자는 수술 횟수); TN BC(삼중 음성 유방암); TT(표적 요법, 괄호 안은 TT의 표적).

[0288] 1부 - 일반적인 암

[0289] 유방암. 전술한 바와 같이 이 리뷰에 포함될 자격이 있는 진행성 말기 유방암으로 진단받은 환자는 19명이었다. 모든 환자는 여성이었고; 그 중 11명은 51-65세, 8명은 38-48세였다. 환자는 세 그룹으로 나뉘었다. HER-2 음성 그룹에 이 중 11명, 삼중 음성 그룹에 2명, HER-2 양성 그룹에 6명이 있었고, 1건은 일부 암세포가 HER-2 음성이고 일부는 HER-2 양성인 이질 세포 집단이었다. 4 내지 16년의 오랜 병력을 갖는 환자가 10명 있었고, 1 내지 3년의 병력을 갖는 환자가 9명 있었다. 이들은 모두 수술, 방사선 치료, 화학요법, 호르몬 및/또는 표적 치료를

포함한 여러 치료 요법에 모두 실패했지만, 사망에 가까워서 치료를 받지 않은 환자 한 명은 표준 치료 요법의 후보가 아니었다. 환자는 뇌, 뇌척수막, 뼈, 간, 폐, 림프절, 흉막, 복막, 난소, 피부, 갑상선, 및 반대편 유방의 침범을 포함한 넓게 퍼진 전이성 질환을 앓고 있었다. 11명의 환자의 추정 생존기간은 1 내지 3개월이었고, 8명의 환자는 6개월 미만이었다.

[0290] 5명의 환자가 수술, 방사선 요법, 화학요법, 및 호르몬 요법으로 사전 치료를 받았고, 5명의 환자가 수술, 방사선, 및 화학요법을 받았고, 3명은 수술, 방사선 및 호르몬 요법을 받았고, 1명은 방사선, 화학요법, 호르몬 요법 및 표적 요법을 받았다. 8명의 환자가 표적 요법을 받았고, 1명은 수술 및 표적 요법을 받았다. 3명의 환자가 여러 번 수술을 받았고, 다른 2명은 여러 유형의 방사선 요법을 받았다. 5명의 환자가 여러 화학요법을 받았고, 3명의 환자가 여러 표적치료 요법을 받았다. 자세한 내용은 표 2에 나타나 있다.

[0291] 표 2 - 유방암 환자 인구통계.

특징	N = 19
연령 (년)	N
범위 51-65	11
범위 38-48	8
HER-2 상태	
HER-2 ⁺	6
HER-2 ⁻	10
삼중 음성	2
이질적	1
질환 기간 (년)	
4-16	10
1-3	9
전이 부위	
뇌	7
뇌척수막	2
뼈	15
간	7
폐	8
림프절	10
흉막	3
복막	2
난소	1
피부	5
반대 유방	1
갑상선	1

[0292]

추정 생존기간 (월)	
1-3	11
6 미만	8
사전 치료	
SU, RT, CH, H, TT	1
SU, RT, CH, H	5
SU, RT, CH	5
SU, RT, H	1
RT, CH, H	1
SU, H, TT	2
SU	1
SU 섹전술	1
SU, TT	1
T1	8
SU (수술); RT (방사선 요법); CH (화학요법); H (호르몬 치료); TT (표적 요법); HER-2 ⁻ (HER-2 음성); HER-2 ⁺ (HER-2 양성)	

[0293]

[0294] 환자는 위에 설명한 대로 치료를 받았다. 치료의 세부사항 및 결과는 표 3, 4, 5, 및 6에 나타나 있다. HER-2 음성 그룹의 5명의 환자가 CR을 얻었다. 이 그룹의 나머지 5명의 환자는 PR을 달성했고 1명의 환자는 MR을 달성

하였다. 뇌 방사선 요법이 2명의 환자의 반응에 기여했을 가능성이 있었다(표 3). 4명의 환자에서, 기준선에서 식별된 혈액의 계층 이상이 치료 후에 더 이상 발견되지 않았다. 뇌 및 연수막이 침범된 1건을 포함한 삼중 음성 그룹의 2명의 환자가 CR을 얻었다. 1명의 환자에서, 혈액의 여러 돌연변이 유전자가 반복된 가던트360 검사에서 더 이상 보이지 않았다(표 4). HER-2⁺ 그룹의 5명의 환자가 CR을 달성했지만 그 중 4명은 방사선허적으로 하나의 장기에서 CR이 확인되었고 다른 장기에서는 다른 반응이 있었다. 1명의 환자는 PR을 달성하였다. 3명의 환자는 HER-2 억제제를 사용한 사전 표적 요법에는 반응하지 않았지만 AS와 조합된 이러한 표적 요법에는 반응하였다(표 5). 치료 후에는 기준선 가던트 360 검사에서 나타난 혈액의 모든 계층 이상은 더 이상 존재하지 않았지만, 유전자 CCNE1만 예외적으로 85% 감소하였다(표 5).

표 3 - 다른 약물과 병용하여 항종양제 AS-1로 치료한 평가가능한 환자 유방암, 다발성 전이가 있는 HER-2 음성, IV기.

환자	진단	암의 지속기간 (년)	사전 치료	BC에서의 치료 (연구)	반응		추정 생존기간 (월)	치료 시작으로부터 생존기간 (월)	코멘트
					RT 및 PE에 의해	AS에 영향을 받은 유전자			
4BE	ER ⁺ , PR ⁺ , HER-2 ⁻ OSS	3	SU, RT, CH ² , 2H, TT (CDK4/6)	AS, CH, TT (VEGF, mTOR, PARP), H, RT (스팟 = RT)	CR	PIK3CAam, PIK3CA, ND	<6	>33	BC에서 TT - 베비시주암, 투카파림, 엘라파림, 라파마이신, 에베롤리무스. BC에서 H - 엑세메스탄. BC에서 CH - 카페시타빈. RT는 여러 병변 중 하나의 병변의 CR에 기여하였음.
5BE	ER ⁺ , PR ⁺ , HER-2 ⁻ LYM, BRA, OSS 혈액 유전체학에서 HER-2 증폭 및 돌연변이가 밝혀졌음	5	SU, RT, CH	AS, H, 2RT, TT (HER-2)	PR-BRA ⁺ , MR-LYM, OSS	BRCA1, BRCA2, PIK3CA, APC, EGFR, RAF1, ARAF, MYCam, ND	<3	>18	BC에서 H - 엑세메스탄, 고세렐린. BC에서 TT - 트라스트주암, 페르투주암, 아도-트라스투주암 엠탄신. 혼합된 종양 집단. HER-2 ⁺ 및 - 및 수많은 계층 이상. RT는 PR-BRA에 기여하였음. DAMA
8BE	ER ⁺ , PR ⁺ , HER-2 ⁻ OSS, PUL, SKI	5	SU, H, RT	AS, H, TT (CDK4/6), TT (BRAF)	CR	CTNNB1, GATA3	<6	>9 지속됨	BC에서 H - 플베스트란트. BC에서 TT - 아베마시클립, 소라페닙. 혈액 유전체 분석에서 기준선에서 계층 이상 없음.

환자	진단	암의 지속기간 (년)	사전 치료	BC에서의 치료 (연구)	반응		추정 생존기간 (월)	치료 시작으로부터 생존기간 (월)	코멘트
					RT 및 PE에 의해	AS에 영향을 받은 유전자			
9BE	ER*, PR*, HER-2*, LYM, PUL, OSS, SKI	3	없음	AS, H, TT (CDK4/6)	PR(PE) IM (LYM, PUL, OSS)	FGFR2, ND	<3	>8 지속됨	BC에서 H - 레트로졸. BC에서 TT - 팔보시클림. 매우 광범위한 피부 및 흉벽 침범.
10BE	ER*, PR*, HER-2* LYM, SKI	1	SU	AS, CH	CR	TP53 84% 감소, EGFRam, ND	<6	>6	BC에서 CH - 카페시타빈. 조기 종단 후 내성 발생 및 치료 재개. DAMA
14BE	ER*, PR*, HER-2* OSS	6	SU, RT, CH	AS, H, TT	CR*	PIK3CA H1047L TP53 R282W	<6	>4	BC에서 H - 레트로졸. BC에서 TT - 아베마시클림. DAMA
15BE	ER*, PR*, HER-2* HEP, PUL, OSS, BRA	3	SU, RT, CH, 2H	AS, 2H, 2TT	PR - BRA, SD - HEP, PUL, OSS	PIK3CA E542K 및 39K, AKT1E17K, FGFR1 증폭, TP53E287* 및 E285K	<3	>7	BC에서 H - 레트로졸, 폴베스트란트. BC에서 TT - 팔보시클림. 아베마시클림. DAMA
16BE	ER*, PR*, HER-2* HEP, PUL, PLE, OSS, BRA	2	SU, RT, CH	AS, H	PR* - BRA PD - HEP	PIK3CA E542K 및 E453K, CDKN2A D74N, G47A3 D336fs	<2	6	BC에서 H - 폴베스트란트, 루프론 DAMA

[0297]

환자	진단	양의 지속기간 (년)	사전 치료	BC에서의 치료 (연구)	반응 RT 및 PE에 의해	AS에 영향을 받은 유전자	추정 생존기간 (월)	치료 시작으로부터 생존기간 (월)	코멘트
17BE	ER ⁺ , PR ⁻ , HER-2 ⁻ , BRCA1, 생식세포 돌연변이, HEP, OSS, PRA	15	SU, H, 2TT	AS, H, TT	PR	PIK3CA 증폭, RBI Q217*	<3	>6 지속됨	BC에서 H - 풀베스트란트 BC에서 TT - 탈라조파렘
18BE	ER ⁺ , PR ⁺ , HER-2 ⁻ , LYM, HEP, PUL, OSS, PFR; 감상선, 반대편 유방	11	SU, 색전술	AS, SU, CH	MR - HEP, OSS, PER, 감상선	H, TT 지속됨 CCND1 증폭, G47A3 c.1213- 1214del 및 p.S405fs	<3	>9	BC에서 CH - 카페시타빈 BC에서 H - 레트로졸, 고세릴린 BC에서 TT - 아베마시클렘
19BE	ER ⁺ , PR ⁺ , HER-2 ⁻ OSS	16	SU, TT	AS, A10 (1 개월), H, TT	CR*	CCND1 Q264K	<6	>12	BC에서 H - 레트로졸, 풀베스트란트 BC에서 TT - 아베마시클렘, 팔보시클렘

표 4 - 다른 약물과 병용하여 항종양제 AS2-1로 치료한 평가가능한 환자 유방암, 다발성 전이가 있는 삼중 음성, IV기.

환자	진단	암의 지속기간 (년)	사전 치료	BC에서의 치료 (연구)	반응		추정 생존기간 (월)	치료 시작으로부터 생존기간 (월)	코멘트
					RT 및 PE에 의해	AS에 의해 영향을 받은 유전자			
1BE	TNBC BRA, LMN	1BE 6 CR*	SU, 2RT, CH, H	AS, CH, TT (VEGF)	CR*	PTEN, TP53, NFL, MAP3KI	<1	15	BC에서 CH - 카페시타빈. BC에서 TT - 메바시주말. DAMA
12BE	TNBC LYM, OSS, SKI	4	SU CH, H	AS TT CH	CR*	TP53 G187D, MAP2KI K57E, PTENR130*, METT895M, PTENY27C, ND	<6	> 10 지속됨	BC에서 TT - 아테졸리주말. BC에서 CH - 나브-파클리탁셀.

표 5 - 다른 약물과 병용하여 항종양제 AS2-1로 치료한 평가가능한 환자 유방암, 다발성 전이가 있는 HER-2⁺, IV기.

환자	진단	암의 지속기간 (년)	사전 치료	BC에서의 치료 (연구)	반응		추정 생존기간 (월)	치료 시작으로부터 생존기간 (월)	코멘트
					RT 및 PE에 의해	AS에 의해 영향을 받은 유전자			
2BE	ER ⁺ , PR ⁺ , HER-2 ⁺ HEP	15	15 RT, 3SU, H, 2TT (HER-2)	AS, CH, TT (HER- 2)	CR	PIK3CA 및 FGFRND	<3	>30	BC에서 CH - 카페시타빈. TT at BC -트라스투주맄, 페르투주맄. CR은 동일한 TT(HER-2) 및 AS에서 달성되었으며, 이전에는 효과가 없었음. DAMA

[0302]

환자	진단	암의 지속기간 (년)	사전 치료	BC에서의 치료 (연구)	반응		추정 생존기간 (월)	치료 시작으로부터 생존기간 (월)	코멘트
					RT 및 PE에 의해	AS에 의해 영향을 받은 유전자			
3BE	ER-, PR-, HER-2* LYM, SKI	2	SU, 2CH, RT, TT(HER- 2)	AS, PB, CH, 4TT (HER-2, PIK3CA, HDAC, RET)	CR*PR (SKI, PE)	TP53ND	<6	29	BC에서 CH - 카페시타빈, 비노렐빈. BC에서 TT - 라파티닙, 네라티닙, 트라스투주맙, 아도- 트라스투주맙, 엠탄신, 소라페닙, 보리노스타트, 알펠라실. 환자는 수많은 게놈 이상이 있었고 약물에 대한 내성이 낮았음. 그녀는 순차적으로 다른 TT를 사용하였음. 그녀는 이전에 반응을 나타내지 않았던 TT(HER-2)에 반응하였음. BC에서 CH는 카페시타빈이었음.
6BE	ER*, PR-, HER-2* BRA, HEP, PUL, OSS, 경막외		1SD 2RT, CH, H, AS, C H, TT (HER-2)	H, 4TT (HER-2)	PR (HEP) (BRA, PUL, OSS)	EGFRam ND, PIK3CAam ND, CCNE1 85% 감소	<2	>10	BC에서 CH - 카페시타빈, 비노렐빈. BC에서 H - 아나스트로졸. BC에서 TT -트라스투주맙, 페르투주맙.

[0303]

환자	진단	암의 지속기간 (년)	사건 치료	BC에서의 치료 (연구)	반응		추경 생존기간 (월)	치료 시작으로부터 생존기간 (월)	코멘트
					RT 및 PE에 의해	AS에 의해 영향을 받은 유전자			
7BE	ER ⁺ , PR ⁺ , HER-2 ⁺ , LYM, BRA, PUL, PLE, OSS, PER, 난소	2	RT, 3CH, TT (HER- 2)	AS, 2H, TT (HER-2)	PR (BRA, LYM, PUL) CR* (HEP)	CCND1am, FGFR1am, PIK3CAam, PTEN, 3PIK3CA (돌연변이), ARID1A, FDFRI (돌연변이), PDGFRND	<2	>7	BC에서 H - 레토로졸, 루프론, 플메스트란트, BC에서 TT - 아도- 트라스투주맬 염탄신. 치료 중에 사라진 수많은 게놈 이상이 있는 매우 공격적인 암. RT는 BRA에서 반응에 기여하였음. DAMA
11BE	ER ⁺ , PR ⁺ , HER-2 ⁺ , LYM, OSS, SKI	6	SU, RT, 3CH, 3TT	AS, RT, 2CH, 6TT	CR - PUL SD - OSS	MYCS244S ND	<6	47	BC에서 CH - 도세탁셀, 카르보플라틴, 비노렐빈. BC에서 TT - 에베롤리무스, 다사티닙, 파조파닙, 아도-트라스투주맬, 페르투주맬, 펜보롤리주맬, 베라시주맬. BC에서 RT DAMA
13BE	ER ⁺ , PR ⁺ , HER-2 ⁺ , LYM, PUL, PLE, HET, OSS, BRA	2	SU, CH, TT	AS, CH, H, 6TT	CR - LYM MR - PLE MR - 일부 HEP SD - OSS, PUL PD - BRA	CCND1, EGFR, MYC 및 PIK3CA 증폭 - ND G47A3 P409fs 및 EGFR V5241 - ND	<3	5	BC에서 CH - 카페시타빈 BC에서 H - 플메스트란트 BC에서 TT - 트라스투주맬, 페르투주맬, 아도- 트라스투주맬, 팔트라스투주맬, 데록스테칸-axxi, 네라티닙, 보리노스타트

표 6 - AS2-1 단독 치료 및 사전 표적 요법과 비교하여 항종양제 AS2-1 및 표적 약물을 이용한 유방암 치료.

암 유형	치료 유형 (환자 수)					
	AS2-1+ 추가 약물	반응	AS2-1+A10 프로토콜 BR-12	반응	사전 TT	반응
HER-2 -	11	5CR				
		5PR				
		1MR				
삼중 음성	2	2CR				
HER-2 +	6	5CR			4PD	
		1PR				
모든 환자	19	12CR	11	4SD		
		6PR		7PD		
		1MR				

표 6은 유방암 및 사전 표적 요법에서 AS 및 A10의 2상 시험에서의 반응과 비교하여 반응을 요약한 것이다. 표 6에서 볼 수 있는 바와 같이, 12건의 CR, 6건의 PR 및 1건의 MR 및 PD 없음으로 매우 높은 객관적 반응률을 보였다. AS 및 A10을 임상 시험에 사용했을 때 객관적 반응이 없었고, 사전 표적 요법에서 PD가 4건 있었다. 2년 차의 총 생존율은 78.9%였고 3년차에는 42.1%였다.

[0308] 이 보고서에서 평가할 수 없는 시도할 권리 법(Right to Try law)에 따라 치료를 받은 14명의 추가 환자가 있었다. 이들 중 4명은 암으로 사망했고 PD로 분류될 수 있으나, 생존해 있는 PR 2건 및 MR 1건이 있었다. 이 7건을 추가하면 환자 수는 26명으로 늘어날 것이다. 이 확장된 그룹에서 다음과 같은 반응이 있다. CR(12), 46.1%; PR(8), 30.7%; MR(2), 7.6%; PD(4), 15.3%; 객관적 반응(OR) 84.7%.

[0309] 표 7은 유방암의 임상 결과를 바탕으로 항종양제 AS2-1에 의해 영향을 받은 유전자 및 그의 부위 돌연변이를 제공한다.

[0310] 표 7 - 유방암의 임상 결과에 기반한 항종양제 AS2-1의 영향을 받은 유전자.

유전자	돌연변이 또는 증폭	유전자	돌연변이 또는 증폭
<i>AKT1</i>	E17K	<i>FGFR1</i>	
<i>APC</i>	G29G, K445K	<i>GATA 3</i>	P433fs43, P409fs, PS405fs, D336fs, c.1213_1214del
<i>ARID1A</i>	S1798L	<i>MAP2K1</i>	K57E
<i>ARAF</i>	Y495Y	<i>MAP2K4</i>	엑손 2 손실
<i>BRACA1</i>	H662Q	<i>MAP3K1</i>	5398
<i>BRACA2</i>	D237N	<i>MET</i>	T895M
<i>CCND1</i>	증폭	<i>MYC</i>	증폭 - S244S
<i>CCNE1</i>	P268P	<i>NF1</i>	스플라이스 부위 480-11_4801del11
<i>CDK4</i>	증폭	<i>PIK3CA</i>	돌연변이 - Q546H 증폭 - E542K, E545K, E726K, E39K, E453K, R4-P18del, H1047L
<i>CDK6</i>	증폭	<i>PDGFRA</i>	V299G
<i>CDKN2A</i>	D74N	<i>PTEN</i>	엑손 4-7 손실, D252Y, R130*, Y27C
<i>CTNNB1</i>	S45-하위클론	<i>RAF1</i>	P63P
<i>EGFR</i>	V524I - 증폭	<i>RBI</i>	Q217
<i>FGFR</i>	증폭 - T320T, S726F, H791H, P47P, FGFR1 S726F -	<i>TP53</i>	V73fs, R175G, R196, C176F, G187D, R282W, E287, E285K

[0311]

[0312] 결장직장암. 총 8명의 말기 환자가 치료를 받았다. 이 그룹에는 50세에서 78세 사이의 여성 4명과 남성 4명이 있었다. 1명의 환자는 직장 선암종으로 진단받았고 나머지 환자는 결장 선암종으로 진단되었다. 4명의 환자는 3년에서 7년의 병력을 가졌고 나머지 3명은 1년 미만에서 2년 사이의 병력을 가지고 있었다. 환자들은 널리 퍼진 전이성 질환을 가지고 있었다: 이들 중 4명은 간, 폐 및 림프절 전이가 있었고 4명은 복막 전이가 있었다. 추정 생존기간은 1명의 환자는 4개월 미만이었고 5명의 환자는 6개월 미만이었다. 1명의 환자는 수술, 방사선, 화학요법 및 표적 요법으로 사전 치료를 받았다; 3명은 환자들은 수술, 화학요법 및 표적 요법을 받았다; 3명의 추가 환자들은 수술만 받았고 1명은 사전 치료를 받지 않았다(표 8).

[0313] 표 8 - 결장직장암 환자 인구통계.

특징	N = 8
연령 (년)	N
범위 50-78	8
질환의 지속기간 (년)	
3-7	4
0.5-2	4
전이 부위	
뼈	1
간	4
폐	4
림프절	4
흉막	1
복막	3
비장	1
뇌	1
심장막	1
부신	1
추정 생존기간 (월)	
4 미만	1
6 미만	7
사전 치료	
SU RT CH Tr	1
SU CH TT	3
SU	3
없음	1

[0314]

[0315] 환자들은 위에서 설명한 대로 치료를 받았다. 치료의 세부사항 및 결과는 표 9, 10 및 11에 나타나 있다. 4명의 환자가 CR을 달성하였고, 2명은 MR 및 1명은 SD를 달성하였다. 결장 및 직장암 환자 모두 객관적으로 반응하였다. 표 10은 반응을 요약하고 이를 결장암에서 AS 및 A10의 2상 시험 및 사전 표적 요법에서의 반응과 비교한다. 표 10에서 볼 수 있는 바와 같이, 현재 치료 그룹에서 4건의 CR, 1건의 MR 및 1건의 SD로 매우 높은 반응률을 나타낸 반면 임상 시험 및 사전 표적 요법에서는 객관적 반응이 없었다.

[0316] 표 9 - 다른 약물과 병용하여 항종양제 AS2-1로 치료한 평가가능한 환자; 다발성 전이가 있는 결장직장암, IV기.

환자	진단	암의 지속기간 (년)	사전 치료	BC에서의 치료 (연구)	반응		추정 생존기간 (달)	치료 시작으로 부터 생존기간 (달)	코멘트
					RT 및 PE에 의해	AS에 의해 영향을 받은 유전자			
1 CL	결장 LYM, HEP, PER	0.5	SU	AS, CH, TT	CR	<i>BRAF</i> V600E	<4	>36	BC에서 CH - FOLFOX, XELOX BC에서 TT - 렘브롤리주맙
2 CL	결장 LYM, HEP, PUL	1	SU	AS, CH, TT	CR	<i>EGFR</i> D321D	<6	>12	BC에서 CH - FOLFOX, XELOX BC에서 TT - 배바시주맙, 세특시맙, 엔코라페닙, 비니메티닙
3 CL	결장 PUL, PLE	7	3SU CH RT TT	AS CH TT RT	CR	<i>TP53</i> , <i>R273H</i> , <i>P753</i> <i>R55fs</i> , <i>A7C</i> <i>E888fs</i> , <i>A7C</i> <i>R230C</i>	<6	>24	BC에서 CH - FOLFIRI BC에서 TT - 배바시주맙, 아테졸리주맙, 코비메티닙, 니볼루맙, 레고라페닙 BC에서 RT DAMA
4 CL	결장 LYM, PER	3	SU, 3CH	AS, CH, TT	CR*	<i>TP53</i> <i>S241F</i>	<6	>12	BC에서 CH - 카페시타빈 BC에서 TT - 파니투무맙 DAMA
5 CL	직장 LYM, HEP, PUL	2	없음	AS, CH, TT	MR - 직장 종양 SD - 전이성 종양	<i>KRAS</i> <i>G13D</i> , <i>TP53</i> <i>R282W</i> , <i>SMAD4</i> <i>D537V</i> , <i>PIK3CA</i> <i>E542K</i> , <i>PIK3CA</i> <i>11543L</i> , <i>ARID1A</i> <i>Q802fs</i> , <i>AR</i> 스플라이스 부위 SNV	<6	>6	BC에서 CH - XELOX BC에서 TT - 배바시주맙 DAMA

[0317]

환자	진단	암의 지속기간 (년)	사전 치료	BC에서의 치료 (연구)	반응		추정 생존기간 (월)	치료 시작으로 부터 생존기간 (월)	코멘트
					RT 및 PE에 의해	AS에 의해 영향을 받은 유전자			
6 CL	결장 PUL, HEP, OSS, PER, 비장	7	SU, 2CH, TT	AS, A10, CH, TT	SD	7753 C176Y	<6	>12	BC에서 CH - FOLFIRI, FOLFOX BC에서 TT - 레고라페닙
7 CL	결장 BRA, PUL, ADR	3	2SU, 4CH, 2TT, RT	AS, TT, CH	MR		<6	>6	BC에서 CH - 카페시타빈 BC에서 TT - 베바시주맙
8 CL	맹장 PER, 심장막	1	SU	AS, 2TT, CH	MR		<6	>17	BC에서 CH - 카페시타빈 BC에서 TT - 니볼루맙, 레고라페닙

표 10 - AS2-1 단독 치료 및 사전 표적 요법과 비교하여 항종양제 AS2-1 및 표적 약물을 이용한 결장직장암 치료

치료 유형 (환자 수)					
AS2-1*	반응	AS2-1 + A10 프로토콜 CO-02	반응	사전 약리학적 치료	반응
8	4 CR 3MR 1 SD	9	2 SD 7 PD	2	2 PD

환자들은 현저한 개선을 나타냈고 혈액 내의 돌연변이 유전체 마커의 농도가 감소하였으며, 이는 표 11에 정리되어 있다. 치료 전 추정 생존기간은 4 내지 6개월 미만이었다. 그러나, 치료 후에, 4년차의 생존율은 77.8%였다.

[0322] 표 11 - 결장직장암의 임상 결과에 기반한 항종양제 AS2-1의 영향을 받은 유전자.

돌연변이	돌연변이	돌연변이
<i>BRAF</i> (V600E)	<i>APC</i> (E888fs, R230C)	<i>PIK3CA</i> (E542K, 115431)
<i>KRAS</i> (G13D)	<i>ARID1A</i> (Q802fs)	<i>PTEN</i> (R55fs)
<i>EGFR</i> (D321D)	<i>TP53</i> (R273H, R282W, S241F, C176Y)	<i>SMAD4</i> (D537V)

[0323]

[0324] 시도할 권리 법에 따라 치료받은 8명으로 구성된 추가 그룹은 이 보고서에서 평가할 수 없었다. 이들 중 4명은 암으로 사망했고 PD로 분류되었으나, 4명은 MR을 달성했고 3명은 살아있으며 1명은 다른 원인으로 사망하였다. 확장된 그룹에서, 다음과 같은 반응이 있다: CR(4), 25%; PR(0), 0%; MR(7), 43.7%; SD(1), 6.2%; PD(4) 25%; OR 12, 74.9%.

[0325]

두경부암. 말기 두경부암으로 진단받은 4명의 환자 그룹이 이 검토에 포함될 자격이 있었다. 이 그룹에는 남성 3명과 여성 1명이 있었다. 그들의 질환 병력은 2년 내지 14년이었고 기대 수명은 1개월 미만에서 6개월이었다. 환자들은 림프절, 폐, 흉막, 간 및 뼈로 널리 퍼진 전이성 질환을 가지고 있었다. 그들의 병리학적 진단에는 편평세포암, 하악선의 점액상피세포 암종, 이하선의 저분화 선세포 암종이 포함되었다. 그들의 사전 치료는 수술, 방사선, 3개의 화학요법 요법 및 2개의 표적 요법; 수술, 방사선 및 표적 요법; 수술, 방사선 및 2개의 화학요법 요법; 및 방사선 및 표적 요법을 포함하였다(표 12).

[0326]

표 12 - 두경부암 환자 인구통계.

특정	N = 4
연령 - 45-77 세	4
질환의 지속기간 (년) 2 -14	4
전이 부위	
LYM, PUL, HEP	1
LYM, PUL, PLE	1
LYM, OSS	1
LYM, PUL	1
추정 생존기간 (월)	<1 - <6
사전 치료	
1HK:	SU, RT, 3CH, 2TT
2HK:	SU, RT, TT
3HK:	SU, RT, 2CH
4HK:	RT, TT

[0327]

[0328]

환자들은 위에서 설명한 대로 치료를 받았다. 세부사항 및 결과는 표 13, 14 및 15에 나타나 있다. 단일 환자는 PR, MR 및 SD를 달성했고 1명은 PD가 발생하였다. 게놈 분석은 돌연변이된 2개 유전자 및 증폭된 1개 유전자에 대해 활성을 나타냈다(표 15). 표 14는 OR을 나타내지 않은 AS 및 A10을 이용한 사전 임상 시험 및 표적 요법과 비교하여 반응을 요약한다.

[0329]

표 13 - 다른 약물과 병용하여 항종양제 AS2-1로 치료한 평가가능한 환자; 두경부암, IV기.

환자	진단	암의 지속기간 (년)	사전 치료	BC에서의 치료 (연구) 치료 (연구)	반응		추정 생존기간 (월)	치료 시작으로부터 생존기간 (월)	코멘트
					BC에 의해 RT 및 PE에 의해	AS에 의해 영향을 받은 유전자			
1HK	오른쪽 하악선의 점액상피세포 암종, IV기 LYM, PUL, HEP	2	SU, RT, 3CH, 2TT	AS, A10, TT, CH	PR	ARID1A, GNAQ	<2	>12	BC에서 TT: AS, A10, 팜브롤리주맙, 트라스투주맙 BC에서 CH: 파클리탁셀, 카르보플라틴 DAMA
2HK	오른쪽 이하선의 선세포 암종, 고등급, IV기 LYM, PUL, PLE	14	SU, RT, TT	AS, TT	PD	GATA3 증복화	<3	>4	BC에서 TT: AS, 팜브롤리주맙, 보리노스타트
3HK	경구개의 중등도 분화 편평세포암, IVC기 LYM, OSS	2	SU RT, 2CH	AS, TT	MR	NA	<1	>7	BC에서 TT: AS, 니볼루맙, 이필리루맙, 세특시맙 DAMA
4HK	두경부의 침습성 편평세포암, IVC기 LYM, PUL	3	TT, RT	AS, TT	SD	TP53 R248Q 및 C242S	<6	>8	BC에서 TT: AS, 팜브롤리주맙 DAMA

[0330]

[0331]

표 14 - AS2-1 단독 치료 및 사전 표적 요법과 비교하여 AS2-1 항종양제와 표적 약물을 이용한 두경부암, IV기 치료.

암 유형	치료 유형 (환자 수)					
	AS2-1 + TT	반응 S2-1 + A10	프로토콜 HN-02	반응	사전 치료 TT	반응
오른쪽 하악선의 점액상피세포 암종, IV 기 LYM, PUL, HEP	1	PR			1	NE
오른쪽 이하선의 선세포 암종, 고등급, IV 기 LYM, PUL, PLE	1	PD			1	PD
경구개의 중등도 분화 편평세포암, IVC 기 LYM, OSS	1	MR		3SD 1PD 6NE	없음	
림프절 및 폐로 전이된 혀의 편평세포암, IVC 기 LYM, PUL	1	SD				

표 15 - 두경부암(IV기)의 임상 결과(조직 유전체 분석)에 기반한 항종양제 AS2-1에 의해 영향을 받을 가능성이 있는 유전자

환자	돌연변이
1HK	ARID1A, GNAQ
2HK	GATA3 중복화
3HK	NA

치료 전 추정 생존기간은 1개월 미만 내지 6개월이었다. 치료 결과, 4개월 이상 내지 12개월 이상으로 증가했으며 증상 개선과 관련이 있었다. 시도할 권리 법에 따라 치료받은 환자 2명으로 구성된 추가 그룹이 있었는데, 이 보고서에서 평가할 수 없었다. 두 사람 모두 반응 평가가 가능하기 전에 치료를 중단하였다. 두 환자 모두 현재 살아있다.

신장암. 말기 신장암 진단을 받은 2명의 환자는 이 검토에 포함될 자격이 있었다. 두 환자 모두 39세 남성이었다. 질환 병력은 1 내지 3년이었고 추정 생존기간은 2개월 미만 내지 6개월 미만이었다. 환자들은 림프절, 폐, 뇌, 뼈 및 반대편 신장으로 널리 전이된 질환을 앓고 있었다. 병리학적 진단은 신세포암이었다. 사전 치료에는 한 건의 경우 수술, 3가지 유형의 방사선 요법 및 표적 요법이 포함되었고, 두 번째 건의 경우 2회의 수술 처치 및 표적 요법이 포함되었다(표 16).

[0337] 표 16 - 신장암 환자 인구통계.

특징	N = 2
연령 (년) 39	2
질환의 지속기간 (년) 1- 3	2
추정 생존기간 (월)	<2 - <6
전이 부위	
LYM, PUL, BRA, 반대 신장	1
LYM, PUL, BRA, OSS	1
사전 치료	
1KI	SU, 3RT, TT
2KI	2SU, TT

[0338]

[0339] 환자들은 위에 설명한 대로 치료를 받았다. 치료 및 결과의 세부사항은 표 17 및 18에 제공된다. 환자 중 한 명은 PR을 달성했고 다른 한 명은 CR을 달성하였다. 게놈 분석은 *CDKN2A/B*, *SDKN2A*, *PTEN Y27C* 및 *AKT2* 중복화에 대해 효과를 나타냈다(표 19). 표 18은 어떠한 객관적인 반응도 달성하지 못한 AS 및 A10을 이용한 사전 임상 시험 및 표적 요법과 비교하여 반응을 요약한 것이다.

[0340] 표 17 - 다른 약물과 병용하여 항종양제 AS2-1로 치료한 평가가능한 환자; 신장암, IV기.

환자	진단	암의 지속기간 (년)	사전 치료	BC 에서의 치료 (연구)	반응		추정 생존기간 (월)	치료 시작으로부터 생존기간 (월)	코멘트
					RT 및 PE 에 의해	AS 에 의해 영향을 받은 유전자			
1KI	RCC, IV 기 LYM, PUL, BRA, 반대편 신장	1	SU, 3RT, TT	AS, TT	PR, BRA SD LYM	CDKN2A/B SDKN2A	<2	>11	BC 에서 TT - 니볼루맙, 이필리무맙, 보리노스타트 DAMA
2KI	RCC, IV 기 LYM, PUL, OSS, BRA	3	2SU, TT	AS, TT	CR	PTEN Y27C AKT2 중복화	<6	>7	BC 에서 TT - 팜브롤리주맙, 아시티닙. DAMA

RCC = 신세포암

[0341]

[0342] 표 18 - AS2-1 단독 치료 및 사전 표적 요법과 비교하여 항종양제 AS2-1 및 표적 약물을 이용한 신장암 IV기 치료

암 유형	치료 유형 (환자 수)					
	AS2-1+ TT	반응	AS2-1+ A10 프로토콜 RN-02	반응	사전 TT	반응
신세포암, IV 기	1	CR	5	SD	1	PD
	1	PR	3	PD		
			7	NE		

[0343]

[0344] 표 19 - 신장암(IV기)의 임상 결과(조직 유전체 분석)에 기반한 항종양제 AS2-1에 의해 영향을 받을 가능성이 있는 유전자.

환자	돌연변이
1KI	<i>CDKN2A/B, SDKN2A</i>
2KI	<i>PTENY27C, AKT2</i> 중복화

[0345]

[0346]

치료 전 추정 생존기간은 2개월 및 6개월 미만이었지만 치료 후에는 7개월 및 11개월 이상으로 늘어났으며 임상적 개선과 관련이 있었다. 시도할 권리에 따라 치료받은 이 유형의 암의 단 한 명의 추가 환자가 있었으나 60일 이내에 치료를 중단하고 불명의 원인으로 사망하였다.

[0347]

폐암. 총 7명의 말기 환자가 치료를 받았다. 남성 4명 및 여성 3명이었는데, 이들 중 한 명은 23세였고 나머지 환자는 53세 내지 79세였다. 5명의 환자는 1년 미만의 병력이 있었고 2명의 환자는 3년 내지 5년의 병력이 있었다. 모든 환자는 비소세포 암종으로 진단되었다. 이들 중 편평세포암이 1건 있었고 선암종이 6건 있었다. 환자들은 림프절, 폐, 흉막, 간, 뇌, 뼈, 복막, 심낭, 부신, 갑상선, 비장 및 근육 전이를 포함한 광범위하게 퍼진 전이성 질환을 앓고 있었다. 2명의 환자의 추정 생존기간은 3개월 미만이었고 1명의 환자는 4개월 미만이었고 4명의 환자는 6개월 미만이었다. 2명의 환자는 사전에 수술, 방사선 요법 및 화학요법을 받았고 1명의 환자는 두 가지 유형의 방사선 요법 및 세 가지 화학요법을 받았으며, 1명의 환자는 수술만 받았고 2명의 환자는 표적 요법만 받았다. 사전 치료를 받지 않은 환자가 1명 있었다(표 20).

[0348]

표 20 - 폐암 환자 인구통계.

특징	N = 7
연령 (년)	N
범위 23	1
53-79	6
추정 생존기간 (월)	
3 미만	2
4 미만	1
6 미만	4
질환의 지속기간 (년)	
1년 미만 내지 1년	5
3 - 5	2
전이 부위	
LYM, OSS, 갑상선	1
LYM, BRA, HEP, PUL, OSS, ADR, 근육	1
LYM	1
LYM, OSS	1
LYM, PUL	1
LYM, PUL, PLE, BRA, OSS, PER	1
LYM, PUL, BRA, HEP, OSS, 비장, 심장막	1
사전 치료	
SU, RT, CH	1
2RT, 3CH	1
SU	1
TT	1
2TT	1
없음	1

[0349]

[0350]

환자들은 위에 설명한 대로 치료를 받았다. 치료 및 반응의 세부사항은 표 21 및 22에 나타나 있다. 1명의 환자는 CR을 달성했고, 4명은 PR을 달성했으며, 2명은 MR을 달성하였다. 표 22는 반응을 요약하고 이를 OR을 나타내지 않은 AS 및 A10의 임상 시험 및 사전 표적 요법의 반응과 비교한다. AS의 영향을 받은 유전자 목록은 표 23에 나타나 있다.

[0351] 표 21 - 다른 약물과 병용하여 항종양제 AS2-1로 치료한 평가가능한 환자; 다발성 전이가 있는 폐암, IV기.

환자	진단	암의 지속기간 (년)	사전 치료	BC에서의 치료 (연구)	반응		추정 생존기간 (월)	치료 시작으로부터 생존기간 (월)	코멘트
					RT 및 PE에 의해	AS에 의해 영향을 받은 유전자			
1LU	편평세포암, IV기 LYM, OSS, 갑상선	1.5	2RT, 3CH	AS, TT	PR - PUL PD - OSS	EWRS1 - FLII 융합	<6	>6	BC에서 TT - 베바시주맙, 니볼루맙. DAMA
2LU	선암종, IV기 LYM, BRA, HEP, PUL, OSS, ADR, 근육	0.2	없음	AS, TT, RT	MR	TERT 프로모터 SNV	<3	18	BC에서 TT - 니볼루맙, 이펠리루맙, 베바시주맙, 루카파림, 보리노스타트. BC에서 RT DAMA
3LU	선암종, IV기 PUL, BRA, OSS	4	SU, 2RT, CH	AS, TT	PR*	FBXW7 Y545C	<6	>6	BC에서 TT - 니볼루맙, 렘브롤리주맙. DAMA
4LU	선암종, IV기 LYM, OSS	1	SU	AS, TT	CR - LYM, PUL PR - OSS	SMAD4 A406T	<4	>22	BC에서 TT - 알렉티닙.
5LU	선암종, IV기 LYM, PUL	0.7	TT	AS, TT	PR	EGFR P753L (기능성 있음)	<6	>12	BC에서 TT - 에블로티닙, 렘브롤리주맙. DAMA
6LU	선암종, IV기 LYM, PUL, PLE, BRA, OSS, PER	1	2TT	AS, TT	MR	NFI 스플라이스 부위 SNV	<6	>4	BC에서 TT - 오시머티닙. DAMA
7LU	선암종, IV기 LYM PUL, BRA, HEP, OSS, 비장, 심장막	1	SU, RT, CH	AS, TT, RT	PR	TP53 Y126D 및 R273H	<3	>4	BC에서 TT - 팜트라스투주맙 데록스테칸-Nxki BC에서 RT

[0352]

[0353] 표 22 - AsS2-1 단독 치료 및 사전 표적 치료와 비교하여, 다발성 전이가 있는 폐암(IV기)에 대한 항종양제 AS2-1 및 표적 약물을 이용한 치료.

암 유형	치료 유형 (환자 수)					
	AS2-1+ TT	반응	AS2-1+ A10	반응	사전 TT	반응
편평세포	1	PR	LA-05	4NE		
선암종	6	1CR	LA-06	1SD	NA	
		3PR		6NE		
		2MR				

[0354]

[0355] 표 23 - 임상 결과(조직 유전체 분석)에 기반한 다발성 전이가 있는 폐암(IV기)에서 항종양제 AS2-1에 의해 영향을 받을 가능성이 있는 유전자.

1LU	<i>EWSR1-FLI1</i> 융합
2LU	<i>TERT</i> 프로모터 SNV
3LU	<i>FBXW7</i> Y545C
4LU	<i>SMAD4</i> A406T
5LU	<i>EGFR</i> P753L (가능성 있음)
6LU	<i>NF1</i> 스플라이스 부위 SNV
7LU	<i>TP53</i> Y126D 및 R273H

[0356]

[0357]

2명의 환자의 추정 생존기간은 3개월 미만, 1명의 환자는 4개월 미만, 나머지 환자는 6개월 미만이었다. 치료 후, 3명의 환자의 생존기간은 12개월 이상 내지 22개월 이상이었고 나머지 환자는 4개월에서 8개월 이상이었다. 14개월의 전체 생존율은 75%였다.

[0358]

시도할 권리 법에 따라 치료받은 4명의 환자로 구성된 추가 그룹은 이 검토에서 평가할 수 없었다. 2명의 응답은 SD로 분류되었고 다른 2명의 환자는 암으로 사망하여 PD로 계수되었다. 12명의 환자로 확대된 그룹에서, 다음과 같은 응답이 있다. CR(1) 8.3%; PR(4) 33.3%; MR(2) 16.6%; SD(3) 25.0%; PD(2) 16.6%; OR 7 58.2%.

[0359]

난소암. 난소의 말기 혈청 암종으로 진단받은 4명의 환자 그룹은 이 검토에 적합하였다. 환자들의 연령은 54세 내지 80세였고, 그들의 병력은 1년 미만 내지 4년이었다. 환자는 림프절, 간, 폐, 흉막, 복막 및 비장으로 널리 퍼진 전이성 질환을 가지고 있었다. 그들의 추정 생존기간은 3개월 미만 내지 6개월이었다. 사전 치료에는 2건의 경우에 수술, 방사선 및 표적 요법이 포함되었고, 1건의 경우에 수술 및 화학요법이 포함되었고, 다른 1건의 경우에 치료받지 않았다(표 24).

[0360]

표 24 - 난소암 환자 인구통계.

특징	N = 4
연령 (년) — 54-80	4
질환의 지속기간 (년)	0.2 - 4
추정 생존기간 (월)	<3 - <6
전이 부위	
LYM, PER	1
LYM, PUL, HEP, PER, 비장	1
LYM, HEP	1
HEP, PER, PLE	1
사전 치료	
1OA	SU, 3CH, TT
2OA	없음
3OA	SU, 2CH, 2TT
4OA	SU, CH

[0361]

[0362]

환자들은 위에 설명한 대로 치료를 받았다. 치료 및 반응에 대한 세부사항은 표 25 및 26에 제공된다. 모든 환자는 객관적인 반응을 보였다: 3PR 및 1MR. 표 26은 AS 및 A10의 임상 시험 및 사전 표적 요법의 결과와 반응을 비교한다. 임상 시험에서 OR이 없었고 사전 표적 요법 후 1건의 PR이 있었다. 후속 혈액 유전체 검사에서, 이전에 관찰되었던 돌연변이 유전자 중 일부가 사라졌거나 농도가 감소하였다(표 27).

[0363] 표 25 - 다른 약물과 병용하여 항종양제 AS2-1로 치료한 평가가능한 환자; 다발성 전이가 있는 난소암, IV기.

환자	진단	암의 지속기간 (년)	사전 치료	BC 에서 의 치료 (연구)	반응		추정 생존기간 (월)	치료 시작으로부터 생존기간 (월)	코멘트
					RT 및 PE 에 의해	AS 에 의해 영향을 받은 유전자			
10A	장액성 암종, 유두상 암종, IV 기 LYM, PER	2	SU, 3CH, TT	AS, H, 4TT	MR	<i>NTRK1</i>	<6	>28	BC 에서 TT - 니볼루맙, 파조파닙, 소라페닙. 라파마이신. BC 에서 H - 아나스트로졸. DAMA
20A	장액성 암종, IV 기 LYM, PUL, HEP, PER, 비장	0.5	없음	AS, CH, 2TT	PR*	<i>TP53 R248W NF1 K583R MYC 증폭 PIK3CA 증폭 R4F1 증폭 AR M887V ALK N1544K PIK3CA Q597H ARID1A R1889W TP53 R176H CCND1 R291W BRAF 증폭 PIK3CA 증폭 ND 50% 이상 감소된 TP53 R209fs ARID1A G246V</i> 분자 PR	<3	>18	BC 에서 CH - 파클리탁셀, 카르보플라틴. BC 에서 TT - 베바시주르나브, 팔보시클립. DAMA
30A	장액성 암종, IV 기 LYM, HEP	4	SU, 2CH, 2TT	AS, TT	IM		<6	>8	BC 에서 TT - 올라파립 엠브롤리주맙. p DAMA
40A	암종, IV 기 HEP, PER, PLE	0.2	SU, CH	AS, CH, TT	PR	<i>TP53 N235-Y236del</i> 은 50% 이상 감소하였음	<6	>9	BC 에서 CH - 파클리탁셀, 카르보플라틴. BC 에서 TT - 베바시주맙.

[0364]

[0365] 표 26 - AS2-1 단독 치료 및 사전 표적 요법과 비교하여, 다발성 전이가 있는 난소암(IV기)에 대한 항종양제 AS2-1 및 표적 약물을 이용한 치료.

암 유형	치료 유형 (환자 수)					
	AS2-1+TT	반응 S2-1+A10	프로토콜 OO-02	반응	사전 TT	반응
장액성 암종, IV 기	3	PR	3	PD	1	PD
	1	MR	4	NE	1	PR

[0366]

[0367] 표 27 - 임상 결과(조직 유전체 분석)에 기반한 다발성 전이가 있는 난소암(IV기)에서 항종양제 AS2-1에 의해 영향을 받을 가능성이 있는 유전자.

환자	돌연변이
10A	<i>NTRK1</i>
20A	<i>TP53</i> (R248W), <i>NF1</i> (K583R), MYC 증폭, <i>PIK3CA</i> 증폭, <i>RAF1</i> 증폭, <i>AR</i> (M887V), <i>ALK</i> (N1544K), <i>PIK3CA</i> (Q597H), <i>ARID1A</i> (R1889W)
30A	<i>TP53</i> (R176H), <i>CCND1</i> (R291W), <i>BRAF</i> 증폭, <i>PIK3CA</i> 증폭, ND, 50% 이상 감소된 <i>TP53</i> (R209fs), <i>ARID1A</i> (G246V)
40A	<i>SMAD4</i> (P511L), ND, <i>TP53</i> (N235-Y236del)는 50% 이상 감소하였음

[0368]

[0369]

췌장암. 총 3명의 환자가 치료를 받았다. 환자는 남성이었고 연령대는 46세 내지 77세였다. 모두 췌장 선암종 IV기로 진단받았고 기대 수명이 3개월 미만 내지 6개월 미만이었다. 이들은 1년 미만 내지 2년의 병력이 있었다. 전이 부위에는 림프절, 간 및 위가 포함되었다. 1명의 환자는 사전에 수술, 방사선 및 화학요법을 받았고 다른 환자는 수술 및 화학요법을 받았다. 세 번째 환자는 어떠한 사전 치료도 받지 않았다(표 28).

[0370]

표 28 - 췌장암 환자 인구통계.

특징	N = 3
연령 (년) 46-77	3
추정 생존기간 (월)	
< 3 - <6	3
질환의 지속기간 (년)	
< 1 - 2	3
전이 부위	
LYM	
PUL, 위	1
HEP	1
사전 치료	
SU, RT, CH	1
SU, CH	1
없음	1

[0371]

[0372]

환자들은 위에 설명한 대로 치료를 받았다. 치료의 세부사항 및 결과는 표 29 및 30에 나타나 있다. 2명의 환자는 PR을 달성했고 1명의 환자는 MR을 달성하였다. 표 30은 반응을 요약하고 이를 AS 및 A10의 2상 시험 및 사전 표적 치료에 대한 반응과 비교한다. 표 30에서 볼 수 있듯이, 이 검토에 참여한 3명의 환자는 모두 객관적으로 반응했지만, 임상 시험에는 OR이 없었다. 환자들은 현저히 개선되고 혈액 내 돌연변이 유전자 농도가 감소했으며 이는 표 31에 나타나 있다.

[0373] 표 29 - 다른 약물과 병용하여 항종양제 AS2-1로 치료한 평가가능한 환자; 다발성 전이가 있는 췌장암, IV기.

환자	진단	암의 지속기간 (년)	사전 치료	BC에서 이 치료 (연구)	반응		추정 생존기간 (월)	치료 시작으로부터 생존기간 (월)	코멘트
					RT 및 PE에 의해	AS에 의해 영향을 받지 않은 유전자			
1PT	저분화 선암종, IVA기 LYM	2	SU, RT, CH	AS, 2CH, 2TT	PR	가능하게는 KRAS G12D NF1 H415Y ARID1A O1334- R1335InsQ SMAD4 R135	<6	>7	BC에서 CH - 카페시타빈, 젠시타빈, 나보-파클리탁셀, BC에서 TT - 베바시주맙, 소라페닙, 라파마이신, 보리노스타트, DAMA
2PT	중등도 분화 선암종, IVB기 PUL, 위	1	SU, CH	AS, CH, 3TT	PR	가능하게는 TT53 C1355	<3	19	BC에서 CH - 카페시타빈, BC에서 TT - 소라페닙, 라파마이신, 보리노스타트, 올라파림, 오시머타닙, 에블로타닙, BC에서 CH - 카페시타빈, BC에서 TT - 소라페닙, 라파마이신, 보리노스타트, 베바시주맙, DAMA
3PT	중등도 분화 선암종, IVB기 HEP	0.2	없음	AS, CH, TT	MR	가능하게는 SMAD4 R497H KIT H630D	<6	>10	

[0374]

[0375] 표 30 - AS2-1 단독 치료 및 사전 표적 요법과 비교하여, 다발성 전이가 있는 췌장암(IV기)에 대한 항종양제 AS2-1 및 표적 약물을 이용한 치료.

암 유형	치료 유형 (환자 수)					
	AS2-1+ TT	반응	AS2-1+ A10 프로토콜 BR-12	반응	사전 TT	반응
췌장의 선암종	2	PR	SD	1	없음	
	1	MR	PD	4		
			NE	10		

[0376]

[0377] 표 31 - 췌장암의 임상 결과에 기반한 항종양제 AS2-1의 영향을 받을 가능성이 있는 유전자.

환자	돌연변이
1PT	가능하게는 <i>KRAS</i> (G12D), <i>NFI</i> (H415Y), <i>ARID1A</i> (Q1334-R1335InsQ), <i>SMAD4</i> (R135)
2PT	가능하게는 <i>TP53</i> (C1355)
3PT	가능하게는 <i>SMAD4</i> (R497H), <i>KIT</i> (H630D)

[0378]

[0379] 치료 전 추정기간인 3개월 미만 내지 6개월에서 7개월 이상 내지 19개월로 전체 생존율이 현저히 개선되었고 치료받은 환자의 임상적 개선도 있었다. 시도할 권리 법에 따라 치료받은 환자가 3명 더 있었지만 이 검토에서 평가할 수 없었다. 이들 중 1명은 MR이었고, 1명은 PD였으며, 1명은 암으로 사망하여 PD로 분류되었다. 확장된 그룹에서, 다음과 같은 반응이 있었다. PR(2), 33.3%; MR(2), 33.3%; PD(2), 33.3%; OR(4), 66.6%.

[0380] 전립선암. 총 4명의 환자가 치료를 받았다. 환자의 연령대는 59세 내지 69세였다. 모두 전립선의 공격적 선암종, IV기로 진단되었다. 2명의 환자의 글리슨 점수가 9였고 나머지 환자는 글리슨 점수 10 및 8이었다. 환자는 1년 미만 내지 5년의 병력이 있었다. 그들은 림프절, 뼈 및 폐로 널리 퍼진 전이성 질환을 앓고 있었다. 추정 생존기간은 1명의 환자의 경우 3개월 미만이었고 나머지 환자의 경우 6개월 미만이었다. 사전 치료에는 수술, 방사선, 화학요법, 호르몬 및 표적 요법이 포함되었다. 세부사항은 표 32에 정리되어 있다.

[0381] 표 32 - 전립선암 환자 인구통계.

특징	N = 4
연령 (년) 59-72	4
추정 생존기간 (월)	
3 미만	1
6 미만	3
질환의 지속기간 (년)	
<1 — 5	4
전이 부위	
LYM, OSS	1
LYM, OSS, PUL	2
OSS	1
사전 치료	
SU, RT, H	1
3CH, 2H, TT	1
2SU, H	1
SU, 2H	1

[0382]

[0383] 환자들은 위에 설명한 대로 치료를 받았다. 치료의 세부사항 및 결과는 표 33 및 34에 나타나 있다. 2CR, 1MR 및 1PD가 있었다. 표 34는 반응을 요약하고 OR을 나타내지 않은, AS 및 A10을 이용한 2상 임상 시험 및 표적 요법과 이를 비교한다. 환자들은 개선되었고 후속 혈액 검사에서 돌연변이 유전자의 농도 또는 제거가 현저히 감소했으며 이는 표 35에 나타나 있다.

[0384] 표 33 - 다른 약물과 병용하여 항종양제 AS2-1로 치료한 평가가능한 환자; 다발성 전이가 있는 전립선암, IV기.

환자	진단	암의 지속기간 (년)	사전 치료	BC에서의 치료 (연구) (연구)	반응		추정 생존기간 (월)	치료 시작으로부터 생존기간 (월)	코멘트
					RT 및 PE에 의해	AS에 의해 영향을 받지 않은 유전자			
1PS	1PS0.2 선암종, 글리슨 점수 9, IV기 LYM, OSS		2SU, H	AS, H, TT	CR	PTEN G143S SMAD R189H ND	<6	>8	BC에서 TT - 니볼투맙, 이필리무맙, BC에서 H - 카소텍스, 투프론,
2PS	선암종, 글리슨 점수 8, IV기 LYM, PUL, OSS	5	SU, 2H, TT	AS, 2H, TT	CR	MYC 증폭 PIK3CA 돌연변이 CCNE1 돌연변이	<6	>7	BC에서 H - 카소텍스, 졸라텍스, 데가렐릭스, BC에서 TT - 라파마이신, DAMA
3PS	저분화 선암종, 글리슨 점수 10, IV기 LYM, PUL, OSS	2	3CH, 2H, TT	AS, CH, H, TT	PR	감소된 TP53 H178 - S183del APCS197F ND of EGFR V742V EGFR 증폭	<3	>5	BC에서 CH - 카르보플라틴, 파클리탁셀, H - 류프로헬린, 아비라테론, BC에서 TT - 데노수맙, 올라파립, DAMA
4PS	선암종, 글리슨 점수 9, IV기 OSS	2	SU, RT, H	ASH, TT	PD	NFI T1295S ND	<6	>4	BC에서 H - 아비라테론 BC에서 TT - 렘브롤리주맙, 투카파립 DAMA

[0385]

[0386] 표 34 - AS2-1 단독 치료 및 사전 표적 요법과 비교하여, 항종양제 AS2-1 및 표적 약물을 이용한 전립선암 치료

암 유형	치료 유형 (환자 수)					
	AS2-1+ TT	반응	AS2-1+A10 프로토콜 PR-07	반응	사전 TT	반응
선암종 글리슨 점수 8-10	2	CR	1	PD	1	PD
	1	MR				
	1	PD				

[0387]

[0388] 표 35 - 전립선암의 임상 결과에 기반한 항종양제 AS2-1의 영향을 받은 유전자.

환자	돌연변이
1PS	<i>PTEN</i> (G143S), <i>SMAD</i> (R189H), ND
2PS	<i>MYC</i> 증폭, <i>PIK3CA</i> 돌연변이, <i>CCNE1</i> 돌연변이
3PS	<i>TP53</i> (H178_S183del)의 감소, <i>APCS197F</i> , <i>EGFR</i> V742V 의 ND, <i>EGFR</i> 증폭
4PS	<i>NF1</i> (T1295S), ND

[0389]

[0390] 치료 전 추정 생존기간은 3개월 미만 내지 6개월 미만이었고 치료 후에는 4개월 이상 내지 8개월 이상으로 증가하였다. 시도할 권리 법에 따라 치료받은 3명의 추가 환자는 이 검토에서 평가할 수 없었다. 이들 중에는 PR, SD 및 PD의 단일 사건이 있었다. 확장된 그룹에서, 다음과 같은 반응이 있었다. CR 2, 25%; PR 1, 12.5%; MR 1, 12.5%; PD 2, 25%; OR 6, 75%.

[0391] 2부 - 혼하지 않은 암(신생물성 질환)

[0392] 아테노이드 낭포성 암종. 간 및 복막으로 전이가 있는 IV기 질환으로 진단받은 환자가 1명 있었다. 환자는 37세 남성으로 5년의 병력이 있고 수술, 방사선(2회), 화학요법을 받았다. 그의 추정 생존기간은 6개월 미만이었다.

[0393] 환자는 위에서 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 니볼루맙, 이필리무맙 DAMA이었다. 환자의 방사선허적 반응은 SD였다. 그의 암이 회귀하기 때문에, 결과를 AS 및 A10 및 표적 요법과 비교할 수 없었다. 이 치료법이 ATM 돌연변이, 아마도 엑손 8 SNV에 영향을 미쳤을 것으로 의심되었다.

[0394] 치료 전 추정 생존기간은 6개월 미만이었다. 환자는 7개월 후 양호한 상태에서 치료를 중단하였다. 이 진단을 받고 치료받은 다른 환자는 없었다.

[0395] 이형성 성상세포종. 말기 이형성 성상세포종이 있는 3명의 환자로 구성된 그룹은 이 검토에 포함될 자격이 있었다. 이 그룹에는 여성이 2명, 남성이 1명 있었다. 환자 1명은 10세였고 다른 2명은 34세 내지 49세였다. 매우 공격적인 종양이 있는 가장 어린 환자는 1년 미만의 병력이 있었고 나머지 2명은 종양이 4년 내지 13년 동안 지속되었다. 추정 생존기간은 2개월 미만 내지 6개월 미만이었다. 사전 치료에는 모든 환자가 수술을 받았고 2명은 방사선 치료를 받았다. 세 번째 환자는 화학요법 및 표적 요법도 받았다.

[0396] 환자들은 위에 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자들은 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 베바시주맙, 파조파닙, 다사티닙, 에베롤리무스, 및/또는 보리노스타트 DAMA였다. CR이 1건, PR이 1건 및 PD가 1건 있었다. AS 및 A10을 이용한 2상 연구에서 보다 많은 환자 집단에서 OR의 비율이 더 낮았다: 27명의 환자에서 OR이 5건이었고, 사전 표적 요법에서는 OR이 없었다. 표 36은 AS의 영향을 받았을 가능성이 있는 돌연변이 유전자를 정리한 것이다.

[0397] 표 36 - 이형성 성상세포종의 임상 결과를 바탕으로 한 항종양제 AS2-1의 영향을 받은 유전자.

환자	돌연변이
1AA	<i>IDH1</i> (R132H), <i>ATRX</i> (S850fs*2), <i>TP53</i> (R273C)
2AA	<i>IDH1</i> (R132H), <i>ARID2</i> (N127fs18), <i>ATRX</i> (N179fs*26), <i>TP53</i> (R273H)
3AA	없음

[0398]

[0399] 치료 전 추정 생존기간은 2개월 미만 내지 6개월 미만이었고, 치료 후에는 3개월 내지 12개월 이상이었고 임상적으로 개선되었다. 시도할 권리 법에 따라 치료받은 3명의 환자로 구성된 추가 그룹이 있었는데 이 검토에서 평가할 수 없었다. 이들 중 2명은 SD였고 1명은 PD였다. 확장된 그룹에서 다음과 같은 반응이 있었다: CR 1, 16.6%; PR 1, 16.6%; SD 2, 33.3%; PD 2, 33.3%; OR 2, 33.2%.

[0400] 이형성 과소교종. 시도할 권리 법에 따라 치료받은 말기 이형성 과소교종으로 진단받은 2명의 환자가 있었다. 이들 중 1명은 3년의 병력을 가진 40세 남성이었다. 외과적 절제 후 종양이 재발하였고 그의 기대 수명은 6개월 미만이었다. 두 번째 환자는 34주 동안 2회 수술, 5회 화학요법, 방사선 요법, 임상 시험 및 표적 요법을 거친 후 재발하였고 연수막 암종증이 있었다. 그의 기대 수명은 2개월 미만이었다.

[0401] 환자는 위에서 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 베바시주맵, 파조파닙, 다사티닙, 및 에베롤리무스였다. 1명의 환자는 MR을 달성했고 두 번째 환자는 PD였다. AS 및 A10의 2상 연구와 비교한 결과 객관적인 반응이 없었다. 표 37은 AS의 영향을 받았을 가능성이 있는 돌연변이 유전자를 보여준다. 치료 전 추정 생존기간은 2개월 및 6개월 미만이었지만 치료 후에는 8개월 및 6개월 이상이었다.

[0402] 표 37 - 이형성 과소교종에 대한 임상 결과를 바탕으로 한 항종양제 AS2-1에 의해 영향을 받은 유전자.

환자	돌연변이
1AO	<i>PIK3CA</i> (E453K), <i>IDH1</i> (R132H), <i>PIK3R1</i> (S399Y408del 스플라이스 부위 917-1G>A), <i>TERT</i> 프로모터 (146C>T), <i>TP53</i> (스플라이스 부위 37G-1G>A)
2AO	

[0403]

[0404] 확산성 성상세포종. 말기 확산성 성상세포종, 2등급으로 진단받은 1명의 환자가 이 검토에 대해 자격이 있었다. 이 환자는 54세 남성으로, 1년의 병력이 있었고 추정 생존기간이 6개월 미만인 진료 의사였다. 그의 사전 치료는 화학요법 및 방사선 요법으로 이루어졌다.

[0405] 환자는 위에 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 베바시주맵, 파조파닙, 다사티닙, 및 에베롤리무스였다. 환자는 MR 분광법에 의해 기록된 CR을 달성하였다. AS의 영향을 받은 돌연변이 유전자에는 *NF1* V2378fs*8; *PTEN* N323fs*23; 및 *TERT* 프로모터 124 C>T가 포함되었다.

[0406] 치료 전 추정 생존기간은 6개월 미만이었지만, 치료 후에는 6개월 이상, 아마도 24개월 이상 생존하였다. 시도할 권리 법에 따라 치료받은 3명의 환자로 구성된 추가 그룹이 있었고 이 검토에 포함될 자격이 없었다. 이들 중 1명은 PR이었고 다른 2명의 환자는 SD였다. 확장된 그룹에는 다음과 같은 반응이 있다: CR 1, 25%; PR 1, 25%; SD 2, 50%;

[0407] 담관암종. 말기 담관암종 IV기로 진단받은 환자가 1명 있었고, 이 검토에 포함될 자격이 있었다. 환자는 51세 여성으로, 3년의 병력이 있었고, 화학요법에 실패했으며 추정 생존기간이 1개월 미만이었다. 그녀는 림프절, 간, 뇌, 흉막 및 연수막 암종증으로 광범위하게 전이된 질환을 앓고 있었다.

[0408] 환자는 위에 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 소라페닙, 에베롤리무스, 보리노스타트, 베바시주맵 및 카페시타빈(화학요법)이었다. 환자는 후속 MRI로 입증된 MR을 가졌고, 뇌의 전이성 병변 및 연수막 암종증의 크기가 31% 감소하였다. 이 증상에 대한 AS 및 A10을 이용한 2상 연구는 수행되지 않았으며 표적 요법에 대한 반응은 이용가능하지 않다. 환자는 예상했던 1개월보다 오래 생존했고 폐렴으로 4개월 후 사망하였다. AS의 영향을 받은 돌연변이 유전자는 다음과 같다: *NF1* F710C 및 *KRAS* G12V.

[0409] 시도할 권리 법에 따라 치료받은 2명의 추가 환자가 있었는데 이 검토에 포함될 자격이 없었다. 이들 중 1명은 PD였고 다른 1명은 암으로 사망하였고 PD로 분류되었다. 확장된 그룹에서, 다음과 같은 반응이 있었다: MR 1, PD 2.

[0410] 만성 비정형 골수성 백혈병. 이 유형의 백혈병으로 진단받은 환자가 1명 있었고 이 검토에 포함될 자격이 있었다. 환자는 72세 남성으로 3년의 병력이 있었고, 사전 치료는 없었으며, 기대 수명이 6개월 미만이었다.

[0411] 환자는 위에 설명한 대로 치료되었다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 록소리티닙 및 보리노스타트였다. 환자는 PR을 달성하였다. 비교를 위한 AS 및 A10 및 표적 요법에 대한 반응 데이터는 없다. 치료 전 추정 생존기간은 6개월 미만이었지만, 치료 후 26개월이었다. 환자는 기회 감염으로 사망하였다. AS의 영향을 받은 돌연변이 유전자는 다음을 포함하였다: *BRCA2* 12040V, *HIST1H1D* K185- A186>T, *MAP3K6* P646L, *NOTCH2* S2379F, *SPEN* A2510V, *STAT5B* R110H, *TET2* C1875G, *MPL* Y591D, *RUNX1* R107C, *ASXL1* R1273f*s, 및 *SRSF2* P95H.

[0412] DIPG. 이 검토에 포함될 자격이 있는 환자가 1명 있었다. 그는 8세 남성이었고, 병력이 1년 미만이었다. 그는 이전에 방사선 요법을 받았고 예상 생존기간이 6개월 미만이었다.

[0413] 환자는 위에서 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 베바시주맵, 파조파닙, 다사티닙, 및 에베롤리무스였다. 치료 2개월 후 후속 MRI에서 종양 크기가 40% 이상 감소

한 것으로 나타났으며, 이는 MR로 분류되었다. 환자는 치료를 계속했고 접근하는 PR에 접근하였다. AS 및 A10의 2상 시험 결과와 비교하면, 49명의 환자에서 OR이 6건이었다. 표적 요법의 효과에 대한 데이터는 없다. AS의 영향을 받은 돌연변이 유전자는 다음을 포함하였다: PTEN C136Y, 및 H3F3A K28N

- [0414] 환자는 치료 시작으로부터 7개월 이상 생존했으며, 치료 전 기대 수명이 6개월 미만이었던 것과 비교해 지속적으로 개선되었다.
- [0415] 식도암. 식도의 말기 선암종, IV기로 진단받은 1명의 환자가 이 검토에 자격이 있었다. 이 환자는 61세 남성으로, 간, 흉막 및 복막도 침범한 질환의 4년의 병력이 있었다. 그는 사전 화학요법 및 표적 요법에 실패했고 기대 수명이 2개월 미만이었다.
- [0416] 환자는 위에서 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 니볼루맙, 올라파립, 라무시루맙 및 카르보플라틴 및 나브-파클리탁셀 DAMA를 포함한 화학요법이였다. 환자는 간 전이의 현저히 개선을 달성하였고 통증이 감소하였다. 기준선에서 여러 개의 간 전이가 있었지만, 치료 후에는 30% 감소한 단 하나의 전이만 있었다. 반응은 MR로 분류되었다. 2상 연구 결과와 비교하는 경우, 8명의 환자에서 1 CR이 있었다. 추정 생존기간은 2개월 미만이었지만, 환자는 6개월 이상 생존하였다. 그는 의학적 권고에 반하여 치료를 중단하였다. AS의 영향을 받은 돌연변이 유전자는 다음과 같다: *TP53* C1104, *TP53* P151H, *KRAS* G12D, *BRAF* E264, *NF1* I1719T, 및 *ERBB2* C584G.
- [0417] 유잉 육종. 이 검토에 포함될 자격이 있는, 말기 유잉 육종 IV기 사례가 한 건 있었다. 환자는 23세 여성으로, 대략 2년의 병력이 있었으며 질환은 림프절, 뼈 및 갑상선으로 전이되었다. 그녀는 수술, 방사선 및 화학요법에 실패했고 그녀의 기대 수명은 6개월 미만이었다.
- [0418] 환자는 위에서 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 니볼루맙, 베바시주맙 DAMA였다. 그녀는 가장 큰 오른쪽 쇄골 덩어리의 PR을 달성했지만 좌측 천골 및 장골에 새로운 과대사성 활동이 있었다. 비교를 위한 2상 임상 연구 및 표적 요법으로 치료된 유잉 육종의 사례는 없었다. 환자는 치료 전 기대 수명이 6개월 미만이었던 것에 비해 6개월 이상 생존하였다. 그녀는 의학적 권고에 반하여 치료를 중단하였다. AS의 영향을 받은 돌연변이 유전자는 *EWSR1-FLI1* 융합이었다.
- [0419] 신경절교종. 연수막 암종증이 있는 말기 신경절교종으로 진단받은 환자가 1명 있었고, 이 검토에 자격이 있었다. 환자는 11세 남성으로, 1년 미만의 병력이 있었다. 그는 수술로 치료를 받았지만 재발하였고 기대 수명이 4개월 미만이었다.
- [0420] 환자는 위에 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 베바시주맙, 파조파립, 다사티닙, 에베롤리무스, 보리노스타트 DAMA였다. 4개월 치료 후, 증강 병변이 50% 이상 감소했으며, 여기에는 연수막 암종증의 감소 및 흉부 중앙 부위의 병변 해소가 포함되었다. AS 및 A10을 이용한 2상 임상 연구 결과와 비교하는 경우, PR이 3건 있었지만, 이들은 연수막 암종증은 없었다. 표적 치료 요법에 대한 데이터는 이용가능하지 않다. 환자는 치료 전 추정 생존기간이 4개월 미만이었던 것에 비해 12개월 이상 생존하였다. 그는 의학적 권고에 반하여 치료를 중단하였다. AS의 영향을 받은 돌연변이는 다음을 포함하였다: *NF1* c.6655>T 및 p.D2219Y.
- [0421] 위장관 기질 종양, IV기(GIST). 말기 GIST로 진단받은 1명의 환자는 이 검토에 적합하였다. 그는 72세였고 5년의 병력이 있었다. 그는 뼈 및 골반에 전이성 침범이 있었다. 그는 수술 및 표적 요법에 실패했고 기대 수명이 6개월 미만이었다.
- [0422] 환자는 위에 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 수니티닙이었다. 환자는 6주 치료 후 골반 덩어리 크기의 39.7% 감소를 달성하였고, MR로 분류되었다. AS 및 A10의 2상 연구에서 GIST 치료에 대한 데이터는 없다. 환자는 이마티닙 및 수니티닙을 사용한 표적 요법에 반응하지 않았지만 AS 및 수니티닙을 병용한 치료에 매우 좋은 반응을 보였다. AS에 의해 영향을 받은 돌연변이에는 *NOTCH1* A465V 및 *NF1* A2617A가 포함되었다. 환자는 괴사성 종양의 천공이 발생하여 5개월 후에 사망하였다.
- [0423] 연수막 암종증. 연수막 암종증(LMN)으로 진단받은 환자 3명이 이 검토에 포함되었다. 각각 1명은 뇌 및 척수로 전이되었고, 3번째 환자는 림프절, 간, 흉막 및 뇌의 침범이 있었다. 이들 중 1명은 수술, 2회의 방사선 요법, 화학요법 및 호르몬 요법에 실패하였다. 두 번째 환자는 화학요법으로 치료 받았고, 세 번째 환자는 수술을 받았다. 그들의 기대 수명은 1개월 미만으로 추정되었다.
- [0424] 환자는 위에 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 다음

중 하나였다: 1) 카페시타빈(CH) 및 베바시주맵 DAMA; 2) 소라페닙, 에베롤리무스, 보리노스타트, 베바시주맵, 및 카페시타빈(CH); 또는 3) 베바시주맵, 파조파닙, 다사티닙, 에베롤리무스, 보리노스타트 DAMA. 모든 환자가 치료에 반응하였다. 각각 CR, PR 및 MR 중 하나가 있었다. ANP를 이용한 2상 임상 시험에서 나온 LMN에 대한 데이터는 원발성 악성 뇌종양에서 3PR을 나타내지만, CR은 없다. 표적 요법에 대한 반응에 대한 데이터는 없다. 분자적 반응은 표 38에 나타나 있다. 환자는 예상했던 1개월보다 훨씬 더 오래 생존하였다; 4개월 이상 내지 15개월.

표 38 - 연수막 암종종의 임상 결과를 바탕으로 한 항종양제 AS2-1에 의해 영향을 받은 유전자

환자	돌연변이
1BE	<i>PTEN, TP53, NF1, MAP3K1</i>
1CC	<i>NF1</i> (F710C), <i>KRAS</i> (G12V)
1GG	<i>NF1</i> (c.6655>T, p.D2219Y)

수모세포종. 말기 수모세포종이 있는 2명의 환자가 이 검토에 자격이 있었다. 이 그룹에는 남성 1명 및 여성 1명이 있었고, 둘 다 11세였다. 두 환자 모두 뇌 및 척수의 널리 전파된 질환이 있었고, 1명의 환자는 연수막 암종종이 있었다. 이들 중 1명은 수술, 방사선 및 화학요법으로 치료를 받았고, 두 번째 환자는 3회의 외과적 절제, 2가지 유형의 방사선 요법 및 2가지 유형의 화학요법 및 골수 이식을 받았다. 그들은 재발하였고 추정 생존기간은 2개월 미만이었다.

골수이형성 증후군(MDS). MDS로 진단받은 2명의 환자가 이 검토에 포함될 자격이 있었다. 1명의 환자에서, 네 가지 뚜렷한 진단을 식별할 수 있었다: 1) 만성 비정형 골수성 백혈병, 2) 골수섬유증, 3) 내성성 빈혈 및 4) 혈소판 감소증. 세 가지 진단: 1) 내지 3)에 대한 치료 결과는 별도로 평가한다. 두 번째 환자는 MDS 외에도 비호지킨 소세포, B세포 림프종(SLL) 진단을 받았다. 두 환자 모두 63 내지 72세 연령대의 남성이었고 3 내지 5년의 병력이 있었다. 이들 중 1명은 표적 요법 후 재발하였고 다른 1명은 어떠한 치료도 받지 않았다. 그들의 추정 생존기간은 6개월 미만이었다.

환자는 위에서 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 보리노스타트 및 록소리티닙이거나 보리노스타트 및 리톡시맵이었다. 1명의 환자는 PR을 달성하였고 다른 환자는 SD를 달성하였다. 1명의 환자가 표적 요법 후 재발한 것을 제외하고는, 임상 연구 및 표적 요법의 결과와 비교할 데이터가 없다. 영향을 받은 돌연변이 유전자는 표 39에 나타나 있다.

표 39 - 다른 약물과 병용하여 항종양제 AS2-1로 치료한 평가가능한 MDS 환자

환자	방사선 및 PE에 의해	AS에 의해 영향을 받은 분자적 유전자	코멘트:
1MD	PR	<i>BRCA2</i> 12040V, <i>HIST1H1D</i> K185-A186>T, <i>MAP3K6</i> P946L, <i>SPEN</i> A2510V, <i>STAT5B</i> R110H <i>TET2</i> C1875G	BC에서 TT: 보리노스타트, 록소리티닙
2MD	SD	<i>CD79B</i> Y196C-하위클론 <i>MYD88</i> L265P-하위클론 <i>ARID1A</i> Q1334-R1335insQ <i>CXCR4</i> E338-하위클론 <i>KLHL6</i> L65P-하위클론 <i>RUNX1</i> R204O	BC에서 TT: 보리노스타트, 리톡시맵

두 환자 모두 예상했던 6개월 미만보다 훨씬 더 오래 생존하였다. 1명은 26개월 후 뇌출혈로 사망하였고, 두 번째 환자는 치료를 계속하여 36개월 이상 생존하였다. 두 사례 모두 현저한 증상 개선이 있었다.

골수섬유증. 이 진단을 받은 환자는 단 1명뿐이었고 MDS 섹션에도 설명되어 있다. 그는 72세였고 3년의 병력이 있었다. 그는 이전에 치료를 받지 않았고 그의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

환자는 위에서 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 보리노스타트 및 록소리티닙이었다. 환자는 PR을 달성하였다. 임상 연구 및 표적 요법으로 치료한 결과와 비교할

데이터는 없다. AS-영향을 받은 돌연변이 유전자는 다음을 포함하였다: *BRCA2* 12040V, *HIST1H1D* K185-A186>T, *MAP3K6* P646L, *NOTCH2* 52379F, *SPEN* A2510V, *STAT5B* R110H, *TET2* C1875G, *MPL* Y591D, *RUNX1* R107C, *ASXL1* R1273f*s, *SRSF2* P95H. 환자는 수술 전 추정된 6개월 미만에 비해 26개월 이상 생존하였다. 그는 뇌출혈로 사망하였다.

[0435] 신경내분비 암종. 이 검토에 자격이 있는 말기 신경내분비암 IV기 진단을 받은 환자가 1명 있었다. 그녀는 폐암 섹션에도 설명되어 있다. 환자는 23세 여성으로, 대략 2년의 병력이 있었고 질환은 림프절, 뼈 및 갑상선으로 전이되었다. 그녀는 수술, 방사선 및 화학요법에 실패하였고 그녀의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

[0436] 환자는 위에서 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 니볼루맙 및 베바시주맙이었다. 그녀는 가장 큰 오른쪽 쇄골 덩어리의 PR을 달성했지만 좌측 천골 및 장골에 새로운 과대사성 활동이 있었다. 비교를 위한 2상 임상 연구 또는 표적 요법으로 치료된 신경내분비 암종의 사례는 없었다. AS의 영향을 받은 돌연변이 유전자는 *EWSR1-FLI1* 융합이었다. 환자는 치료 전 기대 수명이 6개월 미만이었던 것에 비해 6개월 이상 생존하였다. 그녀는 의학적 권고에 반하여 치료를 중단하였다.

[0437] 털모양 성상세포종. 이 검토에 자격이 있는 말기 털모양 성상세포종이 있는 환자가 1명 있었다. 그는 3세 남성 이었고, 1년 미만의 병력이 있었다. 그의 종양은 2회 수술 후 재발하였고, 그의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

[0438] 환자는 위에서 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 베바시주맙, 파조파닙, 다사티닙, 및 에베롤리무스였다. 환자는 비정상적으로 공격적인 털모양 성상세포종을 앓고 있었다. 그는 CR을 달성하였다. AS 및 A10을 이용한 2상 연구에서 OR은 없었고 표적 요법에 대한 데이터는 없었다. AS의 영향을 받은 돌연변이 유전자는 다음을 포함하였다: *PIK3CA* Q546R 및 *PIK3CA* K567E. 환자는 치료 전 추정 생존기간이 6개월 미만이었던 것에 비해 12개월 이상 생존하였고 현저한 증상 개선이 있었다. 부모는 치료를 중단하기로 결정하였다.

[0439] 다형성 암종. 이 검토에 자격이 있는 환자가 1명 있었다. 그녀는 50세였고 27년의 병력이 있었다. 그녀의 육종은 림프절, 폐 및 뼈로 광범위하게 전이되었다. 그녀는 2회의 수술 처치, 방사선 및 화학요법에 실패하였고 그녀의 추정 생존기간은 3개월 미만이었다.

[0440] 환자는 위에서 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 페브롤리주맙, 베바시주맙, 파조파닙, 및 다사티닙이고 CH는 켄시타빈, 도세탁셀이었다. 환자는 PR을 달성하였다. AS 및 A10을 이용한 임상 연구 또는 비교를 위한 표적 요법에 대한 데이터는 없다. AS의 영향을 받은 돌연변이 유전자는 다음을 포함하였다: *TP53* R249T 및 *TP53* c.97-28_99 del. 환자는 치료 전에 추정된 3개월 미만에 비해 12개월 동안 생존하였다.

[0441] PNET. 이 검토에 자격이 있는, 말기 원시 신경외배엽성 종양 IV기로 진단받은 환자가 1명 있었다. 그녀는 폐암 섹션에도 설명되어 있다. 환자는 23세 여성으로, 약 2년의 병력이 있었고 질환은 림프절, 뼈 및 갑상선으로 퍼졌다. 그녀는 수술, 방사선 및 화학요법에 실패하였고 그녀의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

[0442] 환자는 위에서 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 니볼루맙 및 베바시주맙이었다. 그녀는 가장 큰 오른쪽 쇄골 덩어리의 PR을 달성했지만 좌측 천골 및 장골에 새로운 과대사성 활동이 있었다. 비교를 위한 2상 임상 연구 또는 표적 요법으로 치료된 신경내분비 암종 사례는 없었다. AS의 영향을 받은 돌연변이 유전자는 *EWSR1-FLI1* 융합이었다.

[0443] 환자는 치료 전 기대 수명이 6개월 미만이었던 것에 비해 6개월 이상 생존하였다. 그녀는 의학적 권고에 반하여 치료를 중단하였다.

[0444] 내성성 빈혈. 이 진단을 받은 환자는 단 1명뿐이었고 MDS 섹션에도 설명되어 있다. 그는 72세였고 3년의 병력이 있었다. 그는 이전에 치료를 받지 않았고 기대 수명이 6개월 미만이었다.

[0445] 환자는 위에 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 록소리티닙 및 보리노스타트였다. 환자는 PR을 달성하였다. 임상 연구 및 표적 요법으로 치료한 결과와의 비교 데이터는 없다. AS에 영향을 받은 돌연변이 유전자는 다음을 포함하였다: *BRCA2* 12040V, *HIST1H1D* K185-A186>T, *MAP3K6* P646L, *NOTCH2* 52379F, *SPEN* A2510V, *STAT5B* R110H, *TET2* C1875G, *MPL* Y591D, *RUNX1* R107C, *ASXL1* R1273f*7, *SRSF2* P95H. 환자는 치료 전 추정된 6개월 미만에 비해 26개월 이상 생존하였다. 그는 뇌출혈로 사망하였다.

[0446] 침샘암. 1명의 환자가 하악선의 말기 점액상피세포 암종, IV기로 진단받았다. 그의 사례는 두경부암 섹션에도

설명되어 있다. 그는 54세였고 대략 2년의 병력이 있었다. 그는 림프절, 폐 및 간으로 널리 퍼진 전이성 질환을 앓고 있었다. 그는 2회의 수술, 두 가지 다른 유형의 화학요법 및 두 가지 다른 표적 요법 및 방사선 요법을 받았다. 그의 기대 수명은 2개월 미만으로 추정되었다.

[0447] 환자는 위에서 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 펄브롤리주맵, 트라스투주맵, 파클리탁셀, 및 카르보플라틴 DAMA였다. 환자는 PR을 달성하였다. 임상 연구 및 표적 요법 결과와의 비교 데이터는 없다. AS의 영향을 받은 돌연변이 유전자는 다음을 포함하였다: ARID1A 및 GNAQ. 환자는 치료 전 추정된 2개월 미만에 비해 12개월 이상 생존하였다. 그는 또한 현저한 증상 개선을 얻었다. 그는 의학적 권고에 반하여 치료를 중단하였다.

[0448] 피부암. 이 검토에 자격이 있는 피부의 말기 편평세포암 사례가 1건 있었다. 그는 70세였고 1년의 병력이 있었다. 다낭성 질환에 대한 신장 이식을 유지하는 데 필요한 면역 억제의 결과로 암이 발병한 것으로 생각되었다. 그의 암은 외과적 절제 후 빠르게 재발하였고 전반적인 상태로 인해 치료 선택사항이 없었다. 그의 생존기간은 3개월 미만으로 추정되었다.

[0449] 환자는 위에 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 A10, 이필리무맵, 세특시맵, 루카파립 및 RT였다. 환자는 매우 크고 공격적인 종양의 PR을 달성하였다. AS 및 A10의 임상 연구 또는 표적 요법 결과와의 비교 데이터는 없다. AS의 영향을 받은 돌연변이 유전자는 GNAS R201H*의 발현 감소, PDGFRA E86A의 ND, APC E918E, TP53 H179Y, ARID1A S1167F, METT7591, NOTCH1 V220M을 포함하였다. 환자는 치료 시작 전 추정된 3개월 미만에 비해 12개월 동안 생존하였다. 그는 폐렴으로 사망하였다.

[0450] 위암. 이 검토에 자격이 있는, 말기 위 선암종, IV기로 진단받은 환자가 1명 있었다. 그는 69세였고 1년의 병력이 있었다. 그는 화학요법으로 치료 받았지만 진행성 복막 전이가 생겼다. 그의 생존기간은 6개월 미만으로 추정되었다.

[0451] 환자는 위에서 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 보리노스타트였고; CH는 옥살리플라틴, 5-플루오로우라실 DAMA였다. 환자는 CR을 달성하였다. AS 및 A10의 임상 연구 또는 표적 요법 결과와의 비교 데이터는 없다. AS의 영향을 받은 돌연변이는 ND- EGFR V7421을 포함하였다. 환자는 3개월 후 의학적 권고에 반하여 치료를 중단하였다. 그는 차도가 있었고 증상이 없었다.

[0452] 활막 육종. 이 검토에 자격이 있는 이 진단을 받은 환자가 1명 있었다. 그녀의 사례는 다형성 육종 섹션에 설명되어 있다. 그녀는 50세였고 27년의 병력이 있었다. 그녀의 육종은 림프절, 폐 및 뼈로 광범위하게 전이되었다. 그녀는 2회의 수술, 방사선 및 화학요법에 실패하였고 그녀의 추정 생존기간은 3개월 미만이었다.

[0453] 환자는 위에서 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 펄브롤리주맵, 베바시주맵, 파조파립, 다사티닙, 젠시타빈, 및 도세탁셀이었다. 환자는 PR을 달성하였다. AS 및 A10을 이용한 임상 연구 또는 비교를 위한 표적 요법에 대한 데이터는 없다. AS의 영향을 받은 돌연변이 유전자는 다음을 포함하였다: TP53 R249T 및 TP53 c.97-28_99 del. 환자는 치료 전에 추정된 3개월 미만에 비해 12개월 동안 생존하였다.

[0454] T-세포 림프종. 복막 및 뇌 침범이 있는 말기 T-세포 림프종으로 진단받은 환자가 1명 있었고, 이 검토에 자격이 있었다. 그는 45세 남성으로 3년의 병력이 있었다. 그는 두 가지 유형의 화학요법, 세 가지 유형의 표적 요법 및 2회의 골수 이식에 실패하였고 성공적인 치료를 위한 추가 선택사항은 제공되지 않았다. 그의 생존기간은 2개월 미만으로 추정되었다.

[0455] 환자는 위에서 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 RT를 받았다. 환자는 방사선 요법의 기여로 PR을 달성하였다. AS 및 A10의 임상 연구 또는 표적 요법 결과와의 비교 데이터는 없다. AS의 영향을 받은 돌연변이 유전자는 다음을 포함하였다: CDKN1B K59fs*, RBI Y173fs*, TP53 K320*. 환자는 4개월 후 의학적 권고에 반하여 치료를 중단하였다.

[0456] 갑상선암. 이 검토에 자격이 있는, 말기 갑상선 암종, IV기로 진단받은 환자 1명이 있었다. 그는 71세 남성으로 11년의 병력이 있었다. 그는 수술 및 방사선 요법을 받았고 기대 수명은 6개월 미만이었다. 그의 암은 림프절 및 폐로 전이되었다.

[0457] 환자는 위에서 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 렌바티닙, 에베롤리무스, 및 다사티닙이었다. 환자는 PR을 달성하였다. AS 및 A10의 임상 연구 또는 표적 요법 결과와의 비교 데이터는 없다. AS의 영향을 받았을 가능성이 있는 돌연변이 유전자는 MET F462F였다. 환자는 21개

월 이상 생존하였고 유지 치료를 받고 있었다.

[0458] 요로상피암. 이 검토에 자격이 있는, 말기 고등급 요로상피 암종, IV기로 진단받은 환자가 2명 있었다. 57 내지 73세의 여성 및 남성이었고, 1 내지 8년의 병력이 있었다. 두 환자 모두 림프절 및 폐로 전이가 있었다. 1명의 환자는 뼈 및 뇌로도 전이되었다. 환자 중 1명은 2회의 수술, 2회의 화학요법 및 2회의 표적 요법을 이용한 광범위한 사전 치료를 받았고, 다른 1명은 이전에 치료를 받지 않았다. 추정 생존기간은 2개월 미만 내지 6개월 미만이었다.

[0459] 환자는 위에서 설명한 대로 치료를 받았다. 간단히 말해서, 환자는 연구 현장에서 AS 및 TT를 받았고, TT는 표 40에 설명되어 있다. MR로 분류된 1명의 환자의 뇌 전이 크기가 33% 감소하였다. 두 번째 환자는 PR을 달성하였다. AS 및 A10의 임상 연구 또는 표적 요법 결과와의 비교 데이터는 없다. 표 40에는 AS의 영향을 받은 돌연변이 유전자가 나타나 있다.

[0460] 표 40 - 다른 약물과 병용하여 항종양제 AS-1로 치료한 평가가능한 환자 침습성 고등급 요로상피 암종, IV기.

환자	방사전 및 PE에 의해	AS에 의해 영향을 받은 분자적 유전자	BC에서의 치료 (연구 현장)
1UR	MR	ND - <i>BRAF</i> 증폭, <i>TERT</i> 의 감소, 프로모터 <i>SNV</i> , <i>TP53</i> T253A, <i>ERBB2</i> 증폭	BC에서 TT: AS, 아도-트라스투주맙, 엠탄신, 트라스투주맙, 투카티닙, RT, BC에서 CH: 카페시타빈, DAMA
2UR	PR	<i>KRAS</i> (G12D)의 감소	BC에서 TT: AS, 니볼루맙, 이필리무맙, DAMA

[0461] 두 환자 모두 의학적 권고에 반하여 치료를 중단하였다. 이들 중 1명은 치료 전 2개월 미만에 비해 14개월 이상 생존하였다. 두 번째 환자는 4개월 후 치료를 중단하였다.

[0463] 3부 - 평가가능한 모든 환자.

[0464] 방사선학적 반응 및 생존. 총 155명의 평가가능한 환자가 2015년 7월 15일부터 2020년 7월 15일까지 AS, A10 및 기타 치료법을 조합하여 버진스키 클리닉에서 RTT로 치료를 받았다. 가장 큰 진단 그룹인 신경교종 및 병리학적 진단이 없는 소수의 뇌간 글리오마 환자 그룹은 별도로 설명한다. AS/A10으로만 치료한 환자는 별도로 평가한다. 또한 최상의 반응이 SD인, 회귀 뇌종양으로 진단된 3명의 환자 그룹도 별도로 설명하였다. 이러한 환자를 제외하면 이 검토의 환자 수는 75명으로 제한된다. 두 성별은 동등하게 대표되었다. 6명의 어린이, 8명의 청소년 및 61명의 성인 환자가 있었다. 4개 인종 그룹이 대표되었고 76% 환자가 백인 그룹이다. 10명의 환자 그룹은 2개 이상의 악성 종양으로 진단되었다. 이렇게 하면 8개의 추가 진단 그룹이 추가되어 암 진단 수가 34개로 늘어난다. 여기에는 만성 비정형 골수성 백혈병, 유잉 육종, 연수막 암종(환자 3명), 골수섬유증, 신경내분비 암종, PNET, 내성성 빈혈, 및 활막 육종이 포함된다. 가장 많은 수의 환자가 유방암으로 진단되었고 그 다음으로 결장암, 폐암, 두경부암, 난소암 및 전립선암이 뒤따랐다. 환자들은 평균 219일 내지 295일 동안 AS 및 A10으로 치료를 받았다(표 41).

[0465] 표 41 - 평가가능한 모든 환자의 치료 기간 및 반응.

지속기간				
BC 치료 (첫 번째 용량 및 마지막 용량 사이의 날짜, OFF 날짜 포함)	<21	<=40	>40	전체
중앙값	271	219	295	266
평균	275	256	336	330
범위	89-477	118-490	63-1183*	63-1183*
반응				
반응	<21	<=40	>40	총
CR	1	2	20	23
PR	2	4	21	27
MR	2		15	17
SD		1	3	4
PD	1	1	2	4
총				75
CR	1.3%	2.7%	26.6%	30.6%
PR	2.7%	5.3%	28.1%	36.1%
MR	2.7%		20.0%	22.7%
SD		1.3%	4.0%	5.3%
PD	1.3%	1.3%	2.7%	5.3%
총				100.0%

[0466]

[0467]

대부분의 경우, 추가 약물은 계층 분석의 데이터 또는 의학 문헌에서 나온 데이터를 기반으로 선택되었다. CR, PR 및 MR을 포함한 객관적 반응률은 매우 높았으며 85.4%에 달하였다. 안정적 질환은 9.3%에서 결정되었고 진행성 질환은 5.3%에서 결정되었다. 생존 분석 결과 이 치료를 하지 않은 경우 6개월에 생존 없음으로 추정된 것과 비교하여, 6개월 생존율이 94.4%, 1년 생존율이 80.3% 및 2년 생존율이 51.8%로 드러났다(도 1).

[0468]

유방암, 결장직장암 및 폐암(별도로 설명)을 제외하고 두경부암, 신장암, 난소암, 췌장암, 및 전립선암을 포함한 일반적인 암의 치료 결과가 도 2에 나타나 있다. 6개월 생존율은 100%였고, 1년 생존율은 100%였으며 2년 생존율은 27.8%였다.

[0469]

흔하지 않은 암을 앓고 있는 24명의 환자 그룹을 별도로 평가하였다. 세부사항은 도 3에 나타나 있다. 이 그룹에는 소아 사례가 6건 있었고, 남성이 17명, 여성이 7명이었다. 평균 치료 기간은 295일이었다. CR은 16.7%, PR은 37.5%, MR은 29.2%, SD는 8.3% 및 PD는 8.3%로 기록되었다. 총 객관적 반응률은 83.4%였다. 6개월의 전체 생존율은 77.8%였고, 1년은 48.9%이며 2년은 20.4%였다.

[0470]

분자적 반응. 방사선학적 반응 외에, 치료의 두 번째 목표는 가던트 360, 파운데이션 원 또는 템퍼스와 같은 혈액 검사에서 비정상 유전자를 더 이상 감지할 수 없거나 또는 이러한 유전자의 DNA 농도의 현저한 감소로 나타나는 분자적 반응을 달성하는 것이었다. 실험실 결과에 기반하여 AS의 영향을 받은 유전자 목록이 표 1에 제공된다. 표 42는 임상 결과에 따라 다양한 진단 그룹에서 AS의 영향을 받은 돌연변이 및 증폭을 포함한 152개의 특정 계층 이상의 알파벳순 목록을 제공한다. 이것은 실험실 검사에서 ANP의 영향을 받은 유전자에 대한 표 1보다 더 자세한 목록이다. 예를 들어, TP53의 단일 이상 대신, 임상 관찰에 기반한 이 유전자의 돌연변이가 25개 있다. 일반적으로 유전자의 단일 돌연변이에 영향을 미치는 처방 표적 약물과 달리, AS는 수많은 돌연변이 및 증폭을 포괄하는 광범위한 활성을 갖는 것으로 보인다.

[0471] 표 42 - 모든 암에서 임상 결과를 바탕으로 한 항종양제에 의해 영향을 받는 유전자 이상.

ALK의 돌연변이 N1544K - 난소암	MAP3K6의 돌연변이 P646L - 만성 비정형 골수성 백혈병
AKT1의 돌연변이 E17K - 유방암	MET의 돌연변이 T895M - 유방암
APC의 돌연변이 G29G - 유방암 K445K - 유방암 E918E - 피부 편평세포암 E888fs - 결장직장암 R230C - 결장직장암	T7591 - 피부 편평세포암 MPL의 돌연변이 Y591D - 만성 비정형 골수성 백혈병
AR의 돌연변이 M887V - 난소암	MYC의 돌연변이 및 증폭 증폭 - 유방암 & 난소암 S244S - 유방암
ARAF의 돌연변이 Y495Y - 유방암	NF1의 돌연변이 스플라이스 부위 480-11_4801del11 - 유방암 스플라이스 부위 SNV - 폐암
ARID1A의 돌연변이 51798L - 유방암, 침샘암, 두경부 S1167F - 피부 편평세포암 G246V - 난소암 R1889W - 난소암 Q802fs - 결장직장암	c.6655>T - 신경절교종 p.D2219Y - 신경절교종 A2617A - GIST F710C - 담관암종 V2378fs*8 - 확산성 성상세포종 I1719T - 식도 K583R - 난소암
ARID2의 돌연변이 N127fs18 - 이형성 성상세포종	NOTCH1의 돌연변이 A465V - GIST
ASXL1의 돌연변이 R1273fs - 만성 비정형 골수성 백혈병	V220M - 피부 편평세포암 NOTCH2의 돌연변이 52379F - 만성 비정형 골수성 백혈병

[0472]

ATRX의 돌연변이 S850fs*2 -이형성 정상세포종 N179fs*26 - 이형성 정상세포종	NOTCH2의 돌연변이 52379F - 만성 비정형 골수성 백혈병
BRCA1의 돌연변이 H662Q - 유방암	NTRK1의 돌연변이 난소암 P387L (가능성 있음) - 폐암
BRCA2의 돌연변이 D237N - 유방암 12040V - 만성 비정형 골수성 백혈병	PDGFRA의 돌연변이 V299G - 유방암 E86A - 피부 편평세포암
BRAF의 돌연변이 및 증폭 BRAF 증폭 - 요로상피암 & 난소암 E264 - 식도 V600E - 결장직장암	PIK3CA의 돌연변이 및 증폭 Q546H - 유방암 Q546R - 털모양 정상세포종 Q597H - 난소암
CCND1의 돌연변이 및 증폭 증폭 - 유방암 R291W - 난소암	증폭 - 유방암 E542K - 유방암 & 결장직장암 E545K - 유방암 E726K - 유방암
CCND1의 돌연변이 및 증폭 증폭 - 유방암 R291W - 난소암	E39K - 유방암 E453K - 유방암 & 이형성 과소교종
CCNE1의 돌연변이 P268P - 유방암 CDK4 증폭 - 유방암	R4-P18del - 유방암 H1047L - 유방암 K567E - 털모양 정상세포종
CDK6의 돌연변이 및 증폭 유방암	증폭 - 난소암 115431 - 결장직장암
CDKN1B의 돌연변이 K59fs* - T-세포 림프종	PIK3R1의 돌연변이 S399Y408del 스플라이스 부위 917-1G>A - 이형성 과소교종
CDKN2A의 돌연변이 D74N - 유방암	PTEN의 돌연변이 C136Y - DIPG
EGFR의 돌연변이 및 증폭 증폭 - 유방암 P753L (가능성 있음) - 폐암 V524I - 유방암	엑손 4-7 손실 - 유방암 D252Y - 유방암 R130* - 유방암 Y27C - 유방암
EGFR의 돌연변이 및 증폭 증폭 - 유방암 P753L (가능성 있음) - 폐암 V524I	N323fs*23 - 확산성 정상세포종 R55fs - 결장직장암
	RAF1의 돌연변이

[0473]

- 유방암 V742I - 위암 D321D - 결장직장암	P63P - 유방암 증폭 - 난소암 RB1의 돌연변이 O217* - 유방암 Y173fs* - T-세포 림프종 RUNX1의 돌연변이 R107C - 만성 비정형 골수성 백혈병
ERRB2의 돌연변이 및 증폭 증폭 - 요로상피암 C584G - 식도	SMAD4의 돌연변이 A406T - 폐암 D537V - 결장직장암 P511L - 난소암
EWSR1의 돌연변이 FLI1 융합 - 유잉 육종 & 폐암	SPEN의 돌연변이 A2510V - 만성 비정형 골수성 백혈병
FBXW7의 돌연변이 Y545C - 폐암	SRSF2의 돌연변이 P95H - 만성 비정형 골수성 백혈병
FGFR의 돌연변이 및 증폭 증폭 - 유방암 T320T - 유방암 S726F - 유방암 H791H - 유방암 P47P - 유방암	STAT5B의 돌연변이 R110H - 만성 비정형 골수성 백혈병
FGFR1의 돌연변이 및 증폭 증폭 - 유방암 S726F - 유방암	Tert 프로모터의 돌연변이 SNV - 폐암 및 요로상피암 124 C>T - 확산성 성상세포종 146C>T - 이형성 과소교종
GATA 3의 돌연변이 P433fs43 - 유방암 P409fs - 유방암 PS405fs - 유방암 D336fs - 유방암 c.1213_1214del - 유방암 중복화 - 두경부	TET2의 돌연변이 C1875G - 만성 비정형 골수성 백혈병
GNAQ의 돌연변이 침샘암 두경부	TP53의 돌연변이 V73fs - 유방암 R175G - 유방암 R196 - 유방암 R249T - 다형성 육종 C176F - 유방암 G187D - 유방암 R282W - 유방암 & 결장직장암 E287* - 유방암
GNAS의 돌연변이 R201H* - 피부 편평세포암	E285K - 유방암
H3F3A의 돌연변이 K28N - DIPG K27 - DIPG	
HIST1H1D의 돌연변이	

[0474]

K185-A186>T- 만성 비정형 골수성 백혈병	c.97-28_99del - 다형성 육종
IDH1의 돌연변이 R132H - 이형성 과소교종 & 이형성 성상세포종	Y126D - 폐암 R273H - 폐암 & 이형성
KDMGA의 돌연변이 손실 - 유방암	성상세포종 & 결장직장암 K320*-T-세포 림프종
KRAS의 돌연변이 G12V - 담관암종 G12D - 요로상피암 & 식도 G13D - 결장직장암	T253A - 요로상피암 스플라이스 부위 37G-1G>A - 이형성 과소교종 O104 - 식도
MAP2K1의 돌연변이 K57E - 유방암	P151H - 식도 H179Y -피부 편평세포암
MAP2K4의 돌연변이 엑손 2 손실 - 유방암	R273C - 이형성 성상세포종 R248W - 난소암
MAP3K1의 돌연변이 S398 - 유방암	R176H - 난소암 R209fs - 난소암
	N235-Y236del - 난소암 C176Y - 결장직장암 S241F - 결장직장암

[0475]

[0476] 독성. AS 및 A10과 관련이 있을 수 있는 유해효과는 적은 비율의 환자에게 발생했으며 1등급 및 2등급(경미한 독성)에 불과하였다. 추가 약물과 관련이 있을 수 있는 유해효과는 시너지 효과로 인한 투여량 감소로 인해 개시된 데이터에 비해 덜 흔하였다. 세부사항은 별도 보고서에 설명된다.

[0477] 실시예 1의 결론 및 논의.

[0478] 이 연구는 34가지 다른 악성 종양으로 진단받은 말기 암 환자 75명의 치료 결과를 제공하였다. 보고서는 평가가 능한 사례로 제한되었다. 일부 환자는 입원 시 사망에 가까웠고 치료가 효과를 발휘하기 전 처음 60일 이내에 암이나 추가적인 의학적 합병증으로 사망하였다. 다른 환자 그룹은 개인적인 이유로 치료를 중단했거나 결과에 대한 방사선 평가를 받고 싶어하지 않았다. 이러한 사례는 이 보고서에 포함되지 않았으며 별도로 설명하였다. 신경교종 그룹에서, 치료를 30일 이내에 받은 환자도 이러한 환자의 빠른 반응을 기준으로 평가하였다. 모든 환자는 텍사스 시도할 권리 법에 따라 치료를 받았다. 치료 계획은 게놈 분석 또는 게놈 공개 데이터를 기반으로 수립되었다. 원칙은 "암" 유전자를 치료하여 환자의 신체에서 암을 제거하는 것이었다.

[0479] 이 치료의 보고된 결과는 예상보다 좋았고 객관적 반응을 달성한 환자의 평균 수는 85%이다. 이 보고서의 목적은 비정상 유전자를 표적으로 삼으면 종양 크기가 객관적으로 감소하고 환자의 수명이 연장될 수 있다는 가설의 타당성을 증명하는 것이었다. 많은 환자가 수년간 암 병력이 있었고 그들의 질환은 전이 부위에 따라 이질적인 유전체를 가지고 있었다. 이는 한 부위는 CR이고 다른 부위는 반응이 없는 것을 설명할 수 있다. 이러한 사례는 엄격한 임상 시험에서 CR로 설명되지 않지만, 한편으로는 말기 암 환자는 일반적으로 임상 시험에 참여하지 않는다. 실시예 1의 방법에 따라 2015년 7월 15일부터 2021년 4월 1일까지 텍사스 시도할 권리에 따라 처방약/표준 치료/오프라벨과 함께 항종양제를 투여받은 말기 암 환자의 반응을 요약한 표 43-50에 나타나 있다.

[0480] 표 43 - 일반적인 암 진단.

진단	CR + PR %	MR %	SD %	PD %
유방	84	8	8	
결장직장	50	40	10	
두경부	33	33		34
신장	66	33		
폐	71	29		
난소	66	34		
췌장	66	34		
전립선	83			17
총	71	21	5	3

[0481]

[0482] 전체 사례 중 92%는 종양이 사라지거나 줄어들었고 3%는 진행되었다; 신경교종은 포함되지 않았다.

[0483] 표 44 - 혼하지 않은 암 진단.

[0484]

진단	CR+PR	MR	SD	PD
	사건의 수			
아테노이드 낭포성 암종			1	
뇌종양 - 이형성 성상세포종	2			1
뇌종양 - 이형성 상피세포종	1			
뇌종양 - 이형성 과소교종		1		1
뇌종양 - 뇌간 클리오마	1			
뇌종양 - 확산성 성상세포종	1			

진단	CR+PR	MR	SD	PD
	사건의 수			
뇌종양 - DIPG	1	2		
뇌종양 - 신경절교종	1			
뇌종양 - 수모세포종	1	1		
뇌종양 - 털모양 성상세포종	1			
담관암종		2		
만성 비정형 골수성 백혈병		1		
자궁내막 암종		1		
식도암		1	1	
유잉 육종	1			
GIST		1		
연수막 암종증	2	2		
다발성 골수종		1		
골수이형성 증후군	1		1	
신경내분비 암종	1			
비호지킨 림프종	1			
다형성 육종	1			
PNET	1			
내성성 빈혈	1			
침샘 암종	1			
피부암	1			
위암	1			
갑상선암	1			
요로상피 고등급 암	1	1		
42개 사건 중 중 29개 진단 반응 백분율	55%	33.3%	7%	4.7%

[0485]

[0486] 전체 사례의 88.3%는 종양이 사라지거나 줄어들었고 4.7%는 진행되었다.

[0487] 표 45 - 유방암의 하위그룹.

하위군	반응률 %			
	CR + PR	MR	SD	PD
유방암 HER-2 Neg.	80	13.4	6.6	
유방암 HER-2 Pos.	100			
유방암 삼중 음성	67		33	

[0488]

[0489] 표 46 - 신경교종의 하위그룹.

하위군	반응률 %				
	CR+PR	MR	SD	PD	MRI 로 종양 감소 또는 종양 사라짐
SOC 후 GBM 재발	52	4	22	22	56
SOC 후 GBM 재발 치료 60 일 미만	40*			60*	40*
GBM - SOC 없음	43	14		43	57
GBM - SOC 없음 치료 60 일 미만	100*				100*

[0490]

[0491] SOC - 표준 치료; * 적은 환자 수

[0492] 표 47 - 뇌암, 전이성.

원발성 종양	환자 수				
	전체	CR+PR	MR	SD	PD
유방암	9	7		1	1
신장암	2	2			
폐암	3	2	1		
전립선암	1	1			
담관	1		1		
요로상피, 고등급	1		1		
전체	반응률 %				
	17	70	18	6	6

[0493]

[0494] 전체 사례 중 86%는 종양이 사라지거나 줄어들었고 6%는 진행되었다.

[0495] 표 48 - 간암, 전이성.

원발성 종양	환자 수				
	전체	CR+PR	MR	SD	PD
아데노이드 낭포성암	1			1	
유방암	8	4	1	2	1
결장직장암	6	3	1	2	
자궁내막암	1		1		
두경부암	1	1			
폐암	2	1	1		
난소암	4	4			
췌장암	1	1			
담관암	2		2		
식도암	1	1			
전체	반응률 %				
	27	56	22	18	4

[0496]

[0497] 전체 사례 중 78%는 종양이 사라지거나 줄어들었고 4%는 진행되었다.

[0498] 표 49 - 폐암, 전이성.

원발성 종양	환자 수				
	전체	CR+PR	MR	SD	PD
유방암	18	6	5	6	1
결장직장암	1			1	
폐암	5	2	1	1	1
전립선암	3	2			1
육종	1		1		
요로상피암	1			1	
전체	반응률 %				
	29	35	24	31	10

[0499] 전체 사례 중 59%는 종양이 사라지거나 줄어들었고 10%는 진행되었다.

[0500]

[0501] 표 50 - 폐암, 전이성.

원발성 종양	환자 수				
	전체	CR+PR	MR	SD	PD
유방암	8	2	1	4	1
결장직장암	5	2	1	2	
자궁내막암	1		1		
두경부암	3	1		1	1
폐에 전이된 폐암	4	2	2		
난소암	3	3			
전립선암	1	1			
육종	1		1		
갑상선암	1	1			
요로상피암	2	1		1	
전체	반응률 %				
	29	45	21	27	7

[0502] 전체 사례 중 66%는 종양이 사라지거나 줄어들었고 7%는 진행되었다.

[0503]

[0504] 반응하지 않는 종양의 유전체학을 연구하고 이에 영향을 미치는 추가 약물을 사용해야 할 수도 있다. 불행히도, 말기 환자에게는 이를 수행할 시간이 충분하지 않을 수 있다. 일부 전이에서는 CR이 있었지만 모든 전이에서 그렇지는 않은 환자를 포함시키면 객관적인 반응의 수가 증가하였다. 예를 들어, 유방암의 경우 모든 환자가 치료에 반응하였다. 비교 목적으로, 60일 미만의 치료를 받은 그룹의 사례를 추가하였다. 이 확장된 그룹에서 유방암의 반응은 84.7%로 감소하였다. 생존 분석 결과 말기 암 환자의 생존자 없음으로 추정된 것에 비해 6개월 생존율이 94.4%로 나타났다. 2년 생존율은 51.8%로 감소하였다. 생존율의 이러한 감소는 많은 환자가 CR을 확인한 후 치료를 중단하기로 결정한 것으로 설명될 수 있다.

[0505] 실시예 2.

[0506] 54세 백인 여성이 2016년 6월 28일 AS2-1 치료를 위해 버진스키 클리닉에 내원했으며, 간 전이된 침습성 관암종, ER⁺, PR⁺, HER-2⁺, IV기 진단을 받았다. 15년 전의 암 병력이다. 2001년 12월에 좌측 종괴절제술을 받았고, 독소루비신/사이클로포스파미드 화학요법(2002년 1월 - 2002년 3월) 및 도세탁셀/트라스투주맙(2002년 3월 - 2002년 6월)을 받았다. 트라스투주맙은 2003년 6월까지 계속되었다. 2002년 6월부터 8월까지, 좌측 유방에 방사선 요법을 받았다. 또한 6개월 동안 타목시펜을 복용하였다. 2005년에 그녀는 자궁절제술을 받았고 2007년에 그녀는 양측 난관-난소절제술을 받았다. 2012년 8월에 그녀는 간 침범이 발생했고 2012년 10월 12일 CT에서 수많은 간 전이가 기록되었다. 2012년 10월 22일 간 생검에서 전이성 유방암이 확인되었다. 2012년 10월 31일 후속 PET에서 이러한 발견이 확인되었다. 2012년 11월 6일에, 그녀는 도세탁셀, 트라스투주맙 및 페르투주맙을 시작하여 6주기를 완료하였다. 7번째 주기는 도세탁셀 없이 진행되었다. 그녀는 중간 정도의 호전을 보였다. 2015년 8월에 진행성 질환이 발생했고 3주기 동안 도세탁셀, 트라스투주맙 및 페르투주맙을 재개하였다; 마지막 주기는 2015년 10월 15일까지 도세탁셀 없이 진행되었다. 2016년 2월에 그녀의 암은 다시 진행되었다. 2016년 5월 26일부터 2016년 6월 30일까지 그녀는 나트륨 페닐부티레이트로 치료를 받았고 그 결과 증상이 호전되었으며 2016년 6월 16일에 80% 용량 감량한 트라스투주맙/페르투주맙을 투여받았다.

- [0507] 치료: 버진스키 클리닉에서 그녀의 치료는 2016년 6월 29일에 AS2-1로 시작되었다. 용량은 점차적으로 매일 19.2g으로 증가하였다. 그녀는 이전 일정에 따라 트라스투주맙/페르투주맙을 계속 받았고 2주간 매일 투여 및 1주 휴약 주기로 카페시타빈 2500mg을 추가하였다. 그녀는 2017년 4월 20일에 의학적 권고에 반하여 치료를 중단하기로 결정하였다. 그녀와 마지막으로 접촉한 것은 2018년 2월 28일이었다. 그녀의 주치의는 2019년 10월에 그녀가 상당히 잘 지내고 있지만 재발이 생겼다고 알려주었다.
- [0508] 치료에 대한 반응: 2016년 5월 16일 기준선 PET/CT에서 여러 간 전이가 나타났지만 2016년 10월 28일 및 2017년 4월 7일의 후속 스캔에서는 정상이었다. 2016년 5월 25일의 가던트 360에서 *PIK3CA* Q546H 및 *FGFR* T320T 두 유전자의 돌연변이가 발견되었다. *PIK3CA*는 AS2-1의 표적이었다. 2017년 11월 1일의 후속 가던트 360에서는 어떠한 이상도 나타나지 않았다(도 4에 제공된 가던트 360 보고서).
- [0509] 결론: 이 환자는 15년 동안 유방암을 앓았고, 4회의 수술, 방사선 요법, 호르몬 치료 및 세 과정의 도세탁셀/트라스투주맙/페르투주맙으로 치료하였다. 수많은 치료에도 불구하고, 그녀는 여러 간 전이를 보였다. 그녀는 치료 4개월 후에 방사선학적 완전 반응을 얻었고 분자적 완전 반응은 치료를 시작한 지 16개월 후에 기록되었다. 불행히도, 조기 중단 후, 2년 반 후에 진행성 질환이 발병하였다. 환자의 추정 생존기간은 3개월 미만이었지만, 그녀는 30개월이 경과한 후에도 살아있었다.
- [0510] **실시예 3.**
- [0511] 56세 백인 여성이 2017년 11월 21일에 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절 및 피부 전이가 있는 침습성 관암종, 광범위한 DCIS, ER⁻, PR⁻, HER-2⁺, IV기 진단을 받았다. 그녀의 증상은 2015년 8월에 시작되었다. 환자는 2016년 2월 1일에 유방 덩어리 및 액와 림프절 생검에서 암이 양성으로 진단되었다. 그녀는 2016년 2월 17일부터 2016년 6월 1일까지 신보조 요법 ATCHP 프로토콜을 시행했고 2016년 7월 5일에 변형 근치 유방절제술을 받았다. 그녀는 광범위한 림프 침윤이 있는 유방의 확산성 침범이 있는 것으로 밝혀졌다. 그녀는 2016년 8월 11일부터 2016년 9월 27일까지 카페시타빈과 함께 방사선 요법을 받았고 2016년 8월 19일부터 2017년 4월 18일까지 트라스투주맙을 시작하였다. 카페시타빈은 2016년 10월 21일에 중단하였다. 2017년 1월 20일 PET/CT에서 피부 침범이 나타났고 2017년 4월 4일 생검을 통해 확인되었다.
- [0512] 치료: 환자는 2017년 11월 21일에 AS2-1 9.6g 매일 투여로 시작하였다. 그녀는 약물의 최적 용량을 복용할 수 없었고 이러한 이유로 나트륨 페닐부티레이트(PB) 3g을 매일 4회 경구 투여하였다(PB는 AS2-1로 대사됨). 추가 약물에는 라파티닙 1000mg 매일, 카페시타빈 2000mg 매일 2주 투여 및 1주 휴약 주기, 소라페닙 200mg 이틀에 한 번씩 및 트라스투주맙 6 mg/kg 3주마다 투여가 포함되었다. 2017년 12월 13일에 보리노스타트 100mg 매일 투여가 치료에 추가되었다. 2018년 5월 7일에 라파티닙은 네라티닙 240mg 매일 투여로 대체되었다. 내성이 좋지 않아 2018년 5월 23일에 네라티닙을 중단하였다. 2018년 6월 20일에 그녀의 치료 계획이 변경되어 AS2-1, 아도-트라스투주맙 엠탄신 3.6 mg/kg 3주마다, 소라페닙 200mg 매일 및 카페시타빈 1500mg 매일 2주 투여 및 1주 휴약 주기가 포함되었다. PB 및 소라페닙은 2018년 9월 11일에 중단하였다. 아도-트라스투주맙은 복수(암세포 음성)를 일으킬 수 있다는 의심이 있어 2018년 10월 9일에 중단하였다. 그녀의 피부 병변은 2018년 10월 16일에 거의 사라졌지만 2018년 11월 12일에 새로운 병변이 생겼다. 아도-트라스투주맙은 2018년 12월 4일에 감소된 용량으로 재개하였다. 2019년 2월 7일에 혼합 반응이 있었다. 아도-트라스투주맙은 최대 용량으로 증가되었고 2018년 3월 14일에 네라티닙 240mg 매일 투여를 재개하였다. 네라티닙은 2019년 6월 19일에 중단되었고 알렐리십 50mg 매일 경구 투여로 대체되었다. 피부 병변이 감소하였다. 2019년 8월 19일에 그녀는 폐렴으로 입원했고 AS2-1, 알렐리십 및 아도-트라스투주맙은 중단되었다. 환자는 병원에서 퇴원했고 2019년 9월 2일에 지역 종양의 학자는 트라스투주맙 및 나벨빈을 복용하라고 조언하였다. 환자는 AS2-1을 재개하였고 트라스투주맙/나벨빈을 2주기(주 1회) 받았다. 2019년 9월 23일에 그녀는 대상포진 감염을 앓았다. 암 치료를 중단하고, 병원에 입원하였다. 2019년 9월 30일에 그녀는 경막하 혈종이 발병했고 혼수 상태에 빠졌다. 혈종은 좌측 두개골 절개술을 통해 제거되었다. 그녀는 2019년 10월 29일까지 입원하여 암 치료를 받지 않다가, 2019년 10월 30일에 알렐리십 및 트라스투주맙/나벨빈을 재개했지만 백혈구 감소증으로 2019년 11월 14일에 다시 중단하였다. AS2-1은 2019년 11월 1일에 재개하였다. 2019년 11월 21일에 그녀는 트라스투주맙 및 나벨빈을 20% 용량 감량하여 재개하고 알렐리십 및 AS2-1을 계속하였다. 2019년 12월 12일에 그녀의 상태를 평가한 결과 개선된 것으로 나타났다. 그녀는 2020년 1월 9일에 치료를 중단하였다. 환자는 2020년 3월 23일에 경막하 혈종으로 사망하였다.
- [0513] 치료에 대한 반응:
- [0514] 방사선학적. 2017년 1월 20일 PET/CT에서 흉부 왼쪽이 침범된 암 진행이 확인되었지만, 2018년 8월 10일 후속

스캔에서 침범이 해소된 것으로 나타났다. 2019년 11월 3일 PET/CT에서 오른쪽 액와 부위에 새로운 병변이 확인되었다.

[0515] 신체 검사. 2018년 2월 22일 신체 검사에서 부분 반응과 일치하는 피부 병변의 현저한 개선이 나타났으며, 이는 2018년 3월 26일에 추가 개선으로 확인되었다. 환자는 표적 약물에 대한 내성이 좋지 않아 용량을 낮추고, 치료를 중단하고 치료 계획을 변경하였다. 초기 반응은 AS2-1, 트라스투주맵, 라파티닙, 소라페닙 및 카페시타빈에 의해 나타났다. 아도-트라스투주맵, AS2-1 및 알펠리십은 2019년 6월에 개선의 원인이 되었다. 폐렴, 대상포진 및 경막하 혈종을 포함한 추가 합병증으로 인해 약 2개월 동안 암 치료를 중단하였다. AS2-1, 알펠리십, 트라스투주맵 및 나벨빈으로 치료한 결과 2019년 12월 12일에 피부 병변이 추가로 개선되었다.

[0516] 분자적. 혈액 샘플의 기준선 가던트 360 분석(도 5)은 *TP53* V73fs 및 *ERBB2* 증폭의 높은 백분율을 나타냈다(2017년 4월 25일). 2017년 11월 14일의 다음 분석은 *TP53* V73fs가 97% 감소하고 *ERBB2* 증폭이 48% 감소한 것을 나타냈다. 2018년 9월 13일에는 두 가지의 이상이 더 이상 존재하지 않았으며 방사선 및 신체 검사에 의한 부분 반응과 일치한다. 2018년 9월 13일의 검사에서 TP53-R175G의 새로운 돌연변이가 0.1% 나타났다. 이 돌연변이는 2019년 1월 16일에 사라졌지만 초기 *TP53* V73f 및 *ERBB2* 증폭은 낮은 수준으로 다시 돌아왔다.

[0517] 결론: 치료는 AS2-1에 의한 *TP53* 및 트라스투주맵, 아도-트라스투주맵, 라파티닙 및 네라티닙에 의한 *ERBB2*에 대해 지시된 활성을 기반으로 하였다. 2017년 4월 18일 및 2018년 11월 6일 파운데이션 메디신의 조직 유전체 분석은 *TP53* 및 *ERBB2* 이상 및 *RET* 및 *MCL1* 증폭을 확인했으며, 이는 소라페닙에 대한 근거를 제공하였다. *H3F3A* 증폭은 보리노스타트에 대한 근거를 제공하였다. 그녀는 부분 반응을 얻었지만, 약물에 대한 내성이 좋지 않고 합병증이 있어 치료 과정이 불규칙적이었다. 그녀의 *TP53* 및 *ERBB2* 이상은 치료로 정상화되었다. 환자의 기대 수명은 6개월 미만이었지만, 29개월 동안 생존하였다.

[0518] 실시예 4.

[0519] 53세 백인 여성이 2018년 1월 18일에 버진스키 클리닉에 내원하여 광범위한 뼈 전이가 있는 우측 유방의 침습성 관암종, IV기 진단을 받았다. 그녀의 암은 ER/PR⁺, HER-2⁻, ATM 생식 계열 돌연변이였다. 그녀의 암 병력은 3년 전부터 시작되었다. 2015년 9월 17일에 그녀는 액와 혹 절제술과 함께 오른쪽 유방절제술을 받았다. 그녀는 2016년 4월 5일까지 3주마다 4주기 동안 AC 화학요법을 받았고 그 후 12주기 동안 파클리탁셀을 받았다. 그녀는 또한 2016년 6월 20일에 완료된 60 Gy의 방사선 요법을 받았다. 2017년 7월 8일에 뼈에 전이된 것이 발견되었고 이는 2017년 8월 16일 생검을 통해 확인되었다. 레트로졸은 2017년 7월에 치료에 추가되었다. 진행은 2017년 9월 15일에 PET/CT로 기록되었다. 폴베스트란트 및 아베마시클립은 2017년 10월 19일에 시작되었고 레트로졸은 중단되었다. 2017년 12월 11일에 실시한 뼈 스캔에서 진행이 보였다.

[0520] 치료: 버진스키 클리닉에서의 치료는 2018년 1월 18일에 AS2-1 최대 19.2g 매일 및 카페시타빈 1000mg 매일 2주 투여 및 1주 휴약 주기로 시작하였다. 2018년 1월 24일에 베바시주맵 10 mg/kg 2주마다 및 루카파립 600mg 투여가 그녀의 요법에 추가되었다. 카페시타빈 일일 용량은 2018년 1월 25일에 2000mg으로 증가하였다. 2018년 3월 13일에 실시한 뼈 스캔에서 현저한 개선이 확인되었다. 루카파립은 보험 적용이 되지 않아 2018년 5월 31일에 중단되었다. 환자는 올라파립을 복용하라는 조언을 받았지만, 그녀는 복용하지 않기로 결정하였다. 2018년 7월 30일에 데노수맵 60mg, 6개월마다 투여가 치료에 추가되었다. 라파마이신 1mg, 매일 투여가 2018년 11월 8일에 추가되었다. 2019년 2월 21일 PET/CT에서 아마도 루카파립 중단으로 인한, 진행이 나타났다. 라파마이신은 에베롤리무스 5mg 및 엑세메스탄 25mg 매일 투여로 대체되었다. 2019년 8월 1일에 그녀는 질-직장 누공이 발병하였고 이는 항생제를 투여하고 베바시주맵, 카페시타빈, 엑세메스탄 및 에베롤리무스를 중단한 후 개선되었다. 엑세메스탄 및 에베롤리무스는 2019년 9월 10일에 재개하였다. 카페시타빈은 2020년 4월 20일에 재개하였다. 2020년 5월 5일에 그녀는 오른쪽 천골장골 관절에 방사선 요법(8회 치료)을 시작했고 카페시타빈은 중단하였다. 2020년 7월 15일 PET/CT는 정상 범위 내에 있었고, 2020년 10월 28일 PET/CT도 정상 범위였다.

[0521] 치료에 대한 반응:

[0522] 방사선학적. 2017년 12월 11일 기준선 뼈 스캔에서 여러 전이가 나타났다. 여러 차례의 후속 PET/CT(2018년 3월 13일, 2019년 5월 17일, 2019년 8월 21일 및 2020년 1월 14일)에서 지속적인 개선이 기록되었고, 마지막으로 2020년 7월 15일 PET/CT에서 정상 범위 내에 있어 완전 반응을 확인하였다.

[0523] 분자적. 가던트 360에 의한 기준선 유전체 분석(도 6)에서 *PIK3CA* 증폭 및 *PIK3CA* E545K 돌연변이가 드러났다. 이들은 2018년 10월 2일, 2019년 12월 18일 및 2020년 9월 14일의 후속 스캔에서 더 이상 존재하지 않았다. 마지막 검사에서 *ATM* 돌연변이의 유의성은 알려지지 않은 것으로 나타났다. 환자는 *ATM*의 알려진 생식 계열 돌연

변이를 가지고 있었다. AS2-1은 *PIKCA*를 표적으로 하고, 라파마이신 및 에베롤리무스는 *ATM*을 표적으로 하여 적용되었다.

[0524] 결론: 환자는 치료하기 어려운 여러 뼈 전이에 대한 완전 반응을 보였다. 방사선 요법이 단일 오른쪽 천골-장골 전이의 해소에 기여하였다. 또한 완전한 분자적 반응도 있었다. 그녀의 암은 수술, 방사선, 두 가지의 화학요법 및 호르몬 요법 전후에 재발하였다. 그녀의 추정 생존기간은 6개월 미만이었지만, 그녀는 적어도 33개월 동안 생존하였다.

[0525] 실시예 5.

[0526] 또 다른 예시적인 방법에서, 40세 백인 여성이 2018년 1월 1일에 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절, 뼈 및 뇌로 다발성 전이된 침습성 관암종, ER⁺, PR⁺, HER-2⁻, IV기 진단을 받았다. 이 환자는 5년의 암 병력이 있었다. 그녀의 진단은 2013년 3월에 실시한 우측 유방 결절 생검을 바탕으로 확립되었다. 그녀는 2013년 5월 7일에 액와 림프절 절제술과 함께 오른쪽 변형 유방절제술을 받았다. 그녀는 2013년 5월부터 8월까지 5주기 동안 보조 화학요법 FEC를 받았고 2014년 3월까지 오른쪽 흉부에 방사선 요법을 받았다. 2017년 7월에 실시한 척추 MRI 및 2017년 7월 14일에 실시한 PET/CT에서 다발성 뼈 전이가 확인되었다. 2018년 1월 23일의 MRI에서 다발성 뇌 전이가 나타났다.

[0527] 치료: 버진스키 클리닉에서의 치료는 2018년 1월 25일에 AS2-1 최대 19.2g 매일, 졸라텍스 3.6mg, 레트로졸 2.5mg 매일 투여로 시작하였다. 2018년 2월 1일에 그녀는 MDACC에서 뇌에 대한 표준 방사선 요법을 시작하였다. 2018년 2월 14일에 그녀는 트라스투주맵 2 mg/kg 주 1회 및 라파티닙 750mg 매일 투여를 시작하였다. 2018년 4월 19일에 MRI에서 뇌 전이가 감소한 것으로 나타났으며, PET/CT에서는 혼합 반응이 나타났다. 2018년 7월 11일에 페르투주맵 840mg을 추가했고, 트라스투주맵 6 mg/kg과 함께 3주마다 420mg을 계속 복용하였다. 라파티닙은 보험에서 비용을 보장하지 않아 2018년 7월 25일에 중단하였다. 2018년 8월 2일 MRI에서 혼합 반응이 나타났고 2018년 8월 31일 PET/CT에서 진행이 나타났다. 트라스투주맵/페르투주맵에서 2018년 9월 5일에 시작한 아도-트라스투주맵 엠탄신으로 전환하여 3주마다 3.6 mg/kg을 투여하고 졸라텍스, 엑세메스탄 및 AS2-1을 계속 투여하도록 권고되었다. 12월 4일에 그녀는 뇌 전이에 대한 감마-나이프 치료를 5회 완료하였다. 2018년 12월 5일 PET/CT에서 뼈 및 뇌 전이가 감소한 것으로 나타났고 2019년 1월 17일 MRI에서 더욱 개선되었다. 환자의 반응은 부분 반응으로 결정되었다. 2019년 3월 5일 PET/CT에서 진행이 나타났고 AS2-1을 제외한 약물을 중단하였으며, 이 또한 환자가 개인적인 이유로 2019년 5월 15일에 중단하였다.

[0528] 치료에 대한 반응:

[0529] 방사선학적. 2018년 12월 5일 PET/CT에서 수많은 뼈 전이가 해소되었고, 2019년 1월 17일 두부 MRI에서 소뇌 층부 결절 크기가 71.8% 감소한 것으로 드러나 부분 반응을 나타냈다. 반응을 확인하기 위한 후속 MRI는 없었고, 2019년 3월 5일 CT/PET에서 병변의 크기 및 수의 변화 없이 과대사성 흡수 강도가 증가하였다. 뇌의 반응에 대한 방사선 요법의 기여를 배제할 수 없다.

[0530] 분자적. 이 환자는 가던트 360 혈액 검사에서 총 19개에 달하는 수많은 게놈 이상이 있었다(도 7). 4개의 돌연변이의 유의성은 알려지지 않았다. 증폭된 *ERBB2*의 혈장 복제 수는 트라스투주맵, 페르투주맵 및 라파티닙 치료의 결과로 2018년 8월 22일에 감소하였다. 라파티닙에 대한 보험 적용이 거부되고 중단된 후, *ERBB2* 증폭 수준은 아도-트라스투주맵 치료에도 불구하고 2019년 4월 8일에 증가하였다. *ERBB2* V219V는 아도-트라스투주맵에 반응하는 듯했고 2019년 4월 8일에는 존재하지 않았다. *BRCA2* D237N, *PIK3CA* E726K, *APC* G29G, *BRCA1* H6620, *FGFR* H791H, *RAF1* P63P, *ARAFY495Y* 돌연변이 및 *MYC* 증폭은 2019년 4월 8일에 사라졌는데, 아마도 AS2-1의 작용 때문일 것이다. 반면, *CCND1* 및 *PIK3CA* 증폭 및 *PIK3CA* E545K 및 E453K 돌연변이는 증가하였다.

[0531] 결론: 이것은 수술, 방사선, 및 복합 화학요법에 실패한 5년의 암 병력이 있는 매우 공격적이고 복잡한 유방암 사례였다. 환자는 다발성 뼈 및 뇌 전이에 대한 부분 반응을 달성하였다. 알려진 유의한 15개 게놈 이상 중, 8개는 AS2-1에 의해 제거되었고 1개는 아도-트라스투주맵에 의해 제거되었다. 여기에는 *BRCA1* 및 2, *PIK3CA*, *APC*, *FGFR*, *RAF*, *ARAF* 및 *ERBB2*를 포함한 중요한 돌연변이 유전자가 있었다. *PIK3CA*의 세 가지 다른 돌연변이, *CCND1* 및 *ERBB2* 증폭 중 하나는 치료가 끝날 때 증가하였다. 환자의 기대 수명은 3개월 미만으로 추정되었으나 그녀는 18개월 이상 생존하였다.

[0532] 실시예 6.

[0533] 60세 백인 여성이 2019년 4월 버진스키 클리닉에 내원하여 뇌, 뼈, 간, 폐로의 광범위한 전이가 있고 T6-T12에

서 경막의 침윤이 있는 좌측 유방의 침윤성 관암종, ER⁺, PR⁻, HER-2⁺, IV기 진단을 받았다. 환자는 2018년 5월 26일 생검을 바탕으로 진단을 받았다. 2018년 5월 24일 MRI에서 뼈, 간, 폐로의 수많은 전이가 드러났고 좌측 유방 및 T6에서 T12까지의 경막에 침범이 있었다. 2018년 5월 31일부터 그녀는 T5-7, T11-L1, L4 및 천골에 2000 cGy의 방사선 요법을 받았다. 2018년 6월 12일에 그녀는 2018년 11월 13일까지 8주기 동안 파클리탁셀, 트라스투주맙, 조메타 및 아나스트로졸을 시작하였다. 마지막 주기에서, 파클리탁셀은 도세탁셀로 대체되었다. 2018년 11월 30일 MRI에서 여러 뇌 전이가 확인되었고 같은 날의 CT에서 간 전이의 진행이 확인되었다. 치료 계획은 2018년 12월 4일에 아도-트라스투주맙 엠탄신 6주기, 조메타 및 뇌 방사선 15 분할로 변경되었다. 2019년 4월 11일 CT에서 간에서 추가 진행이 기록되었다. 환자는 불평하거나 기억 상실, 언어 이상, 근육 약화, 메스꺼움, 빈뇨, 불면증 및 좌측 유방 종양이 있었다.

[0534] 치료: 버진스키 클리닉에서의 치료는 2019년 4월 19일에 AS2-1 최대 12g 매일, 라파티닙 750mg 매일, 카페시타빈 1000mg 매일 및 아나스트로졸 1mg 매일 투여로 시작하였다. 2019년 11월 5일에 치료 계획이 지역 종양의학자의 관리 하에 AS2-1, 트라스투주맙, 페르투주맙 및 나벨빈으로 변경되었다. 2020년 2월 17일에 그녀는 개시된 관리 하에 치료를 중단하였다.

[0535] 치료에 대한 반응:

[0536] 방사선학적. 2019년 9월 9일 CT에서 간 전이 크기가 58.8% 감소한 것으로 나타났고, 2020년 1월 24일 후속 CT에서 2019년 4월 11일 기준선에 비해 더 감소한 것으로 나타났다. 뼈 및 폐 병변은 안정적이었다. 2019년 6월 18일 두부 MRI에서 2019년 4월 11일 기준선에 비해 소뇌 종양 크기가 10% 감소한 것으로 나타났지만, 2020년 1월 24일 MRI에서 진행이 확인되었다. 간 전이의 부분 반응 및 뇌, 폐 및 뼈 전이의 안정화가 기록되었다.

[0537] 분자적. 가던트 360에 의한 혈액의 초기 유전체 분석에서 *ERBB2*, *EGFR* 및 *PIK3CA*의 증폭 및 *CCNE1* P268P 돌연변이가 드러났다(도 8). 2019년 12월 30일의 후속 스캔에서, 세 가지 증폭이 모두 사라졌고 *CCNE1* 돌연변이가 DNA의 농도가 86%까지 감소하였다. AS2-1은 *PIK3CA* 및 *EGFR* 증폭을 제거하고 *CCNE1* 돌연변이를 감소시키는 데 중요한 역할을 했으며, HER-2 억제제는 *ERBB2* 증폭을 제거하는 데 중요한 역할을 하였다. AS2-1, 카페시타빈 및 아나스트로졸을 병용하여 가장 좋은 결과를 얻었다. 트라스투주맙, 페르투주맙 및 나벨빈으로 변경시 진행성 질환이 발생하였다.

[0538] 결론: 환자는 매우 공격적인 전이성 유방암으로 진단받았으며, 추정 생존기간은 2개월 미만이었다. 그녀는 간 전이에 대해 부분 반응을 얻었고 뇌, 폐 및 뼈 전이의 안정화 및 증폭된 유전자 *ERBB2*, *EGFR*, *PIK3CA*의 제거 및 혈액 내 돌연변이된 *CCNE1*의 DNA 농도의 현저한 감소를 얻었다. 그녀는 10개월 이상 생존하였다.

[0539] 실시예 7.

[0540] 38세 백인 여성이 2019년 6월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절, 뇌, 폐, 흉막, 뼈, 복막 및 난소로 전이된 유방의 선암종, ER⁺, PR⁻, HER-2⁺ 진단을 받았다. 원발성 종양은 좌측 유방에 있었지만, 2017년 1월 18일에 좌측 액와 림프절에서 생검을 시행하였다. 초기 치료는 멕시코의 한 병원에서 비노렐빈 및 카페시타빈 화학요법으로 이루어졌고, 그 결과 진행되었다. 시스플라틴, 독소루비신 및 사이클로포스파미드를 사용한 다음 요법도 성공적이지 않았으며, 2018년 8월 3일에 PET/CT에 나타난 바와 같다. 그 당시, 그녀는 폐에 림프원성 확산이 발생하였다. 그녀는 트라스투주맙 및 파클리탁셀을 시작해서 2019년 5월까지 계속하였다. 2019년 2월 6일 흉부 CT에서 경미한 반응이 나타났다. 2019년 4월 16일 멕시코 병원에서 권고한 에토포사이드를 시작했는데, MRI에서 전과된 뇌 전이가 발견된 2019년 5월 둘째 주에 중단하였다. 2019년 5월 23일부터 6월 6일까지 뇌에 3000 cGy의 방사선 요법을 받았다. 버진스키 클리닉에 입원했을 때, 그녀는 피로, 근육 약화 및 경직, 기억 상실, 기분 변화, 과민성, 복시, 청력 감소, 현기증, 손가락 및 발가락의 무감각 및 따끔거림, 기침, 뼈 통증, 식욕 부진, 갈증 및 유방 종양을 호소하였다.

[0541] 치료: 버진스키 클리닉에서의 치료는 2019년 6월 25일에 AS2-1 최대 19.2g 매일 투여로 시작하였다. 2019년 7월 7일에 레트로졸 2.5mg, 매일 투여를 시작했고, 2019년 7월 19일에 아도-트라스투주맙 엠탄신 3.6 mg/kg 3주마다 투여를 시작하였다. 2019년 8월 23일에 환자는 지역 종양의학자에 의해 루프론 및 데노수맙을 시작하였다. 2019년 10월 11일에 지역 종양의학자에 의해 레트로졸이 풀베스트란트로 대체되었다. 지역 종양의학자는 2019년 11월 19일에 코 및 질 출혈로 인해 아도-트라스투주맙을 중단하였다. 그녀는 진균성 폐렴으로 입원하여 2019년 11월 21일에 모든 항암 치료를 중단하였다. 그녀는 2019년 11월 29일에 퇴원했고 보리코나졸로 항진균 치료를 계속하고 AS2-1을 재개하라고 권고되었다. 2020년 1월 21일에 환자는 모든 약물을 중단하기로 결정하였다. 그녀는

2020년 2월 19일에 사망하였다.

[0542] 치료에 대한 반응:

[0543] 방사선학적. 2019년 10월 14일 두부 MRI를 2019년 6월 28일 기준선 MRI와 비교한 결과 병변 크기가 51% 감소하고 무수히 많은 병변이 더 이상 보이지 않는 것으로 드러났다. 2019년 11월 21일 후속 MRI에서 병변 크기가 기준선 대비 57.2%로 더 감소한 것으로 나타났다. 2019년 10월 17일 흉부 및 복부 CT를 2019년 7월 15일 기준선 PET/CT와 비교한 결과 폐 및 림프절 전이가 현저히 개선되고 감소한 것으로 기록되었다. 간 전이는 더 이상 보이지 않았다. 환자는 뇌, 폐 및 림프절 전이에 대한 부분 반응 및 간 전이에 대한 완전 반응을 얻었으며; 완전 반응에 대한 후속적 확인은 수행되지 않았다. 뇌의 반응에는 방사선 요법이 기여하였다.

[0544] 분자적. 환자는 2019년 6월 24일 혈액 샘플에서 가던트 360 검사로 확인된 5개의 증폭 및 알려진 유의성의 9개 돌연변이를 포함한 수많은 게놈 이상을 보였다(도 9). 2020년 1월 8일의 후속 스캔 보고서에는 그 어느 것도 존재하지 않았으며, 이는 완전한 분자적 반응을 나타낸다. 후속 보고서에서 알려지지 않은 유의성의 미량(0.02%)의 *BRAF* V765fs가 발생하였다. 혈액에서 *ERBB2* 증폭을 제거하는 것은 아도-트라스투주맙의 영향을 받았다. AS2-1의 활성을 제외하고 나머지 13개의 게놈 이상을 제거하는 데 대한 다른 설명은 없었다. 여기에는 다음이 포함된다: *CCND1*, *CDK6*, *FGFR1*, 및 *PIK3CA* 증폭 및 돌연변이 *PTEN* D252Y, *PIK3CA* E542K, *PIK3CA* E545K, *PIK3CA* E726K, *APC* K445K, *PIK3CA* R4_P18del, *ARID1A* S1798L, *FGFR1* S726F 및 *PDGFRA* V299G.

[0545] 증상 및 신체적. 환자는 증상이 지속적으로 개선되는 것으로 나타났다. 불행히도, 5개월 치료 후 진균성 폐렴에 걸리고 치료 계획을 중단한 후, 그녀는 상태가 악화되어 2020년 1월에 이 서비스를 중단하기로 결정하였다.

[0546] 결론: 이 환자는 매우 공격적인 유방암으로 진단받았는데, 2년 반 동안 치료를 받았음에도 불구하고, 50개가 넘는 전이성 병변 및 14개의 게놈 이상이 있었으며 몸 전체로 광범위하게 진행되었다. 그녀는 버진스키 클리닉에서의 치료에 빠르게 반응하였다. *ERBB2* 증폭은 아도-트라스투주맙에 의해 영향을 받았고 나머지 13개의 비정상 유전자는 AS2-1에 의해 영향을 받았다. 그 결과, 환자의 상태가 개선되었고, 간 전이에 대한 완전 반응 및 뇌, 폐 및 림프절 전이에 대한 부분 반응을 달성하였다. 아도-트라스투주맙, 진균성 폐렴 및 심각한 물류 문제(치료 첫 달 후 환자는 1,700마일 떨어져 있었음)로 인한 가능한 유해효과로 인한 치료 계획의 중단으로 인해 치료를 조기에 중단했고 4주 후에 사망하였다. 병원에 입원했을 때 그녀의 기대 수명은 2개월 미만이었지만 7개월 이상 살 수 있었다.

[0547] 실시예 8.

[0548] 54세 백인 여성이 2020년 2월 버진스키 클리닉에 내원하여 광범위한 뼈, 폐 및 피부 전이가 있는, 좌측 유방의 침습성 관암종, ER⁺, PR⁺, HER-2⁻, IV기 진단을 받았다. 그녀는 5년의 암 병력이 있었다. 환자는 2015년 5월 19일에 양측 유방절제술을 받은 후 유방 재건술을 받았다. 2016년 2월부터 2016년 12월까지 타목시펜으로 치료받았고 2016년 12월에 흉부에 표준 방사선 요법을 받았다. 2020년 2월 4일에 여러 피부 전이가 발생했다. 2020년 2월 24일 CT/PET에서 광범위한 뼈 전이 및 의심스러운 폐 전이가 나타났다. 추정 생존기간은 6개월 미만이었다.

[0549] 치료: 버진스키 클리닉에서의 치료는 2020년 2월 25일에 A52-1 최대 19.2g, 매일 투여로 시작하였다. 그녀는 또한 MDACC에서 아베마시클립 및 폴베스트란트로 표준 요법을 시작하였다. 2020년 9월 20일에 소라페닙 400mg 매일 투여를 추가하였다. 그녀는 현재 치료를 계속하고 있다. 그녀는 치료 시작 후 적어도 1년 이상 생존하였다.

[0550] 치료에 대한 반응:

[0551] 방사선학적. 2020년 2월 24일 기준선 연구와 비교하여, 2020년 5월 20일 후속 PET/CT에서 최소한의 대사 활동만 남아 현저한 개선을 보였다. 두피에 작은 피부 병변이 여전히 존재했고 생검 표본을 분석한 결과 2015년 5월 19일의 초기 수술 표본에는 존재하지 않았던, *BRAF* G469A 돌연변이가 나타났다. 2020년 10월 21일 PET/CT는 정상 범위 내에 있었으며 완전 반응의 시작을 나타냈다.

[0552] 분자적. 환자의 기준선 가던트 360 혈액 유전체 분석은 어떠한 이상도 나타내지 않았다. 파운데이션 원 보고서는 2015년 5월 19일 표본을 기반으로 다음과 같은 돌연변이를 보여주었다: *CTNNB1* S45P-하위클론 및 *GATA3* P433fs43. 피부 전이를 기반으로 한 검사는 다음을 발견하였다: *BRAF* G469A, *BTG1* 엑손 2의 재배열, *MAP2K4* 엑손 2 손실 및 *GATA3* P433fs43. 이 보고서를 기반으로, 소라페닙이 치료에 추가되었다. AS2-1이 *CTNNB1* 및 *GATA3* 돌연변이에 영향을 미친 것으로 예상되었다.

[0553] 결론: 환자는 다음 PET/CT에서 확인되어야 할 완전 반응의 시작을 보였다. 가던트 360 보고서에는 이상이 없어

서 혈액의 계층 이상 변화를 추적할 수 없었다.

[0554] 실시예 9.

[0555] 65세의 중국 여성이 2020년 3월 버진스키 클리닉에 내원하여 광범위한 피부 및 흉벽 침범 및 림프절, 폐 및 뼈로의 전이가 있는, 우측 유방의 침습성 암종, ER⁺, PR⁺, HER-2⁻, IV기 진단을 받았다. 그녀의 암 병력은 10년 전, 환자가 2010년에 우측 유방에서 결절을 발견한 데서 시작되었다. 그녀는 치료를 받지 않았고 결국 전방 흉부 전체에 진균성 침범이 생겼고 다발성 전이가 있었다. 2020년 2월 25일에 실시한 우측 유방 종양 생검을 통해 병리학적 진단이 확립되었다. 추정 생존기간은 3개월 미만이었다.

[0556] 치료: 버진스키 클리닉에서의 치료는 2020년 3월 5일에 AS2-1 최대 19.2 g/일, 레트로졸 2.5mg 매일, 및 팔보시클립 125mg 매일 3주 투여 및 1주 휴약 주기로 시작하였다. 환자는 현재 치료를 계속하고 있다. 그녀는 치료를 시작한 지 적어도 1년 이상 생존하였다.

[0557] 치료에 대한 반응:

[0558] 방사선학적. 2020년 6월 5일 CT에서 양측 유방 덩어리 및 흉벽 두께, 림프절 및 폐 전이가 감소한 것으로 드러났다. 2020년 10월 6일 다음 CT에서는 더 감소했지만, 50% 미만이었다.

[0559] 신체 검사. 치료 전인 2020년 3월 5일 신체 검사에서 전방 흉벽 전체에 매우 광범위하게 침범된 것으로 나타났다. 2020년 7월 1일 후속 스캔에서 점진적인 치유로 침범이 50% 이상 감소한 것으로 나타났다.

[0560] 분자적. 2020년 3월 5일 가던트 360의 기준선 계층 분석에서 *FGFR2* P47P 돌연변이가 나타났지만 2020년 7월 14일 후속 검사에서는 더 이상 보이지 않았다.

[0561] 결론: 환자는 피부 및 흉벽이 매우 광범위하게 침범되고 림프절, 폐 및 뼈로 전이된 매우 진행된 유방암으로 진단받았다. 그녀는 피부 침범에 대한 부분 반응 및 림프절 및 폐 전이의 감소 및 양측 유방에서 종양의 감소를 달성하였다. 이러한 개선은 AS2-1 및 호르몬 및 표적 약물을 병용 치료한 결과이지만, *FGFR2* P47P 돌연변이의 제거는 AS2-1 때문이었다.

[0562] 실시예 10.

[0563] 47세 백인 여성이 2015년 11월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절, 뼈 및 피부로 전이된 침습성 관암종, ER⁺, PR⁻, HER-2⁺, IV기 진단을 받았다. 환자는 6년의 병력이 있었다. 2009년 6월 그녀는 침습성 관암종 및 광범위한 관상피내암으로 진단을 받고 우측 유방에 변형 근치 유방절제술을 받았다. 2009년 10월부터 2010년 2월까지 그녀는 FEC 화학요법을 받았고 2009년 11월부터 2010년 2월까지 그녀는 파클리탁셀 및 트라스투주맙을 투여받았다. 2010년 2월부터 8월까지 그녀는 트라스투주맙만 투여 받았고 차도가 있었다. 2010년 3월부터 4월까지 그녀는 우측 흉벽에 방사선 요법을 받았다. 2010년 3월 20일부터 2011년 12월까지 그녀는 매일 타목시펜을 받았다. 2011년 6월에 그녀는 우측 유방의 성형 재건술을 받았다. 2011년 12월 19일 CT에서 뼈 전이가 발견되었고 생검을 통해 암으로 입증되었다. 2012년 8월부터 2013년 2월까지 그녀는 매일 카페시타빈, 1주일 투여 및 1주일 휴약 그리고 트라스투주맙을 3주마다 복용하였다. 2014년 5월 5일 흉부 및 복부 MRI에서 뼈 전이 및 림프절이 진행된 것이 보였다. 2014년 10월 20일 우측 액와 림프절 생검에서 그녀의 원래 진단이 확인되었다. 2014년 10월 23일에 그녀는 PB, 카페시타빈 및 트라스투주맙/페르투주맙을 시작하였다. 2014년 11월 19일에 에베롤리무스 및 파조파닙이 그녀의 치료에 추가되었다. 그녀는 림프절 크기 감소 및 뼈 통증 감소를 얻었다. 2015년 1월에 그녀의 지역 종양의학자는 트라스투주맙/페르투주맙을 중단했고 2015년 2월에 그녀는 카페시타빈을 중단하였다. 2015년 3월에 그녀는 에베롤리무스를 중단하고 데노수맙을 시작하였다. 2015년 10월 26일 CT에서 우측 아래 흉부의 연부조직 덩어리 크기가 증가했지만, 림프절 및 뼈 전이는 안정적이었다. 그녀의 기대 수명은 6개월 미만으로 추정되었다.

[0564] 치료: 치료는 2015년 12월 2일에 AS 최대 19.2g 매일 및 A10 최대 184g 매일 투여로 시작하였다. 2015년 12월 10일에 에베롤리무스 2.5mg 경구 매일, 파조파닙 200mg 경구 매일 및 다사티닙 50mg 경구 매일 투여를 추가하였다. 2015년 12월 25일에 3주마다 아도-트라스투주맙 엠탄신 IV를 추가하였다. 2016년 6월 6일에 지역 종양의학자의 관리 하에 파조파닙 및 에베롤리무스를 중단했지만 3주마다 팜브롤리주맙 200mg IV를 추가하였다. 2016년 7월 5일에 팜브롤리주맙, 아도-트라스투주맙 및 다사티닙을 중단하고 2주마다 베바시주맙 10 mg/kg IV를 추가하였다. 그녀는 2016년 11월 22일에 지역 종양의학자의 관리 하에 베바시주맙을 중단하고 3주마다 카르보플라틴, 도세탁셀, 트라스투주맙 및 페르투주맙을 6주기로 시작하였다. 2017년 1월 8일에 그녀는 A10의 용량을 매일

300g으로 늘리고 에베롤리무스 5mg 경구 매일 및 다사티닙 50mg 경구 매일 투여를 재개하였다. 그녀는 2017년 2월 17일에 파조파닙 200mg 경구 매일 투여를 재개하였다. 2017년 4월 24일에 지역 종양의학자는 도세탁셀을 중단했지만 트라스투주맙/페르투주맙은 계속하였다. 그녀는 또한 A10을 중단하였다. 2017년 6월 27일에 그녀는 오른팔 및 어깨에 5일간의 방사선 요법을 시작하였다. 2017년 6월 28일에 보리노스타트 100mg 경구 매일 투여가 요법에 추가되었다. 2017년 12월 27일 지역 종양의학자가 비노렐빈을 추가하였다. 환자는 2018년 4월 21일에 개시된 관리에 따라 치료를 중단하였다. 환자는 2019년 11월 1일에 사망하였다.

[0565] 치료에 대한 반응: 환자는 30개월 이상 개시된 관리 하에 치료를 받았다. 처음 5개월 동안 그녀는 안정적 질환을 보였고 그 다음 5개월 동안 진행되었으며 마지막 8개월 동안 오른쪽 위쪽 흉부 덩어리가 해소되고(2017년 5월 4일 CT) 뼈 전이가 안정화되는(2018년 2월 2일 CT) 객관적인 반응이 나타났다. 그녀는 또한 상당한 증상 개선을 보였다. 2019년 4월 18일 가던트 360에 의한 혈액 유전체 분석은 *MYC* S244S에 대해 ND를 보여주었다. 2018년 5월 16일 파운데이션 메디신에 의한 조직 분석은 AS 및 HER2 억제제를 사용한 치료를 뒷받침하였다.

[0566] 결론: 이 환자는 매우 긴 병력을 가지고 있었고 수술, 여러 차례의 화학요법 및 표적 치료 요법 및 방사선 요법에 실패하였다. 그녀는 개시된 관리 하에 치료에 객관적으로 반응했고 질환이 짧은 기간 동안 진행된 것에 방해를 받아 암이 안정화되는 데 오랜 시간이 걸렸다. 그녀는 이전에 6개월 미만으로 추정된 생존기간과 달리 4년 더 생존하였다. ANP를 추가하기 전 동일한 요법에 대해서는 진행되었으나, ANP를 추가했을 때 그녀는 HER2 억제제에 다시 반응하였다.

[0567] 실시예 11.

[0568] 54세 백인 여성이 2020년 6월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절, 뼈 및 피부로의 다발성 전이가 있는 삼중 음성, 우측 유방의 저분화 침습성 관암종, IV기 진단을 받았다. 환자는 4년의 병력이 있었다. 그녀의 진단은 2016년 3월 3일 우측 유방 생검을 바탕으로 확립되었다. 그녀는 2016년 3월 31일에 양측 유방절제술을 받았다. 그녀는 2016년 5월에 CMF 화학요법을 시작했지만 내성이 좋지 않아 중단하고 레트로졸로 전환하였다. 2020년 5월 22일 PET/CT에서 다발성 림프절, 뼈 및 피부 전이가 나타났다. 그녀의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

[0569] 치료: 치료는 2020년 6월 5일에 AS 최대 19.2g 매일 투여로 시작되었다. 2020년 7월 2일에 지역 종양의학자의 관리 하에 아테졸리주맙 및 나브-파클리탁셀 IV 2주마다 투여를 권장받고 추가하였다. 또한 2020년 8월 2일에 지역 종양의학자가 데노수맙 SC를 추가하였다. 그녀는 현재 치료를 계속하고 있다.

[0570] 치료에 대한 반응: 2020년 5월 22일과 비교하여, 2020년 8월 24일의 후속 PET/CT는 현저한 개선을 보였다. 이전에는 여러 병변이 보였던 것과 비교하여 흉벽 및 피부에 단 하나의 병변만 확인되었다. 더 이상 대사적으로 활성인 측정가능한 림프절이 확인되지 않았다. 모든 뼈 전이에서 대사 활동이 현저히 감소하였다. 2020년 11월 10일의 다음 PET/CT에서 남아있는 흉벽 결절 하나가 더 감소했고 뼈 전이에서 대사 활동이 해소되었다. 2021년 2월 15일의 PET/CT는 정상 범위 내에 있었고 이는 CR의 시작을 나타낸다. 2020년 12월 3일 가던트 360의 혈액 유전체 분석 결과 다음을 포함한 2020년 6월 3일 검사에서의 모든 돌연변이 유전자의 ND가 나타났다: *TP53* G187D, *MAP2K1* K57E, *PTEN* R130*, *MET* 895M 및 *PTEN* Y27C. 환자의 상태는 현저히 개선되었고 무증상이 되었다.

[0571] 결론: 이는 공격적인, 전이성 삼중 음성 유방암의 사례이다. 환자는 치료 9개월 후 CR을 달성했고 그녀의 모든 돌연변이 유전자는 가던트 360에서 더 이상 확인되지 않았다.

[0572] 실시예 12.

[0573] 39세의 라틴 아메리카 여성이 2019년 1월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절, 폐, 흉막, 간, 뼈 및 뇌로의 전이가 있는, 오른쪽 유방의 침습성 관암종, 삼중 양성, IV기 진단을 받았다. 환자는 2년의 병력이 있었다. 그녀의 최초 진단은 우측 유방 결절의 생검을 바탕으로 2017년 2월에 이루어졌다. 2018년 6월 MRI에서 유방 덩어리 및 림프절 및 간 전이가 현저히 증가한 것으로 나타났다. 그녀는 2018년 7월 23일에 우측 흉벽 종양의 근치 절제술 및 변형 근치 우측 유방절제술을 받았다. 2018년 8월 18일 PET/CT에서 림프절, 폐, 흉막, 간 및 뼈로의 다발성 전이가 나타났다. 2018년 9월에 그녀는 트라스투주맙, 페르투주맙 및 도세탁셀을 시작하였고, 초기 반응에 이어 2019년 1월에 진행되어 좌측 고관절에 병적 골절이 발생하였다. 그녀의 치료는 아도-트라스투주맙 엠탄신으로 변경되었다. 그녀의 기대 수명은 3개월 미만으로 추정되었다.

[0574] 치료: 치료는 2019년 1월 29일에 AS 최대 18g 매일 투여로 시작하였다. 그녀는 또한 지역 종양의학자의 관리 하에 2019년 3월 25일까지 아도-트라스투주맙 엠탄신을 계속 복용했고 보리노스타트 100mg 경구 매일 투여를 추가하라고 권고받았다. 2019년 3월 26일에 그녀는 지역 종양의학자의 관리 하에 트라스투주맙, 페르투주맙, 및 카페시타빈을 시작하였다. 2019년 6월 4일에 보리노스타트를 중단하고 네라티닙 400mg 경구 매일 및 A10 최대

150g 매일 투여가 요법에 추가되었다. 2019년 9월 25일에 그녀는 지역 종양의학자의 관리 하에 폴베스트란트를 시작하였다. 2020년 1월 23일, 지역 종양의학자는 트라스투주맵, 페르투주맵, 카페시타빈 및 네라티닙을 중단하고 팜-트라스투주맵 데록스테칸-nxki를 시작하였다. 그녀는 2020년 5월 5일에 개시된 관리 하에 치료를 중단했고 2020년 6월 4일에 경막하 혈종으로 사망하였다.

[0575] 치료에 대한 반응: 2019년 1월 2일 기준선 PET/CT에서 진행된 다발성 림프절, 폐, 흉막 및 뼈 전이 및 개선된 액와 림프절 및 간 전이가 나타났다. 2019년 3월 18일, 2019년 6월 17일 및 2019년 8월 16일의 후속 CT에서 CR을 나타내는 우측 액와 림프절 병증이 지속적으로 감소하고 결국 해소된 것이 나타났다. 흉막 덩어리가 개선되었고 폐 및 뼈 전이의 SD가 있었다. 일부 간 전이는 개선되었지만 다른 전이는 진행되었다. 뇌의 MRI는 진행을 보였다. 가던트 360에 의한 2019년 3월 27일, 2019년 6월 4일, 2019년 9월 5일 및 2019년 12월 19일과 비교하여, 2020년 4월 13일의 혈액 유전체 분석 결과 *CCND1*, *EGFR*, *ERBB2*, MYC의 ND, 및 *PIK3CA* 증폭 및 *AR* G432D, *GATA3* P409fs, *ERRB2* S11071 및 *EGFR* V5241의 ND가 나타났다. 혈액 유전체 분석에 따른 분자적 CR이 있었다. 이러한 개선에도 불구하고 환자의 상태가 최종적으로 악화되었고 일부 전이가 진행되었다.

[0576] 결론: 이것은 매우 복잡하고 이질적인 진행성 유방암 사례였다. *ERRB2* 이상의 ND는 그녀의 질환의 HER+ 부분은 반응했지만 HER- 부분은 진행되었음을 나타낸다. 보험 적용 범위가 부족하고 지역 종양의학자의 의견이 달라 치료 계획을 실행하는 데 어려움이 있었다.

[0577] **실시예 13.**

[0578] 48세 백인 여성이 2019년 4월 버진스키 클리닉에 내원하여 뼈 전이가 있는, 좌측 유방의 침습성 소엽암, HER-2 음성, IV기 진단을 받았다. 환자는 6년의 병력이 있었다. 2013년 8월 그녀는 좌측 유방에 혹을 발견하였다. 2014년 6월 25일 생검에서 진단이 확립되었다. 2014년 5월 20일부터 2014년 7월 20일까지 신보조 아드리아마이신으로 치료를 받았고 양측 유방절제술을 받았다. 2019년 초에 뼈 전이가 발생하여 좌측 고관절 내부 고정술을 받았다. 병리 검사에서 원래 진단이 확인되었다. 2019년 4월 8일 그녀는 좌측 고관절에 7일간의 방사선 요법을 마치고 레트로졸을 시작하였다. 그녀의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

[0579] 치료: 치료는 2019년 4월 27일에 AS 최대 19.2g 매일 및 레트로졸 2.5mg 경구 매일 투여로 시작하였다. 2019년 5월 16일에 아베마시클립 300mg 매일 경구 투여가 치료에 추가되었다. 환자는 개인적인 이유로 의학적 조언에 반하여 2019년 8월 14일에 치료를 중단하기로 결정하였다.

[0580] 치료에 대한 반응: 2019년 4월 18일 PET/CT와 비교하여, 2019년 8월 12일 PET/CT는 여러 과대사성 병변의 해소를 나타냈다. 2019년 4월 23일 가던트 360에서 실시한 혈액 유전체 분석 결과 *PIK3CA* H1047L 및 *TP53* R282W가 나타났다. 이는 2019년 11월 6일 후속 분석에서는 더 이상 나타나지 않았다. 환자는 현저한 증상 개선을 보였다. 2차 스캔에 의해 확인되지 않은 CR.

[0581] 결론: 이것은 매우 진행된 빠른 진행성 암으로 치료에 빠르게 반응하였다. 불행히도, 그녀는 지나치게 일찍 치료를 중단하기로 결정하였다.

[0582] **실시예 14.**

[0583] 40세 백인 여성이 2019년 12월 버진스키 클리닉에 내원하여 간, 폐, 뼈 및 뇌의 다발성 전이가 있는, 우측 유방암, HER-2 음성, IV기 진단을 받았다. 환자는 3년의 병력이 있었다. 2016년 우측 유방 결절 생검에서 ER⁺/PR⁺/HER-2⁻ 유방암이 발견되었다. 그녀는 2017년 2월까지 보조 AC 화학요법 및 방사선 요법을 받았다. 그 후 잠시 타목시펜을 복용하였다. 2018년 10월 생검에서 폐 전이가 확인되었다. 2019년 5월 양측 난소절제술을 받았다. 2019년 11월 그녀는 레트로졸을 복용하기 시작했고 계속 복용하고 있다. 그녀의 추정 생존기간은 3개월 미만이었다.

[0584] 치료: 치료는 2019년 12월 4일에 AS 최대 19.2g 매일, 팔보시클립 125mg 경구 매일 및 레트로졸 2.5mg 매일 투여로 시작하였다. 2019년 12월 10일에 팔보시클립 및 레트로졸을 중단하였고, 계놈 분석에 기반하여 아베마시클립 150mg 경구 매일 및 폴베스트란트 500mg 한 달에 한 번 근육 주사로 대체되었다. 그녀는 2020년 7월 9일에 개시된 서비스를 중단하기로 결정하였다.

[0585] 치료에 대한 반응: 2019년 12월 3일 MRI와 비교하여, 2020년 1월 21일 뇌 MRI는 하나의 전이가 사라졌고 전반적으로, 두 병변의 크기가 66.4% 감소한 것을 보여주었다. 2020년 6월 18일의 다음 MRI는 73.5% 감소를 보였으며 이는 PR을 나타낸다. 2020년 1월 24일 및 2020년 6월 19일의 PET/CT는 2019년 11월 27일과 비교하여 SD를 나타냈다. 2019년 12월 2일 가던트 360에 의한 혈액 유전체 분석은 *ESR1* E380G, *ESR1* Y537N, *PIK3CA* E545K 및

E542K 및 E39K, *CDK4* 증폭, *AKT1* E17K, *FGFR1* 증폭, *TP53* E287* 및 E285K를 나타냈다. *ESR1* 및 *CDK*를 제외한 모든 게놈 이상이 AS의 영향을 받은 것으로 예상되었다. 후속 분석은 없었다. 환자는 현저한 증상 개선을 보였다.

[0586] 결론: 이것은 수많은 전이가 있는 HER- 유방암의 매우 진행된 사례였다. 그녀는 뇌 전이의 CR 및 다른 곳의 SD를 달성했고 현저한 증상 개선을 보였다.

[0587] 실시예 15.

[0588] 또 다른 예시적인 방법에서, 42세 백인 여성이 2019년 6월 버진스키 클리닉에 내원하여 간, 폐, 흉막, 뼈 및 뇌로 전이된, 좌측 유방의 침습성 관암종, ER⁺, PR⁻, HER-2⁻, IV기 진단을 받았다. 환자는 2년의 병력이 있었다. 2017년 11월 산부인과 의사가 좌측 유방에서 결절을 발견하였다. 2018년 1월 2일 생검에서 진단이 확립되었다. 2018년 1월 25일 PET/CT에서 유방, 림프절 및 폐에 침범된 것이 확인되었다. 2018년 1월 30일부터 2018년 5월 9일까지 신보조 AC 화학요법으로 치료를 받았고, 2018년 6월 6일에 좌측 전유방절제술, 림프절 절제술 및 성형 재건술을 받았다. 2018년 8월 21일에 5000 cGy의 방사선 요법을 완료하였다. 2019년 4월 12일에 실시한 PET/CT에서 림프절, 폐, 흉막, 간 및 뼈 전이가 진행된 것으로 나타났다. 2019년 5월 2일에 실시한 뼈 전이 생검에서 원래 진단이 확인되었다. 2019년 8월 16일에 실시한 두부 MRI 검사에서 뇌 전이가 나타났다. 그녀의 기대 수명은 2개월 미만으로 추정되었다.

[0589] 치료: 치료는 2019년 10월 16일에 AS 최대 19.2g 매일 투여로 시작되었다. 지역 종양의학자가 폴베스트란트 및 루프론을 추가하였다. 그녀는 2020년 1월 28일에 치료를 중단하고 호스피스 케어를 결정하였다. 그녀는 2020년 3월에 사망하였다.

[0590] 치료에 대한 반응: 2019년 8월 16일 MRI와 비교하여, 2019년 12월 14일 뇌 MRI는 뇌 전이가 55.6% 감소하여 PR이 시작되었음을 나타냈다. 2020년 1월 10일 CT는 간 전이가 진행된 것을 나타냈다. 2019년 6월 3일 가던트 360의 혈액 유전체 분석은 *PIK3CA* E542K 및 E453K, *CDKN2A* D74N 및 *GATA3* D336fs를 나타냈다. 치료 중 환자의 상태가 개선되었다. 환자는 예상보다 10개월 더 오래 살았다.

[0591] 결론: 이것은 매우 공격적이고 진행된 HER-2⁻ 유방암의 사례였다. 환자는 뇌 전이의 PR의 시작을 달성했지만 간 전이의 PD를 달성하였다. 그녀는 개인적인 우려로 인해 유전체 분석에 따른 치료 계획의 변경을 거부하였다.

[0592] 실시예 16.

[0593] 57세 백인 여성이 2019년 8월 버진스키 클리닉에 내원하여 간, 뼈 및 뇌의 다발성 전이가 있는, 우측 유방의 침습성 관암종, ER⁺, PR⁻, HER-2⁻, *BRCA* 1 생식세포 돌연변이, IV기 진단을 받았다.

[0594] 환자는 15년의 병력이 있었다. 그녀는 2004년에 우측 유방 DCIS로 처음 진단을 받았고, 성형 재건술을 동반한 양측 유방절제술을 받았다. 그녀는 우측 유방절제술 부위에 재발이 발생했고, 2016년 7월 11일 생검을 통해 확인되었다. PET/CT에서 뼈 전이가 확인되었다. 2018년 6월 25일에 그녀는 병적 골절에 대한 오른쪽 고관절 교체 수술을 받았고, 2018년 7월 19일에 척수 압박에 대한 좌측 대퇴골 로드술 및 응급 척추 수술을 받았다. 그녀는 2018년 6월 22일에 레트로졸을, 2018년 8월 20일에 팔보시클립을 복용하기 시작했으며, 2019년 3월에 뼈 및 간에서 진행될 때까지 계속 복용하였다. 그녀는 그 후 올라파립을 복용했지만 유해효과로 인해 1주일 후에 중단하였다. 그녀는 2019년 4월에 레트로졸을 재개하기로 결정하였다. 2019년 8월 23일 뇌 MRI에서 뇌 전이가 나타났다. 그녀의 기대 수명은 3개월 미만으로 추정되었다.

[0595] 치료: 치료는 2019년 8월 26일에 AS 최대 19.2g 매일 및 폴베스트란트 500mg IM 매달 투여로 시작하였다. 권고에 따라, 그녀는 2019년 9월 25일에 지역 종양의학자의 치료 하에 탈라조파립을 시작하였다. 그녀는 2020년 1월 2일에 개인적인 이유로 AS를 중단하기로 결정하고 개시된 관리 하에 PB로 치료를 시작하였다.

[0596] 치료에 대한 반응: 2020년 1월 22일 뇌 MRI에서 뇌 전이 크기의 11.3% 감소를 나타냈고 다음 MRI에서 43% 감소한 것으로 나타났다. 2019년 8월 22일 스캔과 비교하여, 2019년 10월 23일 PET/CT에서 수많은 간 및 뼈 전이가 현저히 개선되어 PR의 시작을 나타냈고 2020년 1월 24일의 다음 PET/CT에서 PR이 확인되었다. 2019년 8월 21일 혈액 유전체 분석에서 *ESR1* E380Q, Y537C, E330dup, H524L 및 *BRAC1* [908*], *PIK3CA* 증폭, 및 *RBI* 0217*이 나타났다. 환자는 현저한 증상 개선을 보였다.

[0597] 결론: 환자는 15년 동안 매우 진행된 HER- 및 *BRAC1* 돌연변이 유방암을 앓았고 치료하기 어려웠다. 그녀는 빠른

PR을 얻었지만 4개월 치료 후 AS를 중단하기로 결정한 후 반응이 느려졌다.

실시예 17.

48세 중국 여성이 2020년 4월 버진스키 클리닉에 내원하여 좌측 유방, 림프절, 간, 폐, 뼈, 갑상선 및 복막으로 전이된, 우측 유방의 침습성 관암종, ER⁺, PR⁺, HER-2⁻, IV기 진단을 받았다.

환자는 11년의 병력이 있었다. 2009년에 그녀는 우측 부신 종양을 절제하였다. 병리학적 진단은 받을 수 없었다. 2018년 4월에 그녀는 우측 유방에 결절이 생겼고 생검을 통해 진단이 확인되었다. 2019년 11월 6일에 우측 유방의 큰 종양이 피부로 침투하고, 좌측 유방의 종양 그리고 림프절, 간, 뼈 및 복막으로의 전이 등 질환이 현저히 진행된 것으로 밝혀졌다. 2019년 11월 20일에 그녀는 간동맥 색전술을 받았고 2019년 12월 9일에 양측 유방 및 간을 절제하였다. 그녀는 2020년 초에 더욱 진행되었다. 그녀의 기대 수명은 3개월 미만이었다.

치료: 치료는 2020년 4월 16일에 AS 최대 14.4g 매일 및 카페시타빈 1000mg 경구 14일 동안 매일 투여/7일 휴약 주기로 시작하였다. 2020년 9월 9일에 우측 유방절제술을 받았다. 2020년 10월 14일에 조언을 받은 후, 아베마시클립 및 레트로졸을 시작했고, 2020년 12월 4일에 지역 종양의학자의 관리 하에 졸라텍스를 투여하였다. 그녀는 현재 치료를 계속하고 있다.

치료에 대한 반응: 2020년 9월 2일 PET/CT에서 간, 뼈 및 갑상선 전이가 개선되었고 폐 결절 및 우측 유방 종양이 약간 증가했으며 복막 전이는 없었다. 2020년 12월 9일의 다음 PET/CT에서 간, 뼈 및 갑상선 전이가 안정적이었고 폐 및 오른쪽 액와 전이가 증가한 것으로 나타났다. 우측 유방절제술 후 상태가 있었다. 2020년 4월 28일의 혈액 유전체 분석에서 *CCND1* 증폭이 나타났고 2020년 4월 14일의 혈액 유전체 분석에서 *GATA3* c.1213_1214del 및 p.S405fs가 나타났다. HER2 증폭이 의심되었지만 확인되지 않았다. 환자는 현저한 증상 개선을 얻었다.

결론: 이것은 매우 공격적이고 진행된 HER2 음성 유방암 사례로, 간, 뼈, 복막 및 갑상선 전이의 OR 및 현저한 증상 개선을 나타냈다. 아베마시클립 및 호르몬 치료와 같은 권장 치료 계획 변경 중 일부는 보험 승인으로 인해 현저히 지연되어 시행되었다. 환자는 추정 3개월 미만에 비해 적어도 9개월 이상 양호한 상태로 생존하였다.

실시예 18.

51세 백인 여성이 2018년 6월 버진스키 클리닉에 내원하여 뼈로 광범위하게 전이된, 침습성 관암종, 고등급, ER⁺, PR⁺, HER-2⁻, IV기 진단을 받았다. 환자는 16년의 병력이 있었다. 2002년에 그녀는 좌측 유방의 DCIC 진단을 받았고 외과적 절제로 치료하였다. 2015년 3월 20일에 그녀는 좌측 유방 생검을 받았고 중간 등급 DCIC가 발견되었다. 그녀는 당시 권장된 유방절제술을 거부했지만 2015년 8월 25일에 유방절제술을 받기로 결정하고 유방 재건술도 받았다. 병리학 검사에서 위의 진단이 내려졌다. 그녀는 방사선, 화학요법 및 호르몬 치료를 거부했고 2015년 10월부터 2017년 8월까지 어떠한 재발 없이 PB로 치료 받았다. 8개월 후 그녀는 좌측 흉부 결절의 절제 생검을 받았고 2015년 8월 검사와 동일한 재발 특징을 보였다. 2018년 5월 15일의 PET/CT에서 여러 개의 뼈 전이가 보였다. 2018년 6월 11일 그녀는 복강경 BSO를 받았고 데노수맙을 시작하였다. 그녀의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

치료: 2018년 7월 2일 그녀는 버진스키 클리닉에서 AS 최대 12 g/d를 시작하였다. 이후 지역 종양의학자가 레트로졸, 팔보시클립 및 데노수맙을 추가하였다. 팔보시클립은 2019년 4월 9일에 중단되었고 2019년 5월 2일에 레트로졸에서 폴베스트란트로 전환하였다. A10은 2019년 5월 14일에 최대 159 g/d까지 추가되었다. 그녀는 아베마시클립을 추가하라는 조언을 받았지만, 보험에서 거부하였다. 그녀는 2019년 7월 9일에 치료를 중단하였다. 그녀는 12개월 이상 생존하였다.

치료에 대한 반응: 2018년 5월 17일과 비교하여, 2018년 10월 31일의 후속 PET/CT는 모든 전이성 과대사성 골병변이 해소되어 CR이 시작되었음을 나타냈다. 2019년 4월 16일의 후속 PET/CT는 간 및 뼈에서 몇 가지 과대사성 밀도를 보여주어 PD를 나타냈다. 2017년 10월 16일의 기준선과 비교하여 2018년 8월 15일의 혈액 유전체 분석은 *ESR1* Y537S 및 *CCND1* Q264K에 대한 ND를 나타냈다. 이 두 돌연변이는 모두 2019년 4월 10일에 다시 나타났고 *MTOR* R454R이 발생하였다. *CCND1* Q264K의 ND는 AS 때문일 가능성이 높았다. 환자 반응은 CR로 분류되었지만, 반복적인 스캔으로 확인되지 않았고, PD가 뒤따랐다.

결론: 치료 5개월 후 뼈 전이의 CR의 시작 및 *CCND1* Q264K의 ND.

실시예 19.

- [0610] 67세 백인 여성이 2017년 3월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절, 간 및 복막으로 전이된, 결장의 간 굴곡부의 침습성 저분화 선암종, IV기 진단을 받았다. 그녀는 피로, 복통 및 허리 통증, 메스꺼움, 구토, 식욕 부진을 호소하였고, 5개월 동안 50 lbs 체중 감량되었다. 그녀의 암 병력은 6개월 전, 복부 중앙 및 허리 통증으로 시작되었다. 그녀는 처음에 게실염, GERD 및 횡격막 탈장으로 진단되었다. 2016년 12월 12일, 그녀는 헬리코박터 파일로리에 양성 반응을 보였으며 표준 요법으로 치료받았고, 2017년 3월에는 음성으로 밝혀졌다. 2016년 12월 12일, 그녀의 CT에서 결장의 간 굴곡부에 종양이 확인되었다. 2017년 1월 25일, 그녀는 메이요 클리닉에서 우측 결장 반절제술을 받았다. 종양은 십이지장 및 횡장 두부를 침범하고 장측 복막을 관통했기 때문에 완전히 껴잡은 것은 아니었다. 18개 림프절 중 2개는 전이성 암에 양성 반응을 보였다. 병리학적 검사에서 위의 진단이 확인되었다. MLH-1 및 PMS-2 발현은 손실되었지만, MSH-2 및 MSH-6 발현은 그대로였다. 그녀는 추가 치료를 받지 않았다. 2017년 3월 15일 기준선 PET/CT에서 림프절, 간 및 복막의 대량 전이성 침범이 드러났다. 그녀의 기대 수명은 4개월 미만이었다.
- [0611] 치료: 그녀의 치료는 2017년 3월 16일에 펌프롤리주맙 주사로 시작되어 3주마다 계속되었다. 그녀는 또한 2주마다 FOLFOX를 투여받았다. 2017년 4월 6일에 AS 주입이 매일 최대 19.2g으로 치료에 추가되었다. 2017년 11월 6일에 FOLFOX는 XELOX로 전환되었고 2018년 5월 21일까지 계속되었다. 펌프롤리주맙은 2018년 8월 15일에 중단되었고 AS는 2019년 2월 28일에 중단되었다.
- [0612] 치료에 대한 반응: 2017년 4월 20일의 후속 PET/CT에서 모든 전이가 감소한 것으로 나타났다. 2017년 6월 26일의 다음 PET/CT에서는 어떠한 측정가능한 병변도 보이지 않았지만, 2017년 9월 20일의 스캔에서 복부 중앙에 새로운 병변이 보였다. 이 병변은 2017년 11월 6일 스캔에서 해소되었다. 2018년 1월 18일, 2018년 4월 23일 및 2018년 7월 24일의 후속 스캔은 정상이었고, 2019년 1월 2일, 2019년 4월 4일, 2019년 7월 30일 및 2019년 11월 15일의 스캔도 T11 척추의 염증 변화를 제외하고 정상이었다. 2020년 2월 28일 및 2020년 8월 24일의 PET/CT에서는 어떠한 재발도 보이지 않아 방사선학적 CR이 확인되었다. 환자의 증상은 개선되었고 치료 시작 시 사라졌다. 2017년 7월 12일, 2018년 5월 1일, 2018년 8월 6일, 2018년 11월 8일 및 2019년 2월 7일에 실시한 반복된 가던트 360 검사 결과는 모두 음성이었다. 종양 조직에 BRAF V600E 돌연변이가 있었다. 펌프롤리주맙은 조직 유전체학에 의한 MLH-1 및 PMS-2 발현 손실을 기준으로 선택되었다(메이요 클리닉, 2017년 2월 24일).
- [0613] 결론: 환자는 3년 이상 지속된 CR을 달성했으며 현재까지도 매우 잘 지내고 있다. 그녀의 혈액 유전체 검사는 음성이었고, 조직 유전체학은 그녀의 치료 계획 준비를 안내하였다. 그녀의 추정 생존기간은 4개월이었지만, 그녀는 3년 이상 암이 없는 상태를 유지하고 있다.
- [0614] **실시예 20.**
- [0615] 60세 백인 남성이 2018년 1월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절, 간, 폐로 전이가 있고 림프관염 확산이 있는 침습성 중등도 분화 구불결장 선암종, IV기 진단을 받았다. 그의 암 병력은 1년 전에 그가 암성 종양으로 인한 장폐색으로 응급실에 보고했을 때 시작되었다. 2017년 2월에 그는 직장 피복 혈종 및 장폐색으로 인해 복잡해진 종양 절제와 함께 부분 결장절제술을 받았다. 16개 림프절 중 1개에서 암이 양성이었다. 그는 추가 치료를 하지 않기로 결정했고 2018년 1월 2일 CT에서 림프절 및 폐로의 전이와 림프관염 확산뿐만 아니라 부피가 큰 간 전이가 보였다. 그의 기대 수명은 6개월 미만으로 추정되었다.
- [0616] 치료: 버진스키 클리닉에서의 치료는 2018년 1월 17일에 시작되었으며, AS 최대 19.2g 매일, 카페시타빈, 옥살리플라틴 및 베바시주맙을 정기적인 용량으로 투여하는 것이 포함되었다. 옥살리플라틴은 유해효과로 인해 2018년 7월 10일에 중단되었다. 옥살리플라틴은 2018년 10월 24일에 재개되었다. 카페시타빈, 옥살리플라틴 및 베바시주맙은 2018년 12월 6일에 중단되었고, 환자는 세툽시맙, 엔코라페닙, 및 비니메티닙을 시작하라는 조언을 받았다. 그는 2018년 12월 4일에 세툽시맙을 단일 주입받았고 2019년 1월 4일까지 매주 계속되었다. 그는 엔코라페닙 및 비니메티닙을 2일(2019년 1월 8일 및 9일) 동안만 복용하였다. 2019년 1월 10일 간 검사가 악화되어 치료를 중단하였다. 그는 2019년 1월 15일에 사망하였다.
- [0617] 치료에 대한 반응: 2018년 3월 27일, 2018년 6월 15일 및 2018년 9월 26일의 후속 PET/CT에서 병변의 크기, 수 및 대사 활동이 지속적으로 감소한 것으로 나타났다. 2018년 6월 15일에 폐 및 간 돔에서 대사 활동이 해소되었다. 병변 크기의 최대 감소는 31%였다. 2018년 9월 26일의 PET/CT에서 폐에는 대사 활동이 없었지만, 간 병변 크기가 15% 증가한 것으로 나타났다. 2018년 11월 30일의 다음 PET/CT에서 진행이 확인되었다. 환자는 기준선 가던트 360이 없었다. 그의 첫 번째 검사는 2018년 7월 12일에 실시되었고 진행이 있었던 2018년 10월 15일에 후속 검사를 실시하였다. TP53 Y220C, TP53 V143M 및 BRCA1 T17201 수치가 증가한 것으로 나타났다. EGFR

D321D는 ND였다.

[0618] 결론: 환자는 림프절, 폐 및 간에 대한 수많은 전이의 크기, 수 및 활성이 객관적으로 감소하였다. 간 돔, 여러 개의 확대된 림프절, 및 폐 전이의 활성은 더 이상 보이지 않았고 림프관염 확산도 더 이상 보이지 않았다. 그의 EGFR D321D 돌연변이는 제거되었다. 그의 추정 생존기간은 6개월 미만이었지만, 그는 1년을 살았다.

[0619] 실시예 21.

[0620] 63세 백인 여성이 2018년 5월 버진스키 클리닉에 내원하여 폐 및 흉막으로 전이된 중등도 분화 결장 선암종, IV기 진단을 받았다. 환자는 7년의 암 병력이 있었다. 2011년에 그녀는 결장 선암종에 대한 부분 결장절제술을 받았다. 2015년에 그녀는 부속기 종양으로 내원하여 복식전자궁적출술 및 양측 난관-난소적출술을 받았고, 병리학적으로 결장 전이성 선암종으로 진단되었다. 그녀는 2015년 9월부터 2016년 4월까지 FOLFOX 화학요법 및 파니투무맙을 투여받았고 파니투무맙의 심각한 독성으로 인해 고통 받았다. 2017년 10월에 그녀는 폐의 좌측 하엽으로 전이되었고, 2018년 1월에 폐문 주위 림프절, 우측 폐 및 골반으로 전이되었다. 그녀는 2018년 2월 14일 및 2018년 2월 15일에 우측 폐 병변에 방사선 요법을 받았고, 2018년 3월 5일에 유착 용해를 동반한 탐색적 개복술, 문합술을 동반한 소장 절제술, 및 요관 절제 및 재이식을 동반한 우측 폐쇄공 차단 절제술을 받았다. 우측 자궁 덩어리의 병리학적 소견은 중등도 분화된 전이성 결장 선암종이었다. 2018년 4월 23일 PET/CT에서 우측 폐 및 흉막에 전이가 보였다. 그녀의 추정 생존기간은 6개월 미만이었다.

[0621] 치료: 버진스키 클리닉에서의 치료는 2018년 6월 6일에 AS 최대 19.2g 매일 투여로 시작되었고 FOLFIRI 및 베바시주맙을 사용한 화학요법은 2주마다 실시하였다. 화학요법 및 AS는 2018년 8월 27일에 환자의 요청에 따라 중단되었다. AS는 2018년 11월 27일에 재개되었다. 2018년 12월 20일에 그녀는 FOLFIRI와 베바시주맙을 재개하였고 이는 2019년 3월 25일에 중단되었다. 그 당시, 그녀는 2주마다 아테졸리주맙 주입을 시작했고 코비메티닙은 경구 투여되었으며 2019년 5월 22일까지 계속되었다. 2019년 6월 11일에 A10을 치료에 최대 1 g/kg/일 추가하였다. 2019년 6월 20일 그녀는 우측 폐 전이에 대한 방사선 요법을 36회 치료(6480 cGy)로 시작하였다. 2019년 11월 20일 그녀는 2주마다 니볼루맙 주입 및 레고라페닙 경구 투여 요법을 시작하였다. 2020년 3월 15일 그녀는 두피 병변에 대한 방사선 요법을 시작했으며 2020년 3월 30일까지 계속되었다. 그녀는 2020년 3월 31일 버진스키 클리닉에서의 치료를 중단하기로 결정하였다.

[0622] 치료에 대한 반응: 2018년 8월 2일 및 2018년 10월 9일의 후속 CT에서 폐 전이 크기가 감소한 것으로 나타났다. 환자의 요청에 따라 치료를 중단한 후, 3개월 동안 후속 CT에 기록된, 크기의 지속적 증가가 있었고 두피에 새로운 병변이 생기면서 질환이 진행되었다. PET/CT에서 2018년 4월 23일에 기준선에서 진행이 기록되었지만, 2018년 8월 2일 및 2018년 10월 9일에 대사 활동의 완전한 해소가 기록되어 PET 기준에 따라 CR을 나타냈다. 2018년 12월 12일 및 2019년 3월 22일의 후속 PET/CT에서 진행이 나타났지만 2019년 5월 21일의 PET/CT에서는 혼합 반응이 나타났다. 2019년 11월 15일의 최종 PET/CT에서 진행이 나타났다. 2018년 5월 6일 가던트 360의 기준선 혈액 유전체학은 TP53 R273H 및 PTEN R55fs 돌연변이를 나타냈고 이는 2018년 8월 2일 및 2018년 10월 10일의 후속 스캔에서 사라졌으며 PET/CT에 의한 CR과 일치하였다. 그 후, 2019년 8월 27일부터 2020년 2월 19일까지 이 두 돌연변이가 재발했고 2020년 2월 19일에 두피 전이에서 BRAF 증폭이 새롭게 발견되었다. APC E888fs는 2019년 8월 27일에 발생했지만 2019년 11월 20일 및 2020년 2월 19일에 사라졌다. 환자는 치료를 여러 번 중단하여 초기 반응이 저해되었다. 대부분의 시간 동안 그녀는 무증상이었고 해외 휴가를 여러 번 다녀오면서 삶의 질이 양호하였다. TP53 R273H, PTEN R55fs, APC E888fs 및 APC R230C의 제거는 AS의 영향을 받았을 가능성이 있다.

[0623] 결론: 환자는 암의 병력이 매우 오래 되었고(7년), 수술 2회, 표준 화학요법, 면역요법 및 방사선 요법에 실패하였다. 그녀는 PET/CT를 통해 CR을 얻었고, 두 가지 중요한 돌연변이 유전자인 TP53 및 PTEN의 ND를 얻었다. 불행히도, 치료를 3개월 동안 중단한 후 그녀의 질환은 진행되었고 추가 치료로는 충분히 제어되지 않았다. 그 결과 새로운 돌연변이가 이 기간 동안 발생했지만, 그 중 일부(APC)는 제거되었다. 그녀는 BRAF 증폭에 대해 지시된 표적 요법을 이용한 새로운 요법을 권고받았지만 중단하기로 결정하였다: 그녀는 추정 생존기간이 6개월 미만이었으나 2년 생존하였다.

[0624] 실시예 22.

[0625] 50세 아프리카계 미국인 남성이 2018년 12월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절, 복막 및 요관 신장 연결부로 전이가 있고 좌측 신장이 막힌 구불결장의 침윤성 중등도 분화 선암종, IV기 진단을 받았다. 환자는 3년의 암 병력이 있었다. 2015년 5월 18일 종양으로 인한 장폐색 수술을 받았고 구불결장 종양 절제술과 함께 부분 결장

절제술을 받았다. 병리학적 검사에서 위의 진단과 *RAS* 및 *BRAF* 야생형이 나왔다. 그는 2015년 7월부터 2015년 12월까지 12주기 동안 FOLFOX로 치료받았다. 2017년 4월에 종양이 좌측 신장을 막고 재발한 것으로 밝혀졌다. 병리학적 검사에서 재발이 확인되었다. 그는 신장루관을 삽입했고 2017년 7월부터 2017년 9월까지 2주마다 5-플루오로우라실 및 베바시주맙으로 계속하였다. 그는 독성으로 인해 중단하기로 결정하였다. 그는 다른 의사에게 카페시타빈으로 치료 받았지만 2018년 11월에 진행이 나타났다. 그의 기대 수명은 6개월 미만으로 추정되었다.

[0626] 치료: 버진스키 클리닉에서의 그의 치료는 2018년 12월 27일에 AS 최대 19.2 g/일 투여로 시작되었다. 2019년 1월 15일에 카페시타빈을 그의 치료에 추가했고 2019년 2월 14일에 파니투무맙을 2주마다 시작해서 2019년 5월 29일에 중단하였다. 그는 2019년 8월 3일에 다음 달 무료 서비스를 제공함에도 불구하고 의학적 조연에 반하여 AS 및 개시된 관리를 중단하기로 결정하였다.

[0627] 치료에 대한 반응: 환자는 치료에 매우 양호한 반응이 있었다. 2019년 4월 4일 및 2019년 6월 10일의 후속 PET/CT에서 CR을 나타내는 전이성 병변이 완전히 해소된 것으로 나타났다. 2018년 12월 11일 가던트 360의 기준 선 혈액 유전체학에서 TP53 S241F가 발견되었고, 이는 2019년 4월 10일에는 ND였다. 그러나, 환자가 파니투무맙을 중단한 후, 돌연변이 유전자가 훨씬 낮은 농도에서 다시 발생하였다. 환자는 버진스키 클리닉에 입원했을 당시 기대 수명이 6개월 미만이었음에도 불구하고 1년 이상 생존하였다.

[0628] 결론: 환자는 방사선 및 분자적 CR을 얻었지만 의학적 조연에 반하여 조기에 치료를 중단하여 질환이 진행되었다. 돌연변이된 TP53은 치료 3개월 후 혈액에서 더 이상 검출되지 않았다. 환자는 양호한 증상 개선을 얻었고 추정 기대 수명을 6개월 이상 초과하였다.

[0629] 실시예 23.

[0630] 62세 백인 여성이 2019년 10월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절, 간 및 폐로 전이된 직장암의 중등도 분화 선암종, IV기 진단을 받았다. 환자는 2년의 암 병력이 있었다. 직장 선암종이라는 초기 진단은 2017년 7월에 확립되었다. 그녀는 수술, 화학요법 및 방사선을 거부했고 표준 치료를 받지 않았다. 2019년 9월 10일 CT에서 전술한 바와 같이 큰 직장 종양 및 수많은 전이가 나타났다. 그녀의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

[0631] 치료: 버진스키 클리닉에서 그녀의 치료는 2019년 10월 18일에 시작되었고 AS 최대 19.2 g/일 및 표준 요법에 따른 베바시주맙을 이용한 XELOX 화학요법이 포함되었다. 그녀는 지역 종양학자의 지원 부족으로 인해 2020년 2월 13일에 조연에 반하여 치료를 중단하였다.

[0632] 치료에 대한 반응: 2020년 1월 4일 후속 CT에서 전이성 병변의 수 및 크기가 안정적으로 나타났다. 2020년 1월 16일 신체 검사에서 직장 종양이 현저히 감소했고 통증이 현저히 감소하였다. 그녀의 반응은 SD로 분류되었다. 2019년 10월 16일의 기준선과 비교하여, 2020년 1월 13일 가던트 360의 혈액 유전체학은 KRAS G13D 농도가 95% 감소했고 TP53 R282W 및 SMAD4 D537V가 99% 감소하였다. PIK3CA E542K, PIK3CA I15431, ARID1A Q802fs 및 AR스플라이스 부위 SNV는 더 이상 검출할 수 없었다.

[0633] 결론: 환자는 방사선학적 SD를 달성했고 신체 검사 및 혈액 유전체학에서 현저한 개선을 보였다. 그녀의 편안함과 삶의 질도 상당히 개선되었다.

[0634] 실시예 24.

[0635] 64세 베트남 여성이 2019년 10월 버진스키 클리닉에 내원하여 폐, 간, 비장, 뼈 및 복막으로의 확산 전이가 있는 직장구불결장의 저분화 선암종, IV기 진단을 받았다. 환자는 7년의 암 병력이 있었다. 2012년에 DCIS를 위해 우측 유방 종괴절제술을 받았다. 2019년 4월 10일에 결장 천공이 생겨 직장구불결장 절제술, 부분 자궁적출술, 골반 농양 제거 및 결장조루술을 받았다. 병리 검사에서 위의 진단이 확인되었다. 그녀는 지연된 일차 폐쇄 및 경피적 배액이 필요한 혈종이 있었다. 2019년 6월 19일에 그녀는 MDACC에서 FOLFIRI 화학요법을 시작하였다. 2019년 6월 19일에 소장 폐색으로 치료를 중단하였다. 이후 그녀는 FOLFOX 6주기를 이어갔고; 마지막 주기는 베바시주맙과 함께였다. 2019년 9월 11일 CT에서 진행이 나타났다. 그녀의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

[0636] 치료: 치료는 2019년 10월 10일에 AS 최대 19.2g 매일 투여로 시작되었다. 2019년 12월 23일에 MDACC에서 FOLFOX를 재개하였다. 치료는 2020년 3월 9일에 의심되는 COVID-19 감염(격리됨)으로 입원이 필요한 바이러스성 폐렴으로 인해 중단되었다. 2020년 4월 17일에 그녀는 MDACC의 관리 하에 FOLFIRI를 재개하였다. 2020년 7월 21일에 A10을 매일 최대 150g까지 요법에 추가하였다. 2020년 9월 28일에 FOLFIRI를 중단하고 레고라페닙을 매일 80mg 경구 투여로 시작하였다. 환자는 2020년 10월 22일에 관리 하에 치료를 중단하였다.

[0637] 치료에 대한 반응: 2019년 12월 12일, 2020년 1월 16일, 2020년 2월 15일, 2020년 4월 8일, 2020년 5월 8일 및

2020년 6월 8일의 CT 스캔 결과는 안정적 질환을 보여준다. 2019년 4월 10일에 수집하여 2019년 11월 8일에 보고한 조직 표본의 유전체 분석 결과 다음을 포함한 수많은 게놈 이상이 나타났다: *KRAS* A146T, *APC* G1499*, *BRAF* D5946, *FAM123B* R531*, *MTOR* E1779K, *RET* E511K, *SMARCB1* R377C, *TP53* C176Y 및 증폭된 *ARFRP1*, *CDK8*, *CUL4A*, *FLT3*, *GNAS*, *MYC*, *RAD21* 및 *ZNF703*. 2019년 10월 9일 혈액 유전체 분석 결과는 음성이었다. 환자는 증상 개선을 달성하였다.

[0638] 결론: 이는 종양 표본에서 수많은 게놈 이상이 있지만 혈액 유전체 분석 결과는 정상인 진행된 결장암 사례였다. 치료 계획의 실행은 개인적인 문제로 인해 복잡하였다.

[0639] 실시예 25.

[0640] 66세 백인 남성이 2018년 7월 버진스키 클리닉에 내원하여 뇌, 폐 및 부신으로 전이된 결장 선암종, IV기 진단을 받았다. 이 환자는 3년의 병력이 있었다. 2015년에 간질성 발작이 발생했고 MRI에서 경막이 침범된 우측 후두엽 두정엽 덩어리가 발견되어 거의 완전히 절제되었다. 2017년 10월 17일에 균형 불안정이 발생했고 재발성 뇌 병변이 발견되어 2017년 10월 19일에 절제하였다. 2017년 10월 18일 CT에서 다발성 폐 전이가 발견되어 생검을 실시하였다. 병리학적 진단 결과 결장의 중등도 분화 선암종이 확인되었고 *KRAS* 돌연변이가 있었으며 MSI가 안정적이었다. 2017년 11월 7일에 뇌 병변에 대한 방사선 수술인 SBRT를 시행하였다. 2017년 12월 14일에 그는 FOLFOXIRI 및 아바스틴을 시작하였다. 6주기를 거친 후 그는 견딜 수 없는 독성을 보였고 2018년 6월 25일에 중단하였다. 2018년 2월 20일에 그는 단일 약물로 PB를 시작했으며 2018년 7월 25일까지 복용하였다. 2018년 5월 1일에 그는 버진스키 클리닉에서 상담을 받았고 젤로다, 아바스틴 또는 티센트릭을 코테릭 및 PB와 함께 복용하라는 조언을 받았다. 그는 그것에 반하여 PB만 복용하였다. 그의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

[0641] 치료: 환자는 버진스키 클리닉에서 2018년 7월 26일 AS 최대 19.2 g/d으로 치료를 시작하였다. 2018년 7월 31일 지역 종양학자의 관리 하에 베바시주맵 및 카페시타빈을 추가하였다. 그는 2018년 10월 3일에 AS를 중단하고 2019년 1월 22일에 버진스키 클리닉에서 퇴원하였다.

[0642] 치료에 대한 반응: 2018년 8월 3일 기준선 PET/CT에서 여러 폐 및 부신 전이가 진행된 것으로 나타났지만, 2018년 10월 2일 후속 PET/CT에서 우측 위 폐 덩어리 크기가 24% 감소했고, 다른 폐 전이의 크기 및 대사 활동도 감소하였다. 좌측 부신 전이는 대사 흡수가 감소하였다. 환자는 MR을 달성하였다. 환자는 2018년 8월 16일 및 2018년 9월 13일의 두부 MRI에서 어떠한 재발도 나타나지 않았다. 환자는 6개월 이상 생존하였다.

[0643] 결론: 이것은 뇌, 폐 및 부신 전이가 있는 말기 결장암 환자의 특이한 사례로, 두 번의 종양 절제, 화학요법 및 방사선 요법에 실패했지만 버진스키 클리닉에서의 치료에 반응하였다. 환자는 의학적 권고에 반하여 치료를 중단하였다.

[0644] 실시예 26.

[0645] 78세 백인 남성이 2019년 10월 버진스키 클리닉에 내원하여 복막 및 심장막으로 전이된 맹장 선암종, IV기 진단을 받았다. 환자는 1년 이상의 병력이 있었다. 2018년 7월 그는 맹장 덩어리 및 심낭 주입이 있는 것이 발견되었다. 2019년 2월 17일 그는 종양의 부분 절제술을 받았지만; 복벽 침윤 및 유착으로 인해 완전한 절제는 불가능하였다. 그는 권장된 화학요법을 거부하였다. 2019년 10월 환자는 장과 이어져 요근으로 확장된 큰 농양 및 여러 복막 전이를 보였다. 그의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

[0646] 치료: 버진스키 클리닉에서의 치료는 2019년 10월 30일에 AS 최대 19.2 g/d, 니볼루맵 3 mg/kg IV 3주마다 및 레고라페넌 80mg 21일 투여 및 7일 휴약 주기로 시작하였다. 2019년 12월 4일에 카페시타빈 500mg을 14일 동안 매일 2회/7일 휴약 주기로 투여하였다. 환자는 2019년 12월 24일에 유럽으로 돌아갔지만 지역 종양학자의 협조가 부족해 치료를 계속할 수 없었다. 환자와의 마지막 접촉은 2021년 3월 16일이었다. 그가 상당히 건강하다는 사실을 전달받았다.

[0647] 치료에 대한 반응: 2019년 10월 29일 CT와 비교하여, 2019년 12월 2일 PET/CT는 가장 큰 장간막 병변의 크기가 18.7% 감소했고 우측 장요근 침윤 및 여러 복막 전이가 개선되었음을 보여주어 MR을 기록하였다. 환자는 치료 시작 후 최소 17개월 동안 생존하였다.

[0648] 결론: 이것은 장을 침범한 큰 복강내 농양으로 인해 치료하기 어려운 결장암 사례였다. 표준 화학요법은 패혈증 위험과 관련이 있었다. 환자는 물류적 이유로 치료를 계속할 수 없었다: 지역 종양학자와의 협력 부족 및 COVID-19 팬데믹.

[0649] 실시예 27.

[0650] 54세 백인 남성이 2015년 10월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절, 폐 및 간으로 전이된 우측 하악선의 점액상 피세포 암종, IV기 진단을 받았다. 이 환자는 2년 이상의 암 병력이 있었다. 그는 또한 2001년부터 HIV 감염 병력이 있었다. 그의 병리학적 진단은 우측 경부 하악선 덩어리의 생검을 바탕으로 2013년 3월 15일에 확립되었다. 2013년 4월 9일 CT에서 광범위한 림프절 및 폐 전이가 나타났다. 전이 기원은 2013년 4월 16일 폐 병변 생검을 통해 확인되었다. 그는 2013년 5월 24일에 우측 경부 변형 절제술을 받았다. 그는 2013년 6월에 우측 경부에 5차례의 방사선 요법을 받았다. 7월부터 8월 말까지 그는 감소된 투여량의 도세탁셀 및 폐메트렉세드로 치료받았고 전이성 병변의 크기가 약간 감소하였다. 2014년 초에 그는 조사적 지지 올리고뉴클레오타이드 요법(SOT)을 받았고 2014년 3월 25일의 후속 PET/CT에서 반응이 나타났다. 2015년 4월 21일에 그는 감소된 용량의 5FU, 도세탁셀 및 시스플라틴을 시작했으며 그 후 진행되었다. 2015년 8월 20일에 그는 PB, 펌브롤리주맵, 파클리탁셀, 카르보플라틴 및 트라스투주맵으로 병원에서 치료를 시작하였다. 시도할 권리 법의 승인으로 그는 PB를 중단하고 IV ANP로 전환하였다. 그의 기대 수명은 2개월 미만이었다.

[0651] 치료: AS 및 A10 치료는 2015년 10월 16일에 시작하였다. AS의 용량은 19.2 g/일로, A10은 3.5 g/kg/일로 증가하였다. 그는 또한 3주마다 펌브롤리주맵, 파클리탁셀, 카르보플라틴 및 트라스투주맵 IV를 계속하였다. 치료는 폐렴으로 인한 입원으로 인해 2015년 11월 18일부터 2015년 12월 2일까지 중단되었다. 그는 2016년 2월 5일에 ANP를 재개했지만 2016년 2월 26일에 다시 중단하였다. 그는 2016년 7월 25일에 AS를 재개하기로 결정했고 2016년 10월 25일에 중단하였다.

[0652] 치료에 대한 반응: 2015년 8월 20일 이후 환자는 전이성 병변의 크기 및 수에서 현저한 개선을 보였다. 폐 병변은 75% 감소했고 간 병변은 용해되었다. 2015년 11월 22일 CT에서 추가적인 개선이 기록되었다. 2016년 2월 11일 PET/CT에서 30%의 폐 전이가 추가로 나타났다. 2016년 3월 22일 CT에서 경미한 진행이 나타났는데, 아마도 치료 계획을 제대로 준수하지 않은 결과일 수 있다. 환자는 또한 현저한 증상 개선을 보였다. 그는 2015년 8월 18일 가던트 360에서 혈액 유전체 검사를 한 번만 받기로 결정했는데, 그 결과 트라스투주맵에 대한 좋은 표적을 나타내는 *ERBB2*, *ARID1A* 및 *GNAQ* 돌연변이가 밝혀졌다.

[0653] 결론: 환자는 종양 크기 및 수의 현저한 감소를 얻었으며 PR과 일치한다. 그는 기저 HIV 감염으로 인해 감염에 취약하였다. 그의 반응은 감염으로 인한 중단 및 준수 부족으로 인해 절충되었다. 그는 기대 수명이 2개월에 불과했으나 1년 이상 생존하였다.

[0654] 실시예 28.

[0655] 66세 백인 여성이 2018년 1월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절, 폐 및 흉막으로 전이된 우측 이하선의 저분화 선세포 암종, IV기 진단을 받았다. 환자는 14년의 암 병력이 있었다. 2004년에 그녀는 좌측 유방암 진단을 받고 좌측 부분 유방절제술 및 방사선 요법을 받았으며 차도가 있었다. 2016년에 그녀는 우측 경부 덩어리 및 양측 갑상선 결절이 생겼고 이는 워튼 종양으로 진단되었다. 그녀는 수술이 예약되었지만 거부하였다. 그녀는 2017년 1월에 두 번째 의견을 듣기 위해 내원하였고 우측 이하선의 편평세포 분화를 동반한 고등급 암종으로 진단되었다. 2017년 7월 7일에 그녀는 우측 변형 근치 경부 절제술을 받았고 수술 후 림프절 전이가 있는 고등급 선세포 암종으로 진단되었다. 그녀는 2017년 9월 12일부터 2017년 10월 25일까지 국소 방사선 요법을 받았고, 연하 곤란으로 인해 PEG 튜브를 삽입하고 PD-01 발현에 따라, 펌브롤리주맵을 시작하였다. 2017년 12월 20일 PET/CT에서 림프절, 폐 및 흉막으로의 여러 전이의 수, 크기 및 강도가 증가한 것으로 입증된 질환의 진행이 나타났다. 그녀의 기대 수명은 3개월 미만으로 추정되었다.

[0656] 치료: 치료는 2018년 1월 22일에 최대 19.2 g/일 용량으로 시작되었다. 그녀는 또한 지역 의사의 관리 하에 펌브롤리주맵을 계속 투여하였다. 2018년 1월 25일에 펌브롤리주맵의 활성을 강화하기 위해 보리노스타트 매일 100mg 경구 투여를 추가하였다. 2018년 4월 3일 CT에서 진행이 확인되었다. BC에서의 치료는 2018년 4월 26일에 중단되었다.

[0657] 치료에 대한 반응: 환자는 매우 공격적이고 매우 드문 유형의 암으로 진단되었다. 2018년 1월 17일 가던트 360에서 실시한 혈액 유전체학 결과는 음성이었다. 조직 유전체 분석 결과 GATA3 중복화가 나타났다. 치료의 유일한 가능한 표적은 펌브롤리주맵의 기반이 된 양성 PD-01이었다. AS는 돌연변이 유전자의 광범위한 적용을 위해 사용되었다. 이것으로 충분하지 않았고, 암은 진행되었다.

[0658] 결론: 이 사례는 혈액 유전체 검사 결과가 음성인 것과, 이 드문 유형의 암의 개념 이상에 대한 지식 부족으로 인해 치료에 실패한 것으로 나타났다.

[0659] 실시예 29.

[0660] 45세 인도 남성이 2018년 4월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절 및 뼈로 전이된 좌측 경구개의 중등도 분화 편평세포암, IV기 진단을 받았다. 환자는 2년의 암 병력이 있었다. 2016년 8월 16일에 좌측 경구개에 있는 종양의 생검을 실시하여 위와 같은 진단을 받았다. 종양이 좌측 상악골에 침윤하였다. 2016년 8월 24일에 좌측 상악 절제술과 재건술, 우측 폐 결절 절제를 시행하였다. 그 후 두경부에 화학요법과 30 분할로 60Gy의 방사선 요법을 시행하였다. 경구개에 재발이 발생하였고, 2018년 2월 26일에 실시한 생검을 통해 확인되었다. 2018년 2월 21일에 실시한 PET 검사에서 두개골 기저부 병변이 크고 클리버스가 침식된 것이 나타났다. 좌측 암석골 및 후 비중격, 측두골 및 좌측 인두주위 공간, 격막동 및 좌측 해면동이 침범되었고 종격동, 혈관전, 기관전 및 기관하 림프절을 포함한 림프절로 전이가 있었다. 그는 카르보플라틴 및 아브라칸으로 화학요법을 받았지만 진행을 통제하지 못하였다. 그는 삼키는 데 어려움이 있었고, 통증이 있었고, 좌측 시력 손실이 있었고, 심각한 허약함을 보였다. 그의 기대 수명은 1개월로 추정되었다.

[0661] 치료: 치료는 2018년 4월 11일에 AS 최대 19.2 g/일 및 니볼루맙 240mg IV 2주마다 투여로 시작하였다. 2018년 4월 18일에 이필리무맙 50mg IV를 치료에 추가했지만 인도에서 구할 수 없어서 그 이후로는 계속하지 않았다. 대신 세톡시맙 700mg IV를 추가하고 3주마다 니볼루맙과 함께 계속하였다. 개시된 서비스는 물류적 어려움으로 인해 2018년 11월 7일에 중단되었다.

[0662] 치료에 대한 반응: 2018년 5월 31일의 후속 PET/CT에서 두개골 병변의 크기 및 대사 활동이 현저히 감소했고 확대된 림프절이 약간 개선되었다. 또한 복부에 새로운 장간막 병소 및 새로운 확대된 림프절이 있었다. 환자는 연하작용 및 통증도 현저히 개선되었다. 2018년 4월 9일 가던트 360의 혈액 유전체 분석이 음성이었기 때문에 치료 계획이 불충분하였다. 조직 유전체 분석에서 사이토케라틴 클론 AE1/AE3이 나타났다.

[0663] 결론: 이것은 AS 및 단일클론 항체의 조합에 매우 잘 반응하고 방사선학적 및 증상적 개선과 생존율 증가를 달성한 매우 진행된 두경부암 사례였다. 치료는 유전체 정보 부족 및 물류적 어려움으로 인해 절충되었다.

[0664] 실시예 30.

[0665] 77세 백인 남성이 뼈에 전이된 전립선 선암증, IV기 치료를 위해 2011년 11월 처음으로 버진스키 클리닉에 내원하였다. 그는 CR을 달성했지만, 2013년에 림프절 전이가 있는 우측 편도선의 침습성 편평세포암으로 진단을 받았다. 그는 처음에 MDACC에서 치료를 받았고 처음에는 호전되다가 진행되어 종격동 림프절이 침범되었다. 2015년 3월 30일에 추가 진행이 발견되었다. 그는 처음에 MDACC에서 세톡시맙 및 양성자 방사선 치료를 받았고 2016년 8월에 그의 질환이 더 진행되었다. 그는 RU 하에, 림프절 및 폐로 전이된 두경부의 침습성 편평세포암, IVC기 치료를 위해 2016년 9월에 버진스키 클리닉에 오기로 결정하였다. 환자는 전립선암 5년 병력과 두경부암 3년 병력이 있었다. RTT 치료를 시작할 당시, 그의 전립선암은 CR 상태였고, 그의 두경부암은 세톡시맙 및 양성자 방사선 치료 후 진행되고 있었다. 그의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

[0666] 치료: 2016년 9월 8일에 버진스키 클리닉에서 RTT 하의 치료를 시작하였고 AS 최대 19.2 g/d 및 펌브롤리주맙 200mg IV 2주마다 투여를 포함하였다. 그는 2017년 3월 23일에 치료를 중단하였다. 환자와의 마지막 접촉은 2017년 4월 26일이었고 그는 잘 지내고 있었다.

[0667] 치료에 대한 반응: 2016년 8월 17일의 기준선 PET/CT에서 혀 및 편도선을 포함한 우측 설인두 부위에 큰 종양, 비대해진 턱밑 및 종격동 림프절, 및 우측과 좌측 하부 폐의 폐 결절이 있는 것으로 나타났다. 2016년 11월 17일 및 2017년 2월 27일 후속 PET/CT에서 SD가 나타났다. 2016년 8월 17일 가던트 360에서 실시한 유전체 혈액 분석에서 TP53 R248Q 및 C242S, ATM A2688A, APC E1047G 및 MET R134C가 나타났다. 두 가지 TP53 돌연변이가 AS의 영향을 받는 것으로 여겨졌다. 환자는 8개월 이상 생존하였다.

[0668] 결론: 이것은 표준 표적 및 방사선 치료 후 재발했지만 AS 및 면역요법으로 치료하는 동안 안정화된 진행된 두경부암의 복잡한 사례였다. 환자는 의학적 권고에 반하여 조기에 치료를 중단하였다.

[0669] 실시예 31.

[0670] 39세 라틴 아메리카 남성이 2017년 11월 버진스키 클리닉에 내원하였고 반대쪽 신장, 림프절, 폐 및 뇌로 전이된, 우측 신장의 투명 세포형, 신세포 암종, IV기 진단을 받았다. 환자는 매우 공격적인 암을 앓고 있었고 병력은 1년뿐이었다. 2016년 11월 8일에 그는 우측 신장 절제술을 받았고, 이는 위의 진단을 확립하는 데 도움이 되었다. 종양이 하대 정맥으로 확장되었다. 2016년 12월에 그는 뇌로 여러 전이가 발생하여 5개의 병변에 감마-나이프 치료를 받았고 2017년 1월 1일에 수니티닙 37.5mg을 매일 투여하기 시작하였다. 2017년 3월 31일에 그는

또 다른 감마-나이프 치료를 받았다. 그의 질환은 2017년 5월 31일에 진행되었고 그는 2017년 6월 6일부터 2017년 6월 19일까지 전뇌 방사선 요법을 받았다. 2017년 8월 22일 CT에서 반대쪽 신장, 하부 림프절 및 폐에서 진행이 확인되었다. 2017년 9월 18일 머리 MRI에서 뇌 전이가 진행된 것이 확인되었다. 환자는 더 이상 방사선 요법의 후보가 아니었다. 그는 피로, 설사, 메스꺼움 및 구토를 호소하였다. 그의 기대 수명은 2개월 미만이었다.

[0671] 치료: 환자는 2018년 1월 3일에 AS 치료를 시작했으며 최종 투여량은 매일 19.2g이었다. 그는 또한 니볼루맙, 3 mg/kg IV 2주마다 및 보리노스타트 200mg 경구 매일 투여받았다. 2018년 1월 17일에 그는 6주마다 이필리무맙 1 mg/kg IV를 시작하였다. 보리노스타트의 용량은 2018년 1월 22일에 매일 100mg으로 감소하였다. 2018년 3월 8일에 MDACC의 종양학자의 권고에 따라, 니볼루맙/이필리무맙 주입은 3주마다로 재조정되었다. 2018년 4월 4일에 보험 회사가 이필리무맙에 대한 적용을 거부했고, 그 이후로 그는 2주마다 니볼루맙을 계속하였다. 2018년 7월 18일에 개시된 치료는 불이행으로 중단되었고 그의 치료는 MDACC로 이전되었다. 2018년 11월 7일 이후로 그의 상태에 대한 정보는 제공되지 않았다.

[0672] 치료에 대한 반응: 2017년 9월 18일 스캔과 비교하여 2018년 1월 29일 두부 MRI에서 뇌 전이의 크기 및 수가 84% 감소한 것으로 나타났다. 2018년 3월 1일 후속 MRI에서는 어떠한 변화도 없었고 2018년 6월 18일 MRI에서는 10% 감소한 것으로 나타났다. 개시된 서비스를 중단한 후, 2018년 8월 21일 MRI에서 거대한 진행이 나타났다. 2018년 8월 21일의 뼈 스캔에 따르면 뼈에 새로운 침범도 있었다. 2018년 3월 2일, 2018년 6월 18일 및 2018년 8월 21일의 CT에서 하부 림프절의 안정성이 확인되었다. 다른 확대된 림프절 또는 폐 전이는 없었다. 환자는 기준선 전신 CT를 거부했으며 기준선에서 다발성 림프절 및 폐 전이가 있었는지 여부는 알려지지 않았다. 그는 보험 적용 거부로 인해 치료 계획을 준수하는 데 어려움을 겪었다. 이러한 이유로, 그는 가던트 360의 기준선 혈액 유전체 검사를 받지 못하였다. 2017년 12월 6일 파운데이션 메디신의 기준선 조직 유전체학은 AS가 표적으로 삼은 돌연변이인 CDKN2A/B 및 SDKN2A를 발견하였다. 환자는 뇌 전이의 PR 및 림프절 전이의 SD를 얻었다.

[0673] 결론: 이것은 수술, 방사선 요법, 및 표적 요법에 실패한 후 매우 공격적이고 진행된 신장암 사례였다. 가장 중요한 것은 개시된 치료 전에 3번 재발한 뇌 전이의 PR이었다. 이전에 설명된 반대쪽 신장, 폐 및 여러 림프절로의 전이는 더 이상 확인되지 않았다. 환자는 추정된 2개월과 달리 8개월 이상 생존하였다.

[0674] **실시예 32.**

[0675] 39세 백인 남성이 2019년 12월 병원에 내원하여 림프절, 폐, 뼈 및 뇌로 전이된 좌측 신장의 신세포 암종, IV기 진단을 받았다. 환자는 3년의 병력이 있었다. 2016년 11월 11일 PET/CT에서 좌측 신장에 큰 종양 및 좌측 상부 폐 덩어리가 보였다. 그는 같은 달에 신장 절제술 및 부신 절제술을 받았고 두 주기 동안 인터루킨-2로 치료를 받았으며 CT에서 호전되었다. 2019년 7월에 그는 뇌로의 2개의 전이를 보였고 이는 명확한 마진으로 절제되었다. 병리학적으로 전이성 신세포 암종이 확인되었다. 2019년 10월 17일 경추 MRI에서 경추 척수로 전이된 것이 확인되었다. 뇌 MRI에서 이전 절제 부위에서 새로운 병변 2개가 발견되었다. 그의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

[0676] 치료: 환자는 2019년 12월 3일에 최종 투여량 19.2 g/kg으로 AS 치료를 시작하였다. 2019년 12월 5일에 지역 종양학자의 관리 하에 카보잔티닙 경구 투여 및 니볼루맙 및 이필리무맙 IV 투여를 고려하도록 조언을 받았다. 2020년 1월 27일에 환자는 보험 적용의 부족으로 지역 종양학자의 관리 하에 악시티닙 5mg 경구 투여 및 펌브롤리주맙 200mg IV 3주마다 투여를 추가하였다. 환자는 2020년 6월 25일에 개시된 서비스를 중단하기로 결정하였다.

[0677] 치료에 대한 반응: 2020년 1월 23일 두부 MRI에서 뇌 전이가 해소된 것으로 나타났으며, 이는 2020년 3월 17일 및 2020년 6월 18일 MRI에서 확인되었다. 기준선의 CT/PET는 림프절 전이를 나타낼 수 있는 몇몇 과대사성 병변을 보여준다. 이는 2020년 3월 18일 및 2020년 6월 19일 PET/CT에서는 더 이상 보이지 않았다. 가던트 360을 통한 환자의 기준선 혈액 유전체학에서는 어떠한 이상도 나타나지 않았다. 2020년 1월 24일 파운데이션 메디신의 조직 유전체학에서는 AS의 표적이었던 PTEN Y27C 돌연변이 및 AKT2 중복화가 드러났다.

[0678] 결론: 환자는 AS에서 뇌 전이에 대한 빠른 CR을 얻었고, 악시티닙 및 펌브롤리주맙을 병용한 뇌 외부 전이에 대한 CR을 얻었다. 그는 무증상이 되었고 2020년 1월 이후에 직장에 복귀할 수 있었다. 그는 6개월 이상 생존하였다.

[0679] **실시예 33.**

[0680] 23세 백인 여성이 2015년 10월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절, 뼈 및 갑상선으로 전이된 좌측 폐의 편평세포 분화가 있는 비정형 소세포 신경내분비 종양, IV기 진단을 받았다. 1년 후 전이성 림프절 생검에서 유잉 육

종/PNET가 발견되었다. 환자는 3년 반의 병력이 있었다. 2012년 4월 12일 생검을 동반한 초기 기관지경 검사에서 원시 신경외배엽성 종양(PNET)이 발견되었다. 2012년 5월 8일 그녀는 6주기 동안 신보조 VIDE 화학요법을 시작하였다. 2012년 11월 13일까지 좌측 폐문부 덩어리의 크기가 감소했고 폐의 좌측 하엽에 전이가 있었다. 2013년 1월 10일 그녀는 좌측 하엽 절제술을 받았다. 병리학적 검사 결과 편평세포 분화가 있는 비정형 소세포 신경내분비 종양이 나타났다. 2013년 4월 23일부터 2013년 6월 3일까지 그녀는 28 분할로 총 50.4Gy 용량의 방사선요법을 받았다. 2013년 6월 21일 CT는 CR의 시작과 일치하였다. 2013년 7월 4일부터 2013년 12월 4일까지 그녀는 7주기 동안 보조 VAI 화학요법을 받았다. 2014년 12월에 그녀는 우측 흉쇄 결절로 전이가 발생했고 생검 결과 유잉/PNET가 밝혀졌다. 2015년 2월 2일부터 2015년 3월 23일까지 그녀는 이리노테칸 및 테모졸로마이드로 화학요법을 받았다. 그녀는 우측 쇄골 덩어리가 증가하고 뼈 및 갑상선으로 여러 전이가 발생하면서 진행되었다. 2015년 9월 29일부터 2015년 10월 10일까지 그녀는 우측 쇄골 덩어리에 양성자 요법을 10회 치료받았다. 환자의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

[0681] 치료: 환자는 2015년 11월 2일에 AS 최대 19.2 g/일 및 A10 최대 50 g/일로 치료를 시작하였다. 2016년 1월 2일에 베바시주맵 10 mg/kg IV 2주마다 투여가 요법에 추가되었고, 2016년 1월 14일에 니볼루맵 220mg IV 2주마다 투여도 추가되었다. 그녀는 2016년 4월 4일에 개시된 서비스를 중단하였다.

[0682] 치료에 대한 반응: 2015년 10월 30일과 비교하여, 2015년 12월 30일 PET/CT에서 우측 쇄골 덩어리 크기가 20% 감소한 것으로 나타났다. 골격 병변은 안정적이었다. 2016년 3월 2일 후속 PET/CT에서 덩어리 크기가 50% 이상 감소하고 대사 활동이 감소한 것으로 나타났다. 그러나, 좌측 천골 및 장골에서 새로운 과대사성 활동이 나타났다. 2016년 9월 28일 MRI에서 쇄골 병변의 크기가 안정적임을 확인하였다.

[0683] 결론: 환자는 신경내분비 및 편평세포암 및 다발성 전이가 있는 유잉 육종/PNET의 특징을 결합한 고도로 악성인 신생물로 진단되었다. 그녀는 큰 쇄골 종양의 PR 및 다른 전이의 안정화를 얻었다. 그녀는 혈액의 유전체 분석을 하지 않았고 조직은 EWSR1-FLI1의 융합을 보였다. 이러한 이유로 게놈 이상은 그녀의 치료 계획을 준비하는데 도움이 되지 않았다.

[0684] 실시예 34.

[0685] 65세 인도네시아 남성이 2017년 10월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절, 뇌, 간, 폐, 뼈, 근육 및 부신으로 전이된 저분화 폐 선암종, IV기 진단을 받았다. 추정 생존기간은 3개월 미만이었다. 환자의 병력은 2개월에 불과하였다. 2017년 9월에 기침이 생겨 항생제 치료를 받았다. 2017년 10월 12일 PET/CT에서 폐의 우측 상엽의 종양 및 위에서 설명한 여러 전이가 나타났다. 2017년 10월 6일 폐 병변 생검에서 저분화 폐 선암종이 발견되었다. PD-L1은 ⁺15%였고 *EGFR*, *ROS1*, *MET* 또는 *ALK* 돌연변이는 없었다. 2017년 10월 12일에 실시한 뇌 MRI에서 조영제 투여 후 증강과 함께 하부, 뇌실주위 우측 부위의 국소적 병변이 나타났다.

[0686] 치료: 환자는 2017년 10월 12일에 버진스키 클리닉에서 AS 최대 19.2g 매일, 니볼루맵 3m/kg IV 2주마다 및 이필리무맵 1 mg/kg IV 6주마다 투여로 치료를 시작하였다. 2017년 12월 26일에 보리노스타트 100mg 경구 매일 투여가 추가되었다. 2018년 3월 7일에 베바시주맵 10 mg/kg 2주마다 투여 및 2018년 5월 16일에 루카파립 600mg 경구 매일 투여가 치료에 추가되었다. 2018년 4월 2일 그는 좌측 고관절에 5일간 6Gy의 압스코팔 방사선 요법을 시작했고, 2018년 5월 15일에 보리노스타트를 중단하였다. 이필리무맵은 2018년 6월 1일에 중단했고, 니볼루맵 및 루카파립은 2018년 6월 14일에 중단하였다. 그는 2018년 7월 1일에 개시된 서비스를 중단했고, 2019년 5월 19일에 사망하였다.

[0687] 치료에 대한 반응: 2017년 10월 22일 MDACC에서 실시한 상담 및 두부 MRI에서 뇌 전이가 배제되었다. 2017년 11월 29일 두부 후속 MRI에서 어떠한 전이도 발견되지 않았다. 2018년 1월 18일 PET/CT에서 림프절, 폐, 간, 부신, 골 및 근육 내 전이의 크기 및 대사 활동이 감소하고 흉막 삼출액이 감소한 것으로 나타났다. 2018년 3월 5일 후속 PET/CT에서 전이 크기는 안정적이었지만 골 전이 및 좌측 턱밑 림프절의 대사 활동이 증가하였다. 2018년 6월 20일 마지막 PET/CT에서 대부분의 전이가 안정적이고 근육 내 및 췌장 꼬리 부분 전이가 진행된 것으로 나타났다. 2017년 10월 16일 가던트 360의 기준 혈액 유전체학은 TERT 프로모터 SNV를 나타냈지만 2018년 5월 7일 및 2018년 6월 21일 혈액 유전체학 결과에는 더 이상 존재하지 않았다. 그는 또한 현저한 증상 개선을 보였다. 2018년 6월 21일에 새로운 돌연변이가 발생하였다: *NTRK3* F6751 및 *ERBB2* V777M. 환자는 PET/CT에서 PR을 얻었고 가던트 360의 분자적 연구에서 CR을 얻었다. 2018년 6월 21일 결과에 나타난 새로운 돌연변이는 그의 암 진행을 유발하였다.

[0688] 결론: 환자는 여러 장기로 전이된 매우 복잡한 전이성 암을 앓고 있었다. 그는 AS 및 체크포인트 억제제의 조합

에 빠르게 반응하였다. 폐암에 전형적인 돌연변이가 없어 다른 표적 요법을 추가할 수 없었다. 새로운 돌연변이로 인해 암이 진행되었지만, 그는 치료 계획에서 권장하는 변경 사항을 실행하지 않기로 결정하였다. 그는 기대수명보다 1년 반 더 오래 살았다. TERT 프로모터 SNV의 제거는 AS에 의해 영향을 받았다.

[0689] **실시예 35.**

[0690] 53세 백인 여성이 2019년 1월 버진스키 클리닉에 내원하여 폐, 뼈 및 뇌로 전이된 좌측 폐 선암증(팬코스트 증양), IV기 진단을 받았다. 환자는 4년의 암 병력이 있었다. 2015년에 폐의 좌측 상엽 후부에 종양 및 위성 결절이 있는 것으로 발견되어 2015년 12월 2일부터 폐메트렉세드 및 카르보플라틴으로 치료를 받았고 2015년 12월 7일부터는 동시 방사선 요법을 받았다. 그녀는 4주기의 복합 화학요법을 받았고 독성으로 인해 5주기는 폐메트렉세드만 받았다. 그녀는 좌측 상엽에 반응을 보였지만 T2 및 T3 척추뼈에서 진행되었다. 2016년 4월 21일에 그녀는 좌측 상엽 및 T2 및 T3 척추체 및 갈비뼈를 절제하였다. 병리학적 진단 결과 중등도 분화 선암증, EGFR 돌연변이 음성으로 나타났다. 2017년 2월 3일 CT에서 우측 폐의 덩어리가 커진 것이 보였다. 2018년 12월 MRI에서 뇌 전이가 확인되었다. 그녀는 50% 이상 PD-L1 양성이지만 ALK, ROS1 및 RER 돌연변이는 음성인 소뇌 종양 절제술을 받았다. 2019년 3월에 그녀는 사이버-나이프 치료를 3회 받았다. 그녀의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

[0691] 치료: 환자는 2019년 9월 19일에 AS 최대 19.2g 매일 투여하기 시작하였다. 2019년 10월 4일에 니볼루맙 3 mg/kg IV 3주마다 투여를 치료에 추가하였다. 2019년 12월 3일에 환자는 펌브롤리주맙 200mg 3주마다 투여로 전환하였다. 그녀는 2020년 2월 4일에 개시된 관리 하에 치료를 중단하기로 결정하였다.

[0692] 치료에 대한 반응: 2019년 10월 9일 및 2019년 12월 10일의 후속 MRI는 처음에는 안정적이었지만 나중에 소뇌 병변 크기가 68% 감소하여 PR의 시작을 나타냈다. 2019년 11월 22일의 CT/PET는 폐 결절의 감소를 보였다. 2019년 1월 15일의 혈액 유전체 분석에서 FBXW7 Y545C가 발견되었지만, 환자는 후속 분석에 동의하지 않았다. 2019년 1월 23일의 조직 유전체학은 30 Muts/Mb의 종양 돌연변이 부담 및 KRAS G13D, RICTOR 증폭, APC 5747, ATR R912fs*1, BCORL1 V1058fs*12, FGF6 R1250, RBM10 E242*, 및 ZNF217 L546V를 보였다. 유전체 분석에 근거한 최선의 선택사항은 체크포인트 억제제를 이용한 치료였으며, 이는 도입되었다.

[0693] 결론: 환자는 다발성 전이가 있는 진행성 폐암을 앓았고 두 번의 외과적 절제, 복합 화학요법 및 두 가지 다른 유형의 방사선 요법으로 광범위하게 치료받았다. 그녀는 AS 및 니볼루맙의 조합에 반응했고 뇌 전이의 PR을 달성하였다.

[0694] **실시예 36.**

[0695] 66세 백인 남성이 2019년 2월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절 및 뼈로 전이된 우측 폐 선암증, IV기 진단을 받았다. 환자는 약 1년의 암 병력이 있었다. 2018년 5월 허리 통증 및 다리 마비로 입원하였다. 척수를 압박하는 T6 척추에 덩어리가 있는 것으로 밝혀져 T5-6 척추 절제술, 종양 절제, 뼈 이식 및 메드트로닉 척추경 나사 및 막대를 사용한 T4-8 척추 기구술을 받았다. 원발성 종양은 폐의 우측 하엽에 있었고 ALK 돌연변이가 있는 선암증으로 진단되었다. 2018년 8월 21일 PET 검사에서 폐에 종양이 있고 T5-6 및 7에 광범위한 전이가 있었으며 척추 주변 연부 조직 및 척추관, 우측 쇄골 및 종격동, 우측 문부 및 우측 목의 여러 림프절이 침윤되어 있었다. 2018년 12월에 그는 하반신이 마비 되었다. 2019년 1월 18일에 그는 요로성 패혈증으로 입원했고 여러 폐색전증이 발생하였다. 이러한 합병증에서 회복되었을 때 그는 버진스키 클리닉에 왔다. 그의 기대 수명은 4개월 미만이었다.

[0696] 치료: 환자는 2019년 3월 20일에 AS 최대 28.8g 매일 및 알렉티닙 1200mg 경구 매일 투여로 치료를 시작하였다. 그는 현재 치료를 계속하고 있다.

[0697] 치료에 대한 반응: 환자는 치료에 빠르게 반응하였다. 2019년 7월 2일 PET/CT에서 폐 덩어리의 크기 및 대사 활동이 감소한 것으로 나타났고, 2020년 1월 7일 PET/CT에서 이 덩어리는 어떠한 대사 활동도 보이지 않았으며, 이는 2020년 3월 31일 및 2020년 7월 28일 PET/CT에서 확인되어 폐 종양의 CR을 나타냈다. 전이성 림프절은 지속적으로 개선되었으며 2020년 3월 31일 및 2020년 7월 28일 PET/CT에서 더 이상 보이지 않아 림프절의 CR을 나타냈다. 뼈 전이의 대사 활동은 2020년 7월 2일 및 2019년 10월 10일 및 2020년 1월 7일 PET/CT에서 거의 완전히 해소되어 뼈 전이의 PR을 나타냈다. 2020년 8월 13일 혈액 유전체 분석에서 EML4-ALK 융합 및 SMAD4 A406T의 ND가 밝혀졌다. 2020년 7월 28일의 후속 PET/CT에서 T6 병변이 증가하고 의심스러운 T5 병변이 나타났다. 환자의 상태가 매우 양호하고 가던트 360이 음성인 점을 감안하여 치료 계획은 변경되지 않았다. 이러한 병변은 다음 PET/CT에서 후속 스캔할 예정이다. 환자의 상태가 눈에 띄게 개선되어 2019년 9월에 인도로 장거리 여행을 할 수 있었다. ALK 융합의 제거는 알렉티닙에 의해 영향을 받았지만 SMAD4 A406T는 AS에 의해 영향을 받았다.

- [0698] 결론: 환자는 매우 진행된 폐암을 앓았으며 이는 척추를 손상시키고 허리 아래 마비를 유발했으며, 패혈증 및 다발성 폐색전증과 같은 심각한 합병증을 겪었다. 그는 폐 및 림프절 침범의 CR 및 뼈 침범의 PR(CR 근접)을 달성하였다. *ALK* 융합 및 *SMAD* 돌연변이는 후속 가던트 360에서 더 이상 나타나지 않았다. 그의 신체적 호전으로 그는 사업 및 여행에 참여할 수 있었다. 그는 기준선에서 추정된 4개월 미만에 비해 2년 생존에 접근하고 있었다.
- [0699] **실시예 37.**
- [0700] 79세 백인 남성이 2019년 6월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절 및 폐로 광범위하게 전이된 폐 선암증, IV기 진단을 받았다. 환자는 9개월의 병력이 있었다. 2018년 가을에, 흉통 및 체중 감소가 나타났고 2019년 3월 25일에 종격동 림프절병증 생검을 받았고 이를 통해 진단이 확정되었다. 그는 펌브롤리주맙을 받았지만 2019년 6월 5일 PET/CT에서 종격동 및 문부 및 우측 상부 및 중부 폐의 림프절이 광범위하게 침범된 것으로 나타났다. 그의 기대 수명은 6개월 미만이었다.
- [0701] 치료: 환자는 2019년 6월 10일에 AS 최대 19.2g 매일 투여하는 치료를 시작하였다. 2019년 6월 24일에 에를로티닙 150mg 경구 매일 투여를 추가했고, 펌브롤리주맙 200mg IV 3주마다 투여도 재개하였다. 그는 2020년 4월 10일에 개시된 관리 하에 치료를 중단하였다.
- [0702] 치료에 대한 반응: 2019년 8월 28일 및 2020년 1월 13일 PET/CT는 지속적인 개선을 보였다. 우측 중부 폐의 결절 밀도가 해소되었고 2019년 8월 28일 스캔에서 모든 전이성 림프절의 크기 및 대사 활동이 현저히 개선되었다. 좌측 주요 기관지 후부 및 AP 창 의 전이가 더욱 개선되었지만 2020년 1월 13일 PET/CT에서 우측 문부 및 기관하 림프절의 흡수가 약간 증가하여 PR을 나타냈다. 2019년 6월 18일 환자 혈액 유전체 분석에서 *EGFR* P753L 돌연변이가 나타났고 이는 에를로티닙의 근거를 제공하였으며, 2020년 1월 13일 후속 분석은 음성이었다.
- [0703] 결론: 환자는 혈액 유전체학 연구에 근거하여 방사선학적 PR 및 분자적 CR을 달성하였다. 그는 이러한 서비스를 조기에 중단했지만; 치료를 시작한 지 1년 후에는 잘 지내고 있었다.
- [0704] **실시예 38.**
- [0705] 66세 백인 여성이 2019년 9월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절, 폐, 흉막, 뼈, 뇌 및 복막에 전이된 우측 폐의 선암증, IV기 진단을 받았다. 환자는 1년의 암 병력이 있었다. 그녀는 2018년 8월에 지속적인 기침과 같은 증상이 처음 나타났고, 2019년 4월에 폐 선암증에서 유래된 것으로 진단된 대망막 전이가 있는 것으로 밝혀졌다. 2019년 5월 17일 PET에서 우측 폐에 종양이 있었고 림프절, 흉막, 뼈 및 복막으로 전이가 있었고, 다음날 MRI에서 뇌 전이가 확인되었다. 그녀는 *EGFR* L858R 돌연변이에 대해 양성이고 *ROS1*, *ALK*, *MET*, *KRAS* 및 *BRAF*에 대해 음성인 것으로 밝혀졌다. 그녀는 *TP53* 변이체가 있었고 *PD-L1* 양성률은 70%였다. 그녀는 2019년 5월 31일의 주에 오시머티닙을 시작하였다. 그녀는 또한 2019년 6월 6일에 우측 전두엽에 SRS로 치료를 받았다. 2019년 7월 22일에 그녀는 PB를 시작하였다. 2019년 9월 CT는 안정적 질환을 보였고 머리 MRI는 호전을 보였다. 그녀의 기대 수명은 6개월 미만이었다.
- [0706] 치료: 치료는 2019년 9월 23일에 AS 최대 19.2g 매일 투여로 시작되었다. 그녀는 또한 지역 종양의학자의 관리 하에 오시머티닙을 계속하였다. 그녀는 개인적인 문제로 인해 2019년 12월 21일에 의학적 조언에 반하여 치료를 중단하기로 결정하였다. 마지막 접촉은 2020년 3월 25일이었고 그녀는 양호하였다.
- [0707] 치료에 대한 반응: 2019년 11월 6일 두부 후속 MRI에서 우측 전두 전이 크기가 25% 감소한 것으로 나타났고 흉부 CT에서 우측 상문부 덩어리가 22% 감소한 것으로 나타났다. 가던트 360의 기준선 혈액 유전체 분석에서 NF1 스플라이스 부위 SNV가 나타났지만 환자는 후속 검사를 원하지 않았다. 신체적으로 그녀는 잘 지내고 있었다.
- [0708] 결론: 이것은 뇌를 포함한 여러 전이가 있는 진행된 공격성 폐암이었다. 그녀는 2개월간 치료를 한 후 객관적인 반응을 보였지만 의사의 권고에 반하여 중단하기로 결정하였다.
- [0709] **실시예 39.**
- [0710] 69세 백인 남성이 2020년 5월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절, 폐, 뼈, 뇌, 간, 비장 및 심장막으로 전이된 좌측 폐 선암증, IV기 진단을 받았다. 그의 암 병력은 매우 짧았고 1년 동안 지속되었다. 그는 2019년 4월 생검으로 진단을 받았고 2019년 5월에 신보조 화학요법을 4주기 시작하고 좌측 폐 종양 절제술을 받았다. 2020년 봄에 우측 고관절로 전이가 발생하여, 생검을 통해 확인되었다. 그는 또한 뇌 전이가 발견되어 입체조사 방사선요법을 받았다. 그의 암은 *PD-L1* 음성이고 *HER2* 엑손 20 Y772 돌연변이 및 *TP53* 돌연변이를 보였다. 그의 기

대 수명은 3개월 미만이었다.

[0711] 치료: 치료는 2020년 5월 27일에 AS 최대 19.2g 매일 투여로 시작되었다. 2020년 6월 11일에 팜-트라스투주맙 데록스테칸-nxki(엔헤르투), 5.4 mg/kg IV 3주마다 및 데노수맙 60mg SC 3주마다 투여가 치료에 추가되었다. 2020년 7월 14일에 그는 경추 및 상완골에 5일간 방사선 치료를 시작하였다. 2020년 10월 30일에 환자는 지역 병원에 입원했고 치료를 중단하였다.

[0712] 치료에 대한 반응: 2020년 8월 13일 및 2020년 10월 9일의 후속 PET/CT에서 지속적으로 현저한 개선이 나타났다. 문부 및 종격동 림프절이 관여하여 남은 하부 폐 덩어리 및 뼈 전이가 해소되었고 간 및 비장 전이도 해소되었다. 심낭 삼출액은 해소되었고 흉막 삼출액은 최소화되었다. 뇌 전이는 33% 감소했지만, 2020년 10월 10일 MRI에서 볼 수 있듯이 여전히 미세한 증강 병변이 존재하였다. 2020년 10월 27일 MRI에서 연수막 침범이 확인되었다. 2020년 5월 26일 혈액 유전체 분석에서 *ERBB2* A775_G776insYVMA, *EGFR* 증폭, *TP53* Y126D 및 *TP53* R273H 돌연변이가 확인되었다. 환자는 후속 분석에 동의하지 않았다. 그는 치료 중에 증상이 매우 양호하게 개선되었다.

[0713] 결론: 이것은 매우 진행된 매우 공격적인 폐암의 사례였다. 환자는 매우 양호하고 빠른 PR을 보였고 그 다음에 연수막 침범이 발생하였다. 치료 계획을 변경하라는 추가 권장 사항은 지역 종양의학자에 의해 합의되지 않았다.

[0714] **실시예 40.**

[0715] 63세 베트남 여성이 2017년 12월 버진스키 클리닉에 내원하여 종격동 및 골반 림프절 및 복막으로 전이된 좌측 난소의 장액성 유두상 암종, IV기 진단을 받았다. 환자는 2년의 병력이 있었다. 2016년 초에 복부 및 골반 복막 및 흉부 림프절을 침범하는 확산성 전이성 질환이 있는 것으로 밝혀졌다. 그녀는 2016년 7월 홍콩에서 카르보플라틴 및 파클리탁셀로 화학요법을 시작하였다. 베바시주맙은 두 번째 주기에 추가되었다. 이 치료는 2016년 8월에 장 천공이 발생하면서 복잡해졌다. 그녀는 개복술, 양측 난관-난소 절제술, 구불결장 절제술 및 횡근 결장조루술을 시행하였다. 수술에서 회복된 후 그녀는 2016년 10월 19일까지 두 주기의 추가 화학요법을 받았다. 여전히 종막 및 복막의 침범이 있었고 그녀는 젬시타빈 및 카르보플라틴으로 전환되었다. 그녀는 심각한 골수 억제를 겪었고 그녀의 CA125는 계속 상승하였다. 2016년 12월 4일에 그녀는 독실을 사용한 화학요법으로 전환되었지만 그녀의 암은 계속 진행되었다. 2017년 1월 2일에 그녀는 다시 4번의 주기의 젬시타빈으로 전환하였다. 그녀의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

[0716] 치료: 치료는 2017년 12월 6일에 AS 최대 19.2g 매일 투여로 시작되었다. 그녀는 또한 아나스트로졸 1mg 경구 이틀에 한 번씩 및 니볼루맙 3 mg/kg IV 2주에 한 번씩 투여하였다. 2017년 12월 12일에 파조파닙 200mg 경구 매일 투여가 치료에 추가되었지만 2018년 1월 18일에 소라페닙 200mg 경구 매일 투여로 대체되었다. 2018년 3월 22일에 라파마이신 1mg 경구 매일 투여가 요법에 추가되었다. 환자는 소라페닙이 설사를 일으킨다고 생각하여 2018년 7월 12일에 소라페닙을 중단하였다. 라파마이신은 2018년 9월 10일에 중단하였다. 치료는 2018년 12월 3일에 중단되었고 환자는 최근 유전체 분석에 따라 *NTRK1* 억제제를 복용하라는 조언을 받았다. 그녀는 진행하지 않기로 결정하였다. 환자와의 마지막 연락은 2019년 3월 30일이었다. 그녀는 중국에 있었고 다른 의사의 치료를 받고 있었다.

[0717] 치료에 대한 반응: 2018년 8월 7일 CT/PET에서 기관전, 기관하, 및 심장횡격막각 전이 병변의 크기 및 대사 활동이 감소한 것으로 나타났다. 장간막 전이는 안정적이었고 골반 덩어리는 석회화되어 크기가 변하지 않아 객관적 반응을 나타냈다. 2018년 3월 22일 가던트 360을 통한 환자의 혈액 유전체 분석에서 돌연변이가 나타나지 않았다.

[0718] 결론: 이 환자의 암은 수술 및 4가지 화학요법에 반응하지 않았다. 버진스키 클리닉에서 치료에 대한 객관적인 반응이 있었고 환자는 6개월 미만의 기대 수명에 비해 15개월 동안 양호한 상태로 생존하였다.

[0719] **실시예 41.**

[0720] 54세 베트남 여성이 2018년 1월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절, 폐, 간, 비장, 복막 및 골반으로 전이된 난소의 고등급 장액성 암종, IV기 진단을 받았다. 환자는 6개월의 짧은 병력을 가지고 있었다. 2017년 11월 20일 CT에서 양측 부속기 덩어리 및 자궁 내 덩어리, 복막 암종증, 및 림프절, 간 및 비장으로의 전이, IV기가 나타났다. 2017년 12월 11일 후복막 덩어리의 생검에서 위의 진단이 확인되었다. 그녀는 아직 치료를 받지 않았다. 그녀의 기대 수명은 3개월 미만이었다.

- [0721] 치료: 치료는 2018년 1월 9일에 AS 최대 9.6g 매일 투여로 시작되었다. 2018년 1월 24일에 파클리탁셀, 카르보플라틴 및 베바시주맙을 3주마다 투여하는 화학요법이 치료에 추가되었다. 그녀는 2018년 4월 13일에 파클리탁셀 및 카르보플라틴을 중단하기로 결정했지만 베바시주맙은 계속하였다. 2018년 9월 20일에 그녀는 2018년 10월 17일에 시작한 팔보시클립(매일 75mg 경구)을 추가하라는 조언을 받았다. 그녀는 2019년 1월 3일에 팔보시클립을 중단하기로 결정하였다. 그녀는 2019년 6월 11일에 치료를 중단하였다.
- [0722] 치료에 대한 반응: 2018년 4월 6일 PET/CT에서 대부분의 병변이 해소되어 현저한 개선이 나타났다. 2018년 9월 4일 PET/CT에서 병변의 감소 및 해소가 확인되었고 간문에서 대사 활동이 약간 증가하여 PR을 나타냈다. 2019년 2월 9일 PET/CT에서 새로운 전이성 림프절이 있는 PD가 나타났다. 2019년 5월 15일 가던트 360을 통한 혈액 유전체 분석에서 2018년 1월 4일 기준선과 비교하여 다음을 포함한 여러 돌연변이 유전자의 제거가 나타났다: *TP53* R248W, *NF1* K583R, *MYC* 증폭, *PIK3CA* 증폭, *RAF1* 증폭, *AR* M887V, *ALK* N1544K, *PIK3CA* Q597H 및 *ARID1A* R1889W. 환자는 또한 증상이 호전되었다.
- [0723] 결론: 환자는 매우 진행된 공격적인 난소암으로 진단되었다. 그녀는 치료에 빠르게 반응했고 종양 및 돌연변이 유전자가 거의 완전히 제거되었다. 그녀는 3개월 미만의 기대 수명에 비해 18개월 이상 생존하였다. 그녀의 암 진행은 치료 계획을 제대로 준수하지 않아서 발생하였다.
- [0724] **실시예 42.**
- [0725] 73세 백인 여성이 2019년 5월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절 및 간으로 전이된 난소의 장액성 암종, IV기 진단을 받았다. 환자는 4년의 병력이 있었다. 그녀의 최초 진단은 2015년 5월에 확립되었다. 그녀는 표준 화학요법을 받았지만 2016년 7월에 재발하였다. 그 당시, 그녀는 리보시클립을 시작했고 2017년 1월에 차도가 있었다. 그녀는 2017년 7월에 다시 재발하여 파클리탁셀 및 카르보플라틴 화학요법을 받았고 4주기 후 종양이 40% 감소하였다. 그녀는 화학요법을 중단하기로 결정하고 올라파립 및 펌브롤리주맙을 처방받았고 종양이 60% 감소하였다. 그녀는 1년 동안 치료를 계속하였다. 2018년 8월에 그녀는 잔류 종양의 복강경 절제술을 받았다. 그녀는 치료를 계속했고 2019년 3월 19일 CT에서 작은, 여러 개의 외부 장골 림프절이 보였다. 2018년 11월 13일 가던트 360은 음성이었지만 2019년 4월 9일 후속 스캔에서 *BRCA2* K2013, *TP53* R209fs, *TP53* V143M, *TP53* R175H, *ARID1A* G246V, *BRAF* 증폭, 및 *PIK3CA* 증폭을 보여 재발을 나타냈다. 환자의 추정 생존기간은 6개월 미만이었다.
- [0726] 치료: 치료는 2019년 5월 7일에 AS 최대 19.2g 매일 투여로 시작되었다. 그녀는 또한 지역 종양외과가 처방한 올라파립 및 펌브롤리주맙을 계속하였다. 그녀는 의학적 조언에 반하여 2019년 7월 8일에 치료를 중단하기로 결정하였다. 그녀의 질환은 진행되었지만 2020년 12월 현재 그녀는 아직 살아있었다.
- [0727] 치료에 대한 반응: 치료 시작 시 2019년 6월 12일 PET/CT에서 간 및 복막 전이가 확인되었다. 중단 시점에 그녀는 후속 스캔을 받지 않았다. 2019년 6월 24일 가던트 360을 반복한 결과 *TP53* R209fs 71% 감소, 및 *ARID1A* G246V 90% 감소를 포함한 현저한 개선이 나타났다. *TP53* R176H, *BRAF* 증폭, *PIK3CA* 증폭, *CCND1* R291W 및 *BRCA2* S2667N은 더 이상 검출되지 않았다. 환자는 무증상이었다.
- [0728] 결론: 환자는 두 가지 유형의 표준 화학요법, 및 두 가지 유형의 표적 요법 및 면역요법으로 사전 치료를 받았다. 그녀는 또한 종양 절제술을 받았다. 그녀의 암은 재발했지만 AS를 이용한 단기 치료에 반응하였다. 환자는 의학적 권고에 반하여 2개월 후 치료를 중단하였다.
- [0729] **실시예 43.**
- [0730] 80세 백인 여성이 2020년 5월 버진스키 클리닉에 내원하여 복막, 간 및 흉막으로 전이된, 난소의 장액성 암종, 고등급, IV기 진단을 받았다. 환자는 병의 병력이 짧았다. 2개월 전 PET/CT에서 2020년 4월 10일 생검을 바탕으로 진단된 널리 퍼진 전이성 질환이 밝혀졌다. 그녀는 화학요법을 한 번 받았다. 35세의 나이에 그녀는 난관-난소 절제술 없이 자궁적출술을 받았다. 그녀의 기대 수명은 6개월 미만이었다.
- [0731] 치료: 치료는 2020년 5월 11일에 AS 최대 19.2g 매일 투여로 시작되었다. 그녀는 지역 종양외과자의 관리 하에 파클리탁셀 및 카르보플라틴으로 화학요법을 계속했고, 이는 2020년 10월 7일에 완료되었다. 2020년 10월 10일에 그녀는 베바시주맙 15 mg/kg IV 3주마다 및 니라파립 300mg 경구 매일 투여를 시작했고, 이는 계속되었다.
- [0732] 치료에 대한 반응: 2020년 7월 20일 및 2020년 9월 25일의 후속 PET/CT에서 전이성 침범이 현저히 개선되었고 대사적으로 활성인 복막 침범만 소량 남아 있었다. 양측 흉막 삼출액이 해소되었고 복수가 감소하여 PR을 나타냈다. 2020년 11월 30일의 CT에서 소량의 복수 및 안정적인 장간막 비후가 나타났다. 2020년 4월 16일 기준선과 비교하여 2020년 7월 21일 및 2020년 9월 21일의 가던트 360의 혈액 유전체 분석에서 *TP53* N235-Y236del 농도

가 현저히 감소하고(88%) *SMAD4* P511L이 제거된 것으로 나타났다. 환자는 무증상이 되었다.

[0733] 결론: 이것은 AS 및 화학요법으로 치료하여 PR이 수득된 매우 공격적이고 진행된 난소암의 사례였다. 또한 혈액에서 돌연변이 유전자가 현저히 감소하였다.

[0734] **실시예 44.**

[0735] 46세 터키 남성이 2016년 11월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절 전이가 있는 췌장의 저분화 선암증, IVA기 진단을 받았다. 환자는 2년의 암 병력이 있었다. 2015년 5월 그는 췌장 두부에 종양이 있는 것이 발견되었고, 저분화 선암증으로 진단되었다. 2015년 6월 29일 그는 8/34의 양성 림프절에 대해 위문 절제 휘플 수술을 받았다. 2015년 8월 그는 FOLFIRINOX 화학요법을 시작하여 11회 치료를 받았다. 이후 그는 카페시타빈과 동시에 IMRT를 받았고, 2016년 3월 3일에 마쳤다. 2016년 7월 그는 PET/CT에서 상승하는 CA19-9 및 대사적으로 활성인 림프절로 나타난 재발을 보였다. 그의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

[0736] 치료: 치료는 2016년 11월에 AS 최대 14.4g 매일 투여로 시작되었다. 그는 또한 소라페닙 200mg 경구 매일, 라파마이신 2mg 경구 매일, 보리노스타트 100mg 경구 매일 및 카페시타빈 500mg 하루에 두 번 경구 투여(2주 투여 후 1주 휴약)하였다. 그는 AS 및 다른 약물을 일시적으로 중단하고 대신 2016년 12월 15일부터 켄시타빈 및 나브-파클리탁셀을 복용하기로 결정하였다. 이후 그는 2017년 1월 12일에 켄시타빈 1000 mg/m² 및 나브-파클리탁셀 125 mg/m²을 1일, 8일 및 15일에 4주마다 및 베바시주맙 10 mg/kg을 2주마다 투여하며 AS를 재개하기로 결정하였다. 2017년 2월 27일에 소라페닙, 라파마이신 및 보리노스타트도 재개하였다. 그는 2017년 5월 19일에 치료를 중단하였다.

[0737] 치료에 대한 반응: 2017년 2월 13일의 후속 PET/CT에서 과대사성 림프절이 더 이상 나타나지 않았다. 2017년 4월 11일 및 2017년 5월 25일의 후속 PET/CT에서 암 관련 과대사성 병변이 나타나지 않았다. 치료 시작 시 그의 종양 마커 CA19-9는 1005 유닛/mL로 높았지만 152 유닛/mL로 감소하였다. 정상 수준으로 더 이상 감소하지 않았다. 환자의 반응은 PR로 결정되었다. 2016년 11월 4일 환자의 기준선 가던트 360은 음성이었다. 2016년 11월 18일 파운데이션 메디신의 조직 유전체 분석에서 *KRAS* G12D, *NF1* H415Y, *ARID1A* Q1334-R1335InsQ, 및 *SMAD4* R135가 발견되었다.

[0738] 결론: 이 환자는 휘플 외과 수술, 광범위한 화학요법 및 방사선 요법 및 화학요법을 병행한 후 재발한 공격적인 췌장암을 앓았다. 그는 AS, 표적 요법제 및 변형 화학요법을 이용한 치료 계획에 대해 PR을 달성하였다.

[0739] **실시예 45.**

[0740] 77세 백인 남성이 2017년 6월 버진스키 클리닉에 내원하여 위 및 폐로 전이된 췌장의 중등도 분화 선암증, IVB기 진단을 받았다. 환자는 1년의 암 병력이 있었다. 2016년 8월에 상복부 통증이 생겼다. 2016년 10월 4일 CT에서 췌장 덩어리가 있는 상부 장간막 동맥 피복이 보였다. 생검 결과 선암증 진단이 확인되었다. 2016년 10월 11일에 그는 탐색적 개복술 및 후결장 위공장 문합술 튜브 삽입술을 받았다. 수술은 성공적이지 않았고, 두 번째 수술을 받았다. 2016년 12월 9일에 40% 용량 감량하여 FOLFIRINOX를 시작하였다. 2017년 1월 28일에 우측 심부정맥 혈전증이 생겼다. FOLFIRINOX의 독성으로 인해 2017년 2월 13일에 용량을 50% 감량하여 켄시타빈으로 전환했고 2017년 5월 3일에 3주기를 완료하였다. 2017년 6월 13일 CT에서 암이 진행된 것이 보였다. 그의 기대 수명은 3개월 미만이었다.

[0741] 치료: 치료는 2017년 6월 29일에 AS 최대 12g 매일 투여로 시작되었다. 2017년 7월 5일부터 다음 약물을 추가하였다: 소라페닙 200mg 경구 매일, 라파마이신 2mg 경구 매일, 보리노스타트 100mg 경구 매일 및 카페시타빈 1000mg 경구 매일(2주 복용 후 1주 휴약). 그는 설사로 인해 2017년 7월 27일에 카페시타빈을 중단하고 2017년 8월 24일에 소라페닙, 라파마이신 및 보리노스타트를 중단하였다. 라파마이신은 2017년 10월 23일에 재개하였다. 2018년 2월 13일에 환자는 소라페닙을 재개했고, 올라파립 300mg 경구 매일 투여가 추가되었다. 소라페닙 및 올라파립은 2018년 4월 9일에 중단되었고, 에틀로티닙 150mg 경구 매일 투여로 대체되었다. 환자는 2018년 9월 17일에 에틀로티닙을 중단하였다. 2018년 9월 26일에 그의 경구 약물은 오시머티닙 80mg 매일, 보리노스타트 100mg 및 라파마이신 2mg으로 변경되었다. 환자는 우회로 막힘으로 인해 복통이 발생하여 2018년 12월 29일에 치료를 중단하였다. 그는 2019년 1월 1일에 막힘이 자연적으로 해소되자 치료를 재개하였다. 그는 2019년 1월 16일에 다시 중단했고 또 다른 막힘 사고로 병원에 입원하였다. 그는 개복술을 받았고 복막 암종증이 발견되었다. 그는 2019년 2월 4일에 사망하였다.

[0742] 치료에 대한 반응: 2017년 10월 12일 PET/CT에서 위벽 두꺼워짐이 감소하고 대사 활동이 감소한 것으로 나타났다. 2018년 1월 24일, 2018년 6월 11일 및 2018년 9월 4일 PET/CT에서 더욱 개선되었다. 2018년 11월 19일

PET/CT에서 약간 악화된 것으로 나타났다(6% 증가). 가던트 360의 혈액 유전체 연구에서는 2018년 1월 22일, 2018년 3월 26일, 2018년 6월 11일, 2018년 9월 4일 및 2018년 11월 20일의 여러 분석에서 *TP53* C135S의 수준이 안정된 것으로 나타났다. *EGFR* C307W 및 *EGFR* T783del은 2018년 11월 20일 연구에서 더 이상 나타나지 않았다. *EGFR* A822T는 2018년 9월 4일에 검출되지 않았다. *BRCA1* T13941 및 *PDGFRA* G652fs는 올라파립 및 소라페닙 치료에도 불구하고 여전히 존재하였다. 두 *EGFR* 돌연변이의 제거는 아마도 오시머티닙에 의해 영향을 받았을 것이다. 환자 반응은 PR로 분류되었다.

[0743] 결론: 이것은 수술 및 두 가지 다른 화학요법 계획 후 재발한 췌장암의 어려운 사례였다. 환자의 상태 및 나이는 약물을 조기에 중단해야 했기 때문에 치료 계획을 계속하는 데 장애가 되었다. 대부분의 시간 동안 그는 좋은 상태를 유지했고 정상적인 삶을 즐겼다. 그는 3개월의 기대 수명에 비해 20개월을 생존하였다.

[0744] **실시예 46.**

[0745] 71세 백인 남성이 2019년 5월 버진스키 클리닉에 내원하여 간 전이가 있는 췌장의 침습성, 중등도 분화 선암종(IVB기) 및 전립선 선암종(III기) 진단을 받았다. 환자는 2년 동안 국소 전립선암을 앓았고, 2019년 3월 6일에 PSA 14.98 u로 치료받기 전에 치료받은 적이 없었다. 2019년 3월 28일 MRI에서 췌장 두부 덩어리가 상부 장간막 정맥에 인접해 있고 좌측 신정맥을 압박하며 간십이지장 인대 림프절까지 확장되어 있는 것이 보였다. 2017년 3월 26일 PET/CT에서 췌장 두부, 간 및 전립선의 과대사성 병변이 확인되었다. 2019년 4월 30일 췌장 두부의 생검(FNA)에서 췌장 두부의 선암종 진단이 확인되었다. 환자는 수술 및 화학요법을 거부하였다. 그의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

[0746] 치료: 치료는 2019년 5월 15일에 AS 최대 19.2g 매일, 소라페닙 200mg 경구 매일, 보리노스타트 100mg 경구 매일 및 라파마이신 2mg 경구 매일 투여로 시작되었다. 카페시타빈 1500mg 경구 매일(2주 투여 후 1주 휴약)이 2019년 6월 5일에 추가되었고 베바시주맙 10 mg/kg IV 2주마다 투여가 2019년 6월 6일에 추가되었다. 환자는 2019년 8월 12일에 개인적인 어려움으로 인해 소라페닙, 보리노스타트, 라파마이신 및 카페시타빈을 중단하였다. 그는 개인적인 이유로 베바시주맙을 중단하고 2019년 11월 19일에 카페시타빈을 재개했고, 2019년 12월 9일에 용량을 2000mg 경구 매일(2주 투여 후 1주 휴약)로 늘린 후 소라페닙 200mg 경구 매일 투여를 재개하였다. 그는 2019년 12월 23일에 AS를 중단하였다. 그는 2020년 2월 11일에 AS를 재개했지만 2020년 3월 22일에 치료를 중단하였다.

[0747] 치료에 대한 반응: 2019년 9월 19일에 후속 PET/CT에서 췌장 종양의 크기 및 대사 활동이 감소한 것으로 나타났다. 전립선의 과대사성 병변은 더 이상 보이지 않았다. 이전에 확대되었던 간문 및 대동맥하부 림프절에서 대사 활동이 있었다. 2020년 3월 9일 CT에서 췌장 종양의 크기가 안정적이고 림프절이 작은 것으로 나타났다. 간에는 어떠한 병변도 없었다. 최근 다른 의사가 환자의 전립선에 방사선 시드를 삽입하였다. 혈액 검사에서 종양 마커가 지속적으로 감소하는 것으로 나타났다. CA 19-9는 2019년 9월 12일 기준선 364 U/mL에서 160.2 U/mL로 감소했고 PSA는 기준선 17.6 ng/mL에서 10.8 ng/mL로 감소하였다. 2020년 2월 11일 가던트 360의 혈액 유전체 분석은 2019년 5월 13일 기준선과 비교하여 안정적인 수준의 *SMAD4* R497H 및 *KIT* H630D 및 *KRAS* G12R 및 *SMAD4* S517fs의 발생을 보였다.

[0748] 결론: 이 환자는 췌장암 및 전립선암 모두에서 객관적 반응을 보였지만 물류적 이유로 치료 계획을 준수할 수 없었다. 그는 대부분 증상이 없었고 예상했던 6개월 미만에 비해 1년 이상 생존하였다.

[0749] **실시예 47.**

[0750] 62세 백인 남성이 2017년 4월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절 및 뼈로 전이된 전립선 선암종, 글리슨 점수 9, 폐쇄성 요로병증, IV기 및 신세포 암종, IV기 진단을 받았다. 환자는 암 병력이 짧았다. 2017년 2월에 점차 배뇨가 어려워졌고 2017년 2월 22일에 배뇨가 중단되어 신장질환이 되었다. 전립선 및 우측 신장에 종양이 있고 림프절 및 뼈로 전이된 것으로 밝혀졌다. PSA는 16 ng/mL이었다. 전립선 및 신장의 생검에서 위의 진단이 확인되었다. 그는 신장 기능이 개선된 양측 신루설치술을 받았다. 2017년 2월 28일에 실시한 좌측 하치골 가지 생검에서 전립선 전이성 선암종이 확인되었다. 2017년 3월 3일 그는 카소텍스 50mg 경구 매일 및 루프론 22.5mg IM 3개월마다 투여를 시작하였다. 2017년 3월 14일 신장 덩어리 생검에서 신세포 암종이 확인되었다. 2017년 3월 14일 그는 양측 신루설치술을 이중 J 요관 스텐트로 전환하였다. 2017년 3월 10일 PSA는 38 ng/mL로 증가하였다. 그의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

[0751] 치료: 치료는 2017년 4월 6일에 AS 최대 38.4g 매일 투여로 시작되었다. 그는 또한 카소텍스 및 루프론을 계속하였다. 2017년 6월 8일에 파조파닙 400mg 매일 투여를 치료에 추가하였다. 2018년 2월 20일에 MDACC의 종양 전

문의의 권고에 따라, 니볼루맵 3 mg/kg IV 2주마다 투여를 시작하였다. 과조파납은 중단되었다. 2018년 5월 10일에 MDACC의 종양 전문의과학자에 의해 이필리무맵 1 mg/kg IV 투여가 추가되었고 3주마다 니볼루맵 3 mg/kg과 함께 계속하였다. 2018년 11월 1일에 그는 니볼루맵의 유해효과로 인해 양측 간질성 폐렴을 발병하였다. 그는 입원했고 치료를 중단하였다. 그는 2018년 12월 17일에 폐렴으로 사망하였다.

[0752] 치료에 대한 반응: 2017년 8월 9일, 2018년 1월 8일, 2018년 7월 31일 및 2018년 11월 8일의 PET/CT는 2017년 5월 9일의 PET/CT에서 볼 수 있었던 과대사성 활동을 보이지 않았다. 2017년 6월 19일의 PSA는 0.1 ng/ml 미만이었다. 2018년 1월 10일의 가던트 360 혈액 유전체 분석은 2017년 9월 25일과 비교하여 *ND PTEN* G143S 및 *SMAD* R189H를 보였다. 환자는 치료 동안 매우 양호한 상태였다. 그의 반응은 전립선암의 경우 CR 및 신장암의 경우 SD로 분류되었다.

[0753] 결론: 환자는 매우 공격적인 전이성 전립선암 및 신장암으로 진단되었다. 그는 전립선암으로부터의 골 전이에 대한 빠른 CR 및 신장암의 안정화를 얻었다. 치료의 결과로서 *PTEN* 및 *SMAD*의 두 가지 돌연변이가 제거되었다. 그는 추정된 6개월 미만에 비해 20개월을 생존했고 면역요법의 독성으로 사망하였다.

[0754] 실시예 48.

[0755] 60세 백인 남성이 2017년 9월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절, 뼈 및 폐로 전이된 전립선의 선암종(글리슨 점수 8점, IV기) 진단을 받았다. 그는 5년의 병력이 있었다. 2016년 3월에 급성 요폐가 발생하였고 PSA는 314 ng/ml이었다. 2016년 5월 13일에 위와 같은 병리학적 진단으로 전립선의 경요도 절제술을 받았다. 2016년 6월에 림프절, 뼈 및 폐 전이가 발생하였다. 2016년 8월 17일에 그의 PSA가 384 ng/ml로 증가하였다. 2016년 9월 21일에 그는 3개월마다 루프론 22.8mg IM 투여를 시작했고 2016년 9월 22일에 PB를 시작하였다. 그의 PSA는 2016년 11월에 3.9 ng/ml로 감소했지만 2017년 1월 23일에 6.1 ng/ml로 증가하였다. 2017년 2월 16일에 그는 카소텍스 50mg 경구 매일 투여를 시작했지만 그의 PSA는 계속 상승하였다. 그는 2017년 6월 27일에 루프론을 중단했고 2017년 7월에 카소텍스를 중단하였다. 2017년 6월 28일에 그는 엑스탠디 160mg 경구 매일 및 올라파립 200mg 경구 매일 투여를 시작하였다. 그의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

[0756] 치료: 치료는 2017년 9월 6일에 AS 최대 19.2g 매일 투여하면서 시작되었다. 환자는 또한 카소텍스 160mg 경구 매일, 졸라텍스 10.8mg IM 3개월마다, 라마마이신 1mg 경구 매일, 엑스탠디 160mg 경구 매일, 및 PB 12g 경구 매일 복용하고 있었다. 11월 8일에 다사티닙 50mg 경구 매일 투여가 치료에 추가되었다. 2018년 1월 11일에 졸라텍스는 데가렐릭스 240mg SQ 4주마다 투여로 대체되었다. 환자는 처방약 비용이 높아서 2018년 3월 14일에 개시된 서비스를 중단하였다.

[0757] 치료에 대한 반응: 2017년 11월 6일 기준선과 비교하여, 2018년 1월 8일 및 2018년 3월 13일의 후속 PET/CT에서 우측 상부 폐 전이성 결절이 해소된 것으로 나타났다. 전립선의 전반적인 크기가 개선되었고, 대사 활동이 감소하였다. 기준선 PSA는 기준선에서는 정상이었지만 2018년 3월 19일에 12.2 ng/ml로 증가하였다. 환자는 대부분의 시간 동안 증상이 없었다. 2016년 10월 5일의 종양 조직의 유전체 분석에서 다음과 같은 이상이 발견되었다. *ATM* Q513, *MYC* 증폭, *FAM123B* A850-F851Ins30, *LRP1B* R799, *LYN* 증폭 및 *PREX2* A1577V. 올라파립은 *ATM* 돌연변이를 기준으로 선택되었고 다사티닙은 *LYN* 증폭을 기준으로 선택되었다. 2016년 10월 5일의 가던트 360 혈액 유전체 분석에서 *PIK3CA*, *MYC* 및 *CCNE1*의 증폭이 나타났다. AS 치료는 *MYC* 증폭을 기준으로 선택되었다. 환자는 개인적인 이유로 가던트 360을 반복하지 않았다. 치료에 대한 반응은 PR로 결정되었다.

[0758] 결론: 환자는 공격적인 전이성 전립선암을 앓고 있었고 폐 전이의 CR 및 전립선 종양의 객관적 반응을 달성하였다. 그 후 PSA가 증가하여 질환 진행이 시작되었음을 나타냈다.

[0759] 실시예 49.

[0760] 59세 아프리카계 미국인 남성이 2018년 11월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절, 뼈 및 폐로 전이된 전립선의 저분화 선암종(글리슨 점수 10, IV기) 진단을 받았다. 환자는 2년의 짧은 암 병력이 있었다. 그의 진단 및 치료는 휴스턴의 MDACC에서 이루어졌다. 그는 2016년 12월에 혈뇨가 발생하여 2017년 1월 23일에 TURP를 시행하였다. 그는 또한 전립선이 비대해졌고 복부 및 골반 림프절로 광범위하게 전이되었다. 그의 초기 병리학적 진단은 고등급 전이성 요로상피 암종으로, 그는 2017년 2월 8일부터 시스플라틴 및 젠시타빈으로 화학요법을 받았다. 그는 상당한 독성을 보였고 추천에 따라 암 조직 및 조직 유전체 검사를 추가로 평가하였다. 그 결과, 그의 진단은 전립선의 저분화 선암종, 글리슨 점수 10, *BRACA2* 돌연변이, 높은 *PDL1* 발현 및 높은 *TMB*로 변경되었다. 그의 화학요법은 중단되었고, 그는 2017년 4월 26일에 데가렐릭스를 시작하여 2017년 8월까지 계속하였다. 그는 반응하지 않았고 뼈 및 폐로 전이가 발생하였다. 림프절 생검에서 2017년 8월 16일에 전립선

선암종이 확인되었다. 그는 4개월마다 아비라테론 및 루프론 주사를 시작하였다. 2017년 9월 14일에 그는 카바지탁셀 및 카르보플라틴을 3주마다 x 10회, 데노수맙을 매달 투여하는 화학요법을 시작하였다. 그는 PSA 및 뼈 전이의 감소를 달성하였다. 2018년 7월 16일에 그는 올라파립을 시작하였다. 그의 암은 2018년 9월에 진행되어 종양 발병이 전립선에서 방광으로 확장되고 PSA가 증가하였다. 2018년 10월 1일에 올라파립을 중단하고 그는 아비라테론을 재개하였다. 2018년 10월 22일 그는 카르보플라틴 및 파클리탁셀로 6주기 동안 화학요법을 시작하였다. 그의 기대 수명은 3개월 미만이었다.

[0761] 치료: 그의 치료는 2018년 11월 19일에 AS 최대 19.2g 매일 투여로 시작되었다. 그는 또한 MDACC에서 루프론, 아비라테론, 카르보플라틴, 파클리탁셀 및 데노수맙을 계속하였다. 2019년 1월 22일에 올라파립 600mg 경구 매일 투여가 그의 치료에 추가되었다. 그는 개인적인 이유로 2019년 3월 19일에 개시된 서비스를 중단하였다.

[0762] 치료에 대한 반응: 2018년 9월 28일 기준선과 비교하여, 2018년 12월 27일 후속 뼈 스캔은 모든 뼈 전이가 감소한 것으로 나타났다. 2018년 9월 28일 기준선과 비교하여, 2018년 12월 27일 CT는 골반 덩어리 크기가 감소한 것으로 나타났다. PSA는 치료 기간 동안 낮은 수준이었고 안정적이었다. 2019년 1월 3일 가던트 360의 혈액 유전체 분석은 *TP53* H178_5183del의 감소, *APCS1971F* 및 *EGFR* V742V의 ND 및 *EGFR* 증폭을 나타냈다.

[0763] 결론: 이것은 3가지 다른 호르몬 치료, 최신 유형의 화학요법 및 표적요법에 반응하지 않은 매우 공격적인 전이성 전립선암 사례였다. 그는 광범위한 뼈 침범(2차 스캔에서 확인되지 않음)의 PR을 달성했고, 상태 개선, *EGFR* 돌연변이 및 증폭의 제거, 돌연변이된 *TP53* 및 *APC* 농도 감소를 달성하였다. 그는 AS, 호르몬 및 표적 요법의 조합, 및 이전에는 반응하지 않았던 수정된 화학요법 요법에 반응하였다.

[0764] 실시예 50.

[0765] 69세 중국 남성이 2019년 7월 버진스키 클리닉에 내원하였고, 2017년 2월에 뼈로 전이된 전립선 선암종, 글리슨 점수 9, IV기 진단을 받았다. 환자는 2년의 암 병력이 있었다. 2017년 2월에 그는 9.1 ng/ml의 PSA 상승을 보였다. 2017년 4월 3일에 진단이 확립된 후 그는 근치 전립선 절제술을 받았다. 절제 마진은 암에 대해 음성이었지만 림프관 침윤 및 신경 주위 침윤이 광범위하게 존재하였다. 그는 그 후 루프론을 시작했지만 2019년 6월 7일에 중단하였다. 그는 2019년 1월에 엔잘루타미드를 시작했고 2019년 6월 7일에 중단하였다. 2019년 5월 23일의 뼈 스캔 및 CT에서 뼈 전이가 진행된 것이 밝혀졌다. 그 당시, 그는 우측 갈비뼈 및 견갑골에 5차례의 방사선 치료를 받았다. 그의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

[0766] 치료: 치료는 2019년 7월 8일에 AS 최대 19.2g 매일 투여로 시작되었다. 그는 또한 아비라테론 500mg 경구 매일 및 프레드니손 5mg 경구 매일 투여하였다. 2019년 7월 9일에 루카파립 300mg 매일 투여가 치료에 추가되었다. 2019년 7월 18일에 그는 지역 종양학자의 관리 하에 펌프롤리주맙 200mg IV 2주마다 투여를 시작하였다. 그는 2019년 9월 16일에 루카파립 및 펌프롤리주맙을 중단하였다. 2019년 9월 23일에 A10 주입이 매일 최대 144g 치료에 추가되었다. 그는 2019년 11월 4일에 치료를 중단하기로 결정하였다.

[0767] 치료에 대한 반응: 2019년 9월 11일의 후속 뼈 스캔은 질환의 진행을 보여주었다. 치료 계획은 변경되었지만 환자는 반응 평가 전에 치료를 중단하였다. 2019년 9월 5일의 혈액 유전체 분석은 2019년 7월 1일의 기준선과 비교하여 *NF1* T1295S의 ND를 보여주었다.

[0768] 결론: 이 환자는 매우 공격적이고 진행된 전립선암을 앓고 있었으며, 근치 전립선 절제술, 방사선 요법 및 세가지 호르몬 요법이 실패하였다. 버진스키 클리닉에서 그의 치료 계획은 가던트 360 및 파운데이션 메디신의 유전체 분석을 기반으로 준비되었지만, 충분한 수의 돌연변이 유전자를 포함하지 못한 것으로 보인다. *NF1* 돌연변이는 제거되었다.

[0769] 실시예 51.

[0770] 37세 백인 남성이 2017년 11월 버진스키 클리닉에 내원하여 간 및 복막으로 전이된 아테노이드 낭포성 암종, IV기 진단을 받았다. 환자는 5년의 병력이 있었다. 그는 2012년 2월에 진단을 받고 폐절제술을 받은 후 2012년 5월에 방사선 요법을 받았다. 그는 또한 2012년 5월 2일부터 2012년 6월 15일까지 6주기 동안 카르보플라틴 및 파클리탁셀 화학요법을 받았다. 2016년 봄에 그는 간 및 복막 전이가 발생했고 2016년 4월 29일에 생검을 통해 확인되었다. 그는 2017년 10월 27일에 CT 및 MRI로 기록된 추가 진행이 일어났다. 그의 기대 수명은 6개월 미만으로 결정되었다.

[0771] 치료: 치료는 2018년 3월 7일에 AS 최대 19.2g 매일 및 니볼루맙 240mg IV 2주마다 및 이필리루맙 60mg IV 6주마다 투여로 시작되었다. 그는 2018년 10월 10일에 개인적인 이유로 치료를 중단하였다.

- [0772] 치료에 대한 반응: 2018년 4월 17일 기준선과 비교하여, 2018년 5월 29일 및 2018년 7월 10일의 후속 CT는 안정적인 간 및 복막 전이를 보였다. 2016년 5월 16일 및 2017년 11월 7일 가던트 360의 혈액 유전체 분석은 음성이었다. 환자는 치료 중 상태가 양호하였다.
- [0773] 결론: 환자는 수술, 방사선 및 화학요법 후 진행된 간 및 복막으로의 광범위한 전이성 암을 앓고 있었다. 그의 암은 버진스키 클리닉에서 6개월간 치료를 받는 동안 안정되었다.
- [0774] **실시예 52.**
- [0775] 49세 백인 남성이 2016년 11월 버진스키 클리닉에 내원하여 이형성 성상세포종 진단을 받았다. 환자는 13년의 병력이 있었다. 2003년에 그는 전신성 간질 발작을 일으켰고 2003년 6월 24일에 종양 절제술을 받은 후 이형성 성상세포종으로 진단되었다. 2003년 6월 27일에 재절제술을 시행하였다. 그는 표준 방사선 요법을 받았고 2017년 1월부터 5월까지 테모졸로마이드를 투여받았다. 독성으로 인해 치료를 중단하였다. 그는 2005년 1월에 진행이 생겼다. 2005년 11월부터 2008년 12월까지 그는 PB로 치료받았고 2007년에 에를로티닙 및 라파티닙이 추가되었다. 그는 2008년 12월에 이 요법을 중단하였다. 대신 그는 식이 요법을 하기로 결정하였다. 2016년 1월, 2016년 4월, 2016년 7월 5일 및 2016년 10월 4일의 MRI에서 추가 진행이 나타났다. 2016년 4월 25일 생검에서 이형성 성상세포종 및 *IDH1* 돌연변이가 있는 2등급 성상세포종의 특징이 드러났다. 그의 기대 수명은 6개월 미만이었다.
- [0776] 치료: 치료는 2016년 11월 1일에 AS 최대 19.2g 매일 투여로 시작되었다. 또한, 그는 파조파닙 200mg 경구 매일, 다사티닙 50mg 경구 매일, 에베롤리무스 5mg 경구 매일 및 베바시주맵 10 mg/kg IV 2주마다 투여를 처방받았다. 2017년 6월 5일에 보리노스타트 100mg 경구 매일 투여가 그의 치료에 추가되었다. 환자는 2017년 11월 13일에 치료를 중단하기로 결정하였다.
- [0777] 치료 결과: 2016년 5월 11일과 비교하여, 2016년 10월 4일 기준선 MRI에서 3.5 x 3.0cm 크기의 다초점성 우측 전두엽 증강 병변이 드러났다. 2016년 12월 6일 후속 MRI에서 병변 크기가 30.7% 감소했고 2017년 1월 17일, 2017년 2월 23일, 2017년 4월 26일, 2017년 6월 20일, 2017년 8월 29일 및 2017년 10월 24일의 다음 MRI에서 임의의 측정가능한 증강 병변이 발견되지 않아 CR을 나타냈다. 2016년 4월 26일에 취득된 표본의 조직 유전체 분석에서 *IDH1* R132H, *ATRXS850fs*2* 및 *TP53* R273C가 나타났다. 2016년 10월 11일에 가던트 360에 의한 혈액 유전체 분석은 음성이었다.
- [0778] 결론: 환자는 두 번의 외과적 절제술, 화학요법 및 표적 요법이 실패한 후 빠른 CR을 얻었고 13년에 걸친 악성 뇌종양 병력이 있었다.
- [0779] **실시예 53.**
- [0780] 34세 백인 여성이 2017년 10월 버진스키 클리닉에 내원하여 이형성 성상세포종 진단을 받았다. 환자는 4년의 병력이 있었다. 2014년 10월에 그녀는 대발작을 일으켰고 MRI에서 좌측 전두엽에 여러 병변이 발견되었다. 2014년 10월에 그녀는 병리학적 진단인 2등급 성상세포종으로 종양 절제술을 받았다. 2016년 1월 11일 및 2017년 3월 17일의 MRI에서 진행이 확인되었다. 그녀는 2017년 3월에 병리학적 진단인 이형성 성상세포종으로 두 번째 절제술을 받았다. 그녀의 회복은 2017년 5월에 수술을 받은 뼈 감염으로 인해 복잡해졌다. 그녀는 진행되었고 5주간의 방사선 요법을 받았다. 2017년 10월 14일 MRI는 더 진행된 것을 보여주었다. 그녀의 기대 수명은 6개월 미만이었다.
- [0781] 치료: 치료는 2017년 10월 29일에 AS 최대 19.2g 매일 및 에베롤리무스 5mg 경구 매일, 다사티닙 50mg 경구 매일, 파조파닙 200mg 경구 매일 및 베바시주맵 10/kg IV 2주마다 투여로 시작되었다. 그녀는 개인적인 이유로 2017년 7월 18일에 치료를 중단하였다.
- [0782] 치료 결과: 2017년 10월 14일 기준선 MRI는 좌측 전두 증강 병변 4.8x3.6cm 및 우측 전두 병변 2.7x2.5cm를 보였으며; 둘 다 조영제 증강되었다. 2017년 11월 16일 및 2018년 1월 9일, 3월 27일 및 6월 22일의 후속 MRI에서 좌측 전두엽에 측정가능한 병변을 보이지 않았으며, 이는 두 병변의 측정 합계가 80% 감소했음을 나타냈다. 2018년 1월 9일에 두 번째 병변의 크기가 일시적으로 증가한 후, 다음 두 MRI에서 더 감소하여 두 병변의 측정 합계가 2018년 1월, 3월 및 6월 MRI에서 70.9%, 75.1% 및 75.1% 더 작아져 각각 PR을 나타냈다. 파운데이션 메디신에 의한 2017년 3월 18일 조직 표본의 유전체 분석을 실시한 결과 *IDH1* R132H, *ARID2* N127fs*18, *ATRX* N179fs*26, *NOTCH* F357del, 및 *TP53* R273H가 확인되었다.
- [0783] 결론: 이 환자는 4년 동안 다초점성 악성 뇌종양을 앓았다. 그녀는 3번 수술을 받았고 방사선 요법을 받았다.

그녀의 종양은 큰 종양 이 사라지고 작은 종양이 안정화되면서 치료에 빠르게 반응하였다. 이는 그녀의 종양의 유전체적 이질성을 나타낸다. 그녀는 치료하는 동안 상태가 양호하였다.

[0784] **실시예 54.**

[0785] 10세 백인 소녀가 2017년 4월 버진스키 클리닉에 내원하여 뇌간/DIPG의 이형성 성상세포종 진단을 받았다. 그녀는 병력이 1개월에 불과하였다. 2017년 3월 27일 그녀는 두통, 복시, 시야 흐림 및 좌측 얼굴 처짐, 메스꺼움 및 구토의 급성 발병을 보였고 뇌교 덩어리가 있는 것으로 밝혀졌다. 척추 MRI는 음성이었다. 2017년 3월 30일 그녀는 제4뇌실 내 병변을 절제하는 개두술을 받았다. 병리학적 진단은 확산성 이형성 성상세포종, *IDH1-R* 132 야생형 및 *H3me3* 양성이었고 히스톤 3 돌연변이가 없음을 나타낸다. 그러나, 2017년 6월 22일 종양 조직의 유전체 분석에서 *H3F3A* K28M 돌연변이가 밝혀졌다. 따라서, 확산성 정중선 글리오마, *H3* K27 돌연변이가 아니라, 주로 뇌교 부위에 발생한 뇌간의 이형성 성상세포종이었고 이는 DIPG로도 진단될 수 있다. 그녀의 종양은 매우 공격적이었지만, 아직 치료를 시작하지 않았다. 그녀의 기대 수명은 2개월 미만으로 추정되었다.

[0786] 치료: 치료는 2017년 4월 20일에 AS 최대 16.3g 매일, 파조파닙 200mg 경구 매일, 에베롤리무스 5mg 경구 매일, 다사티닙 50mg 경구 매일 및 베바시주맙 10 mg/kg IV 2주마다 투여로 시작되었다. 그녀는 2017년 7월 19일에 사망하였다.

[0787] 치료에 대한 반응: 2017년 5월 30일 및 2017년 7월 17일 MRI에서 종양 진행이 나타났다. 그녀의 반응은 PD로서 분류되었다.

[0788] 결론: 이 환자는 수술 후 빠르게 진행된 매우 공격적인 이형성 성상세포종/DIPG를 앓고 있었다.

[0789] **실시예 55.**

[0790] 40세 백인 남성이 2016년 11월 버진스키 클리닉에 내원하여 이형성 과소교종 진단을 받았다. 환자는 3년의 병력이 있었다. 2013년 1월에 그는 간질성 발작을 겪었고 좌측 전두엽에 덩어리가 있는 것으로 밝혀졌다. 그는 2013년 2월 6일에 전절제술을 받았고 *IDH1* 음성인 이형성 과소교종으로 진단되었다. 그는 2016년 2월에 재발하여 이전과 동일한 병리학적 진단으로 두 번째 절제술을 받았다. 그는 2016년 9월 12일에 MRI에서 추가로 재발했고 간질성 발작 빈도가 증가하였다. 그의 기대 수명은 6개월 미만으로 결정되었다.

[0791] 치료: 치료는 2016년 11월 10일에 AS 최대 38.4g 매일, 베바시주맙 10 mg/kg IV 2주마다, 파조파닙 200mg 경구 매일, 다사티닙 50mg 경구 매일 및 에베롤리무스 5mg 경구 매일 투여로 시작되었다. 그는 개인적인 이유로 2017년 3월 18일에 치료를 중단하기로 결정하였다.

[0792] 치료에 대한 반응: 2016년 11월 8일 기준선 MRI에서 5 x 4.3cm 크기의 거대 양측 전두 증강 종양이 나타났다. 2016년 12월 9일에는 크기가 20% 이상 감소했고, 2017년 1월 5일 및 2017년 2월 16일에는 27.7% 감소하여 치료에 대한 객관적 반응을 나타냈다. 2016년 2월 9일 조직 표본에서 *PIK3CA* E453K, *IDH1* R132H, *NOTCH1* L1593*23, *NOTCH1* T1159fs*25, *NOTCH3* 스플라이스 부위 2144⁺ 1G>A-하위클론, *PIK3R1* S399-Y408del 스플라이스 부위 917-1G>A, *TERT* 프로모터-146C>T, *TP53* 스플라이스 부위 37G-1G>A가 나타났다. 그는 2017년 8월 15일에 사망하였다.

[0793] 결론: 이 환자는 종양에 매우 복잡하고 수많은 게놈 이상이 있었다. 그는 전절제술을 받았고 재발로 인해 두 번째 절제술을 받은 후 거대 양측 전두 종양이 또 재발하였다. 그의 종양은 치료 중에 줄어들었지만, 개인적인 이유로 조기에 중단하기로 결정하였다.

[0794] **실시예 56.**

[0795] 34세 인도 남성이 2016년 4월 버진스키 클리닉에 내원하여 1p/19q 결실 및 연수막 암종증을 동반한 이형성 과소교종 진단을 받았다. 환자는 7년의 병력이 있었다. 2009년 7월에 그는 간질성 발작을 일으켰고 MRI에서 비증강 좌측 전두측두엽 덩어리가 확인되었다. 2009년 7월 31일 생검에서 위의 진단이 확인되었고 2009년 8월 6일에 전체 종양 절제술이 이어졌다. 그는 MDACC에서 테모졸로마이드 24주기를 투여받았으며 2011년 7월에 완료되었다. 그는 2013년 1월 20일에 재발성 증강 종양이 생겼다. 종양은 2013년 1월 25일에 절제되었고 동일한 병리학적 진단을 받았다. 그는 테모졸로마이드를 사용한 표준 방사선 요법을 받았고 2013년 3월 29일에 완료되었다. 2014년 4월 1일 MRI에서 연수막 암종증으로 종양이 진행된 것이 보였다. 테모졸로마이드는 5주기 후에 중단되었고 그는 2015년 4월 29일에 IDH 305를 사용한 1상 시험에 등록하였다. 이 치료는 독성으로 인해 2주기 후에 중단되었다. 2014년 11월에 그는 더 진행된 것으로 밝혀졌고 2015년 4월까지 테모졸로마이드를 최대 200 mg/m2까지 시작하였

다. 2015년 7월 17일에 MRI에서 VP 셉트가 필요한 후두와에 새로운 종양이 생기면서 더 진행된 것으로 나타났다. 2015년 8월 6일에 그는 로무스틴을 투여받았고 2015년 8월 13일에 프로카바진을 투여받았다. 2015년 10월 1일에 그는 양측 폐색전증을 앓았고 로베녹스, 로무스틴 및 다카바진을 투여받았다. 2016년 4월 13일에 MRI에서 4주기의 화학요법 후에 진행된 것으로 나타났다. 2016년 4월부터 2016년 6월 16일까지 그는 버진스키 클리닉에서 PB, 2~4배 감량한 3가지 경구 표적 약물인 다사티닙, 에베롤리무스 및 파조파닙, 및 베바시주맵 10 mg/kg IV 2주마다 투여로 치료받았다. 그의 기대 수명은 2개월 미만이었다.

[0796] 치료: 버진스키 클리닉에서 RTT 치료를 시작한 것은 2016년 6월 21일로, AS 최대 19.2 g/d, 2~4배 감량한 3가지 경구 표적 약물인 다사티닙, 에베롤리무스 및 파조파닙, 및 베바시주맵 10 mg/kg IV 2주마다 투여를 포함하였다. 2016년 9월 15일, A10을 최대 300 g/d 치료에 추가하였다. 그는 2016년 10월 17일에 전신 발작 및 종양 내 출혈이 발생하면서 치료를 중단하였다. 그는 2016년 12월 3일에 사망하였다. 그는 치료를 시작한 후 6개월 이상 생존하였다.

[0797] 치료에 대한 반응: 2016년 10월 19일 후속 MRI에서 거대 양측 전두의 크기가 50% 이상 증가한 것으로 보여 PD를 나타냈다.

[0798] 결론: 이는 연수막 암종증을 동반한 다중심성 뇌종양의 매우 진행된 사례였으며, 두 번의 외과적 절제술, 방사선 요법, 다섯 가지 화학요법, 한 가지 표적 요법의 조합 및 임상 시험에 실패했고 현재 치료 중에 PD가 발생하였다.

[0799] 실시예 57.

[0800] 54세 백인 남성이 2018년 5월 29일에 버진스키 클리닉에 내원하여 2등급 확산성 성상세포종 진단을 받았다. 그는 1년의 짧은 병력을 가지고 있었다. 2016년 말에 그는 양쪽 하지에 이상 감각을 보였다. 2017년 12월 1일 MRI에서 거대 좌측 시상 및 작은 좌측 두정 병변이 보였다. 2018년 1월 15일에 그는 좌측 시상 생검을 받았고, 확산성 성상세포종, 2등급, IDH1 음성을 보였다. 그는 2018년 2월 5일부터 2018년 3월 21일까지 33 분할로 총 59.4Gy의 방사선 요법을 받았다. 그는 또한 2018년 4월 29일부터 2018년 5월 3일까지 28일마다 5일 동안 테모졸로마이드 150 mg/m²를 투여받았다. 후속 MRI는 안정적 질환을 보였다. 그의 기대 수명은 6개월 미만으로 추정되었다.

[0801] 치료: 치료는 2018년 8월 8일에 AS 최대 19.2g 매일, 다사티닙 50mg 경구 매일, 에베롤리무스 5mg 경구 매일, 파조파닙 200mg 경구 매일 및 베바시주맵 10 mg/kg IV 2주마다 투여로 시작되었다. 그는 2019년 2월 14일에 치료를 중단하기로 결정하였다.

[0802] 치료 결과: 2018년 8월 2일, 2018년 10월 25일 및 2019년 1월 17일의 후속 MRI에서 종양의 크기가 안정적임을 확인하였다. 2018년 1월 24일의 MR 분광법은 가능한 종양의 증거를 보여주지 않아 CR을 나타냈다; 그러나, 2018년 10월 25일의 기준선 연구는 기술적으로 부족하였다. 파운데이션 메디신에서 2018년 1월 5일에 수집한 조직 표본의 유전체 분석에서 NF1 V2378fs*8, PTEN N323fs*23, 및 TERT 프로모터-124C>T가 확인되었다. 환자는 치료 동안 잘 지내고 있었다.

[0803] 결론: 환자는 수술 불가능한 다중심성 확산성 성상세포종으로 진단되었다. 그는 화학요법에 적합하지 않은 후보였다(DH1 음성). 그의 종양 크기는 치료 6개월 동안 안정적이었고 치료 후 MR 분광법은 가능한 종양의 존재에 대해 음성이었다; 그러나, 기준선 MR 분광법은 기술적으로 부족하였다.

[0804] 실시예 58.

[0805] 51세 백인 여성이 2018년 6월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절, 간, 뇌 및 흉막에 다발성 전이된 담관암종 및 연수막 암종증, IV기 진단을 받았다. 환자는 3년의 병력이 있었다. 2015년 초에 복통이 생겼고 여러 간 병변이 있는 것으로 밝혀졌다. 2015년 3월 5일 생검에서 저분화 담관암종이 발견되었다. 그녀는 21일 과정의 1일차 및 8일차에 시스플라틴 및 젠시타빈으로 화학요법을 받았다. 2015년 10월에 그녀는 2주마다 젠시타빈 유지하는 것으로 전환했고 2016년 4월에 화학요법을 중단하였다. 그녀는 양호한 부분적 반응을 얻었다. 2016년 12월에 복통이 생겼고 그 다음 달에 종양 마커 CA19-9가 증가했고, 결국 간 전이가 재발하였다. 2017년 8월에 인슐린 강화 저용량 화학요법 및 간 전이의 화학색전술을 받았고 그 결과 CA19-9가 일시적으로 감소하였다. 2017년 11월에 간 MRI에서 일부 전이의 크기가 약간 증가한 것으로 나타났다. 2018년 2월 17일에 간질 발작이 발생했고 여러 뇌 전이가 있는 것으로 밝혀졌다. 그녀는 생검을 거부하고 방사선 요법을 권장하였다. 2018년 3월 19일 MRI에서 뇌막 침범이 있는 뇌 전이가 진행된 것으로 나타났다. 그녀는 펄스 전자기장 요법을 받았지만 더 진행되었다. 그녀는 침상에 누워 있었고 좌측 상지 및 하지가 마비되었고 좌측 안면 신경이 마비되었다. 2018년 3월 31

일에 그녀는 말기 치료를 위해 호스피스에 입원하였다. 그녀의 기대 수명은 1개월 미만이었다.

[0806] 치료: 치료는 2018년 6월 21일에 AS 최대 19.2g 매일, 카페시타빈 2000mg 경구 매일 2주 투여 및 1주 휴약 주기, 베바시주맵 1000mg IV 2주마다, 소라페닙 200mg 경구 매일, 에베롤리무스 5mg 경구 매일 및 보리노스타트 100mg 경구 매일 투여로 시작되었다. 2018년 8월 10일에 폐렴이 발병하여 입원하면서 치료를 중단하였다. 2018년 8월 17일에 AS, 소라페닙, 에베롤리무스, 카페시타빈을 500mg으로 감량한 용량으로, 그리고 베바시주맵을 재개하였다. 2018년 10월 15일에 치료를 중단했고 기회 감염으로 인한 폐혈증으로 입원하였다. 2018년 10월 20일에 사망하였다.

[0807] 치료에 대한 반응: 2018년 6월 22일 기준선과 비교하여, 2018년 9월 19일 MRI는 전이성 병변 및 연수막 암종증 및 뇌부종의 크기가 31% 감소한 것으로 나타났다. 2018년 6월 22일 기준선과 비교하여, 2018년 10월 22일 CT/PET는 안정적 질환을 보였다. 종양 마커 CA19-9 및 환자 상태가 개선되었다. 가던트 360에 의한 2018년 6월 20일 기준선 혈액 유전체 분석은 *KRAS* G12V 및 *NF1* F710C를 보였다. 후속 분석은 없었다.

[0808] 결론: 이것은 이전에 두 가지 화학요법, 화학색전술 및 펄스 전자기장 요법으로 치료한 매우 공격적인 암의 사례였다. 그녀는 1개월 미만의 생존기간을 갖는 연수막 암종증을 포함한 진행을 보였고 호스피스에서 말기 치료를 받았다. 그녀는 버진스키 클리닉에서 치료에 대한 객관적인 반응을 달성했고 4개월 생존했지만 폐혈증으로 사망하였다.

[0809] 실시예 59.

[0810] 72세 백인 남성이 2016년 2월 버진스키 클리닉에 내원하여 다음과 같은 진단을 받았다. 1) 골수이형성 증후군, 2) 만성 비정형 골수성 백혈병, 3) 골수섬유증, 4) 내성성 빈혈, 및 5) 혈소판 감소증. 환자는 3년의 병력이 있었다. 초기 진단은 2013년 2월 18일 골수 생검을 바탕으로 시행되었다. 광범위한 혈액학 평가는 2016년 1월 25일 골수 생검 및 흡인을 바탕으로 시행되었다. 그는 또한 혈청 JAK2 돌연변이가 있었지만 BCR-ABL은 정상이었다. 환자는 또한 만성 울혈성 심부전, 당뇨병, 본태성 고혈압, 만성 신장질환, 녹내장, 갑상선 기능 저하증, 고콜레스테롤혈증, 최근 폐렴 및 기관지염 병력을 포함한 중요한 동반 질환이 있었다. 그는 지지 치료만 받았다. 그의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

[0811] 치료: 치료는 2016년 2월 6일에 AS 최대 19.2g 매일 투여로 시작되었다. 2016년 2월 18일에 PB를 하루 4회 최대 2.5g 경구 투여하는 것으로 치료에 추가하였다. 2016년 2월 24일에 보리노스타트 최대 200mg 경구 매일 투여도 추가되었다. 2016년 3월 3일에 A10 최대 48g IV x6 매일 투여가 추가되었다. 급성 심근 경색, 폐 부종 및 폐렴으로 입원하여 2016년 3월 24일에 치료를 일시적으로 중단하였다. 그는 기관 삽관을 하고 인공 호흡기에 연결되었다. 병원에서 퇴원한 후 그는 다시 요법을 받았고 록소리티닙 40mg 경구 매일 투여를 추가하였다(2016년 4월 10일). A10은 일시적으로 중단되었다. 2017년 3월 23일 상부 호흡기 감염으로 치료를 중단했지만 2017년 4월 13일에 AS 및 PB를 재개하였다. 보리노스타트는 2017년 5월 1일에 100mg 경구 투여로 재개하였다. 록소리티닙은 2017년 5월 10일에 30mg 매일 투여로 재개하였다. 2017년 10월 7일부터 2017년 10월 17일까지 폐렴으로 입원했고 입원하는 동안 치료를 일시적으로 중단하였다. 2018년 3월 7일에 치료를 중단했고, 환자는 뇌막염 및 리스테리아증으로 입원하였다. 2018년 4월 19일에 경미한 뇌졸중을 앓았고 2018년 4월 25일에 사망하였다.

[0812] 치료에 대한 반응: 2013년 2월 18일 환자의 골수 표본에 대한 초기 유전체 분석에서 *MPL* Y591D, *RUNX1* R107C, *ASXL1* R1273fs*7 및 *SRSF2* P95H가 나타났다. 2016년 3월 11일 표본에 대한 반복 분석에서 *JAK2* V617의 추가 돌연변이, 및 *BRCA2* 12040V, *HIST1H1D* K185-A186>T, *MAP3K6* P946L, *NOTCH2* 52379F, *SPEN* A2510V, *STAT5B* R110H 및 *TET2* C1875G가 나타났다. 치료 계획은 계층 이상에 따라 준비되었다. 환자는 그의 상태의 현저한 개선을 달성하였다. 2016년 2월 4일 기준선 혈액 검사에서 헤모글로빈 9.7 g/dL(감소), 백혈구 수(WBC) 51.5/mL(매우 높음) 및 중성구가 약 50%, 혈소판 수가 646/mL로 높았다. 후속 검사에서 상당한 개선이 있었다. 2016년 3월 13일 헤모글로빈은 10.2, 백혈구는 11.1(정상) 및 혈소판은 185(정상)였다. 2016년 7월 29일, 2017년 9월 20일, 2018년 1월 25일 및 2018년 2월 21일 검사에서 헤모글로빈은 9.6 내지 10.5 범위였고, WBC 및 혈소판은 정상 범위 내이거나 약간 증가하였다. 구동 돌연변이 유전자 *JAK2*의 혈청 농도는 2017년 4월 4일에 안정적이었다. 처음에 환자는 일주일에 두 번 수혈을 받아야 했지만 2개월 후에는 2주에 한 번으로 감소하였다. 환자 반응은 PR로 결정되었다.

[0813] 결론: 이것은 5가지 악성 종양 및 5가지 추가 중증 질환을 진단받은 매우 복잡한 사례였다. 그는 현저한 객관적인 개선을 이루었고 추정된 6개월 미만에 비해 26개월 생존하였다. 그는 치료와 관련이 없는 기회 감염으로 사망하였다.

[0814] 실시예 60.

[0815] 8세 히스패닉 남성이 2020년 7월 버진스키 클리닉에 내원하여 DIPG, 확산성 정중선, 고등급 글리오마, *H3F3A* K27M 돌연변이로 진단을 받았다. 환자는 2개월의 짧은 병력을 가지고 있었다. 2020년 5월 21일 그는 진행성 좌측 근력 약화, 말더듬기, 걷기 및 연하 곤란에 대해 평가를 받았다. MRI에서 2.9 x 4.5cm 크기의 뇌교에 종양 및 증강된 영역이 보였다. 2020년 5월 22일 생검에서 위의 진단이 확립되었다. 종양은 수술이 불가능하였다. 2020년 5월 27일 환자는 강도 변조 방사선 요법(IMRT)을 시작했고 표준 용량을 투여받았다. 그의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

[0816] 치료: 치료는 2020년 8월 24일에 AS 최대 9.6g 매일 및 A10 최대 144g 매일 투여로 시작되었다. 2020년 9월 29일부터 베바시주맵 300mg IV 2주마다, 다사티닙 25mg 경구 매일, 파조파닙 200mg 경구 매일 및 에베롤리무스 3mg 경구 매일 투여를 치료에 추가하였다. 환자는 현재 치료를 계속하고 있다.

[0817] 치료에 대한 반응: 2020년 9월 28일과 비교하여, 2020년 11월 18일의 후속 MRI는 전체 종양 크기가 40% 이상 감소하고 증강 영역이 19% 감소한 것으로 나타났다. 2020년 7월 24일 파운데이션 메디신의 종양 조직 게놈 분석에서 *MTOR* E2419K 하위클론, *PTEN* C136Y 및 *H3F3A* K28M이 발견되었다. 게놈 검사 결과는 치료 계획의 근거를 제공하였다. 환자는 증상의 양호한 개선을 달성하였고 무증상이 되었다.

[0818] 결론: 환자는 균일하게 치명적인 뇌종양 진단을 받았지만, 치료에 대한 초기 반응을 보였다.

[0819] 실시예 61.

[0820] 61세 사우디아라비아 남성이 2016년 10월 버진스키 클리닉에 내원하여 간, 복막 및 흉막으로 전이된 식도선암, IV기 진단을 받았다. 환자는 4년의 병력이 있었다. 그는 2012년 4월 식도 절제술 및 위 당김술을 받았을 때 진단이 확립되었다. 그는 2012년 9월 11일부터 2012년 11월 14일까지 옥살리플라틴 및 카페시타빈으로 보조 화학 요법을 받았다. 환자는 2016년 10월 15일에 급성 혈뇨 및 심한 복통을 경험했고 림프절, 간, 복막 및 흉막으로의 여러 전이가 있는 대량 재발이 있는 것으로 밝혀졌다. 2016년 10월 10일 그는 PB 12g 경구 매일, 니볼루맵 3mg/kg IV 3주마다, 라무시루맵 8mg IV 2주마다, 나브-파클리탁셀 100 mg/m², 및 카르보플라틴 AUC=5 3주마다 투여를 시작하였다. 2016년 12월 6일 CT에서 우측 흉막 삼출액이 해소되었고 다른 전이는 안정적이었지만 복수가 증가하였다. 폐에 색전이 생겨 항응고제를 시작하였다. 그의 기대 수명은 2개월 미만으로 추정되었다.

[0821] 치료: 치료는 2016년 12월 12일에 AS 최대 19.2g 매일 투여로 시작되었다. 그는 또한 카르보플라틴/나브-파클리탁셀 및 니볼루맵 3주마다 및 라무시루맵 2주마다 투여를 계속하였다. 2016년 12월 15일에 그는 좌측 대퇴정맥에 심부정맥혈전증을 앓았다. 2016년 12월 27일에 올라파립 200mg 경구 매일 투여를 치료에 추가하였다. 환자는 2017년 4월 5일에 카르보플라틴/나브-파클리탁셀 및 라무시루맵을 중단하기로 결정하였다. 환자는 2017년 5월 30일에 치료를 중단하였고 한 달 후 사우디아라비아에서 사망하였다.

[0822] 치료에 대한 반응: 2016년 10월 19일 PET/CT 및 2016년 12월 6일 CT와 비교하여, 2017년 1월 3일 PET/CT에서 현저한 개선이 나타났다. 간에 여러 전이가 있는 대신 전이가 하나뿐이었으며 14% 감소하였다. 흉막 삼출액 및 복수가 해소되었고 복막 및 흉막 비후가 감소하였다. 2017년 3월 25일 CT에서 간 전이가 30% 더 감소한 것으로 나타났다. 2017년 5월 30일 마지막 CT에서는 유의한 변화가 나타나지 않았다. 2016년 10월 27일 가던트 360에 의한 혈액 유전체 분석에서 *TP53* O104 및 P151H, *KRAS* G12D, *BRAF* E26A, *NF1* 11719T 및 *ERBB2* C584G가 확인되었다. 후속 분석은 없었다. 환자는 현저한 증상 개선이 있었고 통증이 없었다.

[0823] 결론: 이 매우 진행성이며 빠르게 진행되는 전이성 식도암 환자는 이전에 수술, 화학요법, 표적 요법 및 면역요법으로 치료되었다. 그는 종양 부담의 상당한 감소를 달성하였고 간 전이가 하나만 남아있었으며 30% 감소하였다. 환자는 완전한 반응을 얻기 전에 사우디 아라비아로 돌아가기로 결정했고 대부분의 약물을 조기에 중단한 것이 그의 사망의 한 원인이 되었다.

[0824] 실시예 62.

[0825] 11세 백인 소년이 2017년 9월 버진스키 클리닉에 내원하여 연수막 암종증을 동반한 신경절교종 진단을 받았다. 환자는 1년 미만의 짧은 병력을 가지고 있었다. 2017년 5월 17일 그는 혼란 및 수두증 증상을 보였다. 그는 연수막 암종증이 있는 신경절교종 진단을 받았고 VP 셉트 수술을 받았다. 그는 추가 치료를 받지 않았다. 그의 기대 수명은 4개월 미만으로 추정되었다.

[0826] 치료: 치료는 2017년 9월 21일에 AS 최대 14.4g 매일, 파조파닙 200mg 경구 매일, 다사티닙 20mg 경구 매일, 에베롤리무스 2.5mg 매일 및 베바시주맵 10 mg/kg IV 2주마다 투여로 시작되었다. 2018년 6월 19일에 보리노스타

트 100mg 경구 매일 투여가 요법에 추가되었다. 2019년 1월 14일에 그는 17회 치료를 위해 T1-T7 수준까지 방사선 요법을 시작했고 2019년 1월 10일에 개시된 관리 하에 치료를 중단하였다.

[0827] 치료에 대한 반응: 2017년 8월 25일 기준선과 비교하여, 2018년 1월 12일의 후속 MRI는 연수막 암종증의 감소 및 흉부 중간 부위의 병변 해소를 포함하여 증강 병변이 50% 이상 감소한 것으로 나타났다. 2018년 6월 2일의 후속 MRI는 안정적인 연수막 침범을 보였지만 T6-T7 수준에서 새로운 작은 증강 초점이 나타났다. 2018년 8월 23일의 다음 MRI는 T6-T7에서 병변이 최소한으로 증가한 것으로 나타났다. 2017년 9월 18일 및 2018년 9월 6일의 가던트 360에 의한 혈액 유전체 분석은 음성이었다. 펜실베이니아주 피츠버그의 UPMC 프레즈비테리언에 의한 조직 유전체 분석은 불확실한 유의성의 *NF1* c.6655>T, p.D2219Y를 나타냈다. 환자는 증상이 상당히 개선되었고 통증도 감소하였다.

[0828] 결론: 환자는 치료가 어렵고 치명적인 연수막 암종증의 PR을 달성하였고, 신경절교종의 척추 결절이 해소되었으며, 증상이 개선되었고 생존의 질이 향상되었으며, 1년 이상 생존기간이 연장되었다.

[0829] **실시예 63.**

[0830] 64세 백인 남성이 2017년 11월 버진스키 클리닉에 내원하여 골반 전이가 있는 GIST(IV기) 및 뼈 전이가 있는 전립선 선암종(글리슨 점수 7점, IV기)으로 진단을 받았다. 환자는 5년의 병력이 있었다. 2012년 12월, 그는 TURP 수술을 받았고 전립선 선암종(IV기)으로 진단을 받았다. 그의 암은 뼈로 전이되었고 2013년부터 2017년 5월까지 루프론 주사로 치료를 받았다. 전립선암에 대한 평가 중에 직장 덩어리가 발견되었고 2013년에 GIST로 진단되었다. 그는 외과적 절제술을 받았고 보조 요법을 받았다. 2014년에 재발하여 두 번째 절제술을 받았다. 2015년 4월부터 2015년 12월 20일까지 그는 매일 400mg의 이마티닙으로 치료받았다. 이마티닙을 투여하는 동안 그는 두 번째 재발을 겪었고 2015년 12월에 복부 회음부 절제술을 받았다. 병리학적 진단은 고등급 GIST와 일치하였다. 그는 그 후에도 이마티닙을 계속하였다. 2016년 후반에 그는 좌골-직장 공간에서 또 다른 재발을 겪었고 2016년 12월 21일에 수니티닙을 시작하였다. 2017년 9월 24일 CT에서 진행이 확인되었다. 수니티닙은 중단되었다. 그의 기대 수명은 6개월 미만으로 추정되었다.

[0831] 치료: 치료는 2017년 11월 28일에 AS 최대 19.2g 매일 투여로 시작되었다. 수니티닙은 37.5mg 경구 투여로 재개하였고, 4주간 투여하고 2주간 휴약하였다. 2018년 3월 1일에 그는 중앙 천공이 발생해 사망하였다.

[0832] 치료에 대한 반응: 6주 치료 후인 2018년 1월 2일 CT에서 골반 덩어리 크기가 39.7% 감소한 것으로 나타났다. 환자는 치료 기간 동안 매우 잘 지냈다. 2017년 11월 15일 기준선 가던트 360의 혈액 유전체 분석에서 *KIT* M552del(엑손 11 결실) 및 V654A 돌연변이, *NOTCH1* A465V 및 *NF-1* A2617A가 발견되어, AS 및 수니티닙을 병용하는 근거가 되었다. 환자는 후속 가던트 360을 받지 않았다. 그는 치료에 대한 객관적인 반응을 나타냈다.

[0833] 결론: 이것은 여러 외과적 절제, 화학요법 및 표적 요법에 반응하지 않는 매우 공격적인 악성 종양의 사례였다. 수니티닙에 대한 사전 진행이 있었음에도 불구하고 AS⁺ 수니티닙에 대한 빠른 반응이 있었다. 치료 중에 거대 괴사성 종양이 천공되어 환자가 사망하였다.

[0834] **실시예 64.**

[0835] 57세 백인 여성이 2016년 4월 버진스키 클리닉에 내원하여 뇌 및 연수막에 여러 전이가 있는 유방의 침습성, 저분화, 삼중 음성, 선암종으로 진단을 받았다. 그녀는 매우 공격적이고 치료하기 어려운 삼중 음성 유방암을 앓고 있었다. 그녀는 뇌종양으로 인한 두개내압 증가로 인한 두통, 메스꺼움 및 구토를 호소하였다. 그녀의 암 병력은 6년 전에 시작되었다. 초기 진단은 좌측 유방 결절의 종괴절제술 및 암 양성 반응을 보인 림프절 절제술을 기반으로 하였다. 그녀는 2010년 4월부터 8월까지 TAC 화학요법을 받았고, 2010년 9월부터 10월까지 방사선 요법을 받았다. 2010년 12월부터 2015년 10월까지 루프론 및 레트로졸이라는 호르몬 요법을 받았다. 2015년 10월에 뇌 전이가 발생하여 종양 절제술을 받은 후 감마-나이프 치료를 받고 3개월 동안 호르몬 치료를 계속하였다. 2016년 3월 그녀는 수술 후 공동에서 진행을 보였고 3개의 추가 뇌종양이 있었다. 2016년 3월 24일 그녀는 또 다른 감마-나이프 수술을 받았지만 종양 크기가 커져서 뇌 방사선을 받았다.

[0836] 치료: 버진스키 클리닉에서 그녀의 치료는 2016년 4월 21일에 시작되었으며, AS2-1, 19.2g 매일, 베바시주맙 10mg/kg 2주마다 및 카페시타빈 1000mg b.i.d., 2주마다 투여 및 1주 휴약이 포함되었다. 환자는 의학적 권고에 반하여 2016년 6월 18일에 모든 치료를 중단하기로 결정하였다. 그녀는 2017년 7월 24일에 사망하였다.

[0837] 치료에 대한 반응: 환자의 증상이 해소되었다. 2016년 4월 20일 기준선 두부 MRI에서 사전 방사선 요법에도 불구하고 뇌, 연수막 및 경막 전이가 나타났다. 2016년 6월 22일 후속 MRI에서 암이 침범되지 않아 완전 반응을

나타냈다. 환자는 치료를 중단하기로 결정했기 때문에 다음 MRI에서 확인을 받지 못하였다. 초기 평가 당시 혈액 샘플에 대한 유전체 검사는 상업적으로 이용가능하지 않았다. 그녀의 치료 계획은 파운데이션 메디신의 조직 검사를 기반으로 했으며, *PTEN* 손실 엑손 4-7, *NF1* 스플라이스 부위 480-11_4801de111, *KDM6A* 손실, *TP53* R196, *LRP1B*, *MAP3K1* 5398이 확인되었다. 가장 중요한 유전자인 *PTEN*, *NF1*, *TP53* 및 *MAPK*는 AS2-1의 영향을 받는다.

[0838] 결론: 환자는 일반적으로 방사선 요법으로 치료하는, 치료하기 어려운 뇌 및 뇌막 전이에 대한 완전한 반응을 보였다. 그녀의 사전 치료에는 이미 두 가지 다른 유형의 방사선 요법 및 두 가지 감마-나이프 치료가 포함되었다. 그녀는 또한 화학요법 및 호르몬 요법을 병행하여 치료받았다. 그녀에게 사용가능한 표준 치료 치료법이 없었고 그녀의 기대 수명은 1개월로 짧았지만 그녀는 15개월을 살았다. 그녀는 표적 작용제인 AS2-1 및 잘 견디는 경구 화학요법을 병행하여 2개월 동안 치료한 후 뇌 및 뇌막 전이에 대한 완전한 반응을 얻었다.

[0839] 실시예 65.

[0840] 63세 백인 남성이 2018년 1월 버진스키 클리닉에 내원하여 1. 다계통 이형성증 및 내성 재발성 혈소판 감소증을 동반한 골수이형성 증후군(MDS), 2. 비호지킨 소세포 B세포 림프종(SLL)이라는 진단을 받았다. 환자는 5년의 병력이 있었다. 2013년 8월 그는 에너지 감소 및 쉽게 멍이 드는 것에 대해 불평했고 2013년 11월에는 귀에서 출혈이 일어나고 방향 감각 상실이 급성으로 나타났으며 헤모글로빈 농도 및 혈소판 수가 매우 낮은 것으로 나타났다. 당시 골수 흡인 및 생검을 통해 위의 진단을 확립하였다. 그 이후로 그는 매주 혈소판 수혈을 받아야 하였다. 2015년 12월 25일 그는 뇌내 출혈로 인해 실어증 및 사지마비가 급성으로 발병하였다. 그는 재활 후 점차 회복되었다. 2016년 1월 이후 그는 HLA가 일치하는 혈소판 수혈을 받아야 하였다. 당시 골수 생검에서 3%의 블라스트로 동일한 진단이 확인되었다. 그는 줄기세포 이식 목록에 올랐지만, 그의 유형과 일치하는 것이 불가능했고 그는 이식을 반대하기로 결정하였다. 2017년 3월에 그는 PB를 시작하였다. 그 당시(2017년 4월 19일) 반복 골수 흡인 검사에서 MDS가 확인되었지만 비호지킨 소세포, B세포 림프종의 특징도 드러났다. 그는 PB 치료의 결과로 SD를 보였다. 그의 기대 수명은 6개월 미만으로 추정되었다.

[0841] 치료: 치료는 2018년 1월 6일에 AS 최대 19.2g 매일 투여로 시작되었다. 2018년 5월 2일에 보리노스타트 100mg 매일 투여를 치료에 추가했고 2018년 10월 24일에 중단하였다. 2019년 2월 16일에 그는 좌측 대퇴골 골절이 생겨 입원하였다. AS는 중단되었다. AS는 2019년 6월 7일에 재개되었다. 2019년 6월 8일에 그는 휴스턴의 MDACC에서 매주 리톡시맵 IV 주입 x4회 치료를 시작하였다. 그는 리톡시맵으로 인해 신경 독성이 발생했고 4회 치료 후 중단하였다. 그는 현재 AS로 치료를 계속하고 있으며 다음 평가를 기다리고 있다.

[0842] 치료에 대한 반응: 환자는 복잡한 악성 종양인 MDS 및 SLL로 진단되었고, 이는 곧 급성 백혈병으로 전환될 것으로 예상되었다. 그의 골수 표본은 2017년 4월 19일에 파운데이션 메디신에서 분석하였다. 이 보고서는 다음을 포함하는 여러 게놈 이상을 나타냈다: *CD79B* Y196C-하위클론, *MYD88* L265P-하위클론, *ARID1A* Q1334-R1335insQ, *BCOR* E518, *CXCR4* E338-하위클론, *KLHL6* L65P-하위클론, *RUNX1* R204Q. TMB는 낮았다. 유전자 분석을 바탕으로 환자는 *MYD88*, *CXCR4* 및 *CD79B* 변형을 표적으로 삼기 위해 이브루티닙 또는 아칼라브루티닙을 추가하고 *CXCR4*를 표적으로 삼기 위해 플렉사포를 추가하는 것을 고려하라는 조언을 받았지만, 그는 이러한 추가 치료에 대한 보험이 없어서 그렇게 하지 않기로 결정하였다. 그는 증상적이고 객관적인 개선을 달성하였다. 혈소판 수혈 빈도는 주 2회에서 주 1회로 감소하였다. 그는 예상했던 6개월 미만에 비해 2년 이상 생존하였다. 그의 반응은 SD로 결정되었다.

[0843] 결론: 매우 복잡한 이 사례에서는 증상적 및 객관적인 개선이 이루어졌을 뿐만 아니라 질환이 안정화되고 수명이 연장되었다.

[0844] 실시예 66.

[0845] 2세 10개월 된 백인 남성이 2018년 11월 버진스키 클리닉에 내원하여 고등급 글리오마로 변형되는 털모양 성상세포종이라는 진단을 받았다. 환자는 6개월의 짧은 병력을 가지고 있었다. 2018년 5월에 두통, 메스꺼움 및 구토가 발생하였다. 2018년 5월 30일 MRI에서 제4 뇌실 지붕을 중심으로 한 후두와에 큰 종양이 있었고 주변 조영제 증강 및 심각한 폐쇄성 수두증이 있었다. 2018년 6월 2일에 그는 종양 절제를 위해 후두하 개두술 및 C1 추궁절제술을 받았다. 진단은 *BRAF* 돌연변이 및 재배열이 음성인 털모양 성상세포종이었다. 충부에 잔류 증강 종양이 있었다. 그의 증상은 악화되었고 2018년 9월 2일에 그는 종양 재발로 기록되었다. 같은 날 그는 수두증에 대한 뇌실조루술 카테터를 삽입하였다. 다음 날 그는 우측 측뇌실에서 끝나는 두 번째 카테터를 삽입했고 2018년 9월 4일에 영양 공급을 위한 위관을 삽입하였다. 2018년 9월 7일에 그는 릿컴 저장소로 우측 정면 카테터를

교체하였다. 2018년 9월 15일에 그의 림프 카테터는 포도상구균 감염으로 인해 제거되었고 그는 반코마이신을 시작하였다. 2018년 10월 3일 MRI는 같은 날 외과적 절제로 치료된 빠르게 확장되는 종양을 보여주었다. 여전히 동일한 병리학의 거대 잔여 종양이 있었다. 2018년 10월 11일에 그는 뇌척수액 누출로 치료를 받았다. 그의 기대 수명은 6개월 미만으로 추정되었다.

[0846] 치료: 치료는 2018년 11월 29일에 AS 최대 0.4g 매일 투여로 시작되었다. 2018년 12월 4일부터 다음 약물이 추가되었다: 베바시주맵 10 mg/kg IV 2주마다, 다사티닙 20mg 경구 매일, 에베롤리무스 2mg 경구 매일 및 파조파닙 200mg 경구 매일. 치료 왁스는 2019년 11월 15일에 중단되었다.

[0847] 치료에 대한 반응: 2018년 11월 29일 기준선 MRI에서 제4 뇌실 주변에 조영제 증강 결절 2개가 나타났다. 2019년 4월 4일 후속 MRI에서 결절이 해소되어 CR이 시작되었음을 나타냈다. 환자는 4주 후에도 CR을 확인하지 못했고, 2019년 10월 17일의 다음 MRI에서 결절이 재발하여 초기 CR 이후 진행되었음을 나타냈다. 2018년 11월 30일 환자의 종양 조직의 유전체 분석에서 *PIK3CA* Q546R 및 K567E가 발견되었다. 환자는 현저한 증상 개선을 보였다.

[0848] 결론: 이것은 공격적인 털모양 성상세포종이 고등급 글리오마로 변형된 사례였다. 이 질환에 대한 표준 치료 치료법은 없었다. 그는 세 번의 외과적 수술을 받았고 여러 합병증이 있었다. 그의 종양은 수술 직후 재발했지만, 버진스키 클리닉에서 치료를 받은 후에는 사라졌다. 치료 후 재발한 이유는 개인적인 사유로 인해 치료 계획을 제대로 준수하지 않아 치료가 중단되었기 때문일 수 있다.

[0849] 실시예 67.

[0850] 50세 백인 여성이 2017년 2월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절, 폐 및 뼈로 전이된 활막육종 및 다형성 육종, 고등급, IV기 진단을 받았다. 환자는 27년간 육종 병력이 있었다. 1980년에 그녀는 좌측 대퇴골에 종양이 생겨 활막 육종으로 진단되었다. 그녀는 코발트 방사선 및 메토티렉세이트, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 이포스파미드 및 빈크리스틴을 이용한 화학요법으로 치료하였다. 2015년에 그녀는 병적 골절이 생겼고 2015년 4월에 14cm의 대퇴골을 포함한 좌측 하지를 절단한 후 좌측 다리 보철물을 삽입하였다. 2015년 5월 11일부터 2015년 6월 18일까지 그녀는 이포스파미드 및 독소루비신의 두 차례 치료를 받았다. 2015년 12월 CT에서 폐 전이가 보였다. 2016년 3월 20일 그녀는 좌측 상엽에서 비디오 보조 기관지경/흉강경 검사를 받았고 췌기 절제술 및 병리학적 검사에서 전이성 고등급 육종을 확인하였다. 2016년 4월 1일 PET/CT에서 좌측 허벅지에 전이성 결절이 보였다. 2016년 12월 23일 CT에서 여러 폐 전이가 발견되었고 좌측 허벅지의 침범이 악화되었다. 림프절 및 T8 척추골에 전이가 있었다. 좌측 허벅지 종양의 생검에서 고등급 다형성 육종에서 전이가 확인되었다. 환자는 처음에 2017년 1월 19일에 버진스키 클리닉에 왔고 쥘시타빈 및 도세탁셀을 권장받았으며 수술 상담을 받았다. 외과의는 그녀가 수술로 유익이 없을 것이라고 생각하였다. 그녀는 권장된 화학요법의 첫 번째 주기를 받았고 추가 치료를 위해 병원으로 돌아왔다. 그녀의 기대 수명은 3개월 미만으로 추정되었다.

[0851] 치료: 치료는 2017년 2월 24일에 AS 최대 19.2g 매일 투여로 시작되었다. 그녀는 또한 쥘시타빈 및 도세탁셀로 화학요법을 계속하였다. 2017년 3월 7일부터 2017년 3월 8일까지 그녀는 좌측 하지에 완화 방사선 치료를 받았다. 2017년 3월 22일에 지역 종양의학자의 관리 하에 펌브롤리주맵 200mg IV 매일 3주마다 투여가 추가되었다. 2017년 7월 27일에 파조파닙 400mg 경구 매일 투여가 그녀의 치료에 추가되었고, 2017년 8월 16일에 지역 종양의학자의 관리 하에 베바시주맵 10 mg/kg IV 2주마다 투여를 시작하였다. 베바시주맵, 파조파닙 및 펌브롤리주맵은 2017년 9월 27일에 중단되었다. 파조파닙은 2017년 10월 2일에 재개되었고 베바시주맵은 2017년 10월 10일에 재개되었다. 2017년 11월 30일에 파조파닙의 용량을 200 mg 매일로 줄이고 다사티닙 50 mg 경구 매일 투여를 추가하였다. 2017년 12월 28일에 에베롤리무스 5 mg 경구 매일 투여가 요법에 추가되었다. 그녀는 2018년 2월 20일에 개시된 관리 하에 치료를 중단하였다.

[0852] 치료에 대한 반응: 2017년 2월 1일과 비교하여, 2017년 2월 18일 기준선 CT는 폐 결절, 전이성 사타구니 림프절, T8의 척추 주위 덩어리 및 좌측 허벅지 위쪽 덩어리의 크기가 증가한 것으로 나타났다. 양측 흉막 삼출액 및 골반 복수가 새로 나타났다. 2017년 5월 10일 CT에서 좌측 허벅지 위쪽 덩어리 및 여러 림프절의 크기가 46% 감소했으며 흉막 삼출액 및 복수가 해소된 것으로 나타났다. 가장 큰 폐 덩어리는 30% 감소하였다. 다른 작은 결절은 크기가 증가했고 이전에는 보이지 않았던 작은 결절이 몇 개 있었다. 2017년 7월 14일의 다음 CT에서 일부 폐 결절의 크기가 감소했지만 다른 결절은 증가한 것으로 나타났다. 좌측 허벅지 위쪽 덩어리는 기준선 이후 66% 감소하였다. 2017년 9월 27일 CT에서 허벅지 위쪽 덩어리 크기가 82% 더 감소했고, 일부 폐 결절은 감소했지만, 다른 결절은 증가했고 골반 림프절 크기는 증가했지만 사타구니 림프절은 감소하였다. 2017년 12월 19일 마지막 CT에서 이전에 증가했던 폐 결절 및 림프절 크기가 감소한 것으로 나타났다. 좌측 허벅지 위쪽 덩어리는 82% 더 작은 상태를 유지하였다. 반응은 PR로 분류되었다. 환자는 2017년 10월 10일에 가던트 360에서 혈

액 유전체 검사를 한 번만 받았는데, *TP53* R249T 및 *c.97-28_99del1*(스플라이스 부위 인델) 및 KIT 증폭이 나타났다. 2015년 4월 23일 파운데이션 메디신에서 실시한 뼈 종양 유전체 분석에서 *TP53* R249T가 발견되었다. 환자는 좌측 허벅지에서 심한 통증, 붓기 및 종양 크기가 줄어드는 등 현저한 증상 개선을 보였다.

[0853] 결론: 환자는 매우 공격적이고 이질적인 악성 과정을 겪었다. 치료 전 그녀의 전이는 3주도 채 안 되어 증가하였다. 그녀는 종양 부하의 감소 및 현저한 신체적 개선을 달성하였고 예상보다 4배 더 오래 생존하였다.

[0854] **실시예 68.**

[0855] 70세 백인 남성이 2018년 2월에 병원에 내원하여 다음과 같은 진단을 받았다: 1. 피부 전이가 있는 편평세포암, IV기; 2. 2011년 진단된 전립선암 방사선 요법 및 호르몬 치료 후 상태; 3. 2006년에 면역 억제 요법으로 신장 이식 후 다낭성 신장 질환 상태. 환자는 1년이라는 짧은 피부암 병력이 있었다. 2017년 9월에 우측 어깨 통증이 생겼다. 그보다 몇 달 전에 우측 팔뚝의 피부 병변 생검을 받았고 편평세포암으로 확인되었다. 2017년 12월 26일에 우측 흉부 상부의 종양 생검을 받았고 피부 기원의 편평세포암으로 확인되었다. 그는 2018년 1월 21일에 큰 종양을 외과적으로 절제했지만 종양이 빠르게 재성장하였다. 그는 고칼슘혈증이라는 합병증이 있었고 이로 인해 입원하였다. 휴스턴의 MDACC에서 실시한 평가에서는 면역 억제의 어려움을 감안할 때 그에게 합리적인 치료 계획을 제시하지 못하였다. 그의 기대 수명은 3개월 미만이었다.

[0856] 치료: 치료는 2018년 2월 26일에 이필리무맵 3 mg/kg IV 3주마다 투여로 시작되었다. 2018년 3월 5일에 루카파립 300mg 경구 매일, 2018년 3월 6일에 세톡시맵 250 mg/m2(512mg) IV 매주 투여가 치료에 추가되었다. 2018년 3월 28일에 AS 최대 19.2g 매일 투여를 시작하였다. 2018년 4월 10일에 방사선 요법을 시작하여, 6주 동안 주 5일 투여하였다. 2018년 5월 7일에 이필리무맵을 4회 치료 후 중단하였다. 2018년 10월 27일에 A10 최대 150g IV 매일 투여를 치료에 추가하였다. 2019년 1월 14일에 환자는 급성 흡인성 폐렴이 발병하여 병원에 입원하였다. 암 치료는 중단되었다. 그는 2019년 1월 27일에 사망하였다.

[0857] 치료에 대한 반응: 환자는 흉부의 우측 상복부에서 발생한 매우 공격적이고 매우 큰 재발성 종양이 있었으며 크기는 13x16cm이고 위성 병변이 있었다. MDACC에서 실시한 평가에서 이식 후 상태에 필요한 면역억제의 어려움으로 인해 치료 계획이 수립되지 않았다. 4개월간의 치료 후 극적인 호전을 보였다. 2018년 5월 18일 및 2018년 6월 14일 PET/CT에서 종양 크기가 60.6% 감소한 것으로 나타났다. 2018년 7월 25일 및 2018년 8월 14일 스캔에서는 71.9%로 더 감소하였다. 그의 치료는 항생제로 치료한 상처 감염으로 인해 복잡해졌다. 그는 면역억제로 인해 치료하기 어려운 폐렴으로 사망하였다. 2018년 6월 4일 가던트 360의 혈액 유전체 분석은 2018년 2월 13일 기준선과 비교하여 *GNAS* R 201H의 농도 감소 및 *PDGFRA* E 86A, *APC* E918E, *TP53* H179Y, *BRCA1* R1443*, *ARID1A* 51167F, *METT7591*의 ND, 및 *NOTCH1* V220M이 나타났다. 환자의 반응은 PR로 결정되었다.

[0858] 결론: 매우 어렵고 진행된 공격적 피부암의 사례로, AS, 이필리무맵, 세톡시맵, 루카파립 및 방사선 요법의 조합에 빠르게 반응하였다. 환자는 추정된 3개월 미만에 비해 약 1년 동안 생존했으며, 현저한 증상적 및 객관적 개선이 있었다.

[0859] **실시예 69.**

[0860] 69세 남성이 2017년 12월 버진스키 클리닉에 내원하여 복막 전이가 있는 위의 저분화 확산성 선암종, IV기 진단을 받았다. 환자는 약 1년의 병력이 있었다. 상복부 통증 및 체중 감소 증상이 2017년 2월에 악화되었다. 2017년 9월 9일 위 생검에서 위와 같은 진단을 받았다. 2017년 10월 26일 CT에서 위, 췌장 및 십이지장의 대곡률 사이에 연조직 밀도 덩어리가 있어 소장 폐색을 유발하고 위벽의 연조직이 두꺼워져 원위 식도가 폐색되고 비장 및 장간막 정맥이 좁아진 것이 보였다. 복수도 있어 암종이 발생한 것을 나타냈다. 휴스턴의 MDACC에서 실시한 EGD 및 내시경 초음파 검사 및 생검에서 복막 전이가 확인되었고, HER-2 음성이었다. 2017년 11월 15일 그는 옥살리플라틴 175mg 및 플루오로우라실 4100mg으로 화학요법을 시작했고, 2017년 11월 29일 2차 주기, 2017년 12월 13일 3차 주기를 받았는데, 내성이 좋지 않았다. 그의 기대 수명은 6개월 미만이었다.

[0861] 치료: 치료는 2018년 1월 2일에 AS 최대 19.2g 매일 및 보리노스타트 100mg 경구 매일 투여로 시작되었다. 그는 또한 75% 용량 감량으로 화학요법을 계속하였다. 보리노스타트는 2018년 3월 11일에 중단되었다. 그는 또한 신경병증으로 인해 2018년 2월 17일에 화학요법을 중단하였다. 환자는 팜브롤리주맵 및 라무시루맵을 추가하는 것을 고려하라는 조언을 받았지만 대신 팜브롤리주맵을 사용한 임상 시험에 등록하였고 2018년 3월 22일에 개시된 관리 하에 치료를 중단하였다.

[0862] 치료 결과: 2017년 12월 12일, 2017년 1월 10일 및 2018년 3월 27일 CT에서 위벽이 안정적으로 두꺼워진 것이 나타났다. 2017년 12월 12일 가던트 360을 이용한 기준선 혈액 유전체 분석에서 EGFR V742I 돌연변이가 발견되

었고 이는 2018년 3월 28일에는 더 이상 존재하지 않으므로 분자적 CR을 나타냈다.

[0863] 결론: 이것은 생검에서 복막 암종증이 확인된 매우 공격적인 위암의 사례였다. 환자의 CT는 원발성 종양의 위치 및 전이로 인해 반응을 확인할 수 없었다. 그러나, 혈액의 유전체 분석에서 구동 돌연변이 *EGFR*가 제거된 것으로 나타났다.

[0864] **실시예 70.**

[0865] 45세 백인 남성이 2019년 6월 버진스키 클리닉에 내원하여 후복막 및 뇌 침범이 있는 T세포 림프종, IV기 진단을 받았다. 환자는 3년의 병력이 있었다. 2016년 봄에 복통이 생겼고 후복막 침범이 있는 T세포 림프종이 있는 것으로 밝혀졌다. 그는 2016년 3월부터 7월까지 DA-EPOCH 화학요법을 받았고, 그 후 2016년 7월에 휴스턴의 MDACC에서 자가 이식을 받았다. 2017년 10월에 그는 뉴욕 컬럼비아 의료 센터에서 프랄라트렉세이트 및 로미테핀의 임상 시험에 들어갔다. 그는 패혈증, 기도 농양이 생기고 질환이 진행되었다. 그는 니볼루맙으로 면역요법을 받았지만 계속 진행되었다. 이후 그는 브렌투시맙/벤다무스틴을 시작했고 좋은 반응을 보였다. 그 후 2018년 12월에 휴스턴의 MDACC에서 동종이형 비혈연 기증자 일치 줄기 세포 이식을 받았다. 그는 브렌투시맙을 계속하다가 심각한 신경병증으로 인해 2019년 3월 중단하였다. 2019년 5월 그는 뇌의 좌측 두정엽에 전이가 생겼고, 생검을 통해 T세포 림프종으로 확인되었다. 그 당시, 그는 호스피스에서 말기 치료를 제안받았다. 그의 기대 수명은 2개월 미만으로 추정되었다.

[0866] 치료: 치료는 2019년 6월 20일에 AS 최대 19.2g 매일 투여로 시작되었다. 2019년 7월 3일에 그는 뇌종양에 감마선 방사선을 받았다. 그는 2019년 11월 14일에 치료를 중단하기로 결정하였다.

[0867] 치료에 대한 반응: 2019년 5월 20일 기준선과 비교하여, 2019년 9월 12일 두부 후속 MRI에서 좌측 두정엽 덩어리 크기가 87% 감소한 것으로 나타났다. 이 반응에는 감마 방사선의 기여가 있었다. 2019년 9월 12일 PET/CT에서 2019년 6월 11일 기준선 스캔에는 없었던 목, 가슴 및 복부에 여러 개의 작은 림프절이 나타났다. 환자는 무증상이 되었고 2019년 7월 25일에 기분이 좋다고 인정하였다. 파운데이션 메디신에 의한 2016년 7월 1일 표본의 유전체 분석에서 *CDKN1B K59fs*12*, *RBI Y173fs*11*, 및 *TP53 K320**이 밝혀졌다.

[0868] 결론: 이 환자는 표준 치료 치료법 및 임상 시험을 모두 마쳤다. 그는 고용량 화학요법, 두 가지 다른 표적 요법 및 면역요법으로 치료받았고 두 번의 골수 이식을 받았다. 그는 미국 최고의 암 전문가로부터 호스피스 케어를 고려하라는 조언을 받았고 그의 기대 수명은 2개월 미만이었다. 그는 뇌종양 크기가 현저히 감소했고 추정된 2개월 미만에 비해 5개월 이상 생존하였다. 그는 완전히 무증상이 되었고 그의 인정에 따르면 "기분이 좋았다." 그의 치명적인 합병증은 림프종이 뇌로 퍼진 것이었으며 약물을 사용할 수 없었다. AS는 뇌종양에 대한 활성을 기록했으며 활성 성분인 페닐아세테이트는 방사선 요법의 효과를 2.5배 증가시킨다. AS 및 감마 나이프를 병용하여 뇌 전이 크기가 87% 감소하였다. 뇌 외부의 진행은 이전에 그가 반응했던 표적 약물을 추가하거나 혈액 유전체 분석을 기반으로 선택한 새로운 약물을 사용하여 치료할 수 있었을 것이다.

[0869] **실시예 71.**

[0870] 71세 중국 남성이 2019년 4월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절 및 폐로 전이된 갑상선의 유두상 암종, IV기 진단을 받았다. 환자는 11년의 암 병력이 있었다. 2008년 11월 4일에 그는 여러 림프절을 절제하는 전갑상선절제술을 받았다. 병리학적 진단은 유두상 암종이었다. 2008년 12월에 그는 요오드-131, 150 mCi로 고주파 절제술을 받았다. 2018년 11월 28일 PET/CT에서 경부 바닥 및 전방 흉부 입구 병변에서 과대사성 활동이 점진적으로 증가한 것으로 나타났다. 종격동 및 양측 폐문 림프절 및 여러 폐 결절에서 과대사성 활동이 나타났다. 그의 기대 수명은 6개월 미만으로 추정되었다.

[0871] 치료: 치료는 2019년 4월 18일에 AS 최대 19.2g 매일 및 렌바티닙 10mg 경구 매일 투여로 시작되었다. 2020년 1월 18일에 에베롤리무스 2.5mg 경구 매일 투여가 치료에 추가되었다. 2020년 5월 5일에 A10 최대 75g IV 매일 투여가 추가되었다. 에베롤리무스는 2020년 8월 24일에 중단되었고 다사티닙 20mg 매일 투여로 대체되었다. AS, A10 및 다사티닙을 사용한 치료는 2020년 11월 6일에 중단되었다.

[0872] 치료에 대한 반응: 2018년 11월 28일 기준선 PET/CT에서 좌측 갑상선/기관 주위 부위의 과대사성 덩어리, 문부 및 기관하 부위의 여러 과대사성 림프절 및 여러 폐 결절이 나타났다. 2019년 7월 8일 후속 PET/CT에서 문부 림프절의 대사가 감소하고 작은 우측 중엽 폐 결절 및 기타 폐 결절이 해소되거나 측정할 수 없는 것으로 나타났다. 2019년 9월 5일 PET/CT에서 좌측 기관 주위 결절 및 문부 및 종격동 림프절의 크기 및 대사 활동이 개선된 것으로 나타났다. 2020년 8월 13일 PET/CT에서 기관 주위 결절 및 안정된 폐 결절의 대사 활동이 더욱 감소한 것으로 나타났다. 2019년 4월 17일 혈액 유전체 분석 결과는 음성이었고, 2019년 7월 25일 및 2019년 12월 9일

분석 결과도 음성이었다. 2020년 7월 14일에 *DDR2* L749 L이 발생했는데, 이는 다사티닙을 추가한 결과 2020년 11월 2일에 검출 불가가 되었다. 티로글로불린 혈액 수치는 대부분 치료 기간 동안 정상 이하였고 가끔씩 변동이 있었다. 환자는 PB로 유지 치료를 받고 있었다. 그의 반응은 PR로 결정되었다.

[0873] 결론: 환자는 앞서 수술 및 고주파 절제술의 실패 후 통제하기 어려운 암의 PR을 얻었다. 그는 유지 치료를 계속하였다.

[0874] **실시예 72.**

[0875] 57세 백인 남성이 2019년 11월 버진스키 클리닉에 내원하여 림프절, 폐, 뼈 및 뇌로 전이된 방광의 고등급 침습성 요로상피 암종, IV기 진단을 받았다. 환자는 8년의 병력이 있었다. 2008년 4월에 방광암이라는 추가 진단을 받았고, 이에 여러 차례 절제술을 받았다. 2011년 4월에 국소 림프절 침범이 발견되어 근치 방광 절제술 및 신 방광 삽입 수술을 받았다. 2010년 9월부터 2011년 2월까지 시스플라틴 및 젠시타빈으로 5주기의 화학요법을 받았다. 신장질환이 발생하여 화학요법을 중단하였다. 2014년 11월에 복부로 전이가 생겨서 나브-파클리탁셀을 6주기 동안 시작했고, 그 결과 2015년 3월에 CR이 나왔다. 2017년에 폐로 전이가 생겨서 2017년 3월에 우측 하엽 절제술을 받았다. 조직의 유전체 분석 결과 *BRCA1* 돌연변이, *EGFR* 증폭 및 *PD-L1* 발현 50 이상인 것으로 나타났다. 2017년 5월부터 2018년 5월까지 팜보리주맵을 투여받았고, 그때 다시 진행되었다. 이후 2018년 9월부터 2019년 9월까지 임상 시험에서 트라스투주맵/페르투주맵을 받았다. 2019년 4월 24일 PET/CT에서 안정적인 뼈 전이가 보였다. 2019년 9월 12일 PET/CT에서 뼈 및 우측 문부 림프절에서 진행이 보였다. 그는 2019년 11월에 통증을 줄이기 위해 T6-C7로 방사선 치료를 5회 받았다. 2019년 9월 그는 올라파립을 시작했지만 정신 상태 변화로 인해 5일 후에 중단하였다. CT에서 여러 뇌 전이가 나타났다. 그의 기대 수명은 2개월 미만으로 추정되었다.

[0876] 치료: 치료는 2019년 11월 5일에 AS 최대 19.2g 매일 투여로 시작되었다. 2019년 12월 3일에 뇌에 방사선 요법을 시작하였고 2019년 12월 11일에 완료하였다. 2020년 1월 8일에 지역 종양의학자의 관리 하에 아도-트라스투주맵 3.6 mg/kg IV 3주마다 투여를 시작하였다. 2020년 4월 7일에 지역 종양의학자의 관리 하에 테노수맵 SC 한 달에 한 번 투여를 추가하였다. 2020년 8월 19일에 그는 아도-트라스투주맵에서 트라스투주맵 6 mg/kg IV 3주마다, 카페시타빈 1500mg 경구 매일, 및 투카티닙 600mg 경구 매일 투여로 전환하였다. 그는 2020년 12월 5일에 치료를 중단하였고 2021년 1월 5일에 사망하였다.

[0877] 치료 결과: 2019년 11월 7일 기준선과 비교하여, 2020년 2월 6일 및 2020년 4월 14일 뇌 MRI는 뇌 전이가 33% 감소한 것을 나타냈고, 2020년 7월 16일 MRI는 13% 감소한 것을 나타냈다. 2020년 4월 6일과 비교하여, 2020년 9월 8일 PET/CT는 전이의 크기가 안정적이었고 이는 객관적인 반응을 나타낸다. 2019년 11월 5일 기준선과 비교하여, 2020년 4월 16일 가던트 360에 의한 혈액 유전체 분석은 *BRAF* 증폭의 ND 및 감소된 *TERT* 프로모터 *SMV*, *TP53* T253A 및 *ERBB2* 증폭을 나타냈다(도 10). 추정 2개월 미만에서 호스피스에 지역 종양의학자가 권장한 대로 1년 이상으로 생존율이 현저히 향상되었다.

[0878] 결론: 이것은 수술, 두 가지 다른 화학요법의 조합, 표적요법 및 방사선 요법에 실패한 매우 진행된 공격적인 요로상피 암종의 사례였으며 호스피스에서의 말기 치료가 권장되었다. 환자는 버진스키 클리닉에서 치료를 받는 동안 현저히 개선되었고 전이성 종양 크기의 감소 및 혈액 내 비정상 유전자 농도의 감소를 달성하였다.

[0879] **실시예 73.**

[0880] 73세 백인 여성이 2019년 12월에 병원에 내원하였으며, 림프절 및 폐로 전이된 침습성 고등급 요로상피 암종, IV기 진단을 받았다. 환자는 6개월의 짧은 암 병력이 있었다. 2019년 7월에 혈뇨가 생겼다. 2019년 10월 15일 CT에서 좌측 신장 종양이 발견되었다. 같은 날 요관 스텐트를 삽입하고 요관경 검사 및 좌측 역행성 신우조영술 및 좌측 상부 꽃받침의 덩어리 생검을 통해 위의 진단을 확인하였다. 2019년 10월 25일 CT 요로조영술에서 좌측 신우까지 확장된 좌측 신장의 침윤성 덩어리 및 후복막 선종증 및 좌측 신정맥 혈전증이 발견되었다. 2019년 11월 13일 PET/CT에서 폐 및 림프절 전이가 나타났다. 그녀의 기대 수명은 6개월 미만으로 추정되었다.

[0881] 치료: 치료는 2019년 12월 10일에 AS 최대 19.2g 매일 투여로 시작되었다. 2019년 12월 19일에 그녀는 니볼루맵 3 mg/kg IV 및 이필리무맵 1mg IV 3주마다 투여를 시작하였다. 그녀는 개인적인 이유로 2020년 3월 18일에 치료를 중단하기로 결정하였다.

[0882] 치료에 대한 반응: 2020년 2월 24일 후속 PET/CT에서 폐 전이가 해소되고 신장 종양의 대사 활동이 감소한 것으로 나타났다. 대사 활동 및 작은 림프절의 크기가 증가하였다. 환자의 반응은 PR로 결정되었지만, 후속 PET/CT에서 확인되지 않았다. 2019년 12월 5일 기준선과 비교하여 가던트 360의 혈액 유전체 분석에서 "구동" 돌연변이

이 유전자 *KRAS* G12D의 농도가 55% 감소하고 *GNAS* R201C가 증가한 것으로 나타났다.

[0883] 결론: 이 환자는 방사선학 및 유전체학 기준에 따라 객관적으로 반응한 공격적이고 진행된 요로상피 암종을 앓고 있었다. 그녀는 비의학적 이유로 조기에 치료를 중단하였다.

[0884] **실시예 74.**

[0885] 11세 백인 여성이 2018년 5월에 버진스키 클리닉에 내원하여 연수막 암종증을 동반한 전파성 수모세포종 진단을 받았다. 환자는 3년 미만의 병력이 있었다. 2015년 12월에 두통, 구토, 복시 및 시야 흐림이 발생하였다. MRI에서 척수 전이가 있는 수모세포종을 시사하는 소견이 나타났다. 그녀는 2015년 12월에 종양 절제술 및 뇌실조루술을 받았고 수술 후 수모세포종으로 진단되었다. 2016년 1월부터 2016년 2월까지 30 분할로 54Gy의 두개척추 방사선 요법을 받았다. 그녀는 2016년 4월부터 시스플라틴, 빈크리스틴, 및 로무스틴으로 후속 치료를 받았다. 그녀는 청력손실을 경험했고 시스플라틴은 카르보플라틴으로 대체되었다. 그녀는 2017년 3월까지 각 요법을 4주기 동안 투여받았다. 2018년 3월 및 2018년 4월 18일의 MRI에서 뇌 및 척수에 전파성 질환 및 연수막 암종증이 발견되었다. 환자의 기대 수명은 2개월 미만이었다.

[0886] 치료: 버진스키 클리닉에서의 치료는 2018년 5월 14일에 시작되었고 AS 최대 11.5 g/d, 2~4배 감량한 3가지 경구 표적 약물인 다사티닙, 에베롤리무스, 및 파조파닙, 및 베바시주맵 10 mg/kg IV 2주마다 투여를 포함하였다. 2018년 12월 5일에 보리노스타트 100mg 경구 투여가 치료에 추가되었다. 환자의 어머니는 2019년 2월 28일에 치료를 중단하였다.

[0887] 치료에 대한 반응: 2018년 6월 6일 뇌 및 척추의 후속 MRI에서 척수에서 증강 병변의 크기가 감소한 것으로 나타났다으며, T10-T11 수준에서 가장 큰 병변은 더 이상 보이지 않았다. 2019년 1월 31일까지 8주마다 후속 MRI에서 유의미한 변화가 나타나지 않아, PR을 나타냈다. 환자는 치료를 시작한 후 9개월 이상 생존하였다.

[0888] 결론: 이 사례는 증상이 개선되고 생존율이 증가한 매우 진행된, 재발성, 전파성 수모세포종의 급속한 PR이었다.

[0889] **실시예 75.**

[0890] 11세의 한국 남성이 2019년 7월 버진스키 클리닉에 내원하여 뇌 및 척수를 통해 전파되는 전형적 유형의 수모세포종 진단을 받았다. 환자는 6년의 병력이 있었다. 2013년 8월 1일, 그는 지난 3개월 동안의 두통 및 구토에 대한 평가를 받았고, 수모세포종 및 수두증이 의심되는 뇌종양이 발견되었다. 2013년 8월 2일, 그는 천막하 종양을 절제하여 위의 진단이 확립되었다. 2013년 9월 2일부터 2013년 10월 18일까지 그는 뇌에 5580 cGy 그리고 척수에 3600 cGy의 양성자 3D 요법을 받았다. 2013년 11월 13일 그는 카르보플라틴, 빈크리스틴, 홀로코스트, EPS 및 사이클로포스파미드, EPS, 티오테파의 6주기를 시작했고 2014년 6월 4일에 완료한 후 자가 골수 이식을 받았다. 2014년 9월 25일 그는 사이클로포스파미드 및 알케란으로 두 번째 고용량 화학요법을 시작했고, 2014년 9월 30일에 완료한 후, 자가 골수 이식을 받았다. 2018년 10월 22일 MRI에서 뇌교 및 소뇌에 확산성 침윤성 병변 및 좌측 전두엽으로의 전이가 보였다. 2018년 12월 20일 그는 카르보플라틴, 이포스파미드, MESNA, 에토포사이드, 빈크리스티넨, 및 메토크세이트 x 6으로 화학요법을 시작하였고 2018년 12월 28일까지였다. 2019년 2월 17일 MRI에서 등쪽 척수에 척추 증강 병변이 보였다. 2019년 2월 26일 그는 좌측 전두엽 병변 절제를 받았고 2019년 4월 23일 그는 방사선에 의해 유발된 해면상 혈관종을 절제하는 세 번째 개두술을 받았다. 2019년 7월 그는 척수로 전이가 발생하여 2019년 7월 5일부터 2019년 7월 18일까지 IMRT x 10으로 치료하였다. 그의 기대 수명은 2개월 미만이었다.

[0891] 치료: 버진스키 클리닉에서의 치료는 2019년 7월 30일에 AS 최대 12 g/d, 2~4배 감량한 3가지 경구 표적 약물인 다사티닙, 에베롤리무스 및 파조파닙, 및 베바시주맵 10 mg/kg IV 2주마다 투여를 포함하였다. 치료는 2020년 1월 23일에 중단되었다. 환자의 부모와의 마지막 접촉은 2020년 2월 19일이었다. 그 당시 환자는 다른 의사로 바뀌었다. 그는 치료를 시작한 후 6개월 이상 생존하였다.

[0892] 치료에 대한 반응: 2019년 8월 26일의 후속 MRI에서 MR을 나타내는 뇌간 덩어리 크기가 23.3% 감소한 것으로 나타났다지만, 2019년 10월 26일의 다음 MRI에서 PD가 나타났다. 2019년 6월 30일과 비교하여, 2019년 10월 27일의 척추 MRI에서는 51 증강 덩어리가 해소된 것으로 나타났다.

[0893] 결론: 이것은 2회의 고용량 및 2회의 자가 골수 이식을 포함하여, 3회의 외과적 절제, 2회의 방사선 요법 및 4회의 화학요법 이후의 재발성 전파성 수모세포종의 매우 진행된 사례였다. 그는 척수 병변의 해소 및 뇌간 병변의 일시적 수축을 달성하였다.

[0894] 실시예 76.

[0895] 여기에서, AS 및 A10(ANP) 및 표적, 면역학적, 호르몬적 및/또는 화학요법제는 환자에게 투여된 항암 치료제였다. 일부 경우에, 항암 약물 외에도 완화적 RT 및 수술이 사용되었다. ANP는 4시간마다 외래 주입 펌프 및 쇄골하 카테터를 통해 투여되었다. AS의 용량은 BC 인력에 의해 0.1 g/kg/일에서 4일 후 최대 0.4 g/kg/일로, 유속은 50 ml/hr에서 250 ml/hr로 점진적으로 증가되었다. A10의 용량은 최대 12 g/kg/일로 증가되었다. 대부분의 환자는 최적의 내약성 AS 투여량인 0.2-0.4 g/kg/일 및 A10 5 g/kg/일 및 유속 200-250 ml/hr로 치료를 계속하였다. 환자의 복지에 필요하다고 여겨지고 치료에 방해가 되지 않는 약물은 치료 의사의 재량에 따라 처방되었다.

[0896] 기준선에서, 병력 조사, 신체 검사, 필요한 실험실 검사, 유전체학 및 방사선학 평가를 시행하였다. 방사선학적으로 중요한 병변의 가장 큰 2개의 수직 직경을 측정했는데, 여기에는 뇌 및 척수의 MRI 조영제 증강 병변이 포함되었다. 일반적으로 4-8주 간격으로 실시하는 후속 스캔을 사용하여 반응을 확인하였다.

[0897] 완전 반응(CR)은 뇌척수막 및 척수에서 모든 증강 병변이 사라지고, 안정적이거나 개선된 비증강 병변이 사라지고, CT에서 뇌 외부 병변이 사라지거나, 또는 PET에서 대사적으로 활성인 병변이 사라지는 것을 요구한다. 부분 반응(PR)은 병변의 가장 큰 2개의 수직 직경의 곱의 합계가 50% 이상 감소해야 하며, 진행성 질환(PD)은 25% 이상 증가였다. 안정적 질환(SD)은 PR 및 PD 사이의 상태이고, 경미한 반응(MR)은 25% 이상 감소였다. 일부 병변에는 CR 또는 PR이 있고 다른 병변에는 PD가 있는 경우 혼합 반응으로 결정하였다.

[0898] 임상 시험에서, CR 및 PR은 최소 4주 동안 유지되었고 SD는 7주 동안 유지되었다. 개인 진료에서 일부 환자는 방사선 노출이나 추가 비용 때문에 후속 방사선 평가를 받는 데 동의하지 않았다. 이러한 반응은 CR* 또는 PR*로 표시되었다. 여러 장기에 전이가 있는 일부 환자는 간과 같은 한 장기에서는 CR 또는 PR을 달성했지만 다른 부위에서는 달성하지 못하였다. 예를 들어 CR(HEP) 및 SD(OSS)로 표시되었는데, 이는 간에서는 CR이고 뼈에서는 SD를 의미한다. 분자적 반응은 가던트 360 검사를 반복하여 결정하였다.

[0899] 환자의 병력 및 유전체 데이터를 포함한 임상 평가를 토대로 치료 계획을 수립하였다. 모든 환자는 AS로 치료하여 135개의 비정상 유전자 및 AS의 영향을 받지 않는 유전자에 작용하는 추가 표적 약물을 포함하였다. 임상 유전체 검사에 따른 AS 및 A10의 영향을 받는 유전자는 표 51에 나타나 있다. 일부 경우에, 반응을 가속화하기 위해 처음에 경미한 형태의 화학요법을 사용했고 일부 환자에게는 A10을 추가하였다.

[0900]

표 51 - 환자의 유전체 검사를 기반으로 한 항종양제에 의해 영향을 받는 유전자 이상.

ALK 의 돌연변이, I1461L - 식도선암, N1544K - 난소암	GNAS 의 돌연변이, R201H* - 피부 편평세포암
AKT1 의 돌연변이, E17K - 유방암, R346H - 전립선암	HIST1H1D 의 돌연변이, K185-A186>T - 만성 비정형 골수성 백혈병
APC 의 돌연변이, G29G - 유방암, K445K - 유방암, V2716L - 유방암, E918E - 피부 편평세포암, Q1378* - 결장암, S457* - 결장암, I1304fs - 결장암 E888fs - 결장직장암 R230C - 결장직장암 Q1090Q - 식도선암 S1360P - 식도선암	IDH1 의 돌연변이, R132H - 이형성 과소교종 & 이형성 성상세포종
	JAK2 의 돌연변이, V617 - MDS, 만성 비정형 골수성 백혈병, 골수섬유증, 내성성 빈혈
	AR 의 돌연변이, A356E - 소세포 폐암, M887V - 난소암, S510R - 결장암
ARAF 의 돌연변이, Y495Y - 유방암	KDMGA 의 돌연변이 손실 - 유방암, KIT의 돌연변이 --- KIT Q 775 fs (엑손 16 결실), 자궁경부 선암종
MAP2K1 의 돌연변이, K57E - 유방암	
ARID1A 의 돌연변이, S1798L - 유방암, 침샘암, 두경부, S1167F - 피부 편평세포암, G246V - 난소암, R1889W - 난소암, Q802fs - 결장직장암	KRAS 의 돌연변이, G12V - 담관암종 & 결장, G12D - 요로상피암 & 식도, G12S - 결장암, G13D - 결장직장암, p.AG11GD - 결장암
ARID2 의 돌연변이, N127fs18 - 이형성 성상세포종	CDK6 의 돌연변이 및 증폭 - 유방암
ASXL1 의 돌연변이, R1273f*s - 만성 비정형 골수성 백혈병	NOTCH2 의 돌연변이, S2379F - 만성 비정형 골수성 백혈병
ATRX 의 돌연변이, S850fs*2 - 이형성 성상세포종, N179fs*26 - 이형성 성상세포종	NTRK1 의 돌연변이, 난소암, P387L (가능성 있음) - 폐암, R766Q - 전립선암
BRCA1 의 돌연변이, H662Q - 유방암, R1443* - 피부 편평세포암	MAP3K6 의 돌연변이, P646L - 만성 비정형 골수성 백혈병
BRCA2 의 돌연변이, D237N - 유방암, 12040V - 만성 비정형 골수성 백혈병	MET 의 돌연변이, C385Y - 식도선암, T895M - 유방암, T7591 - 피부 편평세포암, M391 - 유방암
BRAF 증폭 - 요로상피암 & 난소암, E264 - 식도, V600E - 결장직장암	MPL 의 돌연변이, Y591D - 만성 비정형 골수성 백혈병

[0901]

CCND1 의 돌연변이 및 증폭, 증폭 - 유방암, R291W - 난소암, 296* - 유방암	NOTCH1 의 돌연변이, A465V - GIST, V220M - 피부 편평세포암, D1681H - 유방암, S223N - 난소암
CDK4 증폭 - 유방암	GNA11 의 돌연변이, N244S - 결장암
MAP2K4 의 돌연변이, 엑손 2 손실 - 유방암	MAP3K1 의 돌연변이, S398 - 유방암
CCNE1 의 돌연변이, P268P - 유방암, R95Q - 유방암	NF1 의 돌연변이, 스플라이스 부위 480-11_4801del11 - 유방암, 스플라이스 부위 SNV - 폐암, c.6655>T - 신경절교종, p.D2219Y - 신경절교종, A2617A - GIST, F710C - 담관암종, V2378fs*8 - 확산성 성상세포종, I1719T - 식도, K583R - 난소암
PDGFRA 의 돌연변이, V299G - 유방암, E86A - 피부 편평세포암	MYC 의 돌연변이 및 증폭, 증폭 - 유방암 & 난소암, S244S - 유방암
CDKN2A 의 돌연변이, D74N - 유방암	CDKN1B 의 돌연변이, K59fs* - T-세포 림프종
FGFR2 의 돌연변이, KCNH7 융합 - 담관암종	GNAQ 의 돌연변이, 침샘암, 두경부
FGFR3 의 돌연변이, H290Y - 결장암	H3F3A 의 돌연변이, K28N - DIPG, K27 - DIPG
CTNNB1 의 돌연변이, S45-하위클론 - 유방암, T41A - 자궁내막 전암종	PIK3CA 의 돌연변이 및 증폭, Q546H - 유방암, Q546K - 결장암, Q546R - 털모양 성상세포종, Q597H - 난소암, 증폭 - 유방 & 난소암, E542K - 유방, 결장직장 & 전립선암, E545K - 유방암, E726K - 유방암, E39K - 유방암, E453K - 유방암 & 이형성 과소교종, R4-P18del - 유방암, H1047L - 유방암 & 결장, H104R - 유방암, K567E - 털모양 성상세포종, I15431 - 결장직장암, p.E545K - 결장암, G1049R - 결장암
PIK3R1 의 돌연변이, S399Y408del 스플라이스 부위 917-1G>A - 이형성 과소교종	
PTCH1 의 돌연변이, p.M17 시작 손실 -LOF - 유방암	
DDR2 의 돌연변이, L749L - 갑상선암	
EGFR 의 돌연변이 및 증폭, 증폭 - 유방암 & 전립선암, P753L (가능성 있음) - 폐암, V524I - 유방암, V742I - 위암, D321D - 결장직장암	
SMAD4 의 돌연변이, A406T - 폐암, A451P - 결장암, L495R - 결장암, Q450H - 결장암, D537V - 결장직장암, P511L - 난소암	PTEN 의 돌연변이, C136Y - DIPG, 엑손 4-7 손실 - 유방암, D252Y - 유방암, R130* - 유방암, Y27C - 유방암, N323fs*23 - 확산성

[0902]

	성상세포종, R55fs - 결장직장암, H196_1203DEL - 난소암
EWSR1 의 돌연변이, FLI1 융합 - 유잉 육종, 폐암, PNET & 신경내분비	RAF1 의 돌연변이, P63P - 유방암, 증폭 - 난소암
FBXW7 의 돌연변이, Y545C - 폐암, R658* - 결장암	RB1 의 돌연변이, Q217* - 유방암, Y173fs* - T-세포 림프종, H673fs - 전립선암
FGFR 의 돌연변이 및 증폭, 증폭 - 유방암, T320T - 유방암, S726F - 유방암, H791H - 유방암, P47P - 유방암, S430fs - 유방암, R179H - 자궁내막 선암종	GATA 3 의 돌연변이, P433fs43 - 유방암, P409fs - 유방암, PS405fs - 유방암, D336fs - 유방암, S430fs - 유방암, c.1213_1214del - 유방암, 중복화 - 두경부
FGFR1 의 돌연변이 및 증폭, 증폭 - 유방암 & 담관암종, S726F - 유방암	ERBB2 증폭 - 요로상피암, C584G - 식도, V797del (엑손 20 결실) - 전립선암
SRSF2 의 돌연변이, P95H - 만성 비정형 골수성 백혈병	SPEN 의 돌연변이, A2510V - 만성 비정형 골수성 백혈병
RUNX1 의 돌연변이, R107C - 만성 비정형 골수성 백혈병	STAT5B 의 돌연변이, R110H - 만성 비정형 골수성 백혈병
TET2 의 돌연변이, C1875G - 만성 비정형 골수성 백혈병	Tert 프로모터, SNV - 폐암 및 요로상피암, 124 C>T - 확산성 성상세포종, 146C>T - 이형성 과소교종
TP53 의 돌연변이, V73fs - 유방암, R175G - 유방암, R196 - 유방암, R249T - 다형성 육종, C176F - 유방암, G187D - 유방암, R282W - 유방암 & 결장직장암, E287* - 유방암, E285K - 유방암, S241del - 유방암, c.97-28_99del - 다형성 육종, Y126D - 폐암, R273H - 폐암 & 이형성 성상세포종 & 결장직장암, C176W - 소세포 폐암, K320* - T-세포 림프종, T253A - 요로상피암, 스플라이스 부위 37G-1G>A - 이형성 과소교종, Q104 - 식도, P151H - 식도, H179Y - 피부 편평세포암, R273C - 이형성 성상세포종, R248W - 난소암, R176H - 난소암, R209fs - 난소암, N235-Y236del - 난소암, R248Q - 결장암, R306* - 결장암, C176Y - 결장직장암, S241F - 결장직장암, L252-1254del - 식도선암, L145P - 자궁내막 선암종, R158H - 자궁내막 선암종, R213* - 자궁내막 선암종, Y220C - 자궁내막 선암종, R110P - 유방암, V274G - 난소암, c.376-4_384del - 전립선암	

[0903]

[0904]

치료의 목표는 CR을 달성하고 환자의 혈액에서 비정상 유전자를 완전히 없애는 것이었다. 이 시점에서, 환자는 최대 8개월 동안 유지 치료를 계속하고 바람직하게는 8주마다의, 방사선 평가, 및 3개월마다 혈액 유전체 검사를 통해 CR을 모니터링하도록 조언을 받았다.

[0905]

평가불가능 환자. 이 예시적 방법(즉, 실시예 76)의 목적을 위해, 다음 환자는 평가 불가로서 정의되었다: 병리학적 진단이 없는 환자(DIPG 제외), 기준선 및 후속 방사선 또는 실험실 데이터(혈액 악성 종양의 경우)가 없는 환자, 치료를 시작한 지 60일 미만인 환자(GBM 제외). 항종양제로만 치료를 받은 환자는 이 보고서에서 제외되었다. 이러한 사례는 별도의 보고서에서 평가된다.

[0906]

평가가능한 환자의 결과

[0907]

방사선학적 반응 및 생존. 총 205명의 평가가능한 환자는 AS, A10, 및 기타 치료법을 조합하여 치료되었다. 환자의 주요 진단의 전체 목록은 표 52에 나타나 있고 보조 진단 목록은 표 53에 나타나 있다. 개별 환자 반응은 표 54에 나타나 있고 반응의 표는 표 55-62에 나타나 있다. 표 52-62에서 사용된 약어에 대한 설명은 표 63에 제공된다. 환자는 39가지 상이한 유형의 말기 악성 종양으로 진단되었다. 10명의 환자 그룹은 두 가지 이상의 악성 종양으로 진단되었다. 이로써 10개의 추가 진단 그룹이 추가되어 암 진단 수가 49개 증가하였다. 여기에는 유잉 육종, 연수막 암종(환자 3명), 만성 비정형 골수성 백혈병, 골수섬유증, 신경내분비 암종, 다형성 육종, PNET, 내성성 빈혈, 침샘암 및 활막 육종이 포함되었다(표 53).

[0908] 표 52 - RTT 환자의 주요 진단.

주요 진단	평가가능한 환자 (N = 201)
1	아데노이드 낭포성 암종
2	총수 선암종
3	자궁경부 선암종
4	담관- 담관암종
5	뇌종양 - 이형성 성상세포종
6	뇌종양 - 확산성 성상세포종
7	뇌종양 - 이형성 상피세포종
8	뇌종양 - 이형성 과소교종
9	뇌종양 - 뇌간 이형성 성상세포종
10	뇌종양 - 뇌간 글리오마
11	뇌종양 - DIPG H3K27 돌연변이
12	뇌종양 - DIPG 병리 없음
13	뇌종양 - 신경절교종
14	뇌종양 - 다형성 신경교종
15	뇌종양 - 수모세포종
16	뇌종양 - 털모양 성상세포종
17	유방 암종
18	원발성 불명 암종
19	결장직장 암종
20	자궁내막 암종
21	식도 암종
22	GIST
23	두경부 암종
24	신장 암종
25	폐 암종 - 비소세포
26	폐 암종 - 소세포 암종
27	다발성 골수종
28	골수이형성 증후군

[0909]

주요 진단	평가가능한 환자 (N = 201)
29	비호지킨 림프종
30	골육종
31	난소 암종
32	췌장 암종
33	전립선 암종
34	육종
35	피부 암종
36	위 암종
37	갑상선 암종
38	요로상피 고등급 암종
39	자궁, 자궁경부, 외음부, 자궁내막 암종

[0910]

[0911] 표 53 - RTT 환자의 보조 진단

보조 진단	환자 번호
유잉 육종	025240
연수막 암종증	025365
연수막 암종증	025811
연수막 암종증	026040
만성 비정형 골수성 백혈병	025300
골수섬유증	025300
신경내분비 암종	025240
다형성 육종	025630
원시 신경외배엽 종양 - PNET	025240
내성성 빈혈	025300
침샘암	025228
활막 육종	025630

[0912]

[0913] 표 54 - 개별 환자의 반응.

유방 암종				
1. 025365	1BE		CR*	D x
2. 025420	2BE		CR	
3. 025879	3BE		CR*	D e
4. 025926	4BE		CR	
5. 025931	5BE	BRA	PR	
6. 026169	6BE	HEP	PR	
7. 026196	7BE	HEP	CR*	D x
8. 026322	8BE	CR		
9. 026328	9BE	PR		
10. 026330	10BE		CR	
11. 025266	11BE	PUL	CR*	D x
12. 026357	12BE		CR*	
13. 026130	13BE	LYM	CR	D e
14. 026170	14BE		CR*	
15. 026284	15BE	BRA	PR	
16. 026182	16BE	BRA	PR*	D d
17. 026205	17BE		PR	
18. 026341	18BE	HEP	MR	
19. 026045	19BE		CR*	
20. 026387	20BE		PR	
21. 026412	21BE		CR	
22. 026424	22BE		SD	
23. 026435	23BE		SD	
24. 026442	24BE		PR	
25. 026448	25BE		IM	
26. 026511	26BE		CR	
27. 026555	27BE		PD	
28. 026566	28BE	LYM	CR	
29. 026606	29BE	OSS	PD	
결장직장 암종				
1. 025872	1CL	CR		

[0914]

2.	025910	2CL	MR	Dx	
3.	026032	3CL	CR	Dd	
4.	026113	4CL	CR	Dx	
5.	026260	5CL	SD		
6.	026254	6CL	SD		
7.	026055	7CL	MR		
8.	026264	8CL	MR		
9.	026446	9CL	PD		
10.	026411	10CL	CR		
11.	026422	11CL	MR		
12.	026487	12CL	PR		
13.	026486	13CL	IM		
14.	026528	14CL	CR		
15.	026531	15CL	IM		
16.	026549	16CL	PD		
17.	025264	17CL	PD		
다형성 신경교종					
1.	025231	1GB	CR		
2.	025298	2GB	PD		
3.	025344	3GB	PD		
4.	025383	4GB	CR		
5.	025402	5GB	CR		
6.	025425	6GB	CR		
7.	025547	7GB	PD		
8.	025557	8GB	PR		
9.	025612	9GB	CR		
10.	025622	10GB	PD		
11.	025642	11GB	CR		
12.	025648	12GB	PR		
13.	025690	13GB	PD		
14.	025755	14GB	PD		
15.	025766	15GB	PD		
16.	025817	16GB	SD		

[0915]

17.	026061	17GB	PR		
18.	012303	18GB	PD		
19.	026119	19GB	CR		
20.	026116	20GB	PD		
21.	026133	21GB	CR		
22.	026140	22GB	SD		
23.	026131	23GB	PR		
24.	026206	24GB	SD		
25.	026228	25GB	PR		
26.	026197	26GB	PD		
27.	026236	27GB	PD		
28.	026251	28GB	SD		
29.	026276	29GB	CR		
30.	026274	30GB	IM		
31.	026291	31GB	IM		
32.	026310	32GB	CR		
33.	026326	33GB	PD		
34.	026337	34GB	CR		
35.	026346	35GB	PD		
36.	026356	36GB	CR		
37.	026362	37GB	SD		
38.	025461	38GB	PR		
39.	025450	39GB	PD		
40.	026431	40GB	PD		
41.	026432	41GB	PD		
42.	026434	42GB	CR		
43.	026436	43GB	CR		
44.	026469	44GB	PR		
45.	026458	45GB	MR		
46.	026547	46GB	OR		
47.	026496	47GB	CR		
48.	026512	48GB	OR		
49.	026525	49GB	IM		

[0916]

50.	026539	50GB	CR		
51.	026570	51GB	CR		
52.	026595	52GB	IM		
53.	026611	53GB	PR		
두경부 암종					
1.	025228	1HK	PR		
2.	025908	2HK	PD		
3.	025981	3HK	MR		
4.	025471	4HK	SD		
신장 암종					
1.	025883	1KI	PR		
2.	026283	2KI	CR		
폐 암종 - 비소세포					
1.	025240	1LU	MR	Dx	
2.	025840	2LU	MR	Dx	
3.	026126	3LU	PR*		
4.	026143	4LU	CR		
5.	026183	5LU	PR		
6.	026246	6LU	MR		
7.	026354	7LU	PR		
8.	026372	8LU	SD		
난소 암종					
1.	025889	10A	MR		
2.	025905	20A	PR*		
3.	026177	30A	MR		
4.	026347	40A	PR		
5.	026398	50A	CR		
6.	026468	60A	CR		
7.	026544	70A	IM		
췌장 암종					
1.	025544	1PT	PR		
2.	025734	2PT	PR	Dx	
3.	026179	3PT	MR		

[0917]

전립선 암종				
1.	025671	1PS	CR	De
2.	025805	2PS	PR	Dx
3.	026101	3PS	PR	
4.	026200	4PS	PD	
5.	026384	5PS	CR	
6.	026445	6PS	CR	
7.	026553	7PS	IM	
II. 흔하지 않은 암 (신생물 질환)				
아데노이드 낭포성 암종				
1.	025869	1AC	SD	
2.	026576	2AC	IM	
자궁경부 선암종				
1.	025869	1UA	PR	
이형성 성상세포종				
1.	025534	1AA	CR	
2.	025851	2AA	PR	Dx
3.	025674	3AA	PD	Dx
4.	026542	4AA	CR	
5.	026475	5AA	CR	
이형성 과소교종				
1.	025537	1AO	MR	Dx
2.	025411	2AO	PD	
3.	025825	3AO	SD	
확산성 성상세포종				
1.	026024	1AD	CR	
2.	026499	2AD	CR	
3.	026591	3AD	SD	
담관암종				
1.	026040	1CC	MR	De
2.	026403	2CC	IM	
3.	026540	3CC	SD	
만성 비경형 골수성 백혈병				

[0918]

1.	025300	1MD	MR	Dx	
DIPG (확산성 중양선 고등급 글리오마, H3F3A K27M 돌연변이)					
1.	026367	1DI	MR		
2.	026450	2DI	PR		
3.	026466	3DI	SD		
4.	026474	4DI	IM		
5.	026519	5DI	SD		
6.	026546	6DI	PR		
7.	026557	7DI	MR		
식도 암종					
1.	025524	1EC	MR	Dd	
2.	026381	2EC	SD		
3.	026565	3EC	CR		
유임 육종					
1.	025240	1LU	PR	Dx	
신경절교종					
1.	025811	1GG	PR		
위장관 기질 종양 (GIST)					
1.	025881	1GI	MR	Dd	
연수막 암종증					
1.	025365	1BE	CR	Dx	
2.	025811	1GG	MR		
3.	026040	1CC	MR	De	
골수이형성 증후군 (MDS)					
1.	025300	1MD	MR	Dx	
2.	025914	2MD	MR		
골수섬유증					
1.	025300	1MD	MR	Dx	
신경내분비 암종					
1.	025240	1LU	PR	Dx	
골육종					
1.	025240	1OS	PD		

[0919]

털모양 성상세포종				
1.	026099	1PI	CR*	
2.	026583	2PI	SD	
다형성 육종				
1.	025630	1SR	MR	De
원시 신경외배엽 종양 (PNET)				
1.	025240	1LU	PR	Dx
내성성 빈혈				
1.	025300	1MD	MR	Dx
침샘 암종				
1.	025228	1HK	PR	
피부 암종				
1.	025989	1SK	PR	De
위 암종				
1.	025901	1SM	CR	De
2.	026421	2SM	PD	
활막 육종				
1.	025630	1SR	MR	
T-세포 림프종				
1.	026190	1LT	PR	
갑상선 암종				
1.	026164	1TR	PR	
요로상피암				
1.	026270	1UR	MR	Dd
2.	026288	2UR	MR	
수모세포종				
1.	026017	1MB	PR	
2.	026212	2MB	MR	
이형성 상피세포종				
1.	026444	1AE	PR	
2.	026522	2AE	IM	
뇌간 이형성 성상세포종				
1.	026463	1BA	CR	

[0920]

자궁내막 선암종				
1.	026378	1EN	MR	
다발성 골수종				
1.	026414	1MM	MR	
자궁경부의 침습성 편평세포암				
1.	026554	1UT	CR	
충수 선암종				
1.	026480	1AP	CR	
소세포 폐암				
1.	026580	1SL	CR	
뇌간 글리오마				
1.	026201	1BSN	PR	
2.	025363	2BSN	SD	
3.	025765	3BSN	MR	
DIPG 병리 없음				
1.	025417	1DIN	PR	
2.	025456	2DIN	SD	
3.	025565	3DIN	SD	
4.	025682	4DIN	SD	
5.	025528	5DIN	SD	
6.	026282	6DIN	SD	
7.	025207	7DIN	SD	
8.	026425	8DIN	SD	
원발성 불명 선암종				
1.	025996	1UPP	PD	

[0921]

[0922]

표 55 - 일반적인 암 진단 목록.

진단	반응률 %			
	CR+ PR	MR	SD	PD
유방	83	7	7	3
결장직장	47	29	6	18
신경교종	47	13	8	32
두경부	25	25	25	25
신장	100	0	0	0
폐	63	25	13	0
난소	57	43	0	0
췌장	67	33	0	0
전립선	71	0	14	14

[0923]

[0924]

전체 사례의 73.7%에서 종양이 사라지거나 줄어들었고 18.9%에서는 진행되었다.

[0925] 표 56 - 혼하지 않은 암 진단 목록.

진단	환자 수					
	전체	CR	PR	IM	SD	PD
아데노이드 낭포성 암종	2			1	1	
충수 선암종	1			1		
담관 - 담관암종	3		1	1	1	
뇌종양 - 이형성 성상세포종	5	3	1			1
뇌종양 - 확산성 성상세포종	3	2			1	
뇌종양 - 이형성 상피세포종	2		1	1		
뇌종양 - 이형성 과소교종	3			1	1	1
뇌종양 - 뇌간 이형성 성상세포종	1	1				
뇌종양 - 뇌간 글리오마	3		1	1	1	
뇌종양 - DIPG H3K27 돌연변이	7	1	3	1	2	
뇌종양 - DIPG 병리 없음	8		1		7	
뇌종양 - 신경절교종	1		1			
뇌종양 - 수모세포종	2		1	1		
뇌종양 - 털모양 성상세포종	2	1			1	
원발성 불명 암종	1					1
자궁내막 선암종	1			1		
식도 암종	3	1		1	1	
위암, 선암종 - SM	2	1				1
위장관 기질 종양 - GIST	1			1		
소세포 폐암	1	1				
다발성 골수종	1			1		
골수이형성 증후군 - MDS	2		1		1	
T-세포 림프종 - 비호지킨 림프종	1		1			
골육종	1					1
육종	1		1			
피부 암종	1		1			
갑상선 암종	1		1			
요로상피 고등급 암종	2		1	1		
자궁경부 선암종	1		1			
자궁경부의 침습성 편평세포암	1	1				

[0926]

[0927] 전체 사례 중 65.6%는 종양이 사라지거나 줄어들었고, 7.8%는 진행되었다.

[0928] 표 57 - 유방 암종 하위그룹 목록.

하위군	반응률 %			
	CR+ PR	MR	SD	PD
유방 암종 - BE -, +	100	0	0	0
유방 암종 - BE -, +	100	0	0	0
유방 암종 - BE +, -, -	67	0	33	0
유방 암종 - BE +, -, +	100	0	0	0
유방 암종 - BE +, +, -	77	15	0	8
유방 암종 - BE Tri (-)	67	0	33	0
유방 암종 - BE Tri (+)	100	0	0	0

[0929]

[0930] 표 58 - 신경교종 하위그룹 목록.

하위군	반응률 %			
	CR+ PR	MR	SD	PD
뇌종양 - RGB	56	11	15	19
뇌종양 - RGB Short	40	0	0	60
뇌종양 - GB No SOC	38	21	0	42
뇌종양 - GB No SOC Short	100	0	0	0
뇌종양 - RGB 척수	0	0	50	50

[0931]

[0932] SOC - 표준 치료, RGB - 60일 이상, 재발성 다형성 신경교종, 및 RGB - 60일 미만, 재발성 다형성 신경교종.

[0933] 표 59 - 전이성 뇌암 하위그룹 목록.

원발성 종양	환자 수				
	전체	CR+ PR	MR	SD	PD
유방 암종	11	9		1	1
신장 암종	2	2			
폐 암종	2	1	1		
담관	1		1		
전립선 암종	1			1	
요로상피, 고등급	1		1		
전체	반응률 %				
	18	66.7	16.7	11.1	5.6

[0934]

[0935] 전체 사례 중 83.3%에서는 종양이 사라지거나 감소했고, 5.6%에서는 진행되었다.

[0936] 표 60 - 전이성 간암 하위그룹 목록.

원발성 종양	환자 수				
	전체	CR+ PR	MR	SD	PD
아테노이드 낭포성암	2			1	1
유방암	9	4	1	2	2
결장직장암	12	7	1	2	2
자궁내막암	1		1		
두경부암	1	1			
폐암	2	1	1		
소세포 암종 - 폐	1	1			
난소암	5	4	1		
췌장암	1	1			
담관암	3		2	1	
식도암	1	1			
전체	반응률 %				
	38	53	18	16	13

[0937]

[0938] 전체 사례 중 71%는 종양이 사라지거나 줄어들었고, 13%는 진행되었다.

[0939] 표 61 - 전이성 폐암 하위그룹 목록.

원발성 종양	환자 수				
	전체	CR+PR	MR	SD	PD
유방암	22	7	5	7	3
결장직장암	3			2	1
폐암	5	2	1	1	1
전립선암	4	2		1	1
아데노이드 낭포성 암종	1				1
식도	1	1			
소세포 암종 - 폐	1	1			
다발성 골수종	1			1	
골육종	1		1		
육종	1		1		
요로상피암	1			1	
전체	반응률 %				
	41	32	20	32	17

[0940]

[0941] 전체 사례 중 51%는 종양이 사라지거나 줄어들었고, 17%는 진행되었다.

[0942] 표 62 - 전이성 폐암 하위그룹 목록.

원발성 종양	환자 수				
	전체	CR+PR	MR	SD	PD
유방암	10	3	1	4	2
결장직장암	7	2	1	2	2
자궁내막암	1		1		
두경부암	3	1		1	1
폐암 w/폐에 전이	1	1			
난소암	2	2			
전립선암	2	2			
아데노이드 낭포성 암종	1		1		
골육종	1	1			
자궁경부 선암종	1	1			
자궁, 자궁경부, 외음부, 자궁내막	1	1			
육종	1		1		
갑상선암	1	1			
요로상피암	2	1		1	
전체	반응률 %				
	35	46	14	23	14

[0943]

[0944] 전체 사례 중 60%는 종양이 사라지거나 줄어들었고, 14%는 진행되었다.

[0945] 표 63 - 표 52-62에 대한 약어

am	증폭	IM	개선
AS	항종양제 AS2-	LMN	연수막 전이
BC	버진스키 클리닉	LYM	림프절 전이
BRA	뇌 전이	MR	경미한 반응
CH	화학요법	ND	미검출
CR	완전 반응	OR	객관적 반응
CR*	후속 스캔에서 완전 반응이 확인되지 않음	OS	치료 시작 이후의 총 생존율
DAMA	의학적 권고에 반하여 중단	OSS	뼈 전이
Dd	환자가 치료 중 악성종양으로 사망함	PE	신체 검사
De	환자가 치료 중 악성종양이 아닌 다른 원인으로 사망함	PR	부분 반응
Dx	환자가 치료 중 사망함, 원인은 기록되지 않음	PR+	프로게스테론 양성
DEPB	다사티닙, 에베롤리무스, 파조파닙, 베바시주맙	PUL	폐 전이
DESB	다사티닙, 에베롤리무스, 소라페닙, 베바시주맙	RT	방사선 요법
ER+	에스트로겐 양성	RTT	시도할 권리
GBM	신경교종, 다형성 신경교종	SKI	피부 전이
H	호르몬 치료	SU	수술, 앞의 숫자는 수술 횟수
HER-2 ⁻	HER-2 음성	TNBC	삼중 음성 유방암
HER-2 ⁺	HER-2 양성	TT	표적 요법, 팔호 안은 TT의 표적
*	두번째 스캔에 의해 반응이 확인되지 않음		

[0946]

[0947]

가장 많은 수의 환자가 GBM 진단을 받았고 그 다음으로 유방암, 결장직장암, 폐암, 두경부암, 난소암 및 전립선 암이었다. 대부분의 경우, 추가 약물은 계층 분석의 데이터 또는 의학 문헌에서 수득된 데이터를 기반으로 선택되었다. 이 그룹의 137명의 환자 중 소아 사례가 6건, 성인이 131건, 남성이 61건, 및 여성이 76건이었다. 중위 연령은 55세였다. CR, PR 및 MR을 포함한 일반적인 암의 객관적 반응률은 매우 높았고 73.8%에 달하였다. 안정적 질환은 7.4%에서 결정되었고 진행성 질환은 18.9%에서 결정되었다.

[0948]

흔하지 않은 암을 앓고 있는 61명의 환자 그룹은 별도로 평가되었다. 세부사항은 표 56에 나타나 있다. 이 그룹의 64명의 환자 중 소아 사례는 22건, 성인은 42건, 남성은 40건 및 여성은 24건이었다. CR, PR 및 IM은 65.6%에서 기록되었고 PD는 8.19%에서 기록되었다. 총 객관적 반응률은 65.7%였다.

[0949]

일반적인 암 환자의 생존율 분석(도 11)은 1년에서 65.2%, 2년에서 36.5% 및 4년에서 10.9%인 반면, 해당 간격에서 추정 생존율은 0%이다. 흔하지 않은 암 환자의 생존율(도 12)은 1년에서 51.2%, 2년에서 31.2% 및 4년에서 23.4%인 반면, 해당 간격에서 추정 생존율은 0%이다.

[0950]

분자적 반응

[0951]

방사선학적 반응 외에, 치료의 두 번째 목표는 더 이상 검출할 수 없는 비정상 유전자 또는 가던트 360, 파운데이션 원 또는 템퍼스와 같은 혈액 검사에서 이러한 유전자의 DNA 농도가 현저히 감소하여 나타나는 분자적 반응을 달성하는 것이었다. 실험실 결과를 기반으로 ANP에 의해 영향을 받는 유전자 목록이 표 64에 제공된다.

[0952] 표 64 - 실험실 데이터를 기반으로 한 항종양제의 영향을 받는 유전자.

ACO2	CDC2	DUSP1	MCM2	PPM1A
AKT	CDC42	DUSP6	MCM3	PTCH1
AKT1	CDC6	E2F1	MCM4	PTEN
ALK	CDC7	EGFR	MCM5	PTPN11
APC	CDC20	ERBB2	MCM6	PTPRR
AR	CDC25A	ERK	MCM7	PTTG1
ASK	CDC25B	FGFR	MDH1	PTTG2
ASPM	CDC25C	FGFR2	MDM2	PTTG3
ATF3	CDCA8	FH	MDM4	RAS
BAD	CDK2	GADD45A	MEF26	RB1
BAX	CDK3	GATA3	MET	RBL1
BCL2	CDK4	HDAC1	NF1	SDHC
BDNF	CDK6	HDAC5	NFKB	SKP2
BLM	CDKN1A	HIF1A	NGF	SMAD4
BRAF	CDKN1B	IDH2	NOTCH1	SMC1A
BRCA1	CDKN2A	IDH3A	OGDH	SMC1L1
BUB1	CDKN2B	IDH3B	ORC1	STAT5
CASP5	CDKN2C	IL1	ORC1L	SUCLG1
CCL2	CFS1	IL1A	ORC6L	SUCLG2
CCNA2	CHK-1	IL1B	ORCL	TBC1D8
CCNB1	CLDND1	IL6	PCNA	TERT
CCNB2	CSF1	IL8	PDGFRA	TFDP1

[0953]

CCND1	CSF3	IL15	PDHA1	TP53
CCND2	CTNNB1	JUN	PIK3CA	TRIB3
CCND3	CXCL2	KRAS	PIK3RI	TSC1
CCNE1	DLD	MAD2L1	PKMYT1	UNC5B
CCNE2	DLST	MAPK	PLK1	WEE1

[0954]

[0955] 표 51은 임상 결과를 기반으로 한 다양한 진단 그룹에서 ANP에 의해 영향을 받은 돌연변이 및 증폭을 포함한 203개의 특정 게놈 이상을 알파벳순으로 나열한 것이다. 일반적으로 유전자의 단일 돌연변이에 영향을 미치는 처방 대상 약물과 달리, ANP는 수많은 돌연변이 및 증폭을 포괄하는 광범위한 활동을 하는 것으로 보인다. 이는 암 진단과 관계없이 목록에 있는 비정상 유전자가 적어도 하나 있는 암 환자의 치료에 ANP를 적용하는 것을 시사한다. 이러한 "범종양" 잠재력은 다른 약물에 대해서도 주장되었다. 예를 들어, NRG1 융합에 영향을 미치는 새로운 단일클론 항체인 세리반투맙은 비소세포 폐암, 유방암, 췌장암, 난소암, 결장직장암, 담관암 및 비뇨생식기암을 포함하여 이러한 이상을 품고 있는 상이한 유형의 암에 대한 범종양 치료법으로 제안되었다.

[0956] 독성. ANP와 관련이 있을 수 있는 유해효과가 전혀 없는 환자가 98명 있었다. 나머지 환자는 여러 가지 유해효과가 있었지만 3등급은 적은 비율에 불과하였다. ANP와 관련이 있을 수 있는 1등급 및 2등급 유해효과(경미한 독성)도 적은 비율의 환자에게 발생하였다. ANP와 관련이 있을 수 있는 3등급 독성 유해효과는 7명의 환자에게 기록되었지만, 피로 및 저칼륨혈증의 두 가지 범주에만 해당되었다. 모두 일시적이고 회복가능하였다. 상승 효과로 인해 투여량이 감소했기 때문에 추가 약물과 관련이 있을 수 있는 유해효과는 개시된 데이터에 비해 덜 흔하였다.

[0957] 요약. 이 실시예에서는 47가지 다른 악성 종양으로 진단받은 말기 암 환자 200명의 치료 결과를 제공한다. 보고서는 평가가능한 사례로 제한되었다. 일부 환자는 입원 시 사망에 가까웠으며 치료가 효과를 발휘하기 전 처음 60일 이내에 암 또는 추가 의학적 합병증으로 사망하였다. 다른 환자 그룹은 개인적 또는 재정적 이유로 치료를 중단했거나 결과에 대한 방사선 평가를 받고 싶어하지 않았다. 이러한 사례는 이 보고서에 포함되지 않았다. 신경교종 그룹에서 치료를 받은 지 30일 미만인 환자도 이러한 환자의 빠른 반응을 기준으로 평가하였다. 치료 계획은 게놈 분석 또는 게놈 공개 데이터를 기반으로 수립되었다. 원칙은 "암" 유전자를 치료하여 환자의 신체에서 제거하는 것이었다. 이 예시적 방법에 대해 보고된 결과는 예상보다 좋았으며 객관적인 반응을 달성한 환자

의 평균 수는 약 70%였다.

[0958] 실시예 77.

[0959] 또 다른 예시적 방법으로, 임상 시험을 실시하여 본 명세서에 설명된 AS 및 A10(ANP) 치료 요법이 임상적 이점을 합리적으로 예측할 가능성이 높은 대체 종료점("마일스톤")에 영향을 미쳤는지 확인하였다. 대부분의 시험에서, 마일스톤은 X선, 컴퓨터 보조 단층촬영 또는 자기공명영상을 통한 종양 수축의 방사선적 증거였다. 적절한 경우, 전립선 특이 항원, 혈액 수치, 또는 골수 생검과 같은 종양 마커를 사용하여 종양의 성장을 평가하였다.

[0960] 종양 크기가 마일스톤으로서 사용된 경우, 각 임상 시험 프로토콜은 "완전 반응"을 최소 4주 동안 종양이 재발하지 않고 모든 종양이 완전히 사라진 것으로 설명하였다. "부분 반응"은 전체 종양 크기가 적어도 50% 감소한 것으로 설명했으며, 이러한 감소는 최소 4주 동안 지속된다. "객관적 반응"은 프로토콜 BT-06, BT-07, BT-08, BT-09, BT-10, BT-11, BT-12, BT-13, BT-15, BT-21, BT-22, 및 BT-23에 대한 완전 또는 부분적 반응으로서 설명되었다. "안정적 질환"은 종양 덩어리 크기가 50% 미만으로 감소했지만 크기가 25% 이하로 증가한 것으로 설명되었으며 최소 12주 동안 지속되었고 CAN-1 프로토콜에서 50% 증가하였다.

[0961] 임상 시험 프로토콜에는 2단계 설계가 포함되었으며, 첫 번째 단계는 20명의 환자가 시험에 참여할 때까지 진행되었다. 지정된 기간 후, 시험은 40명의 환자가 모일 때까지 계속되었다. 40명의 환자를 기반으로 한 프로토콜에 따라 다음과 같은 결론을 내렸다: 3개 이하의 반응이 있으면, 원하는 활동보다 적은 것이다. 4개 이상의 반응이 있으면, 사용된 항종양제 요법이 유의한 활동을 나타냈다는 결론을 내릴 만한 충분한 증거가 있다.

[0962] 프로토콜이 마일스톤에 도달:

[0963] 프로토콜 BT-06은 고등급 글리오마가 있는 어린이에서 항종양제 A10 및 AS2-1에 대한 연구를 포함한다(연구 및 특별 예외 환자). 객관적 반응: 4명의 환자(완전 반응 환자 2명 및 부분 반응 환자 2명); 안정적 질환: 3명의 환자. 프로토콜 BT-07은 방사선 요법 또는 화학요법으로 치료받지 않은 다형성 신경교종 환자에서 항종양제 A10 및 AS2-1에 대한 연구를 포함한다(연구 및 특별 예외 환자). 객관적 반응: 5명의 환자(완전 반응 환자 2명 및 부분 반응 환자 3명); 안정적 질환: 5명의 환자. 프로토콜 BT-08은 이형성 성상세포종 환자에서 항종양제 A10 및 AS2-1에 대한 연구를 포함한다. 객관적 반응: 4명의 환자(완전 반응 환자 3명 및 부분 반응 환자 1명); 안정적 질환: 5명의 환자. 프로토콜 BT-09는 뇌종양 환자에서 항종양제 A10 및 AS2-1에 대한 연구를 포함한다. 객관적 반응: 9명의 환자(완전 반응 환자 4명 및 부분 반응 환자 5명); 안정적 질환: 12명의 환자. 프로토콜 BT-10은 뇌종양이 있는 어린이에서 항종양제 A10 및 AS2-1에 대한 연구를 포함한다. 객관적 반응: 7명의 환자(완전 반응 환자 2명 및 부분 반응 환자 5명); 안정적 질환: 5명의 환자. 프로토콜 BT-11은 뇌간 글리오마 환자에서 항종양제 A10 및 AS2-1에 대한 연구를 포함한다. 객관적 반응: 9명의 환자(완전 반응 환자 5명 및 부분 반응 환자 4명); 안정적 질환: 8명의 환자.

[0964] 프로토콜 BT-12는 원시 신경외배엽성 종양(PNET)이 있는 어린이에서 항종양제 A10 및 AS2-1에 대한 연구를 포함한다. 객관적 반응: 4명의 환자(완전 반응 3명 및 부분 반응 1명); 안정적 질환: 1명의 환자. 프로토콜 BT-13은 저등급 성상세포종이 있는 어린이에서 항종양제 A10 및 AS2-1에 대한 연구를 포함한다. 객관적 반응: 5명의 환자(완전 반응 4명 및 부분 반응 1명); 안정적 질환: 4명의 환자. 프로토콜 BT-15는 이형성 성상세포종이 있는 성인 환자에서 항종양제 A10 및 AS2-1에 대한 연구를 포함한다. 객관적 반응: 5명의 환자(완전 반응 2명 및 부분 반응 3명); 안정적 질환: 6명의 환자. 프로토콜 BT-21은 원발성 악성 뇌종양이 있는 성인에서 항종양제 A10 및 AS2-1에 대한 연구를 포함한다. 객관적 반응: 4명의 환자(완전 반응 2명 및 부분 반응 2명); 안정적 질환: 4명의 환자. 프로토콜 BT-22는 원발성 악성 뇌종양이 있는 어린이의 항종양제 A10 및 AS2-1에 대한 연구를 포함한다(연구 및 특별 예외 환자). 객관적 반응: 5명의 환자(완전 반응 1명 및 부분 반응 4명); 안정적 질환: 7명의 환자. 프로토콜 BT-23은 시각 경로 글리오마가 있는 어린이의 항종양제 A10 및 AS2-1에 대한 연구를 포함한다. 객관적 반응: 4명의 환자(완전 반응 2명 및 부분 반응 2명); 안정적 질환: 3명의 환자. 프로토콜 BT-06, BT-07, BT-08, BT-09, BT-10, BT-11, BT-12, BT-13, BT-15, BT-21, BT-22, 및 BT-23의 결과는 표 65에 제공된다.

[0965] 표 65 - 프로토콜 결과.

프로토콜 수	치료된 환자	평가가능한 환자	완전 반응을 나타내는 환자의 수 및 백분율**	부분 반응을 나타내는 환자의 수 및 백분율**	안정적 질환을 나타내는 환자의 수 및 백분율**	진행성 질환을 나타내는 환자의 수 및 백분율**
BT-06*	19	11	2 (18.2%)	2 (18.2%)	3 (27.3%)	4 (36.4%)
BT-07*	102	69	2 (2.9%)	3 (4.3%)	5 (7.2%)	59 (85.5%)
BT-08	19	18	3 (16.7%)	1 (5.5%)	5 (27.8%)	9 (50.0%)
BT-09	40	31	4 (12.9%)	5 (16.1%)	12 (38.7%)	10 (32.3%)
BT-10	34	30	2 (6.7%)	5 (16.7%)	5 (16.7%)	18 (60.0%)
BT-11	40	31	5 (16.1%)	4 (12.9%)	8 (25.8%)	14 (45.2%)
BT-12	13	12	3 (25.0%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	7 (58.3%)
BT-13	11	9	4 (44.4%)	1 (11.1%)	4 (44.4%)	0 (0.0%)
BT-15	27	21	2 (9.5%)	3 (14.3%)	6 (28.6%)	10 (47.6%)
BT-21	40	27	2 (7.4%)	2 (7.4%)	4 (14.8%)	19 (70.4%)
BT-22*	43	32	1 (3.1%)	4 (12.5%)	7 (21.9%)	20 (62.5%)
BT-23	12	8	2 (25.0%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)

[0966]

[0967]

프로토콜 CAN-1은 35명의 평가가능한 뇌종양 환자에서 항종양제 A-10 및 AS2-1에 대한 연구를 포함한다. 다형성 신경교종, 성상세포종, 과소교종, 혼합형 글리오마, 수모세포종, 및 악성 수막종으로 진단받은 환자에서 완전 및 부분 반응을 얻었다. 객관적 반응: 17명의 환자(완전 반응 환자 12명 및 부분 반응 환자 5명); 안정적 질환: 11명의 환자.

[0968]

CAN-1 프로토콜에 따른 2상 연구에는 평가가능한 뇌종양 환자 35명이 포함되었다. 다형성 신경교종, 성상세포종, 과소교종, 혼합형 글리오마, 수모세포종, 및 악성 수막종으로 진단받은 환자에서 완전 및 부분 반응을 얻었다. 항종양제 A10 및 AS2-1 치료는 객관적 반응의 경우 17건(48.6%) 및 종양 덩어리의 크기가 50% 미만으로 감소하거나, 50% 미만으로 증가한 안정적 질환의 경우 11건(31.4%)으로 정의되었으며, 이는 최소 12주 동안 지속된다. 연구에 참여한 가장 큰 평가가능한 환자 군은 다형성 신경교종을 앓고 있었다. 6건은 완전 및 부분 반응으로 분류되었고, 4건은 안정화되었으며, 4건은 질환이 진행되었다.

[0969]

최소 1회 용량의 항종양제를 받은 2,297명의 환자 중, 경험된 중대한 유해효과(SAE)는 다음과 같다: 헤모글로빈

(3등급: 3명 환자, 4등급: 1명 환자), 혈관외유출(3등급: 1명 환자), 중심정맥 카테터 관련 통증(3등급: 1명 환자), 피로(3등급: 2명 환자, 4등급: 1명 환자), 발열(3등급: 2명 환자), 주사 부위 반응(3등급: 1명 환자), 구토(3등급: 2명 환자), 고나트륨혈증(3등급: 2명 환자, 4등급: 28명 환자, 5등급: 6명 환자-부검으로 확인되지 않음), 혼란(3등급: 1명 환자), 발작(3등급: 1명 환자), 졸음(3등급: 8명 환자, 4등급: 1명 환자), 통증: 머리/두통(3등급: 2명 환자) 및 통증: 관절(3등급: 1명 환자). 2,298명의 환자 중 491명이 심각도에 관계없이, 연구 약물과 관련이 있을 수 있는 고나트륨혈증을 경험하였다.

[0970] 표 66 - 2015년 7월 15일 - 2021년 12월 31일 - 환자의 게놈 검사를 기반으로 한 항종양제의 영향을 받는 유전자 이상.

ALK의 돌연변이	MET의 돌연변이
I1461L - 식도선암	C385Y - 식도선암
N1544K - 난소암	T895M - 유방암
AKT1의 돌연변이	T7591 - 편평세포암
E17K - 유방암	M391 - 유방암
R346H - 전립선암	MPL의 돌연변이
APC의 돌연변이	Y591D - 만성 비정형 골수성 백혈병
G29G - 유방암	MYC의 돌연변이 및 증폭
K445K - 유방암	증폭 - 유방암 & 난소암
V2716L - 유방암	
E918E - 편평세포암	
Q1378* - 결장암	S244S - 유방암
S457* - 결장암	NF1의 돌연변이
I1304fs - 결장암	스플라이스 부위 480-
E888fs - 결장직장암	11_4801del11 - 유방암
R230C - 결장직장암	스플라이스 부위 SNV - 폐암
Q1090Q - 식도선암	c.6655>T - 신경절 교종
S1360P - 식도선암	p.D2219Y - 신경절 교종
AR의 돌연변이	A2617A - GIST
A356E - 소세포 폐암	F710C - 담관암종
M887V - 난소암	V2378fs*8 - 확산성 성상세포종
S510R - 결장암	I1719T - 식도
ARAF의 돌연변이	K583R - 난소암
Y495Y - 유방암	NOTCH1의 돌연변이
ARID1A의 돌연변이	A465V - GIST
	V220M - 편평세포암
S1798L - 유방, 침샘, 및 두경부암	D1681H - 유방암
S1167F - 편평세포암	S223N - 난소암
G246V - 난소암	NOTCH2의 돌연변이
R1889W - 난소암	S2379F - 만성 비정형 골수성 백혈병
Q802fs - 결장직장암	
ARID2의 돌연변이	NTRK1의 돌연변이
N127fs18 -이형성 성상세포종	난소암
ASXL1의 돌연변이	P387L (가능성 있음) - 폐암

[0971]

R1273f*s - 만성 비정형 골수성 백혈병	R766Q - 전립선암
ATRX의 돌연변이	PDGFRA의 돌연변이
S850fs*2 - 이형성 성상세포종	V299G - 유방암
N179fs*26 - 이형성 성상세포종	E86A - 편평세포암
BRCA1의 돌연변이	PIK3CA의 돌연변이 및 증폭
H662Q - 유방암	증폭 - 유방 & 난소암
R1443* - 편평세포암	Q546H - 유방암
BRCA2의 돌연변이	Q546K - 결장암
D237N - 유방암	Q546R - 털모양 성상세포종
12040V - 만성 비정형 골수성 백혈병	Q597H - 난소암
BRAF의 돌연변이 및 증폭	E542K - 유방, 결장직장 & 전립선암
증폭 - 요로상피암 & 난소암	E545K - 유방암
E264 - 식도	E726K - 유방암
V600E - 결장직장암	E39K - 유방암
CCND1의 돌연변이 및 증폭	E453K - 유방암 & 이형성 과소교종
증폭 - 유방암	R4-P18del - 유방암
R291W - 난소암	H1047L - 유방암 & 결장
296* - 유방암	H104R - 유방암
CCNE1의 돌연변이	K567E - 털모양 성상세포종
P268P - 유방암	I15431 - 결장직장암
R95Q - 유방암	p.E545K - 결장암
CDK4 증폭 - 유방암	G1049R - 결장암
CDK6의 돌연변이 및 증폭 - 유방암	PIK3R1의 돌연변이
CDKN1B의 돌연변이	S399Y408del 스플라이스 부위
K59fs* - T-세포 림프종	917-1G>A - 이형성 과소교종
CDKN2A의 돌연변이	PTCH1의 돌연변이
D74N - 유방암	p.M17 시작 손실 -LOF - 유방암
CTNNB1의 돌연변이	PTEN의 돌연변이
S45-하위클론 - 유방암	C136Y - DIPG
T41A - 자궁내막 선암종	엑손 4-7 손실 - 유방암
DDR2의 돌연변이	D252Y - 유방암
L749L - 갑상선암	R130* - 유방암
	Y27C - 유방암
	N323fs*23 - 확산성 성상세포종
	R55fs - 결장직장암

[0972]

EGFR 의 돌연변이 및 증폭	H196_1203DEL - 난소암
증폭 - 유방암 & 전립선암	RAF1 의 돌연변이
P753L (가능성 있음) - 폐암	P63P - 유방암
V524I - 유방암	증폭 - 난소암
V742I - 위암	RBI 의 돌연변이
D321D - 결장직장암	Q217* - 유방암
ERBB2 의 돌연변이 및 증폭	Y173fs* - T-세포 림프종
증폭 - 요로상피암	H673fs - 전립선암
C584G - 식도	RUNX1 의 돌연변이
V797del (역손 20 결실) - 전립선암	R107C - 만성 비정형 골수성 백혈병
EWSR1 의 돌연변이	SMAD4 의 돌연변이
FLI1 융합 - 유잉 육종, 폐암, PNET & 신경내분비	A406T - 폐암
FBXW7 의 돌연변이	A451P - 결장암
Y545C - 폐암	L495R - 결장암
R658* - 결장암	Q450H - 결장암
FGFR 의 돌연변이 및 증폭	D537V - 결장직장암
증폭 - 유방암	P511L - 난소암
T320T - 유방암	SPEN 의 돌연변이
S726F - 유방암	A2510V - 만성 비정형 골수성 백혈병
H791H - 유방암	SRSF2 의 돌연변이
P47P - 유방암	P95H - 만성 비정형 골수성 백혈병
S430fs - 유방암	STAT5B 의 돌연변이
R179H - 자궁내막 선암종	R110H - 만성 비정형 골수성 백혈병
FGFR1 의 돌연변이 및 증폭	Tert 프로모터
증폭 - 유방암 & 담관암종	SNV - 폐암 및 요로상피암
S726F - 유방암	124 C>T - 확산성 성상세포종
FGFR2 의 돌연변이	146 C>T - 이형성 과소교종
KCNH7 융합 - 담관암종	TET2 의 돌연변이
FGFR3 의 돌연변이	C1875G - 만성 비정형 골수성 백혈병
H290Y - 결장암	TP53 의 돌연변이
GATA 3 의 돌연변이	V73fs - 유방암
P433fs43 - 유방암	R175G - 유방암
P409fs - 유방암	
PS405fs - 유방암	

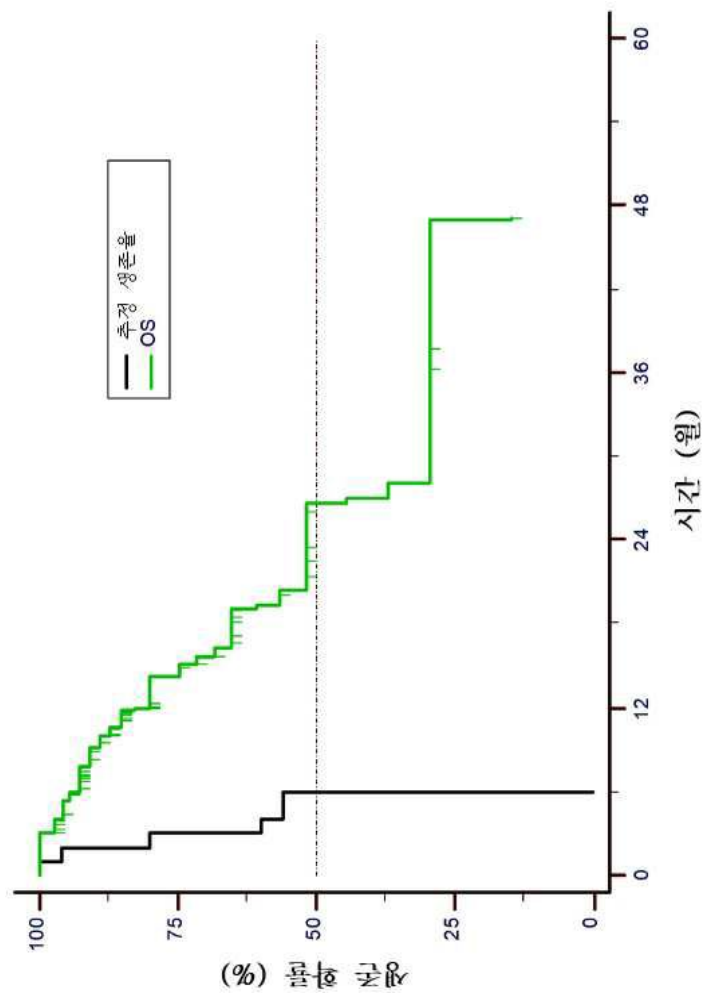
[0973]

D336fs - 유방암	R196 - 유방암
S430fs - 유방암	R249T - 다형성 육종
c.1213_1214del - 유방암	C176F - 유방암
중복화 - 두경부	G187D - 유방암
GNA11의 돌연변이	R282W - 유방 & 결장직장암
N244S - 결장암	E287* - 유방암
GNAQ의 돌연변이	E285K - 유방암
침샘암	S241del - 유방암
두경부	c.97-28_99del - 다형성 육종
GNAS의 돌연변이	Y126D - 폐암
R201H* - 편평세포암	R273H - 폐 & 결장직장암 & 이형성 성상세포종
H3F3A의 돌연변이	C176W - 소세포 폐암
K28N - DIPG	K320* - T-세포 림프종
K27 - DIPG	T253A - 요로상피암
HIST1H1D의 돌연변이	
K185-A186>T - 만성 비정형 골수성 백혈병	스플라이스 부위 37G-1G>A - 이형성 과소교종
IDH1의 돌연변이	Q104 - 식도
R132H - 이형성 과소교종 & 이형성 성상세포종	P151H - 식도
	H179Y - 편평세포암
JAK2의 돌연변이	R273C - 이형성 성상세포종
V617 - MDS, 만성 비정형 골수성 백혈병, 골수섬유증, 내성성 빈혈	R248W - 난소암
	R176H - 난소암
KRAS의 돌연변이	R209fs - 난소암
G12V - 담관암종 & 결장	N235-Y236del - 난소암
G12D - 요로상피암 & 식도	R248Q - 결장암
G12S - 결장암	R306* - 결장암
G13D - 결장직장암	C176Y - 결장직장암
p.AG11GD - 결장암	S241F - 결장직장암
KDMGA의 돌연변이 - 유방암	L252-1254del - 식도선암
KIT의 돌연변이	L145P - 자궁내막 선암종
Q775 fs (엑손 16 결실)	R158H - 자궁내막 선암종
자궁경부 선암종	R213* - 자궁내막 선암종
MAP2K1의 돌연변이	Y220C - 자궁내막 선암종
K57E - 유방암	R110P - 유방암
MAP2K4의 돌연변이	V274G - 난소암
엑손 2 손실 - 유방암	c.376-4_384del - 전립선암
MAP3K1의 돌연변이	MAP3K6의 돌연변이
S398 - 유방암	
총 # = 204	P646L - 만성 비정형 골수성 백혈병

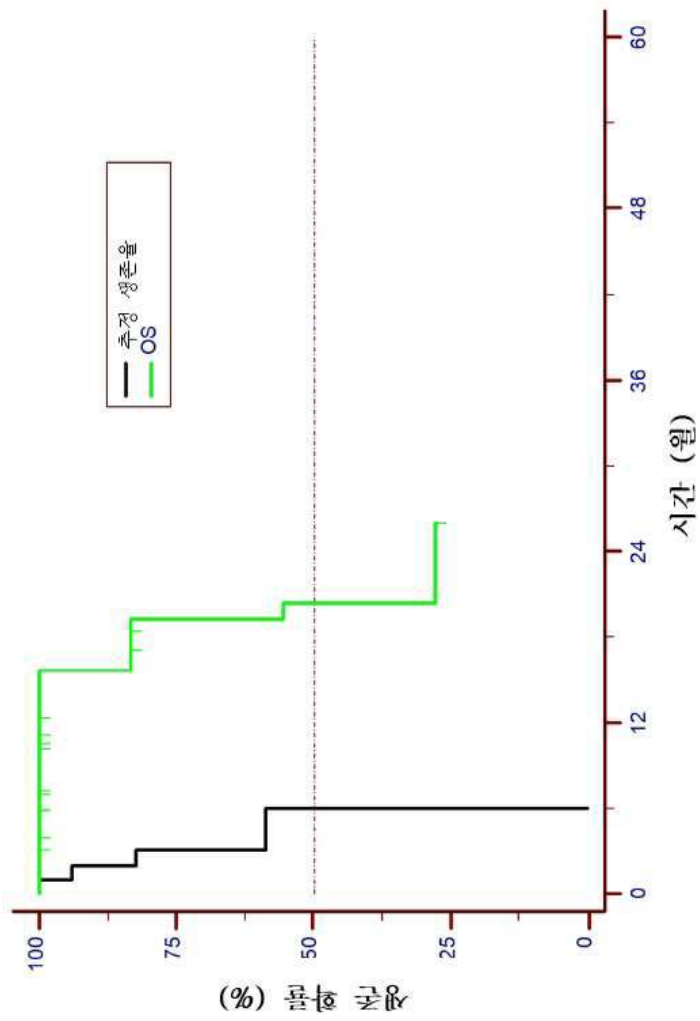
[0974]

도면

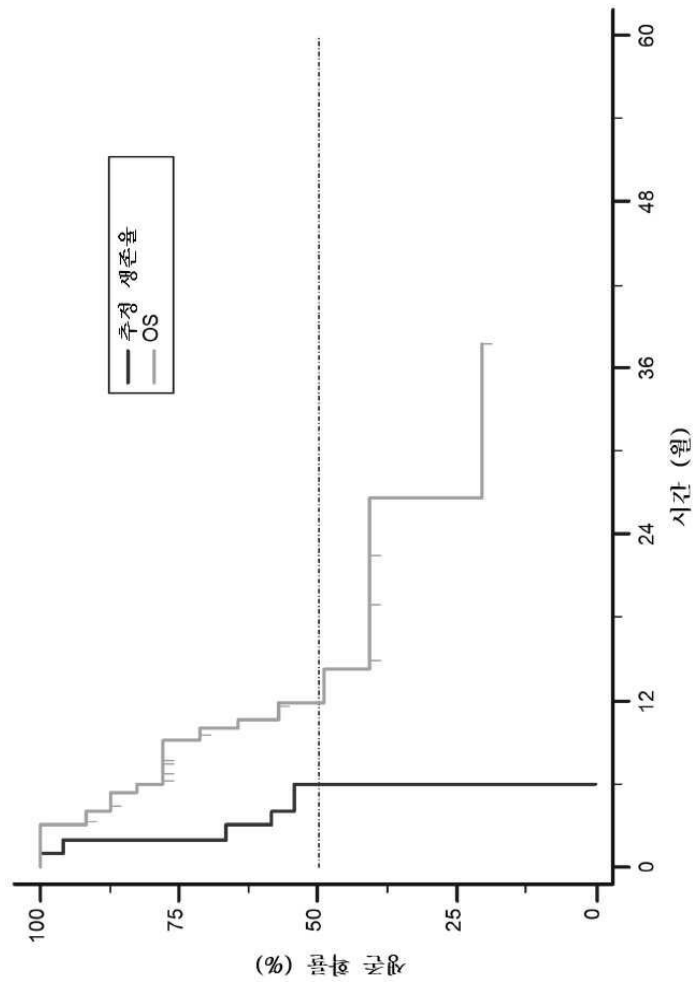
도면1



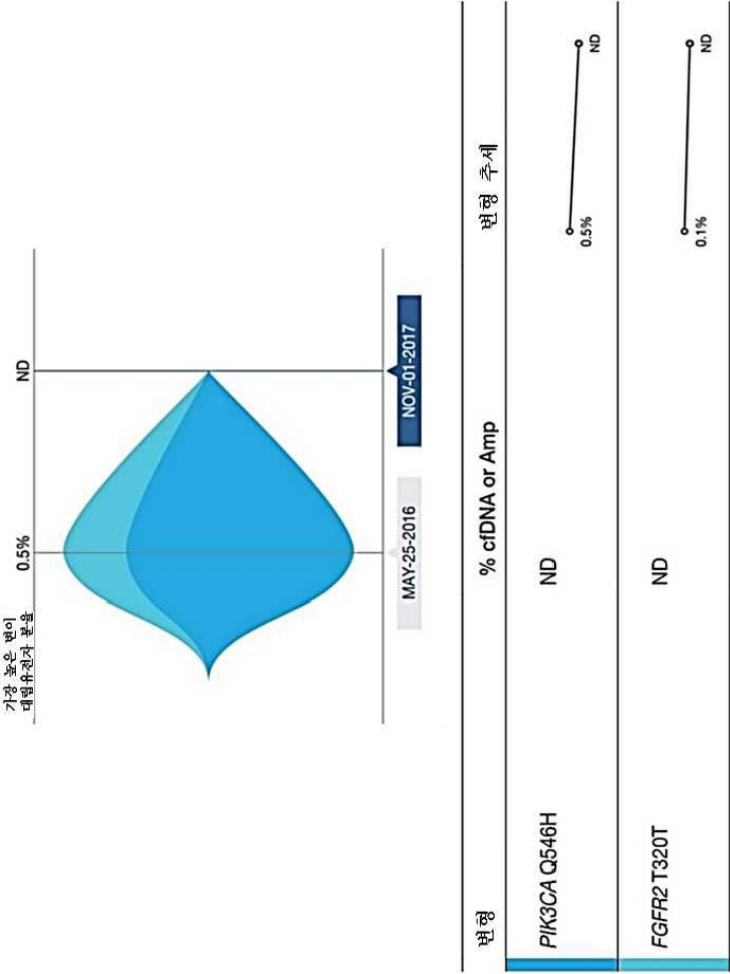
도면2



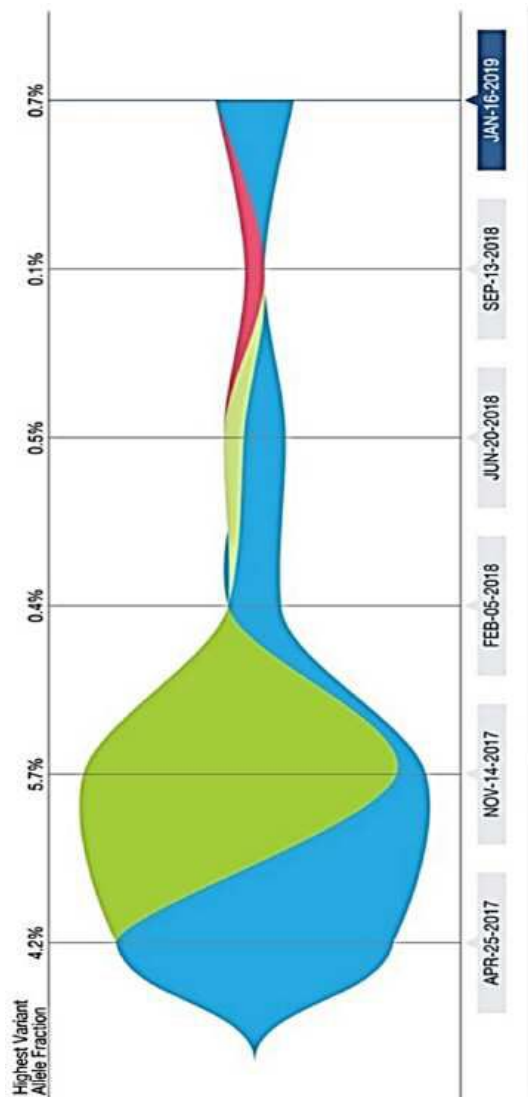
도면3



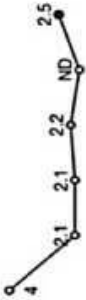
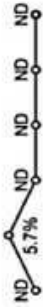
도면4



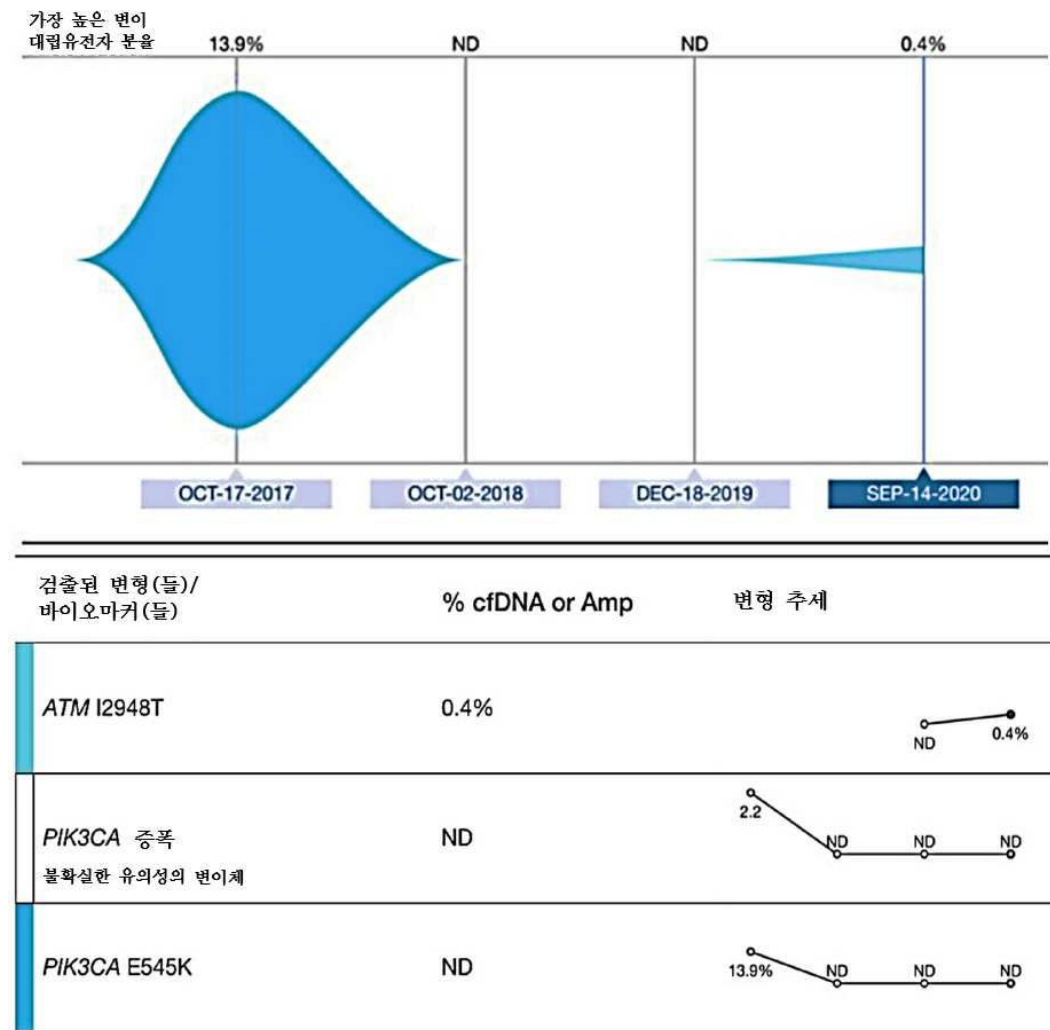
도면5a



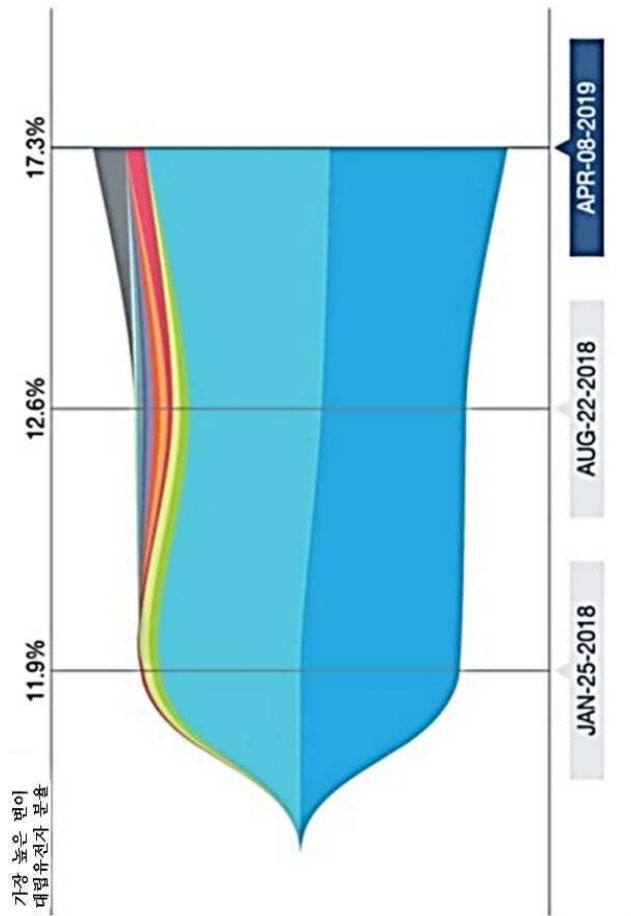
도면5b

변형	% cfDNA or Amp	변형 추세
TP53 V73fs	0.7%	
ERBB2 (HER2) 증폭 위 그래프로 표시되지 않은 증폭	중간 (++)	
혈장 복제 수		
TP53 R175G	ND	
SMAD4 스플라이스 부위 SNV	ND	
SMAD4 스플라이스 부위 SNV	ND	

도면6



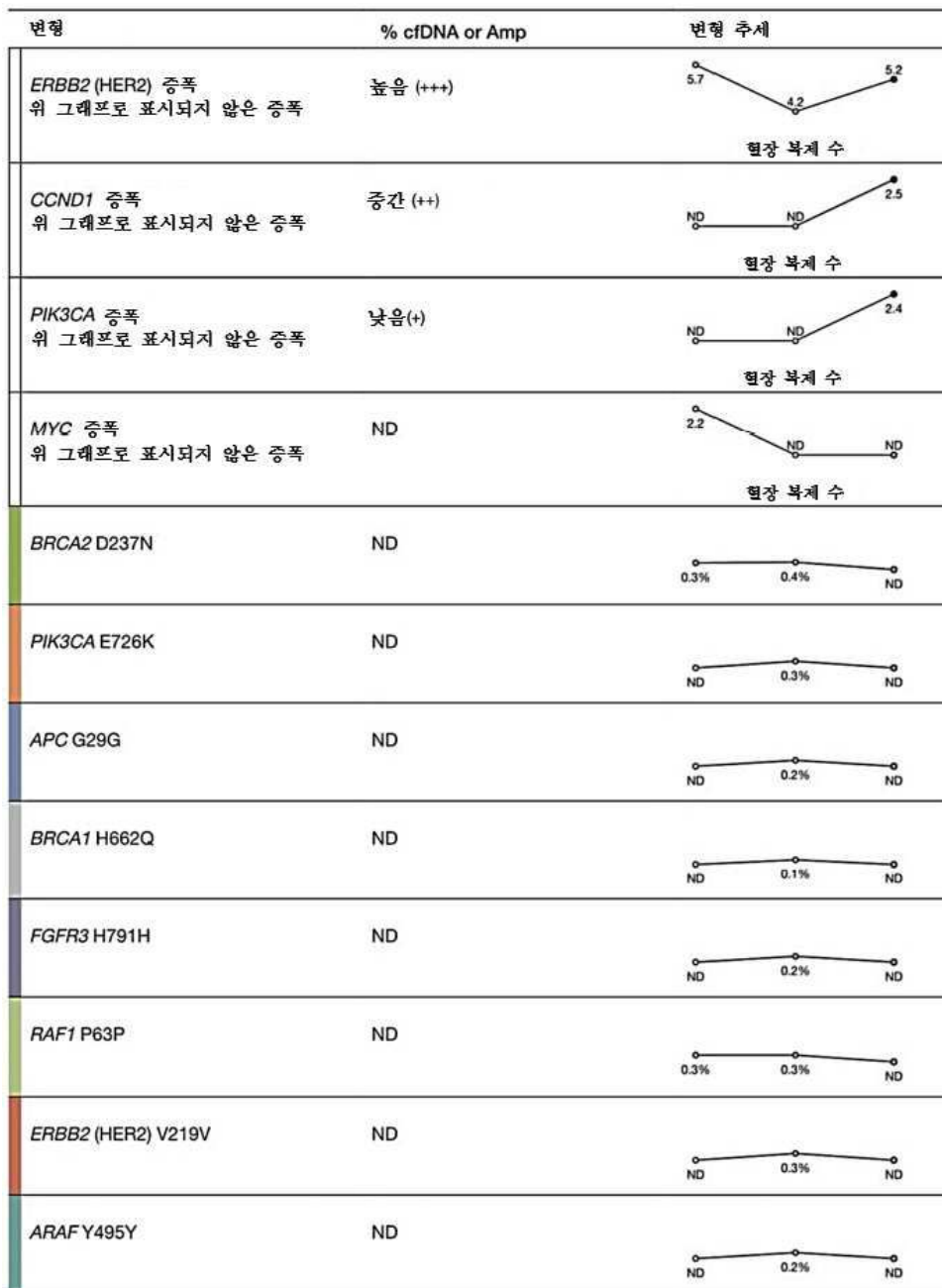
도면7a



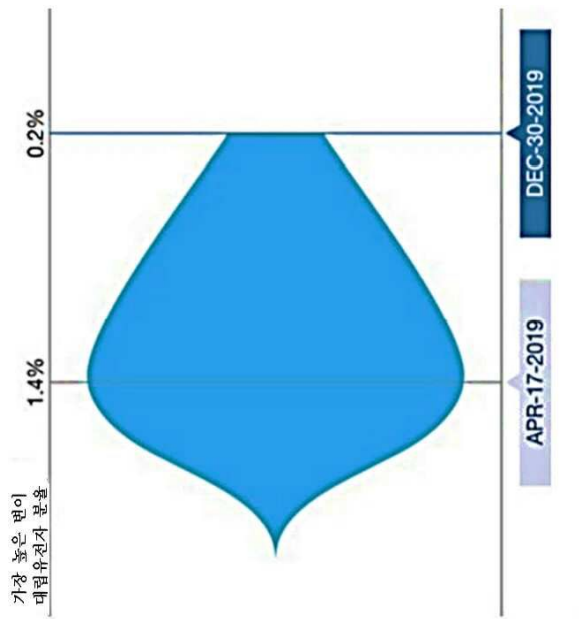
도면7b

변형	% cfDNA or Amp	변형 추세
TP53 R196*	17.3%	
PIK3CA E545K	16.5%	
MAPK3 E13K 불확실한 유의성의 변이체	1.2%	
ERBB2 (HER2) D1218H 불확실한 유의성의 변이체	1.0%	
PIK3CA E453K	0.2%	
GNAS E209Q 불확실한 유의성의 변이체	0.1%	
ALK Q117H 불확실한 유의성의 변이체	0.1%	

도면7c



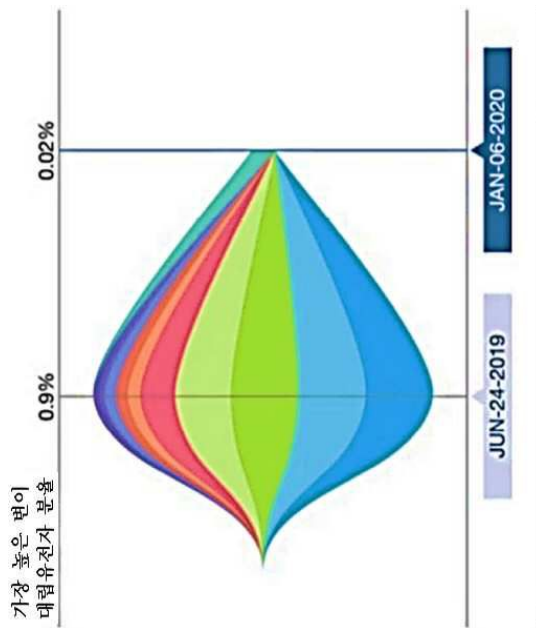
도면8a



도면8b

변형	% cDNA or Amp	변형 주세
CCNE1 P268P	0.2%	
EGFR 증폭 위 그래프로 표시되지 않은 증폭	ND	
혈장 복제 수		
ERBB2 (HER2) 증폭 위 그래프로 표시되지 않은 증폭	ND	
혈장 복제 수		
PIK3CA 증폭 위 그래프로 표시되지 않은 증폭	ND	
혈장 복제 수		

도면9a



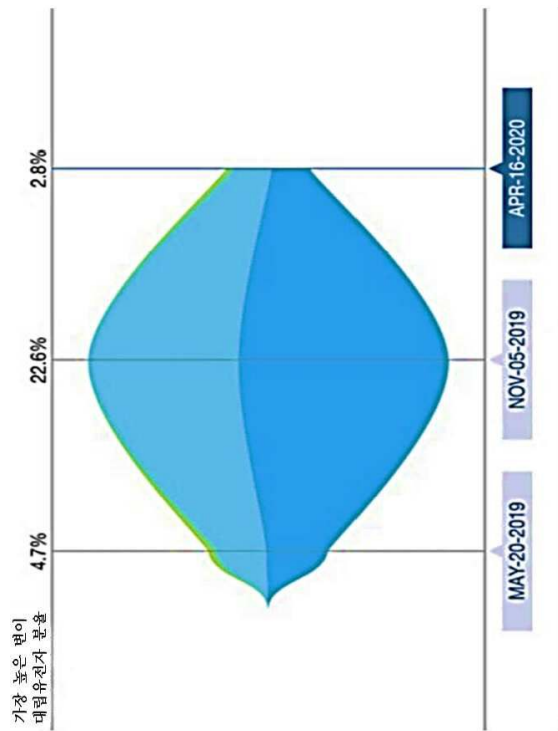
도면9b

변형	% cfDNA or Amp	변형 추세
BRAF V765fs 불확실한 유의성의 변이체	0.02%	ND — 0.02%
CCND1 증폭 위 그래프로 표시되지 않은 증폭	ND	5 — ND 현장 복제 수
CDK6 증폭 위 그래프로 표시되지 않은 증폭	ND	2.5 — ND 현장 복제 수
ERBB2 (HER2) 증폭 위 그래프로 표시되지 않은 증폭	ND	12.4 — ND 현장 복제 수
FGFR1 증폭 위 그래프로 표시되지 않은 증폭	ND	2.4 — ND 현장 복제 수
PIK3CA 증폭 위 그래프로 표시되지 않은 증폭	ND	2.8 — ND 현장 복제 수
PTEN D252Y	ND	0.1% — ND

도면9c

변형	% cfDNA or Amp	변형 추세
<i>PIK3CA</i> E542K	ND	0.7% ND
<i>PIK3CA</i> E545K	ND	0.9% ND
<i>PIK3CA</i> E726K	ND	0.1% ND
<i>APC</i> K455K	ND	0.4% ND
<i>PIK3CA</i> R4_P18del	ND	0.9% ND
<i>ARID1A</i> S1798L	ND	0.9% ND
<i>FGFR1</i> S762F	ND	0.1% ND
<i>PDGFRA</i> V299G	ND	0.1% ND

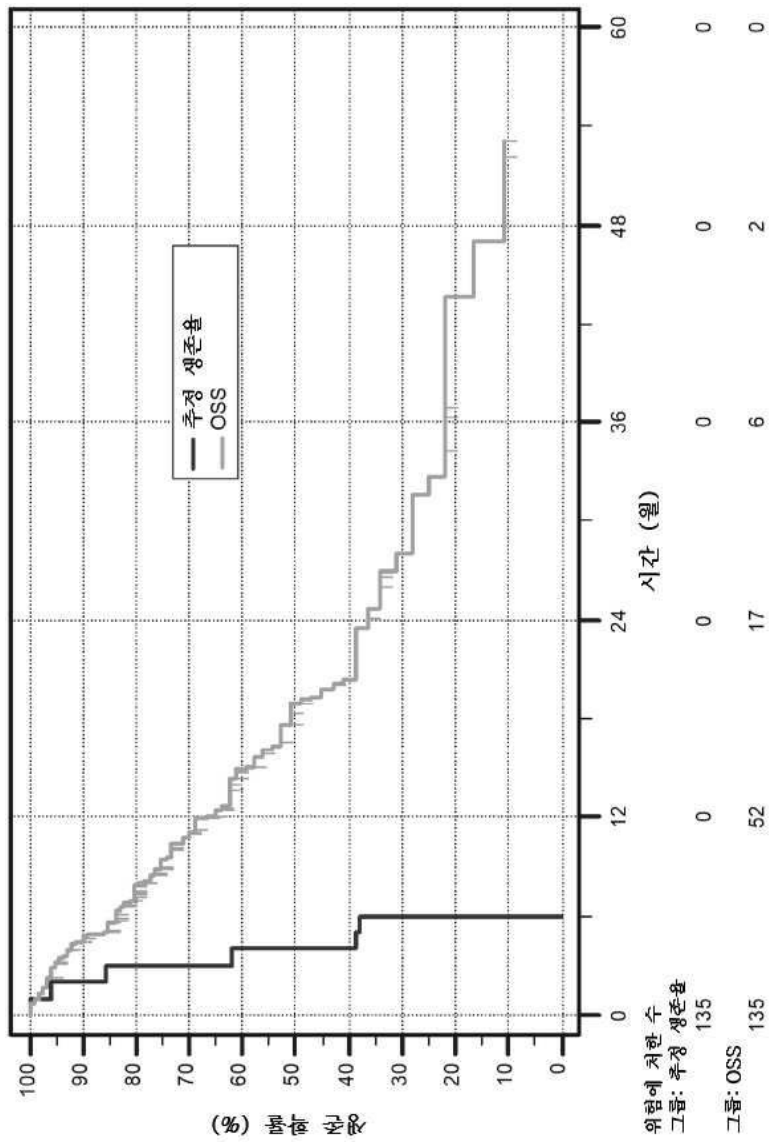
도면10a



도면10b

변형	% cfDNA or Amp	변형 추세
TERT Promoter SNV	2.8%	
TP53 T253A	2.7%	
EGFR R252L 불확실한 유의성의 변이체	0.3%	
ERBB2 (HER2) 증폭 위 그래프로 표시되지 않은 증폭	중간 (++)	
BRAF 증폭 위 그래프로 표시되지 않은 증폭	ND	
		혈장 복제 수
		혈장 복제 수

도면11



도면12

