



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119947713 A

(43) 申请公布日 2025. 05. 06

(21) 申请号 202280100425.2

(22) 申请日 2022.12.02

(30) 优先权数据

63/396,104 2022.08.08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2025.03.24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/051695 2022.12.02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02024/035425 EN 2024.02.15

(71) 申请人 斯坦尼斯瓦夫·R·布尔津斯基

地址 美国得克萨斯州

(72) 发明人 斯坦尼斯瓦夫·R·布尔津斯基

(74) 专利代理机构 北京商专永信知识产权代理

事务所(普通合伙) 11400

专利代理师 张函 方挺

(51) Int.Cl.

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

G16B 30/10 (2006.01)

G16H 50/20 (2006.01)

G16H 50/50 (2006.01)

权利要求书4页 说明书182页 附图19页

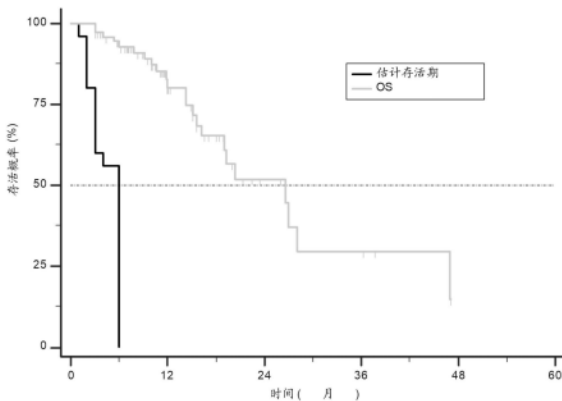
按照条约第19条修改的权利要求书4页

(54) 发明名称

用于精准癌症治疗的组合物及精准癌症治疗方法

(57) 摘要

本文公开了包含一种或多种抗癌酮的组合物,及将这些组合物用于治疗 and/或预防癌症、延长受试者的存活期和预防和/或减少癌症转移的方法。该方法还包括在实施精准癌症治疗之前和/或之后从受试者获取生物样本,并对该生物样本进行游离细胞DNA (cfDNA) 分析,该分析包括对一种或多种癌症相关基因进行下一代测序,其中对一种或多种癌症相关基因进行测序包括确定一种或多种基因组畸变,包括突变、插入、缺失、染色体重排、拷贝数畸变、或其任何组合,然后诊断受试者需要精准癌症治疗。



1. 一种治疗癌症的方法,所述方法包括:
向有需要的受试者施用治疗有效量的精准癌症治疗,其中所述受试者对所述精准癌症治疗表现出肿瘤反应和/或分子反应。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述精准癌症治疗包括一种或多种抗瘤酮,或所述精准癌症治疗包括一种包含一种或多种抗瘤酮的组合物。
3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述一种或多种抗瘤酮包括苯乙酸盐、苯乙酰谷氨酰胺盐、苯乙酰谷氨酰胺钠、苯乙酰异谷氨酰胺钠、或其组合,或其中包含一种或多种抗瘤酮的组合物包含苯乙酸盐、苯乙酰谷氨酰胺盐、苯乙酰谷氨酰胺钠、苯乙酰异谷氨酰胺钠、或其组合。
4. 根据权利要求2或权利要求3所述的方法,其中包含一种或多种抗瘤酮的组合物包含药学上可接受的载体。
5. 根据权利要求3所述的方法,其中所述一种或多种抗瘤酮包括苯乙酰谷氨酰胺钠(PG)和苯乙酰异谷氨酰胺钠(异-PG)。
6. 根据权利要求5所述的方法,其中苯乙酰谷氨酰胺钠(PG)和苯乙酰异谷氨酰胺钠(异-PG)的比例约为4:1。
7. 根据权利要求5所述的方法,其中苯乙酰谷氨酰胺钠(PG)的剂量包括约0.4克/千克/天至约16克/千克/天,且其中苯乙酰异谷氨酰胺钠(异-PG)的剂量包括约0.1克/千克/天至约4克/千克/天。
8. 根据权利要求3所述的方法,其中所述一种或多种抗瘤酮包括苯乙酸盐(PN)和苯乙酰谷氨酰胺盐(PG)。
9. 根据权利要求8所述的方法,其中苯乙酸盐(PN)和苯乙酰谷氨酰胺盐(PG)的比例约为4:1。
10. 根据权利要求8所述的方法,其中苯乙酸盐(PN)的剂量包括约0.064克/千克/天至约0.48克/千克/天,且其中苯乙酰谷氨酰胺盐(PG)的剂量包括约0.016克/千克/天至约0.12克/千克/天。
11. 根据权利要求1所述的方法,其中施用所述精准癌症治疗包括静脉施用。
12. 根据权利要求1所述的方法,还包括在施用所述精准癌症治疗前从所述受试者处获取生物样本。
13. 根据权利要求1所述的方法,还包括在施用所述精准癌症治疗后从所述受试者处获取生物样本。
14. 根据权利要求12-13中任一项所述的方法,还包括对所述生物样本进行游离细胞DNA(cfDNA)分析。
15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述cfDNA分析包括下一代测序。
16. 根据权利要求15所述的方法,其中下一代测序包括对一种或多种癌症相关基因进行测序。
17. 根据权利要求17所述的方法,其中对一种或多种癌症相关基因进行测序包括确认一种或多种基因组畸变。
18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述一种或多种基因组畸变包括体细胞基因组畸变。

19. 根据权利要求18所述的方法, 其中所述一种或多种体细胞基因组畸变包括突变、插入、缺失、染色体重排、拷贝数畸变、或其任何组合。

20. 根据权利要求17所述的方法, 其中当治疗前生物样本中一种或多种基因组畸变的表达和/或数量高于对照样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量时, 诊断所述受试者需要进行癌症精准治疗。

21. 根据权利要求20所述的方法, 其中所述对照样本是从未患癌症的受试者身上获取的样本。

22. 根据权利要求16所述的方法, 其中所述癌症相关基因包括:

AC02; 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; CLDND1; 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; 或其任何组合。

23. 根据权利要求16所述的方法, 其中所述癌症相关基因包括:

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启动子、或其任何组合。

24. 根据权利要求17所述的方法, 其中当治疗后生物样本中一种或多种基因组畸变的表达和/或数量低于治疗前样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量时, 继续对所述受试者施用精准癌症治疗。

25. 根据权利要求17所述的方法, 其中当治疗后生物样本中一种或多种基因组畸变的表达和/或数量低于先前治疗后样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量时, 继续对所述受试者施用精准癌症治疗。

26. 根据权利要求1所述的方法, 还包括测量所述受试者对所述精准癌症治疗的肿瘤反应。

27. 根据权利要求1所述的方法, 还包括测量所述受试者对所述精准癌症治疗的分子反应。

28. 根据权利要求27所述的方法, 其中所述受试者的分子反应包括从所述受试者处获得的治疗后生物样本中基因组畸变数量的减少。

29. 根据前述任一权利要求所述的方法, 还包括向所述受试者施用一种或多种额外治疗剂。

30. 根据权利要求29所述的方法, 其中所述一种或多种额外治疗剂包括化学治疗剂、单克隆抗体、小分子、或其任何组合。

31. 根据权利要求29所述的方法, 其中所述额外治疗剂包括贝伐单抗、帕唑帕尼、索拉非尼、达沙替尼、依维莫司、或其任何组合。

32. 根据权利要求30所述的方法, 其中单克隆抗体包括: 阿多曲妥珠单抗、阿仑单抗、阿替利珠单抗、阿维单抗、贝伐单抗、博纳吐单抗、布伦图昔单抗、西米普利单抗、西妥昔单抗、达雷妥尤单抗、地诺单抗、地努图希单抗、德瓦鲁单抗、埃洛妥珠单抗、吉妥珠单抗、替伊莫单抗、伊珠单抗、伊匹单抗、耐昔妥珠单抗、纳武利尤单抗、奥妥珠单抗、奥法木单抗、奥拉单抗、帕尼单抗、帕博利珠单抗、帕妥珠单抗、雷莫芦单抗、利妥昔单抗、托西图单抗、曲妥珠单抗、或其任何组合。

33. 根据权利要求30所述的方法, 其中所述小分子包括:

阿贝西利、阿法替尼、阿来替尼、阿博利布、阿昔替尼、比美替尼、博舒替尼、布加替尼、卡博替尼、卡非佐米、色瑞替尼吉列替尼、考美替尼、考帕利昔布、克唑替尼、达拉非尼、达可替尼、达沙替尼、度维利塞、恩可非尼、恩曲替尼、厄达替尼、厄洛替尼、吉非替尼、伊布替尼、伊马替尼、艾伏尼布、拉帕替尼、拉罗替尼、仑伐替尼、劳拉替尼、马里佐米、奈拉替尼、尼洛替尼、尼拉帕尼、奥拉帕尼、奥希替尼、帕博西尼、帕唑帕尼、帕纳替尼、瑞戈非尼、瑞博西尼、卢卡帕尼、索拉非尼、舒尼替尼、他唑帕尼、曲美替尼、凡德他尼、维莫非尼、或其任何组合。

34. 根据前述任一权利要求所述的方法, 还包括重复所述方法的一个或多个步骤。

35. 根据权利要求34所述的方法, 其中重复所述方法的一个或多个步骤, 包括:

重复向所述受试者施用所述精准癌症治疗,

重复测量所述受试者的肿瘤反应,

重复获取所述受试者的生物样本,

重复对所述生物样本进行cfDNA分析,

重复施用一种或多种额外治疗剂, 或

其任何组合。

36. 根据前述任一权利要求所述的方法, 其中在所述精准癌症治疗实施之前, 所述受试者未接受过治疗。

37. 根据前述任一权利要求所述的方法, 其中在所述精准癌症治疗实施之前, 所述受试者接受过治疗。

38. 根据前述任一权利要求所述的方法, 其中在所述精准癌症治疗实施之前, 所述受试者接受过手术治疗、抗体治疗、化学疗法治疗、放射治疗、免疫治疗、或其任何组合。

39. 根据前述任一权利要求所述的方法, 其中所述有需要的受试者经确诊患有癌症。

40. 根据权利要求39所述的方法, 其中所述癌症包括实体瘤。

41. 根据权利要求39所述的方法, 其中所述癌症包括转移性癌症和/或终末期癌症。

42. 根据权利要求39所述的方法, 其中癌症包括:

腺癌(包括阑尾和子宫颈)、腺样囊性上皮癌、成人t细胞白血病、间变性星形细胞瘤、间变性室管膜瘤、间变性少突胶质细胞瘤、星形细胞瘤、基底细胞上皮癌、B细胞癌、良性和恶性淋巴瘤、胆道-胆管上皮癌、肠癌、脑癌(包括间变性星形细胞瘤、间变性室管膜瘤、间变性少突胶质细胞瘤、脑干间变性星形细胞瘤、脑干胶质瘤、弥漫性星形细胞瘤、DIPG h3k27突变、神经节胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、毛细胞性星形细胞瘤、脑干胶质瘤)、乳腺癌、乳腺上皮癌、伯基特淋巴瘤、膀胱癌和膀胱上皮癌、原发灶不明的上皮癌、癌肉瘤、

宫颈癌、胆管癌、慢性非典型骨髓性白血病、慢性非典型骨髓性白血病、结肠癌、结直肠癌、弥漫性星形细胞瘤、弥漫性内生性桥脑胶质瘤 (DIPG)、子宫内膜癌、子宫内膜上皮癌、室管膜瘤、食管癌和食管上皮癌、尤氏肉瘤、神经节胶质瘤、神经节细胞瘤、胃肠道间质瘤 (gist)、胶质母细胞瘤、胶质瘤、头颈癌和头颈上皮癌、血管肉瘤、肝细胞癌、肾细胞上皮癌、霍奇金病、卡波西肉瘤、肾癌和肾上皮癌、大b细胞淋巴瘤、软脑膜癌病、白血病、脂肪肉瘤、肝癌、肺上皮癌 (非小细胞和小细胞上皮癌)、髓母细胞瘤、黑色素瘤、脑膜肉瘤、脑膜瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、骨髓增生性疾病、肌肉瘤、神经母细胞瘤、神经内分泌上皮癌、神经纤维瘤、非霍奇金淋巴瘤、少突胶质瘤、骨肉瘤、卵巢癌和卵巢上皮癌、胰腺癌和胰腺上皮癌、外周神经上皮癌、外周t细胞淋巴瘤、费城染色体全部阳性和阳性CML、毛细胞性星形细胞瘤、松果体细胞瘤、多形性肉瘤、前b淋巴瘤、原始神经外胚层肿瘤 (PNET)、前列腺癌和前列腺上皮癌、难治性贫血、唾液腺上皮癌、肉瘤、许旺氏细胞瘤、皮肤癌和皮肤上皮癌、鳞状细胞上皮癌、胃癌和胃上皮癌、滑膜肉瘤、睾丸癌、甲状腺癌和甲状腺上皮癌、T-线型急性淋巴细胞白血病 (T-a11)、T-线型淋巴细胞淋巴瘤 (T-LL)、尿路癌和尿路高级别上皮癌、子宫、宫颈、外阴和/或子宫内膜上皮癌、维尔姆斯瘤或畸胎瘤、或其任何组合。

43. 根据前述任一权利要求所述的方法,还包括监测所述受试者的不良反应。

44. 根据权利要求43所述的方法,其中在没有不良反应的情况下,所述方法还包括继续对所述受试者施用所述癌症精准治疗。

45. 根据权利要求43所述的方法,其中在存在不良反应时,所述方法还包括修改所述方法的一个或多个步骤。

46. 根据权利要求45所述的方法,还包括治疗一种或多种所述不良反应。

47. 根据权利要求45所述的方法,其中修改所述方法的一个或多个步骤包括修改施用步骤。

48. 根据权利要求47所述的方法,其中修改所述施用步骤包括:

包括更改向所述受试者施用所述一种或多种抗癌酮或包含一种或多种抗癌酮的组合物的量,更改向所述受试者施用所述一种或多种抗癌酮或包含一种或多种抗癌酮的组合物的频率,更改施用所述一种或多种抗癌酮或包含一种或多种抗癌酮的组合物的持续时间,更改向所述受试者施用的所述一种或多种抗癌酮或包含一种或多种抗癌酮的组合物的施用途径,或其任何组合。

49. 根据前述任一权利要求所述的方法,其中治疗所述癌症包括:

括提高所述受试者的存活性、增加转移前的时间长度、减少手术干预的可能性、减少施用一种或多种额外治疗剂或治疗方案的需要、减小所述受试者体内一种或多种肿瘤的大小、消除所述受试者体内的一种或多种肿瘤、降低或消除一种或多种基因组畸变的流行、恢复所述受试者体内一个或多个器官系统的正常代谢、恢复细胞稳态和/或细胞功能的一个或多个方面、和/或代谢失调;或其任何组合。

用于精准癌症治疗的组合物及精准癌症治疗方法

[0001] I. 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年8月8日提交的美国临时申请第63/396,104号的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

II. 背景技术

[0003] 癌症在其多样性的广度和范围上令人生畏,它横跨遗传学、细胞和组织生物学、病理学以及对治疗的反应。越来越强大的实验和计算工具与技术提供了关于癌症所包含的各种疾病临床表现的大量“大数据”。癌症的特征所体现的综合概念有助于将这种复杂性提炼成一门越来越合乎逻辑的科学,而本视角中提出的临时新维度可能会为这一努力增添价值,从而更全面地了解癌症发展和恶性进展的机制,并将这些知识应用于癌症医学。

[0004] 癌症是全球主要的死亡原因之一。2018年,全球新增病例1810万例,癌症相关死亡950万例。到2040年,每年新增癌症病例预计将增至2950万例,与癌症相关的死亡人数将增至1640万例。一般来说,癌症发病率在预期寿命、教育水平和生活水平最高的国家最高。但对于某些癌症类型,例如宫颈癌,情况正好相反,在这些指标中人口排名较低的国家,发病率最高。

[0005] 尽管在护理方面取得了进步,但对于癌症患者(如终末期癌症),开发精准癌症治疗方法仍有未满足的医疗需求。

III. 附图简要说明

[0007] 图1显示了经过或未经过AS治疗的所有可评估的终末期癌症患者的Kaplan-Meier存活曲线。

[0008] 图2显示了经过或未经过AS治疗的可评估的终末期癌症患者的Kaplan-Meier存活曲线,其中患者被诊断为患有头颈、肾脏、卵巢、胰腺或前列腺癌症(例如,除BE、CL和LU外的常见癌症)。

[0009] 图3显示了经过或未经过AS治疗的可评估的终末期癌症患者的Kaplan-Meier存活曲线,其中患者被诊断为患有罕见的癌症。多重诊断的患者只列出一例。

[0010] 图4显示了对AS疗法有反应的个体患者中ctDNA检测突变的变异等位基因频率图,该患者被诊断具有浸润性导管癌,ER⁺、PR⁻、HER-2⁺,伴有肝脏转移(IV期)。由于治疗成功,截至2017年11月1日,突变基因PIK3CA和FGFR2不再存在。

[0011] 图5显示了对AS疗法有反应的个体患者中ctDNA检测突变的变异等位基因频率图,该患者被诊断患有浸润性导管癌,伴有广泛的DCIS、ER⁻、PR⁻、HER-2⁺,伴有淋巴结和皮肤转移(IV期)。由于治疗成功,在2018年9月13日和2019年1月16日的Guardant测试结果上不再看到突变基因TP53、ERBB2和SMAD4。

[0012] 图6显示了对AS疗法有反应的个体患者中ctDNA检测突变的变异等位基因频率图,该患者被诊断患有浸润性导管癌、ER⁺、PR⁺、HER-2⁻,广泛转移至骨骼(IV期)。由于治疗成功,突变基因PIK3CA在2018年10月2日不再存在。

[0013] 图7显示了对AS疗法有反应的个体患者中ctDNA检测突变的变异等位基因频率图,该患者被诊断患有浸润性导管癌、ER⁺、PR⁺、HER-2⁻,伴有淋巴结、骨骼和脑多处转移(IV期)。

由于治疗成功,2019年4月8日,突变基因MYC、BRCA2、PIK3CA、APC、BRCA1、FGFR3、RAF1和ARAF不再存在。

[0014] 图8显示了对AS疗法有反应的个体患者中ctDNA检测突变的变异等位基因频率图,该患者被诊断患有左乳腺浸润性导管癌、ER⁺、PR⁻、HER-2⁺,广泛转移至脑、骨骼、肝脏、肺,且T6-T12处的硬膜外受累(epidural involvement)(IV期)。由于治疗成功,突变基因EGFR、ERBB2和PIK3CA在2019年12月30日不再存在。

[0015] 图9显示了对AS疗法反应的个体患者中ctDNA检测突变的变异等位基因频率图,该患者被诊断患有乳腺癌、ER⁺、PR⁻、HER-2⁺,伴有淋巴结、脑、肺、胸膜、骨骼、腹膜和卵巢转移。由于治疗成功,突变基因CCND1、CDK6、ERBB2、FGFR1、PIK3CA、PTEN、ARID1A和PDGFRA在2020年1月6日不再存在。

[0016] 图10显示了对AS疗法反应的个体患者中ctDNA检测突变的变异等位基因频率图,该患者被诊断为患有高度浸润性膀胱尿路上皮癌,伴有淋巴结、肺、骨骼和脑转移(IV期)。在2019年11月5日突变基因EGFR不再存在,在2020年4月16日,BRAF不再存在,在2020年4月16日突变TERT、TP53和ERBB2的浓度降低。

[0017] 图11显示了经AS和A10(ANP)治疗的常见癌症患者的存活分析。

[0018] 图12显示了经AS和A10(ANP)治疗的罕见癌症患者的存活分析。

IV. 发明内容

[0019] 本文公开了包含一种或多种抗瘤酮的组合物。

[0020] 本文公开了一种药物制剂,其包含一种或多种抗瘤酮和一种或多种药学上可接受的载体。

[0021] 本文公开了一种治疗和/或预防癌症的方法,该方法包括向有需要的受试者施用精准癌症治疗,其中受试者对精准癌症治疗表现出肿瘤反应和/或分子反应。

[0022] 本文公开了一种治疗癌症的方法,该方法包括从有需要的受试者处获取生物样本;对生物样本进行游离细胞DNA(cfDNA)分析;当生物样本中一种或多种基因组畸变的表达和/或数量高于对照样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量时,诊断该受试者需要进行精准癌症治疗;以及对受试者施用精准癌症治疗,其中受试者对精准癌症治疗表现出肿瘤反应和/或分子反应。

[0023] 本文公开了一种治疗癌症的方法,该方法包括从有需要的受试者处获取生物样本;对生物样本进行游离细胞DNA(cfDNA)分析;当生物样本中一种或多种基因组畸变的表达和/或数量高于对照样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量时,诊断受试者需要进行精准癌症治疗;对受试者施用精准癌症治疗;以及测量受试者的肿瘤反应和/或受试者的分子反应。

[0024] 本文公开了一种治疗癌症的方法,该方法包括从有需要的受试者获取生物样本;对生物样本进行游离细胞DNA(cfDNA)分析;其中,如果生物样本中一种或多种基因组畸变的表达和/或数量高于对照样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量,则诊断该受试者需要进行精准癌症治疗;以及对该受试者施用精准癌症治疗,其中该受试者对精准癌症治疗表现出肿瘤反应和/或分子反应。

[0025] 本文公开了一种延长受试者存活期的方法,该方法包括向有需要的受试者施用精准癌症治疗,其中受试者对精准癌症治疗表现出肿瘤反应和/或分子反应,并且其中受试者

的预期寿命得到延长。

[0026] 本文公开了一种延长受试者存活期的方法,该方法包括从有需要的受试者处获取生物样本;对生物样本进行游离细胞DNA(cfDNA)分析;当生物样本中一种或多种基因组畸变的表达和/或数量高于对照样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量时,诊断该受试者需要进行精准癌症治疗;并且向受试者施用精准癌症治疗,其中受试者对精准癌症治疗表现出肿瘤反应和/或分子反应,并且其中受试者的预期寿命得到延长。

[0027] 本文公开了一种延长受试者存活期的方法,该方法包括从有需要的受试者处获取生物样本;对生物样本进行游离细胞DNA(cfDNA)分析;当生物样本中一种或多种基因组畸变的表达和/或数量高于对照样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量时,诊断该受试者需要进行精准癌症治疗;向受试者施用精准癌症治疗;并且,其中受试者对精准癌症治疗表现出肿瘤反应和/或分子反应,且其中受试者的预期寿命得到延长。

[0028] 本文公开了一种延长受试者存活的方法,该方法包括从有需要的受试者处获得生物样本;对生物样本进行游离细胞DNA(cfDNA)分析;其中,如果生物样本中一种或多种基因组畸变的表达和/或数量高于对照样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量,则诊断该受试者需要进行精准癌症治疗;并对受试者施用精准癌症治疗,其中受试者表现出对精准癌症治疗的肿瘤反应和/或分子反应,且其中受试者的预期寿命得到延长。

[0029] 本文公开了一种预防和/或减少转移的方法,该方法包括向有需要的受试者施用精准癌症治疗,其中受试者表现出对精准癌症治疗的肿瘤反应和/或分子反应,并且转移得到预防和/或减少。

[0030] 本文公开了一种预防和/或减少转移的方法,该方法包括从有需要的受试者处获取生物样本;对生物样本进行游离细胞DNA(cfDNA)分析;当生物样本中一种或多种基因组畸变的表达和/或数量高于对照样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量时,诊断该受试者需要进行精准癌症治疗;并且向受试者施用精准癌症治疗,其中受试者对精准癌症治疗表现出肿瘤反应和/或分子反应,并且转移得到预防和/或减少。

[0031] 本文公开了一种预防和/或减少转移的方法,该方法包括从有需要的受试者处获取生物样本;对生物样本进行游离细胞DNA(cfDNA)分析;当生物样本中一种或多种基因组畸变的表达和/或数量高于对照样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量时,诊断该受试者需要进行精准癌症治疗;向受试者施用精准癌症治疗;并且其中受试者对精准癌症治疗表现出肿瘤反应和/或分子反应,并且转移得到预防和/或减少。

[0032] 本文公开了一种预防和/或减少转移的方法,该方法包括从有需要的受试者处获取生物样本;对生物样本进行游离细胞DNA(cfDNA)分析;其中,如果生物样本中一种或多种基因组畸变的表达和/或数量高于对照样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量,则诊断该受试者需要进行精准癌症治疗;并向受试者施用精准癌症治疗,其中受试者对精准癌症治疗表现出肿瘤反应和/或分子反应,并且转移得到预防和/或减少。

[0033] V. 详细说明

[0034] 本公开描述了制剂、复合组合物、试剂盒、胶囊、容器和/或其方法。应当理解的是,除非另有说明,其发明方面不限于特定的合成方法,也不限于特定的反应剂,因为这些当然可以变化。还应理解的是,本文使用的术语,其目的仅用于描述特定方面,并不具有限制性。尽管与本文所述方法和材料相似或等效的任何方法和材料均可用于本发明的实践或试验,

但现在对示例性方法和材料进行说明。

[0035] 本文提及的所有出版物均以引用方式并入本文,以披露和描述与所引用出版物相关的方法和/或材料。本文所讨论的出版物仅为其在本申请提交日之前的公开而提供。本文中的任何内容均不得解释为承认本发明因先前的发明而无权早于此类出版物。

[0036] A. 定义

[0037] 在公开和描述本化合物、组合物、物品、系统、装置和/或方法之前,应理解它们并不限于特定的合成方法(除非另有说明),也不限于特定的反应剂(除非另有说明),因为这些当然可以变化。还应理解的是,本文所使用的术语仅用于描述特定方面,并不具有限制性。尽管与本文所述方法和材料类似或等效的任何方法和材料均可用于本发明的实践或测试,但现在对示例性方法和材料进行描述。

[0038] 本公开参照具体实施例描述了本发明构思。然而,其意在涵盖与本公开相符的本发明构思的所有修改、等同物和替代物。

[0039] 在说明书和所附权利要求书中使用的单数形式“一个”、“一种”、和“所述/该”包括复数指代物,除非上下文另有明确规定。

[0040] 短语“基本上由……组成”将权利要求的范围限定为组合物中所陈述的组分或方法中所陈述的步骤,以及那些对权利要求的组合物或方法的基本特征和新颖性特征没有实质性影响的成分或步骤。短语“由……组成”排除了权利要求中没有提及的任何成分、步骤或要素。短语“包含”与“包括”、“含有”或“特征在于”同义,具有包容性或开放性。“包含”并不排除附加的、未记载的成分或步骤。

[0041] 如本文所用,当提及任何数值时,术语“约”是指在落在所述值的 $\pm 10\%$ 范围内的值。

[0042] 本文的范围可表示为从“约”一特定值,和/或到“约”另一特定值。当表示这样的范围时,另一方面包括从该一特定值和/或到该另一特定值。同样,当数值表示为近似值时,通过使用前置词“约”,可以理解为该特定值构成了另一方面。还将进一步理解的是,每个该范围的端点相对于另一端点都是明显的,并且独立于另一端点。此外,还可以理解的是,本文公开了许多值,除了该值本身之外,每个值在本文中还被公开为“约”该特定值。例如,如果公开了数值“10”,那么也公开了“约10”。同样可以理解的是,两个特定单元之间的每个单元也是公开的。例如,如果公开了10和15,那么也公开了11、12、13和14。

[0043] 在说明书和最后的权利要求书中提到的组合物中某一特定元素或组分的重量份数,是指该元素或组分与组合物或制品中以重量份数表示的任何其他元素或组分之间的重量关系。因此,在含有2重量份X组分和5重量份Y组分的化合物中,X和Y以2:5的重量比存在,无论化合物中是否含有其他组分,X和Y都以这样的重量比存在。

[0044] 如本文所用,术语“可选”或“可选地”是指随后描述的事件或情况可以发生或可以不发生,该描述包括所述事件或情况发生的实例和不发生的实例。在一个方面,公开的方法可以可选地包括一个或多个附加步骤,诸如例如重复施用步骤或改变施用步骤等。

[0045] 如本文所用,术语“受试者”是指施用的目标,例如人类。术语“受试者”还包括驯养的动物(如猫、狗等)、家畜(如牛、马、猪、绵羊、山羊等)、和实验室动物(如小鼠、兔子、大鼠、豚鼠、果蝇等)。因此,本文公开方法的受试者可以是脊椎动物,诸如哺乳动物、鱼、鸟、爬行动物或两栖动物。或者,本文公开方法的受试者可以是人、非人灵长类动物、马、猪、兔、狗、

绵羊、山羊、牛、猫、豚鼠或啮齿动物。该术语并不表示特定的年龄或性别,因此,意在涵盖成年和年幼的受试者以及胎儿,无论是雄性还是雌性。在一个方面,受试者可以是人类患者。在一个方面,受试者可以患有癌症、疑似患有癌症、或有罹患癌症风险。

[0046] 本文所用术语“经诊断”是指已经接受技术人员(例如医生)的检查,发现患有能够经一种或多种公开的抗瘤酮、公开的药物制剂、或其任何组合,或经一种或多种公开的方法诊断或治疗的病况。例如,“经诊断患有疾病或病症”是指已经接受技术人员(例如医生)的检查,发现患有能够经一种或多种公开的抗瘤酮、公开的药物制剂、或其任何组合,或经一种或多种公开的方法治疗的病况(例如癌症)。例如,“疑似患有疾病或病症”可指已经接受了技术人员(例如医生)的检查,并发现患有可能经一种或多种公开的抗瘤酮、公开的药物制剂、或其任何组合、或经一种或多种公开的方法进行治疗的病况(例如癌症)。在一个方面,检查可以是身体检查,可以涉及各种测试(如血液测试、基因分型、活检等)、扫描(如CT扫描、PET扫描等)和分析(如酶分析),或其组合。

[0047] “患者”是指患有疾病或病症(如癌症、终末期癌症、转移性癌症)的受试者。在一个方面,患者可指经诊断患有或疑似患有疾病或病症(诸如癌症)的受试者。在一个方面,患者可指经诊断患有或疑似患有疾病或病症并且正在寻求治疗或接受治疗疾病或病症(诸如癌症)的受试者。

[0048] 如本文所用,“确认需要治疗疾病或病症”诸如此类是指基于治疗疾病或病症的需要选择受试者。例如,可以根据技术人员的早期诊断,确认受试者需要治疗疾病或病症(如癌症),然后对其进行癌症治疗。在一个方面,可以由不同于诊断人员的人员进行确认。在一个方面,可以由进行诊断的人员进行施用。

[0049] 如本文所用,“抑制(inhibit\inhibiting\inhibition)”是指减弱或降低活性、水平、反应、病况、严重程度、疾病、或其它生物参数。这可以包括但不限于完全消融活性、水平、反应、病况、严重程度、疾病、或其它生物参数(诸如例如一种或多个基因组畸变等)。例如,这也可以包括与原生或对照水平(例如,未接受公开的抗瘤酮、公开的药物制剂、或其任何组合的受试者)相比,活性、水平、反应、病况、严重程度、疾病或其他生物参数(诸如例如一种或多种基因组畸变等)的10%抑制或降低。因此,在一个方面,与原生水平或对照水平相比,抑制或降低可以是10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或介于其间的任何降低量。在一个方面,与原生或对照水平(例如,未接受公开的抗瘤酮、公开的药物制剂、或其任何组合的受试者)相比,抑制或降低可以是10-20%、20-30%、30-40%、40-50%、50-60%、60-70%、70-80%、80-90%或90-100%。在一个方面,与原生或对照水平相比,抑制或降低可以是0-25%、25-50%、50-75%或75-100%。在一个方面,原生或对照水平可以是疾病前或病症前的水平(如癌前状态)。

[0050] 术语“治疗(treat\treating\treatment)”包括姑息治疗,即旨在缓解症状而非治愈疾病、病理状况或病症的治疗;预防性治疗,即旨在尽量减少或部分或完全抑制相关疾病、病理状况或病症发展的治疗;以及支持性治疗,即用于补充旨在改善相关疾病、病理状况或病症的另一种特定疗法的治疗。在一个方面,该术语涵盖对受试者(包括哺乳动物,例如人)的任何治疗,并包括(i)预防不期望的生理变化、疾病、病理状况或病症在易患该疾病但尚未经诊断患有该疾病的受试者身上发生;(ii)抑制生理变化、疾病、病理状况或病症,即阻止其发展;或(iii)缓解生理变化、疾病、病理状况或病症,即引起疾病的消退。例如,在

一个方面,与对照(诸如例如未患癌症的个体等)相比,治疗疾病或病症可以将受试者已患疾病或病症的严重程度降低1%-100%。在一个方面,治疗可以指疾病或病症(如癌症)的严重程度降低1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。例如,与对照(诸如例如未患癌症的个体等)相比,治疗疾病或病症可使受试者疾病或病症的一种或多种症状降低1%-100%。在一个方面,治疗可指已确立的疾病或病症的一种或多种症状降低1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%。可以理解,治疗不必然是指治愈或完全消融或根除疾病或病症。然而,在一个方面,治疗可以指治愈或完全消融或根除疾病或病症(如癌症)。

[0051] 如本文所用,术语“预防(prevent\preventing\prevention)”是指排除、防止、避免、预先阻止、中断或阻碍某事发生,特别是通过提前行动。可以理解的是,在本文使用降低、抑制或预防时,除非特别指明,否则也明确公开了其他两个词的使用。在一个方面,旨在预防具有染色质失调(chromatin deregulation)和/或染色质调控紊乱(chromatin dysregulation)的疾病或病症。词语“预防”也指用于保护或排除未患有给定疾病或病症(如癌症)或相关并发症的受试者(如个体)发展为该并发症的防止性或预防性措施。在一个方面,意在防止转移。

[0052] 如本文所用,术语“施用(administering\administration)”是指向受试者提供一种或多种公开的抗瘤酮、公开的药物制剂或其任何组合的任何方法。此类方法为本领域技术人员所熟知,包括但不限于以下方法:口服施用、透皮施用、吸入施用、鼻腔施用、局部施用、子宫内施用、瘤内施用、肝内施用、阴道内施用、眼内施用、耳内施用、耳部施用、脑内施用、直肠施用、舌下施用、口腔施用和肠外施用,包括注射药,如静脉内施用、CSF内施用、动脉内施用、肌肉内施用和皮下施用。施用还可包括肝动脉内施用或通过肝门静脉(HPV)施用。公开的组合物、公开的药物组合物、公开的治疗剂、公开的免疫调节剂、公开的蛋白酶体抑制剂、公开的小分子、公开的内切酶、公开的寡核苷酸、公开的RNA治疗剂或其任何组合的施用可包括直接进入中枢神经系统或前列腺系统的施用。施用可以是连续的或间歇的。施用可包括一种或多种途径的组合。在一个方面,施用可包括对公开的组合物、公开的药物组合物、公开的治疗剂、公开的免疫调节剂、公开的蛋白酶体抑制剂、公开的小分子、公开的内切酶、公开的寡核苷酸、公开的RNA治疗剂或其任何组合进行剂量滴定,以确认有效剂量和/或确认仅引起轻微不良反应和/或副作用的有效剂量。

[0053] 如本领域所知,公开的小分子可以包括任何非聚合物的有机或无机材料。如本领域所知,公开的小分子可以排除大分子,诸如大蛋白质(如分子量超过2,000、3,000、4,000、5,000、6,000、7,000、8,000、9,000或10,000的蛋白质)、大核酸(如分子量超过2,000、3,000、4,000、5,000、6,000、7,000、8,000、9,000或10,000的核酸)、或大多糖(如分子量超过2,000、3,000、4,000、5,000、6,000、7,000、8,000、9,000或10,000的多糖)。在一个方面,“小分子”,例如,可以是由于分子量低而容易进入细胞的药物。在一个方面,小分子可以与公开的组合物或公开的制剂一起用于公开的方法中。

[0054] 在一个方面,技术人员可以确定公开的抗瘤酮、公开的药物制剂或其任何组合的有效剂量、有效时间表和有效施用途径,以治疗或预防疾病或病症(如癌症)。在一个方面,技术人员还可以改变、更改或修改施用步骤的一个方面,以提高公开的抗瘤酮、公开的药物

制剂或其任何组合的功效。

[0055] “确定量”是指特定分析物(例如,癌症的生物标志物)的绝对定量或特定分析物(例如,癌症生物标记物)的相对丰度的确定。该短语包括直接或间接的丰度测量,或两者兼而有之。

[0056] 如本文所用,“修改方法”可包括修改或改变公开的癌症治疗和/或预防方法的一个或多个步骤的一个或多个特征或方面。在一个方面,可以通过更改向受试者施用的公开的精准癌症治疗、公开的抗瘤酮、公开的药物制剂、公开的抗趋化因子、公开的抗癌剂、公开的化学治疗剂或其组合的量,或通过更改公开的精准癌症治疗、公开的抗瘤酮、公开的药物制剂、公开的抗趋化因子、公开的抗癌剂、公开的化学治疗剂或其组合向受试者的施用频率,通过更改公开的精准癌症治疗、公开的抗瘤酮、公开的药物制剂、公开的抗趋化因子、公开的抗癌剂、公开的化学治疗剂或其组合向受试者施用的持续时间,或用类似或等效的成分和/或反应剂替代一种或多种公开的成分和/或反应剂来改变方法。这同样适用于所有公开的精准癌症治疗、公开的抗瘤酮、公开的药物制剂、公开的抗趋化因子、公开的抗癌剂、公开的化学治疗剂或其组合。

[0057] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指无菌的水性或非水性溶液、分散体、悬浮液或乳液,以及在使用前用于复溶为无菌注射溶液或分散体的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或载剂的示例包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、羧甲基纤维素及合适的其混合物、植物油(如橄榄油)及可注射的有机酯,诸如油酸乙酯等。在一个方面,使用的药物载体可以是固体、液体或气体。在一个方面,固体载体的示例可以包括乳糖、白土、蔗糖、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。在一个方面,液体载体的示例可以包括糖浆、花生油、橄榄油和水。在一个方面,气体载体的示例可以包括二氧化碳和氮气。在制备公开的口服剂型组合物时,可以采用任何方便的药物介质。例如,水、乙二醇、油、醇类、调味剂、防腐剂、着色剂等可用于形成诸如悬浮液、酏剂和溶液等口服液体制剂;而淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等载体可用于形成诸如粉末、胶囊和片剂等口服固体制剂。由于易于施用,片剂和胶囊是使用固体药物载体的优选口服剂量单元。可选地,片剂可使用标准的水性或非水性技术包衣。可以例如通过使用诸如卵磷脂等包衣材料、在分散体中保持所需的粒度以及使用表面活性剂来保持适当的流动性。这些组合物还可以含有诸如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂等佐剂。通过包括各种抗菌剂和抗真菌剂,诸如尼泊金、氯丁醇、苯酚、山梨酸等,可以确保预防微生物的作用。还可期望包括等渗剂,诸如糖、氯化钠等。可以通过包括诸如单硬脂酸铝和明胶等延迟吸收的剂,可以延长注射剂的吸收时间。可注射的储库(depot)剂型是通过在生物可降解聚合物(如聚乳酸-聚乙醇酸酯、聚原酸酯和聚酸酐)中形成药物微胶囊基质来制备的。储库注射制剂也可通过将药物包封于与机体组织相容的脂质体或微乳液来制备。根据药物与聚合物的比例以及所使用的特定聚合物的性质,可以控制药物的释放速度。可注射制剂可以进行灭菌处理,例如通过细菌截留过滤器过滤,或以无菌固体组合物的形式加入灭菌剂,在使用前可以将其溶解或分散于无菌水或其他无菌注射介质中。合适的惰性载体可包括糖类,诸如乳糖等。期望地,按重量计,至少95%的活性成分颗粒的有效粒径在0.01至10微米之间。

[0058] 如本文所用,术语“赋形剂”是指通常用作稀释剂、载剂、防腐剂、粘合剂或稳定剂

的惰性物质,包括但不限于蛋白质(如血清白蛋白等)、氨基酸(如天门冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸、甘氨酸、组氨酸等)、脂肪酸和磷脂(如烷基磺酸盐、辛酸酯等)、表面活性剂(如SDS、聚山梨醇酯、非离子表面活性剂等)、糖类(如蔗糖、麦芽糖、海藻糖等)、和多元醇(如甘露醇、山梨醇等)。作为参考,另见Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明顿制药科学), (1990) Mack Publishing Co. (麦克出版公司), Easton, Pa (伊斯顿,宾夕法尼亚州), 其全部内容通过引用并入本文。在一个方面,在本文使用的剂量和浓度下,可接受的载体、赋形剂或稳定剂对受体无毒,其可包括缓冲剂,诸如但不限于磷酸盐、柠檬酸和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和蛋氨酸;防腐剂(诸如十八烷基二甲基苄基氯化铵;六甲基氯化铵;苯扎氯铵;苄索氯铵;苯酚、丁基或苄基醇;对羟基苯甲酸烷基酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇和间甲酚等);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白等;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮等;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖及其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或右旋糖酐;螯合剂,诸如EDTA等;糖,诸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇等;成盐反离子,诸如钠等;金属配合物(如锌蛋白配合物);和/或非离子表面活性剂,诸如吐温,普兰尼克(Pluronic),或聚乙二醇(PEG)。

[0059] 如本文所用,“同时”是指(1)在时间上同时,或(2)在共同治疗计划过程中的不同时间。

[0060] 本文所用的术语“接触”是指将一种或多种公开的精准癌症治疗、公开的抗瘤酮、公开的药物制剂、公开的抗趋化因子、公开的抗癌剂、公开的化学治疗剂或其组合与靶区或预定靶区接触,使公开的精准癌症治疗、公开的抗瘤酮、公开的药物制剂、公开的抗趋化因子、公开的抗癌剂、公开的化学治疗剂或其组合能够直接或间接地对预定靶点或靶区产生作用。靶区或预定靶区可以是受试者承载癌细胞的一个或多个器官(如,肺、心、肝脏、肾、脑等。)在一个方面,靶区或预定靶区可以是受疾病或病症(诸如癌症等)感染的任何细胞或任何器官。在一个方面,靶区或预定靶区可以是受疾病或病症(诸如癌症等)影响的任何器官、组织或细胞。

[0061] 如本文所用,“确定”可指测量或查明疾病或病症(诸如例如癌症等)的存在和严重程度。用于确定疾病或病症(的存在和/或严重程度的方法和技术通常为医学领域所熟知。例如,本领域熟悉确认和/或诊断疾病或病症((诸如例如癌症等)的存在、严重程度或两者的方法。

[0062] 如本文所用,“有效量”、“有效的量”可指足以达到预期效果的量,诸如例如治疗和/或预防疾病或病症(如癌症)或疑似疾病或病症的量。如本文所用,“有效量”可指足以对不希望出现的病况(如癌症)达到预期治疗效果的量。例如,“治疗有效量”是指足以达到预期的治疗效果或对不希望的症状产生效果但通常不足以引起不良反应的量。在一个方面,“治疗有效量”是指公开的精准癌症治疗、公开的抗瘤酮、公开的药物制剂、公开的抗趋化因子、公开的抗癌剂、公开的化学治疗剂或其组合的用量,该用量(i)治疗特定疾病、病况或病症(如癌症), (ii)减轻、改善或消除本文描述的特定疾病、病况或病症(如癌症)的一种或多种症状,或(iii)推迟本文所描述的特定疾病、病况或病症(如癌症)的一种或多种症状的发生。对任何特定患者而言,具体的治疗有效剂量水平取决于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重程度;所使用的公开的精准癌症治疗、公开的抗瘤酮、公开的药物制剂、公开的

抗趋化因子、公开的抗癌剂、公开的化学治疗剂或其组合；所使用的公开的方法；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；施用时间；施用途径；使用的公开的精准癌症治疗、公开的抗癌酮、公开的药物制剂、公开的抗趋化因子、公开的抗癌剂、公开的化学治疗剂或其组合的排泄速率；治疗持续时间；与使用的公开的精准癌症治疗、公开的抗癌酮、公开的药物制剂、公开的抗趋化因子、公开的抗癌剂、公开的化学治疗剂或其组合联合使用或同时使用的药物，以及医疗领域众所周知的其他类似因素。例如，本领域的技术人员完全可以将公开的精准癌症治疗、公开的抗癌酮、公开的药物制剂、公开的抗趋化因子、公开的抗癌剂、公开的化学治疗剂或其组合的剂量从低于达到预期治疗效果所需的剂量开始，并逐渐增加剂量，直至达到预期效果。如果需要，则可将有效日剂量分为多次施用。因此，单剂量的公开的精准癌症治疗、公开的抗癌酮、公开的药物制剂、公开的抗趋化因子、公开的抗癌剂、公开的化学治疗剂或其组合可以包含这样的量或其约数(submultiples)来构成日剂量。在任何禁忌症的情况下，可由个体医师调整剂量。剂量可以变化，可以每日一次或多次施用，连续施用一天或数天。可以在文献中找到关于给定类别药物适当剂量的指导。在进一步的各方面，制剂可以以“预防有效量”施用；也就是说，有效预防疾病或病况的量，诸如例如由于蛋白质或酶的缺失、缺乏和/或突变引起的疾病或病症等。

[0063] 本文所用的“单克隆抗体”是指参与高度特异性识别和结合单一抗原决定簇或表位的同源抗体群。这与多克隆抗体不同，后者通常包括直接针对不同抗原决定簇的不同抗体。术语“单克隆抗体”包括完整的和全长的单克隆抗体以及抗体片段（诸如Fab、Fab’、F(ab’)₂、Fv等）、单链(scFv)突变体、包含抗体部分的融合蛋白以及包含抗原识别位点的任何其他经修饰的免疫球蛋白分子。此外，“单克隆抗体”是指以任何方式制成的抗体，包括但不限于杂交瘤、噬菌体选择、重组表达和转基因动物。

[0064] 如本文所用，术语“人源化抗体”是指非人（例如鼠）抗体的形式，这些抗体是特异性免疫球蛋白链、嵌合免疫球蛋白或其含有最少非人序列的片段。通常，人源化抗体是人免疫球蛋白，其互补决定区(CDR)的残基被具有所需特异性、亲和力和性能的非人物种（如小鼠、大鼠、兔、仓鼠等）CDR的残基所取代。在某些情况下，人免疫球蛋白的Fv框架区(FR)残基被具有所需特异性、亲和力和性能的非人物种抗体中的相应残基取代。人源化抗体可通过在Fv框架区和/或在被替换的非人残基中替换额外的残基来进一步修饰，以改善和优化抗体的特异性、亲和力和/或性能。一般来说，人源化抗体将基本上包含至少一个，通常是两个或三个可变结构域的全部，可变结构域包含与非人免疫球蛋白相对应的所有或基本所有的CDR区，而所有或基本所有的FR区域是人免疫球蛋白共有序列的那些。人源化抗体还可以包含至少一部分免疫球蛋白恒定区或结构域(Fc)，通常是人免疫球蛋白的恒定区或结构域。

[0065] 抗体“选择性结合”或“特异性结合”至表位或受体意味着与包括不相关蛋白的替代物质相比，抗体与表位或受体的反应或结合频率更高、速度更快、持续时间更长、亲和力更高或具有上述的一些组合。“选择性结合”或“特异性结合”意味着，举例来说，抗体与蛋白质结合时，KD约为0.1mM或更小，更通常约为1μM或更小。“选择性结合”或“特异性结合”有时是指抗体与蛋白质结合时，KD约为0.1mM或更小、有时约为1μM或更小、有时约为0.1μM或更小、有时约为0.01μM或更小、有时约为1nM或更小。可以理解，在某些方面，特异性结合第一靶标的抗体或结合部分可以特异性结合或非特异性结合第二靶标。因此，“特异性结合”并不一定要求（尽管可以包括）排他性结合，例如，结合至单一靶标。

[0066] 多克隆抗体可以通过任何已知的方法制备。多克隆抗体是通过多次皮下或腹腔注射相关抗原(纯化的肽片段、全长重组蛋白、融合蛋白等)免疫动物(如兔、大鼠、小鼠、驴、山羊等)而产生的,这些抗原可选地与在无菌盐水中稀释的钥孔海螺血蓝蛋白(KLH)、血清白蛋白等结合,并与佐剂(如完全或不完全弗氏佐剂)结合形成稳定的乳液。然后从免疫动物的血液、腹水等中回收多克隆抗体。将收集的血液凝固,倒出血清,离心澄清,测定抗体滴度。多克隆抗体可根据包括亲和层析、离子交换层析、凝胶电泳、透析在内的本领域的标准方法从血清或腹水中纯化。

[0067] 如本文所用,“精准医疗”方法和“精准癌症治疗”可以互换使用,指的是在测量受试者的分子标记物以评估特定癌症治疗的反应或无反应的可能性之后,对受试者施用癌症治疗(如ANP疗法)的方法。在一个方面,例如,精准癌症治疗可包括ANP和一种或多种其他治疗剂(可使用公开的基因组分析确定)。对于癌症治疗,精准医疗意味着测量受试者的分子标记物,以选择最有可能有帮助受试者的治疗,同时避免受试者接受不太可能有帮助的治疗。在一个方面,本文公开的分子标记物可用于确认要对本文受试者施用的一种或多种精准癌症治疗,和/或可通过评估一种或多种癌症相关基因的遗传表达来确定。在一个方面,本文公开的分子标记物可用于确认一种或多种要对本文的受试者施用的精准癌症治疗,并且与未患有或疑似患有癌症的健康受试者相比,可以是一种或更多种癌症相关基因的表达的增加。在一个方面,本文公开的分子标记物可用于确认要对本文的受试者施用一种或多种精准癌症治疗,与未患或疑似患癌症的健康受试者相比,可以降低一种或多种癌症相关基因的表达。在一个方面,本文公开的分子标记物可用于确认要对本文受试者施用的一种或多种精准癌症治疗,与未患或疑似患有癌症的健康受试者相比,可以是一种或多种癌症相关基因序列中的碱基突变和/或变异。

[0068] 如本文所用,术语“癌症/癌”和“癌性”是指或描述哺乳动物的生理状况,其中细胞群体的特征是不受调节的细胞生长。癌症的示例包括但不限于上皮癌、淋巴瘤、胚细胞瘤、肉瘤和白血病。更具体的癌症实例包括鳞状细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞状上皮癌、腹膜癌、肝细胞癌(hepatocellular cancer)、胃肠癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌(liver cancer)、膀胱癌、肝细胞瘤(hepatoma)、乳腺癌、结肠癌、结直肠癌、子宫内膜或子宫上皮癌、唾液腺上皮癌、肾癌、肝癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝上皮癌(hepatic carcinoma)、各种类型的头颈癌、各种类型的脑肿瘤、或其任何组合。

[0069] 术语“增殖性病症”和“增殖性疾病”是指与诸如癌症等异常细胞增殖有关的病症。

[0070] 本文所用的“肿瘤”和“瘤”是指细胞过度生长或增殖而形成的任何组织块,可以是良性(非癌性)或恶性(癌性),包括癌前病变。本文所用的“转移”是指癌症从原发部位扩散或转移到身体其他部位,并在新部位形成类似癌性病变的过程。“转移性的”或“转移的”细胞是指失去与邻近细胞粘附接触,并通过血液或淋巴从原发疾病部位迁移到邻近身体结构的细胞。

[0071] 术语“癌症干细胞”或“肿瘤干细胞”或“实体瘤干细胞”在本文中可互换使用,是指来自实体瘤的细胞群体,其(1)具有广泛的增殖能力;(2)能够进行不对称细胞分裂,以产生一种或多种增殖或发育潜能降低的分化后代;(3)能够进行对称细胞分裂,进行自我更新或自我维持。与大多数不能形成肿瘤的肿瘤细胞相比,“癌症干细胞”或“肿瘤干细胞”或“实体瘤干细胞”的这些特性使这些癌症干细胞在连续移植到免疫受损的小鼠体内后,能够形成

明显的肿瘤。癌症干细胞以混乱的方式进行自我更新和分化,形成具有异常细胞类型的肿瘤,随着时间的推移,这些异常细胞类型会发生突变。

[0072] 术语“癌细胞”或“肿瘤细胞”及语法等同词指来自肿瘤的总细胞群体,包括构成肿瘤细胞群体主体的非致瘤性细胞和致瘤性干细胞(癌症)。

[0073] 本文所用的“致瘤性”是指实体瘤干细胞的功能特征,包括自我更新(产生更多的致瘤性癌症干细胞)和增殖以产生所有其他肿瘤细胞(产生分化的、因而非致瘤性的肿瘤细胞)的特性,这些特性使实体瘤干细胞形成肿瘤。

[0074] 如本文所用,肿瘤“致瘤性”是指将肿瘤细胞随机样本连续移植到免疫受损的小鼠体后形成可触及肿瘤的能力。

[0075] 如本文所用,“免疫调节”是指公开的分离核酸分子、公开的精准癌症治疗、公开的药物制剂或公开的剂改变(调节)免疫系统的一个或多个方面的能力。免疫系统通过涉及淋巴细胞、巨噬细胞和其他抗原递呈细胞的细胞和体液机制来保护机体免受感染和外来抗原,这些细胞和抗原递呈细胞通过多种细胞间的相互作用以及通过生成可溶性因子(包括淋巴因子和抗体)来相互调节,从而对免疫细胞产生自分泌、旁分泌和内分泌作用。

[0076] 如本文所用,“免疫调节剂”是指能够将特定的免疫反应调整到所需水平(如免疫增强、免疫抑制或诱导免疫耐受)的剂。免疫调节剂的示例包括但不限于:公开的免疫调节剂,其可包括阿司匹林、硫唑嘌呤、贝利木单抗(belimumab)、二丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、硼替佐米(bortezomib)、布雷青霉素、环硫嘌呤、环磷酰胺、环孢素、脱氧精胍菌素、膜海鞘素B、醋酸氟轻松、亚叶酸、布洛芬、IL6抑制剂(诸如如萨利霉素等)、吲哚美辛(indomethacin)、伊奈利珠单抗(inobilizumab)、静脉注射丙种球蛋白(IVIG)、甲氨蝶呤、甲泼尼龙(methylprednisolone)、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil)、萘普生、泼尼松龙、泼尼松、泼尼松龙吲哚美辛(prednisolone indomethacin)、雷帕霉素、利妥昔单抗(rituximab)、西罗莫司、舒林酸、含雷帕霉素的合成疫苗颗粒(SVP-雷帕霉素或ImmTOR)、沙利度胺、托珠单抗(tocilizumab)、托美汀、醋酸曲安奈德(triamcinolone acetonide)、抗CD3抗体、抗CD4抗体、抗CD19抗体、抗CD20抗体、抗CD22抗体、抗CD40抗体、抗FcRN抗体、抗IL6抗体、抗IGF1R抗体、IL2突变蛋白、BTK抑制剂或其组合。在一个方面,公开的免疫调节剂可以包括一种或多种Treg(调节性T细胞)输注(例如AAV抗原特异性Treg细胞)。在一个方面,公开的免疫调节剂可以是硼替佐米或SVP-雷帕霉素。在一个方面,免疫调节剂可以通过任何合适的施用途径施用,包括但不限于子宫内、CSF内、鞘内、静脉内、皮下、经皮、皮内、肌内、口服、经皮肤、腹膜内(IP)或阴道内。在一个方面,公开的免疫调节剂可以使用组合途径施用。施用还可以包括肝动脉内施用或通过肝门静脉(HPV)施用。免疫调节剂的施用可以是连续的或间歇的,并且,施用可以包括一种或多种途径的组合。

[0077] 如本文所用,术语“包装说明书”用于指通常包含在治疗产品商业包装中的说明,其包含有关使用此类治疗产品的适应症、用法、用量、施用、禁忌和/或警告的信息。

[0078] 如本文所使用,术语“联合”在施用其他疗法(例如,其他的剂)的上下文中包括使用一种以上的疗法(例如,药物疗法)。“联合”一种或多种进一步的治疗剂的施用包括以任何顺序同时(如并行)和连续施用。使用术语“联合”并不限制向受试者施用的顺序。作为非限制性示例,第一疗法(例如,公开的精准癌症治疗、公开的抗瘤酮、公开的药物制剂、公开的抗趋化因子、公开的抗癌剂、公开的化学治疗剂或其组合)可在施用第二疗法(公开的精

准癌症治疗、公开的抗瘤酮、公开的药物制剂、公开的抗趋化因子、公开的抗癌剂、公开的化学治疗剂或其组合)之前(例如1分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、9周、10周、11周或12周)、同时或之后(例如,1分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周或12周或更长时间)向患有或经诊断患有癌症的受试者施用。

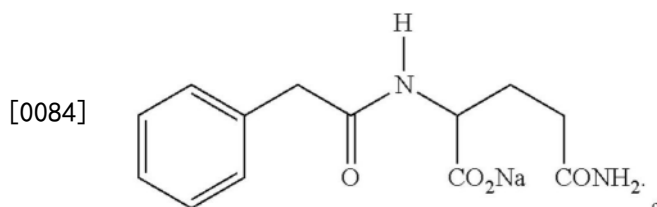
[0079] 公开的是用于制备公开的分离的核酸分子、公开的精准癌症治疗或公开的药物制剂的组分,以及公开的分离核酸分子、公开的精准癌症治疗或药物制剂在本文公开的方法中的应用。本文公开了这些材料和其他材料,并且可以理解,当这些材料的组合、子集、相互作用、组等被公开时,虽然不能明确地公开每种不同的单独和集体的组合以及这些化合物的排列方式,但每种组合和排列方式都在本文中得到了具体的考虑和描述。例如,如果公开并讨论了一种特定的化合物,并讨论了可对包括该化合物在内的多种分子进行的多种修饰,那么除非明确指出相反的情况,否则具体考虑的是该化合物的每种组合和排列方式以及可能进行的修饰。因此,如果公开了一类分子A、B和C,以及一类分子D、E和F,并公开了组合分子A-D的一个实例,那么即使每种分子没有被单独叙述,每种分子也被单独和集体地考虑到,这意味着A-E、A-F、B-D、B-E、B-F、C-D、C-E和C-F的组合被认为是公开的。同样,这些的任何子集或组合也是公开的。因此,例如,A-E、B-F和C-E的子组将被视为已公开。这一概念适用于本申请的所有方面,包括但不限于制造和使用本发明组合物的方法步骤。因此,如果可以执行各种附加步骤,则可以理解为这些附加步骤中的每一个都可以通过任何特定的公开方法或公开方面或公开方法或公开方面的组合来执行。

[0080] B. 用在公开方法中的组合物

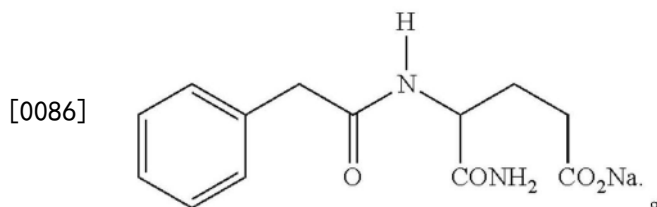
[0081] 1. 抗瘤酮

[0082] 本文公开了包含一种或多种抗瘤酮(antineoplaston)的组合物。抗瘤酮(ANP)是一种肽、氨基酸衍生物和羧酸,最初是从健康受试者的血液和尿液中分离出来的。

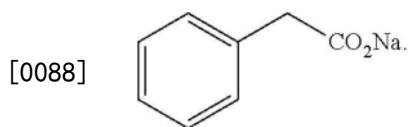
[0083] Atengenal (A10) 可以包含4:1比例的合成苯乙酰谷氨酰胺钠(phenylacetylglutamate sodium) (PG) 和苯乙酰异谷氨酰胺钠(phenylacetylisoglutamate sodium) (异-PG)。PG的分子量为286.26,经验式为 $C_{13}H_{15}N_2NaO_4$ 。PG可通过苯乙酰氯与L-谷氨酰胺在含有碳酸氢钠的水溶液中反应合成。PG是一种吸湿性白色粉末,熔点约为102°C,极易溶于水。PG的结构式为:



[0085] 异-PG的分子量为286.26,经验式为 $C_{13}H_{15}N_2NaO_4$ 。可以通过将苯乙酰氯与L-谷氨酰胺在含有碳酸氢钠的水溶液中反应生成PG,然后在160°C真空条件下加热生成A10C(3-苯乙酰氨基-2,6-哌啶二酮)来合成异-PG。当A10C用氢氧化钠处理时,可产生4:1比例的PG和异-PG的混合物。异-PG是一种白色粉末,熔点约为175-176°C,易溶于水。异-PG的结构式为:



[0087] Astugenal (AS2-1) 可以以4:1比例包含苯乙酸盐 (phenylacetate) (PN) 及PG。PN的特征是分子量为158.63, 经验式为 $C_8H_8NaO_2$ 。PN可通过将氰化苄与稀硫酸或盐酸回流来合成。固态PN的熔点约为76.5℃。PN的结构式为:



[0089] 如本文所用,“抗瘤酮 (ANP) 疗法”可指通过任何给药途径向受试者或患者施用“ANP治疗组合物”或公开的包含一种或多种抗瘤酮(例如,治疗有效量的Atengenal (A10)、Astugenal (AS2-1) 或其任意组合)的组合物或药物制剂。

[0090] 在一个方面,公开的ANP疗法可用作泛肿瘤疗法。

[0091] 2. 配方

[0092] 本文公开了一种药物制剂,其包含一种或多种抗瘤酮和一种或多种药学上可接受的载体。

[0093] 在公开的药物制剂的一个方面,公开的抗瘤酮可以包括苯乙酸盐、苯乙酰谷氨酰胺盐、苯乙酰谷氨酰胺钠、苯乙酰异谷氨酰胺钠、或其任意组合。

[0094] 在公开的药物制剂的一个方面,公开的一种或多种抗瘤酮可以包括苯乙酰谷氨酰胺钠 (PG) 和苯乙酰异谷氨酰胺钠 (异-PG)。在所公开的药物制剂的一个方面,所公开的苯乙酰谷氨酰胺钠 (PG) 和苯乙酰异谷氨酰胺钠 (异-PG) 的比例可以是约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1、约2:1或约1:1。在所公开的药物制剂的一个方面,所公开的苯乙酰谷氨酰胺钠 (PG) 和苯乙酰异谷氨酰胺钠 (异-PG) 的比例范围可以是约10:1到约1:10。在公开的药物制剂的一个方面,公开的苯乙酰谷氨酰胺钠 (PG) 和苯乙酰异谷氨酰胺钠 (异-PG) 的比例可以是约4:1。在一个方面,公开的药物制剂的治疗有效量可以包括约0.1克/千克/天到约20克/千克/天。

[0095] 在所公开的药物制剂的一个方面,所公开的一种或多种抗瘤酮可以包括苯乙酸盐 (PN) 和苯乙酰谷氨酰胺盐 (PG)。在所公开的药物制剂的一个方面,公开的苯乙酸盐 (PN) 和苯乙酰谷氨酰胺盐 (PG) 的比例可以是约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1、约2:1或约1:1。在公开的药物制剂的一个方面,公开的苯乙酸盐 (PN) 和苯乙酰谷氨酰胺盐 (PG) 的比例范围可以是约10:1到约1:10。在公开的药物制剂的一个方面,所公开的苯乙酸盐 (PN) 和苯乙酰谷氨酰胺盐 (PG) 的比例可以是约4:1。在一个方面,所公开的药物制剂的治疗有效量可以包括约0.08克/千克/天到约0.6克/千克/天。

[0096] 在一个方面,所公开的包含一种或多种抗瘤酮的药物制剂可以包含贝伐单抗 (bevacizumab)、帕唑帕尼 (pazopanib)、索拉非尼 (sorafenib)、达沙替尼 (dasatinib)、依维莫司 (everolimus)、或其任意组合。例如,在一个方面,帕唑帕尼和/或索拉非尼可以以约1毫克/千克/天至约12毫克/千克/天或2毫克/千克/天至约6毫克/千克/天的剂量口服施用

给受试者。在一个方面,公开的帕唑帕尼和/或索拉非尼的最佳剂量可以是约3毫克/千克/天。在一个方面,达沙替尼可以以约0.3毫克/千克/天至约2.0毫克/千克/天或约0.7毫克/千克/天至约1.4毫克/千克/天的剂量口服施用给受试者。在一个方面,公开的达沙替尼最佳剂量可以是约0.7毫克/千克/天。在一个方面,依维莫司可以以约0.03毫克/千克/天至约0.15毫克/千克/天或约0.03毫克/千克/天至约0.10毫克/千克/天的剂量口服施用给受试者。在一个方面,所公开的依维莫司的最佳剂量可以是约0.07毫克/千克/天。

[0097] 在一个方面,公开的包含一种或多种抗瘤酮的药物制剂可减少和/或消除基因组畸变的数量和/或类型。例如,在一个方面,如果受试者最初有X个基因组畸变,那么在施用所公开的药物制剂后,受试者的基因组畸变数量小于X。在一个方面,公开的包含一种或多种抗瘤酮的药物制剂可预防或减少转移。在一个方面,公开的包含一种或多种抗瘤酮的药物制剂可延长受试者的存活期。在一个方面,公开的包含一种或多种抗瘤酮的药物制剂可提高受试者的存活率。在一个方面,公开的包含一种或多种抗瘤酮的药物制剂可以提高受试者的存活率,可以增加转移前时间的长度,可以降低手术干预的可能性,可减少施用一种或多种额外治疗剂或治疗方案的需求、可以缩小受试者体内一个或多个肿瘤的大小,消除受试者体内一个或多个肿瘤,可以减少和/或消除一种或多种基因组畸变的流行,可以恢复受试者体内一个或多个器官系统的正常代谢,可以恢复细胞稳态和/或细胞功能的一个或多个方面,和/或代谢失调;或其任何组合。

[0098] 在一个方面,公开的包含一种或多种抗瘤酮的药物制剂可以保护受试者免受转移。在一个方面,公开的包含一种或多种抗瘤酮的药物制剂可以降低发生转移的风险。

[0099] 在一个方面,恢复细胞稳态和/或细胞功能的一个或多个方面可包括以下一个或多个方面:(i)纠正一种或多种细胞类型(诸如例如肝细胞和肌肉细胞等)的细胞饥饿;(ii)自噬途径的正常化(诸如例如纠正、预防、减少和/或改善自噬等);(iii)改善、增强、恢复和/或保护线粒体功能性和/或结构完整性;(iv)改善、增强、恢复和/或保护细胞器功能性和/或结构完整性;(v)预防、减缓和/或消除低血糖症、酮症和/或其他肝脏异常;(vi)纠正肝酶失调;(vii)逆转、抑制、预防、稳定和/或减缓肿瘤转移的进展速度;(viii)逆转、抑制、预防、稳定和/或减缓肿瘤生长和/或癌症扩散的进展速度,或(ix)上述任意组合。在一个方面,恢复细胞稳态的一个或多个方面可包括在例如已受癌症影响的器官或系统中改善、增强、恢复和/或保持细胞结构和/或功能完整性的一个或多个方面。

[0100] 在一个方面,公开的包含一种或多种抗瘤酮的药物制剂可以包含一种或多种化学治疗剂。在一个方面,所公开的化学治疗剂可以包含蒽环霉素、长春花生物碱、烷基化剂、免疫细胞抗体、抗代谢物、TNFR糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白(GITR)激动剂、蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、或其任意组合。在一个方面,所公开的化学治疗剂可包括5-氟尿嘧啶(Adrucil、Efudex)、6-巯基嘌呤(Purinethol)、6-硫鸟嘌呤、阿克拉霉素(aclarubicin)或阿克拉霉素A、阿仑单抗(alemtuzamab)(Lemtrada)、阿那曲唑(Arimidex)、比卡鲁胺(Casodex)、硫酸博来霉素(bleomycin sulfate)(Blenoxane)、硼替佐米(Velcade)、白消安(Myleran)、白消安注射液(Busulfex)、卡培他滨(capecitabine)(Xeloda)、卡铂(Paraplatin)、卡莫司汀(BiCNU)、苯丁酸氮芥(Leukeran)、顺铂(Platinol)、克拉利宾(cladribine)(Leustatin)、更生霉素(Cosmegen)、环磷酰胺(Cytosan或Neosar)、环磷酰胺、阿糖胞苷脂质体注射液(DepoCyt)、阿糖胞苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷(Cytosar-U)、达卡巴

嗪(dacarbazine)(DTIC-Dome)、放线菌素(Cosmegen)、枸橼酸柔红霉素脂质体注射液(DaunoXome)、盐酸柔红霉素(Cerubidine)、地塞米松、多西他赛(docetaxel)(Taxotere)、盐酸多柔比星(Adriamycin、Rubex)、依托泊苷(Vepesid)、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)(Fludara)、氟他胺(Eulexin)、叶酸拮抗剂、吉西他滨(gemcitabine)(二氟脱氧胞苷)、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、胶霉毒素、羟基脲(Hydrea)、依达比星(Idarubicin)(Idamycin)、异环磷酰胺(IFEX)、异环磷酰胺、伊立替康(irinotecan)(Camptosar)、L-天冬酰胺酶(ELSPAR)、来那度胺)、亚叶酸钙、美法仑(melphalan)(Alkeran)、美法仑、甲氨蝶呤(Folex)、米托蒽醌(mitoxantrone)(Novantrone)、吉妥单抗(mylotarg)、N4-戊氧羰基-5-脱氧-5-氟胞苷、nab-紫杉醇(Abraxane)、紫杉醇(Taxol)、喷司他丁、菲尼克斯(phoenix)(钇90/MX-DTPA)、聚苯丙生20与卡莫司汀植入膜剂(Gliadel)、嘌呤类似物和腺苷脱氨酶抑制剂(氟达拉滨)、嘧啶类似物、利妥昔单抗(rituximab)、枸橼酸他莫昔芬(Nolvadex)、替莫唑胺、替尼泊苷(Vumon)、替扎他滨(tezacitibine)、沙利度胺或沙利度胺衍生物、噻替帕(thiotepa)、替拉扎明(Tirazone)、注射用盐酸拓扑替康(Hycamtin)、托西图单抗(tositumomab)、长春碱(Velban)、长春碱、长春新碱(Oncovin)、长春地辛、长春瑞滨(Navelbine)、或其任何组合。

[0101] 在一个方面,所公开的包含一种或多种抗瘤酮的药物制剂可包括一种抗趋化因子疗法,该疗法可增强无肿瘤组织中的常驻记忆T细胞的形成。在一个方面,所公开的抗趋化因子疗法可包括一种或多种针对CCL1、CCL2、CCL4、CCL17、CCL19、CCL21、CCL22、CCL25、CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL12、CXCL13、CCR2、CCR5、CCR7、CCR8、CCR9、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CX3CL1、CX3CR1、或其任意组合的抗体。

[0102] 在一个方面,所公开的包含一种或多种抗瘤酮的药物制剂可以制备成全身施用或直接施用。在一个方面,所公开的药物制剂可以制备成口服施用、静脉内施用、肿瘤内施用或腹膜内施用、或其任意组合。在一个方面,所公开的药物制剂可以制备用于本文公开的任何施用方法。在一个方面,所公开的药物制剂可以制备为通过多种途径同时或顺序施用。例如,在一个方面,所公开的药物制剂可先瘤内施用,然后再进行静脉内施用。在一个方面,所公开的药物制剂可先进行瘤内施用,然后再进行口服施用。熟练的临床医师可在给定时间内为受试者确定最佳施用途径。

[0103] 在一个方面,包含一种或多种公开的抗瘤酮的公开的药物制剂可以包含(i)一种或多种活性剂,(ii)生物学上的活性剂,(iii)一种或多种药学上的活性剂,(iv)一种或多种基于免疫的治疗剂,(v)一种或多种临床批准的剂,或(vi)其组合。在一个方面,公开的药物制剂可以包含一种或多种免疫调节剂。在一个方面,所公开的药物制剂可以包含一种或多种蛋白酶体抑制剂。在一个方面,所公开的药物制剂可以包含一种或多种免疫抑制物质或免疫抑制剂。在一个方面,免疫抑制剂可以是抗胸腺细胞球蛋白(ATG)、环孢素(CSP)、霉酚酸酯(MMF)或其组合。在一个方面,所公开的药物制剂可以包含一种无抗性剂(诸如例如三庚酸甘油酯或MCT等C7化合物)。

[0104] 在一个方面,所公开的药学上可接受的载体可以包括任何公开的载体。在一个方面,所公开的药学上可接受的载体可以包括任何公开的赋形剂。

[0105] 在一个方面,所公开的药物制剂可以包装成单位剂型,如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、溶液剂或混悬剂、或栓剂,用于口服、肠外或直肠施用,或通过吸入或吹入施用。

[0106] 在一个方面,所公开的药物制剂可用作泛肿瘤疗法。

[0107] C. 治疗和/或预防癌症的方法

[0108] 本文公开了一种治疗和/或预防癌症的方法,该方法包括向有需要的受试者施用精准癌症治疗,其中受试者对精准癌症治疗表现出肿瘤反应和/或分子反应。

[0109] 本文公开了一种治疗癌症的方法,该方法包括从有需要的受试者获取生物样本;对生物样本进行游离细胞DNA (cfDNA) 分析;当生物样本中一种或多种基因组畸变的表达和/或数量高于对照样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量时,诊断该受试者需要进行精准癌症治疗;以及对受试者施用精准癌症治疗,其中受试者对精准癌症治疗表现出肿瘤反应和/或分子反应。

[0110] 本文公开了一种治疗癌症的方法,该方法包括从有需要的受试者获取生物样本;对生物样本进行游离细胞DNA (cfDNA) 分析;当生物样本中一种或多种基因组畸变的表达和/或数量高于对照样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量时,诊断受试者需要进行精准癌症治疗;对受试者施用精准癌症治疗;以及测量受试者的肿瘤反应和/或受试者的分子反应。

[0111] 本文公开了一种治疗癌症的方法,该方法包括从有需要的受试者获取生物样本;对生物样本进行游离细胞DNA (cfDNA) 分析;其中,如果生物样本中一种或多种基因组畸变的表达和/或数量高于对照样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达量和/或数量,则诊断该受试者需要进行精准癌症治疗;以及对该受试者施用精准癌症治疗,其中该受试者对精准癌症治疗表现出肿瘤反应和/或分子反应。

[0112] 在一个方面,所公开的精准癌症治疗可以包括一种或多种抗瘤酮,或可以包括包含一种或多种抗瘤酮的组合物。在一个方面,公开的抗瘤酮可以包括苯乙酸盐、苯乙酰谷氨酰胺盐、苯乙酰谷氨酰胺钠、苯乙酰异谷氨酰胺钠、或其任意组合。在一个方面,所公开的包含一种或多种抗瘤酮的组合物可以包含苯乙酸盐、苯乙酰谷氨酰胺盐、苯乙酰谷氨酰胺钠、苯乙酰异谷氨酰胺钠、或其任意组合。

[0113] 在一个方面,所公开的包含一种或多种抗瘤酮的组合物可以包含药学上可接受的载体。在一个方面,所公开的一种或多种抗瘤酮可以包含苯乙酰谷氨酰胺钠 (PG) 和苯乙酰异谷氨酰胺钠 (异-PG)。在一个方面,苯乙酰谷氨酰胺钠 (PG) 和苯乙酰异谷氨酰胺钠 (异-PG) 公开的比例可以是约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1、约2:1或约1:1。在一个方面,苯乙酰谷氨酰胺钠 (PG) 和苯乙酰异谷氨酰胺钠 (异-PG) 公开的比例范围可以是约10:1到约1:10。在一个方面,苯乙酰谷氨酰胺钠 (PG) 和苯乙酰异谷氨酰胺钠 (异-PG) 公开的比例可以是约4:1。在一个方面,公开的一种或多种抗瘤酮的剂量可以包括约0.1克/千克/天到约20克/千克/天。在一个方面,所公开的一种或多种抗瘤酮的治疗有效剂量可包括约0.1克/千克/天至约20克/千克/天。在一个方面,公开的苯乙酰谷氨酰胺钠 (PG) 剂量可包括约0.4克/千克/天至约16克/千克/天,公开的苯乙酰异谷氨酰胺钠 (异-PG) 剂量可包括约0.1克/千克/天至约4克/千克/天。在一个方面,公开的苯乙酰谷氨酰胺钠 (PG) 治疗有效量可包括约0.4克/千克/天至约16克/千克/天。在一个方面,所公开的苯乙酰异谷氨酰胺钠 (异-PG) 的治疗有效量可包括约0.1克/千克/天至约4克/千克/天。

[0114] 在一个方面,公开的一种或多种抗瘤酮可以包括苯乙酸盐 (PN) 和苯乙酰谷氨酰胺盐 (PG)。在一个方面,公开的苯乙酸盐 (PN) 和苯乙酰谷氨酰胺盐 (PG) 的比例可以是约10:1、

约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1、约2:1或约1:1。在一个方面,苯乙酸盐(PN)和苯乙酰谷氨酰胺盐(PG)的公开的比例范围可以是约10:1到约1:10。在一个方面,苯乙酸盐(PN)和苯乙酰谷氨酰胺盐(PG)公开的比例可以是约4:1。在一个方面,所公开的一种或多种抗瘤酮的剂量可包括约0.08克/千克/天至约0.6克/千克/天。在一个方面,所公开的一种或多种抗瘤酮的治疗有效剂量可包括约0.08克/千克/天至约0.6克/千克/天。在一个方面,苯乙酸盐(PN)公开的剂量可包括约0.064克/千克/天至约0.48克/千克/天,苯乙酰谷氨酰胺盐(PG)的公开剂量可包括约0.016克/千克/天至约0.12克/千克/天。在一个方面,苯乙酸盐(PN)的治疗有效剂量可包括约0.064克/千克/天至约0.48克/千克/天,苯乙酰谷氨酰胺盐(PG)的治疗有效剂量可包括约0.016克/千克/天至约0.12克/千克/天。

[0115] 在所公开的治疗和/或预防癌症的方法的一个方面,施用所公开的精确癌症治疗可以包括静脉内施用。在一个方面,可以使用例如双通道输液泵或两个单通道泵和中心静脉导管对受试者进行静脉内施用所公开的精准癌症治疗。在一个方面,可以根据受试者的年龄和病况/耐受性,以约50毫升/小时至约250毫升/小时(例如约50、75、100、125、150、175、200、225、250毫升/小时)的输注速率每4小时进行一次IV施用所公开的精准癌症治疗。

[0116] 在一个方面,所公开的治疗和/或预防癌症的方法可以包括滴定所公开的精准癌症治疗的剂量。在一个方面,所公开的治疗和/或预防癌症的方法可以包括滴定A10、AS2-1、或其组合的剂量。在一个方面,所公开的治疗和/或预防癌症的方法可包括滴定所公开的组合物、所公开的药物组合物、所公开的治疗剂、所公开的免疫调节剂、所公开的蛋白酶体抑制剂、所公开的小分子、所公开的内切酶、所公开的寡核苷酸、所公开的RNA治疗剂、或其任意组合的剂量,以确认有效剂量和/或确认仅引起轻微不良反应和/或副作用的有效剂量。

[0117] 在一个方面,所公开的治疗和/或预防癌症的方法可以包括在特定或所公开的受试者中滴定所公开的精准癌症治疗的剂量。在一个方面,所公开的治疗和/或预防癌症的方法可以包括在特定或所公开的受试者中滴定A10、AS2-1、或其组合的剂量。在一个方面,所公开的治疗和/或预防癌症的方法可包括滴定所公开的组合物、所公开的药物组合物、所公开的治疗剂、所公开的免疫调节剂、所公开的蛋白酶体抑制剂、所公开的小分子、所公开的内切酶、所公开的寡核苷酸、所公开的RNA治疗剂、或其任意组合的剂量,以确认对特定或所公开的受试者的有效剂量和/或确认对其仅引起轻微不良反应和/或副作用的有效剂量。

[0118] 在一个方面,施用包括向受试者施用最大耐受剂量的A10、AS2-1、或两者。在一个方面,施用包括向受试者施用小于最大耐受剂量的A10、AS2-1、或两者。

[0119] 在一个方面,所公开的精确癌症治疗的IV施用可以包括门诊设置。在一个方面,A10可以在施用AS2-1之前、同时或之后施用。在一个方面,AS2-1可以在施用A10之前、同时或之后施用。在一个方面,施用一种或多种抗瘤酮的顺序可以在治疗方案期间更改。

[0120] 在一个方面,所公开的治疗和/或预防癌症的方法可以进一步包括在施用所公开的精准癌症治疗之前从受试者获取生物样本。在一个方面,所公开的治疗和/或预防癌症的方法可以进一步包括在施用所公开的精准癌症治疗之后从受试者获取生物样本。在一个方面,所公开的治疗和/或预防癌症的方法可以进一步包括对生物样本进行游离细胞DNA(cfDNA)分析。cfDNA分析是本领域技术人员已知的。在一个方面,公开的cfDNA分析可以重复一次或多次。在一个方面,公开的获取步骤可以重复一次或多次。

[0121] 在所公开的治疗和/或预防癌症的方法的一个方面,所公开的cfDNA分析可以包括

下一代测序。在一个方面,下一代测序(NGS)可以包括使用一种或多种市售的平台。市售的NGS测序平台可以包括,例如,Guardant 360CDx(Guardant Health公司)、Foundation One CDx(F1CDx)(Foundation Medicine公司)或TempusxT(Tempus)。

[0122] 在所公开的治疗和/或预防癌症的方法的一个方面,所公开的癌症相关基因可以包括ABL1、ABL2、AC02、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、CLDND1、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、EPA3、EPA5、EPA7、EPHB1、ERBB2、ERBB3、ERBB4、ERCC1、EREG、ERG、ERK、ERRFI1、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、HLA2、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、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、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 promoter、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、XP01、ZBTB2、ZNF217、ZNF703、或其任何组合。

[0123] 在一个方面,所公开的癌症相关基因可包括一种或多种基因组畸变。在一个方面,受试者可以在所公开的癌症相关基因中存在一种或多种基因组畸变。

[0124] 在一个方面,所公开的ALK基因可以编码具有I1461L或N1544K突变的ALK蛋白。在一个方面,所公开的ARID2基因可以编码具有N127fs18突变的ARID2蛋白。在一个方面,所公开的AKT1基因可编码具有E17K或R346H突变的AKT1蛋白。在一个方面,所公开的APC基因可编码具有G29G、K445K、V2716L、E918E、Q1378*、S457*、I1304fs、E888fs、R230C、Q1090Q、S1360P突变的APC蛋白。在一个方面,所公开的基因可以编码具有A356EM887V或S510R突变的AR蛋白。在一个方面,所公开的ARAF基因可编码具有Y495Y突变的ARAF蛋白。在一个方面,所公开的ARID1A基因可编码具有S1798L、S1167F、G246V、R1889W、或Q802fs突变的ARID1A蛋白。在一个方面,所公开的ARID2基因可以编码具有N127fs18突变的ARID2蛋白。在一个方面,所公开的ARTX基因具有S850fs*2或N179fs*26突变。在一个方面,所公开的ASXL1基因具有R1273f*s突变。在一个方面,所公开的BRAF基因可编码具有E264或V600E突变的BRAF蛋白。在一个方面,所公开的BRCA1基因可编码具有H662Q或R1443*突变的BRCA1蛋白。在一个方面,公开的BRCA2基因可以编码具有D237N或12040V突变的BRCA2蛋白。在一个方面,所公开的CCND1基因可编码具有R291W突变的CCND1蛋白。在一个方面,所公开的CCNE1基因可编码具有P268P或R95Q突变的CCNE1蛋白。在一个方面,所公开的CDKN1B基因可以编码具有K59fs*突变的CDKN1B蛋白。在一个方面,所公开的CDKN2A基因可编码具有D74N突变的CDKN2A蛋白。在一个方面,所公开的CTNNB1基因可以编码具有T41A突变的CTNNB1蛋白。在一个方面,所公开的DDR2基因可编码具有L749L突变的DDR2蛋白。在一个方面,所公开的EGFR基因可编码具有P753L、V524I、D321D、或V742I突变的EGFR蛋白。在一个方面,所公开的ERBB2基因可编码具有C584G或V797del (外显子20缺失) 突变的ERBB2蛋白。在一个方面,公开的EWSR1基因可编码具有FLI1融合的EWSR1蛋白。在一个方面,所公开的FBXW7基因可编码具有Y545C或R658*突变的FBXW7蛋白。在一个方面,所公开的FGFR基因可编码具有T320T、S726F、H791H、P47P、S430fs、或R179H突变的FGFR蛋白。在一个方面,所公开的FGFR1基因可以编码具有S726F突变的FGFR1蛋白。在一个方面,所公开的FGFR2基因可编码具有KCNH7融合的FGFR2蛋白。在一个方面,所公开的FGFR3基因可编码具有H290Y突变的FGFR3蛋白。在一

个方面,所公开的GATA3基因可以编码具有P433fs43、P409fs、PS405fs、D336fs、S430fs、或c.1213_1214del突变的GATA3蛋白。在一个方面,所公开的GNA11基因可以编码具有N244S突变的GNA11蛋白。在一个方面,所公开的GNAS基因可编码具有R201H*突变的GNAS蛋白。在一个方面,所公开的HIST1H1D基因可编码具有K185-A186>T突变的HIST1H1D蛋白。在一个方面,所公开的H3F3A基因可编码具有K28N或K27突变的H3F3A蛋白。在一个方面,所公开的IDH1基因可编码具有R132H突变的IDH1蛋白。在一个方面,所公开的JAK2基因可编码具有V617突变的JAK2蛋白。在一个方面,所公开的KIT基因具有Q 775fs(外显子16缺失)。在一个方面,所公开的ARID1A基因可编码具有S1798L、S1167F、G246V、R1889W、或Q802fs突变的ARID1A蛋白。在一个方面,所公开的KRAS基因可编码具有G12V、G12D、G12S、G13D、或p.AG11GD突变的KRAS蛋白。在一个方面,所公开的MAP2K1基因可编码具有K57E突变的MAP2K1蛋白。在一个方面,所公开的MAP2K4基因具有外显子2的缺失。在一个方面,所公开的MAP3K1基因可编码具有S398突变的MAP3K1蛋白。在一个方面,所公开的MAP3K6基因可编码具有P646L突变的MAP3K6蛋白。公开的MET基因可以编码具有C385Y、T895M、T7591、或M391突变的MET蛋白。在一个方面,所公开的MPL基因可编码具有Y591D突变的MPL蛋白。在一个方面,所公开的MYC基因可编码具有S244S突变的MYC蛋白。在一个方面,所公开的NF1基因具有剪接位点480-11_4801del111、剪接位点SNV、c.6655>T、p.D2219Y、V2378fs*8、或可编码A2617A、F710C、I1719T或K583R突变。在一个方面,公开的NOTCH1基因可以编码具有A465V、V220M、D1681H、或S223N突变的NOTCH1蛋白。在一个方面,所公开的NOTCH2基因可编码具有S2379F突变的NOTCH2蛋白。在一个方面,所公开的NTRK1基因可编码具有P387L或R766Q突变的NTRK1蛋白。在一个方面,所公开的PDGFRA基因可编码具有E86A或V299G突变的PDGFRA蛋白。在一个方面,所公开的PIK3CA基因可编码具有Q546H、Q546K、Q546R、Q597H、E542K、E545K、E726K、E39K、E453K、R4-P18del、H1047L、H104R、K567E、I15431、p.E545K、或G1049R突变的PIK3CA蛋白。在一个方面,所公开的PIK3R1基因可以编码具有S399Y408del剪接位点917-1G>A突变的PIK3R1蛋白。在一个方面,所公开的PTCH1具有p.M17开始缺失(Start loss)-LOF。在一个方面,所公开的PTEN基因可编码具有H196_1203DEL、R55fs、N323fs*23、Y27C、R130*、C136Y、D252Y、或外显子4-7缺失突变的PTEN蛋白。在一个方面,所公开的RAF1基因可编码具有P63P突变的RAF1蛋白。在一个方面,公开的RB1基因可编码具有Q217*、Y173fs*、或H673fs突变的RB1蛋白。在一个方面,所公开的RUNX1基因可编码具有R107C突变的RUNX1蛋白。在一个方面,所公开的SMAD4基因可编码具有P511L、D537V、Q450H、L495R、A451P、或A406T突变的SMAD4蛋白。在一个方面,所公开的SPEN基因可编码具有A2510V突变的SPEN蛋白。在一个方面,所公开的SRSF2基因可编码具有P95H突变的SRSF2蛋白。在一个方面,所公开的STAT5B基因可编码具有R110H突变的STAT5B蛋白。在一个方面,所公开的TET2基因可以编码具有C1875G突变的TET2蛋白。在一个方面,所公开的TP53基因可编码具有V73fs、R175G、R196、R249T、C176F、G187D、R282W、E287*、E285K、S241del、c.97-2899del、Y126D、R273H、C176W、K320*、T253A、剪接位点37G-1G>AA、Q104、P151H、H179Y、R273C、R248W、R176H、R209fscer、N235-Y236del、R248Qer、R306*、C176Y、S241F、L252-1254del、L145P、R158H、R213*、Y220C、R110P、V274G、或c.376-4_384del突变的TP53蛋白。

[0125] 对于Guardant 360平台,公开的癌症相关基因中的基因组畸变可包括单核苷酸变异。例如,在一个方面,公开的单核苷酸变异可以在以下基因中确认: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、或其任何组合。对于Guardant 360平台,所公开的癌症相关基因中的基因组畸变可包括插入和/或缺失。例如,在一个方面,所公开的插入缺失(Indel)可以在以下基因中确认:AKT1、ALK、APC、ATM、BRAF、BRCA1、BRCA2、CDH1、CDK12、CDKN2A、EGFR、ERBB2、ESR1、FGFR2、GATA3、HNF1A、HRAS、KIT、KRAS、MET、MLH1、NF1、PDGFRA、PIK3CA、PTEN、RET、ROS1、STK11、TSC1、VHL、或其任何组合。对于Guardant 360平台,在一个方面,所公开的癌症相关基因中的基因组畸变可包括拷贝数扩增(CNA)。例如,在一个方面,所公开的CNA可在以下基因中确认:ERBB2和/或MET。对于Guardant 360平台,在一个方面,所公开的融合可包括ALK、NTRK1、RET、ROS1、或其任何组合。

[0126] 对于Foundation平台,在一个方面,所公开的癌症相关基因中的基因组畸变可包括替换、插入缺失、或拷贝数扩增。例如,在一个方面,所公开的替换、所公开的插入缺失、或所公开的CNA可在以下基因中确认: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、BTK、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、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、TGFB2、TIPARP、TNFAIP3、TNFRSF14、TP53、TSC1、TSC2、TYRO3、U2AF1、VEGFA、VHL、WHSC1 (MMSET)、WHSC1L1、WT1、XPO1、XRCC2、ZNF217、ZNF703、或其任何组合。对于Foundation平台,所公开的癌症相关基因的基因组畸变可以包括重排。

例如,在一个方面,所公开的重排可在以下基因中确认:ALK、BCL2、BCR、BRAF、BRCA1、BRCA2、CD74、EGFR、ETV4、ETVS、ETV6、EWSRI、EZR、FGFR1、FGFR2、FGFR3、KIT、KMT2A (MLL)、MSH2、MYB、MYC、NOTCH2、NTRK1、NTRK2、NUTMI、PDGFRA、RAFT、RARA、RET、ROS1、RSP02、SDC4、SLC34A2、TERC(ncRNA)、TERT(仅启动子)、TMPRSS2,或其任何组合。

[0127] 对于Tempus平台,在一个方面,所公开的癌症相关基因的基因组畸变可包括重排。例如,在一个方面,所公开的重排可在以下基因中确认:ABL1、ALK、BCR、BRAF、EGFR、ETV6、EWSRI、FGFR2、FGFR3、MYB、NRG1、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PAX8、PDGFRA、PML、RARA、RET、ROS1、TFE3、TMPRSS2,或其任何组合。对于Tempus平台,在一个方面,所公开的癌症相关基因的基因组畸变可以包括单核苷酸变异、插入缺失、或拷贝数扩增。例如,在一个方面,所公开的单核苷酸变异、所公开的插入缺失或、所公开的CNA可在以下基因中确认: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、CBLC、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、EPA2、EPA7、EPHB1、EPHB2、EPOR、ERBB2、(HER2)、ERBB3、ERBB4、ERCC1、ERCC2、ERCC3、ERCC4、ERCC5、ERCC6、ERG、ERRFI1、ESR1、ETS1、ETS2、ETV1、ETV4、ETV5、ETV6、EWSRI、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、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、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、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 (启动子)、TET2、TFE3、TFEB、TFEC、TGFB1、TGFB2、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、XP01、XRCC1、XRCC2、XRCC3、YEATS4、ZFHX3、ZMYM3、ZNF217、ZNF471、ZNF620、ZNF750、ZNRF3、ZRSR2、或其任何组合。

[0128] 对于Tempus平台,以下内容适用:APC (APC-相关病况)、ATM (共济失调-毛细血管扩张征、乳腺癌易感性、胰腺癌易感性)、AXIN2 (少齿症-结直肠癌综合征)、BAP1 (BAP1肿瘤易感性综合征)、BARD1 (乳腺癌易感性)、BLM (布卢姆综合征)、BMPR1A (幼年息肉病)、BRCA1 (遗传性乳腺癌和卵巢癌)、BRCA2 (遗传性乳腺癌和卵巢癌、范可尼贫血)、BRIP1 (卵巢癌易感性、范可尼贫血)、CDH1 (遗传性弥漫性胃癌、乳腺癌易感性)、CDK4 (黑色素瘤易感性)、CDKN2A (黑色素瘤-胰腺癌综合征)、CEBPA (急性髓性白血病易感性)、CHEK2 (乳腺癌易感性、结肠癌易感性)、DICER1 (DICER1肿瘤易感综合征)、EGFR (肺癌易感性、TKI耐药性)、EPCAM (林奇综合征)、ETV6 (白血病易感性、血小板减少易感性)、FH (遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌)、FLCN (伯特-霍格-杜贝综合征)、GATA2 (GATA2缺乏症与骨髓恶性肿瘤易感性)、KIT (家族性胃肠道间质瘤)、MAX (遗传性副神经节瘤-嗜铬细胞瘤综合征)、MEN1 (多发性内分泌瘤病1型)、MET (遗传性乳头状肾细胞癌)、MLH1 (林奇综合征,组成性错配修复缺陷)、MSH2 (林奇综合征,组成性错配修复缺陷)、MSH3 (MSH3-相关息肉病)、MSH6 (林奇综合征、组成性错配修复缺陷)、MUTYH (MUTYH-相关息肉病)、NBN (奈梅亨断裂综合征、乳腺癌易感性)、NF1 (神经纤维瘤病1型)、NF2 (神经纤维瘤病2型)、NTHL1 (NTHL1肿瘤综合征、NTHL1-相关息肉病)、PALB2 (乳腺癌易感性、胰腺癌易感性、卵巢癌易感性、范可尼贫血)、PDGFRA (家族性胃肠道间质瘤、GIST-附加综合征)、PHOX2B (神经母细胞瘤易感性)、PMS2 (林奇综合征、组成错配修复缺

陷)、POLD1(聚合酶校对-相关息肉病)、POLE(聚合酶校对相关息肉病)、PRKAR1A(卡尼复合征)、PTCH1(戈林综合征、基底细胞痣综合征)、PTEN(PTEN错构瘤综合征)、RAD51C(卵巢癌易感性、乳腺癌易感性、法尔氏综合征)、RAD51C(卵巢癌易感性RAD51C(卵巢癌易感性、乳腺癌易感性、范可尼贫血)、RAD51D(卵巢癌易感性、乳腺癌易感性)、RB1(视网膜母细胞瘤)、RET(多发性内分泌瘤病2型、家族性甲状腺髓样癌)、RUNX1(急性髓性白血病易感性)、SDHA(遗传性副神经节瘤-嗜铬细胞瘤综合征)、SDHAF2(遗传性副神经节瘤-嗜铬细胞瘤综合征)、SDHB(遗传性副神经节瘤-嗜铬细胞瘤综合征)、SDHC(遗传性副神经节瘤-嗜铬细胞瘤综合征)、SDHD(遗传性副神经节瘤-嗜铬细胞瘤综合征)、SMAD4(幼年性息肉病、遗传性出血性毛细血管扩张症)、SMARCA4(横纹肌瘤易感综合征)、SMARCB1(横纹肌瘤易感综合征,神经鞘瘤病)、STK11(波伊茨-耶格综合征)、SUFU(戈林综合征,基底细胞痣综合征)、TMEM127(遗传性副神经节瘤-嗜铬细胞瘤综合征)、TP53(李-佛美尼综合征)、TSC1(结节性硬化复合征)、TSC2(结节性硬化复合征)、VHL(冯·希佩尔-林道综合征)和WT1(WT1-相关威尔姆斯肿瘤)。

[0129] 在所公开的治疗和/或预防癌症方法的一个方面,下一代测序可包括对一种或多种癌症相关基因进行测序。在所公开的治疗和/或预防癌症方法的一个方面,对一种或多种癌症相关基因进行测序可以包括确认一种或多种基因组畸变。在一个方面,一种或多种基因组畸变可包括体细胞基因组畸变。在一个方面,所公开的一种或多种体细胞基因组畸变可包括突变、插入、缺失、染色体重排、拷贝数畸变、或其任何组合。

[0130] 在所公开的治疗和/或预防癌症方法的一个方面,所公开的cfDNA分析可包括对一种或多种癌症相关基因的定量。在一个方面,如果治疗前生物样本中所公开的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量和/或存在高于对照样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量和/或存在,则所公开的治疗和/或预防癌症的方法可包括诊断受试者需要进行精准癌症治疗。在一个方面,所公开的对照样本可以是从未患癌症的受试者处获得的样本。在一个方面,所公开的对照样本可以是多个未患癌症的受试者处获得的合并样本。

[0131] 在一个方面,如果治疗后生物样本中所公开的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量和/或存在低于治疗前样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量和/或存在,则所公开的治疗和/或预防癌症的方法可包括继续对受试者施用公开的精准癌症治疗。在一个方面,如果治疗后生物样本中的公开的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量和/或存在低于先前治疗后的样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量和/或存在,那么所公开的治疗和/或预防癌症的方法可包括继续对受试者施用所公开的精准癌症治疗。

[0132] 在一个方面,所公开的治疗和/或预防癌症的方法可以进一步包括测量受试者对精准癌症治疗的肿瘤反应。在一个方面,受试者的肿瘤反应可以包括部分反应或完全反应。在一个方面,公开的部分反应可包括与治疗前相同肿瘤的大小或相同的一个或多个肿瘤相比,肿瘤大小减小或一个或多个肿瘤减少25%或更多。在一个方面,公开的部分反应可包括与治疗前相同肿瘤的大小或相同的一个或多个肿瘤相比,肿瘤的大小减小或一个或多个肿瘤减少50%或更多。在一个方面,公开的部分反应可包括与治疗前相同肿瘤的大小或相同的一个或多个肿瘤相比,肿瘤的大小减小或一个或多个肿瘤减少约100%或更多。

[0133] 在一个方面,所公开的治疗和/或预防癌症的方法可以进一步包括测量受试者对所公开的精准癌症治疗的分子反应。在一个方面,所公开的分子反应可以包括所公开的从

受试者获得的生物样本中体细胞基因组畸变数量的减少。在一个方面,所公开的体细胞基因组畸变可以包括突变、插入、缺失、染色体重排、拷贝数畸变、融合、或其任何组合。在一个方面,所公开的治疗和/或预防癌症的方法可以进一步包括向受试者施用一种或多种额外治疗剂。

[0134] 在一个方面,所公开的额外治疗剂可以包括化学治疗剂、单克隆抗体、细胞周期抑制剂、小分子、或其任何组合。

[0135] 单克隆抗体是本领域技术人员已知的。单克隆抗体可以包括但不限于:阿多曲妥珠单抗(adotrustuzumab)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿替利珠单抗(atezolizumab)、阿维单抗(avelumab)、贝伐单抗(bevacizumab)、博纳吐单抗(blinatumomab)、布伦图昔单抗(brentuximab)、西米普利单抗(cemiplimab)、西妥昔单抗(cetuximab)、达雷妥尤单抗(daratumumab)、地诺单抗(denosumab)、地努图希单抗(dinutuximab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)、埃洛妥珠单抗(elotuzumab)、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、替伊莫单抗(ibritumomab)、伊珠单抗(inotuzumab)、伊匹单抗(ipilimumab)、耐昔妥珠单抗(necitumumab)、纳武利尤单抗(nivolumab)、奥妥珠单抗(obinutuzumab)、奥法木单抗(ofatumumab)、奥拉单抗(olaratumab)、帕尼单抗(panitumumab)、帕博利珠单抗(pembrolizumab)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、雷莫芦单抗(ramucirumab)、利妥昔单抗(rituximab)、托西图单抗(tositumomab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、或其任何组合。

[0136] 小分子是本领域技术人员已知的。小分子可以包括但不限于:阿贝西利(Abemaciclib)、阿法替尼(afatinib)、阿来替尼(alectinib)、阿博利布(alpelisib)、阿昔替尼(axitinib)、比美替尼(binimetinib)、博舒替尼(bosutinib)、布加替尼(brigatinib)、卡博替尼(cabozantinib)、卡非佐米(carfilzomib)、色瑞替尼(ceritinib)、吉列替尼(cgilteritinib)、考美替尼(cobimetinib)、考帕利昔布(copanlisib)、克唑替尼(crizotinib)、达拉非尼(dabrafenib)、达可替尼(dacomitinib)、达沙替尼(dasatinib)、度维利塞(duvelisib)、恩可非尼(encorafenib)、恩曲替尼(entrectinib)、厄达替尼(erdafitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、伊布替尼(ibrutinib)、伊马替尼(imatinib)、艾伏尼布(ivosidenib)、拉帕替尼(lapatinib)、拉罗替尼(larotrectinib)、仑伐替尼(lenvatinib)、劳拉替尼(lorlatinib)、马里佐米(marizomib)、奈拉替尼(neratinib)、尼洛替尼(nilotinib)、尼拉帕尼(niraparib)、奥拉帕尼(olaparib)、奥希替尼(osimertinib)、帕博西尼(palbociclib)、帕唑帕尼(pazopanib)、帕纳替尼(ponatinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、瑞博西尼(ribociclib)、卢卡帕尼(rucaparib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、他唑帕尼(talazoparib)、曲美替尼(trametinib)、凡德他尼(vandetanib)、维莫非尼(vemurafenib)、或其任何组合。在一个方面,额外的治疗剂可以包括贝伐单抗、帕唑帕尼、索拉非尼、达沙替尼、依维莫司、或其任意组合。

[0137] 例如,在一个方面,帕唑帕尼和/或索拉非尼可以按约1毫克/千克/天至约12毫克/千克/天或2毫克/千克/天至约6毫克/千克/天的剂量向受试者口服施用。在一个方面,所公开的帕唑帕尼和/或索拉非尼的最佳剂量可以是约3毫克/千克/天。在一个方面,达沙替尼可以按约0.3毫克/千克/天至约2.0毫克/千克/天或约0.7毫克/千克/天至约1.4毫克/千克/天的剂量向受试者口服施用。在一个方面,达沙替尼的公开最佳剂量可以是约0.7毫克/

千克/天。在一个方面,依维莫司可以以约0.03毫克/千克/天至约0.15毫克/千克/天或约0.03毫克/千克/天至约0.10毫克/千克/天的剂量向受试者口服施用。在一个方面,所公开的依维莫司的最佳剂量可以是约0.07毫克/千克/天。在一个方面,贝伐单抗可每1至3周以约2毫克/千克/天至约15毫克/千克/天的剂量经静脉内施用至受试者或每1至3周以约5毫克/千克/天至约12毫克/千克/天的剂量施用至患者。在一个方面,贝伐单抗的公开最佳剂量可以每2周对受试者静脉内施用一次,最佳剂量为约10毫克/千克/天。

[0138] 在一个方面,可以通过高密度表达阵列、DNA微阵列、聚合酶链式反应(PCR)、逆转录酶PCR(RT-PCR)、实时定量逆转录PCR(qRT-PCR)、基因表达系列分析(SAGE)、点样cDNA阵列、基因芯片、点样寡核苷酸阵列、微珠阵列、RNA测序、平铺阵列、RNA印迹、杂交微阵列、原位杂交、全外显子组测序、全基因组测序、液体活检、下一代测序、或其任意组合从样本中测量所公开的分子标记物,其可在一张或多种所公开的方法中确定一种或多种适宜的精准癌症治疗。

[0139] 在一个方面,可确定用于治疗 and/或预防癌症的所公开的方法中的一种或多种适宜的精确癌症治疗的所公开的分子标记物,可以根据循环DNA和/或RNA中至少一种的核酸序列确定。在一个方面,可从循环肿瘤DNA和/或RNA(ctDNA和/或ctRNA);循环游离细胞DNA和/或RNA(cfDNA、cfRNA);或其任何组合来评估公开的分子标志物。ctDNA/ctRNA是指血液中与细胞无关的源自肿瘤的DNA片段。cfDNA/cfRNA是指在血流中自由循环的DNA,但不一定来源于肿瘤。在一个方面,cfDNA/ctDNA可包括任何完整或片段的基因组DNA或线粒体DNA,和/或cfRNA/ctRNA可包括mRNA、tRNA、microRNA、小干扰RNA、长非编码RNA(lncRNA)。在一个方面,cfRNA和/或ctRNA可以是长度至少为约50碱基对(bp)、约100bp、约200bp、约500bp、或约1kbp的片段DNA。在一个方面,cfDNA/ctDNA可以是mRNA的全长或片段(例如,全长的至少70%、全长的至少50%、全长的至少30%等)。在一个方面,所公开的分子标记物可以直接针对本文所公开的任何癌症相关基因。

[0140] 在一个方面,所公开的方法可以进一步包括通过手术切除受试者的一个或多个肿瘤。在一个方面,所公开的方法可以进一步包括重复所公开的方法的一个或多个所公开步骤。

[0141] 例如,在一个方面,重复所公开方法的一个或多个所公开步骤可包括重复对受试者施用精准癌症治疗,重复测量受试者的肿瘤反应,重复从受试者获取生物样本,重复对生物样本进行cfDNA分析,重复施用一种或多种额外的治疗剂,或其任意组合。

[0142] 在一个方面,可以随时间(在不同的时间点)检测、定量和/或分析所公开的分子标记物,以确定所公开的精准癌症治疗(如AS疗法)对受试者的有效性和/或确定受试者或受试者的肿瘤对精准癌症治疗的反应(如产生耐药性、易感性等)。在一个方面,所公开的方法可包括随时间从同一受试者处获得多个测量,同一样本可在单个时间点或随时间进行定量。在一个方面,所公开的治疗方案的治疗(例如,所公开的包含一种或多种抗瘤酮的精准癌症治疗)可以根据癌症状态和/或一种或多种分子标记物的变化/类型来设计和/或确定。在一个方面,可以根据癌症状态和一种或多种分子标记的类型/数量来确定所公开的精准癌症治疗成功的可能性。

[0143] 在一个方面,所公开的分子标记物可以来源于在肿瘤的一个或多个细胞中或在免疫细胞中表达的基因,并且可以指示免疫抑制肿瘤微环境、癌症严重性的发展、转移的发

生、癌症状态、或其任何组合。在一个方面,所公开的分子标记物可以是由分子标记物源自其的基因编码的蛋白质或肽,并且可以通过拮抗剂或任何其他类型的结合分子靶向来抑制多肽的功能。

[0144] 因此,在一个方面,与免疫抑制性肿瘤微环境相关的所公开基因衍生的所公开的分子标记物增加的表达(例如在预定阈值以上)可提示免疫抑制性肿瘤微环境的存在,还可提示由与免疫抑制性肿瘤微环境相关的基因编码的肽的拮抗剂很有可能通过抑制免疫抑制性肿瘤微环境并进一步促进免疫细胞对这种微环境中的肿瘤细胞的活性来抑制癌症的进展。在一个方面,一旦分子标记物已经被确认,可以使用靶向基因或蛋白质的任何合适的拮抗剂。例如,在一个方面,激酶抑制剂可以靶向特定的激酶,合成配体可以靶向特定的信号受体,或合成拮抗剂或抗体可以靶向特定的检查点受体等。在一个方面,本文公开的靶分子拮抗剂可以在AS治疗之前、之后、或与AS治疗联合施用。

[0145] 在一个方面,受试者可以是人类患者。在一个方面,受试者可以是任何年龄(如老年、成年、青年、青少年、少儿、青春期、儿童、幼儿、婴儿、或新生儿),可以是男性或女性,可以是任何国籍,可以是任何民族,和/或可以是任何种族。在一个方面,受试者可以患有终末期癌症。

[0146] 在一个方面,在向所公开的受试者实施所公开的精准癌症治疗之前,受试者没有接受过治疗。在一个方面,在向所公开的受试者实施所公开的精准癌症治疗之前,受试者接受过治疗。在所公开方法一个方面,在施用所公开的精准癌症治疗之前,受试者已接受手术治疗、抗体治疗、化学疗法治疗、放射治疗、免疫治疗、或其任意组合。在所公开方法的一个方面,有需要的受试者已经经诊断患有癌症,或其中有需要的受试者疑似患有癌症。

[0147] 在一个方面,所公开的癌症可为难治性癌症或难治性疾病。在一个方面,“难治性”是指对治疗无反应和/或产生耐药性的癌症和/或肿瘤。在一个方面,受试者可以患有复发疾病。在一个方面,“复发”或“复发的”是指肿瘤在治疗好转(如部分或完全反应)后恢复或发展。在一个方面,所公开的癌症可以包括实体瘤。在一个方面,所公开的癌症可以包括转移性癌症。在一个方面,所公开的癌症可以包括终末期癌症。

[0148] 在一个方面,所公开的癌症可包括腺癌(包括阑尾和子宫颈)、腺样囊性上皮癌、成人t细胞白血病、间变性星形细胞瘤,间变性室管膜瘤,间变性少突胶质细胞瘤、星形细胞瘤、基底细胞上皮癌、B细胞癌、良性和恶性淋巴瘤、胆道-胆管上皮癌、肠癌、脑癌(包括间变性星形细胞瘤、间变性室管膜瘤、间变性少突胶质细胞瘤、脑干间变性星形细胞瘤、脑干胶质瘤、弥漫性星形细胞瘤、DIPG h3k27突变、神经节胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、毛细胞性星形细胞瘤、脑干胶质瘤)、乳腺癌、乳腺上皮癌(breast carcinoma)、伯基特淋巴瘤、膀胱癌和膀胱上皮癌、原发灶不明的上皮癌、癌肉瘤、宫颈癌、胆管上皮癌、慢性非典型骨髓性白血病、慢性非典型骨髓性白血病、结肠癌、结直肠癌、弥漫性星形细胞瘤、弥漫性内生性桥脑胶质瘤(DIPG)、子宫内膜癌、子宫内膜上皮癌、室管膜瘤、食管癌和食管上皮癌、尤氏肉瘤、神经节胶质瘤、神经节细胞瘤、胃肠道间质瘤(gist)、胶质母细胞瘤、胶质瘤、头颈癌和头颈上皮癌、血管肉瘤、肝细胞癌、肾细胞上皮癌、霍奇金病、卡波西肉瘤、肾癌和肾上皮癌、大b细胞淋巴瘤、软脑膜癌病、白血病、脂肪肉瘤、肝癌、肺上皮癌(非小细胞和小细胞上皮癌)、髓母细胞瘤、黑色素瘤、脑膜肉瘤、脑膜瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、骨髓增生性疾病、肌肉瘤、神经母细胞瘤、神经内分泌上皮癌、神经纤维瘤、非霍奇金淋

巴瘤、少突胶质瘤、骨肉瘤、卵巢癌和卵巢上皮癌、胰腺癌和胰腺上皮癌、外周神经上皮癌、外周t细胞淋巴瘤、费城染色体全部阳性和阳性CML、毛细胞性星形细胞瘤、松果体细胞瘤、多形性肉瘤、前b淋巴瘤、原始神经外胚层肿瘤 (PNET)、前列腺癌和前列腺上皮癌、难治性贫血、唾液腺上皮癌、肉瘤、许旺氏细胞瘤、皮肤癌和皮肤上皮癌、鳞状细胞上皮癌、胃癌和胃上皮癌、滑膜肉瘤、睾丸癌、甲状腺癌和甲状腺上皮癌、T-线型急性淋巴细胞白血病 (T-a11)、T-线型淋巴细胞淋巴瘤 (T-LL)、尿路癌和尿路高级别上皮癌、子宫、宫颈、外阴和/或子宫内膜上皮癌、维尔姆斯瘤或畸胎瘤、或其任何组合。

[0149] 在一个方面,所公开的癌症可以包括乳腺癌、结直肠癌、头颈癌、肾癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、脑癌、腺样囊性上皮癌、间变性星形细胞瘤、间变性室管膜瘤、间变性少突胶质细胞瘤、脑干胶质瘤、弥漫性星形细胞瘤、弥漫性内生性脑桥胶质瘤 (DIPG)、神经节胶质瘤、髓母细胞瘤、毛细胞性星形细胞瘤、胆管癌、慢性非典型骨髓性白血病、子宫内膜上皮癌、食管癌、尤文肉瘤、胃肠道间质瘤 (GIST)、软脑膜癌病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、神经内分泌上皮癌、非霍奇金淋巴瘤、多形性肉瘤、原始神经外胚层肿瘤 (PNET)、难治性贫血、唾液腺上皮癌、皮肤癌、胃癌、甲状腺癌、尿路癌、或其任何组合。

[0150] 在一个方面,所公开的方法可以进一步包括监测受试者的不良反应(例如,肝损害、血液毒性、神经系统毒性、皮肤毒性、胃肠道毒性、或其任何组合)。在一个方面,在没有不良反应的情况下,所公开的方法可以进一步包括继续向受试者施用所公开的精准癌症治疗。在一个方面,在存在不良反应的情况下,所公开的方法可以进一步包括修改所公开的方法的一个或多个所公开的步骤。在一个方面,所公开的方法可以进一步包括治疗一个或多个不良反应。

[0151] 在一个方面,所公开的方法可以包括修改所公开的施用步骤。在一个方面,修改所公开的施用步骤可包括更改向受试者施用一种或多种抗癌酮或包含一种或多种抗癌酮的组合物的量,更改向受试者施用一种或多种抗癌酮或包含一种或多种抗癌酮的组合物的频率,更改向受试者施用一种或多种抗癌酮或包含一种或多种抗癌酮的组合物的持续时间,更改向受试者施用一种或多种抗癌酮或包含一种或多种抗癌酮的组合物的施用途径,或其任何组合。

[0152] 在一个方面,公开的方法可以进一步包括从受试者获取组织活检。在一个方面,可以对公开的组织活检进行下一代测序。在一个方面,所公开的方法可以包括使受试者接受一种或多种侵入性或非侵入性诊断评估。诊断评估是本领域已知的。在一个方面,公开的非侵入性诊断评估可以包括X射线、计算机断层 (CT) 扫描、磁共振成像 (MRI) 扫描、超声波、正电子发射断层扫描 (PET)、或其任意组合。在一个方面,所公开的侵入性诊断评估可包含组织活检或探索性手术。

[0153] 在一个方面,所公开的受试者可改善受试者的预期寿命。在一个方面,将受试者的预期寿命与对照的预期寿命进行比较。在一个方面,对照是未接受精准癌症治疗的受试者。在一个方面,对照是未接受精准癌症治疗的汇总的受试者。在一个方面,对照是与受试者具有相同癌症类型和相同癌症阶段的一个或多个受试者。在所公开的延长受试者存活期的方法的一个方面,受试者的癌症得到治疗。

[0154] 在一个方面,与具有相同或接近相同的疾病状况和相同或接近相同的预测结果的未经治疗的受试者的癌症预期寿命相比,该方法可以提高预期寿命。如本文所用,“预期寿

命”定义为50%的受试者存活和50%的受试者死亡时间。在一个方面,使用所公开的方法进行治疗后,患者的预期寿命可能是不确定的。在一个方面,与具有相同或近似相同的疾病状况和相同或近似相同的预测结果的未治疗的受试者相比,患者的预期寿命可以增加至少约5%或更多至至少约100%、至少约10%或更多至至少约95%或更多、至少约20%或更多至至少约80%或更多、至少约40%或更多至至少约60%或更多。

[0155] 在一个方面,与具有相同或近似相同的疾病状况和相同或近似相同的预测结果的未治疗的受试者相比,预期寿命可增加至少约5%或更多、至少约10%或更多、至少约15%或更多、至少约20%或更多、至少约25%或更多、至少约30%或更多、至少约35%或更多、至少约40%或更多、至少约45%或更多、至少约50%或更多、至少约55%或更多、至少约60%或更多、至少约65%或更多、至少约70%或更多、至少约75%或更多、至少约80%或更多、至少约85%或更多、至少约90%或更多、至少约95%或更多、至少约100%。在一个方面,与具有相同或近似相同的疾病状况和相同或近似相同的预测结果的未治疗的受试者相比,预期寿命可增加至少约5%或更多至至少约10%或更多、至少约10%或更多至至少约15%或更多、至少约15%或更多至至少约20%或更多、至少约20%或更多至至少约25%或更多、至少约25%或更多至至少约30%或更多、至少约30%或更多至至少约35%或更多、至少约35%或更多至至少约40%或更多、至少约40%或更多至至少约45%或更多、至少约45%或更多至至少约50%或更多、至少约50%或更多至至少约55%或更多、至少约55%或更多至至少约60%或更多、至少约60%或更多至至少约65%或更多、至少约65%或更多至至少约70%或更多、至少约70%或更多至至少约75%或更多、至少约75%或更多至至少约80%或更多、至少约80%或更多至至少约85%或更多、至少约85%或更多至至少约90%或更多、至少约90%或更多至至少约95%或更多、至少约95%或更多至至少约100%。

[0156] 在一个方面,所公开的方法可以包括保护主体免受转移。在一个方面,所公开的方法可以包括降低发生转移的风险。在所公开方法的一个方面,治疗癌症可包括提高受试者的存活性、增加转移前的时间长度、减少手术干预的可能性、减少施用一种或多种额外治疗剂或治疗方案的需要、减小受试者体内一种或多种肿瘤的大小、消除受试者体内的一种或多种肿瘤、降低或消除一种或多种基因组畸变的流行,恢复受试者体内一个或多个器官系统的正常代谢,恢复细胞稳态和/或细胞功能的一个或多个方面,和/或代谢失调;或其任何组合。

[0157] 在所公开方法的一个方面中,恢复细胞稳态和/或细胞功能的一个或多个方面可包括以下一个或多个方面:(i) 纠正一种或多种细胞类型(诸如例如肝细胞和肌肉细胞等)的细胞饥饿;(ii) 自噬途径的正常化(诸如例如纠正、预防、减少和/或改善自噬等);(iii) 改善、增强、恢复和/或保护线粒体功能和/或结构完整性;(iv) 改善、增强、恢复和/或保护细胞器功能和/或结构完整性;(v) 预防、减缓和/或消除低血糖症、酮症和/或其他肝脏异常;(vi) 纠正肝酶失调;(vii) 逆转、抑制、预防、稳定和/或减缓肿瘤转移的进展速度;(viii) 逆转、抑制、预防、稳定和/或减缓肿瘤生长和/或癌症扩散的进展速度,或(ix) 上述任意组合。在一个方面,恢复细胞稳态的一个或多个方面可包括在例如已受癌症影响的器官或系统中改善、增强、恢复和/或保持细胞结构和/或功能完整性的一个或多个方面。

[0158] 例如,在一个方面,与具有相同或近似相同的疾病状况和相同或近似相同的预测结果的未治疗的受试者相比,肿瘤生长可削弱至少约5%或更多至至少约100%、至少约

10%或更多至至少约95%或更多、至少约20%或更多至至少约80%或更多、至少约40%或更多至至少约60%或更多。在一个方面,与具有相同或近似相同的疾病状况和相同或近似相同的预测结果的未经治疗的受试者相比,使用所公开的方法治疗的受试者体内的一个或多个肿瘤的生长可减少至少5%(或如上所述更多)。

[0159] 在一个方面,与具有相同或近似相同的疾病状况和相同或近似相同的预测结果的未治疗的受试者相比,肿瘤生长可削弱至少约5%或更多、至少约10%或更多、至少约15%或更多、至少约20%或更多、至少约25%或更多、至少约30%或更多、至少约35%或更多、至少约40%或更多、至少约45%或更多、至少约50%或更多、至少约55%或更多、至少约60%或更多、至少约65%或更多、至少约70%或更多、至少约75%或更多、至少约80%或更多、至少约85%或更多、至少约90%或更多、至少约95%或更多、至少约100%。

[0160] 在一个方面,与具有相同或近似相同的疾病状况和相同或近似相同的预测结果的未治疗的受试者相比,肿瘤生长可削弱至少约5%或更多至至少约10%或更多、至少约10%或更多至至少约15%或更多、至少约15%或更多至至少约20%或更多、至少约20%或更多至至少约25%或更多、至少约25%或更多至至少约30%或更多、至少约30%或更多至至少约35%或更多、至少约35%或更多至至少约40%或更多、至少约40%或更多至至少约45%或更多、至少约45%或更多至至少约50%或更多、至少约50%或更多至至少约55%或更多、至少约55%或更多至至少约60%或更多、至少约60%或更多至至少约65%或更多、至少约65%或更多至至少约70%或更多、至少约70%或更多至至少约75%或更多、至少约75%或更多至至少约80%或更多、至少约80%或更多至至少约85%或更多、至少约85%或更多至至少约90%或更多、至少约90%或更多至至少约95%或更多、至少约95%或更多至至少约100%。

[0161] 在一个方面,根据本文所公开的方法对肿瘤进行治疗(如AS疗法)可使肿瘤相对于肿瘤的起始大小缩小。在一个方面,与肿瘤的起始大小相比,肿瘤缩小至少约5%或更多至至少约10%或更多、至少约10%或更多至至少约15%或更多、至少约15%或更多至至少约20%或更多、至少约20%或更多至至少约25%或更多、至少约25%或更多至至少约30%或更多、至少约30%或更多至至少约35%或更多、至少约35%或更多至至少约40%或更多、至少约40%或更多至至少约45%或更多、至少约45%或更多至至少约50%或更多、至少约50%或更多至至少约55%或更多、至少约55%或更多至至少约60%或更多、至少约60%或更多至至少约65%或更多、至少约65%或更多至至少约70%或更多、至少约70%或更多至至少约75%或更多、至少约75%或更多至至少约80%或更多、至少约80%或更多至至少约85%或更多、至少约85%或更多至至少约90%或更多、至少约90%或更多至至少约95%或更多、至少约95%或更多至至少约100%(指治疗后肿瘤完全消失)。

[0162] 在一个方面,所公开的受试者可以呈现一个或多个癌性实体瘤、转移性结节、或其任何组合。在任何方面,本文的受试者可以有癌性肿瘤细胞源,它可以小于约 0.2cm^3 至至少约 20cm^3 或更大、至少约 2cm^3 至至少约 18cm^3 或更大、至少约 3cm^3 至至少约 15cm^3 或更大、至少约 4cm^3 至至少约 12cm^3 或更大、至少约 5cm^3 至至少约 10cm^3 或更大、或至少约 6cm^3 至至少约 8cm^3 或更大。

[0163] 在一个方面,所公开的治疗和/或预防癌症的方法可以包括一种泛肿瘤方法,诸如例如施用所公开的ANP疗法等。

[0164] D. 延长存活期的方法

[0165] 本文公开了一种延长受试者存活期的方法,该方法包括向有需要的受试者施用精准癌症治疗,其中受试者对精准癌症治疗表现出肿瘤反应和/或分子反应,且其中受试者的预期寿命得到延长。

[0166] 本文公开了一种延长受试者存活期的方法,该方法包括从有需要的受试者获取生物样本;对生物样本进行游离细胞DNA(cfDNA)分析;当生物样本中一种或多种基因组畸变的表达和/或数量高于对照样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量时,诊断该受试者需要进行精准癌症治疗;以及对受试者施用精准癌症治疗,其中受试者对精准癌症治疗表现出肿瘤反应和/或分子反应,且其中受试者的预期寿命得到延长。

[0167] 本文公开了一种延长受试者存活期的方法,该方法包括从有需要的受试者获取生物样本;对生物样本进行游离细胞DNA(cfDNA)分析;当生物样本中一种或多种基因组畸变的表达和/或数量高于对照样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量时,诊断受试者需要进行精准癌症治疗;对受试者施用精准癌症治疗;且其中受试者对精准癌症治疗表现出肿瘤反应和/或分子反应,且其中受试者的预期寿命得到延长。

[0168] 本文公开了一种延长受试者存活期的方法,该方法包括从有需要的受试者获取生物样本;对生物样本进行游离细胞DNA(cfDNA)分析;其中,如果生物样本中一种或多种基因组畸变的表达和/或数量高于对照样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达量和/或数量,则诊断该受试者需要进行精准癌症治疗;以及对该受试者施用精准癌症治疗,其中该受试者对精准癌症治疗表现出肿瘤反应和/或分子反应,且其中受试者的预期寿命得到延长。

[0169] 在一个方面,将受试者的预期寿命与对照的预期寿命进行比较。在一个方面,对照是未接受精准癌症治疗的受试者。在一个方面,对照是未接受精准癌症治疗的汇总的受试者。在一个方面,对照是与受试者具有相同癌症类型和相同癌症阶段的一个或多个受试者。在所公开的延长受试者存活期的方法的一个方面,受试者的癌症得到治疗。

[0170] 在一个方面,所公开的精准癌症治疗可以包括一种或多种抗瘤酮,或可以包括包含一种或多种抗瘤酮的组合物。在一个方面,公开的抗瘤酮可以包括苯乙酸盐、苯乙酰谷氨酰胺盐、苯乙酰谷氨酰胺钠、苯乙酰异谷氨酰胺钠、或其任意组合。在一个方面,所公开的包含一种或多种抗瘤酮的组合物可以包含苯乙酸盐、苯乙酰谷氨酰胺盐、苯乙酰谷氨酰胺钠、苯乙酰异谷氨酰胺钠、或其任意组合。

[0171] 在一个方面,所公开的包含一种或多种抗瘤酮的组合物可以包含药学上可接受的载体。在一个方面,所公开的一种或多种抗瘤酮可以包含苯乙酰谷氨酰胺钠(PG)和苯乙酰异谷氨酰胺钠(异-PG)。在一个方面,苯乙酰谷氨酰胺钠(PG)和苯乙酰异谷氨酰胺钠(异-PG)公开的比例可以是约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1、约2:1或约1:1。在一个方面,苯乙酰谷氨酰胺钠(PG)和苯乙酰异谷氨酰胺钠(异-PG)公开的比例范围可以是约10:1到约1:10。在一个方面,苯乙酰谷氨酰胺钠(PG)和苯乙酰异谷氨酰胺钠(异-PG)公开的比例可以是约4:1。在一个方面,公开的一种或多种抗瘤酮的剂量可以包括约0.1克/千克/天到约20克/千克/天。在一个方面,所公开的一种或多种抗瘤酮的公开的治疗有效剂量可包括约0.1克/千克/天至约20克/千克/天。在一个方面,公开的苯乙酰谷氨酰胺钠(PG)剂量可包括约0.4克/千克/天至约16克/千克/天,公开的苯乙酰异谷氨酰胺钠(异-PG)剂量可包括约0.1克/千克/天至约4克/千克/天。在一个方面,公开的苯乙酰谷氨酰胺钠

(PG) 治疗有效量可包括约0.4克/千克/天至约16克/千克/天,并且,所公开的苯乙酰异谷氨酰胺钠(异-PG)的治疗有效量可包括约0.1克/千克/天至约4克/千克/天。

[0172] 在一个方面,公开的一种或多种抗癌酮可以包括苯乙酸盐(PN)和苯乙酰谷氨酰胺盐(PG)。在一个方面,公开的苯乙酸盐(PN)和苯乙酰谷氨酰胺盐(PG)的比例可以是约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1、约2:1或约1:1。在一个方面,苯乙酸盐(PN)和苯乙酰谷氨酰胺盐(PG)的公开的比例范围可以是约10:1到约1:10。在一个方面,苯乙酸盐(PN)和苯乙酰谷氨酰胺盐(PG)公开的比例可以是约4:1。在一个方面,所公开的一种或多种抗癌酮的剂量可包括约0.08克/千克/天至约0.6克/千克/天。在一个方面,所公开的一种或多种抗癌酮的治疗有效剂量可包括约0.08克/千克/天至约0.6克/千克/天。在一个方面,苯乙酸盐(PN)公开的剂量可包括约0.064克/千克/天至约0.48克/千克/天,苯乙酰谷氨酰胺盐(PG)的公开剂量可包括约0.016克/千克/天至约0.12克/千克/天。在一个方面,苯乙酸盐(PN)公开的治疗有效剂量可包括约0.064克/千克/天至约0.48克/千克/天,苯乙酰谷氨酰胺盐(PG)公开的治疗有效剂量可包括约0.016克/千克/天至约0.12克/千克/天。

[0173] 在所公开的延长受试者存活期的方法的一个方面,施用所公开的精确癌症治疗可以包括静脉内施用。在一个方面,可以使用例如双通道输液泵或两个单通道泵和中心静脉导管对受试者进行静脉内施用所公开的精准癌症治疗。在一个方面,可以根据受试者的年龄和病况/耐受性,以约50毫升/小时至约250毫升/小时(例如约50、75、100、125、150、175、200、225、250毫升/小时)的输注速率每4小时进行一次IV施用所公开的精准癌症治疗。

[0174] 在一个方面,所公开的延长受试者存活期的方法可以包括滴定所公开的精准癌症治疗的剂量。在一个方面,所公开的治疗和/或预防癌症的方法可以包括滴定A10、AS2-1、或其组合的剂量。在一个方面,所公开的治疗和/或预防癌症的方法可包括滴定所公开的组合物、所公开的药物组合物、所公开的治疗剂、所公开的免疫调节剂、所公开的蛋白酶体抑制剂、所公开的小分子、所公开的内切酶、所公开的寡核苷酸、所公开的RNA治疗剂、或其任意组合的剂量,以确认有效剂量和/或确认仅引起轻微不良反应和/或副作用的有效剂量。

[0175] 在一个方面,所公开的治疗和/或预防癌症的方法可以包括在特定或所公开的受试者中滴定所公开的精准癌症治疗的剂量。在一个方面,所公开的治疗和/或预防癌症的方法可以包括在特定或所公开的受试者中滴定A10、AS2-1、或其组合的剂量。在一个方面,所公开的治疗和/或预防癌症的方法可包括滴定所公开的组合物、所公开的药物组合物、所公开的治疗剂、所公开的免疫调节剂、所公开的蛋白酶体抑制剂、所公开的小分子、所公开的内切酶、所公开的寡核苷酸、所公开的RNA治疗剂、或其任意组合的剂量,以确认对特定或所公开的受试者的有效剂量和/或确认对其仅引起轻微不良反应和/或副作用的有效剂量。

[0176] 在一个方面,施用包括向受试者施用最大耐受剂量的A10、AS2-1、或两者。在一个方面,施用包括向受试者施用小于最大耐受剂量的A10、AS2-1、或两者。

[0177] 在一个方面,所公开的精确癌症治疗的IV施用可以包括门诊设置。在一个方面,A10可以在施用AS2-1之前、同时或之后施用。在一个方面,AS2-1可以在施用A10之前、同时或之后施用。在一个方面,施用一种或多种抗癌酮的顺序可以在治疗方案期间更改。

[0178] 在一个方面,所公开的延长受试者存活期的方法可以进一步包括在施用所公开的精准癌症治疗之前从受试者获取生物样本。在一个方面,所公开的延长受试者存活期的方法可以进一步包括在施用所公开的精准癌症治疗之后从受试者获取生物样本。在一个方

面,所公开的延长受试者存活期的方法可以进一步包括对生物样本进行游离细胞DNA (cfDNA) 分析。cfDNA分析是本领域技术人员已知的。在一个方面,公开的cfDNA分析可以重复一次或多次。在一个方面,公开的获取步骤可以重复一次或多次。

[0179] 在所公开的延长受试者存活期的方法的一个方面,所公开的cfDNA分析可以包括下一代测序。在一个方面,下一代测序(NGS)可以包括使用一种或多种市售的平台。市售的NGS测序平台可以包括,例如,Guardant 360CDx (Guardant Health公司)、Foundation One CDx (F1CDx) (Foundation Medicine公司) 或TempusxT (Tempus)。

[0180] 在所公开的延长受试者存活期的方法的一个方面,所公开的癌症相关基因可以包括 ABL1、ABL2、AC02、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、CLDND1、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、ERRFI1、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、FOX L2、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、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、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 promoter、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、XP01、ZBTB2、ZNF217、ZNF703、或其任何组合。

[0181] 在一个方面,所公开的癌症相关基因可包括一种或多种基因组畸变。在一个方面,受试者可以在所公开的癌症相关基因中存在一种或多种基因组畸变。

[0182] 在一个方面,所公开的ALK基因可以编码具有I1461L或N1544K突变的ALK蛋白。在一个方面,所公开的ARID2基因可以编码具有N127fs18突变的ARID2蛋白。在一个方面,所公开的AKT1基因可编码具有E17K或R346H突变的AKT1蛋白。在一个方面,所公开的APC基因可编码具有G29G、K445K、V2716L、E918E、Q1378*、S457*、I1304fs、E888fs、R230C、Q1090Q、S1360P突变的APC蛋白。在一个方面,所公开的基因可以编码具有A356EM887V或S510R突变的AR蛋白。在一个方面,所公开的ARAF基因可编码具有Y495Y突变的ARAF蛋白。在一个方面,所公开的ARID1A基因可编码具有S1798L、S1167F、G246V、R1889W、或Q802fs突变的ARID1A蛋白。在一个方面,所公开的ARID2基因可以编码具有N127fs18突变的ARID2蛋白。在一个方面,所公开的ARTX基因具有S850fs*2或N179fs*26突变。在一个方面,所公开的ASXL1基因具有R1273f*s突变。在一个方面,所公开的BRAF基因可编码具有E264或V600E突变的BRAF蛋白。在一个方面,所公开的BRCA1基因可编码具有H662Q或R1443*突变的BRAC1蛋白。在一个方面,公开的BRCA2基因可以编码具有D237N或12040V突变的BRCA2蛋白。在一个方面,所公开的CCND1基因可编码具有R291W突变的CCND1蛋白。在一个方面,所公开的CCNE1基因可编码具有P268P或R95Q突变的CCNE1蛋白。在一个方面,所公开的CDKN1B基因可以编码具有K59fs*突变的CDKN1B蛋白。在一个方面,所公开的CDKN2A基因可编码具有D74N突变的CDKN2A蛋白。在一个方面,所公开的CTNNB1基因可以编码具有T41A突变的CTNNB1蛋白。在一个方面,所公开的DDR2基因可编码具有L749L突变的DDR2蛋白。在一个方面,所公开的EGFR基因可编码具有P753L、V524I、D321D、或V742I突变的EGFR蛋白。在一个方面,所公开的ERBB2基因可编码具有C584G或V797del (外显子20缺失) 突变的ERBB2蛋白。在一个方面,公开的EWSR1基因可编码具有FLI1融合的EWSR1蛋白。在一个方面,所公开的FBXW7基因可编码

具有Y545C或R658*突变的FBXW7蛋白。在一个方面,所公开的FGFR基因可编码具有T320T、S726F、H791H、P47P、S430fs、或R179H突变的FGFR蛋白。在一个方面,所公开的FGFR1基因可以编码具有S726F突变的FGFR1蛋白。在一个方面,所公开的FGFR2基因可编码具有KCNH7融合的FGFR2蛋白。在一个方面,所公开的FGFR3基因可编码具有H290Y突变的FGFR3蛋白。在一个方面,所公开的GATA3基因可以编码具有P433fs43、P409fs、PS405fs、D336fs、S430fs、或c.1213_1214del突变的GATA3蛋白。在一个方面,所公开的GNA11基因可以编码具有N244S突变的GNA11蛋白。在一个方面,所公开的GNAS基因可编码具有R201H*突变的GNAS蛋白。在一个方面,所公开的HIST1H1D基因可编码具有K185-A186>T突变的HIST1H1D蛋白。在一个方面,所公开的H3F3A基因可编码具有K28N或K27突变的H3F3A蛋白。在一个方面,所公开的IDH1基因可编码具有R132H突变的IDH1蛋白。在一个方面,所公开的JAK2基因可编码具有V617突变的JAK2蛋白。在一个方面,所公开的KIT基因具有Q 775fs(外显子16缺失)。在一个方面,所公开的ARID1A基因可编码具有S1798L、S1167F、G246V、R1889W、或Q802fs突变的ARID1A蛋白。在一个方面,所公开的KRAS基因可编码具有G12V、G12D、G12S、G13D、或p.AG11GD突变的KRAS蛋白。在一个方面,所公开的MAP2K1基因可编码具有K57E突变的MAP2K1蛋白。在一个方面,所公开的MAP2K4基因具有外显子2的缺失。在一个方面,所公开的MAP3K1基因可编码具有S398突变的MAP3K1蛋白。在一个方面,所公开的MAP3K6基因可编码具有P646L突变的MAP3K6蛋白。公开的MET基因可以编码具有C385Y、T895M、T7591、或M391突变的MET蛋白。在一个方面,所公开的MPL基因可编码具有Y591D突变的MPL蛋白。在一个方面,所公开的MYC基因可编码具有S244S突变的MYC蛋白。在一个方面,所公开的NF1基因具有剪接位点480-11_4801del111、剪接位点SNV、c.6655>T、p.D2219Y、V2378fs*8、或可编码A2617A、F710C、I1719T或K583R突变。在一个方面,公开的NOTCH1基因可以编码具有A465V、V220M、D1681H、或S223N突变的NOTCH1蛋白。在一个方面,所公开的NOTCH2基因可编码具有S2379F突变的NOTCH2蛋白。在一个方面,所公开的NTRK1基因可编码具有P387L或R766Q突变的NTRK1蛋白。在一个方面,所公开的PDGFRA基因可编码具有E86A或V299G突变的PDGFRA蛋白。在一个方面,所公开的PIK3CA基因可编码具有Q546H、Q546K、Q546R、Q597H、E542K、E545K、E726K、E39K、E453K、R4-P18del、H1047L、H104R、K567E、I15431、p.E545K、或G1049R突变的PIK3CA蛋白。在一个方面,所公开的PIK3R1基因可以编码具有S399Y408del剪接位点917-1G>A突变的PIK3R1蛋白。在一个方面,所公开的PTCH1具有p.M17开始缺失(Start loss)-LOF。在一个方面,所公开的PTEN基因可编码具有H196_1203DEL、R55fs、N323fs*23、Y27C、R130*、C136Y、D252Y、或外显子4-7缺失突变的PTEN蛋白。在一个方面,所公开的RAF1基因可编码具有P63P突变的RAF1蛋白。在一个方面,公开的RB1基因可编码具有Q217*、Y173fs*、或H673fs突变的RB1蛋白。在一个方面,所公开的RUNX1基因可编码具有R107C突变的RUNX1蛋白。在一个方面,所公开的SMAD4基因可编码具有P511L、D537V、Q450H、L495R、A451P、或A406T突变的SMAD4蛋白。在一个方面,所公开的SPEN基因可编码具有A2510V突变的SPEN蛋白。在一个方面,所公开的SRSF2基因可编码具有P95H突变的SRSF2蛋白。在一个方面,所公开的STAT5B基因可编码具有R110H突变的STAT5B蛋白。在一个方面,所公开的TET2基因可以编码具有C1875G突变的TET2蛋白。在一个方面,所公开的TP53基因可编码具有V73fs、R175G、R196、R249T、C176F、G187D、R282W、E287*、E285K、S241del、c.97-2899del、Y126D、R273H、C176W、K320*、T253A、剪接位点37G-1G>AA、Q104、P151H、H179Y、R273C、R248W、

R176H、R209fs、N235-Y236del、R248Q、R306*、C176Y、S241F、L252-1254del、L145P、R158H、R213*、Y220C、R110P、V274G、或c.376-4_384del突变的TP53蛋白。

[0183] 对于Guardant 360平台,公开的癌症相关基因中的基因组畸变可包括单核苷酸变异。例如,在一个方面,公开的单核苷酸变异可以在以下基因中确认: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、或其任何组合。对于Guardant 360平台,所公开的癌症相关基因中的基因组畸变可包括插入和/或缺失。例如,在一个方面,所公开的插入缺失(Indel)可以在以下基因中确认:AKT1、ALK、APC、ATM、BRAF、BRCA1、BRCA2、CDH1、CDK12、CDKN2A、EGFR、ERBB2、ESR1、FGFR2、GATA3、HNF1A、HRAS、KIT、KRAS、MET、MLH1、NF1、PDGFRA、PIK3CA、PTEN、RET、ROS1、STK11、TSC1、VHL、或其任何组合。对于Guardant 360平台,在一个方面,所公开的癌症相关基因中的基因组畸变可包括拷贝数扩增(CNA)。例如,在一个方面,所公开的CNA可在以下基因中确认:ERBB2和/或MET。对于Guardant 360平台,在一个方面,所公开的融合可包括ALK、NTRK1、RET、ROS1、或其任何组合。

[0184] 对于Foundation平台,在一个方面,所公开的癌症相关基因中的基因组畸变可包括替换、插入缺失、或拷贝数扩增。例如,在一个方面,所公开的替换、所公开的插入缺失、或所公开的CNA可在以下基因中确认: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、BTK、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、EPA3、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、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、TGFB2、TIPARP、TNFAIP3、TNFRSF14、TP53、TSC1、TSC2、TYRO3、U2AF1、VEGFA、VHL、WHSC1 (MMSET)、WHSC1L1、WT1、XPO1、XRCC2、ZNF217、ZNF703、或其任何组合。对于Foundation平台,所公开的癌症相关基因的基因组畸变可以包括重排。例如,在一个方面,所公开的重排可在以下基因中确认: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、RAFA、RARA、RET、ROS1、RSP02、SDC4、SLC34A2、TERC (ncRNA)、TERT (仅启动子)、TPR2,或其任何组合。

[0185] 对于Tempus平台,在一个方面,所公开的癌症相关基因的基因组畸变可包括重排。例如,在一个方面,所公开的重排可在以下基因中确认:ABL1、ALK、BCR、BRAF、EGFR、ETV6、EWSR1、FGFR2、FGFR3、MYB、NRG1、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PAX8、PDGFRA、PML、RARA、RET、ROS1、TFE3、TPR2,或其任何组合。对于Tempus平台,在一个方面,所公开的癌症相关基因的基因组畸变可以包括单核苷酸变异、插入缺失、或拷贝数扩增。例如,在一个方面,所公开的单核苷酸变异、所公开的插入缺失或、所公开的CNA可在以下基因中确认: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、ATC、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、CBLC、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、EPA2、EPA7、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、FANGC、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、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、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、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 (启动子)、TET2、TFE3、TFEB、TFEC、TGFB1、TGFB2、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、XP01、XRCC1、XRCC2、XRCC3、YEATS4、ZFX3、ZMYM3、ZNF217、ZNF471、ZNF620、ZNF750、ZNR1、ZNR2、或其任何组合。

[0186] 对于Tempus平台,以下内容适用:APC (APC-相关病况)、ATM (共济失调-毛细血管扩张征、乳腺癌易感性、胰腺癌易感性)、AXIN2 (少齿症-结直肠癌综合征)、BAP1 (BAP1肿瘤易感性综合征)、BARD1 (乳腺癌易感性)、BLM (布卢姆综合征)、BMP1A (幼年息肉病)、BRCA1 (遗传性乳腺癌和卵巢癌)、BRCA2 (遗传性乳腺癌和卵巢癌、范可尼贫血)、BRIP1 (卵巢癌易感性、范可尼贫血)、CDH1 (遗传性弥漫性胃癌、乳腺癌易感性)、CDK4 (黑色素瘤易感性)、CDKN2A (黑色素瘤-胰腺癌综合征)、CEBPA (急性髓性白血病易感性)、CHEK2 (乳腺癌易感性、结肠癌易感性)、DICER1 (DICER1肿瘤易感综合征)、EGFR (肺癌易感性、TKI耐药性)、EPCAM (林奇综合征)、ETV6 (白血病易感性、血小板减少易感性)、FH (遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌)、FLCN (伯特-霍格-杜贝综合征)、GATA2 (GATA2缺乏症与骨髓恶性肿瘤易感性)、KIT (家族性胃肠道间质瘤)、MAX (遗传性副神经节瘤-嗜铬细胞瘤综合征)、MEN1 (多发性内分泌瘤病1型)、MET (遗传性乳头状肾细胞癌)、MLH1 (林奇综合征,组成性错配修复缺陷)、MSH2 (林奇综合征,组成性错配修复缺陷)、MSH3 (MSH3-相关息肉病)、MSH6 (林奇综合征、组成性错配修复缺陷)

陷)、MUTYH(MUTYH-相关息肉病)、NBN(奈梅亨断裂综合征、乳腺癌易感性)、NF1(神经纤维瘤病1型)、NF2(神经纤维瘤病2型)、NTHL1(NTHL1肿瘤综合征、NTHL1-相关息肉病)、PALB2(乳腺癌易感性、胰腺癌易感性、卵巢癌易感性、范可尼贫血)、PDGFRA(家族性胃肠道间质瘤、GIST-附加综合征)、PHOX2B(神经母细胞瘤易感性)、PMS2(林奇综合征、组成错配修复缺陷)、POLD1(聚合酶校对-相关息肉病)、POLE(聚合酶校对相关息肉病)、PRKAR1A(卡尼复合征)、PTCH1(戈林综合征、基底细胞癌综合征)、PTEN(PTEN错构瘤综合征)、RAD51C(卵巢癌易感性、乳腺癌易感性、法尔氏综合征)、RAD51D(卵巢癌易感性、乳腺癌易感性)、RB1(视网膜母细胞瘤)、RET(多发性内分泌瘤病2型、家族性甲状腺髓样癌)、RUNX1(急性髓性白血病易感性)、SDHA(遗传性副神经节瘤-嗜铬细胞瘤综合征)、SDHAF2(遗传性副神经节瘤-嗜铬细胞瘤综合征)、SDHB(遗传性副神经节瘤-嗜铬细胞瘤综合征)、SDHC(遗传性副神经节瘤-嗜铬细胞瘤综合征)、SDHD(遗传性副神经节瘤-嗜铬细胞瘤综合征)、SMAD4(幼年性息肉病、遗传性出血性毛细血管扩张症)、SMARCA4(横纹肌瘤易感综合征)、SMARCB1(横纹肌瘤易感综合征,神经鞘瘤病)、STK11(波伊茨-耶格综合征)、SUFU(戈林综合征,基底细胞癌综合征)、TMEM127(遗传性副神经节瘤-嗜铬细胞瘤综合征)、TP53(李-佛美尼综合征)、TSC1(结节性硬化复合征)、TSC2(结节性硬化复合征)、VHL(冯·希佩尔-林道综合征)和WT1(WT1-相关威尔姆斯肿瘤)。

[0187] 在所公开的延长受试者存活期的方法的一个方面,下一代测序可包括对一种或多种癌症相关基因进行测序。在所公开的延长受试者存活期的方法的一个方面,对一种或多种癌症相关基因进行测序可以包括确认一种或多种基因组畸变。在一个方面,一种或多种基因组畸变可包括体细胞基因组畸变。在一个方面,所公开的一种或多种体细胞基因组畸变可包括突变、插入、缺失、染色体重排、拷贝数畸变、或其任何组合。

[0188] 在所公开的延长受试者存活期的方法的一个方面,所公开的cfdna分析可包括对一种或多种癌症相关基因的定量。在一个方面,如果治疗前生物样本中所公开的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量和/或存在高于对照样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量和/或存在,则所公开的延长受试者存活期的方法可包括诊断受试者需要进行精准癌症治疗。在一个方面,所公开的对照样本可以是从未患癌症的受试者处获得的样本。在一个方面,所公开的对照样本可以是多个未患癌症的受试者处获得的合并样本。

[0189] 在一个方面,如果治疗后生物样本中所公开的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量和/或存在低于治疗前样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量和/或存在,则所公开的延长受试者存活期的方法可包括继续对受试者施用公开的精准癌症治疗。在一个方面,如果治疗后生物样本中的公开的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量和/或存在低于先前治疗后的样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量和/或存在,那么所公开的延长受试者存活期的方法可包括继续对受试者施用所公开的精准癌症治疗。

[0190] 在一个方面,所公开的延长受试者存活期的方法可以进一步包括测量受试者对精准癌症治疗的肿瘤反应。在一个方面,受试者的肿瘤反应可以包括部分反应或完全反应。在一个方面,公开的部分反应可包括与治疗前相同肿瘤的大小或相同的一个或多个肿瘤相比,肿瘤大小减小或一个或多个肿瘤减少25%或更多。在一个方面,公开的部分反应可包括与治疗前相同肿瘤的大小或相同的一个或多个肿瘤相比,肿瘤的大小减小或一个或多个肿

瘤减少50%或更多。在一个方面,公开的部分反应可包括与治疗前相同肿瘤的大小或相同的一个或多个肿瘤相比,肿瘤的大小减小或一个或多个肿瘤减少约100%或更多。

[0191] 在一个方面,所公开的延长受试者存活期的方法可以进一步包括测量受试者对所公开的精准癌症治疗的分子反应。在一个方面,所公开的分子反应可以包括所公开的从受试者获得的生物样本中体细胞基因组畸变数量的减少。在一个方面,所公开的体细胞基因组畸变可以包括突变、插入、缺失、染色体重排、拷贝数畸变、融合、或其任何组合。在一个方面,所公开的延长受试者存活期的方法可以进一步包括向受试者施用一种或多种额外治疗剂。

[0192] 在一个方面,所公开的额外治疗剂可以包括化学治疗剂、单克隆抗体、细胞周期抑制剂、小分子、或其任何组合。

[0193] 单克隆抗体是本领域技术人员已知的。单克隆抗体可以包括但不限于:阿多曲妥单抗、阿仑单抗、阿替利珠单抗、阿维单抗、贝伐单抗、博纳吐单抗、布伦图昔单抗、西米普利单抗、西妥昔单抗、达雷妥尤单抗、地诺单抗、地努图希单抗、德瓦鲁单抗、埃洛妥珠单抗、吉妥珠单抗、替伊莫单抗、伊珠单抗、伊匹单抗、耐昔妥珠单抗、纳武利尤单抗、奥妥珠单抗、奥法木单抗、奥拉单抗、帕尼单抗、帕博利珠单抗、帕妥珠单抗、雷莫芦单抗、利妥昔单抗、托西图单抗、曲妥珠单抗、或其任何组合。

[0194] 小分子是本领域技术人员已知的。小分子可以包括但不限于:阿贝西利、阿法替尼、阿来替尼、阿博利布、阿昔替尼、比美替尼、博舒替尼、布加替尼、卡博替尼、卡非佐米、色瑞替尼、吉列替尼、考美替尼、考帕利昔布、克唑替尼、达拉非尼、达可替尼、达沙替尼、度维利塞、恩可非尼、恩曲替尼、厄达替尼、厄洛替尼、吉非替尼、伊布替尼、伊马替尼、艾伏尼布、拉帕替尼、拉罗替尼、仑伐替尼、劳拉替尼、马里佐米、奈拉替尼、尼洛替尼、尼拉帕尼、奥拉帕尼、奥希替尼、帕博西尼、帕唑帕尼、帕纳替尼、瑞戈非尼、瑞博西尼、卢卡帕尼、索拉非尼、舒尼替尼、他唑帕尼、曲美替尼、凡德他尼、维莫非尼、或其任何组合。在一个方面,额外的治疗剂可以包括贝伐单抗、帕唑帕尼、索拉非尼、达沙替尼、依维莫司、或其任意组合。

[0195] 例如,在一个方面,帕唑帕尼和/或索拉非尼可以按约1毫克/千克/天至约12毫克/千克/天或2毫克/千克/天至约6毫克/千克/天的剂量向受试者口服施用。在一个方面,所公开的帕唑帕尼和/或索拉非尼的最佳剂量可以是约3毫克/千克/天。在一个方面,达沙替尼可以按约0.3毫克/千克/天至约2.0毫克/千克/天或约0.7毫克/千克/天至约1.4毫克/千克/天的剂量向受试者口服施用。在一个方面,达沙替尼的公开最佳剂量可以是约0.7毫克/千克/天。在一个方面,依维莫司可以以约0.03毫克/千克/天至约0.15毫克/千克/天或约0.03毫克/千克/天至约0.10毫克/千克/天的剂量向受试者口服施用。在一个方面,所公开的依维莫司的最佳剂量可以是约0.07毫克/千克/天。在一个方面,贝伐单抗可每1至3周以约2毫克/千克/天至约15毫克/千克/天的剂量经静脉内施用至受试者或每1至3周以约5毫克/千克/天/天至约12毫克/千克/天的剂量施用至患者。在一个方面,贝伐单抗的公开最佳剂量可以每2周对受试者静脉内施用一次,最佳剂量为约10毫克/千克/天。

[0196] 在一个方面,可以通过高密度表达阵列、DNA微阵列、聚合酶链式反应(PCR)、逆转录酶PCR(RT-PCR)、实时定量逆转录PCR(qRT-PCR)、基因表达系列分析(SAGE)、点样cDNA阵列、基因芯片、点样寡核苷酸阵列、微珠阵列、RNA测序、平铺阵列、RNA印迹、杂交微阵列、原位杂交、全外显子组测序、全基因组测序、液体活检、下一代测序、或其任意组合从样本中测

量所公开的分子标记物,其可在一张或多种所公开的方法中确定一种或多种适宜的精准癌症治疗。

[0197] 在一个方面,可确定用于所公开的延长受试者存活期的方法中的一种或多种适宜的精确癌症治疗的所公开的分子标记物,可以根据循环DNA和/或RNA中至少一种的核酸序列确定。在一个方面,可从循环肿瘤DNA和/或RNA(ctDNA和/或ctRNA);循环游离细胞DNA和/或RNA(cfDNA、cfRNA);或其任何组合来评估公开的分子标志物。ctDNA/ctRNA是指血液中与细胞无关的源自肿瘤的DNA片段。cfDNA/cfRNA是指在血流中自由循环的DNA,但不一定来源于肿瘤。在一个方面,cfDNA/ctDNA可包括任何完整或片段的基因组DNA或线粒体DNA,和/或cfRNA/ctRNA可包括mRNA、tRNA、microRNA、小干扰RNA、长非编码RNA(lncRNA)。在一个方面,cfRNA和/或ctRNA可以是长度至少为约50碱基对(bp)、约100bp、约200bp、约500bp、或约1kbp的片段DNA。在一个方面,cfDNA/ctDNA可以是mRNA的全长或片段(例如,全长的至少70%、全长的至少50%、全长的至少30%等)。在一个方面,所公开的分子标记物可以直接针对本文所公开的任何癌症相关基因。

[0198] 在一个方面,所公开的延长受试者存活期的方法可以进一步包括通过手术切除受试者的一个或多个肿瘤。在一个方面,所公开的延长受试者存活期的方法可以进一步包括重复所公开的方法的一个或多个所公开的步骤。

[0199] 例如,在一个方面,重复所公开的延长受试者存活期的方法的一个或多个所公开的步骤可包括重复对受试者施用精准癌症治疗,重复测量受试者的肿瘤反应,重复从受试者获取生物样本,重复对生物样本进行cfDNA分析,重复施用一种或多种额外的治疗剂,或其任意组合。

[0200] 在一个方面,可以随时间(在不同的时间点)检测、定量和/或分析所公开的分子标记物,以确定所公开的精准癌症治疗(如AS疗法)对受试者的有效性和/或确定受试者或受试者的肿瘤对精准癌症治疗的反应(如产生耐药性、易感性等)。在一个方面,所公开的延长受试者存活期的方法可包括随时间从同一受试者处获得多个测量,同一样本可在单个时间点或随时间进行定量。在一个方面,所公开的治疗方案的治疗(例如,所公开的包含一种或多种抗癌酮的精准癌症治疗)可以根据癌症状态和/或一种或多种分子标记物的变化/类型来设计和/或确定。在一个方面,可以根据癌症状态和一种或多种分子标记的类型/数量来确定所公开的精准癌症治疗成功的可能性。

[0201] 在一个方面,所公开的分子标记物可以来源于在肿瘤的一个或多个细胞中或在免疫细胞中表达的基因,并且可以指示免疫抑制肿瘤微环境、癌症严重性的发展、转移的发生、癌症状态、或其任何组合。在一个方面,所公开的分子标记物可以是由分子标记物源自其的基因编码的蛋白质或肽,并且可以通过拮抗剂或任何其他类型的结合分子靶向来抑制多肽的功能。

[0202] 因此,在一个方面,与免疫抑制性肿瘤微环境相关的所公开基因衍生的所公开的分子标记物增加的表达(例如在预定阈值以上)可提示免疫抑制性肿瘤微环境的存在,还可提示由与免疫抑制性肿瘤微环境相关的基因编码的肽的拮抗剂很有可能通过抑制免疫抑制性肿瘤微环境并进一步促进免疫细胞对这种微环境中的肿瘤细胞的活性来抑制癌症的进展。在一个方面,一旦分子标记物已经被确认,可以使用靶向基因或蛋白质的任何合适的拮抗剂。例如,在一个方面,激酶抑制剂可以靶向特定的激酶,合成配体可以靶向特定的信

号受体,或合成拮抗剂或抗体可以靶向特定的检查点受体等。在一个方面,本文公开的靶分子拮抗剂可以在AS治疗之前、之后、或与AS治疗联合施用。

[0203] 在一个方面,受试者可以是人类患者。在一个方面,受试者可以是任何年龄(如老年、成年、青年、青少年、少儿、青春期、儿童、幼儿、婴儿、或新生儿),可以是男性或女性,可以是任何国籍,可以是任何民族,和/或可以是任何种族。在一个方面,受试者可以患有终末期癌症。

[0204] 在一个方面,在向所公开的受试者实施所公开的精准癌症治疗之前,受试者没有接受过治疗。在一个方面,在向所公开的受试者实施所公开的精准癌症治疗之前,受试者接受过治疗。在所公开的延长受试者存活期的方法的一个方面,在施用所公开的精准癌症治疗之前,受试者已接受手术治疗、抗体治疗、化疗治疗、放射治疗、免疫治疗、或其任意组合。在所公开的延长受试者存活期的方法的一个方面,有需要的受试者已经经诊断患有癌症,或其中有需要的受试者疑似患有癌症。

[0205] 在一个方面,所公开的癌症可为难治性癌症或难治性疾病。在一个方面,“难治性”是指对治疗无反应和/或产生耐药性的癌症和/或肿瘤。在一个方面,受试者可以患有复发疾病。在一个方面,“复发”或“复发的”是指肿瘤在治疗好转(如部分或完全反应)后恢复或发展。在一个方面,所公开的癌症可以包括实体瘤。在一个方面,所公开的癌症可以包括转移性癌症。在一个方面,所公开的癌症可以包括终末期癌症。

[0206] 在一个方面,所公开的癌症可包括腺癌(包括阑尾和子宫颈)、腺样囊性上皮癌、成人t细胞白血病、间变性星形细胞瘤,间变性室管膜瘤,间变性少突胶质细胞瘤、星形细胞瘤、基底细胞上皮癌、B细胞癌、良性和恶性淋巴瘤、胆道-胆管上皮癌、肠癌、脑癌(包括间变性星形细胞瘤、间变性室管膜瘤、间变性少突胶质细胞瘤、脑干间变性星形细胞瘤、脑干胶质瘤、弥漫性星形细胞瘤、DIPG h3k27突变、神经节胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、毛细胞性星形细胞瘤、脑干胶质瘤)、乳腺癌、乳腺上皮癌(breast carcinoma)、伯基特淋巴瘤、膀胱癌和膀胱上皮癌、原发灶不明的上皮癌、癌肉瘤、宫颈癌、胆管上皮癌、慢性非典型骨髓性白血病、慢性非典型骨髓性白血病、结肠癌、结直肠癌、弥漫性星形细胞瘤、弥漫性内生性桥脑胶质瘤(DIPG)、子宫内膜癌、子宫内膜上皮癌、室管膜瘤、食管癌和食管上皮癌、尤文肉瘤、神经节胶质瘤、神经节细胞瘤、胃肠道间质瘤(gist)、胶质母细胞瘤、胶质瘤、头颈癌和头颈上皮癌、血管肉瘤、肝细胞癌、肾细胞上皮癌、霍奇金病、卡波西肉瘤、肾癌和肾上皮癌、大b细胞淋巴瘤、软脑膜癌病、白血病、脂肪肉瘤、肝癌、肺上皮癌(非小细胞和小细胞上皮癌)、髓母细胞瘤、黑色素瘤、脑膜肉瘤、脑膜瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、骨髓增生性疾病、肌肉瘤、神经母细胞瘤、神经内分泌上皮癌、神经纤维瘤、非霍奇金淋巴瘤、少突胶质瘤、骨肉瘤、卵巢癌和卵巢上皮癌、胰腺癌和胰腺上皮癌、外周神经上皮癌、外周t细胞淋巴瘤、费城染色体全部阳性和阳性CML、毛细胞性星形细胞瘤、松果体细胞瘤、多形性肉瘤、前b淋巴瘤、原始神经外胚层肿瘤(PNET)、前列腺癌和前列腺上皮癌、难治性贫血、唾液腺上皮癌、肉瘤、许旺氏细胞瘤、皮肤癌和皮肤上皮癌、鳞状细胞上皮癌、胃癌和胃上皮癌、滑膜肉瘤、睾丸癌、甲状腺癌和甲状腺上皮癌、T-线型急性淋巴细胞白血病(T-a11)、T-线型淋巴细胞淋巴瘤(T-LL)、尿路癌和尿路高级别上皮癌、子宫、宫颈、外阴和/或子宫内膜上皮癌、维尔姆斯瘤或畸胎瘤、或其任何组合。

[0207] 在一个方面,所公开的癌症可以包括乳腺癌、结直肠癌、头颈癌、肾癌、肺癌、卵巢

癌、胰腺癌、前列腺癌、脑癌、腺样囊性上皮癌、间变性星形细胞瘤、间变性室管膜瘤、间变性少突胶质细胞瘤、脑干胶质瘤、弥漫性星形细胞瘤、弥漫性内生性脑桥胶质瘤 (DIPG)、神经节胶质瘤、髓母细胞瘤、毛细胞性星形细胞瘤、胆管上皮癌、慢性非典型骨髓性白血病、子宫内膜上皮癌、食管癌、尤文肉瘤、胃肠道间质瘤 (GIST)、软脑膜癌病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、神经内分泌上皮癌、非霍奇金淋巴瘤、多形性肉瘤、原始神经外胚层肿瘤 (PNET)、难治性贫血、唾液腺上皮癌、皮肤癌、胃癌、甲状腺癌、尿路癌、或其任何组合。

[0208] 在一个方面,所公开的延长受试者存活期的方法可以进一步包括监测受试者的不良反应(例如,肝损害、血液毒性、神经系统毒性、皮肤毒性、胃肠道毒性、或其任何组合)。在一个方面,在没有不良反应的情况下,所公开的延长受试者存活期的方法可以进一步包括继续向受试者施用所公开的精准癌症治疗。在一个方面,在存在不良反应的情况下,所公开的延长受试者存活期的方法可以进一步包括修改所公开的方法的一个或多个所公开的步骤。在一个方面,所公开的延长受试者存活期的方法可以进一步包括治疗一个或多个不良反应。

[0209] 在一个方面,所公开的延长受试者存活期的方法可以包括修改所公开的施用步骤。在一个方面,修改所公开的施用步骤可包括更改向受试者施用一种或多种抗癌酮或包含一种或多种抗癌酮的组合物的量,更改向受试者施用一种或多种抗癌酮或包含一种或多种抗癌酮的组合物的频率,更改向受试者施用一种或多种抗癌酮或包含一种或多种抗癌酮的组合物的持续时间,更改向受试者施用一种或多种抗癌酮或包含一种或多种抗癌酮的组合物的施用途径,或其任何组合。

[0210] 在一个方面,公开的延长受试者存活期的方法可以进一步包括从受试者获取组织活检。在一个方面,可以对公开的组织活检进行下一代测序。在一个方面,所公开的延长受试者存活期的方法可以包括使受试者接受一种或多种侵入性或非侵入性诊断评估。诊断评估是本领域已知的。在一个方面,公开的非侵入性诊断评估可以包括X射线、计算机断层(CT)扫描、磁共振成像(MRI)扫描、超声波、正电子发射断层扫描(PET)、或其任意组合。在一个方面,所公开的侵入性诊断评估可包含组织活检或探索性手术。

[0211] 在一个方面,所公开的受试者可改善受试者的预期寿命。在一个方面,将受试者的预期寿命与对照的预期寿命进行比较。在一个方面,对照是未接受精准癌症治疗的受试者。在一个方面,对照是未接受精准癌症治疗的受试者数量的汇集。在一个方面,对照是与受试者具有相同癌症类型和相同癌症阶段的一个或多个受试者。在所公开的延长受试者存活期的方法的一个方面,受试者的癌症得到治疗。

[0212] 在一个方面,与具有相同或接近相同的疾病状况和相同或接近相同的预测结果的未经治疗的受试者的癌症预期寿命相比,该方法可以提高预期寿命。如本文所用,“预期寿命”定义为50%的受试者存活和50%的受试者死亡时间。在一个方面,使用所公开的方法进行治疗后,患者的预期寿命可能是不确定的。在一个方面,与具有相同或近似相同的疾病状况和相同或近似相同的预测结果的未治疗的受试者相比,患者的预期寿命可以增加至少约5%或更多至至少约100%、至少约10%或更多至至少约95%或更多、至少约20%或更多至至少约80%或更多、至少约40%或更多至至少约60%或更多。

[0213] 在一个方面,与具有相同或近似相同的疾病状况和相同或近似相同的预测结果的未治疗的受试者相比,预期寿命可增加至少约5%或更多、至少约10%或更多、至少约15%

或更多、至少约20%或更多、至少约25%或更多、至少约30%或更多、至少约35%或更多、至少约40%或更多、至少约45%或更多、至少约50%或更多、至少约55%或更多、至少约60%或更多、至少约65%或更多、至少约70%或更多、至少约75%或更多、至少约80%或更多、至少约85%或更多、至少约90%或更多、至少约95%或更多、至少约100%。在一个方面,与具有相同或近似相同的疾病状况和相同或近似相同的预测结果的未治疗的受试者相比,预期寿命可增加至少约5%或更多至至少约10%或更多、至少约10%或更多至至少约15%或更多、至少约15%或更多至至少约20%或更多、至少约20%或更多至至少约25%或更多、至少约25%或更多至至少约30%或更多、至少约30%或更多至至少约35%或更多、至少约35%或更多至至少约40%或更多、至少约40%或更多至至少约45%或更多、至少约45%或更多至至少约50%或更多、至少约50%或更多至至少约55%或更多、至少约55%或更多至至少约60%或更多、至少约60%或更多至至少约65%或更多、至少约65%或更多至至少约70%或更多、至少约70%或更多至至少约75%或更多、至少约75%或更多至至少约80%或更多、至少约80%或更多至至少约85%或更多、至少约85%或更多至至少约90%或更多、至少约90%或更多至至少约95%或更多、至少约95%或更多至至少约100%。

[0214] 在一个方面,所公开的延长受试者存活期的方法可以包括保护主体免受转移。在一个方面,所公开的延长受试者存活期的方法可以包括降低发生转移的风险。在所公开的延长受试者存活期的方法的一个方面,治疗癌症可包括提高受试者的存活率、增加转移前的时间长度、减少手术干预的可能性、减少施用一种或多种额外治疗剂或治疗方案的需要、减小受试者体内一种或多种肿瘤的大小、消除受试者体内的一种或多种肿瘤、降低或消除一种或多种基因组畸变的流行,恢复受试者体内一个或多个器官系统的正常代谢,恢复细胞稳态和/或细胞功能的一个或多个方面,和/或代谢失调;或其任何组合。

[0215] 在所公开的延长受试者存活期的方法的一个方面中,恢复细胞稳态和/或细胞功能的一个或多个方面可包括以下一个或多个方面:(i) 纠正一种或多种细胞类型(诸如例如肝细胞和肌肉细胞等)的细胞饥饿;(ii) 自噬途径的正常化(诸如例如纠正、预防、减少和/或改善自噬等);(iii) 改善、增强、恢复和/或保护线粒体功能和/或结构完整性;(iv) 改善、增强、恢复和/或保护细胞器功能和/或结构完整性;(v) 预防、减缓和/或消除低血糖症、酮症和/或其他肝脏异常;(vi) 纠正肝酶失调;(vii) 逆转、抑制、预防、稳定和/或减缓肿瘤转移的进展速度;(viii) 逆转、抑制、预防、稳定和/或减缓肿瘤生长和/或癌症扩散的进展速度,或(ix) 上述任意组合。在一个方面,恢复细胞稳态的一个或多个方面可包括在例如已受癌症影响的器官或系统中改善、增强、恢复和/或保持细胞结构和/或功能完整性的一个或多个方面。

[0216] 例如,在一个方面,与具有相同或近似相同的疾病状况和相同或近似相同的预测结果的未治疗的受试者相比,肿瘤生长可削弱至少约5%或更多至至少约100%、至少约10%或更多至至少约95%或更多、至少约20%或更多至至少约80%或更多、至少约40%或更多至至少约60%或更多。在一个方面,与具有相同或近似相同的疾病状况和相同或近似相同的预测结果的未经治疗的受试者相比,使用所公开的延长受试者存活期的方法治疗的受试者体内的一个或多个肿瘤的生长可减少至少5%(或如上所述更多)。

[0217] 在一个方面,与具有相同或近似相同的疾病状况和相同或近似相同的预测结果的未治疗的受试者相比,肿瘤生长可削弱至少约5%或更多、至少约10%或更多、至少约15%

或更多、至少约20%或更多、至少约25%或更多、至少约30%或更多、至少约35%或更多、至少约40%或更多、至少约45%或更多、至少约50%或更多、至少约55%或更多、至少约60%或更多、至少约65%或更多、至少约70%或更多、至少约75%或更多、至少约80%或更多、至少约85%或更多、至少约90%或更多、至少约95%或更多、至少约100%。

[0218] 在一个方面,与具有相同或近似相同的疾病状况和相同或近似相同的预测结果的未治疗的受试者相比,肿瘤生长可削弱至少约5%或更多至至少约10%或更多、至少约10%或更多至至少约15%或更多、至少约15%或更多至至少约20%或更多、至少约20%或更多至至少约25%或更多、至少约25%或更多至至少约30%或更多、至少约30%或更多至至少约35%或更多、至少约35%或更多至至少约40%或更多、至少约40%或更多至至少约45%或更多、至少约45%或更多至至少约50%或更多、至少约50%或更多至至少约55%或更多、至少约55%或更多至至少约60%或更多、至少约60%或更多至至少约65%或更多、至少约65%或更多至至少约70%或更多、至少约70%或更多至至少约75%或更多、至少约75%或更多至至少约80%或更多、至少约80%或更多至至少约85%或更多、至少约85%或更多至至少约90%或更多、至少约90%或更多至至少约95%或更多、至少约95%或更多至至少约100%。

[0219] 在一个方面,根据本文所公开的方法对肿瘤进行治疗(如AS疗法)可使肿瘤相对于肿瘤的起始大小缩小。在一个方面,与肿瘤的起始大小相比,肿瘤缩小至少约5%或更多至至少约10%或更多、至少约10%或更多至至少约15%或更多、至少约15%或更多至至少约20%或更多、至少约20%或更多至至少约25%或更多、至少约25%或更多至至少约30%或更多、至少约30%或更多至至少约35%或更多、至少约35%或更多至至少约40%或更多、至少约40%或更多至至少约45%或更多、至少约45%或更多至至少约50%或更多、至少约50%或更多至至少约55%或更多、至少约55%或更多至至少约60%或更多、至少约60%或更多至至少约65%或更多、至少约65%或更多至至少约70%或更多、至少约70%或更多至至少约75%或更多、至少约75%或更多至至少约80%或更多、至少约80%或更多至至少约85%或更多、至少约85%或更多至至少约90%或更多、至少约90%或更多至至少约95%或更多、至少约95%或更多至至少约100%(指治疗后肿瘤完全消失)。

[0220] 在一个方面,所公开的受试者可以呈现一个或多个癌性实体瘤、转移性结节、或其任何组合。在任何方面,本文的受试者可以有癌性肿瘤细胞源,它可以小于约 0.2cm^3 至至少约 20cm^3 或更大、至少约 2cm^3 至至少约 18cm^3 或更大、至少约 3cm^3 至至少约 15cm^3 或更大、至少约 4cm^3 至至少约 12cm^3 或更大、至少约 5cm^3 至至少约 10cm^3 或更大、或至少约 6cm^3 至至少约 8cm^3 或更大。

[0221] 在一个方面,所公开的延长受试者存活期的方法可以包括一种泛肿瘤方法,诸例如施用所公开的ANP疗法等。

[0222] E. 预防和/或减少转移的方法

[0223] 本文公开了一种预防和/或减少转移的方法,该方法包括向有需要的受试者施用精准癌症治疗,其中受试者对精准癌症治疗表现出肿瘤反应和/或分子反应,并且,其中转移得到预防和/或减少。

[0224] 本文公开了一种预防和/或减少转移的方法,该方法包括从有需要的受试者获取生物样本;对生物样本进行游离细胞DNA(cfDNA)分析;当生物样本中一种或多种基因组畸

变的表达和/或数量高于对照样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量时,诊断该受试者需要进行精准癌症治疗;以及对受试者施用精准癌症治疗,其中受试者对精准癌症治疗表现出肿瘤反应和/或分子反应,并且,其中转移得到预防和/或减少。

[0225] 本文公开了一种预防和/或减少转移的方法,该方法包括从有需要的受试者获取生物样本;对生物样本进行游离细胞DNA(cfDNA)分析;当生物样本中一种或多种基因组畸变的表达和/或数量高于对照样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量时,诊断受试者需要进行精准癌症治疗;对受试者施用精准癌症治疗;并且,其中受试者对精准癌症治疗表现出肿瘤反应和/或受试者的分子反应,并且,其中转移得到预防和/或减少。

[0226] 本文公开了一种预防和/或减少转移的方法,该方法包括从有需要的受试者获取生物样本;对生物样本进行游离细胞DNA(cfDNA)分析;其中,如果生物样本中一种或多种基因组畸变的表达和/或数量高于对照样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达量和/或数量,则诊断该受试者需要进行精准癌症治疗;以及对该受试者施用精准癌症治疗,其中该受试者对精准癌症治疗表现出肿瘤反应和/或分子反应,并且,其中转移得到预防和/或减少。

[0227] 在一个方面,将受试者的预期寿命与对照的预期寿命进行比较。在一个方面,对照是未接受精准癌症治疗的受试者。在一个方面,对照是未接受精准癌症治疗的汇总的受试者。在一个方面,对照是与受试者具有相同癌症类型和相同癌症阶段的一个或多个受试者。在所公开的预防和/或减少转移的方法的一个方面,受试者的癌症得到治疗。

[0228] 在一个方面,将受试者的预期寿命与对照的预期寿命进行比较。在一个方面,对照是未接受精准癌症治疗的受试者。在一个方面,对照是未接受精准癌症治疗的汇总的受试者。在一个方面,对照是与受试者具有相同癌症类型和相同癌症阶段的一个或多个受试者。在所公开的预防和/或减少转移的方法的一个方面,受试者的癌症得到治疗。

[0229] 在一个方面,所公开的精准癌症治疗可以包括一种或多种抗瘤酮,或可以包括包含一种或多种抗瘤酮的组合物。在一个方面,公开的抗瘤酮可以包括苯乙酸盐、苯乙酰谷氨酰胺盐、苯乙酰谷氨酰胺钠、苯乙酰异谷氨酰胺钠、或其任意组合。在一个方面,所公开的包含一种或多种抗瘤酮的组合物可以包含苯乙酸盐、苯乙酰谷氨酰胺盐、苯乙酰谷氨酰胺钠、苯乙酰异谷氨酰胺钠、或其任意组合。

[0230] 在一个方面,所公开的包含一种或多种抗瘤酮的组合物可以包含药学上可接受的载体。在一个方面,所公开的一种或多种抗瘤酮可以包含苯乙酰谷氨酰胺钠(PG)和苯乙酰异谷氨酰胺钠(异-PG)。在一个方面,苯乙酰谷氨酰胺钠(PG)和苯乙酰异谷氨酰胺钠(异-PG)公开的比例可以是约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1、约2:1或约1:1。在一个方面,苯乙酰谷氨酰胺钠(PG)和苯乙酰异谷氨酰胺钠(异-PG)公开的比例范围可以是约10:1到约1:10。在一个方面,苯乙酰谷氨酰胺钠(PG)和苯乙酰异谷氨酰胺钠(异-PG)公开的比例可以是约4:1。在一个方面,公开的一种或多种抗瘤酮的剂量可以包括约0.1克/千克/天到约20克/千克/天。在一个方面,所公开的一种或多种抗瘤酮的治疗有效剂量可包括约0.1克/千克/天至约20克/千克/天。在一个方面,公开的苯乙酰谷氨酰胺钠(PG)剂量可包括约0.4克/千克/天至约16克/千克/天,公开的苯乙酰异谷氨酰胺钠(异-PG)剂量可包括约0.1克/千克/天至约4克/千克/天。在一个方面,公开的苯乙酰谷氨酰胺钠(PG)治疗有效量可包括约0.4克/千克/天至约16克/千克/天,且所公开的苯乙酰异谷氨酰胺钠(异-

PG)的治疗有效量可包括约0.1克/千克/天至约4克/千克/天。

[0231] 在一个方面,公开的一种或多种抗瘤酮可以包括苯乙酸盐(PN)和苯乙酰谷氨酰胺盐(PG)。在一个方面,公开的苯乙酸盐(PN)和苯乙酰谷氨酰胺盐(PG)的比例可以是约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1、约2:1或约1:1。在一个方面,苯乙酸盐(PN)和苯乙酰谷氨酰胺盐(PG)的公开的比例范围可以是约10:1到约1:10。在一个方面,苯乙酸盐(PN)和苯乙酰谷氨酰胺盐(PG)公开的比例可以是约4:1。在一个方面,所公开的一种或多种抗瘤酮的剂量可包括约0.08克/千克/天至约0.6克/千克/天。在一个方面,所公开的一种或多种抗瘤酮的治疗有效剂量可包括约0.08克/千克/天至约0.6克/千克/天。在一个方面,苯乙酸盐(PN)公开的剂量可包括约0.064克/千克/天至约0.48克/千克/天,苯乙酰谷氨酰胺盐(PG)的公开剂量可包括约0.016克/千克/天至约0.12克/千克/天。在一个方面,苯乙酸盐(PN)的公开的治疗有效剂量可包括约0.064克/千克/天至约0.48克/千克/天,且苯乙酰谷氨酰胺盐(PG)的公开的治疗有效剂量可包括约0.016克/千克/天至约0.12克/千克/天。

[0232] 在所公开的预防和/或减少转移的方法的一个方面,施用所公开的精确癌症治疗可以包括静脉内施用。在一个方面,可以使用例如双通道输液泵或两个单通道泵和中心静脉导管对受试者进行静脉内施用所公开的精准癌症治疗。在一个方面,可以根据受试者的年龄和病况/耐受性,以约50毫升/小时至约250毫升/小时(例如约50、75、100、125、150、175、200、225、250毫升/小时)的输注速率每4小时进行一次IV施用所公开的精准癌症治疗。

[0233] 在一个方面,所公开的预防和/或减少转移的方法可以包括滴定所公开的精准癌症治疗的剂量。在一个方面,所公开的治疗和/或预防癌症的方法可以包括滴定A10、AS2-1、或其组合的剂量。在一个方面,所公开的治疗和/或预防癌症的方法可包括滴定所公开的组合物、所公开的药物组合物、所公开的治疗剂、所公开的免疫调节剂、所公开的蛋白酶体抑制剂、所公开的小分子、所公开的内切酶、所公开的寡核苷酸、所公开的RNA治疗剂、或其任意组合的剂量,以确认有效剂量和/或确认仅引起轻微不良反应和/或副作用的有效剂量。

[0234] 在一个方面,所公开的治疗和/或预防癌症的方法可以包括在特定或所公开的受试者中滴定所公开的精准癌症治疗的剂量。在一个方面,所公开的治疗和/或预防癌症的方法可以包括在特定或所公开的受试者中滴定A10、AS2-1、或其组合的剂量。在一个方面,所公开的治疗和/或预防癌症的方法可包括滴定所公开的组合物、所公开的药物组合物、所公开的治疗剂、所公开的免疫调节剂、所公开的蛋白酶体抑制剂、所公开的小分子、所公开的内切酶、所公开的寡核苷酸、所公开的RNA治疗剂、或其任意组合的剂量,以确认对特定或所公开的受试者的有效剂量和/或确认对其仅引起轻微不良反应和/或副作用的有效剂量。

[0235] 在一个方面,施用包括向受试者施用最大耐受剂量的A10、AS2-1、或两者。在一个方面,施用包括向受试者施用小于最大耐受剂量的A10、AS2-1、或两者。

[0236] 在一个方面,所公开的精确癌症治疗的IV施用可以包括门诊设置。在一个方面,A10可以在施用AS2-1之前、同时或之后施用。在一个方面,AS2-1可以在施用A10之前、同时或之后施用。在一个方面,施用一种或多种抗瘤酮的顺序可以在治疗方案期间更改。

[0237] 在一个方面,所公开的预防和/或减少转移的方法可以进一步包括在施用所公开的精准癌症治疗之前从受试者获取生物样本。在一个方面,所公开的预防和/或减少转移的方法可以进一步包括在施用所公开的精准癌症治疗之后从受试者获取生物样本。在一个方

面,所公开的预防和/或减少转移的方法可以进一步包括对生物样本进行游离细胞DNA(cfDNA)分析。cfDNA分析是本领域技术人员已知的。在一个方面,公开的cfDNA分析可以重复一次或多次。在一个方面,公开的获取步骤可以重复一次或多次。

[0238] 在所公开的预防和/或减少转移的方法的一个方面,所公开的cfDNA分析可以包括下一代测序。在一个方面,下一代测序(NGS)可以包括使用一种或多种市售的平台。市售的NGS测序平台可以包括,例如,Guardant 360CDx(Guardant Health公司)、FoundationOne CDx(F1CDx)(Foundation Medicine公司)或TempusxT(Tempus)。

[0239] 在所公开的预防和/或减少转移的方法的一个方面,所公开的癌症相关基因可以包括ABL1、ABL2、AC02、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、CLDND1、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、ERRFI1、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、FOX L2、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、HLA2、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、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、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 promoter、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、XP01、ZBTB2、ZNF217、ZNF703、或其任何组合。

[0240] 在一个方面,所公开的癌症相关基因可包括一种或多种基因组畸变。在一个方面,受试者可以在所公开的癌症相关基因中存在一种或多种基因组畸变。

[0241] 在一个方面,所公开的ALK基因可以编码具有I1461L或N1544K突变的ALK蛋白。在一个方面,所公开的ARID2基因可以编码具有N127fs18突变的ARID2蛋白。在一个方面,所公开的AKT1基因可编码具有E17K或R346H突变的AKT1蛋白。在一个方面,所公开的APC基因可编码具有G29G、K445K、V2716L、E918E、Q1378*、S457*、I1304fs、E888fs、R230C、Q1090Q、S1360P突变的APC蛋白。在一个方面,所公开的基因可以编码具有A356EM887V或S510R突变的AR蛋白。在一个方面,所公开的ARAF基因可编码具有Y495Y突变的ARAF蛋白。在一个方面,所公开的ARID1A基因可编码具有S1798L、S1167F、G246V、R1889W、或Q802fs突变的ARID1A蛋白。在一个方面,所公开的ARID2基因可以编码具有N127fs18突变的ARID2蛋白。在一个方面,所公开的ARTX基因具有S850fs*2或N179fs*26突变。在一个方面,所公开的ASXL1基因具有R1273f*s突变。在一个方面,所公开的BRAF基因可编码具有E264或V600E突变的BRAF蛋白。在一个方面,所公开的BRCA1基因可编码具有H662Q或R1443*突变的BRAC1蛋白。在一个方面,公开的BRCA2基因可以编码具有D237N或12040V突变的BRCA2蛋白。在一个方面,所公开的CCND1基因可编码具有R291W突变的CCND1蛋白。在一个方面,所公开的CCNE1基因可编码具有P268P或R95Q突变的CCNE1蛋白。在一个方面,所公开的CDKN1B基因可以编码具有K59fs*突变的CDKN1B蛋白。在一个方面,所公开的CDKN2A基因可编码具有D74N突变的CDKN2A蛋白。在一个方面,所公开的CTNNB1基因可以编码具有T41A突变的CTNNB1蛋白。在一个方面,所公开的DDR2基因可编码具有L749L突变的DDR2蛋白。在一个方面,所公开的EGFR基因可编码具有P753L、V524I、D321D、或V742I突变的EGFR蛋白。在一个方面,所公开的ERBB2基因可编码具有C584G或V797del (外显子20缺失) 突变的ERBB2蛋白。在一个方面,公开的EWSR1基因可编码具有FLI1融合的EWSR1蛋白。在一个方面,所公开的FBXW7基因可编码

具有Y545C或R658*突变的FBXW7蛋白。在一个方面,所公开的FGFR基因可编码具有T320T、S726F、H791H、P47P、S430fs、或R179H突变的FGFR蛋白。在一个方面,所公开的FGFR1基因可以编码具有S726F突变的FGFR1蛋白。在一个方面,所公开的FGFR2基因可编码具有KCNH7融合的FGFR2蛋白。在一个方面,所公开的FGFR3基因可编码具有H290Y突变的FGFR3蛋白。在一个方面,所公开的GATA3基因可以编码具有P433fs43、P409fs、PS405fs、D336fs、S430fs、或c.1213_1214del突变的GATA3蛋白。在一个方面,所公开的GNA11基因可以编码具有N244S突变的GNA11蛋白。在一个方面,所公开的GNAS基因可编码具有R201H*突变的GNAS蛋白。在一个方面,所公开的HIST1H1D基因可编码具有K185-A186>T突变的HIST1H1D蛋白。在一个方面,所公开的H3F3A基因可编码具有K28N或K27突变的H3F3A蛋白。在一个方面,所公开的IDH1基因可编码具有R132H突变的IDH1蛋白。在一个方面,所公开的JAK2基因可编码具有V617突变的JAK2蛋白。在一个方面,所公开的KIT基因具有Q 775fs(外显子16缺失)。在一个方面,所公开的ARID1A基因可编码具有S1798L、S1167F、G246V、R1889W、或Q802fs突变的ARID1A蛋白。在一个方面,所公开的KRAS基因可编码具有G12V、G12D、G12S、G13D、或p.AG11GD突变的KRAS蛋白。在一个方面,所公开的MAP2K1基因可编码具有K57E突变的MAP2K1蛋白。在一个方面,所公开的MAP2K4基因具有外显子2的缺失。在一个方面,所公开的MAP3K1基因可编码具有S398突变的MAP3K1蛋白。在一个方面,所公开的MAP3K6基因可编码具有P646L突变的MAP3K6蛋白。公开的MET基因可以编码具有C385Y、T895M、T7591、或M391突变的MET蛋白。在一个方面,所公开的MPL基因可编码具有Y591D突变的MPL蛋白。在一个方面,所公开的MYC基因可编码具有S244S突变的MYC蛋白。在一个方面,所公开的NF1基因具有剪接位点480-11_4801del111、剪接位点SNV、c.6655>T、p.D2219Y、V2378fs*8、或可编码A2617A、F710C、I1719T或K583R突变。在一个方面,公开的NOTCH1基因可以编码具有A465V、V220M、D1681H、或S223N突变的NOTCH1蛋白。在一个方面,所公开的NOTCH2基因可编码具有S2379F突变的NOTCH2蛋白。在一个方面,所公开的NTRK1基因可编码具有P387L或R766Q突变的NTRK1蛋白。在一个方面,所公开的PDGFRA基因可编码具有E86A或V299G突变的PDGFRA蛋白。在一个方面,所公开的PIK3CA基因可编码具有Q546H、Q546K、Q546R、Q597H、E542K、E545K、E726K、E39K、E453K、R4-P18del、H1047L、H104R、K567E、I15431、p.E545K、或G1049R突变的PIK3CA蛋白。在一个方面,所公开的PIK3R1基因可以编码具有S399Y408del剪接位点917-1G>A突变的PIK3R1蛋白。在一个方面,所公开的PTCH1具有p.M17开始缺失(Start loss)-LOF。在一个方面,所公开的PTEN基因可编码具有H196_1203DEL、R55fs、N323fs*23、Y27C、R130*、C136Y、D252Y、或外显子4-7缺失突变的PTEN蛋白。在一个方面,所公开的RAF1基因可编码具有P63P突变的RAF1蛋白。在一个方面,公开的RB1基因可编码具有Q217*、Y173fs*、或H673fs突变的RB1蛋白。在一个方面,所公开的RUNX1基因可编码具有R107C突变的RUNX1蛋白。在一个方面,所公开的SMAD4基因可编码具有P511L、D537V、Q450H、L495R、A451P、或A406T突变的SMAD4蛋白。在一个方面,所公开的SPEN基因可编码具有A2510V突变的SPEN蛋白。在一个方面,所公开的SRSF2基因可编码具有P95H突变的SRSF2蛋白。在一个方面,所公开的STAT5B基因可编码具有R110H突变的STAT5B蛋白。在一个方面,所公开的TET2基因可以编码具有C1875G突变的TET2蛋白。在一个方面,所公开的TP53基因可编码具有V73fs、R175G、R196、R249T、C176F、G187D、R282W、E287*、E285K、S241del、c.97-2899del、Y126D、R273H、C176W、K320*、T253A、剪接位点37G-1G>AA、Q104、P151H、H179Y、R273C、R248W、

R176H、R209fscer、N235-Y236del、R248Qer、R306*、C176Y、S241F、L252-1254del、L145P、R158H、R213*、Y220C、R110P、V274G、或c.376-4_384del突变的TP53蛋白。

[0242] 对于Guardant 360平台,公开的癌症相关基因中的基因组畸变可包括单核苷酸变异。例如,在一个方面,公开的单核苷酸变异可以在以下基因中确认: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、或其任何组合。对于Guardant 360平台,所公开的癌症相关基因中的基因组畸变可包括插入和/或缺失。例如,在一个方面,所公开的插入缺失(Indel)可以在以下基因中确认:AKT1、ALK、APC、ATM、BRAF、BRCA1、BRCA2、CDH1、CDK12、CDKN2A、EGFR、ERBB2、ESR1、FGFR2、GATA3、HNF1A、HRAS、KIT、KRAS、MET、MLH1、NF1、PDGFRA、PIK3CA、PTEN、RET、ROS1、STK11、TSC1、VHL、或其任何组合。对于Guardant 360平台,在一个方面,所公开的癌症相关基因中的基因组畸变可包括拷贝数扩增(CNA)。例如,在一个方面,所公开的CNA可在以下基因中确认:ERBB2和/或MET。对于Guardant 360平台,在一个方面,所公开的融合可包括ALK、NTRK1、RET、ROS1、或其任何组合。

[0243] 对于Foundation平台,在一个方面,所公开的癌症相关基因中的基因组畸变可包括替换、插入缺失、或拷贝数扩增。例如,在一个方面,所公开的替换、所公开的插入缺失、或所公开的CNA可在以下基因中确认: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、BTK、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、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、NFKBIA、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、TGFB2、TIPARP、TNFAIP3、TNFRSF14、TP53、TSC1、TSC2、TYRO3、U2AF1、VEGFA、VHL、WHSC1 (MMSET)、WHSC1L1、WT1、XPO1、XRCC2、ZNF217、ZNF703、或其任何组合。对于Foundation平台,所公开的癌症相关基因的基因组畸变可以包括重排。例如,在一个方面,所公开的重排可在以下基因中确认: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、RAFA、RARA、RET、ROS1、RSP02、SDC4、SLC34A2、TERC (ncRNA)、TERT (仅启动子)、TPR22,或其任何组合。

[0244] 对于Tempus平台,在一个方面,所公开的癌症相关基因的基因组畸变可包括重排。例如,在一个方面,所公开的重排可在以下基因中确认:ABL1、ALK、BCR、BRAF、EGFR、ETV6、EWSR1、FGFR2、FGFR3、MYB、NRG1、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PAX8、PDGFRA、PML、RARA、RET、ROS1、TFE3、TPR22,或其任何组合。对于Tempus平台,在一个方面,所公开的癌症相关基因的基因组畸变可以包括单核苷酸变异、插入缺失、或拷贝数扩增。例如,在一个方面,所公开的单核苷酸变异、所公开的插入缺失或、所公开的CNA可在以下基因中确认: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、ATC1、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、CBLC、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、EPA2、EPA7、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、FANGC、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、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、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、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 (启动子)、TET2、TFE3、TFEB、TFEC、TGFB1、TGFB2、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、XP01、XRCC1、XRCC2、XRCC3、YEATS4、ZFHX3、ZMYM3、ZNF217、ZNF471、ZNF620、ZNF750、ZNR1、ZNR2、或其任何组合。

[0245] 对于Tempus平台,以下内容适用:APC (APC-相关病况)、ATM (共济失调-毛细血管扩张征、乳腺癌易感性、胰腺癌易感性)、AXIN2 (少齿症-结直肠癌综合征)、BAP1 (BAP1肿瘤易感性综合征)、BARD1 (乳腺癌易感性)、BLM (布卢姆综合征)、BMP1A (幼年息肉病)、BRCA1 (遗传性乳腺癌和卵巢癌)、BRCA2 (遗传性乳腺癌和卵巢癌、范可尼贫血)、BRIP1 (卵巢癌易感性、范可尼贫血)、CDH1 (遗传性弥漫性胃癌、乳腺癌易感性)、CDK4 (黑色素瘤易感性)、CDKN2A (黑色素瘤-胰腺癌综合征)、CEBPA (急性髓性白血病易感性)、CHEK2 (乳腺癌易感性、结肠癌易感性)、DICER1 (DICER1肿瘤易感综合征)、EGFR (肺癌易感性、TKI耐药性)、EPCAM (林奇综合征)、ETV6 (白血病易感性、血小板减少易感性)、FH (遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌)、FLCN (伯特-霍格-杜贝综合征)、GATA2 (GATA2缺乏症与骨髓恶性肿瘤易感性)、KIT (家族性胃肠道间质瘤)、MAX (遗传性副神经节瘤-嗜铬细胞瘤综合征)、MEN1 (多发性内分泌瘤病1型)、MET (遗传性乳头状肾细胞癌)、MLH1 (林奇综合征,组成性错配修复缺陷)、MSH2 (林奇综合征,组成性错配修复缺陷)、MSH3 (MSH3-相关息肉病)、MSH6 (林奇综合征、组成性错配修复缺

陷)、MUTYH(MUTYH-相关息肉病)、NBN(奈梅亨断裂综合征、乳腺癌易感性)、NF1(神经纤维瘤病1型)、NF2(神经纤维瘤病2型)、NTHL1(NTHL1肿瘤综合征、NTHL1-相关息肉病)、PALB2(乳腺癌易感性、胰腺癌易感性、卵巢癌易感性、范可尼贫血)、PDGFRA(家族性胃肠道间质瘤、GIST-附加综合征)、PHOX2B(神经母细胞瘤易感性)、PMS2(林奇综合征、组成错配修复缺陷)、POLD1(聚合酶校对-相关息肉病)、POLE(聚合酶校对相关息肉病)、PRKAR1A(卡尼复合征)、PTCH1(戈林综合征、基底细胞癌综合征)、PTEN(PTEN错构瘤综合征)、RAD51C(卵巢癌易感性、乳腺癌易感性、法尔氏综合征)、RAD51C(卵巢癌易感性RAD51C(卵巢癌易感性、乳腺癌易感性、范可尼贫血)、RAD51D(卵巢癌易感性、乳腺癌易感性)、RB1(视网膜母细胞瘤)、RET(多发性内分泌瘤病2型、家族性甲状腺髓样癌)、RUNX1(急性髓性白血病易感性)、SDHA(遗传性副神经节瘤-嗜铬细胞瘤综合征)、SDHAF2(遗传性副神经节瘤-嗜铬细胞瘤综合征)、SDHB(遗传性副神经节瘤-嗜铬细胞瘤综合征)、SDHC(遗传性副神经节瘤-嗜铬细胞瘤综合征)、SDHD(遗传性副神经节瘤-嗜铬细胞瘤综合征)、SMAD4(幼年性息肉病、遗传性出血性毛细血管扩张症)、SMARCA4(横纹肌瘤易感综合征)、SMARCB1(横纹肌瘤易感综合征,神经鞘瘤病)、STK11(波伊茨-耶格综合征)、SUFU(戈林综合征,基底细胞癌综合征)、TMEM127(遗传性副神经节瘤-嗜铬细胞瘤综合征)、TP53(李-佛美尼综合征)、TSC1(结节性硬化复合征)、TSC2(结节性硬化复合征)、VHL(冯·希佩尔-林道综合征)和WT1(WT1-相关威尔姆斯肿瘤)。

[0246] 在所公开的预防和/或减少转移方法的一个方面,下一代测序可包括对一种或多种癌症相关基因进行测序。在所公开的预防和/或减少转移方法的一个方面,对一种或多种癌症相关基因进行测序可以包括确认一种或多种基因组畸变。在一个方面,一种或多种基因组畸变可包括体细胞基因组畸变。在一个方面,所公开的一种或多种体细胞基因组畸变可包括突变、插入、缺失、染色体重排、拷贝数畸变、或其任何组合。

[0247] 在所公开的预防和/或减少转移方法的一个方面,所公开的cfDNA分析可包括对一种或多种癌症相关基因的定量。在一个方面,如果治疗前生物样本中所公开的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量和/或存在高于对照样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量和/或存在,则所公开的预防和/或减少转移的方法可包括诊断受试者需要进行精准癌症治疗。在一个方面,所公开的对照样本可以是从未患癌症的受试者处获得的样本。在一个方面,所公开的对照样本可以是多个未患癌症的受试者处获得的合并样本。

[0248] 在一个方面,如果治疗后生物样本中所公开的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量和/或存在低于治疗前样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量和/或存在,则所公开的预防和/或减少转移的方法可包括继续对受试者施用公开的精准癌症治疗。在一个方面,如果治疗后生物样本中的公开的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量和/或存在低于先前治疗后的样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量和/或存在,那么所公开的预防和/或减少转移的方法可包括继续对受试者施用所公开的精准癌症治疗。

[0249] 在一个方面,所公开的预防和/或减少转移的方法可以进一步包括测量受试者对精准癌症治疗的肿瘤反应。在一个方面,受试者的肿瘤反应可以包括部分反应或完全反应。在一个方面,公开的部分反应可包括与治疗前相同肿瘤的大小或相同的一个或多个肿瘤相比,肿瘤大小减小或一个或多个肿瘤减少25%或更多。在一个方面,公开的部分反应可包括与治疗前相同肿瘤的大小或相同的一个或多个肿瘤相比,肿瘤的大小减小或一个或多个肿

瘤减少50%或更多。在一个方面,公开的部分反应可包括与治疗前相同肿瘤的大小或相同的一个或多个肿瘤相比,肿瘤的大小减小或一个或多个肿瘤减少约100%或更多。

[0250] 在一个方面,所公开的预防和/或减少转移的方法可以进一步包括测量受试者对所公开的精准癌症治疗的分子反应。在一个方面,所公开的分子反应可以包括所公开的从受试者获得的生物样本中体细胞基因组畸变数量的减少。在一个方面,所公开的体细胞基因组畸变可以包括突变、插入、缺失、染色体重排、拷贝数畸变、融合、或其任何组合。在一个方面,所公开的预防和/或减少转移的方法可以进一步包括向受试者施用一种或多种额外治疗剂。

[0251] 在一个方面,所公开的额外治疗剂可以包括化学治疗剂、单克隆抗体、细胞周期抑制剂、小分子、或其任何组合。

[0252] 单克隆抗体是本领域技术人员已知的。单克隆抗体可以包括但不限于:阿多曲妥单抗、阿仑单抗、阿替利珠单抗、阿维单抗、贝伐单抗、博纳吐单抗、布伦图昔单抗、西米普利单抗、西妥昔单抗、达雷妥尤单抗、地诺单抗、地努图希单抗、德瓦鲁单抗、埃洛妥珠单抗、吉妥珠单抗、替伊莫单抗、伊珠单抗、伊匹单抗、耐昔妥珠单抗、纳武利尤单抗、奥妥珠单抗、奥法木单抗、奥拉单抗、帕尼单抗、帕博利珠单抗、帕妥珠单抗、雷莫芦单抗、利妥昔单抗、托西图单抗、曲妥珠单抗、或其任何组合。

[0253] 小分子是本领域技术人员已知的。小分子可以包括但不限于:阿贝西利、阿法替尼、阿来替尼、阿博利布、阿昔替尼、比美替尼、博舒替尼、布加替尼、卡博替尼、卡非佐米、色瑞替尼、吉列替尼、考美替尼、考帕利昔布、克唑替尼、达拉非尼、达可替尼、达沙替尼、度维利塞、恩可非尼、恩曲替尼、厄达替尼、厄洛替尼、吉非替尼、伊布替尼、伊马替尼、艾伏尼布、拉帕替尼、拉罗替尼、仑伐替尼、劳拉替尼、马里佐米、奈拉替尼、尼洛替尼、尼拉帕尼、奥拉帕尼、奥希替尼、帕博西尼、帕唑帕尼、帕纳替尼、瑞戈非尼、瑞博西尼、卢卡帕尼、索拉非尼、舒尼替尼、他唑帕尼、曲美替尼、凡德他尼、维莫非尼、或其任何组合。在一个方面,额外的治疗剂可以包括贝伐单抗、帕唑帕尼、索拉非尼、达沙替尼、依维莫司、或其任意组合。

[0254] 例如,在一个方面,帕唑帕尼和/或索拉非尼可以按约1毫克/千克/天至约12毫克/千克/天或2毫克/千克/天至约6毫克/千克/天的剂量向受试者口服施用。在一个方面,所公开的帕唑帕尼和/或索拉非尼的最佳剂量可以是约3毫克/千克/天。在一个方面,达沙替尼可以按约0.3毫克/千克/天至约2.0毫克/千克/天或约0.7毫克/千克/天至约1.4毫克/千克/天的剂量向受试者口服施用。在一个方面,达沙替尼的公开最佳剂量可以是约0.7毫克/千克/天。在一个方面,依维莫司可以以约0.03毫克/千克/天至约0.15毫克/千克/天或约0.03毫克/千克/天至约0.10毫克/千克/天的剂量向受试者口服施用。在一个方面,所公开的依维莫司的最佳剂量可以是约0.07毫克/千克/天。在一个方面,贝伐单抗可每1至3周以约2毫克/千克/天至约15毫克/千克/天的剂量经静脉内施用至受试者或每1至3周以约5毫克/千克/天/天至约12毫克/千克/天的剂量施用至患者。在一个方面,贝伐单抗的公开最佳剂量可以每2周对受试者静脉内施用一次,最佳剂量为约10毫克/千克/天。

[0255] 在一个方面,可以通过高密度表达阵列、DNA微阵列、聚合酶链式反应(PCR)、逆转录酶PCR(RT-PCR)、实时定量逆转录PCR(qRT-PCR)、基因表达系列分析(SAGE)、点样cDNA阵列、基因芯片、点样寡核苷酸阵列、微珠阵列、RNA测序、平铺阵列、RNA印迹、杂交微阵列、原位杂交、全外显子组测序、全基因组测序、液体活检、下一代测序、或其任意组合从样本中测

量所公开的分子标记物,其可在一张或多种所公开的方法中确定一种或多种适宜的精准癌症治疗。

[0256] 在一个方面,可确定用于所公开的预防和/或减少转移的方法中的一种或多种适宜的精确癌症治疗的所公开的分子标记物,可以根据循环DNA和/或RNA中至少一种的核酸序列确定。在一个方面,可从循环肿瘤DNA和/或RNA(ctDNA和/或ctRNA);循环游离细胞DNA和/或RNA(cfDNA、cfRNA);或其任何组合来评估公开的分子标志物。ctDNA/ctRNA是指血液中与细胞无关的源自肿瘤的DNA片段。cfDNA/cfRNA是指在血流中自由循环的DNA,但不一定来源于肿瘤。在一个方面,cfDNA/ctDNA可包括任何完整或片段的基因组DNA或线粒体DNA,和/或cfRNA/ctRNA可包括mRNA、tRNA、microRNA、小干扰RNA、长非编码RNA(lncRNA)。在一个方面,cfRNA和/或ctRNA可以是长度至少为约50碱基对(bp)、约100bp、约200bp、约500bp、或约1kbp的片段DNA。在一个方面,cfDNA/ctDNA可以是mRNA的全长或片段(例如,全长的至少70%、全长的至少50%、全长的至少30%等)。在一个方面,所公开的分子标记物可以直接针对本文所公开的任何癌症相关基因。

[0257] 在一个方面,所公开的预防和/或减少转移的方法可以进一步包括通过手术切除受试者的一个或多个肿瘤。在一个方面,所公开的预防和/或减少转移的方法可以进一步包括重复所公开的方法的一个或多个所公开的步骤。

[0258] 例如,在一个方面,重复所公开的预防和/或减少转移的方法的一个或多个所公开的步骤可包括重复对受试者施用精准癌症治疗,重复测量受试者的肿瘤反应,重复从受试者获取生物样本,重复对生物样本进行cfDNA分析,重复施用一种或多种额外的治疗剂,或其任意组合。

[0259] 在一个方面,可以随时间(在不同的时间点)检测、定量和/或分析所公开的分子标记物,以确定所公开的精准癌症治疗(如AS疗法)对受试者的有效性和/或确定受试者或受试者的肿瘤对精准癌症治疗的反应(如产生耐药性、易感性等)。在一个方面,所公开的预防和/或减少转移的方法可包括随时间从同一受试者处获得多个测量,同一样本可在单个时间点或随时间进行定量。在一个方面,所公开的治疗方案的治疗(例如,所公开的包含一种或多种抗癌酮的精准癌症治疗)可以根据癌症状态和/或一种或多种分子标记物的变化/类型来设计和/或确定。在一个方面,可以根据癌症状态和一种或多种分子标记的类型/数量来确定所公开的精准癌症治疗成功的可能性。

[0260] 在一个方面,所公开的分子标记物可以来源于在肿瘤的一个或多个细胞中或在免疫细胞中表达的基因,并且可以指示免疫抑制肿瘤微环境、癌症严重性的发展、转移的发生、癌症状态、或其任何组合。在一个方面,所公开的分子标记物可以是由分子标记物源自其的基因编码的蛋白质或肽,并且可以通过拮抗剂或任何其他类型的结合分子靶向来抑制多肽的功能。

[0261] 因此,在一个方面,与免疫抑制性肿瘤微环境相关的所公开基因衍生的所公开的分子标记物增加的表达(例如在预定阈值以上)可提示免疫抑制性肿瘤微环境的存在,还可提示由与免疫抑制性肿瘤微环境相关的基因编码的肽的拮抗剂很有可能通过抑制免疫抑制性肿瘤微环境并进一步促进免疫细胞对这种微环境中的肿瘤细胞的活性来抑制癌症的进展。在一个方面,一旦分子标记物已经被确认,可以使用靶向基因或蛋白质的任何合适的拮抗剂。例如,在一个方面,激酶抑制剂可以靶向特定的激酶,合成配体可以靶向特定的信

号受体,或合成拮抗剂或抗体可以靶向特定的检查点受体等。在一个方面,本文公开的靶分子拮抗剂可以在AS治疗之前、之后、或与AS治疗联合施用。

[0262] 在一个方面,受试者可以是人类患者。在一个方面,受试者可以是任何年龄(如老年、成年、青年、青少年、少儿、青春期、儿童、幼儿、婴儿、或新生儿),可以是男性或女性,可以是任何国籍,可以是任何民族,和/或可以是任何种族。在一个方面,受试者可以患有终末期癌症。

[0263] 在一个方面,在向所公开的受试者实施所公开的精准癌症治疗之前,受试者没有接受过治疗。在一个方面,在向所公开的受试者实施所公开的精准癌症治疗之前,受试者接受过治疗。在所公开的预防和/或减少转移的方法一个方面,在施用所公开的精准癌症治疗之前,受试者已接受手术治疗、抗体治疗、化疗治疗、放射治疗、免疫治疗、或其任意组合。在所公开的预防和/或减少转移的方法的一个方面,有需要的受试者已经经诊断患有癌症,或其中有需要的受试者疑似患有癌症。

[0264] 在一个方面,所公开的癌症可为难治性癌症或难治性疾病。在一个方面,“难治性”是指对治疗无反应和/或产生耐药性的癌症和/或肿瘤。在一个方面,受试者可以患有复发疾病。在一个方面,“复发”或“复发的”是指肿瘤在治疗好转(如部分或完全反应)后恢复或发展。在一个方面,所公开的癌症可以包括实体瘤。在一个方面,所公开的癌症可以包括转移性癌症。在一个方面,所公开的癌症可以包括终末期癌症。

[0265] 在一个方面,所公开的癌症可包括腺癌(包括阑尾和子宫颈)、腺样囊性上皮癌、成人t细胞白血病、间变性星形细胞瘤,间变性室管膜瘤,间变性少突胶质细胞瘤、星形细胞瘤、基底细胞上皮癌、B细胞癌、良性和恶性淋巴瘤、胆道-胆管上皮癌、肠癌、脑癌(包括间变性星形细胞瘤、间变性室管膜瘤、间变性少突胶质细胞瘤、脑干间变性星形细胞瘤、脑干胶质瘤、弥漫性星形细胞瘤、DIPG h3k27突变、神经节胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、毛细胞性星形细胞瘤、脑干胶质瘤)、乳腺癌、乳腺上皮癌(breast carcinoma)、伯基特淋巴瘤、膀胱癌和膀胱上皮癌、原发灶不明的上皮癌、癌肉瘤、宫颈癌、胆管上皮癌、慢性非典型骨髓性白血病、慢性非典型骨髓性白血病、结肠癌、结直肠癌、弥漫性星形细胞瘤、弥漫性内生性桥脑胶质瘤(DIPG)、子宫内膜癌、子宫内膜上皮癌、室管膜瘤、食管癌和食管上皮癌、尤文肉瘤、神经节胶质瘤、神经节细胞瘤、胃肠道间质瘤(gist)、胶质母细胞瘤、胶质瘤、头颈癌和头颈上皮癌、血管肉瘤、肝细胞癌、肾细胞上皮癌、霍奇金病、卡波西肉瘤、肾癌和肾上皮癌、大b细胞淋巴瘤、软脑膜癌病、白血病、脂肪肉瘤、肝癌、肺上皮癌(非小细胞和小细胞上皮癌)、髓母细胞瘤、黑色素瘤、脑膜肉瘤、脑膜瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、骨髓增生性疾病、肌肉瘤、神经母细胞瘤、神经内分泌上皮癌、神经纤维瘤、非霍奇金淋巴瘤、少突胶质瘤、骨肉瘤、卵巢癌和卵巢上皮癌、胰腺癌和胰腺上皮癌、外周神经上皮癌、外周t细胞淋巴瘤、费城染色体全部阳性和阳性CML、毛细胞性星形细胞瘤、松果体细胞瘤、多形性肉瘤、前b淋巴瘤、原始神经外胚层肿瘤(PNET)、前列腺癌和前列腺上皮癌、难治性贫血、唾液腺上皮癌、肉瘤、许旺氏细胞瘤、皮肤癌和皮肤上皮癌、鳞状细胞上皮癌、胃癌和胃上皮癌、滑膜肉瘤、睾丸癌、甲状腺癌和甲状腺上皮癌、T-线型急性淋巴细胞白血病(T-all)、T-线型淋巴细胞淋巴瘤(T-LL)、尿路癌和尿路高级别上皮癌、子宫、宫颈、外阴和/或子宫内膜上皮癌、维尔姆斯瘤或畸胎瘤、或其任何组合。

[0266] 在一个方面,所公开的癌症可以包括乳腺癌、结直肠癌、头颈癌、肾癌、肺癌、卵巢

癌、胰腺癌、前列腺癌、脑癌、腺样囊性上皮癌、间变性星形细胞瘤、间变性室管膜瘤、间变性少突胶质细胞瘤、脑干胶质瘤、弥漫性星形细胞瘤、弥漫性内生性脑桥胶质瘤 (DIPG)、神经节胶质瘤、髓母细胞瘤、毛细胞性星形细胞瘤、胆管上皮癌、慢性非典型骨髓性白血病、子宫内膜上皮癌、食管癌、尤文肉瘤、胃肠道间质瘤 (GIST)、软脑膜癌病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、神经内分泌上皮癌、非霍奇金淋巴瘤、多形性肉瘤、原始神经外胚层肿瘤 (PNET)、难治性贫血、唾液腺上皮癌、皮肤癌、胃癌、甲状腺癌、尿路癌、或其任何组合。

[0267] 在一个方面,所公开的预防和/或减少转移的方法可以进一步包括监测受试者的不良反应(例如,肝损害、血液毒性、神经系统毒性、皮肤毒性、胃肠道毒性、或其任何组合)。在一个方面,在没有不良反应的情况下,所公开的预防和/或减少转移的方法可以进一步包括继续向受试者施用所公开的精准癌症治疗。在一个方面,在存在不良反应的情况下,所公开的预防和/或减少转移的方法可以进一步包括修改所公开的方法的一个或多个所公开的步骤。在一个方面,所公开的预防和/或减少转移的方法可以进一步包括治疗一个或多个不良反应。

[0268] 在一个方面,所公开的预防和/或减少转移的方法可以包括修改所公开的施用步骤。在一个方面,修改所公开的施用步骤可包括更改向受试者施用一种或多种抗癌酮或包含一种或多种抗癌酮的组合物的量,更改向受试者施用一种或多种抗癌酮或包含一种或多种抗癌酮的组合物的频率,更改向受试者施用一种或多种抗癌酮或包含一种或多种抗癌酮的组合物的持续时间,更改向受试者施用一种或多种抗癌酮或包含一种或多种抗癌酮的组合物的施用途径,或其任何组合。

[0269] 在一个方面,公开的预防和/或减少转移的方法可以进一步包括从受试者获取组织活检。在一个方面,可以对公开的组织活检进行下一代测序。在一个方面,所公开的预防和/或减少转移的方法可以包括使受试者接受一种或多种侵入性或非侵入性诊断评估。诊断评估是本领域已知的。在一个方面,公开的非侵入性诊断评估可以包括X射线、计算机断层(CT)扫描、磁共振成像(MRI)扫描、超声波、正电子发射断层扫描(PET)、或其任意组合。在一个方面,所公开的侵入性诊断评估可包含组织活检或探索性手术。

[0270] 在一个方面,所公开的受试者可改善受试者的预期寿命。在一个方面,将受试者的预期寿命与对照的预期寿命进行比较。在一个方面,对照是未接受精准癌症治疗的受试者。在一个方面,对照是未接受精准癌症治疗的汇总的受试者。在一个方面,对照是与受试者具有相同癌症类型和相同癌症阶段的一个或多个受试者。在所公开的预防和/或减少转移的方法的一个方面,受试者的癌症得到治疗。

[0271] 在一个方面,与具有相同或接近相同的疾病状况和相同或接近相同的预测结果的未经治疗的受试者的癌症预期寿命相比,公开的预防和/或减少转移的方法可以提高预期寿命。如本文所用,“预期寿命”定义为50%的受试者存活和50%的受试者死亡时间。在一个方面,使用所公开的方法进行治疗后,患者的预期寿命可能是不确定的。在一个方面,与具有相同或近似相同的疾病状况和相同或近似相同的预测结果的未治疗的受试者相比,患者的预期寿命可以增加至少约5%或更多至至少约100%、至少约10%或多至至少约95%或更多、至少约20%或更多至至少约80%或更多、至少约40%或更多至至少约60%或更多。

[0272] 在一个方面,与具有相同或近似相同的疾病状况和相同或近似相同的预测结果的未治疗的受试者相比,预期寿命可增加至少约5%或更多、至少约10%或更多、至少约15%

或更多、至少约20%或更多、至少约25%或更多、至少约30%或更多、至少约35%或更多、至少约40%或更多、至少约45%或更多、至少约50%或更多、至少约55%或更多、至少约60%或更多、至少约65%或更多、至少约70%或更多、至少约75%或更多、至少约80%或更多、至少约85%或更多、至少约90%或更多、至少约95%或更多、至少约100%。在一个方面,与具有相同或近似相同的疾病状况和相同或近似相同的预测结果的未治疗的受试者相比,预期寿命可增加至少约5%或更多至至少约10%或更多、至少约10%或更多至至少约15%或更多、至少约15%或更多至至少约20%或更多、至少约20%或更多至至少约25%或更多、至少约25%或更多至至少约30%或更多、至少约30%或更多至至少约35%或更多、至少约35%或更多至至少约40%或更多、至少约40%或更多至至少约45%或更多、至少约45%或更多至至少约50%或更多、至少约50%或更多至至少约55%或更多、至少约55%或更多至至少约60%或更多、至少约60%或更多至至少约65%或更多、至少约65%或更多至至少约70%或更多、至少约70%或更多至至少约75%或更多、至少约75%或更多至至少约80%或更多、至少约80%或更多至至少约85%或更多、至少约85%或更多至至少约90%或更多、至少约90%或更多至至少约95%或更多、至少约95%或更多至至少约100%。

[0273] 在一个方面,所公开的预防和/或减少转移的方法可以包括保护主体免受转移。在一个方面,所公开的预防和/或减少转移的方法可以包括降低发生转移的风险。在所公开的预防和/或减少转移的方法的一个方面,治疗癌症可包括提高受试者的存活率、增加转移前的时间长度、减少手术干预的可能性、减少施用一种或多种额外治疗剂或治疗方案的需要、减小受试者体内一种或多种肿瘤的大小、消除受试者体内的一种或多种肿瘤、降低或消除一种或多种基因组畸变的流行,恢复受试者体内一个或多个器官系统的正常代谢,恢复细胞稳态和/或细胞功能的一个或多个方面,和/或代谢失调;或其任何组合。

[0274] 在所公开的预防和/或减少转移的方法的一个方面中,恢复细胞稳态和/或细胞功能的一个或多个方面可包括以下一个或多个方面:(i) 纠正一种或多种细胞类型(诸如例如肝细胞和肌肉细胞等)的细胞饥饿;(ii) 自噬途径的正常化(诸如例如纠正、预防、减少和/或改善自噬等);(iii) 改善、增强、恢复和/或保护线粒体功能和/或结构完整性;(iv) 改善、增强、恢复和/或保护细胞器功能和/或结构完整性;(v) 预防、减缓和/或消除低血糖症、酮症和/或其他肝脏异常;(vi) 纠正肝酶失调;(vii) 逆转、抑制、预防、稳定和/或减缓肿瘤转移的进展速度;(viii) 逆转、抑制、预防、稳定和/或减缓肿瘤生长和/或癌症扩散的进展速度,或(ix) 上述任意组合。在一个方面,恢复细胞稳态的一个或多个方面可包括在例如已受癌症影响的器官或系统中改善、增强、恢复和/或保持细胞结构和/或功能完整性的一个或多个方面。

[0275] 例如,在一个方面,与具有相同或近似相同的疾病状况和相同或近似相同的预测结果的未治疗的受试者相比,肿瘤生长可削弱至少约5%或更多至至少约100%、至少约10%或更多至至少约95%或更多、至少约20%或更多至至少约80%或更多、至少约40%或更多至至少约60%或更多。在一个方面,与具有相同或近似相同的疾病状况和相同或近似相同的预测结果的未经治疗的受试者相比,使用所公开的预防和/或减少转移的方法治疗的受试者体内的一个或多个肿瘤的生长可减少至少5%(或如上所述更多)。

[0276] 在一个方面,与具有相同或近似相同的疾病状况和相同或近似相同的预测结果的未治疗的受试者相比,肿瘤生长可削弱至少约5%或更多、至少约10%或更多、至少约15%

或更多、至少约20%或更多、至少约25%或更多、至少约30%或更多、至少约35%或更多、至少约40%或更多、至少约45%或更多、至少约50%或更多、至少约55%或更多、至少约60%或更多、至少约65%或更多、至少约70%或更多、至少约75%或更多、至少约80%或更多、至少约85%或更多、至少约90%或更多、至少约95%或更多、至少约100%。

[0277] 在一个方面,与具有相同或近似相同的疾病状况和相同或近似相同的预测结果的未治疗的受试者相比,肿瘤生长可削弱至少约5%或更多至至少约10%或更多、至少约10%或更多至至少约15%或更多、至少约15%或更多至至少约20%或更多、至少约20%或更多至至少约25%或更多、至少约25%或更多至至少约30%或更多、至少约30%或更多至至少约35%或更多、至少约35%或更多至至少约40%或更多、至少约40%或更多至至少约45%或更多、至少约45%或更多至至少约50%或更多、至少约50%或更多至至少约55%或更多、至少约55%或更多至至少约60%或更多、至少约60%或更多至至少约65%或更多、至少约65%或更多至至少约70%或更多、至少约70%或更多至至少约75%或更多、至少约75%或更多至至少约80%或更多、至少约80%或更多至至少约85%或更多、至少约85%或更多至至少约90%或更多、至少约90%或更多至至少约95%或更多、至少约95%或更多至至少约100%。

[0278] 在一个方面,根据本文所公开的方法对肿瘤进行治疗(如AS疗法)可使肿瘤相对于肿瘤的起始大小缩小。在一个方面,与肿瘤的起始大小相比,肿瘤缩小至少约5%或更多至至少约10%或更多、至少约10%或更多至至少约15%或更多、至少约15%或更多至至少约20%或更多、至少约20%或更多至至少约25%或更多、至少约25%或更多至至少约30%或更多、至少约30%或更多至至少约35%或更多、至少约35%或更多至至少约40%或更多、至少约40%或更多至至少约45%或更多、至少约45%或更多至至少约50%或更多、至少约50%或更多至至少约55%或更多、至少约55%或更多至至少约60%或更多、至少约60%或更多至至少约65%或更多、至少约65%或更多至至少约70%或更多、至少约70%或更多至至少约75%或更多、至少约75%或更多至至少约80%或更多、至少约80%或更多至至少约85%或更多、至少约85%或更多至至少约90%或更多、至少约90%或更多至至少约95%或更多、至少约95%或更多至至少约100%(指治疗后肿瘤完全消失)。

[0279] 在一个方面,所公开的受试者可以呈现一个或多个癌性实体瘤、转移性结节、或其任何组合。在任何方面,本文的受试者可以有癌性肿瘤细胞源,它可以小于约 0.2cm^3 至至少约 20cm^3 或更大、至少约 2cm^3 至至少约 18cm^3 或更大、至少约 3cm^3 至至少约 15cm^3 或更大、至少约 4cm^3 至至少约 12cm^3 或更大、至少约 5cm^3 至至少约 10cm^3 或更大、或至少约 6cm^3 至至少约 8cm^3 或更大。

[0280] 在一个方面,所公开的预防和/或减少转移的方法可以包括一种泛肿瘤方法,诸例如施用所公开的ANP疗法等。

[0281] F. 试剂盒

[0282] 本文公开了包含一种或多种公开的抗瘤酮、公开的药物制剂、或其任何组合的试剂盒。在一个方面,试剂盒可包括公开的药物制剂,该制剂包含一种或多种抗瘤酮、一种或多种附加剂和/或治疗剂、或其任意组合。“剂”和“治疗剂”是本领域已知的,并在上文进行了描述。

[0283] 在一个方面,一种或多种剂可以治疗、预防、抑制、和/或改善受试者的一种或多种

并发症。在一个方面,一种或多种活性剂可治疗、抑制、预防和/或改善与癌症或癌细胞或癌性细胞相关的细胞和/或代谢并发症。

[0284] 在一个方面,所公开的试剂盒可以包括构成试剂盒的至少两个组件。这些组件共同构成一个功能单元,用于特定目的(诸如例如治疗经诊断患有或怀疑患有癌症等疾病或病症的受试者)。单独的成员组件可以一起或分开进行物理包装。例如,包含试剂盒使用说明书的试剂盒可以或可以不物理上包括说明和其他单独的成员组件。代替地,说明可以作为分离的成员组件提供,可以是纸质形式或电子形式,电子形式可以在计算机可读存储设备上提供或从互联网网站下载,也可以是录制的演示文稿。在一个方面,用于所公开方法的试剂盒可以包括一个或多个容器,用于容纳一种或多种公开的抗瘤酮、公开的药物制剂、一种或多种治疗剂和/或附加剂、或其任意组合,以及带有使用说明书的标签或包装插页。在一个方面,合适的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、泡罩包装等。容器可由玻璃或塑料等多种材料制成。容器可容纳一种或多种公开的抗瘤酮、公开的药物制剂、或其任意组合,并可具有无菌接入端口(例如,容器可以是静脉注射液袋或具有可被皮下注射针头刺穿的瓶塞的小瓶)。标签或包装插页可指示一种或多种公开的抗瘤酮、公开的药物制剂、或其任何组合可用于治疗、预防、抑制、和/或改善与疾病或病症(诸如癌症或转移性癌症等)相关的疾病或病症或并发症和/或症状。试剂盒可包括施用所需的其他组分,诸如例如其他缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头和注射器等。

[0285] 在一个方面,公开的试剂盒可用于治疗和/或预防癌症、延长存活期、预防和/或减少转移、或其任何组合。

VI. 实施例

[0286] 实施例1

[0287] 经诊断患有34种终末期癌症的患者接受抗瘤酮AS2-1 (AS) 疗法,以减少和/或消除肿瘤和其他癌症迹象,并减少和/或消除致癌基因的表达。简言之,接受治疗的患者经诊断为终末期、IV期、不同类型的癌症并伴有多处转移,且标准治疗方案无效,除了少数患者是首次治疗,但由于疾病非常晚期且预期寿命少于6个月,因此不适合标准治疗。这些患者的估计存活期从少于1个月到少于6个月。患者在治疗开始后4周内接受了晚期转移性癌症的放射学检查和基因组分析(通常在入院时进行),包括Guardant 360血液检测和/或Foundation One和/或Tempus血液或组织检测和/或SEMA4组织检测。他们在与博金斯基(Burzynski) 诊所(BC) 无关的医疗机构进行了组织学确诊。

[0288] AS和A10 (ANP) 以及靶向、免疫、激素和/或化学治疗剂是向患者施用的抗癌治疗。在某些情况下,除抗癌药物外,还使用姑息性放射疗法(RT) 和/或手术。ANP每4小时通过流动输液泵和锁骨下导管输送一次。AS的剂量从0.1克/千克/天逐渐增加到4天后的最大剂量0.4克/千克/天,流速从50毫升/小时增加到250毫升/小时。A10的剂量增加到最大12克/千克/天。大多数患者在最佳耐受剂量AS为0.2至0.4克/千克/天、A10为5克/千克/天、流速为200至250毫升/小时的情况下继续接受治疗。

[0289] 由治疗医师酌情开出被认为对患者健康有益且不干扰治疗的药物。患者接受全面的支持性护理和饮食指导。治疗是与患者当地的医生合作在门诊进行的。

[0290] 基线(baseline) 检查包括病史采集、身体检查、必要的实验室、基因组和放射学评估。测量有放射学意义的病灶(包括脑和脊髓MRI对比增强病灶) 的两个最大垂直直径。通常

每隔4至8周进行一次后续扫描,以确定反应情况。完全反应(CR)要求通过CT检查显示所有增强病灶消失,非增强病灶稳定或改善,靶组织外的病灶通过CT消失,或通过PET显示代谢活跃的病灶消失。部分反应(PR)要求病灶两个最大垂直直径的乘积之和减少50%或更多,进展性疾病(PD)要求增加25%以上。疾病稳定(SD)是指介于PR和PD之间的状态,轻微反应(MR)是减少25%以上。当部分病灶是CR或PR,而其他病灶是PD时,确定为混合反应。

[0291] 在临床试验中,CR和PR至少应持续4周,SD至少应持续7周。在私人诊所中,一些患者由于放射线照射或需要支付额外费用而不同意进行后续放射学评估。这些反应被标记为CR*或PR*。一些在多个器官有转移的患者在一个器官(如肝脏)达到了CR或PR,但在其他部位没有达到。他们会被相应地标记,举例而言,CR(HEP)和SD(OSS),意思是在肝脏中CR和在骨骼中SD。

[0292] 分子反应通过重复的Guardant 360检测来确定。简言之,Guardant 360检测通常涉及来自血液(如血浆)样本的游离细胞循环肿瘤DNA(ctDNA)面板检测,在癌症诊断和癌症治疗的靶向剂的临床反应中,作为组织活检的替代。在此,采集患者的血液样本并提供给Guardant进行面板检测,其中“面板”被定义为由同一提供商(即Guardant)在同一天对同一成员的五个或五个以上ctDNA基因或基因突变变体进行检测。

[0293] 根据患者的病史和评估(包括基因组数据)制定治疗方案。所有患者都接受了AS治疗,以覆盖158个异常基因,并使用额外的靶向药物作用于未受AS影响的基因。表1列出了受AS和A10影响的基因。在一些病例中,开始时使用了温和的化学疗法来加速反应,在一些患者中,还加入了A10。

[0294] 表1-实施例1中受AS和A10影响的基因

[0295]

AC02	CCNE2	CHK-1	IL1A	ORC1	RAS	TBC1D8
AKT	CDC2	CLDND1	IL1B	ORC1L	RBL1	TFDP1
ASK	CDC42	CSF1	IL6	ORC6L	SDHC	TP53
ASPM	CDC6	CSF3	IL8	ORCL	SKP2	TRIB3
ATF3	CDC7	CXCL2	IL15	PCNA	SMC1A	UNC5B
BAD	CDC20	DLD	JUN	PDHA1	SMC1L1	WEE1
BAX	CDC25A	DLST	MAD2L1	PIK3CA	STAT5	OGDH
BCL2	CDC25B	DUSP1	MAPK	PKMYT1	SUCLG1	IL1
BDNF	CDC25C	DUSP6	MCM2	PLK1	SUCLG2	CFS1
BLM	CDCA8	E2F1	MCM3	MCM4	ERK	GADD45A
BRAF	CDK2	BUB1	CDK3	MCM5	FH	MDH1
HIF1A	PTTG3	PTPRR	PPM1A	CDKN2B	MEF26	HDAC1
IDH2	NGF	PTTG1	PTEN	CDKN2C	NF1	HDAC5
IDH3A	CCNE1	PTTG2	PTPN11	NFKB	CDKN1B	MCM7
CCL2	CDK6	CASP5	CDK4	MCM6	CDKN2A	IDH3B
CCNA2	CDKN1A	CCNB1	CCND2	CCND3	CCNB2	

[0296] 治疗的目标是达到CR,患者血液中的异常基因完全消失。此时,建议患者继续进行长达8个月的维持治疗,并通过放射学评估(最好每8周一次)和血液基因组检测(每3个月一次)来监测CR。在该具有代表性的实施例中,只包括接受了推荐的放射学和基因组后续评估

的可评估患者。

[0297] 本文分三部分介绍了这项研究的结果:第一部分描述了常见癌症的结果;第二部分描述了罕见癌症的结果;第三部分总结了所有可评估患者的结果。

[0298] 本文使用了以下缩写:am (扩增);AS (抗瘤酮AS2-1);BC (博金斯基诊所,本文报告的研究地点);BRA (脑转移);CH (化学疗法);CR (完全反应);CR* (未通过后续扫描确认的完全反应);DAMA (不遵医嘱停止);Dd (患者在治疗期间死于恶性肿瘤);De (患者在治疗期间死于恶性肿瘤以外的其他疾病);Dx (患者在治疗期间死亡,原因未记录);DEPB (达沙替尼、依维莫司、帕唑帕尼、贝伐单抗);DESB (达沙替尼、依维莫司、索拉非尼、贝伐单抗);ER+ (雌激素阳性);GBM (胶质母细胞瘤,多形性胶质母细胞瘤);H (激素治疗);HER-2⁻ (HER-2阴性);HER-2⁺ (HER-2阳性);IM (改善);LMN (柔脑膜转移);LYM (淋巴结转移);MR (轻微反应);ND (未检测到);OR (客观反应);OS (自治疗开始的总存活期);OSS (骨转移);PE (身体检查);PR (部分反应);PR+ (孕酮阳性);PUL (肺转移);RT (放射疗法);SKI (皮肤转移);SU (手术,前面的数字表示手术次数);TN BC (三阴性乳腺癌);TT (靶向疗法,括号内为TT的靶点)。

[0299] 第一部分-常见癌症

[0300] 乳腺癌。共有19名经诊断患有晚期终末期乳腺癌的患者符合纳入本报告的条件。所有患者均为女性,其中11人年龄在51-65岁之间,8人年龄在38-48岁之间。患者分为三组。其中11例为HER-2阴性组,2例为三阴性组,6例为HER-2阳性组,1例为部分癌细胞为HER-2阴性,部分为HER-2阳性的异质细胞群。有10名患者有4至16年的长期病史,9名患者有1至3年的病史。除了一名患者因为濒临死亡而不适合接受标准,所以为首次治疗外,所有患者都经历了失败的多种治疗方案,包括手术、放射疗法、化学疗法以及激素和/或靶向疗法。这些患者具有广泛扩散的转移性疾病,包括脑、脑膜、骨骼、肝脏、肺、淋巴结、胸膜、腹膜、卵巢、皮肤、甲状腺和对侧乳房的受累。11名患者的估计存活期为1至3个月,8名患者的估计存活期少于6个月。

[0301] 五名患者之前接受过手术、放射疗法、化学疗法和激素疗法的治疗,五名患者接受过手术、放射疗法、化学疗法的治疗,三名患者接受过手术、放射疗法和激素疗法的治疗,一名患者接受过放射疗法、化学疗法、激素疗法和靶向疗法的治疗。八名患者接受过靶向疗法的治疗,一名患者接受过手术和靶向疗法的治疗。三名患者接受过多次手术,另外两名患者接受过多种放射疗法。5名患者接受过多种化学疗法方案,3名患者接受过多种靶向疗法方案。详情提供于表2中。

[0302] 表2-乳腺癌患者人口统计数据

[0303]

特征	N = 19
年龄 (岁)	N
范围 51-65	11
范围 38-48	8
HER-2 状态	
HER-2 ⁺	6
HER-2 ⁻	10
三阴性	2
异质的	1
疾病持续时间(年)	
4-16	10
1-3	9

	特征	N = 19
	转移部位	
	脑	7
	脑膜	2
	骨骼	15
	肝脏	7
	肺	8
	淋巴结	10
	胸膜	3
	腹膜	2
	卵巢	1
	皮肤	5
	对侧乳房	1
	甲状腺	1
	估计存活期 (月)	
[0304]	1-3	11
	少于 6	8
	先前的治疗	
	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 栓塞	1
	SU、TT	1
	T1	8
	SU (手术); RT (放射疗法); CH (化学疗法); H (激素治疗); TT (靶向疗法); HER-2 ⁻ (HER-2 阴性); HER-2 ⁺ (HER-2 阳性)	

[0305] 患者按上述方法治疗。治疗的细节和结果提供于表3、表4、表5和表6。HER-2阴性组中有五名患者获得CR,其余五名患者达到PR,一名患者达到MR。两名患者的反应可能与脑部放射疗法有关(表3)。在四名患者中,基线时确认的血液基因组异常在治疗后不再被发现。三阴性组中的两名患者,包括一名脑和脑膜受累的患者,获得了CR。一名患者在重复的Guardant 360检测中,血液中不再出现多个突变基因(表4)。HER-2⁺组中有5名患者达到了CR,但其中的4名患者的一个器官经放射学证实获得了CR,而其他器官则出现了不同的反应。一名患者达到PR。3名患者对先前使用HER-2抑制剂的靶向疗法无效,但对与AS联合使用的这种靶向疗法有反应(表5)。除1例CCNE1基因下降85%外,所有基线Guardant 360检测的血液中的基因组异常在治疗后均不再存在(表5)。

[0306]

表 3-抗瘤酮 AS-1 联合其他药物治疗的可评估患者：乳腺癌、HER-2 阴性伴多处转移、IV 期

患者	诊断	癌症持续时间 (年)	先前的治疗	在 BC 处的 治疗（研究）	反应		估计存活 期 (月)	开始治疗后 的存活期 (月)	说明
					RT 和 PE	受 AS 影响的 基因			
4BE	ER ⁺ 、PR ⁺ 、 HER-2 ⁻ OSS	3	SU、RT、 CH ¹ 2H、TT (CDK4/6)	AS、CH、 TT (VEGF、 mTOR、 PARP)、 H、RT (点 (Spot) =RT)	CR	PIK3CAam 、PIK3CA、 ND	<6	>33	BC 处的 TT: 贝伐单抗、 卢卡帕尼、奥拉帕尼、雷 帕霉素、依维莫司。 BC 处的 H: 依西美坦 (exemestane)。 BC 处的 CH: 卡培他滨。 RT 有助于多个病灶中 一个病灶的 CR。
5BE	ER ⁺ 、PR ⁺ 、 HER-2 ⁻ LYM、BRA、 OSS 血液基 因组学揭示 HER-2 扩增和 突变	5	SU、RT、 CH	AS、H、 2RT、TT (HER-2)	PR-BRA ¹ MR-LYM、 OSS	BRACA1、 BRACA2、 PIK3CA、 APC、 VEGF、 RAF1、 ARAF、 MYCam ND	<3	>18	BC 处的 H: 依西美坦、 戈舍瑞林 (goserelin)。 BC 处的 TT: 曲妥珠单 抗、帕妥珠单抗、曲妥珠 单抗-美坦新偶联物。 混合肿瘤群。HER-2 ⁺ 和 HER-2 ⁻ 以及大量基因组 异常。 RT 有助于 PR-BRA。 DAMA
8BE	ER ⁺ 、PR ⁺ 、 HER-2 ⁻ 、 OSS、PUL、 SKI	5	SU、H、RT	AS、H、TT (CDK4/6)、 TT (Braf)	CR	CTN NBI、 GATA3	<6	>9 继续	BC 处的 H: 氟维司群 (fulvestrant)。 BC 处的 TT: 阿贝西利、 索拉非尼。

[0307]

患者	诊断	癌症持续时间 (年)	先前的治疗	在 BC 处的 治疗 (研究)	反应		估计存活 期 (月)	开始治疗后 的存活期 (月)	说明
					RT 和 PE	受 AS 影响 的基因			
									通过血液基因组分析， 基线时无基因组异常。
9BE	ER ⁺ 、PR ⁺ 、 HER-2- ⁺ LYM、 PUL、OSS、 SKI	3	无	AS、H、TT (CDK4/6)	PR (PE) IM (LYM、PUL、 OSS)	FGFR2、ND	<3	>8 继续	BC 处的 H: 来曲唑。 BC 处的 TT: 帕博西尼。 广泛的皮肤和胸壁受累。
10BE	ER ⁺ 、PR ⁺ 、 HER-2- ⁺ LYM、SKI	1	SU	AS、CH	CR	TP53 下降 84%，EGFR am 下降 ND	<6	>6	BC 处的 CH: 卡培他滨。 过早停止后出现耐药性，重新开始治疗。 DAMA
14BE	ER ⁺ 、PR ⁺ 、 HER-2- ⁺ OSS	6	SU、RT、 CH	AS、H、TT	CR*	PIK3CA H1047L TP53 R282W	<6	>4	BC 处的 H: 来曲唑。 BC 处的 TT: 阿贝西利。 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 和 39K、 AKT1 E17K、 FGFR 1 扩 增、TP53 E287* 和 E285K	<3	>7	BC 处的 H: 来曲唑、氟 维司群。 BC 处的 TT: 帕博西尼、 阿贝西利。 DAMA
16BE	ER ⁺ 、PR ⁺ 、 HER-2- ⁺ HEP、	2	SU、RT、 CH	AS、H	PR* - BRA PD - HEP	PIK3CA E542K 和	<2	6	BC 处的 H: 氟维司群、 利普安 (Lupron)

[0308]

患者	诊断	癌症持续时间 (年)	先前的治疗	在 BC 处的 治疗 (研究)	反应		估计存活 期 (月)	开始治疗后 的存活期 (月)	说明
					RT 和 PE	受 AS 影响 的基因			
	PUL、PLE、 OSS、BRA					E453K、 CDKN2A D74N、 GATA3 D336fs			DAMA
17BE	ER ⁺ 、PR ⁻ 、 HER-2 ⁺ BRCA1、种 系突变、 HEP、OSS、 RRA	15	SU、H、 2TT	AS、H、TT	PR	PIK3CA 扩 增、RBI Q217*	<3	>6 继续	BC 处的 H: 氟维司群。 BC 处的 TT: 他拉唑帕 利。
18BE	ER ⁺ 、PR ⁺ 、 HER-2LYM、 HEP、PUL、 OSS、PFR; 甲状腺, 对侧 乳房	11	SU、 栓塞	AS、SU、 CH	MR-HEP 、 OSS、PER、 甲状腺	H、TT 继续 、CCND1 扩 增、GATA3 c.1213- 1214del 和 p.S405fs	<3	>9	BC 处的 CH: 卡培他滨 BC 处的 H: 来曲唑、戈 舍瑞林 BC 处的 TT: 阿贝西利
19BE	ER ⁺ 、PR ⁺ 、 HER-2 ⁺ OSS	16	SU、TT	AS、A10 (1 个月)、H、 TT	CR*	CCND1 Q264K	<6	>12	BC 处的 H: 来曲唑、氟 维司群。 BC 处的 TT: 阿贝西利、 帕博西尼。

[0309]

表 4-使用抗瘤酮 AS2-1 联合其他药物治疗的可评估患者：乳腺癌、三阴性伴多处转移、IV 期

患者	诊断	癌症持续 时间 (年)	先前的治疗	在 BC 处的 治疗 (研 究)	反应		估计存活期 (月)	开始治疗后的存 活期 (月)	说明
					RT 和 PE	受 AS 影响的基因			
1BE	TNBC、 BRA、LMN	1BE 6 CR*	SU、2RT、 CH、H	AS、CH、 TT (VEGF)	CR*	PTEN、TP53、 NF1、MAP3K1	<1	15	BC 处的 CH: 卡 培他滨。 BC 处的 TT: 贝 伐单抗。 DAMA
12BE	TNBC、 LYM、 OSS、SKI	4	SU CH、H	AS TT CH	CR*	TP53 G187D、 MAP2K1 K57E、 PENTR130*、 METT895M、 PENTY27C、ND	<6	>10 继续	BC 处的 TT: 阿 替利珠单抗。 BC 处的 CH: nab-紫杉醇。

表 5-使用抗瘤酮 AS2-1 联合其他药物治疗的可评估患者：乳腺癌、HER-2⁺伴多处转移、IV 期

患者	诊断	癌症持续 时间 (年)	先前的治疗	在 BC 处的 治疗 (研 究)	反应		估计存活期 (月)	开始治疗后 的存活期 (月)	说明
					RT 和 PE	受 AS 影响的 基因			
2BE	ER ⁺ 、PR ⁺ 、 HER-2 ⁺ HEP	15	15RT、 3SU、H、 2TT (HER- 2)	AS、CH、 TT (HER- 2)	CR	PIK3CA 和 FGFR ND	<3	>30	BC 处的 CH: 卡培他滨。 BC 处的 TT: 曲妥珠单 抗、帕妥珠单抗。CR 是 在相同的 TT (HER-2) 和 AS 上达到的, 这在以前 是无效的。DAMA

[0310]

患者	诊断	癌症持续时间 (年)	先前的治疗	在 BC 处的 治疗 (研究)	反应		估计存活期 (月)	开始治疗后 的存活期 (月)	说明
					RT 和 PE	受 AS 影响的 基因			
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)	TP53 ND	<6	29	BC 处的 CH: 卡培他滨、 长春瑞滨。BC 处的 TT: 拉帕替尼、奈拉替尼、曲 妥珠单抗、阿多曲妥珠 单抗-美坦新偶联物、索 拉非尼、伏立诺他 (vorinostat)、阿博利布。 患者有许多基因组异 常, 对药物的耐受性差。 她先后使用了不同的 TT。她对 TT (HER-2) 产生了反应, 而之前并 未产生反应。BC 处的 CH 是卡培他滨。
6BE	ER ⁺ 、PR-、 HER-2 ⁺ BRA、HEP、 PUL、OSS、 硬膜外		1SD 2RT、 CH、H、 AS、CH、 TT (HER- 2)	H、4TT (HER-2)	PR (HEP) (BRA、 PUL、 OSS)	EGFRam ND、 PIK3CAam ND、CCNE1 下降 85%	<2	>10	BC 处的 CH: 卡培他 滨, 长春瑞滨。BC 处的 H: 阿那曲唑。BC 处的 TT: 曲妥珠单抗、帕妥 珠单抗。
7BE	ER ⁺ 、PR ⁺ 、 HER-2 ⁺ LYM、BRA、 PUL、PLE、 OSS、PER、 卵巢	2	RT、3CH、 TT (HER- 2)	AS、2H、 (HER-2)	PR (BRA、 LYM、 PUL) CR* (HEP)	CCND1am、 FGFR1am、 PIK3CAam、 PTEN、 3PIK3CA (突 变)、	<2	>7	BC 处的 H: 来曲唑、利 普安、氟维司群。BC 处 的 TT: 阿多曲妥珠单抗 -美坦新偶联物。非常具 有侵袭性的癌症, 有许多 基因组异常, 在治疗

[0311]

患者	诊断	癌症持续时间 (年)	先前的治疗	在 BC 处的 治疗 (研究)	反应		估计存活期 (月)	开始治疗后 的存活期 (月)	说明
					RT 和 PE	受 AS 影响的 基因			
						ARID1A、 FDFRI (突变)、 PDGFR ND			过程中都消失了。RT 有助于对 BRA 的反应。 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	BC 处的 CH: 多西他赛、 卡铂、长春瑞滨。BC 处 的 TT: 依维莫司、达沙 替尼、帕唑帕尼、阿多曲 妥珠单抗、帕妥珠单抗、 帕博利珠单抗、贝伐单 抗。BC 处的 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 - 部分 HEP SD-OSS、 PUL PD - BRA	CCND1、 EGFR、MYC 和 PIK3CA 扩 增-ND GAT43 P409fs 和 EGFR V5241 - ND	<3	5	BC 处的 CH: 卡培他 滨 BC 处的 H: 氟维司 群 BC 处的 TT: 曲妥 珠单抗、帕妥珠单抗、 阿多曲妥珠单抗、德曲 妥珠单抗 (fam- trastuzumab deruxtecan- nxki)、奈拉替尼、伏 立诺他

[0312] 表6-使用抗癌酮AS2-1和靶向药物治疗乳腺癌与单用AS2-1和先前靶向疗法的比较

[0313]

癌症类型	治疗类型 (患者人数)					
	AS2-1+附加 药物	反应	AS2-1 + A10 方 案 BR-12	反应	先前的 TT	反应
HER-2 -	11	5CR				
		5PR				
		1MR				
三阴性	2	2CR				
HER-2 ⁺	6	5CR			4PD	
		1PR				
所有患者	19	12CR	11	4SD		
		6PR		7PD		
		1MR				

[0314] 表6总结了与AS和A10在乳腺癌中的2期试验中的反应和先前靶向疗法的反应相比的反应。如表6所示,客观反应率非常高,有12例CR、6例PR和1例MR,无PD。在临床试验中使用AS和A10时没有客观反应,在先前的靶向疗法中出现4例PD。2年总存活率为78.9%,3年总存活率为42.1%。

[0315] 根据尝试权法 (Right to Try law) 治疗的额外组的14名患者,本报告未进行评估。其中四人死于癌症,可归类为PD,但有两例PR和一例MR仍在世。加上这7例,患者人数将增至26人。在这个扩大的组中,有以下反应:CR (12人), 46.1%; PR (8人), 30.7%; MR (2人), 7.6%; PD (4人), 15.3%; 客观反应 (OR) 84.7%。

[0316] 表7根据乳腺癌临床结果提供了受抗癌酮AS2-1影响的基因及其位点突变。

[0317] 表7-根据乳腺癌临床结果,受抗癌酮AS2-1影响的基因

[0318]

基因	突变或扩增	基因	突变或扩增
<i>AKT1</i>	E17K	<i>FGFR 1</i>	
<i>APK</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>	外显子 2 缺失
<i>BRCA1</i>	H662Q	<i>MAP3K1</i>	5398
<i>BRCA2</i>	D237N	<i>MET</i>	T895M
<i>CCND1</i>	扩增	<i>MYC</i>	扩增-S244S
<i>CCNE1</i>	P268P	<i>NF1</i>	剪接位点 480-11_4801del11

[0319]

基因	突变或扩增	基因	突变或扩增
<i>CDK4</i>	扩增	<i>PIK3CA</i>	突变- Q546H 扩增- E542K、E545K、E726K、 E39K、E453K、R4-P18del、 H1047L
<i>CDK6</i>	扩增	<i>PDGFRA</i>	V299G
<i>CDKN2A</i>	D74N	<i>PTEN</i>	外显子 4-7 缺失、D252Y、 R130*、Y27C
<i>CTNNB1</i>	S45-亚克隆	<i>RAF1</i>	P63P
<i>EGFR</i>	V524I -扩增	<i>RBI</i>	Q217
<i>FGFR</i>	扩增- T320T、S726F、H791H、 P47P、FGFR1 S726F -	<i>TP53</i>	V73fs、R175G、R196、C176F、 G187D、R282W、E287、E285K

[0320] 结直肠癌。共有8名终末期患者接受了治疗。这组患者中有4名女性和4名男性，年龄从50岁到78岁。一名患者被诊断为直肠腺癌，其余患者被诊断为结肠腺癌。四名患者的病史为3至7年，其余三名患者的病史为少于1年至2年。这些患者患有广泛的转移性疾病：其中四人有肝脏、肺和淋巴结转移，四人有腹膜转移。一名患者的估计存活期少于4个月，五名患者的估计存活期少于6个月。1名患者先前接受过手术、放射疗法、化学疗法和靶向疗法；3名患者接受过手术、化学疗法和靶向疗法；另外3名患者只接受过手术，1名患者先前未接受过治疗（表8）。

[0321] 表8-结直肠癌患者人口统计数据

[0322]

特征	N=8
年龄（岁）	N
范围 50-78	8
疾病持续时间（年）	
3-7	4
0.5-2	4
转移部位	
骨骼	1
肝脏	4
肺	4
淋巴结	4
胸膜	1
腹膜	3
脾	1
脑	1

[0323]	特征	N=8
	心包	1
	肾上腺	1
	估计存活期（月）	
	少于 4	1
	少于 6	7
	先前的治疗	
	SU RT CH Tr	1
	SU CH TT	3
	SU	3
	无	1

[0324] 患者按上述方法治疗。治疗的细节和结果提供于表9、10和11。4名患者达到CR, 2名达到MR, 1名达到SD。结肠癌和直肠癌患者均有客观反应。表10总结了这些反应, 并将其与AS和A10治疗结肠癌的2期试验中的反应以及先前的靶向疗法的反应进行了比较。如表10所示, 当前治疗组的反应率非常高, 有4人CR、1人MR和1人SD, 而临床试验和先前的靶向疗法均无客观反应。

[0325]

表 9-使用抗瘤酮 AS2-1 联合其他药物治疗的可评估患者：结直肠癌伴多处转移、IV 期

患者	诊断	癌症持续时间 (年)	先前的治疗	在 BC 处 的治疗 (研究)	反应		估计存活期 (月)	开始治疗 后的存活 期 (月)	说明
					RT 和 PE	受 AS 影响的 基因			
1 CL	结肠 LYM、HEP、 PER	0.5	SU	AS、CH、 TT	CR	<i>BRAF</i> V600E	<4	>36	BC 处的 CH: FOLFOX、 BC 处的 TT: 帕博利珠单抗
2 CL	结肠 LYM、HEP、 PUL	1	SU	AS、CH、 TT	CR	<i>EGFR</i> D321D	<6	>12	BC 处的 CH: FOLFOX、 XELOX BC 处的 TT: 贝伐单抗、西 妥昔单抗、恩可非尼、比美 替尼
3 CL	结肠 PUL、PLE	7	3SU CH RT TT	AS CH TT RT	CR	<i>TP53</i> 、 <i>R273H</i> 、 <i>PTEN</i> R55fs、 <i>APC</i> E88fs、 <i>APC</i> R230C	<6	>24	BC 处的 CH: FOLFIRI BC 处的 TT: 贝伐单抗、阿 替利珠单抗、考美替尼、纳 武利尤单抗、瑞戈非尼 BC 处的 RT DAMA
4 CL	结肠 LYM、PER	3	SU、3CH	AS、CH、 TT	CR*	<i>TP53</i> S241F	<6	>12	BC 处的 CH: 卡培他滨 BC 处的 TT: 帕尼单抗 DAMA
5 CL	直肠 LYM、HEP、 PUL	2	无	AS、CH、 TT	MR-直肠 肿瘤 SD -转移 性肿瘤	<i>KRAS</i> G13D、 <i>TP53</i> <i>R282W</i> 、 <i>SMAD4</i> D537V、	<6	>6	BC 处的 CH: XELOX BC 处的 TT: 贝伐单抗 DAMA

[0326]

患者	诊断	癌症持续时间 (年)	先前的治疗	在 BC 处的 的治疗 (研究)	反应		估计存活期 (月)	开始治疗 后的存活 期 (月)	说明
					RT 和 PE	受 AS 影响的 基因			
						<i>PIK3CA</i> E542K、 <i>PIK3CA</i> 115431、 <i>ARID1A</i> Q802fs、AR 剪接位点 SNV			
6 CL	结肠 PUL、HEP、 OSS、PER、脾	7	SU、2CH、 TT	AS、 A10、 CH、TT	SD	<i>TP53 C176Y</i>	<6	>12	BC 处的 CH: FOLFIRI、 FOLFOX BC 处的 TT: 瑞戈非尼
7 CL	结肠 BRA、PUL、 ADR	3	2SU、 4CH、 2TT、RT	AS、TT、 CH	MR		<6	>6	BC 处的 CH: 卡培他滨 BC 处的 TT: 贝伐单抗
8 CL	盲肠 PER、心包	1	SU	AS、 2TT、CH	MR		<6	>17	BC 处的 CH: 卡培他滨 BC 处的 TT: 纳武利尤单抗、瑞戈非尼

[0327] 表10-使用抗癌酮AS2-1和靶向药物治疗结直肠癌与单用AS2-1和先前靶向疗法的比较

治疗类型 (患者人数)					
AS2-1 ⁺	反应	AS2-1+A10 方案 CO-02	反应	先前的药物治疗	反应
8	4 CR 3MR 1 SD	9	2 SD 7 PD	2	2 PD

[0329] 患者的血液中突变基因组标记物的浓度有显著改善和降低,这些汇编于表11。治疗前的估计存活期低于4至6个月。但治疗后,4年的存活率为77.8%。

[0330] 表11-根据结直肠癌临床结果,受抗瘤酮AS2-1影响的基因

突变	突变	突变
<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)

[0332] 根据尝试权法治疗的额外组的8名患者,本报告未进行评估。其中4人死于癌症,被归类为PD,但4人达到MR,3人存活,1人死于其他原因。在该扩大的组别中,有以下反应:CR(4人),25%;PR(0人),0%;MR(7人),43.7%;SD(1人),6.2%;PD(4人),25%;OR 12人,74.9%。

[0333] 头颈癌。一组四名患者经确诊为终末期头颈癌的患者符合纳入本报告的条件。该组中有三名男性一名女性。他们的病史从2年到14年,预期寿命少于到1个月到6个月。这些患者的转移性疾病已广泛扩散到淋巴结、肺、胸膜、肝脏和骨骼。他们的病理诊断包括鳞状细胞上皮癌、颌下腺粘液表皮样癌和腮腺低分化腺泡细胞癌。他们先前的治疗包括手术、放射疗法、三种化学疗法方案和两种靶向疗法;手术、放射疗法和靶向疗法;手术、放射疗法和两种化学疗法方案;以及放射疗法和靶向疗法(表12)。

[0334] 表12-头颈癌患者人口统计数据

特征	N= 4
年龄: 45-77 岁	4
疾病持续时间 2 -14	4

[0336]

特征	N= 4
转移部位	
LYM、PUL、HEP	1
LYM、PUL、PLE	1
LYM、OSS	1
LYM、PUL	1
估计存活期（月）	<1 - <6
先前的治疗 1HK 2HK 3HK 4HK:	SU、RT、3CH、2TT SU、RT、TT SU、RT、2CH RT、TT

[0337] 患者按上述方法治疗。治疗的细节和结果提供于表13、14、15。单个患者完成了PR、MR和SD,一个患者发展为PD。基因组分析表明对两个突变基因和一个扩增基因具有活性(表15)。表14总结了与先前的AS和A10临床试验以及靶向疗法(表明没有OR)相比的反应。

[0338]

表 13-使用抗瘤酮 AS2-1 联合其他药物治疗的可评估患者：头颈癌、IV 期

患者	诊断	癌症持续时间 (年)	先前的治疗	在 BC 处的 治疗 (研 究)	反应		估计存活 期 (月)	开始治疗后的 存活期 (月)	说明
					RT 和 PE	受 AS 影响 的基因			
1HK	右侧颌下腺黏液表皮 样癌 IV 期 LYM、PUL、 HEP	2	SU、RT、 3CH、2TT	AS、A10、 TT、CH	PR	ARID1A、 GNAQ	<2	>12	BC 处的 TT：AS、 A10、帕博利珠单 抗、曲妥珠单抗、 BC 处的 CH：紫杉 醇、卡铂 DAMA
2HK	右侧腮腺高级腺泡细 胞癌、IV 期 LYM、 PUL、PLE	14	SU、RT、TT	AS、TT	PD	GATA3 扩 增	<3	>4	BC 处的 TT：AS、 帕博利珠单抗、伏 立诺他
3HK	中分化硬腭鳞状细胞 上皮癌、IVC 期 LYM、OSS	2	SU RT、2CH	AS、TT	MR	NA	<1	>7	BC 处的 TT：AS、 纳武利尤单抗、伊 匹单抗、西妥昔单 抗 DAMA
4HK	头颈浸润性鳞状细胞 上皮癌、IVC 期 LYM、PUL	3	TT、RT	AS、TT	SD	TP53 R248Q 和 C242S	<6	>8	BC 处的 TT：AS、 帕博利珠单抗 DAMA

[0339]

表 14-使用抗瘤酮 AS2-1 和靶向药物治疗头颈癌（IV 期）与单用 AS2-1 和先前的靶向疗法的比较

癌症类型	治疗类型（患者人数）					
	AS2-1+TT	反应 S2-1+ A10	A 方案 HN-02	反应	先前的 TT	反应
右侧颌下腺黏液表皮样癌 IV 期 LYM、PUL、HEP	1	PR			1	NE
右侧腮腺高级腺泡细胞癌、IV 期 LYM、PUL、PLE	1	PD			1	PD
中分化硬腭鳞状细胞上皮癌、 IVC 期 LYM、OSS	1	MR		3SD 1PD 6NE	无	
转移到淋巴结和肺的舌鳞状细 胞上皮癌、IVC 期 LYM、 PUL	1	SD				

[0340] 表15-根据头颈癌IV期临床结果(组织基因组分析),可能受抗瘤酮AS2-1影响的基因

[0341]

患者	突变
1HK	ARID1A.GNAQ

2HK	GATA3扩增
3HK	NA

[0342] 治疗前的估计存活期少于1个月至6个月。作为治疗的结果,存活期延长至超过4~超过12个月,并伴有症状改善。根据尝试权法治疗的额外组的2名患者,本报告未进行评估。这两名患者都在对反应评估之前停止了治疗。这两名患者目前均存活。

[0343] 肾癌。两名确诊为肾癌终末期的患者符合纳入本报告的条件。两名患者均为39岁的男性。他们的病史从1年到3年,估计存活期从少于2个月到少于6个月。这些患者的转移性疾病已广泛扩散到淋巴结、肺、脑、骨骼和对侧肾脏。病理诊断为肾细胞上皮癌。其中一名患者的先前治疗包括手术、三种放射疗法和靶向疗法,第二例患者的先前治疗包括两种手术和靶向疗法(表16)。

[0344] 表16-肾癌患者人口统计数据

[0345]	特征	N=2
	年龄(岁) 39	2
	疾病持续时间(年) 1-3	2
	估计存活期(月)	<2-<6
	转移部位	
	LYM、PUL、BRA、对侧肾脏	1
	LYM、PUL、BRA、OSS	1
	先前治疗	
	1KI	SU、3RT、TT
	2KI	2SU、TT

[0346] 患者按上述方法治疗。治疗的细节和结果提供于表17和表18。其中一名患者达到PR,另一名患者达到CR。基因组分析表明对CDKN2A/B、SDKN2A、PTENY27C和AKT2增殖有影响(表19)。表18总结了与用AS和A10的临床试验及先前的靶向疗法相比的反应情况,用AS和A10的临床试验及先前的靶向疗法未取得任何客观反应。

[0347]

表 17-使用抗瘤酮 AS2-1 联合其他药物治疗的可评估患者：肾癌、IV 期									
患者	诊断	癌症持续时间 (年)	先前治疗	在 BC 处的 治疗（研究）	反应		估计存活 期 (月)	开始治疗后的 存活期（月）	说明
					RT 和 PE	受 AS 影响的 基因			
1KI	RCC、 IV 期 LYM、 PUL、BRA、 对侧肾脏	1	SU、3RT、 TT	AS、TT	PR、BRA SD LYM	CDKN24/B SDKN24	<2	>11	BC 处的 TT：纳 武利尤单抗、伊 匹单抗、伏立诺 他 DAMA
2KI	RCC、 IV 期 LYM、 PUL、OSS、 BRA	3	2SU、TT	AS、TT	CR	PTEN Y27C AKT2 扩增	<6	>7	BC 处的 TT：帕 博利珠单抗、阿 昔替尼。 DAMA
RCC=肾细胞上皮癌									

[0348] 表18-使用抗瘤酮AS2-1和靶向药物治疗肾癌(IV期)与单用AS2-1和先前靶向疗法的比较

[0349]

癌症类型	治疗类型（患者人数）					
	AS2-1+TT	反应	AS2-1+10 方案 RN-02	反应	先前的 TT	反应
肾细胞上皮癌 IV 期	1	CR	5	SD	1	PD
	1	PR	3	PD		
			7	NE		

[0350] 表19-根据肾癌IV期临床结果(组织基因组分析),可能受抗癌酮AS2-1影响的基因

[0351]

患者	突变
1KI	CDKN2A/B、SDKN2A
2KI	PTEN Y27C、AKT2扩增

[0352] 治疗前的估计存活期小于2个月和6个月,但治疗后的存活期增加到7个月和11个月以上,并且具有相关的临床改善。只有另外一名根据尝试权法接受治疗的此类癌症患者在不到60天的时间内中断了治疗,死于不明原因。

[0353] 肺癌。共有7名终末期患者接受了治疗,其中有4名男性,3名女性,1人23岁,其余患者在53至79岁之间。五名患者的病史不足一年,两名患者的病史为3至5年。所有患者均被诊断为非小细胞上皮癌。其中一例为鳞状细胞上皮癌,六例为腺癌。患者的转移广泛,包括淋巴结、肺、胸膜、肝脏、脑、骨骼、腹膜、心包、肾上腺、甲状腺、脾和肌肉转移。两名患者的估计存活期不到3个月,一名患者不到4个月,4名患者不到6个月。两名患者先前接受过手术、放射疗法和化学疗法,一名患者接受过两种放射疗法和三种化学疗法,一名患者只接受过手术,两名患者只接受过靶向疗法。有一名患者先前没有接受过治疗(表20)。

[0354] 表20-肺癌患者人口统计数据

[0355]

特征	N= 7
年龄（岁）	N
范围 23	1
53-79	6
估计存活期（月）	
少于 3	2
少于 4	1
少于 6	4
疾病持续时间（年）	
少于 1 年至 1 年	5

[0356]	特征	N= 7
	3-5	2
	转移部位	
	LYM、OSS、甲状腺	1
	LYM、BRA、HEP、PUL、OSS、ADR、肌肉	1
	LYM	1
	LYM、OSS	1
	LYM、PUL	1
	LYM、PUL、PLE、BRA、OSS、PER	1
	LYM、PUL、BRA、HEP、OSS、脾、心包	1
	先前的治疗	
	SU、RT、CH	1
	2RT、3CH	1
	SU	1
	TT	1
	2TT	1
	无	1

[0357] 患者按上述方法治疗。治疗的细节和反应提供于表21和表22。一名患者达到CR,四名达到PR,两名达到MR。表22总结了患者的反应,并将其与AS和A10的临床试验中的反应和之前的靶向疗法的反应进行了比较,AS和A10的临床试验和之前的靶向疗法显示没有OR。表23列出了受AS影响的基因列表。

[0358]

表 21-使用抗瘤酮 AS2-1 联合其他药物治疗的可评估患者；肺癌多处转移，IV 期

患者	诊断	癌症持续时间 (年)	先前的 治疗	在 BC 处 的治疗 (研究)	反应		估计存活 期 (月)	开始治疗后 的存活期 (月)	说明
					RT 和 PE	受 AS 影响 的基因			
1LU	鳞状细胞上皮癌、IV 期 LYM、OSS、甲状 腺	1.5	2RT、 3CH	AS、TT	PR-PUL PD-OSS	<i>EWSRI- FLII</i> 融合	<6	>6	BC 处的 TT：贝伐单 抗、纳武利尤单抗。 DAMA
2LU	腺癌，IV 期 LYM、 BRA、HEP、PUL， OSS、ADR、肌肉	0.2	无	AS、TT、 RT	MR	<i>TERT</i> 启动子 SNV	<3	18	BC 处的 TT：纳武利尤单 抗、伊匹单抗、贝伐单抗、 卢卡帕尼、伏立诺他。BC 处的 RT：DAMA
3LU	腺癌，IV 期 PUL、 BRA、OSS	4	SU、 2RT、 CH	AS、TT	PR*	<i>FBXW7</i> Y545C	<6	>6	BC 处的 TT：纳武利尤 单抗、帕博利珠单抗。 DAMA
4LU	腺癌，IV 期 LYM、 OSS	1	SU	AS、TT	CR-LYM PUL PR-OSS	<i>SMAD4</i> A406T	<4	>22	BC 处的 TT：阿来替 尼。
5LU	腺癌，IV 期 LYM、 PUL	0.7	TT	AS、TT	PR	<i>EGFR</i> <i>P753L</i> (可能)	<6	>12	BC 处的 TT：厄洛替 尼、帕博利珠单抗。 DAMA
6LU	腺癌，IV 期 LYM、 PUL、PLE、BRA、 OSS、PER	1	2TT	AS、TT	MR	<i>NF1</i> 剪接 位点 SNV	<6	>4	BC 处的 TT：奥希替 尼。DAMA
7LU	腺癌，IV 期 LYM PUL、BRA、 HEP、OSS、脾、心包	1	SU、 RT、CH	AS、TT、 RT	PR	<i>TP53</i> Y126D 和 R273H	<3	>4	BC 处的 TT：德曲妥珠 单抗 BC 处的 RT

[0359] 表22-使用抗瘤酮AS2-1和靶向药物治疗肺癌多处转移IV期与单用AS2-1和先前靶向疗法的比较

癌症类型	治疗类型（患者人数）					
	AS2-1+TT	反应	AS2-1+A10	反应	先前的TT	反应
[0360] 鳞状细胞	1	PR	LA-05	4NE		
腺癌	6	1CR	LA-06	1SD	NA	
		3PR		6NE		
		2MR				

[0361] 表23-根据肺癌多处转移IV期临床结果(组织基因组分析),可能受抗瘤酮AS2-1影响的基因

[0362]	1LU	EWSR1-F LI1融合
	2LU	TERT启动子SNV
	3LU	FBXW7 Y545C
	4LU	SMAD4 A406T
	5LU	EGFR P753L(可能)
	6LU	NF1剪接位点SNV
	7LU	TP53 Y126D和R273H

[0363] 两名患者的估计存活期少于3个月,一名患者少于4个月,其余患者少于6个月。治疗后,3名患者的存活期超过了12至22个月,其余患者的存活期超过了4至8个月。14个月的总存活率为75%。

[0364] 额外的一组四名根据尝试权法接受治疗的患者本报告未进行评估。其中两名患者的反应被归类为SD,另外两名患者死于癌症,被计算为PD。在12名患者的扩大组中,有以下反应:CR(1名)8.3%;PR(4名)33.3%;MR(2名)16.6%;SD(3名)25.0%;PD(2名)16.6%;OR 7 58.2%。

[0365] 卵巢癌。一组四名确诊为卵巢浆液性上皮癌终末期的患者符合本报告的条件。患者年龄从54岁到80岁不等,病史从少于1年到4年。患者的转移性疾病已广泛扩散到淋巴结、肝脏、肺、胸膜、腹膜和脾。他们的估计存活期从少于3个月到6个月。先前的治疗包括两例患者接受过手术、放射疗法和靶向疗法,一例患者接受过手术和化学疗法,另一例患者未接受任何治疗(表24)。

[0366] 表24-卵巢癌患者人口统计数据

[0367]	特征	N= 4
--------	----	------

[0368]

年龄（岁） 54-80	4
疾病持续时间（年）	0.2 - 4
估计存活期（月）	<3 - <6
转移部位	
LYM、PER	1
LYM、PUL、HEP、PER、脾	1
LYM、HEP	1
HEP、PER、PLE	1
先前的治疗	
1OA	SU、3CH、TT
2OA	无
3OA	SU、2CH、2TT
4OA	SU、CH

[0369] 患者按上述方法治疗。治疗的细节和反应提供于表25和表26。所有患者均有客观反应：3人PR和1人MR。表26将这些反应与用AS和A10的临床试验和先前的靶向治疗结果进行了比较。在临床试验中无OR，而在先前的靶向疗法后仅有1人PR。在后续的血浆基因组检测中，之前出现的一些突变基因已经消失或浓度有所下降（表27）。

[0370]

表 25-使用抗瘤酮 AS2-1 联合其他药物治疗的可评估患者：卵巢癌多处转移，IV 期

患者	诊断	癌症持续时间 (年)	先前的 治疗	在 BC 处的治 疗 (研 究)	反应		估计存活 期 (月)	开始治疗后 的存活期 (月)	说明
					RT 和 PE	受 AS 影响的基因			
1OA	浆液性乳头 状上皮癌， IV 期 LYM、PER	2	SU、 3CH、 TT	AS、 H、4TT	MR	<i>NTRK1</i>	<6	>28	BC 处的 TT：纳武利尤 单抗、帕唑帕尼、索拉 非尼、雷帕霉素。 BC 处的 H：阿那曲 唑。DAMA
2OA	浆液性上皮 癌，IV 期 LYM、 PUL、 HEP、 PER、脾	0.5	无	AS、 CH、 2TT	PR*	<i>TP53</i> R248W <i>NF1</i> K583R MYC 扩增 <i>PIK3CA</i> 扩 增 <i>R4FI</i> 扩增 <i>AR</i> M887V <i>ALK</i> N1544K <i>PIK3CA</i> Q597H <i>ARID1A</i> R1889W	<3	>18	BC 处的 CH：紫杉醇、 卡铂。BC 处的 TT：贝 伐单抗、帕博西尼。 DAMA
3OA	浆液性上皮 癌，IV 期 LYM、HEP	4	SU、 2CH、 2TT	AS、TT	IM	<i>TP53</i> R176H <i>CCND1</i> R291W <i>BRAF</i> 扩增 <i>PIK3CA</i> 扩增 ND 减少 50%以上的 <i>TP53</i> R209fs <i>ARID1A</i> G246V 分子 PR	<6	>8	BC 处的 TT：奥拉帕尼 帕博利珠单抗。 p DAMA
4OA	上皮癌，IV 期 HEP、 PER、PLE	0.2	SU、 CH	AS、 CH、TT	PR	<i>TP53</i> N235-Y236del 减少 50%以上	<6	>9	BC 处的 CH：紫杉醇、 卡铂。BC 处的 TT：贝 伐单抗。

[0371] 表26-使用抗瘤酮AS2-1和靶向药物治疗卵巢癌伴多处转移IV期与单用AS2-1和先前靶向疗法的比较

[0372]

癌症类型	治疗类型（患者人数）					
	AS2-1+TT	反应 S2-1+A10	A 方案 OO-02	反应	先前的 TT	反应
浆液性上皮 癌、IV 期	3	PR	3	PD	1	PD
	1	MR	4	NE	1	PR

[0373] 表27-根据卵巢癌伴多处转移IV期的临床结果(组织基因组分析),可能受抗瘤酮AS2-1影响的基因

[0374]

患者	突变
1OA	<i>NTRK1</i>
2OA	<i>TP53</i> (R248W)、 <i>NF1</i> (K583R)、MYC 扩增、 <i>PIK3CA</i> 扩增、 <i>RAF1</i> 扩增、 <i>AR</i> (M887V)、 <i>ALK</i> (N1544K)、 <i>PIK3CA</i> (Q597H)、 <i>ARID1A</i> (R1889W)
3OA	<i>TP53</i> (R176H)、 <i>CCND1</i> (R291W)、 <i>BRAF</i> 扩增、 <i>PIK3CA</i> 扩增、ND、减少 50%以上的 <i>TP53</i> (R209fs)、 <i>ARID1A</i> (G246V)
4OA	<i>SMAD4</i> (P511L)、ND、 <i>TP53</i> (N235-Y236del) 减少 50%以上

[0375] 患者的症状明显改善,并且与治疗前少于3至6个月的生命相比,生命延长了8至28个月以上。

[0376] 胰腺癌。共有三名患者接受了治疗。患者均为男性,年龄在46至77岁之间。所有患者均被诊断为胰腺腺癌IV期,预期寿命从少于3个月到少于6个月。他们的病史少于一年至两年。转移部位包括淋巴结、肝脏和胃。一名患者先前接受过手术、放射疗法和化学疗法,另一名患者接受过手术和化学疗法。第三名患者没有接受过任何的先前治疗(表28)。

[0377] 表28-胰腺癌患者人口统计数据

[0378]

特征	N= 3
年龄(岁) 46-77	3
估计存活期(月)	
<3 - <6	3
疾病持续时间(年)	
<1 - 2	3
转移部位	
LYM	
PUL、胃	1

[0379]

特征	N= 3
HEP	1
先前的治疗	
SU、RT、CH	1
SU、CH	1
无	1

[0380] 患者按上述方法治疗。治疗的细节和结果提供于表29和表30。两名患者达到PR，一名患者达到MR。表30总结了该反应，并将其与AS和A10的2期试验以及先前的靶向疗法中的反应进行了比较。如表30所示，本报告中的三名患者均客观地出现了反应，但在临床试验中没有出现OR。如表31所示，患者明显好转，血液中突变基因的浓度也有所下降。

[0381]

表 29-使用抗瘤酮 AS2-1 联合其他药物治疗的可评估患者：胰腺癌伴多处转移，IV 期

患者	诊断	癌症持续时间 (年)	先前的治疗	在 BC 处的治疗 (研究)	反应		估计存活期 (月)	开始治疗后 的存活期 (月)	说明
					RT 和 PE	受 AS 影响的基 因			
1PT	低分化腺癌、IVA 期 LYM	2	SU、 RT、CH	AS、 2CH、 2TT	PR	可能是 <i>KRAS</i> G12D <i>NF1</i> H415Y <i>ARID1A</i> O1334- R1335InsQ <i>SMAD4</i> R135	<6	>7	BC 处的 CH:卡培他 滨、吉西他滨、nab- 紫杉醇。BC 处的 TT: 贝伐单抗、索拉非 尼、雷帕霉素、伏立 诺他。DAMA
2PT	中分化腺癌、IVB 期 PUL、胃	1	SU、CH	AS、 CH、 3TT	PR	可能是 <i>TP53</i> C1355	<3	19	BC 处的 CH:卡培他 滨。BC 处的 TT:索拉 非尼、雷帕霉素、伏 立诺他、奥拉帕尼、 奥希替尼、厄洛替 尼。
3PT	中分化腺癌、IVB 期 HEP	0.2	无	AS、 CH、TT	MR	可能是 <i>SMAD4</i> R497H <i>KIT</i> H630D	<6	>10	BC 处的 CH:卡培他 滨。 BC 处的 TT: 索拉非 尼、雷帕霉素、伏立 诺他、贝伐单抗。 DAMA

[0382] 表30-使用抗瘤酮AS2-1和靶向药物治疗胰腺癌伴多处转移IV期与单独用AS2-1和
先前靶向疗法的比较

癌症类型	治疗类型（患者人数）					
	AS2-1+TT	反应	AS2-1+A10 方案 BR-12	反应	先前的 TT	反应
[0383] 胰腺腺癌	2	PR	SD	1	无	
	1	MR	PD	4		
			NE	10		

[0384] 表31-根据胰腺癌的临床结果,可能受抗瘤酮AS2-1影响的基因

患者	突变
[0385] 1PT	可能是 <i>KRAS</i> (G12D)、 <i>NF1</i> (H415Y)、 <i>ARID1A</i> (Q1334-R1335InsQ)、 <i>SMAD4</i> (R135)
2PT	可能是 <i>TP53</i> (C1355)
3PT	可能是 <i>SMAD4</i> (R497H)、 <i>KIT</i> (H630D)

[0386] 总存活期得到显著改善,从治疗前估计的少于3个月至6个月到超过7个月至19个月,并且接受治疗的患者也有临床改善。另有三名根据尝试权法接受治疗的患者在本报告中未进行评估。其中一人有MR,一人有PD,一人死于癌症,被归类为PD。在扩大组中,有以下反应:PR(2人),33.3%;MR(2人),33.3%;PD(2人),33.3%;OR(4人),66.6%。

[0387] 前列腺癌。共有4名患者接受了治疗。患者年龄在59至69岁之间。所有患者均被诊断为前列腺侵袭性腺癌IV期。两名患者的格里森评分为9分,其余患者的格里森评分为10分和8分。患者具有从少于1年到5年的病史。他们的转移性疾病广泛扩散到淋巴结、骨骼和肺。其中一名患者的估计存活期少于3个月,其余患者的估计存活期少于6个月。先前的治疗包括手术、放射疗法、化学疗法、激素和靶向疗法。详情见表32。

[0388] 表32-前列腺癌患者人口统计数据

特征	N= 4
年龄（岁） 59-72	4
估计存活期（月）	
少于 3	1
少于 6	3
疾病持续时间（年）	
<1 - 5	4
转移部位	

[0390]

LYM、OSS	1
LYM、OSS、PUL	2
OSS	1
先前的治疗	
SU、RT、H	1
3CH、2H、TT	1
2SU、H	1
SU、2H	1

[0391] 患者按上述方法治疗。治疗的细节和反应提供于表33和表34。其中有2人CR、1人MR和1人PD。表34总结了这些反应,并与显示没有OR的使用AS和A10的2期临床试验以及靶向疗法进行了比较。表35显示,患者的病情有所改善,在后续血液检测中,突变基因的浓度明显降低或消失。

[0392]

表 33-使用抗瘤酮 AS2-1 联合其他药物治疗的可评估患者：前列腺癌伴多处转移、IV 期

患者	诊断	癌症持续时间 (年)	先前的 治疗	在 BC 处 的治疗 (研究)	反应		估计存活期 (月)	开始治疗后 的存活期 (月)	说明
					RT 和 PE	受 AS 影响的基 因			
1PS	1PS0.2 腺癌 格里森评分 9 IV 期 LYM、OSS		2SU、H	AS、H、 TT	CR	PTEN G1435 SMAD R189H ND	<6	>8	BC 处的 TT：纳武利 尤单抗、伊匹单抗。 BC 处的 H： Casodex、利普安。
2PS	腺癌、 格里森评分 8 IV 期 LYM、PUL、 OSS	5	SU、 2H、TT	AS、2H、 TT	CR	MYC 扩增 PIK3CA 突变 CCNE1 突变	<6	>7	BC 处的 H：康士德 (Casodex)、诺雷德 (Zoladex)、地加瑞 克 (degarelix)。 BC 处的 TT：雷帕霉 素。DAMA
3PS	低分化腺癌 格里森评分 10、 IV 期 LYM、PUL、 OSS	2	3CH 2H TT	AS、CH、 H、TT	PR	降低的 TP53 H178 - S183del APCS197F EGFR 的 ND EGFR 扩增	<3	>5	BC 处的 CH：卡铂、 紫杉醇。 H：亮丙瑞林、阿比 特龙 (abiraterone)。 BC 处的 TT：地诺单 抗、奥拉帕尼。 DAMA
4PS	腺癌 格里森评分 9 IV 期 OSS	2	SU、 RT、H	ASH、TT	PD	NFI T1295S ND	<6	>4	BC 处的 H：阿比特龙 BC 处的 TT：帕博利 珠单抗、卢卡帕尼 DAMA

[0393] 表34-使用抗瘤酮AS2-1和靶向药物治疗前列腺癌与单独用AS2-1和先前靶向疗法的比较

癌症类型	治疗类型 (患者人数)					
	AS2-1+TT	反应	AS2-1+A10 方案 PR-07	反应	先前的 TT	反应
[0394] 腺癌 格里森评分 8-10	2	CR	1	PD	1	PD
	1	MR				
	1	PD				

[0395] 表35-根据前列腺癌的临床结果,受抗癌酮AS2-1影响的基因

患者	突变
1PS	<i>PENT</i> (G143S)、 <i>SMAD</i> (R189H)、ND
[0396] 2PS	<i>MYC</i> 扩增、 <i>PIK3CA</i> 突变、 <i>CCNE1</i> 突变
3PS	<i>TP53</i> (H178_S183del)的下降、 <i>APCS197F</i> 、 <i>EGRF V742V</i> 的 ND、ND, <i>EGRF</i> 扩增
4PS	<i>NF1</i> (T1295S)、ND

[0397] 治疗前的估计存活期从少于3个月到少于6个月,治疗后的存活期增加到4个月以上到8个月以上。另外一组3名根据尝试权法接受治疗的患者在本报告中未进行评估。其中有PR、SD和PD的单个病例。在扩大的组别中,有以下反应:PR 2人,25%;PR 1人,12.5%;MR 1人,12.5%;PD 2人,25%;OR 6人,75%。

[0398] 第二部分-罕见癌症(肿瘤病症)

[0399] 腺样囊性上皮癌。有一名患者被诊断为IV期疾病,伴有肝脏和腹膜转移。患者是一名37岁的男性,有5年病史,接受过手术、放射疗法(两次)和化学疗法。他的估计存活期少于6个月。

[0400] 患者按上述方法治疗。简言之,患者在研究地点接受了AS和TT治疗,其中TT为纳武利尤单抗、伊匹单抗DAMA。患者的放射学反应为SD。由于其癌症的罕见性,其结果无法与AS和A10以及靶向疗法进行比较。怀疑治疗影响了ATM突变,可能是外显子8SNV。

[0401] 治疗前的估计存活期少于6个月。7个月,患者停止了治疗,情况良好。没有其他患者因这一诊断而接受治疗。

[0402] 间变性星形细胞瘤。一组三名患有终末期间变性星形细胞瘤的患者符合纳入本报告的条件的。这组患者中有两名女性和一名男性。其中一名患者年仅10岁,另外两名患者的年龄在34至49岁之间。最年轻的患者肿瘤侵袭性很强,病史不到1年,其余两名患者的肿瘤病程为4至13年。估计存活期从少于2个月到少于6个月。所有患者之前都接受过手术,两名患者接受过放射疗法。第三名患者还接受了化学疗法和靶向疗法。

[0403] 患者按上述方法治疗。简言之,患者在研究地点接受AS和TT治疗,其中TT为贝伐单抗、帕唑帕尼、达沙替尼、依维莫司和/或伏立诺他DAMA。有1例CR、1例PR和1例PD。在使用AS和A10的2期研究中,在较大的患者群体中,OR的百分比较小:27名患者中有5例OR,之前接受过靶向疗法的患者中没有OR。表36列出了可能受AS影响的突变基因。

[0404] 表36-根据间变性星形细胞瘤的临床结果,受抗癌酮AS2-1影响的基因

[0405]	患者	突变
--------	----	----

1AA	IDH1 (R132H)、ATRX (S850fs*2)、TP53 (R273C)
2AA	IDH1 (R132H)、ARID2 (N127fs18)、ATRX (N179fs*26)、TP53 (R273H)
3AA	无

[0406] 治疗前的估计存活期从少于2个月到少于6个月,治疗后的估计存活期从3个月到12个月以上,且临床症状有所改善。另外一组3名根据尝试权法接受治疗的患者在本报告中未进行评估。其中2人为SD,1人为PD。在扩大组中,有以下反应:CR 1人,16.6%;PR 1人,16.6%;SD 2人,33.3%;PD 2人,33.3%;OR 2人,33.2%。

[0407] 间变性少突胶质细胞瘤。有两名患者被诊断为终末期的间变性少突胶质细胞瘤,根据尝试权法接受了治疗。其中一名患者为40岁男性,有3年病史。他的肿瘤在手术切除后复发,预期寿命少于6个月。第二名患者经过34周的2次手术、5次化学疗法、放射疗法、临床试验和靶向疗法后,肿瘤复发并出现软脑膜癌病。他的预期寿命少于2个月。

[0408] 患者按上述方法治疗。简言之,患者在研究地点接受了AS和TT治疗,其中TT为贝伐单抗、帕唑帕尼、达沙替尼、和依维莫司。一名患者达到了MR,另一名患者达到了PD。与AS和A10的二期研究的比较表明没有客观反应。表37显示了可能受AS影响的突变基因。治疗前的估计存活期少于2个月和6个月,但治疗后的存活期超过8个月和6个月。

[0409] 表37-根据间变性少突胶质细胞瘤的临床结果,受抗瘤酮AS2-1影响的基因

患者	突变
[0410] 1AO	<i>PIK3CA</i> (E453K)、 <i>IDH1</i> (R132H)、 <i>PIK3RI</i> (S399Y408del 剪接位点 917-1G>A)、 <i>TERT</i> 启动子 (146C>T)、 <i>TP53</i> (剪接位点 37G-1G>A)
2AO	

[0411] 弥漫性星形细胞瘤。一名被诊断为终末期弥漫性星形细胞瘤2级的患者符合本次报告的条件。患者男性,54岁,执业医师,病史1年,估计存活期少于6个月。他先前的治疗包括化学疗法和放射疗法。

[0412] 患者按上述方法治疗。简言之,患者在研究地点接受了AS和TT治疗,其中TT为贝伐单抗、帕唑帕尼、达沙替尼和依维莫司。通过MR波谱检查,患者达到了CR。受AS影响的突变基因包括NF1 V2378fs*8;PTEN N323fs*23;和TERT启动子124C>T。

[0413] 治疗前估计存活期少于6个月,但治疗后存活期超过6个月,甚至可能超过24个月。额外一组3名根据尝试权法接受治疗的患者不符合纳入本报告的条件。其中一名患者为PR,另外两名患者为SD。在扩大的组别中,有以下反应:CR 1人,25%;PR 1人,25%;SD 2人,50%。

[0414] 胆管癌。有一名确诊为终末期胆管癌(IV期)的患者符合纳入本报告的条件。患者为51岁女性,3年病史,化学疗法失败,估计存活期少于1个月。她患有广泛转移性疾病,累及淋巴结、肝脏、脑、胸膜及软脑膜癌病。

[0415] 患者按上述方法治疗。简言之,患者在研究地点接受了AS和TT治疗,其中TT为索拉非尼、依维莫司、伏立诺他、贝伐单抗和卡培他滨(一种化学疗法)。MRI后续结果显示,该患者的脑部转移和软脑膜癌病缩小了31%,达到MR。AS和A10在该适应症中没有进行2期研究,对靶向疗法的反应也不可用。患者存活期超过预期的1个月,4个月后死于肺炎。AS影响的突变基因包括:NF 1F710C和KRAS G12V。

[0416] 另外还有两名根据尝试权法接受治疗的患者不符合纳入本次报告的条件。其中1人为PD,另一人死于癌症,被归类为PD。在扩大组中,有以下反应:MR 1人,PD 2人。

[0417] 慢性非典型骨髓性白血病。有一名确诊为这种类型白血病的患者符合纳入本报告的条件。患者是一名72岁的男性,3年病史,之前未接受过任何治疗,预期寿命少于6个月。

[0418] 患者按上述方法治疗。简言之,患者在研究地点接受了AS和TT治疗,其中TT为鲁索替尼(Ruxolitinib)和伏立诺他。患者达到了PR。没有关于AS和A10以及靶向疗法反应的数据可供比较。治疗前的估计存活期少于6个月,但治疗后的存活期达到了26个月。患者死于机会性感染。受AS影响的突变基因包括BRCA2 12040V、HIST1H1D K185-A186>T、MAP3K6 P646L、NOTCH2 S2379F、SPEN A2510V、STAT5B R110H、TET2 C1875G、MPL Y591D、RUNX1 R107C、ASXL1 R1273f*s、和SRSF2 P95H。

[0419] DIPG。只有一名患者符合纳入本次报告的条件。他是一名8岁的男性,病史不到1年。他曾接受过放射疗法,预计存活期少于6个月。

[0420] 患者按上述方法治疗。简而言之,患者在研究地点接受了AS和TT治疗,其中TT为贝伐单抗、帕唑帕尼、达沙替尼和依维莫司。治疗两个月后的后续MRI显示肿瘤大小缩小了40%以上,被归类为MR。患者继续接受治疗,并接近PR。与AS和A10的2期试验结果相比,49例患者中有6例OR。没有关于靶向疗法效果的数据。受AS影响的突变基因包括PTEN C136Y和H3F3AK28N。

[0421] 从治疗开始到现在,与治疗前不到6个月的预期寿命相比,患者的存活期已超过7个月,患者的病情持续好转。

[0422] 食管癌。一名被诊断为终末期食管腺癌(IV期)的患者符合本次报告的条件。患者是一名61岁的男性,病史为4年,肝脏、胸膜和腹膜也受累。他之前的化学疗法和靶向疗法均告失败,预期寿命少于2个月。

[0423] 患者按上述方法治疗。简言之,患者在研究地点接受了AS和TT治疗,其中TT为纳武利尤单抗、奥拉帕尼、雷莫芦单抗,化学疗法包括卡铂和nab-紫杉醇DAMA。患者的肝脏转移症状明显改善,疼痛减轻。基线时有多个肝脏转移,治疗后只有一个,减少了30%。该反应被归类为MR。与2期研究结果相比,8名患者中只有1名出现反应。估计存活期少于2个月,但该患者存活了6个月以上。受AS影响的突变基因包括TP53 C1104、TP53 P151H、KRAS G12D、BRAF E264、NF1 I1719T、和ERBB2 C584G。

[0424] 尤文肉瘤。有一例终末期尤文肉瘤(IV期)病例符合纳入本报告的条件。患者是一名23岁女性,病史约2年,病情已扩散到淋巴结、骨骼和甲状腺。她的手术、放射疗法和化学疗法均告失败,预期寿命少于6个月。

[0425] 患者接受了上述治疗。简言之,患者在研究地点接受了AS和TT治疗,其中TT为纳武利尤单抗和贝伐单抗DAMA。患者的右锁骨上最大的肿块达到了PR,但左骶骨和髌骨出现了新的高代谢活动。在2期临床研究或靶向疗法中,没有治疗尤文肉瘤的病例可作比较。与治疗前少于6个月的预期寿命相比,患者存活了6个月以上。她不顾医嘱停止了治疗。受AS影响的突变基因为EWSR1-FLI1融合。

[0426] 神经节胶质瘤。有一名被诊断为终末期神经节胶质瘤并伴有软脑膜癌病的患者符合本次报告的条件。患者是一名11岁的男性,病史少于1年。他接受了手术治疗,但病情复发,预期寿命少于4个月。

[0427] 患者接受了上述治疗。简言之,患者在研究地点接受了AS和TT治疗,其中TT为贝伐单抗、帕唑帕尼、达沙替尼、依维莫司、伏立诺他DAMA。经过4个月的治疗,增强病灶减少了50%以上,其中包括软脑膜癌病的减少和中胸区域病灶的消退。与AS和A10的2期临床研究结果相比,有三例PR,但他们没有出现软脑膜癌病。有关靶向治疗结果的数据尚无。患者存活期超过12个月,而治疗前的估计存活期少于4个月。他违背医嘱停止了治疗。受AS影响的突变包括NF1 c.6655>T和p.D2219Y。

[0428] 胃肠道间质瘤,IV期(GIST)。一名被诊断为终末期GIST的患者符合本次报告的条件。他72岁,有5年病史。他具有骨骼和骨盆的转移受累。他的手术和靶向疗法均告失败,预期寿命少于6个月。

[0429] 患者接受了上述治疗。简言之,患者在研究地点接受了AS和TT治疗,其中TT为舒尼替尼。治疗6周后,患者盆腔肿块缩小了39.7%,被归为MR。在AS和A10的2期研究中,没有关于治疗GIST的数据。患者对伊马替尼和舒尼替尼的靶向疗法没有反应,但对AS和舒尼替尼的联合治疗反应很好。受AS影响的突变包括NOTCH1 A465V和NF1 A2617A。患者出现坏死肿瘤穿孔,5个月后死亡。

[0430] 软脑膜癌病。3名诊断为软脑膜癌病(LMN)的患者被纳入本报告中。一名患者转移到脑,一名患者转移到脊髓,第三名患者具有淋巴结、肝脏、胸膜和脑的受累。其中一名患者的手术、两次放射疗法、化学疗法和激素疗法均告失败。第二名患者接受了化学疗法,第三名患者接受了手术。据估计,他们的预期寿命少于1个月。

[0431] 患者接受了上述治疗。简言之,患者在研究地点接受AS和TT治疗,其中TT为以下疗法之一:1)卡培他滨(CH)和贝伐单抗DAMA;2)索拉非尼、依维莫司、伏立诺他、贝伐单抗、和卡培他滨(CH);或3)贝伐单抗、帕唑帕尼、达沙替尼、依维莫司、伏立诺他DAMA。所有患者对治疗均有反应。其中,CR、PR和MR各一名。来自用ANP的2期临床试验的关于LMN的数据显示,在原发性恶性脑肿瘤的患者中,3人PR,但没有CR。目前还没有关于靶向疗法反应的数据。分子反应见表38。患者的存活期远超过预期的1个月;从超过4个月到15个月。

[0432] 表38-根据软脑膜癌病的临床结果,受抗癌酮AS2-1影响的基因

[0433]	患者	突变
	1BE	PTEN、TP53、NF1、MAP3K1
	1CC	NF1 (F710C)、KRAS (G12V)
	1GG	NF1 (c.6655>T、p.D2219Y)

[0434] 髓母细胞瘤。两名终末期髓母细胞瘤患者符合纳入本次报告的条件。该组中一名男性,一名女性,年龄均为11岁。两名患者的脑部和脊髓均有广泛扩散,其中一名患者还患有软脑膜癌病。其中一名患者接受了手术、放射疗法和化学疗法,另一名患者接受了3次手术切除、2种放射疗法和2种化学疗法以及骨髓移植。他们都出现了复发,估计存活期少于2个月。

[0435] 骨髓增生异常综合征(MDS)。两名确诊为MDS的患者符合纳入本报告的条件。在其中一名患者中,可以确定四种不同的诊断:1)慢性非典型骨髓性白血病;2)骨髓纤维化;3)难治性贫血;4)血小板减少。三种诊断的治疗结果:1)至3)的治疗结果将分别进行评估。第二名患者除MDS外,还被诊断为非霍奇金小细胞B细胞淋巴瘤(SLL)。这两名患者均为男性,年龄在63至72岁之间,病史为3至5年。其中一人在靶向疗法后复发,另一人未接受任何治

疗。他们的估计存活期少于6个月。

[0436] 患者接受了上述治疗。简言之,患者在研究地点接受AS和TT治疗,其中TT为伏立诺他和鲁索替尼或伏立诺他和利妥昔单抗。一名患者达到PR,另一名患者达到SD。除了一名患者在接受靶向疗法后复发外,没有数据可与临床研究和靶向疗法的结果进行比较。表39列出了受影响的突变基因。

[0437] 表39-使用抗癌酮AS2-1联合其他药物治疗的可评估MDS患者

患者	放射学和 PE	受 AS 影响的分子基因	说明:
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	BC 处的 TT: 伏立诺他、鲁索替尼
2MD	SD	<i>CD79B</i> Y196C-亚克隆 <i>MYD88</i> L265P -亚克隆 <i>ARID1A</i> Q1334-R1335insQ <i>CXCR4</i> E338-亚克隆 <i>KLHL6</i> L65P-亚克隆 <i>RUNX1</i> R204O	BC 处的 TT: 伏立诺他、鲁索替尼

[0439] 两名患者都比预期的少于6个月的存活期存活了更长的时间。其中一名患者在26个月后死于脑出血,另一名患者继续接受治疗并存活了超过36个月。在这两个病例中,症状都得到了明显改善。

[0440] 骨髓纤维化。只有一名患者确诊为骨髓纤维化,他的情况也在MDS部分有所描述。他72岁,病史3年。他之前没有接受过治疗,预期寿命少于6个月。

[0441] 患者接受了上述治疗。简言之,患者在研究地点接受了AS和TT治疗,其中TT是伏立诺他和鲁索替尼。患者达到了PR。没有数据可与临床研究和靶向疗法的结果进行比较。受AS影响的突变基因包括:*BRCA2* 12040V、*HIST1H1D* K185-A186>T、*MAP3K6* P646L、*NOTCH252379F*、*SPEN* A2510V、*STAT5B* R110H、*TET2* C1875G、*MPL* Y591D、*RUNX1* R107C、*ASXL1*R1273f*s、*SRSF2* P95H。与治疗前估计的少于6个月相比,患者存活了超过26个月。他死于脑出血。

[0442] 神经内分泌上皮癌。有一名被诊断为终末期神经内分泌癌(IV期)的患者符合本次报告的条件。她的情况在肺癌部分进行了描述。该患者为23岁女性,病史约2年,病情已扩散至淋巴结、骨骼和甲状腺。她的手术、放射疗法和化学疗法均告失败,预期寿命少于6个月。

[0443] 患者接受了上述治疗。简言之,患者在研究地点接受了AS和TT治疗,其中TT是纳武利尤单抗和贝伐单抗。她的右锁骨最大肿块达到了PR,但左骶骨和髂骨出现了新的高代谢活动。在2期临床研究或靶向疗法中,没有神经内分泌上皮癌的病例可供比较。受AS影响的突变基因是*EWSR1-FLI1*融合。与治疗前少于6个月的预期寿命相比,患者存活了超过6个月。她违背医嘱停止了治疗。

[0444] 毛细细胞性星形细胞瘤。有一名患有终末期毛细细胞性星形细胞瘤的患者符合本次报告的条件。他是一名3岁的男性,病史少于1年。他的肿瘤在两次手术后复发,预期寿命少于6个月。

[0445] 患者接受了上述治疗。简言之,患者在研究地点接受了AS和TT治疗,其中TT是贝伐单抗、帕唑帕尼、达沙替尼和依维莫司。患者患有侵袭性异常的毛细胞性星形细胞瘤。他达到了CR。AS和A10的2期研究中无OR,也没有关于靶向疗法的数据。受AS影响的突变基因包括:PIK3CA Q546R和PIK3CA K567E。与治疗前少于6个月的估计存活期相比,患者存活了12个月以上,症状明显改善。患者父母决定停止治疗。

[0446] 多形性上皮癌。有一名患者符合本次报告的条件。她50岁,病史27年。她的肉瘤广泛转移至淋巴结、肺和骨骼。她两次手术、放射疗法和化学疗法均告失败,估计存活期少于3个月。

[0447] 患者接受了上述治疗。简言之,患者在研究地点接受了AS和TT治疗,其中TT为帕博利珠单抗、贝伐单抗、帕唑帕尼和达沙替尼,CH为吉西他滨、多西他赛。患者达到了PR。没有关于AS和A10的临床研究数据,也没有与靶向疗法进行比较的数据。受AS影响的突变基因包括:TP53 R249T和TP53 c.97-28_99del。与治疗前的估计少于3个月相比,患者存活了12个月。

[0448] PNET。有一名被诊断为终末期原始神经外胚层肿瘤(IV期)的患者符合本次报告的条件。肺癌部分也对她进行了描述。患者是一名23岁的女性,病史约2年,病情已扩散到淋巴结、骨骼和甲状腺。她的手术、放射疗法和化学疗法均告失败,预期寿命少于6个月。

[0449] 患者接受了上述治疗。简言之,患者在研究地点接受了AS和TT治疗,其中TT是纳武利尤单抗和贝伐单抗。她的右锁骨最大肿块达到PR,但左骶骨和髌骨出现了新的高代谢活动。在2期临床研究或靶向疗法中,没有神经内分泌癌上皮病例可供比较。受AS影响的突变基因是EWSR1-FLI1融合。

[0450] 与治疗前的少于6个月的预期寿命相比,患者存活了超过6个月。她违背医嘱停止了治疗。

[0451] 难治性贫血。只有一名患者确诊为难治性贫血,该患者也在MDS部分进行了描述。他72岁,病史3年。他之前没有接受过治疗,预期寿命少于6个月。

[0452] 患者接受了上述治疗。简言之,患者在研究地点接受了AS和TT治疗,其中TT为鲁索替尼和伏立诺他。患者达到了PR。没有数据可与临床研究和靶向疗法的结果进行比较。受AS影响的突变基因包括:BRACA2 12040V、HIST1H1D K185-A186>T、MAP3K6 P646L、NOTCH252379F、SPEN A2510V、STAT5B R110H、TET2 C1875G、MPL Y591D、RUNX 1R107C、ASXL1 R1273f*7、SRSF2 P95H。与治疗前估计的少于6个月相比,患者存活了超过26个月。他死于脑出血。

[0453] 唾液腺癌。有一名患者被诊断为终末期颌下腺粘液表皮样癌(IV期)。他的病例在头颈癌部分也有描述。他54岁,约2年病史。他的转移性疾病广泛扩散至淋巴结、肺和肝脏。他接受了两次手术、两种不同类型的化学疗法和两种不同的靶向疗法以及放射疗法。估计他的预期寿命少于2个月。

[0454] 患者接受了上述治疗。简言之,患者在研究地点接受了AS和TT治疗,其中TT为帕博利珠单抗、曲妥珠单抗、紫杉醇和卡铂DAMA。患者达到了PR。没有数据可与临床研究和靶向疗法的结果进行比较。受AS影响的突变基因包括:ARID1A和GNAQ。与治疗前估计的少于2个月相比,患者存活了12个月以上。他的症状也得到了明显改善。他违背医嘱停止了治疗。

[0455] 皮肤癌。有一例终末期皮肤鳞状细胞上皮癌患者符合本次报告的条件。该患者70

岁,病史1年。据认为,他的癌症是由于肾移植治疗多囊性疾病所需的免疫抑制引起的。他的癌症在手术切除后迅速复发,由于他的整体状况,没有任何治疗方案可供选择。据估计,他的存活期少于3个月。

[0456] 患者接受了上述治疗。简言之,患者在研究地点接受了AS和TT治疗,其中TT为A10、伊匹单抗、西妥昔单抗、卢卡帕尼和RT。患者非常大且侵袭性强的肿瘤达到了PR。没有数据可与AS和A10的临床研究结果或靶向疗法结果进行比较。受AS影响的突变基因包括:GNAS R201H*增加的表达、PDGFRA E86A的ND、APC E918E、TP53 H179Y、ARID1A S1167F、MET T7591、NOTCH1 V220M。患者存活了12个月,而治疗开始前的估计存活期少于3个月。他死于肺炎。

[0457] 胃癌。有一名被诊断为终末期胃腺癌(IV期)的患者符合本次报告的条件。他69岁,一年病史。他接受过化学疗法,但出现了进行性腹膜转移。他的存活期估计少于6个月。

[0458] 患者接受了上述治疗。简言之,患者在研究地点接受了AS和TT治疗,其中TT为伏立诺他,CH为奥沙利铂、5-氟尿嘧啶DAMA。患者达到了CR。没有数据可与AS和A10的临床研究结果或靶向疗法结果进行比较。AS影响的突变包括:ND-EGFR V7421。患者在3个月后违背医嘱中断了治疗。他的病情得到缓解,症状消失。

[0459] 滑膜肉瘤。有一名患者被诊断为这种肉瘤,符合本次报告的条件。她的病例在多形性肉瘤部分中有所描述。她50岁,27年病史。她的肉瘤广泛转移至淋巴结、肺和骨骼。她的两次手术、放射疗法和化学疗法均告失败,估计存活期少于3个月。

[0460] 患者接受了上述治疗。简言之,患者在研究地点接受了AS和TT治疗,其中TT为帕博利珠单抗、贝伐单抗、帕唑帕尼、达沙替尼、吉西他滨、和多西他赛。患者达到了PR。没有关于AS和A10的临床研究数据,也没有与靶向疗法进行比较的数据。受AS影响的突变基因包括:TP53 R249T和TP53 c.97-28_99del。与治疗前估计的少于3个月相比,患者存活了12个月。

[0461] T细胞淋巴瘤。有一名被诊断为终末期T细胞淋巴瘤伴有腹膜和脑受累的患者符合本次报告的条件。患者男性,45岁,病史3年。他接受了两种类型的化学疗法、三种类型的靶向疗法和两次骨髓移植,但均以失败告终,他没有得到任何成功治疗的进一步选项。他的存活期估计少于2个月。

[0462] 患者接受了上述治疗。简言之,患者在研究地点接受了AS和RT治疗。在放射疗法的帮助下,患者达到了PR。目前还没有关于AS和A10临床研究结果比较或靶向疗法的数据。受AS影响的突变基因:包括CDKN1B K59fs*、RB1 Y173fs*、TP53 K320*。患者在4个月后违背医嘱停止了治疗。

[0463] 甲状腺癌。有一名被诊断为终末期甲状腺上皮癌(IV期)的患者符合本次报告的条件。他是一名71岁的男性,有11年的病史。他接受了手术和放射疗法,预期寿命少于6个月。他的癌症转移到了淋巴结和肺。

[0464] 患者接受了上述治疗。简言之,患者在研究地点接受了AS和TT治疗,其中TT是仑伐替尼、依维莫司和达沙替尼。患者达到了PR。没有数据可用于将结果与AS和A10临床研究的反应或靶向疗法的反应进行比较。可能受AS影响的突变基因是MET F462F。该患者存活超过21个月,目前正在接受维持治疗。

[0465] 尿路癌。有两名确诊为终末期高级别尿路上皮癌(IV期)的患者符合本次报告的条件。一名男性和一名女性,年龄在57至73岁之间,病史在1至8年之间。两人的淋巴结和肺部

都有转移。其中一名患者还出现了骨骼和脑转移。其中一名患者曾接受过两次手术、两次化学疗法和两次靶向疗法的广泛治疗, 另一名患者则未接受治疗。估计存活期从少于2个月到少于6个月。

[0466] 患者接受了上述治疗。简言之, 患者在研究地点接受了AS和TT治疗, 其中TT描述于表40中。一名患者的脑转移缩小了33%, 被列为MR。第二名患者达到了PR。没有数据可用于与AS和A10的临床研究或靶向疗法进行比较。表40列出了受AS影响的突变基因。

[0467] 表40-抗癌酮AS-1联合其他药物治疗的可评估患者; 侵袭性、高级别尿路上皮癌、IV期

	患者	放射学和 PE	受 AS 影响的分子基因	在 BC (研究地点) 的治疗
[0468]	1UR	MR	ND - <i>BRAF</i> 扩增、 <i>TERT</i> 降低、启动子 <i>SNV</i> 、 <i>TP53</i> T253A、 <i>ERRB2</i> 扩增	BC 处的 TT: AS、阿多曲妥珠单抗-美坦新偶联物, 曲妥珠单抗、图卡替尼 (<i>tucatinib</i>)、RT, BC 处的 CH: 卡培他滨 DAMA
	2UR	PR	<i>KRAS</i> (G12D) 降低	BC 处的 TT: AS、纳武利尤单抗、伊匹单抗、DAMA

[0469] 这两名患者都违背医嘱停止了治疗。其中一人存活超过14个月, 而治疗前少于2个月。第二名患者在4个月中中断了治疗。

[0470] 第III部分-所有可评估的患者

[0471] 放射学反应和存活。2015年7月15日至2020年7月15日期间, 博金斯基诊所在RTT下采用AS、A10和其他治疗方法的组合对155名可评估患者进行了治疗。最大的胶质母细胞瘤诊断组 and 一小部分未经病理诊断的脑干胶质瘤患者被分别描述。仅接受AS/A10治疗的患者单独进行了评估。此外, 还有一组三名患者被诊断为罕见脑肿瘤, 其最佳反应为SD, 也单独进行了描述。排除这些患者后, 本报告中的患者人数限制在75人。男女患者人数相当。其中有6名儿童患者、8名青少年患者和61名成年患者。有四个种族, 其中白种人占76%。一组10名患者被诊断患有以上的一种以上的恶性肿瘤。这样就增加了八个诊断组, 使癌症诊断的数量增加到34个。它们包括慢性非典型骨髓性白血病、尤文肉瘤、软脑膜癌病 (3名患者)、骨髓纤维化、神经内分泌上皮癌、PNET、难治性贫血和滑膜肉瘤。诊断为乳腺癌的患者最多, 其次是结直肠癌、肺癌、头颈癌、卵巢癌和前列腺癌。患者平均接受了219至295天的AS和A10治疗 (表41)。

[0472] 表41-所有可评估患者的治疗持续时间和反应

[0473]

持续时间				
BC 治疗（首次用药与最后一次用药之间的天数，包括停药天数）	<21	<=40	>40	全部
中位数	271	219	295	266
平均	275	256	336	330
范围	89-477	118-490	63-1183*	63-1183*
反应				
反应	<21	<=40	>40	总计
CR	1	2	20	23
PR	2	4	21	27
MR	2		15	17
SD		1	3	4
PD	1	1	2	4
总计				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%
总计				100.0%

[0474] 在大多数情况下,额外药物的选择是基于基因组分析数据或医学文献数据。客观反应率(包括CR、PR和MR)非常高,达到85.4%。9.3%的患者疾病稳定,5.3%的患者疾病进展。存活分析显示,6个月的存活率为94.4%,1年的存活率为80.3%,2年的存活率为51.8%,而如果不采用该治疗,估计6个月的存活率为零(图1)。

[0475] 图2展示了除乳腺癌、结肠直肠癌和肺癌(单独描述)以外的常见癌症(包括头颈癌、肾癌、卵巢癌、胰腺癌和前列腺癌)的治疗结果。6个月存活率为100%,1年存活率为100%,2年存活率为27.8%。

[0476] 对一组24名罕见癌症患者进行了单独评估。详情见图3。这组患者中有6名儿科病例,17名男性和7名女性。平均治疗时间为295天。被记录为CR的有16.7%,PR为37.5%,MR为29.2%,SD为8.3%,PD为8.3%。总客观反应率为83.4%。6个月总存活率为77.8%,1年总存活率为48.9%,2年总存活率为20.4%。

[0477] 分子反应。除放射学反应外,治疗的第二个目标是实现分子反应,即在血液检测(如Guardant 360、Foundation One或Tempus)中无可检测到的异常基因或这些基因的DNA浓度的明显降低。根据实验室结果,受AS影响的基因列表见表1。表42根据临床结果,以字母顺序列出了不同诊断组中受AS影响的152个特定基因组异常,包括突变和扩增。这是比表1在实验室测试中受ANP影响的基因更详细的清单。例如,根据临床观察,TP53基因有25个突变,而不是单一的异常。与通常影响单一基因突变的处方靶向药物不同,AS似乎具有广泛的活性,涵盖众多基因突变和扩增。

[0478] 表42-根据所有癌症的临床结果,受抗癌酮物影响的基因异常

[0479]

ALK 突变 N1544K-卵巢癌	MAP3K6 突变 P646L-慢性非典型骨髓性白血病
AKT1 突变 E17K-乳腺癌	MET 突变 T895M-乳腺癌
APC 突变 G29G-乳腺癌 K445K-乳腺癌 E918E-皮肤鳞状细胞上皮癌 E888fs-结直肠癌 R230C-结直肠癌	T759I-皮肤鳞状细胞上皮癌
AR 突变 M887V-卵巢癌	MPL 突变 Y591D-慢性非典型骨髓性白血病
ARAF 突变 Y495Y-乳腺癌	MYC 突变和扩增 扩增-乳腺癌和卵巢癌 S244S-乳腺癌
ARID1A 突变 51798L-乳腺癌、唾液腺癌、 头颈癌 S1167F-皮肤鳞状细胞上皮癌 G246V-卵巢癌 R1889W-卵巢癌 Q802fs-结直肠癌	NF1 突变 剪接位点 480-11_4801del11-乳腺癌 剪接位点 SNV-肺癌 c.6655>T-神经节胶质瘤 p.D2219Y-神经节胶质瘤 A2617A-GIST F710C-胆管癌 V2378fs*8-弥漫性星形细胞瘤 I1719T-食管癌 K583R-卵巢癌
ARID2 突变 N127fs18-间变性星形细胞瘤	NOTCH1 突变 A465V-GIST
ASXL1 突变 R1273fs-慢性非典型骨髓性白血病	V220M-皮肤鳞状细胞上皮癌
ATRX 突变	NOTCH2 突变 52379F-慢性非典型骨髓性白血病
	NOTCH2 突变

[0480]

S850fs*2-间变性星形细胞瘤	52379F-慢性非典型骨髓性白血病
N179fs*26-间变性星形细胞瘤	NTRK1 突变
BRACA1 突变	卵巢癌
H662Q-乳腺癌	P387L（可能）-肺癌
BRACA2 突变	PDGFRA 突变
D237N-乳腺癌	V299G-乳腺癌
12040V-慢性非典型骨髓性白血病	E86A-皮肤鳞状细胞上皮癌
BRAF 突变和扩增	PIK3CA 突变和扩增
BRAF 扩增-尿路上皮癌和卵巢癌	Q546H-乳腺癌
E264-食管癌	Q546R-毛细胞性星形细胞瘤
V600E-结直肠癌	Q597H-卵巢癌
CCND1 突变和扩增	扩增-乳腺癌
扩增-乳腺癌	E542K-乳腺癌和结直肠癌
R291W-卵巢癌	E545K-乳腺癌
CCND1 的突变和扩增	E726K-乳腺癌
扩增-乳腺癌	E39K-乳腺癌
R291W-卵巢癌	E453K-乳腺癌和间变性少突胶质细胞瘤
CCNE1 突变	R4-P18del-乳腺癌
P268P-乳腺癌	H1047L-乳腺癌
CDK4 扩增-乳腺癌	K567E-毛细胞性星形细胞瘤
CDK6 突变和扩增	扩增-卵巢癌
乳腺癌	115431-结直肠癌
CDKN1B 突变	PIK3R1 突变
K59fs*-T 细胞淋巴瘤	S399Y408del 剪接位点 917-1G>A-间变性少突胶质细胞瘤
CDKN2A 突变	PTEN 突变
D74N-乳腺癌	C136Y-DIPG
EGFR 突变和扩增	外显子 4-7 缺失-乳腺癌
扩增-乳腺癌 P753L（可能）	D252Y-乳腺癌
-肺癌 V524I	R130*-乳腺癌
-乳腺癌	Y27C-乳腺癌
EGFR 突变和扩增	N323fs*23-弥漫性星形细胞瘤
扩增-乳腺癌 P753L（可能）	R55fs-结直肠癌
-肺癌 V524I	RAF1 基因突变
-乳腺癌	P63P-乳腺癌
V7421-胃癌	扩增-卵巢癌
D321D-结直肠癌	RB1 突变
ERRB2 突变和扩增	O217*-乳腺癌
扩增-尿路上皮癌	Y173fs*-T 细胞淋巴瘤

[0481]

C584G-食管癌	RUNX1 突变
EWSR1 突变 FLI1 融合-尤文肉瘤和肺癌	R107C-慢性非典型骨髓性白血病
FBXW7 突变 Y545C-肺癌	SMAD4 突变 A406T-肺癌 D537V-结直肠癌 P511L-卵巢癌
FGFR 突变和扩增 扩增-乳腺癌 T320T-乳腺癌 S726F-乳腺癌 H791H-乳腺癌 P47P-乳腺癌	SPEN 突变 A2510V-慢性非典型骨髓性白血病
FGFR1 突变和扩增 扩增-乳腺癌 S726F-乳腺癌	SRSF2 突变 P95H-慢性非典型骨髓性白血病
GATA3 突变 P433fs43-乳腺癌 P409fs-乳腺癌 PS405fs-乳腺癌 D336fs-乳腺癌 c.1213_1214del-乳腺癌 扩增-头颈癌	STAT5B 突变 R110H-慢性非典型骨髓性白血病
GNAQ 突变 唾液腺癌 头颈癌	Tert 启动子突变 SNV-肺癌和尿路上皮癌 124C>T-弥漫性星形细胞瘤 146C>T-间变性少突胶质细胞瘤
GNAS 突变 R201H*-皮肤鳞状细胞上皮癌	TET2 突变 C1875G-慢性非典型骨髓性白血病
H3F3A 突变 K28N-DIPG K27-DIPG	TP53 突变 V73fs-乳腺癌 R175G-乳腺癌 R196-乳腺癌 R249T-多形性肉瘤 C176F-乳腺癌 G187D-乳腺癌 R282W-乳腺癌和结直肠癌 E287*-乳腺癌 E285K-乳腺癌 c.97-28_99del-多形性肉瘤
HIST1H1D 突变 K185-A186>T-慢性非典型骨髓性白血病	Y126D-肺癌 R273H-肺癌和间变性星形细胞瘤和结直肠癌
IDH1 突变 R132H-间变性少突胶质细胞瘤和间变性星形细胞瘤	癌 K320*-T 细胞淋巴瘤 T253A-尿道上皮癌 剪接位点 37G-1G>A-间变性少突胶质细胞瘤 O104-食管癌
KDMGA 突变 缺失-乳腺癌	
KRAS 突变 G12V-胆管上皮癌 G12D-尿路上皮癌与食管癌 G13D-结直肠癌	

[0482]	MAP2K1 突变 K57E-乳腺癌	P151H-食管癌 H179Y-皮肤鳞状细胞上皮癌
	MAP2K4 突变 外显子 2 缺失-乳腺癌	R273C-间变性星形细胞瘤 R248W-卵巢癌
	MAP3K1 突变 S398-乳腺癌	R176H-卵巢癌 R209fs-卵巢癌
		N235-Y236del-卵巢癌 C176Y-结直肠癌 S241F-结直肠癌

[0483] 毒性。可能与AS和A10有关的不良反应发生在一小部分患者中,且仅为1级和2级(轻微毒性)。与已公布的数据相比,可能与额外药物有关的不良反应更少,原因是协同效应导致剂量减少。详细情况见另一份报告。

[0484] 实施例1的结论和讨论

[0485] 这项研究提供了75名确诊为34种不同恶性肿瘤的终末期癌症患者的治疗结果。报告仅限于可评估的病例。一些患者入院时濒临死亡,在治疗生效前的60天内死于癌症或其他并发症。另一组患者则因个人原因中止治疗,或不愿意接受结果的放射学评估。此类病例未纳入本报告,并被单独描述。在胶质母细胞瘤组中,根据这些患者的快速反应,还对接受治疗少于30天的患者进行了评估。所有患者均根据德克萨斯州尝试权法接受治疗。治疗方案是根据基因组分析或基因组公布的数据制定的。原则是治疗“癌症”基因,并将其从患者体内清除。

[0486] 所报告的这种治疗方法的效果比预期的要好,达到客观反应的患者平均占85%。本报告的目的是证明靶向异常基因可导致肿瘤客观缩小并延长患者生命这一假设的正确性。一些患者有多年的癌症病史,他们的疾病因转移部位不同而具有不同的异质基因组。这就解释了为什么一个部位为CR,而另一个部位没有反应。这类病例在严格的临床试验中不会被描述为CR,但另一方面,终末期癌症患者通常不会被纳入临床试验。表43-50提供了2015年7月15日至2021年4月1日根据德克萨斯州尝试权按照实施例1的方法使用抗癌酮联合处方药/标准护理/超说明书用药(off label)治疗终末期癌症患者的反应率总结。

[0487] 表43-常见癌症诊断

[0488]	诊断	CR+ PR %	MR %	SD %	PD %
	乳腺癌	84	8	8	
	结直肠癌	50	40	10	
	头颈癌	33	33		34
	肾癌	66	33		
	肺癌	71	29		

[0489]

诊断	CR+ PR %	MR %	SD %	PD %
卵巢癌	66	34		
胰腺癌	66	34		
前列腺癌	83			17
总计	71	21	5	3

[0490] 在所有病例中,肿瘤消失或缩小的占92%,肿瘤进展的占3%;胶质母细胞瘤未包括在内。

[0491] 表44-罕见癌症诊断

[0492]

诊断	CR+PR	MR	SD	PD
	病例数量			
腺样囊性上皮癌			1	
脑肿瘤-间变性星形细胞瘤	2			1
脑肿瘤-间变性室管膜瘤	1			
脑肿瘤-间变性少突胶质细胞瘤		1		1
脑肿瘤-脑干胶质瘤	1			
脑肿瘤-弥漫性星形细胞瘤	1			
脑肿瘤-DIPG	1	2		
脑肿瘤-神经节胶质瘤	1			
脑肿瘤-髓母细胞瘤	1	1		
脑肿瘤-毛细胞性星形细胞瘤	1			
胆管上皮癌		2		
慢性非典型骨髓性白血病		1		
子宫内膜上皮癌		1		
食管癌		1	1	
尤文肉瘤	1			
GIST		1		
软脑膜癌病	2	2		
多发性骨髓瘤		1		
骨髓增生异常综合征	1		1	
神经内分泌上皮癌	1			
非霍奇金淋巴瘤	1			
多形性肉瘤	1			
PNET	1			
难治性贫血	1			
唾液腺上皮癌	1			
皮肤癌	1			
胃癌	1			

诊断	CR+PR	MR	SD	PD
	病例数量			
[0493] 甲状腺癌	1			
尿路高级别上皮癌	1	1		
42 个病例共 29 项诊断 反应百分比	55%	33.3%	7%	4.7%

[0494] 肿瘤消失或缩小的占总病例的88.3%，肿瘤进展的占4.7%。

[0495] 表45-乳腺癌的子组

子组	反应%			
	CR+ PR	MR	SD	PD
[0496] 乳腺癌 HER-2 阴性	80	13.4	6.6	
乳腺癌 HER-2 阳性	100			
乳腺癌 三阴性	67		33	

[0497] 表46-胶质母细胞瘤的子组

子组	反应%				
	CR+ PR	MR	SD	PD	肿瘤缩小或 MRI 中肿瘤消失
[0498] SOC 后 GBM 复发	52	4	22	22	56
SOC 后 GBM 复发 治疗少于 60 天	40*			60*	40*
GBM-无 SOC	43	14		43	57
GBM-无 SOC 治疗少于 60 天	100*				100*

[0499] SOC-标准护理；*少量患者

[0500] 表47-脑癌、转移性

原发性肿瘤	患者数量				
	全部	CR+ PR	MR	SD	PD
[0501] 乳腺癌	9	7		1	1
肾癌	2	2			
肺癌	3	2	1		
前列腺癌	1	1			
单管癌	1		1		
尿路上皮癌，高级别	1		1		

[0502]

全部	反应%				
	17	70	18	6	6

[0503]

在所有病例中,肿瘤消失或缩小的占86%,肿瘤进展的占6%。

[0504]

表48-肝癌、转移性

[0505]

原发性肿瘤	患者数量				
	全部	CR+PR	MR	SD	PD
腺样囊性癌	1			1	
乳腺癌	8	4	1	2	1
结直肠癌	6	3	1	2	
子宫内膜癌	1		1		
头颈癌	1	1			
肺癌	2	1	1		
卵巢癌	4	4			
胰腺癌	1	1			
胆管癌	2		2		
食管癌	1	1			
全部	反应%				
	27	56	22	18	4

[0506]

在所有病例中,肿瘤消失或缩小的占78%,肿瘤进展的占4%。

[0507]

表49-骨癌、转移性

[0508]

原发性肿瘤	患者数量				
	全部	CR+PR	MR	SD	PD
乳腺癌	18	6	5	6	1
结直肠癌	1			1	
肺癌	5	2	1	1	1
前列腺癌	3	2			1
肉瘤	1		1		
尿路癌	1			1	
全部	反应%				
	29	35	24	31	10

[0509]

在所有病例中,肿瘤消失或缩小的占59%,肿瘤进展的占10%。

[0510]

表50-肺癌、转移性

[0511]

原发性肿瘤	患者数量				
	全部	CR+PR	MR	SD	PD
乳腺癌	8	2	1	4	1
结直肠癌	5	2	1	2	
子宫内膜癌	1		1		
头颈癌	3	1		1	1
肺癌伴肺转移	4	2	2		
卵巢癌	3	3			
前列腺癌	1	1			
肉瘤	1		1		
甲状腺癌	1	1			
尿路癌	2	1		1	
全部	反应%				
	29	45	21	27	7

[0512] 在所有病例中,肿瘤消失或缩小的占66%,肿瘤进展的占7%。

[0513] 可能有必要研究无反应肿瘤的基因组学,并使用额外的药物来影响它们。遗憾的是,可能没有足够的时间对终末期患者进行研究。将部分转移达到CR但并非所有转移都达到CR的患者纳入研究,会增加客观反应的数量。例如,在乳腺癌中,所有患者都对治疗产生了反应。出于比较的目的,还增加了接受治疗时间少于60天的一组病例。在这一扩大的组中,乳腺癌患者的反应率降至84.7%。存活率分析显示,6个月的存活率为94.4%,而终末期癌症患者估计没有存活者。2年后的存活率降至51.8%。存活率下降的原因可能是许多患者在确定CR后决定停止治疗。

[0514] 实施例2

[0515] 一名54岁的白种人女性于2016年6月28日到博金斯基诊所接受AS2-1治疗,被诊断为浸润性导管癌,ER⁺,PR⁻,HER-2⁺,肝转移,IV期。她的癌症病史是在15年前。在2001年12月,她接受了左侧乳房肿瘤切除,随后接受了多柔比星/环磷酰胺化疗(2002年1月至2002年3月)和多西他赛/曲妥珠单抗化疗(2002年3月至2002年6月)。曲妥珠单抗一直持续到2003年6月。从2002年6月至8月,她接受了左侧乳房的放射疗法。她还使用了6个月的他莫昔芬。2005年,她接受了子宫切除术;2007年,她接受了双侧输卵管卵巢切除术。2012年8月,她的肝脏受累,2012年10月12日的CT显示她的肝脏有多处转移。2012年10月22日的肝活检证实了转移性乳腺癌。2012年10月31日的后续PET证实了这些发现。2012年11月6日,她开始接受多西他赛、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗治疗,并完成了6个周期。第七个周期没有使用多西他赛。她得到了中度改善。2015年8月,她出现疾病进展,于是重新开始使用多西他赛、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗,共使用了3个周期;最后一个周期未使用多西他赛,直至2015年10月15日。2016年2月,她的癌症再次进展。从2016年5月26日至2016年6月30日,她接受了苯丁酸钠治疗,症状有所改善,并于2016年6月16日接受了剂量减少80%的曲妥珠单抗/帕妥珠单抗治疗。

[0516] 治疗:她于2016年6月29日开始在博金斯基诊所接受AS2-1治疗。剂量逐渐增加到

每日19.2克。她按照之前的计划继续使用曲妥珠单抗/帕妥珠单抗,并增加了卡培他滨每日2500毫克,以用药2周,停药1周为一个周期。2017年4月20日,她不听医嘱,决定停止治疗。最后一次与她联系是在2018年2月28日。她的主治医生于2019年10月告知我们,她的情况还算不错,但出现了复发。

[0517] 对治疗的反应:2016年5月16日的基线PET/CT显示多处肝转移,但2016年10月28日和2017年4月7日的后续扫描结果正常。2016年5月25日的Guardant 360发现两个基因突变:PIK3CA Q546H和FGFR T320T。PIK3CA是AS2-1的靶点。2017年11月1日的后续Guardant 360检查未显示任何异常(Guardant 360报告见图4)。

[0518] 结论:这名患者有15年的乳腺癌病史,曾接受过四次手术、放射疗法、激素治疗和三个疗程的多西他赛/曲妥珠单抗/帕妥珠单抗治疗。尽管接受了多次治疗,她还是出现了多处肝转移。治疗4个月后,她获得了放射学完全反应,自治疗开始16个月后,她获得了分子完全反应。不幸的是,在过早停止治疗两年半后,她出现疾病进展。患者的估计存活期少于3个月,但她在30多个月后仍然存活。

[0519] 实施例3

[0520] 一名56岁的白种人女性于2017年11月21日到博金斯基诊所就诊,被诊断为浸润性导管癌伴广泛DCIS,ER⁻、PR⁻、HER-2⁺、淋巴结和皮肤转移,IV期。她的症状始于2015年8月。2016年2月1日,根据乳房肿块活检结果和腋窝淋巴结癌阳性,患者被确诊为乳腺癌。2016年2月17日至2016年6月1日,她接受了新辅助治疗ATCHP方案,并于2016年7月5日接受了改良根治性乳房切除术。她被发现乳房弥漫性受累,并伴有广泛淋巴浸润。从2016年8月11日至2016年9月27日,她接受了卡培他滨放射疗法,并于2016年8月19日至2017年4月18日开始使用曲妥珠单抗。2016年10月21日停用卡培他滨。2017年1月20日的PET/CT显示皮肤受累,2017年4月4日的活检证实了这一点。

[0521] 治疗:患者于2017年11月21日开始使用AS2-1,每日9.6克。她无法使用最佳剂量的药物,因此还使用苯丁酸钠(PB),每日4次口服,每次3克(PB代谢为AS2-1)。额外的药物包括拉帕替尼1000毫克/天、卡培他滨2000毫克/天(以用药2周,停药1周为一个周期)、索拉非尼200毫克/隔天和曲妥珠单抗6毫克/千克/天(每3周一次)。2017年12月13日,治疗中增加了伏立诺他,每日100毫克。2018年5月7日,拉帕替尼被奈拉替尼取代,每日240毫克。由于对奈拉替尼的耐受性差,于2018年5月23日停用。2018年6月20日,她的治疗计划发生了变化,包括AS2-1、阿多曲妥珠单抗-美坦新偶联物(ado-trastuzumab emtansine)3.6mg/kg,每3周一次;索拉非尼每日200mg;卡培他滨每日1500mg(以用药2周,停药1周为一个周期)。PB和索拉非尼于2018年9月11日停药。2018年10月9日停用阿多曲妥珠单抗,因为怀疑它会导致腹水(癌细胞检测阴性)。2018年10月16日,她的皮肤病灶几乎消失,但2018年11月12日又出现了新的皮肤病灶。2018年12月4日,阿多曲妥珠单抗被减量重新使用。2019年2月7日出现混合反应。阿多曲妥珠单抗增至全剂量,并于2018年3月14日重新开始使用奈拉替尼,每日240毫克。2019年6月19日停用奈拉替尼,改用阿博利布,每日口服50毫克。皮肤病灶有所减轻。2019年8月19日,她因肺炎住院,停用了AS2-1、阿博利布和阿多曲妥珠单抗。患者出院后,当地肿瘤医师于2019年9月2日建议患者使用曲妥珠单抗和诺维本(Navelbine)。患者重新开始使用AS2-1,并接受了2个周期(每周给药)的曲妥珠单抗/诺维本治疗。2019年9月23日,她出现带状疱疹感染。癌症治疗中断,她被送入医院。2019年9月30日,她出现硬膜下血

肿并陷入昏迷。血肿通过左侧开颅手术排出。她一直住院并停止癌症治疗,直到2019年10月29日,她于2019年10月30日重新开始使用阿博利布和曲妥珠单抗/诺维本,但由于白细胞减少症于2019年11月14日再次停药。2019年11月1日重启AS2-1。2019年11月21日,她重新开始使用曲妥珠单抗和诺维本,剂量减少20%,并继续使用阿博利布和AS2-1。2019年12月12日对她的病况进行了评估,结果显示有所好转。她于2020年1月9日停止治疗。2020年3月23日,患者因硬膜下血肿去世。

[0522] 对治疗的反应:

[0523] 放射学方面。2017年1月20日的PET/CT显示癌症进展,左侧胸部受累,但2018年8月10日的后续扫描显示受累消退。2019年11月3日的PET/CT显示右侧腋窝区域有新的病灶。

[0524] 身体检查。2018年2月22日的身体检查显示皮肤病灶明显好转,符合部分反应,2018年3月26日的进一步好转证实了这一点。患者对靶向药物耐受性差,导致剂量降低、治疗中断和治疗方案改变。AS2-1、曲妥珠单抗、拉帕替尼、索拉非尼和卡培他滨产生了初步反应。2019年6月,阿多曲妥珠单抗、AS2-1和阿博利布的疗效有所改善。其他并发症包括肺炎、带状疱疹和硬膜下血肿,导致癌症治疗中断近两个月。2019年12月12日,由于接受了AS2-1、阿博利布、曲妥珠单抗和诺维本的治疗,皮肤病灶得到进一步改善。

[0525] 分子方面。血液样本的基线Guardant 360分析(图5)显示,TP53 V73fs和ERBB2扩增的比例很高(2017年4月25日)。2017年11月14日的下一次分析显示,TP53 V73fs下降了97%,ERBB2扩增下降了48%。2018年9月13日,这两项异常均已不复存在,符合放射学和身体检查的部分反应。2018年9月13日的检测显示,TP53-R175G出现了0.1%的新突变。这一突变在2019年1月16日消失,但最初的TP53 V73f和ERBB2扩增以较低水平再次出现。

[0526] 结论:治疗是基于AS2-1针对TP53的活性,以及曲妥珠单抗、阿多曲妥珠单抗、拉帕替尼和奈拉替尼针对ERBB2的活性。2017年4月18日和2018年11月6日,Foundation Medicine的组织基因组分析证实了TP53和ERBB2异常以及RET和MCL1扩增,为索拉非尼提供了依据。H3F3A扩增提供了使用伏立诺他的依据。她了部分反应,但由于对药物的耐受性差和并发症,她的疗程并不稳定。治疗后,她的TP53和ERBB2异常恢复正常。患者的预期寿命少于6个月,但她存活了29个月。

[0527] 实施例4

[0528] 一名53岁的白种人女性于2018年1月18日到博金斯基诊所就诊,被诊断为右乳腺浸润性导管癌伴广泛骨转移,IV期。她的癌症为ER/PR⁺,HER-2⁻,ATM种系突变。她的癌症病史始于3年前。2015年9月17日,她接受了右侧乳房切除术和腋窝结节切除术。之后,她接受了每3周一次的AC化学疗法,共4个周期,之后,紫杉醇12个周期,直至2016年4月5日。她还接受了60Gy的放射疗法,并于2016年6月20日结束。2017年7月8日,她被发现有骨骼转移,2017年8月16日的活检证实了这一点。2017年7月,来曲唑(letrozole)被添加到治疗中。2017年9月15日的PET/CT记录了疾病进展。2017年10月19日开始使用氟维司群和阿贝西利,并停用来曲唑。2017年12月11日的骨骼扫描显示疾病进展。

[0529] 治疗:博金斯基诊所的治疗从2018年1月18日开始,每日使用AS2-1达19.2克,每日使用卡培他滨1000毫克(以用药2周,停药1周为一个周期)。2018年1月24日,她的治疗方案中加入了贝伐单抗(每2周10毫克/千克),以及卢卡帕尼600毫克。2018年1月25日,卡培他滨的日剂量增至2000毫克。2018年3月13日的骨骼扫描显示病情明显好转。由于不在保险覆盖

范围,卢卡帕利于2018年5月31日停药。医生建议患者使用奥拉帕尼,但她决定不用。2018年7月30日,治疗中增加了地诺单抗,每6个月60毫克。2018年11月8日加用雷帕霉素,每日1毫克。2019年2月21日的PET/CT显示病情进展,可能是由于停用卢卡帕利所致。拉帕霉素被依维莫司(5毫克)和依西美坦(25毫克/天)取代。2019年8月1日,她出现了阴道直肠瘘,经抗生素治疗并停用贝伐单抗、卡培他滨、依西美坦和依维莫司后,情况有所好转。依西美坦和依维莫司于2019年9月10日重新开始使用。卡培他滨于2020年4月20日重新使用。2020年5月5日,她开始接受右侧髋髂关节放射疗法(8次),停用卡培他滨。2020年7月15日的PET/CT检查和2020年10月28日的PET/CT检查均在正常范围内。

[0530] 对治疗的反应:

[0531] 放射学方面。2017年12月11日的基线骨扫描显示有多处转移。多次后续PET/CT(2018年3月13日、2019年5月17日、2019年8月21日和2020年1月14日)显示病情持续好转,最后的2020年7月15日的PET/CT检查在正常范围内,证实了完全反应。

[0532] 分子方面。由Guardant 360进行的基线基因组分析(图6)显示PIK3CA扩增和PIK3CA E545K突变。在2018年10月2日、2019年12月18日和2020年9月14日的后续检测中,它们不再存在。最后一次检测显示,ATM突变意义不明。患者已知有ATM的种系突变。AS2-1靶向PIK3CA,雷帕霉素和依维莫司用于靶向ATM。

[0533] 结论:患者对难以治疗的多处骨转移有了完全反应。放射疗法对单个右侧髋髂转移的消除做出了贡献。分子反应也很完全。在手术、放射疗法、两线化学疗法和激素疗法的前后,她的癌症又复发了。她的估计存活期少于6个月;但她至少存活了33个月。

[0534] 实施例5

[0535] 在另一种示例性方法中,一名40岁的白种人女性于2018年1月1日到博金斯基诊所就诊,被诊断为浸润性导管癌,ER⁺,PR⁺,HER-2⁻,伴淋巴结、骨骼和脑的多处转移,IV期。患者有5年癌症病史。她的诊断是根据2013年3月的右乳结节活检确定的。她于2013年5月7日接受了右侧改良乳房切除术,并切除了腋窝淋巴结。2013年5月至8月,她接受了5个周期的辅助化疗FEC,并于2014年3月接受了右侧胸部放射疗法。2017年7月脊柱MRI和2017年7月14日PET/CT显示多处骨转移。2018年1月23日的MRI显示多处脑转移。

[0536] 治疗:博金斯基诊所的治疗从2018年1月25日开始,使用AS2-1每日至19.2克、诺雷德3.6毫克和来曲唑每日2.5毫克。2018年2月1日,她开始在MDACC接受脑部标准放射疗法。2018年2月14日,她开始使用曲妥珠单抗每周2毫克/千克,拉帕替尼每日750毫克。2018年4月19日,MRI显示脑转移减少,PET/CT显示混合反应。2018年7月11日,加入了帕妥珠单抗840毫克,并继续每3周加入420毫克,同时加入曲妥珠单抗6毫克/千克。由于保险不承担费用,拉帕替尼于2018年7月25日停药。2018年8月2日的MRI显示混合反应,2018年8月31日的PET/CT显示疾病进展。建议从曲妥珠单抗/帕妥珠单抗转为阿多曲妥珠单抗-美坦新偶联物,其于2018年9月5日开始,每3周3.6mg/kg,并继续使用诺雷德、依西美坦和AS2-1。12月4日,她完成了5次伽玛刀治疗脑转移。2018年12月5日的PET/CT显示骨骼和脑转移有所减少,2019年1月17日的MRI显示进一步的改善。患者的反应被确定为部分反应。2019年3月5日的PET/CT显示疾病进展,除AS2-1外,其他药物均已停用,患者也因个人原因于2019年5月15日停用了AS2-1。

[0537] 对治疗的反应:

[0538] 放射学方面。2018年12月5日的PET/CT显示大量骨转移消退,2019年1月17日的头部MRI显示小脑蚓部结节缩小71.8%,表明了部分反应。没有后续的MRI来确认该反应,2019年3月5日的CT/PET显示高代谢摄取强度增加,但病灶的大小和数量没有变化。不能排除放射疗法对脑部反应的影响。

[0539] 分子方面。该患者有许多基因组异常,通过Guardant 360血液检测共发现19个(图7)。有四个突变意义不明。由于接受了曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和拉帕替尼的治疗,血浆扩增的ERBB2拷贝数于2018年8月22日有所下降。在拉帕替尼的医保被拒并停药后,尽管接受了阿多曲妥珠单抗治疗,ERBB2扩增水平仍于2019年4月8日上升。ERBB2V219V似乎对阿多曲妥珠单抗有反应,2019年4月8日不存在。可能由于AS2-1的作用,BRACA2 D237N、PIK3CA E726K、APC G29G、BRACA1 H6620、FGFR H791H、RAF1 P63P、ARAFY495Y突变和MYC扩增在2019年4月8日消失。另一方面,CCND1和PIK3CA扩增以及PIK3CA E545K和E453K突变有所增加。

[0540] 结论:这是侵袭性很强且复杂的乳腺癌病例,患者有5年的癌症病史,手术、放射疗法和联合化学疗法均告失败。患者的多处骨转移和脑转移达到了部分反应。在15个已知意义的基因组异常中,AS2-1清除了8个,阿多曲妥珠单抗清除了1个。其中重要的突变基因包括BRACA1和2、PIK3CA、APC、FGFR、RAF、ARAF和ERBB2。在治疗结束时,PIK3CA的三个不同突变、CCND1的一个突变和ERBB2的扩增都有所增加。预计患者的预期寿命少于3个月,但她已存活超过18个月。

[0541] 实施例6

[0542] 一名60岁的白种人女性于2019年4月到博金斯基诊所就诊,被诊断为左乳腺浸润性导管癌,ER⁺、PR⁻、HER-2⁺,伴脑、骨骼、肝脏、肺广泛转移及T6-T12硬膜外受累,IV期。患者是根据2018年5月26日的活检确诊的。2018年5月24日的MRI显示骨骼、肝脏、肺部有大量转移,左乳和从T6到T12的硬膜受累。从2018年5月31日起,她接受了对T5-7、T11-L1、L4和骶骨的2000cGy的放射疗法。2018年6月12日,她开始接受紫杉醇、曲妥珠单抗、择泰(Zometa)和阿那曲唑治疗,共8个周期,直至2018年11月13日。在最后一个周期,紫杉醇被多西他赛取代。2018年11月30日的MRI证实多处脑转移,同日的CT证实肝转移进展。2018年12月4日,治疗计划改为6个周期的阿多曲妥珠单抗-美坦新偶联物、择泰和15次脑放射疗法。根据2019年4月11日的CT记录,肝脏有进一步进展。患者主诉记忆力减退、言语异常、肌肉无力、恶心、尿频、失眠和左侧乳房肿瘤。

[0543] 治疗:博金斯基诊所于2019年4月19日开始治疗,AS2-1每日最多12克,拉帕替尼每日750毫克,卡培他滨每日1000毫克,阿那曲唑每日1毫克。2019年11月5日,治疗方案改为AS2-1、曲妥珠单抗、帕珠单抗和诺维本,由当地肿瘤医师负责。2020年2月17日,她在公开的护理下停止了治疗。

[0544] 对治疗的反应:

[0545] 放射学方面。2019年9月9日的CT显示肝转移的大小缩小了58.8%,2020年1月24日的后续CT显示出了与2019年4月11日的基线相比的进一步缩小。骨骼和肺的病灶稳定。2019年6月18日的头部MRI显示,与2019年4月11日的基线相比,小脑肿瘤的大小缩小了10%,但2020年1月24日的MRI显示肿瘤有所进展。有记录显示了肝转移的部分反应,脑、肺和骨骼转移的稳定。

[0546] 分子方面。由Guardant 360对血液进行的初始基因组分析显示ERBB2、EGFR和

PIK3CA的扩增以及CCNE1 P268P突变(图8)。在2019年12月30日的后续检测中,这三种扩增全部消失,CCNE1突变DNA的浓度下降了86%。AS2-1有助于消除PIK3CA和EGFR扩增,减少CCNE1突变,HER-2抑制剂有助于消除ERBB2扩增。AS2-1、卡培他滨和阿那曲唑的联合治疗效果最佳。改用曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和诺维本导致了疾病进展。

[0547] 结论:患者被诊断为侵袭性很强且广泛转移的乳腺癌,估计存活期少于2个月。她的肝转移达到了部分反应,脑、肺和骨骼转移趋于稳定,ERBB2、EGFR、PIK3CA扩增基因消失,血液中突变的CCNE1的DNA浓度明显降低。她存活了10个多月。

[0548] 实施例7

[0549] 一名38岁的白种人女性于2019年6月到博金斯基诊所就诊,被诊断为乳腺癌,ER⁺,PR⁻,HER-2⁺,伴淋巴结、脑、肺、胸膜、骨骼、腹膜和卵巢转移。原发肿瘤位于左乳,但在2017年1月18日对左侧腋窝淋巴结进行了活检。最初的治疗包括在墨西哥的一家诊所接受长春瑞滨和卡培他滨化学疗法,结果导致疾病进展。接下来的顺铂、多柔比星和环磷酰胺方案也不成功,2018年8月3日的PET/CT显示了这一点。在那时,她的肺部出现淋巴扩散。她开始接受曲妥珠单抗和紫杉醇治疗,一直持续到2019年5月。2019年2月6日的胸部CT显示有轻微反应。2019年4月16日,根据墨西哥诊所的建议,她开始使用依托泊苷,但在2019年5月的第二周,当MRI显示有脑转移扩散时,她停止了依托泊苷的使用。2019年5月23日至6月6日,她接受了3000cGy的脑放射疗法。在入住博金斯基诊所时,她主诉疲劳、肌肉无力和僵硬、记忆力减退、情绪变化、易怒、复视、听力下降、头晕、手指和脚趾麻木和刺痛、咳嗽、骨痛、食欲不振、口渴和乳房肿瘤。

[0550] 治疗:2019年6月25日开始在博金斯基诊所接受治疗,每日使用AS2-1达19.2克。2019年7月7日开始使用来曲唑,每日2.5毫克,2019年7月19日开始使用阿多曲妥珠单抗美坦新偶联物每3周3.6毫克/千克。2019年8月23日,患者开始接受当地肿瘤医师提供的利普安和地诺单抗治疗。2019年10月11日,当地肿瘤医师用氟维司群取代来曲唑。由于鼻子和阴道出血,当地肿瘤医师于2019年11月19日停用了阿多曲妥珠单抗。由于真菌性肺炎住院,她于2019年11月21日停止了所有癌症治疗。她于2019年11月29日出院,医生建议她继续使用伏立康唑进行抗真菌治疗,并重新开始AS2-1。2020年1月21日,患者决定停用所有药物。她于2020年2月19日去世。

[0551] 对治疗的反应:

[0552] 放射学方面。2019年10月14日的头部MRI与2019年6月28日的基线MRI进行了比较,结果显示病灶大小缩小了51%,一些不计其数的病灶已不可见。2019年11月21日的后续MRI显示,病灶大小比基线进一步缩小了57.2%。与2019年7月15日的基线PET/CT相比,2019年10月17日的胸部和腹部CT显示肺部和淋巴结转移的明显改善和减少。肝转移已不在可见。患者的脑、肺和淋巴结转移获得了部分反应,肝转移获得了完全反应;完全反应的后续确认工作尚未完成。放射疗法对脑的反应有一定贡献。

[0553] 分子方面。患者在2019年6月24日的血样中发现了许多基因组异常,包括5个扩增和9个已知意义的突变(Guardant360检测)(图9)。在2020年1月8日的后续检测报告中,这些异常均未出现,表明完全的分子反应。在后续报告中,出现了微量(0.02%)意义不明的BRAF V765fs。血液中ERBB2扩增的消除受到阿多曲妥珠单抗的影响。除了AS2-1的活性外,其余13个基因组异常的消除没有其他原因。它们包括CCND1、CDK6、FGFR1、和PIK3CA扩增和

突变、PTEN D252Y、PIK3CA E542K、PIK3CA E545K、PIK3CA E726K、APC K445K、PIK3CA R4_P18del、ARID1A S1798L、FGFR1 S726F和PDGFRA V299G。

[0554] 症状和身体。患者的症状不断改善。不幸的是,在治疗5个月后感染了真菌性肺炎,治疗计划中断后,她的病情恶化,她决定于2020年1月停止这些服务。

[0555] 结论:这名患者被诊断为侵袭性很强的乳腺癌,尽管接受了两年半的治疗,但病情仍在全身广泛进展,出现了50多个转移病灶和14个基因组异常。她对博金斯基诊所的治疗反应迅速。ERBB2扩增受到阿多曲妥珠单抗的影响,其余13个异常基因受到AS2-1的影响。结果,患者的病情得到了改善,肝转移达到了完全反应,脑、肺和淋巴结转移达到了部分反应。由于阿多曲妥珠单抗可能引起的不良反应、真菌性肺炎和严重的后勤问题(治疗最初一个月后,患者在1700英里之外),治疗计划被中断,导致治疗提前终止,4周后患者去世。入院时,她的预期寿命少于2个月,但后来存活超过7个月。

[0556] 实施例8

[0557] 一名54岁的白种人女性于2020年2月来到博金斯基诊所就诊,被诊断为左乳腺浸润性导管癌,ER⁺,PR⁺,HER-2⁻,伴有广泛的骨骼、肺和皮肤转移,IV期。她有5年的癌症病史。患者于2015年5月19日接受了双侧乳房切除术,随后进行了乳房重建。2016年2月至2016年12月,她接受了他莫昔芬治疗,并于2016年12月接受了胸部标准放射疗法。2020年2月4日,她出现多处皮肤转移。2020年2月24日的CT/PET显示有广泛的骨转移和可疑的肺转移。预计存活期少于6个月。

[0558] 治疗:博金斯基诊所的治疗从2020年2月25日开始,使用A52-1每日最多19.2克。她还在MDACC开始了阿贝西利和氟维司群的标准治疗方案。2020年9月20日,增加索拉非尼每日400毫克。目前,她仍在继续接受治疗。从治疗开始到现在,她至少存活了一年多。

[0559] 对治疗的反应:

[0560] 放射学方面。2020年5月20日的后续PET/CT与2020年2月24日的基线研究相比,结果显示明显好转,只极少的代谢活动。头皮上仍有一小块皮肤病灶,对活检标本进行了分析,结果显示存在BRAF G469A突变,而2015年5月19日的初始手术标本中并不存在这种突变。2020年10月21日的PET/CT检查结果在正常范围内,表明完全反应开始。

[0561] 分子方面。患者的基线Guardant 360血液基因组分析未显示任何异常。基于2015年5月19日标本的Foundation One报告显示存在以下突变:CTNNB1 S45P-亚克隆和GATA3 P433fs43。基于皮肤转移的检测发现了以下内容:BRAF G469A、BTG1外显子2重排、MAP2K4外显子2缺失和GATA3 P433fs43。根据这一报告,治疗中加入了索拉非尼。预计AS2-1会影响CTNNB1和GATA3突变。

[0562] 结论:该患者已开始完全反应,应通过下一次PET/CT加以确认。由于Guardant 360报告中没有发现异常,我们无法跟踪血液中基因组异常的变化。

[0563] 实施例9

[0564] 一名65岁的中国女性于2020年3月到博金斯基诊所就诊,被诊断为右乳腺浸润性上皮癌,ER⁺,PR⁺,HER-2⁻,皮肤和胸壁广泛受累,伴淋巴结、肺和骨转移,IV期。她的癌症病史始于10年前,患者于2010年发现右侧乳房有一个结节。她没有接受治疗,最后出现了整个前胸的真菌受累和多处转移。2020年2月25日进行的右乳腺肿瘤活检确定了病理诊断。估计存活期少于3个月。

[0565] 治疗:博金斯基诊所的治疗从2020年3月5日开始,AS2-1每日最多19.2克,来曲唑每日2.5毫克,帕博西尼每日125毫克,以用药3周,停药1周为一个周期。患者目前仍在继续接受治疗。从治疗开始到现在,她至少存活了一年以上。

[0566] 对治疗的反应:

[0567] 放射学方面。2020年6月5日的CT显示,双侧乳房肿块、胸壁厚度、淋巴结和肺转移均有所减少。2020年10月6日的下一次CT显示肿瘤进一步减小,但少于50%。

[0568] 身体检查。2020年3月5日治疗前的身体检查显示,整个前胸壁受累范围很广。2020年7月1日的后续检查显示,受累减少了50%以上,并逐渐愈合。

[0569] 分子方面。2020年3月5日,Guardant 360进行的基线基因组分析显示,FGFR2 P47P突变在2020年7月14日的后续检测中已不再出现。

[0570] 结论:患者被诊断为晚期乳腺癌,皮肤和胸壁广泛受累,伴淋巴结、肺部和骨转移。她的皮肤受累达到部分反应,淋巴结和肺部转移减小,双侧乳房肿瘤减小。这些改善是AS2-1和激素及靶向药物联合治疗的结果,但FGFR2 P47P突变的消除则归功于AS2-1。

[0571] 实施例10

[0572] 一名47岁的白种人女性于2015年11月到博金斯基诊所就诊,被诊断为乳腺浸润性导管癌,ER⁺,PR⁻,HER-2⁺,淋巴结、骨骼和皮肤转移,IV期。患者有6年的病史。2009年6月,她被诊断为浸润性导管癌和广泛导管原位癌,并接受了右乳改良根治性乳房切除术。2009年10月至2010年2月,她接受了FEC化学疗法;2009年11月至2010年2月,她被给予了紫杉醇和曲妥珠单抗。2010年2月至8月,她只被给予了曲妥珠单抗,病情得到缓解。2010年3月至4月,她接受了右胸壁放射疗法。2010年3月20日至2011年12月,她每日使用他莫昔芬。2011年6月,她接受了右侧乳房整形手术。2011年12月19日的CT显示骨转移,活检证实为癌性的。从2012年8月到2013年2月,她每日使用卡培他滨,用药一周停一周,曲妥珠单抗每三周一次。2014年5月5日,胸部和腹部MRI显示骨转移和淋巴结进展。2014年10月20日的右侧腋窝淋巴结活检证实了她最初的诊断。2014年10月23日,她开始使用PB、卡培他滨和曲妥珠单抗/帕妥珠单抗。2014年11月19日,她的治疗中增加了依维莫司和帕唑帕尼。她的淋巴结减小,骨痛减轻。2015年1月,她的当地肿瘤医师停用了曲妥珠单抗/帕妥珠单抗,2015年2月,她停用了卡培他滨。2015年3月,她停用了依维莫司,并开始使用地诺单抗。2015年10月26日的CT显示,右软组织肿块增大,但淋巴结和骨转移稳定。据估计,她的预期寿命少于6个月。

[0573] 治疗:2015年12月2日开始治疗,AS每日最多19.2克,A10每日最多184克。2015年12月10日加用依维莫司每日口服2.5毫克;帕唑帕尼每日口服200毫克;达沙替尼每日口服50毫克。2015年12月25日,她增加了阿多曲妥珠单抗美坦新偶联物静脉注射,每3周一次。2016年6月6日,她停用了帕唑帕尼和依维莫司,但在当地肿瘤医师的护理下,增加了帕博利珠单抗200毫克静脉注射,每3周一次。2016年7月5日,她停用了帕博利珠单抗、阿多曲妥珠单抗和达沙替尼,并加入了贝伐单抗10毫克/千克,每2周静脉注射一次。2016年11月22日,她停用了贝伐单抗,并在当地肿瘤医师的护理下开始接受卡铂、多西他赛、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗治疗,每3周一次(共6个周期)。2017年1月8日,她将A10的剂量增加到每日300克,并重新开始口服依维莫司每日5毫克,口服达沙替尼每日50毫克。2017年2月17日,她重新开始口服帕唑帕尼每日200毫克。2017年4月24日,她当地的肿瘤医师停用了多西他赛,但继续使用曲妥珠单抗/帕妥珠单抗。她还停用了A10。2017年6月27日,她开始对右臂和肩膀进行为期5

天的放射治疗。2017年6月28日,在治疗方案中加入了伏立诺他,每日口服100毫克。2017年12月27日,当地肿瘤医师为其添加了长春瑞滨。2018年4月21日,患者公开护理下停止治疗。2019年11月1日去世。

[0574] 对治疗的反应:患者在公开护理下接受了30多个月的治疗。前5个月,她的疾病稳定,随后5个月疾病进展,最后8个月,右上胸部肿块消退(2017年5月4日CT),骨转移稳定(2018年2月2日CT),这表明她的客观反应。她的症状也有明显改善。2019年4月18日由Guardant 360于进行的血液基因组分析显示MYC S244S为ND。2018年5月16日,Foundation Medicine的组织分析支持使用AS和HER2抑制剂进行治疗。

[0575] 结论:该患者的病史很长,手术、多种化学疗法和靶向治疗方案以及放射疗法均告失败。在公开护理下,她对治疗有客观反应,癌症病情稳定了很长一段时间,期间也有短暂的疾病进展。尽管她之前的估计存活期不到6个月,但她又存活了4年。在加入ANP后,她再次对HER2抑制剂产生了反应,尽管在添加ANP之前,她在相同的治疗方案下疾病有所进展。

[0576] 实施例11

[0577] 一名54岁的白种人女性于2020年6月到博金斯基诊所就诊,被诊断为右乳腺低分化浸润性导管癌,三阴性,淋巴结、骨骼和皮肤多处转移,IV期。患者有4年病史。她的诊断是根据2016年3月3日的右乳腺活检确定的。她于2016年3月31日接受了双侧乳房切除术。她于2016年5月开始接受CMF化学疗法,但因耐受性差而停止,后改用来曲唑。2020年5月22日的PET/CT显示多处淋巴结、骨骼和皮肤转移。她的预期寿命少于6个月。

[0578] 治疗:治疗从2020年6月5日开始,每日使用AS至多19.2克。2020年7月2日,在当地肿瘤医师的护理并建议下,增加了阿替利珠单抗和nab-紫杉醇静脉注射,每两周一次。2020年8月2日,她的当地肿瘤医师还为她增加了地诺单抗SC。目前,她仍在继续接受治疗。

[0579] 对治疗的反应:与2020年5月22日相比,2020年8月24日的后续PET/CT结果显示病情明显好转。在胸壁和皮肤上只发现了一个病灶,而之前则发现了许多病灶。不再发现代谢活跃的可测量的淋巴结。所有骨转移的代谢活性都明显下降。2020年11月10日进行的下一次PET/CT显示,剩余的一个胸壁结节进一步减小,骨转移的代谢活动消失。2021年2月15日的PET/CT在正常范围内,表明CR的开始。2020年12月3日由Guardant 360进行的血液基因组分析显示,2020年6月3日检测的所有突变基因,包括TP53 G187D、MAP2K1 K57E、PTEN R130*、METT 895M和PTEN Y27C均为ND。患者的病情明显好转,没有任何症状。

[0580] 结论:这是一个侵袭性的、转移性三阴性乳腺癌病例。患者在接受了9个月的治疗后达到了CR,Guardant 360识别不出她的所有突变基因。

[0581] 实施例12

[0582] 一名39岁的拉丁美洲女性于2019年1月到博金斯基诊所就诊,被诊断为右乳腺浸润性导管癌,三阳性,伴淋巴结、肺、胸膜、肝脏、骨骼和脑转移,IV期。患者有2年病史。2017年2月,根据右乳结节活检结果,对她进行了初步诊断。2018年6月的MRI显示乳房肿块和淋巴结明显增大,肝脏转移。2018年7月23日,她接受了右胸壁肿瘤根治性切除术和改良根治性右乳切除术。2018年8月18日的PET/CT显示淋巴结、肺部、胸膜、肝脏和骨骼多处转移。2018年9月,她开始接受曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和多西他赛治疗,最初有反应,但在2019年1月出现进展,左腕部出现病理性骨折。她的治疗方案改为阿多曲妥珠单抗-美坦新药物偶联物。她的预期寿命估计少于3个月。

[0583] 治疗:治疗于2019年1月29日开始,每日使用AS达18克。她还在当地肿瘤医师的护理下继续使用阿多曲妥珠单抗-美坦新药物偶联物,直至2019年3月25日,并被建议添加伏立诺他,每日口服100毫克。2019年3月26日,她在当地肿瘤医师的护理下开始使用曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和卡培他滨。2019年6月4日,停用伏立诺他,并在治疗方案中添加了奈拉替尼每日口服400毫克和A10(每日最多150克)。2019年9月25日,当地肿瘤医师开始给她施用氟维司群。2020年1月23日,当地肿瘤医师停用了曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、卡培他滨和奈拉替尼,并开始使用德曲妥珠单抗。她于2020年5月5日公开护理下停止治疗,并于2020年6月4日因硬膜下血肿去世。

[0584] 对治疗的反应:2019年1月2日的基线PET/CT显示多处淋巴结、肺、胸膜和骨骼转移,疾病进展,腋窝淋巴结和肝转移有所好转。2019年3月18日、2019年6月17日和2019年8月16日的后续CT显示,右侧腋窝腺病持续减轻并最终消退,表明了CR。胸膜肿块有所改善,肺和骨转移为SD。部分肝转移有所改善,但其他肝转移有所进展。脑部MRI显示了疾病的进展。2020年4月13日的Guardant 360血液基因组分析,与2019年3月27日、2019年6月4日、2019年9月5日和2019年12月19日的血液基因组分析进行比较,发现CCND1、EGFR、ERBB2、MYC、和PIK3CA扩增为ND,AR G432D、GATA3 P409fs、ERRB2 S11071和EGFR V5241为ND。根据血液基因组分析,存在分子CR。尽管取得了这些进展,但患者的病况最终还是恶化了,一些转移也出现了进展。

[0585] 结论:这是一个非常复杂和异质性的晚期乳腺癌病例。ERRB2异常的ND表明,她的疾病中HER+部分有反应,但HER-部分却在进展。由于缺乏保险和当地肿瘤医师的不同意见,治疗计划的执行遇到了困难。

[0586] 实施例13

[0587] 一名48岁的白种人女性于2019年4月到博金斯基诊所就诊,被诊断为左乳腺浸润性小叶上皮癌,HER-2阴性,伴骨转移,IV期。患者有6年病史。2013年8月,她发现左侧乳房有肿块。2014年6月25日的活检确定了诊断结果。2014年5月20日至2014年7月20日,她接受了盐酸多柔比星(Adriamycin)新辅助治疗,随后进行了双侧乳房切除术。2019年初,她出现骨转移,接受了左髋关节内固定术。病理检查证实了最初的诊断。2019年4月8日,她完成了左髋部为期7天的放射疗法,并开始使用来曲唑。她的预期寿命少于6个月。

[0588] 治疗:治疗于2019年4月27日开始,AS每日最多19.2克,来曲唑每日口服2.5毫克。2019年5月16日,治疗中增加了阿贝西利每日口服300毫克。2019年8月14日,患者因个人原因不听医嘱决定停止治疗。

[0589] 对治疗的反应:2019年8月12日的PET/CT与2019年4月18日的PET/CT相比,显示多处高代谢病灶已经消退。2019年4月23日的Guardant 360血液基因组分析显示PIK3CA H1047L和TP53R282W。在2019年11月6日的后续分析中,已看不到这两个基因组。患者症状明显改善。第二次扫描未确认CR。

[0590] 结论:这是一个非常晚期和快速进展的癌症,对治疗反应迅速。不幸的是,她决定过早停止治疗。

[0591] 实施例14

[0592] 一名40岁的白种人女性于2019年12月到博金斯基诊所就诊,被诊断为右乳腺上皮癌,HER-2阴性,伴肝脏、肺、骨骼和脑多处转移,IV期。患者有3年病史。2016年,右乳结节活

检显示了ER⁺/PR⁺/HER-2⁻乳腺癌。她接受了辅助AC化学疗法和放射疗法,直到2017年2月。此后,她短期使用了他莫昔芬。2018年10月,她出现了活检证实的肺转移。2019年5月,她接受了双侧输卵管切除术。2019年11月,她开始使用来曲唑,并继续使用。她的估计存活期少于3个月。

[0593] 治疗:治疗于2019年12月4日开始,AS每日最多19.2克,帕博西尼每日口服125毫克,来曲唑每日2.5毫克。2019年12月10日,根据基因组分析,停用帕博西尼和来曲唑,取而代之的是阿贝西利每日口服150毫克,氟维司群每月静脉注射500毫克。她决定于2020年7月9日停止所公开的服务。

[0594] 对治疗的反应:2020年1月21日的脑部MRI与2019年12月3日的MRI相比,显示一个转移消失,两个病灶的大小总体减小了66.4%。2020年6月18日的下一次MRI显示病灶减小了73.5%,表明为PR。与2019年11月27日相比,2020年1月24日和2020年6月19日的PET/CT显示为SD。2019年12月2日由Guardant 360进行的血液基因组分析显示ESR1 E380G、ESR1 Y537N、PIK3CA E545K和E542K和E39K、CDK4扩增、AKT1 E17K、FGFR1扩增、TP53 E287*和E285K。预计除ESR1和CDK外,所有基因组异常都会受到AS的影响。没有进行后续分析。患者症状明显好转。

[0595] 结论:这是一例非常晚期HER-乳腺癌病例,伴有多处转移。她的脑转移达到了CR,其他部位达到了SD,症状明显改善。

[0596] 实施例15

[0597] 在另一种示例性方法中,一名42岁的白种人女性于2019年6月到博金斯基诊所就诊,被诊断为左乳腺浸润性导管癌,ER⁺、PR⁻、HER-2⁻,伴肝、肺、胸膜、骨骼和脑转移,IV期。患者有2年病史。2017年11月,她的妇科医生发现左侧乳房有结节。2018年1月2日的活检确定了诊断。2018年1月25日的PET/CT显示乳腺、淋巴结和肺部受累。2018年1月30日至2018年5月9日,她接受了新辅助AC化学疗法,并于2018年6月6日接受了左侧全乳房切除术、淋巴结清扫术和整形重建术。2018年8月21日,她完成了5000cGy的放射疗法。2019年4月12日的PET/CT显示淋巴结、肺、胸膜、肝脏和骨转移进展。2019年5月2日的骨转移活检证实了最初的诊断。2019年8月16日的头部MRI显示有脑转移。据估计,她的预期寿命少于两个月。

[0598] 治疗:治疗于2019年10月16日开始,AS每日最多19.2克。她的当地肿瘤医师为她添加了氟维司群和利普安。她于2020年1月28日停止治疗,并决定接受临终关怀。她于2020年3月去世。

[0599] 对治疗的反应:2019年12月14日的脑部MRI与2019年8月16日的MRI相比,显示了脑转移减小了55.6%,表明PR的开始。2020年1月10日的CT显示肝转移进展。2019年6月3日由Guardant360进行的血液基因组分析显示PIK3CA E542K和E453K、CDKN2A D74N和GATA3 D336fs。在治疗期间,患者的病情有所改善。患者的存活时间比预期延长了10个月。

[0600] 结论:这是一例侵袭性很强的晚期HER-2⁻乳腺癌。患者的脑转移达到了PR的开始,但肝转移为PD。出于个人考虑,她拒绝根据基因组分析结果修改治疗方案。

[0601] 实施例16

[0602] 一名57岁的白种人女性于2019年8月到博金斯基诊所就诊,被诊断为右乳腺浸润性导管癌,ER⁺,PR⁻,HER-2⁻,BRCA 1种系突变,伴肝脏、骨骼和脑多处转移,IV期。

[0603] 患者有15年的病史。她于2004年首次被诊断为右侧乳腺DCIS,并接受了双侧乳房

切除术和整形重建术。她在右侧乳房切除后部位出现复发,2016年7月11日的活检证实了这一点。PET/CT显示了骨转移。2018年6月25日,她因病理性骨折进行了右髋关节置换术,2018年7月19日又进行了左股骨固定及因脊髓压迫的紧急脊柱手术。她于2018年6月22日开始使用来曲唑,2018年8月20日开始使用帕博西尼,一直持续到2019年3月骨骼和肝脏出现进展。之后她使用了奥拉帕尼,但由于不良反应,1周后停药。2019年4月她决定重新开始使用曲唑。2019年8月23日的脑部MRI显示有脑转移。她的预期寿命估计少于3个月。

[0604] 治疗:治疗于2019年8月26日开始,每日使用AS达19.2克,每月静脉注射氟维司群500毫克。在当地肿瘤医师的建议下,她于2019年9月25日开始使用他唑帕尼。由于个人原因,她于2020年1月2日决定停用AS,并在所公开的护理下开始用PB治疗。

[0605] 对治疗的反应:2020年1月22日的脑部MRI显示脑转移减小了11.3%,下一次MRI显示减小了43%。2019年10月23日的PET/CT与2019年8月22日的扫描相比,显示出大量肝转移和骨转移明显改善,表明PR的开始,2020年1月24日的下一次PET/CT证实了PR。2019年8月21日的血液基因组分析显示ESR1 E380Q、Y537C、E330dup、H524L和BRAC1[908*]、PIK3CA扩增以及RB1 0217*。患者症状明显好转。

[0606] 结论:该患者的病史长达15年,是一种非常晚期且难以治疗的HER-和BRAC1突变的乳腺癌。她很快就达到了PR,但在治疗4个月后决定停用AS后,她的反应变慢了。

[0607] 实施例17

[0608] 一名48岁的中国女性于2020年4月到博金斯基诊所就诊,被诊断为右乳腺浸润性导管癌,ER⁺、PR⁺、HER-2⁻,伴左乳、淋巴结、肝脏、肺、骨骼、甲状腺和腹膜转移,IV期。

[0609] 患者有11年的病史。2009年,她接受了右侧肾上腺肿瘤切除术。没有病理诊断结果。2018年4月,她右侧乳房出现结节,活检证实了上述诊断。2019年11月6日,她被发现疾病明显进展,右侧乳房大肿瘤浸润皮肤,左侧乳房肿瘤并转移至淋巴结、肝脏、骨骼和腹膜。2019年11月20日,她接受了肝动脉栓塞术,随后于2019年12月9日接受了双乳和肝脏消融术。2020年初,她的疾病进一步进展。她的预期寿命少于3个月。

[0610] 治疗:治疗从2020年4月16日开始,AS每日最多14.4克,卡培他滨每日口服1000毫克(以14天用药,7天停药为一个周期)。2020年9月9日,她接受了右侧乳房切除术。根据2020年10月14日提供的建议,她开始使用阿贝西利和来曲唑,并于2020年12月4日在当地肿瘤医师的护理下开始使用诺雷德。目前,她仍在继续接受治疗。

[0611] 对治疗的反应:2020年9月2日的PET/CT显示肝脏、骨骼和甲状腺转移有所好转,肺结节和右乳腺肿瘤略有增加,无腹膜转移。2020年12月9日的下一次PET/CT显示出稳定的肝脏、骨骼和甲状腺转移,肺和右侧腋窝转移增大。右侧乳房切除术后状况良好。2020年4月28日的血液基因组分析显示CCND1扩增,2020年4月14日的血液基因组分析显示GATA3 c.1213_1214del和p.S405fs。怀疑存在HER2扩增,但未得到证实。患者症状得到明显改善。

[0612] 结论:这是一例侵袭性很强的HER2阴性乳腺癌晚期病例,显示出肝脏、骨骼、腹膜和甲状腺转移的OR,症状明显改善。由于保险授权问题,一些建议的治疗方案变更(如阿贝西利和激素治疗)的实施明显延迟。与预计的少于3个月的存活期相比,患者至少存活了9个月以上,情况良好。

[0613] 实施例18

[0614] 一名51岁的白种人女性于2018年6月到博金斯基诊所就诊,被诊断为浸润性导管

癌,高级别,ER⁺、PR⁺、HER-2⁻,IV期,并有广泛的骨转移。患者有16年的病史。2002年,她被诊断为左乳腺DCIC,并接受了手术切除治疗。2015年3月20日,她接受了左乳活检,结果显示为中度DCIC。她当时拒绝了切除乳房的建议,但在2015年8月25日,她决定进行切除,并进行了乳房重建。病理检查提供了上述诊断结果。她拒绝了放射疗法、化学疗法和激素治疗,从2015年10月到2017年8月一直接受PB治疗,未见复发。8个月后,她接受了左胸结节切除活检,结果显示此次复发的特征与2015年8月的检查相同。2018年5月15日的PET/CT显示有多处骨转移。2018年6月11日,她接受了腹腔镜BSO,并开始使用地诺单抗。她的预期寿命少于6个月。

[0615] 治疗:2018年7月2日,她开始在博金斯基诊所接受AS的治疗,最高剂量为12克/天。随后,她的当地肿瘤医师又为她增加了来曲唑、帕博西尼和地诺单抗。2019年4月9日停用帕博西尼,2019年5月2日她将来曲唑换成氟维司群。2019年5月14日,增加了A10,159克/天。她被建议加用阿贝西利,但被保险公司拒绝。她于2019年7月9日停止治疗。她存活了12个月。

[0616] 对治疗的反应:与2018年5月17日的PET/CT相比,2018年10月31日的后续PET/CT显示了所有转移性高代谢骨病灶变均已消退,表明CR开始。2019年4月16日的后续PET/CT显示肝脏和骨骼的几处高代谢密度,表明PD。2018年8月15日的血液基因组分析与2017年10月16日的基线相比,显示出ESR1 Y537S和CCND1 Q264K的ND。这两种突变体在2019年4月10日再次出现,并出现MTOR R454R。CCND1 Q264K的ND很可能是由于AS所致。患者的反应被归类为CR,但未通过重复扫描确认,随后为PD。

[0617] 结论:治疗5个月后,骨转移开始CR,CCND1 Q264K为ND。

[0618] 实施例19

[0619] 一名67岁的白种人女性于2017年3月到博金斯基诊所就诊,被诊断为结肠肝曲浸润性低分化腺癌,伴淋巴结、肝脏和腹膜转移,处于IV期。她主诉乏力、腹部和背部疼痛、恶心、呕吐、食欲不振,体重在5个月内下降了50磅。她的癌症病史始于6个月前,当时她感到中腹部和背部疼痛。她最初被诊断为憩室炎、GERD和食道裂孔疝。2016年12月12日,她被查出幽门螺杆菌阳性,接受了标准疗法治疗,2017年3月又被查出阴性。2016年12月12日,她的CT确定肿瘤位于结肠肝曲。2017年1月25日,她在梅奥诊所接受了右半结肠切除术。由于肿瘤侵犯了十二指肠和胰头,并穿透了内脏腹膜,因此无法完全切除。2/18淋巴结转移癌阳性。病理检查证实了上述诊断。MLH-1和PMS-2表达缺失,但MSH-2和MSH-6表达完好。她没有接受进一步治疗。2017年3月15日的基线PET/CT显示淋巴结、肝脏和腹膜有大量转移受累。她的预期寿命少于4个月。

[0620] 治疗:她从2017年3月16日开始接受帕博利珠单抗输注治疗,每3周一次。她还接受了每2周一次的FOLFOX治疗。2017年4月6日,治疗中增加了AS的输注,每日达19.2克。2017年11月6日,FOLFOX改为XELOX,一直持续到2018年5月21日。2018年8月15日停用帕博利珠单抗,2019年2月28日停用AS。

[0621] 对治疗的反应:2017年4月20日的后续PET/CT显示所有转移均有所减小。2017年6月26日的下一次PET/CT未显示任何可测量的病灶,但2017年9月20日的扫描显示腹部中央有一个新的病灶。这一病灶在2017年11月6日的扫描中消失。2018年1月18日、2018年4月23日和2018年7月24日的后续扫描结果正常,2019年1月2日、2019年4月4日、2019年7月30日和2019年11月15日的扫描结果也正常,只是T11椎体有炎症变化。2020年2月28日和2020年8月

24日的PET/CT检查未显示任何复发,证实了放射学CR。患者的症状有所改善,并在治疗初期消失。她在2017年7月12日、2018年5月1日、2018年8月6日、2018年11月8日和2019年2月7日反复进行的Guardant 360检测均为阴性。肿瘤组织中存在BRAF V600E突变。根据组织基因组学(梅奥诊所,2017年2月24日)显示的MLH-1和PMS-2表达缺失情况,选择了帕博利珠单抗。

[0622] 结论:该患者在长达3年多的时间里达到了CR,目前仍表现良好。她的血液基因组检测结果为阴性,组织基因组学为她制定治疗方案提供了指导。她的估计存活期为4个月,但她已经无癌3年多了。

[0623] 实施例20

[0624] 一名60岁的白种人男性于2018年1月到博金斯基诊所就诊,被诊断为乙状结肠浸润性中分化腺癌,并伴有淋巴结、肝脏、肺的转移和淋巴管扩散,IV期。他的癌症病史始于一两年前,当时他因癌性肿瘤引起的肠梗阻向急诊室报到。2017年2月,他接受了结肠部分切除术并切除肿瘤,并发直肠鞘血肿和肠梗阻。16个淋巴结中有一个呈癌症阳性。他决定不再接受其他治疗,2018年1月2日的CT显示肝脏有大块转移,淋巴结和肺部也有转移,并伴有淋巴管扩散。据估计,他的预期寿命少于6个月。

[0625] 治疗:他在博金斯基诊所的治疗从2018年1月17日开始,包括每日最多19.2克的AS、常规剂量的卡培他滨、奥沙利铂和贝伐单抗。由于不良反应,奥沙利铂于2018年7月10日停药。2018年10月24日重新开始奥沙利铂的治疗。2018年12月6日停用卡培他滨、奥沙利铂和贝伐单抗,并建议患者开始使用西妥昔单抗、恩可非尼和比美替尼。他于2018年12月4日接受了一次西妥昔单抗输注,并持续每周一次,直到2019年1月4日。他只使用了两天(2019年1月8日和9日)恩可非尼和比美替尼。因肝脏检查恶化,于2019年1月10日停止治疗。他于2019年1月15日去世。

[0626] 对治疗的反应:2018年3月27日、2018年6月15日和2018年9月26日的后续PET/CT显示,病灶的大小、数量和代谢活动持续减少。2018年6月15日,肺和肝穹隆的代谢活动消失。病灶大小的最大降幅为31%。2018年9月26日的PET/CT显示肺无代谢活动,但肝脏病灶大小增加了15%。2018年11月30日的下一次PET/CT显示疾病进展。患者没有基线Guardant 360。他的首次检查是在2018年7月12日,后续是在2018年10月15日,当时出现了进展。显示的是TP53 Y220C、TP53 V143M和BRCA1 T17201水平升高。EGFR D321D为ND。

[0627] 结论:患者淋巴结、肺和肝脏的许多转移的大小、数量和活动度都有了客观的减少。肝脏穹顶、多个肿大淋巴结和肺转移的活动性已不复存在,淋巴管扩散也不再可见。他的EGFR D321D突变已被消除。他的估计存活期少于6个月,但他活了一年。

[0628] 实施例21

[0629] 一名63岁的白种人女性于2018年5月到博金斯基诊所就诊,被诊断为结肠中度分化腺癌,并伴有肺和胸膜转移,IV期。患者有7年的癌症病史。2011年,她因结肠腺癌接受了部分结肠切除术。2015年,她出现附件肿瘤,接受了全子宫切除术和双侧输卵管切除术,病理诊断为结肠转移性腺癌。2015年9月至2016年4月,她接受了FOLFOX化学疗法和帕尼单抗,遭受了帕尼单抗严重的毒性。2017年10月,她的左肺下叶出现转移,2018年1月转移至门周淋巴结、右肺和盆腔。她于2018年2月14日和2018年2月15日接受了右肺病灶放射疗法,2018年3月5日行剖腹探查解粘连、小肠切除吻合、右闭孔窝全闭塞切除输尿管切除再植术。

右侧子宫肿块病理显示为转移性结肠腺癌,中度分化。2018年4月23日的PET/CT显示转移至右肺和胸膜。她的估计存活期少于6个月。

[0630] 治疗:她于2018年6月6日开始在博金斯基诊所接受治疗,AS每日最多19.2克,每2周接受一次FOLFIRI化学疗法和贝伐单抗。2018年8月27日,应患者要求停止化学疗法和AS。2018年11月27日重新开始使用AS。2018年12月20日,她重新开始接受FOLFIRI与贝伐单抗治疗,并于2019年3月25日停药。当时,她开始接受每2周一次的阿替利珠单抗输注和口服考美替尼,一直持续到2019年5月22日。2019年6月11日,治疗中加入了A10,最高剂量为1g/kg/天。2019年6月20日,她开始对右肺转移进行放射治疗,共治疗36次(6480cGy)。2019年11月20日,她开始接受每2周输注一次纳武利尤单抗和口服瑞戈非尼的治疗方案。2020年3月15日,她开始对头皮病灶进行放射治疗,一直持续到2020年3月30日。她决定于2020年3月31日停止在博金斯基诊所的治疗。

[0631] 对治疗的反应:2018年8月2日和2018年10月9日的后续CT显示肺部转移减小。应患者要求停止治疗后,3个月内转移持续增大,后续CT记录了这一点,并出现疾病进展,在头皮出现新病灶。2018年4月23日的PET/CT记录了基线进展,但2018年8月2日和2018年10月9日记录了代谢活动完全消退,根据PET表明为CR。2018年12月12日和2019年3月22日的后续PET/CT显示进展,但2019年5月21日的PET/CT显示混合反应。2019年11月15日的最终PET/CT显示进展。2018年5月6日由Guardant 360进行的基线血液基因组学显示TP53 R273H和PTEN R55fs突变,在2018年8月2日和2018年10月10日的后续检查中这些突变消失,与PET/CT的CR相吻合。此后,从2019年8月27日开始到2020年2月19日,这两个突变再次出现,2020年2月19日又从头皮转移新发现BRAF扩增。APC E888fs于2019年8月27日出现,但在2019年11月20日和2020年2月19日消失。患者曾多次中断治疗,这影响了她的最初反应。大部分时间她都没有症状,生活质量良好,曾多次出国度假。TP53 R273H、PTEN R55fs、APC E888fs和APC R230C的消除可能受到AS的影响。

[0632] 结论:患者的癌症病史很长(7年),两次手术、标准化学疗法、免疫疗法和放射疗法均告失败。她达到了PET/CT的CR和两个重要突变基因TP53和PTEN的ND。不幸的是,在停止治疗3个月后,她的疾病进展,额外的治疗也未能充分控制病情。在此期间,又出现了新的基因突变,但其中一些(APC)已被消除。她被建议接受针对BRAF扩增的靶向疗法,但她决定停止治疗:她存活了2年,而她的估计存活期少于6个月。

[0633] 实施例22

[0634] 一名50岁的非裔美国男性于2018年12月到博金斯基诊所就诊,被诊断为乙状结肠浸润性中度分化腺癌,伴淋巴结、腹膜和输尿管盆腔交界处转移,左肾阻塞,IV期。患者有3年的癌症病史。2015年5月18日,他因肿瘤引起的肠梗阻接受了手术,并接受了部分结肠切除术和乙状结肠肿瘤切除术。病理检查提供了上述诊断以及RAS和BRAF野生型。2015年7月至2015年12月,他接受了12个周期的FOLFOX治疗。2017年4月, he 被发现复发,肿瘤阻塞左肾。病理证实了该复发。他接受了肾造瘘术,并在2017年7月至2017年9月期间继续使用每两周一次的5-氟尿嘧啶和贝伐单抗。由于毒性,他决定停药。他接受了另一名医生提供的卡培他滨治疗,但于2018年11月出现疾病进展。他的预期寿命估计少于6个月。

[0635] 治疗:他于2018年12月27日开始在博金斯基诊所接受治疗,AS最多为19.2克/天。2019年1月15日,卡培他滨被添加到他的治疗中,2019年2月14日,开始使用帕尼单抗每2周

一次,并于2019年5月29日停止。尽管医生提供了下个月的免费服务,但他不顾医生的建议,于2019年8月3日决定停止AS和所公开的护理。

[0636] 对治疗的反应:患者对治疗具有非常好的反应。2019年4月4日和2019年6月10日的后续PET/CT显示转移病灶完全消退,表明了CR。2018年12月11日,Guardant 360的基线血液基因组学发现TP53 S241F,其在2019年4月10日为ND。然而,在患者停用帕尼单抗后,突变基因以更低的浓度再次出现。尽管患者到博金斯基诊所时的预期寿命少于6个月,但仍存活了一年多。

[0637] 结论:该患者达到了放射学和分子CR,但不听医嘱过早中断了治疗,导致疾病进展。治疗3个月后,他的血液中不再检测到突变的TP53。患者的症状得到了很好的改善,预期寿命延长了6个多月。

[0638] 实施例23

[0639] 一名62岁的白种人女性于2019年10月到博金斯基诊所就诊,被诊断为直肠中度分化腺癌,伴淋巴结、肝脏和肺转移,IV期。患者有两年的癌症病史。她的直肠腺癌初步诊断于2017年7月确立。她拒绝手术、化学疗法和放射疗法,没有接受任何标准治疗。2019年9月10日的CT显示,她有一个巨大的直肠肿瘤和如上所述的多处转移。她的预期寿命少于6个月。

[0640] 治疗:她于2019年10月18日开始在博金斯基诊所接受治疗,包括AS(最高19.2克/天)和XELOX化学疗法,并按标准使用贝伐单抗。由于得不到当地肿瘤医师的支持,她于2020年2月13日不听建议地停止了治疗。

[0641] 对治疗的反应:2020年1月4日的后续CT显示,转移病灶的数量和大小均趋于稳定。2020年1月16日,经身体检查,她的直肠肿瘤明显减小,疼痛也明显减轻。她的反应被归类为SD。与2019年10月16日的基线相比,2020年1月13日Guardant 360的血液基因组学显示,KRAS G13D的浓度下降了95%,TP53 R282W和SMAD4 D537V的浓度下降了99%。PIK3CA E542K、PIK3CA 115431、ARID1A Q802fs和AR切割位点SNV不再能检测到。

[0642] 结论:患者达到了放射学SD,身体检查和血液基因组学也有明显改善。她的舒适度和生活质量也明显改善。

[0643] 实施例24

[0644] 一名64岁的越南女性于2019年10月到博金斯基诊所就诊,被诊断为直肠乙状结肠低分化腺癌,并伴有肺、肝脏、脾、骨骼和腹膜的弥漫性转移,IV期。患者有7年癌症病史。2012年,她因DCIS接受了右乳房肿块切除术。2019年4月10日,她出现结肠穿孔,接受了直肠乙状结肠切除术、部分子宫切除术、盆腔脓肿排空术和结肠造口术。病理检查证实了上述诊断。她的原发性闭合延迟,血肿需要经皮引流。2019年6月19日,她开始在MDACC接受FOLFIRI化学疗法。2019年6月19日,治疗因小肠梗阻而中断。随后,她接受了6个周期的FOLFOX治疗;最后一个周期使用了贝伐单抗。2019年9月11日的CT显示出疾病进展。她的预期寿命少于6个月。

[0645] 治疗:治疗于2019年10月10日开始,AS每日最多19.2克。2019年12月23日,在MDACC重新开始FOLFOX治疗。2020年3月9日,由于病毒性肺炎,需要住院治疗疑似COVID-19感染(已排除),治疗中断。2020年4月17日,她在MDACC的护理下重新开始FOLFIRI治疗。2020年7月21日,A10被添加到治疗方案中,每日用量至150克。2020年9月28日,停用FOLFIRI,并开始使用瑞戈非尼,每日口服80毫克。患者于2020年10月22日在护理下停止治疗。

[0646] 对治疗的反应:2019年12月12日、2020年1月16日、2020年2月15日、2020年4月8日、2020年5月8日和2020年6月8日的CT扫描显示疾病稳定。对2019年4月10日采集并于2019年11月8日报告的组织标本进行的基因组分析表明,患者存在多种基因组异常,包括:KRAS A146T、APC G1499*、BRAF D5946、FAM123B R531*、MTOR E1779K、RET E511K、SMARCB1 R377C、TPS3 C176Y以及ARFRP1、CDK8、CUL4A、FLT3、GNAS、MYC、RAD21和ZNF703的扩增。2019年10月9日的血液基因组分析为阴性。患者症状得到改善。

[0647] 结论:这是一个晚期结肠癌病例,肿瘤标本中存在大量基因组异常,但血液基因组分析正常。治疗计划的执行因个人问题而变得复杂。

[0648] 实施例25

[0649] 一名66岁的白种人男性于2018年7月到博金斯基诊所就诊,被诊断为结肠腺癌并伴有脑、肺和肾上腺转移,IV期。患者有3年病史。2015年,他出现癫痫发作,经MRI发现右后枕顶叶肿块,累及硬脑膜,几乎完全切除。2017年10月17日,他出现平衡不稳,被发现复发性脑病变,于2017年10月19日切除。2017年10月18日的CT显示多处肺转移,并进行了活检。病理诊断证实为结肠中度分化腺癌,KRAS突变,MSI稳定。2017年11月7日,他接受了脑部病灶的放射外科手术,SBRT。2017年12月14日,他开始接受FOLFOXIRI和安维汀(Avastin)治疗。6个周期后,他出现了不能耐受的毒性,于2018年6月25日停药。2018年2月20日,他开始使用单药PB,一直到2018年7月25日。2018年5月1日,他在博金斯基诊所就诊,被建议使用希罗达(Xeloda)、安维汀或泰圣奇(Tecentriq)联合考比替尼(Cotellic)和PB。他决定放弃,只使用PB。他的预期寿命少于6个月。

[0650] 治疗:患者于2018年7月26日开始在博金斯基诊所接受治疗,AS剂量最高为19.2克/天。2018年7月31日,在当地肿瘤医师的护理下,增加了贝伐单抗和卡培他滨。他于2018年10月3日停用AS,并于2019年1月22日从博金斯基诊所出院。

[0651] 对治疗的反应:2018年8月3日的基线PET/CT显示多个肺和肾上腺转移进展,但2018年10月2日的后续PET/CT显示右上肺肿块的大小减小了24%,其他肺转移的大小和代谢活性也有所下降。左肾上腺转移的代谢摄取减少。患者达到了MR。2018年8月16日和2018年9月13日的头部MRI检查未显示任何复发。患者存活超过6个月。

[0652] 结论:这是一个不寻常的病例,结肠癌终末期患者伴有脑、肺和肾上腺转移,两次肿瘤切除、化学疗法和放射疗法均告失败,但对伯钦斯基诊所的治疗有反应。病人违背医嘱中断了治疗。

[0653] 实施例26

[0654] 一名78岁的白种人男性于2019年10月到博金斯基诊所就诊,被诊断为盲肠腺癌并伴有腹膜和心包转移,IV期。患者的病史超过一年。2018年7月,他被发现有盲肠肿块和心包积液。2019年2月17日,他接受了肿瘤部分切除术;由于腹壁浸润和粘连,无法进行完全切除。他拒绝接受建议的化学疗法。2019年10月,患者出现与肠道相连并延伸至腰肌的大脓肿,和多处腹膜转移。他的预期寿命少于6个月。

[0655] 治疗:博金斯基诊所的治疗从2019年10月30日开始,AS达19.2克/天,纳武利尤单抗3毫克/千克(静脉注射,每3周一次),瑞戈非尼80毫克(21天用药,7天停药为一个周期)。2019年12月4日,新增卡培他滨500毫克,每日2次,周期为用药14天/停药7天。患者于2019年12月24日返回欧洲,由于当地肿瘤医师不配合,无法继续治疗。最后一次与患者联系是在

2021年3月16日。他向我们转达了他的情况还算不错的事实。

[0656] 对治疗的反应:2019年12月2日的PET/CT与2019年10月29日的CT相比,显示肠系膜最大病灶的大小减小了18.7%,右侧腰大肌浸润和多发性腹膜转移有所改善,记录为MR。从治疗开始到现在,患者至少存活了17个月。

[0657] 结论:这是一例因腹腔内巨大脓肿累及肠道而难以治疗的结肠癌病例。标准化学疗法存在败血症的风险。由于后勤方面的原因,(与当地肿瘤医师缺乏合作,以及COVID-19大流行)患者无法继续接受治疗。

[0658] 实施例27

[0659] 一名54岁的白种人男性于2015年10月到博金斯基诊所就诊,被诊断为右颌下腺粘液表皮样癌,并伴有淋巴结、肺和肝脏转移,IV期。患者有两年多的癌症病史。自2001年起,他还有HIV感染史。2013年3月15日,根据右颈部颌下腺肿块的活检结果,确定了他的病理诊断。2013年4月9日的CT显示了广泛的淋巴结和肺转移。2013年4月16日,肺部病灶活检证实了其转移来源。2013年5月24日,他接受了右侧改良颈部清除术。2013年6月,他接受了五次右颈部的放射疗法。从7月到8月底,他接受了减少剂量的多西他赛和培美曲塞(pemetrexed)治疗,转移病灶的大小略有减小。2014年初,他接受了研究性寡核苷酸支持疗法(SOT),2014年3月25日的后续PET/CT显示有反应。2015年4月21日,他开始使用减少剂量的5FU、多西他赛和顺铂,随后疾病出现进展。2015年8月20日,他开始临床使用PB、帕博利珠单抗、紫杉醇、卡铂和曲妥珠单抗。由于尝试权法的批准,他停止了PB,转为静脉注射ANP。他的预期寿命少于两个月。

[0660] 治疗:2015年10月16日开始使用AS和A10治疗。AS剂量增至19.2克/天,A10增至3.5克/千克/天。他还继续接受每3周一次的帕博利珠单抗、紫杉醇、卡铂和曲妥珠单抗静脉注射。2015年11月18日至2015年12月2日,由于肺炎住院,治疗暂停。他于2016年2月5日重启ANP,但于2016年2月26日再次停药。2016年7月25日,他决定再次重启AS,并于2016年10月25日停药。

[0661] 对治疗的反应:自2015年8月20日以来,患者转移病灶的大小和数量均有明显改善。肺部病灶减小了75%,肝脏病灶也已消退。2015年11月22日的CT记录了进一步的改善。2016年2月11日的PET/CT显示肺转移进一步减小30%。2016年3月22日的CT显示疾病轻度进展,可能是对治疗计划的依从性较差所致。患者的症状也有明显改善。2015年8月18日,他决定只进行一次Guardant 360血液基因组检测,结果显示ERBB2、ARID1A和GNAQ突变,表明曲妥珠单抗具有良好的靶向性。

[0662] 结论:患者的肿瘤大小和数量明显减少,与PR一致。由于潜在的HIV感染,他很容易受到感染。由于感染和依从性差导致治疗中断,他的治疗效果大打折扣。他存活了一年多,而他的预期寿命只有两个月。

[0663] 实施例28

[0664] 一名66岁的白种人女性于2018年1月到博金斯基诊所就诊,被诊断为右腮腺低分化腺泡细胞上皮癌,并伴有淋巴结、肺和胸膜转移,IV期。患者有14年的癌症病史。2004年,她被诊断为左乳腺癌,接受了左乳房部分切除术和放射疗法,病情一直在缓解中。2016年,她出现右颈部肿块和双侧甲状腺结节,被诊断为沃辛氏肿瘤。她被安排接受手术,但拒绝了。2017年1月,她接受了第二次检查,被诊断为右腮腺鳞状分化高级别上皮癌。2017年7月7

日,她接受了右侧改良根治性颈部清扫术,术后诊断为腺泡细胞上皮癌,高级别,伴淋巴结转移。2017年9月12日至2017年10月25日,她接受了局部放射疗法,因吞咽困难放置了PEG管,并鉴于PD-01表达,开始使用帕博利珠单抗。2017年12月20日的PET/CT显示疾病进展,表现为淋巴结、肺和胸膜多发转移的数量、大小和强度增加。据估计,她的预期寿命少于3个月。

[0665] 治疗:2018年1月22日开始治疗,最大剂量为19.2克/天。她还在当地医生的护理下继续使用帕博利珠单抗。2018年1月25日,为增强帕博利珠单抗的活性,增加了伏立诺他100毫克/天(口服)。2018年4月3日的CT显示疾病进展。2018年4月26日停止在BC的治疗。

[0666] 对治疗的反应:患者被诊断出患有有一种侵袭性很强且非常罕见的癌症。2018年1月17日,她的血液基因组学经Guardant 360检测呈阴性。组织基因组分析显示GATA3扩增。唯一可能的治疗靶点是PD-01阳性,这也是帕博利珠单抗的基础。AS用于广谱覆盖突变基因。但这还不够,她的癌症仍在进展。

[0667] 结论:由于血液基因组结果阴性和对这种非常罕见的癌症的基因组异常的有限知识,该病例显示治疗失败。

[0668] 实施例29

[0669] 一名45岁的印度男性于2018年4月到博金斯基诊所就诊,被诊断为左侧硬腭中度分化鳞状细胞上皮癌,并伴有淋巴结和骨转移,IV期。患者有2年的癌症病史。2016年8月16日,他接受了左侧硬腭肿瘤活检,并得出了上述诊断结果。肿瘤浸润了左侧上颌骨。2016年8月24日,他接受了左上颌骨切除重建术和右肺结节切除术。随后,他接受了化学疗法和头颈部30次60Gy的放射疗法。他的硬腭出现复发,2018年2月26日的活检证实了这一点。2018年2月21日的PET显示,颅底大面积病变伴斜坡糜烂。累及左侧岩骨及后鼻中隔、颞窝及左侧咽旁间隙、筛窦及左侧海绵窦,并转移至纵隔、血管前、气管前及隆突下组淋巴结。他接受了卡铂和白蛋白结合型紫杉醇(Abraxane)的化学疗法,但未能控制病情发展。他出现吞咽困难、疼痛、左侧视力丧失和极度虚弱。他的预期寿命估计为1个月。

[0670] 治疗:2018年4月11日开始治疗,AS高达19.2克/天,纳武利尤单抗240毫克静脉注射,每2周一次。2018年4月18日,在治疗中加入了伊匹单抗50毫克静脉注射,但由于在印度无法买到,此后没有继续治疗。取而代之的是西妥昔单抗700毫克静脉注射,并每3周继续使用纳武利尤单抗。由于后勤困难,所公开的服务于2018年11月7日停止。

[0671] 对治疗的反应:2018年5月31日的后续PET/CT显示,颅骨病灶的大小和代谢活动明显减小,肿大的淋巴结略有改善。腹部还出现了新的肠系膜病灶和新的肿大淋巴结。患者的吞咽和疼痛也有明显改善。他的治疗方案存在缺陷,因为2018年4月9日由Guardant 360进行的血液基因组分析呈阴性。组织基因组分析显示细胞角蛋白克隆AE1/AE3。

[0672] 结论:这是一例非常晚期的头颈癌病例,对AS和单克隆抗体联合治疗反应良好,放射学和症状得到改善,存活期延长。由于缺乏基因组信息和后勤困难,治疗受到影响。

[0673] 实施例30

[0674] 一名77岁的白种人男性最初于2011年11月到博金斯基诊所就诊,接受前列腺腺癌伴骨转移IV期的治疗。他达到了CR,但在2013年被诊断为右扁桃体浸润性鳞状细胞上皮癌,并伴有淋巴结转移。他首先在MDACC接受了治疗,最初病情有所好转,随后疾病进展并累及纵隔淋巴结。2015年3月30日, he 被发现疾病进一步进展。他最初在MDACC接受西妥昔单抗和

质子放射治疗,2016年8月疾病进一步进展。2016年9月,他决定来到博金斯基诊所,在RU下治疗头颈部浸润性鳞状上皮癌,伴淋巴结和肺转移,IVC期。患者有5年前列腺癌病史和3年头颈癌病史。在开始接受RTT治疗时,他的前列腺癌处于CR期,头颈部癌在西妥昔单抗和质子放射治疗后仍在进展。他的预期寿命少于6个月。

[0675] 治疗:2016年9月8日开始在博金斯基诊所接受RTT治疗,包括高达19.2克/天的AS和每2周200毫克静脉注射的帕博利珠单抗。他于2017年3月23日停止治疗。最后一次与患者联系是在2017年4月26日,他的情况良好。

[0676] 对治疗的反应:2016年8月17日的基线PET/CT显示,右侧舌咽区域有一巨大肿瘤,累及舌和扁桃体,颌下及纵隔淋巴结肿大,右肺和左下肺有肺结节。2016年11月17日和2017年2月27日的后续PET/CT显示为SD。2016年8月17日的Guardant 360基因组血液分析显示TP53 R248Q和C242S、ATM A2688A、APC E1047G和MET R134C。据认为,两个TP53突变受到了AS的影响。患者存活超过8多月。

[0677] 结论:这是一例复杂的晚期头颈癌病例,患者在接受标准靶向治疗和放射治疗后复发,但在接受AS和免疫疗法治疗期间病情趋于稳定。病人不顾医嘱过早停止治疗。

[0678] 实施例31

[0679] 一名39岁的拉丁美洲男性于2017年11月到博金斯基诊所就诊,被诊断为右肾透明细胞型肾细胞上皮癌,并已转移至对侧肾脏、淋巴结、肺和脑,IV期。患者的癌症侵袭性很强,病史仅一年。2016年11月8日,他接受了右肾切除术,这有助于确定上述诊断。肿瘤延伸至下腔静脉。2016年12月,他的脑部出现多处转移,接受了伽玛刀治疗5处病灶,并于2017年1月1日开始每日使用舒尼替尼37.5毫克。2017年3月31日,他再次接受了伽马刀治疗。2017年5月31日,他的疾病进展,并于2017年6月6日至2017年6月19日接受了全脑放射疗法。2017年8月22日的CT显示了对侧肾脏、隆突下淋巴结和肺的进展。2017年9月18日的头部MRI显示脑转移进展。患者不再适合接受放射疗法。他主诉乏力、腹泻、恶心和呕吐。他的预期寿命少于2个月。

[0680] 治疗:患者于2018年1月3日开始接受AS治疗,最终剂量为每日19.2克。他还接受了每2周3毫克/千克静脉注射的纳武利尤单抗和每日口服200毫克的伏立诺他。2018年1月17日,他开始使用伊匹单抗每6周1毫克/千克静脉注射。2018年1月22日,伏立诺他的剂量降至每日100毫克。2018年3月8日,根据MDACC肿瘤医师的建议,纳武利尤单抗/伊匹单抗的输液时间调整为每3周一次。2018年4月4日,他的伊匹单抗医保被保险公司拒绝,从那时起,他继续每2周输注一次纳武利尤单抗。2018年7月18日,所公开的治疗因不合规而停止,他的治疗转到了MDACC。自2018年11月7日以来,一直未提供有关其病况的信息。

[0681] 对治疗的反应:2018年1月29日的头部MRI显示,与2017年9月18日的扫描相比,脑转移的大小和数量减少了84%。2018年3月1日的后续MRI未显示任何变化,2018年6月18日的MRI显示减少了10%。在停止所公开的服务后,2018年8月21日的MRI显示疾病大规模进展。根据2018年8月21日的骨骼扫描,骨骼也有新的受累。2018年3月2日、2018年6月18日和2018年8月21日的CT证实了隆突下淋巴结的稳定性。没有其他肿大的淋巴结或肺转移。患者拒绝接受基线全身CT,因此不知道基线时是否存在多发淋巴结和肺转移。由于保险的拒绝,他很难遵守治疗计划。因此,他没有Guardant 360的基线血液基因组学。2017年12月6日,Foundation Medicine的基线组织基因组学发现了AS的靶向突变:CDKN2A/B和SDKN2A。患者

的脑转移达到PR,淋巴结转移达到SD。

[0682] 结论:这是一例侵袭性很强的晚期肾癌病例,手术、放射疗法和靶向治疗均告失败。最重要的是脑转移瘤的PR,其公开治疗前复发了三次。之前描述的对侧肾脏、肺和多处淋巴结转移已不再被识别。患者存活时间超过8个月,而预计为2个月。

[0683] 实施例32

[0684] 一名39岁的白种人男性于2019年12月就诊,被诊断为左肾肾细胞上皮癌,并伴有淋巴结、肺、骨和脑转移,IV期。患者有3年病史。2016年11月11日的PET/CT显示左肾大肿瘤,左上肺有肿块。同月,他接受了肾切除术和肾上腺切除术,并接受了两个周期的白介素-2治疗,CT显示病情有所好转。2019年7月,他出现了两个脑转移,切除时边缘清晰。病理证实为转移性肾细胞上皮癌。2019年10月17日的颈椎MRI显示颈脊髓有转移。脑部MRI显示,在之前的切除部位有两个新的病灶。他的预期寿命少于6个月。

[0685] 治疗:患者于2019年12月3日开始接受AS治疗,最终剂量为19.2克/千克。2019年12月5日,建议考虑口服卡博替尼,并在当地肿瘤医师的护理下静脉注射纳武利尤单抗和伊匹单抗。2020年1月27日,由于不在保险范围,患者在当地肿瘤医生的护理下增加了口服5毫克阿昔替尼和每3周静脉注射200毫克帕博利珠单抗的治疗。2020年6月25日,患者决定停止所公开的服务。

[0686] 对治疗的反应:2020年1月23日的头部MRI显示脑转移已消失,2020年3月17日和6月18日的MRI证实了这一点。基线CT/PET显示有几个高代谢病灶,可能代表淋巴结转移。2020年3月18日和2020年6月19日的PET/CT不再显示这些病灶。由Guardant 360进行的患者基线血液基因组学检查未显示任何异常。2020年1月24日,Foundation Medicine的组织基因组学检查发现PTEN Y27C突变和AKT2增殖,这些都是AS的靶点。

[0687] 结论:该患者在接受AS治疗后脑转移迅速达到CR,在接受阿昔替尼和帕博利珠单抗联合治疗后脑外转移达到CR。他已无症状,并能在2020年1月后重返工作岗位。他存活了6个多月。

[0688] 实施例33

[0689] 一名23岁的白种人女性于2015年10月到博金斯基诊所就诊,被诊断为左肺非典型小细胞神经内分泌肿瘤伴鳞状细胞分化,伴淋巴结、骨骼和甲状腺转移,IV期。一年后,转移性淋巴结活检显示为尤文肉瘤/PNET。患者有三年半的病史。2012年4月12日的初次支气管镜检查检查和活检发现了原始神经外胚层肿瘤(PNET)。2012年5月8日,她开始接受新辅助VIDE化学疗法6个周期。到2012年11月13日,她的左肺门肿块大小减小,左肺下叶出现转移。2013年1月10日,她接受了左肺下叶切除术。病理结果显示为非典型小细胞神经内分泌肿瘤伴鳞状细胞分化。2013年4月23日至2013年6月3日,她接受了总剂量为50.4Gy、分28次进行的放射疗法。2013年6月21日的CT与CR的开始一致。2013年7月4日至2013年12月4日,给予7个周期的辅助VAI化学疗法。2014年12月,她的右侧胸锁关节淋巴结出现转移,活检显示为尤文肉瘤/PNET。2015年2月2日至2015年3月23日,她接受了伊立替康和替莫唑胺的化学疗法。她的病情有所进展,右锁骨肿块增大,骨骼和甲状腺出现多处转移。从2015年9月29日到2015年10月10日,她接受了10次质子疗法治疗右锁骨肿块。患者的预期寿命少于6个月。

[0690] 治疗:患者于2015年11月2日开始接受AS最高19.2克/天和A10最高50克/天的治疗。2016年1月2日,在治疗方案中加入了贝伐单抗,每2周静脉注射10毫克/千克;2016年1月

14日,又加入了纳武利尤单抗,每2周静脉注射220毫克。她于2016年4月4日停止了所公开的服务。

[0691] 对治疗的反应:2015年12月30日的PET/CT显示,与2015年10月30日相比,右锁骨肿块的大小减小了20%。骨骼病变稳定。2016年3月2日的后续PET/CT显示肿块减小了50%以上,代谢活性下降。不过,左侧骶骨和髂骨出现了新的高代谢活动。2016年9月28日的MRI证实锁骨病变大小稳定。

[0692] 结论:患者被诊断为高度恶性肿瘤,兼有神经内分泌上皮癌、鳞状细胞上皮癌和尤文肉瘤/PNET的特征,并有多处转移。她的锁骨大肿瘤达到了PR,其他转移也趋于稳定。她没有进行血液基因组分析,组织显示EWSR1-FLI1融合。因此,基因组异常并没有指导她制定治疗方案。

[0693] 实施例34

[0694] 一名65岁的印度尼西亚男性于2017年10月到博金斯基诊所就诊,被诊断为肺腺癌,低分化伴淋巴结、脑、肝、肺、骨骼、肌肉和肾上腺转移,IV期。他的估计存活期少于3个月。患者仅有2个月的历史。2017年9月,他出现咳嗽,接受了抗生素治疗。2017年10月12日的PET/CT显示右肺上叶有肿瘤,并有上述多处转移。2017年10月6日的肺部病灶活检显示为肺腺癌,低分化。PD-L1为⁺15%,EGFR、ROS1、MET或ALK均无突变。2017年10月12日的脑部MRI显示,尾部、心室周围右侧区域有局灶性病变,对比后增强。

[0695] 治疗:患者于2017年10月12日开始在博金斯基诊所接受治疗,AS每日最多19.2克,纳武利尤单抗3m/kg(静脉注射,每2周一次),伊匹单抗1mg/kg(静脉注射,每6周一次)。2017年12月26日加用伏立诺他100毫克,每日口服。2018年3月7日,贝伐单抗10毫克/千克,每2周一次;2018年5月16日,增加了卢卡帕尼600毫克,每日口服。2018年4月2日,他开始接受左髋关节远隔放射疗法,6Gy,5天,2018年5月15日停用伏立诺他。2018年6月1日停用伊匹单抗,2018年6月14日停用纳武利尤单抗和卢卡帕尼。2018年7月1日停止了所公开的服务,2019年5月19日去世。

[0696] 对治疗的反应:2017年10月22日在MDACC进行的会诊和头部MRI排除了脑转移。2017年11月29日的后续头部MRI未显示任何转移。2018年1月18日的PET/CT显示淋巴结、肺、肝脏、肾上腺、骨骼和肌肉转移的大小减小,代谢活性下降,胸腔积液减少。2018年3月5日的后续PET/CT显示转移大小稳定,但骨转移和左侧颈下淋巴结的代谢活性增加。2018年6月20日的最后一次PET/CT显示大部分转移稳定,肌肉和胰腺尾区转移进展。2017年10月16日的Guardant360的基线血液基因组学发现了TERT启动子SNV,2018年5月7日和2018年6月21日的血液基因组学检查结果显示其已不存在。他的症状也有明显改善。2018年6月21日出现了新的突变:NTRK3 F6751和ERBB2 V777M。PET/CT显示该患者达到PR,Guardant 360的分子研究显示为CR。2018年6月21日结果显示的新突变导致其癌症进展。

[0697] 结论:该患者患有非常复杂的转移性癌症,多个器官出现转移。他对AS和检查点抑制剂的组合反应迅速。由于缺乏典型的肺癌突变,排除了其他靶向治疗的加入。新的突变导致他的癌症进展,但他决定不按照建议改变治疗方案。他比预期寿命多活了一年半。TERT启动子SNV的消除受到AS的影响。

[0698] 实施例35

[0699] 一名53岁的白种人女性于2019年1月到博金斯基诊所就诊,被诊断为左肺腺癌(肺

上沟瘤),伴肺、骨骼和脑转移,IV期。患者有4年癌症病史。2015年,她被发现肺部左上叶后部有肿瘤,并伴有卫星结节,从2015年12月2日开始接受培美曲塞和卡铂治疗,从2015年12月7日开始同时接受放射疗法。她接受了4个周期的联合化学疗法,第五个周期因毒性仅接受了培美曲塞。她的左上叶有反应,但T2和T3椎体出现了进展。2016年4月21日,她接受了左上叶、T2和T3椎体及肋骨切除术。病理诊断显示为中分化腺癌,EGFR突变阴性。2017年2月3日的CT显示右肺肿块增大。2018年12月的MRI显示有脑转移。她接受了小脑肿瘤切除术,PD-L1阳性率超过50%,但ALK、ROS1和RER突变为阴性。2019年3月,她接受了3次赛博刀治疗。她的预期寿命少于6个月。

[0700] 治疗:患者于2019年9月19日开始接受AS治疗,每日用量最高达19.2克。2019年10月4日,治疗中加入了纳武利尤单抗,每3周静脉注射3毫克/千克。2019年12月3日,患者改用帕博利珠单抗200毫克,每3周一次。2020年2月4日,她决定在公开的护理下停止治疗。

[0701] 对治疗的反应:2019年10月9日和2019年12月10日的后续MRI显示,小脑病变最初稳定,后来缩小了68%,表明开始出现PR。2019年11月22日的CT/PET显示肺结节减小。2019年1月15日的血液基因组分析显示FBXW7 Y545C,但患者不同意进行后续分析。2019年1月23日的组织基因组学显示肿瘤突变负荷为30Mut s/Mb,以及KRAS G13D、R1CT0R扩增、APC 5747、ATR R912fs*1、BCORL1 V1058fs*12、FGF6 R1250、RBM10 E242*和ZNF217 L546V。根据基因组分析,最佳方案是使用检查点抑制剂治疗。

[0702] 结论:患者患有晚期肺癌并伴有多处转移,接受了两次手术切除、联合化学疗法和两种不同类型的放射疗法。她对AS和纳武利尤单抗的联合治疗产生了反应,并实现了脑转移的PR。

[0703] 实施例36

[0704] 一名66岁的白种人男性于2019年2月到博金斯基诊所就诊,被诊断为右肺腺癌并伴有淋巴结和骨转移,IV期。患者有大约1年的癌症病史。2018年5月,他因背部疼痛和腿部麻木而住院治疗。他被发现T6椎体处有肿块压迫脊髓,于是接受了T5-6椎板切除术、肿瘤切除术、植骨术,并用美敦力椎弓根螺钉和螺杆进行了T4-8脊柱器械植入术。原发肿瘤位于右肺下叶,被诊断为ALK突变的腺癌。2018年8月21日的PET显示肺肿瘤,广泛转移T5-6和T7,并侵犯脊柱旁软组织和椎管、右锁骨以及纵隔、右门和右颈部的多个淋巴结。2018年12月,他成为截瘫患者。2019年1月18日,他因尿脓毒症住院,并出现多发性肺栓塞。当从这些并发症中康复后,他来到了博金斯基诊所。他的预期寿命少于4个月。

[0705] 治疗:患者于2019年3月20日开始接受治疗,AS每日最多28.8克,阿来替尼每日1200毫克(口服)。目前,他仍在继续接受治疗。

[0706] 对治疗的反应:患者对治疗反应迅速。2019年7月2日的PET/CT显示,肺部肿块的大小和代谢活动均有所减小,2020年1月7日的PET/CT未见任何代谢活动,2020年3月31日和2020年7月28日的PET/CT证实了这一点,表明肺肿瘤达到CR。转移性淋巴结持续改善,在2020年3月31日和2020年7月28日的PET/CT检查中均未再发现,表明淋巴结CR。骨转移的代谢活动在2020年7月2日、2019年10月10日和2020年1月7日的PET/CT上几乎完全消失,表明骨转移PR。2020年8月13日的血液基因组分析显示EML4-ALK融合和SMAD4 A406T为ND。2020年7月28日的后续PET/CT显示T6病灶增大,T5病灶可疑。鉴于患者情况良好,且Guardant 360呈阴性,治疗计划没有改变。下一次PET/CT将对这些病灶进行跟踪。患者的病情明显好

转,能够在2019年9月前往印度进行长途旅行。阿来替尼影响了ALK融合消除,但AS影响了SMAD4 A406T的消除。

[0707] 结论:患者患有晚期肺癌,椎骨受损,导致腰部以下瘫痪,并出现脓毒症和多发性肺栓塞等严重并发症。他的肺和淋巴结受累达到CR,骨骼受累达到PR(接近CR)。后续的Guardant360不再显示ALK融合和SMAD突变。他的身体状况有所改善,可以从事商业活动和旅行。与基线时少于4个月的存活期相比,他的存活期已接近2年。

[0708] 实施例37

[0709] 一名79岁的白种人男性于2019年6月到博金斯基诊所就诊,被诊断为肺腺癌,伴淋巴结和肺的广泛转移,IV期。患者有9个月的病史。2018年秋季,他出现胸痛和体重减轻,2019年3月25日,他接受了纵隔淋巴结活检,证实了他的诊断。随后他使用了帕博利珠单抗。但2019年6月5日的PET/CT显示纵隔和肺门以及右上肺和中肺的淋巴结广泛受累。他的预期寿命少于6个月。

[0710] 治疗:患者于2019年6月10日开始接受AS治疗,每日用量最高达19.2克。2019年6月24日加用埃罗替尼(erlotinib)150毫克,每日口服,并重新开始使用帕博利珠单抗200毫克,每3周静脉注射一次。他于2020年4月10日停止了公开护理下的治疗。

[0711] 对治疗的反应:2019年8月28日和2020年1月13日的PET/CT显示病情持续好转。2019年8月28日的扫描显示,右肺中部的结节密度已经消退,所有转移性淋巴结的大小和代谢活动均有明显改善。2020年1月13日的PET/CT显示,左主干支气管后方和AP窗内的转移进一步改善,但右侧肺门和隆突下淋巴结的摄取略有增加,显示为PR。2019年6月18日的患者血液基因组分析显示EGFR P753L突变,这为埃罗替尼提供了依据,2020年1月13日的后续分析结果为阴性。

[0712] 结论:根据血液基因组研究结果,该患者达到了放射学PR和分子CR。他过早地停止了这些服务;不过,治疗开始一年后,他的情况良好。

[0713] 实施例38

[0714] 一名66岁的白种人女性于2019年9月到博金斯基诊所就诊,被诊断为右肺腺癌,伴淋巴结、肺、胸膜、骨、脑和腹膜转移,IV期。患者有一年的癌症病史。她于2018年8月首次出现持续咳嗽等症状,2019年4月发现网膜转移,诊断为源自肺腺癌。2019年5月17日,PET显示右肺有肿瘤,转移至淋巴结、胸膜、骨骼和腹膜,第二天的MRI显示有脑转移。她的EGFR L858R突变阳性,ROS1、ALK、MET、KRAS和BRAF阴性。她有一个TP53变异体,PD-L1阳性率为70%。她于2019年5月31日那一周开始使用奥希替尼。2019年6月6日,她还接受了右额叶SRS治疗。2019年7月22日,她开始使用PB。2019年9月的CT显示疾病稳定,头部MRI显示病情有所好转。她的预期寿命少于6个月。

[0715] 治疗:治疗于2019年9月23日开始,AS每日用量增至19.2克。她还在当地肿瘤医师的护理下继续使用奥希替尼。由于个人问题,她于2019年12月21日决定不听医嘱停止治疗。最后一次联系是在2020年3月25日,她的情况良好。

[0716] 对治疗的反应:2019年11月6日的头部后续MRI显示,右额叶转移的大小减小了25%,胸部CT显示右上肺肿块减小了22%。Guardant 360的基线血液基因组分析显示NF1剪接位点SNV,但患者不希望进行后续检测。她的身体状况良好。

[0717] 结论:这是一名晚期侵袭性肺癌患者,具有包括脑在内的多处转移。治疗两个月

后,她出现了客观反应,但她不听医嘱,决定停止治疗。

[0718] 实施例39

[0719] 一名69岁的白种人男性于2020年5月到博金斯基诊所就诊,被诊断为左肺腺癌,伴淋巴结、肺、骨、脑、肝、脾和心包转移,IV期。他的癌症很短,只有1年。他于2019年4月通过活检确诊,2019年5月开始接受4个周期的新辅助化学疗法,并接受了左肺肿瘤切除术。2020年春,他的右臀部出现转移,活检证实了这一点。他还发现了脑转移,并接受了立体定向放射疗法。他的癌症PD-L1阴性,并显示HER2外显子20Y772突变和TP53突变。他的预期寿命少于3个月。

[0720] 治疗:治疗从2020年5月27日开始,AS每日最多19.2克。2020年6月11日,治疗中加入了每3周5.4毫克/千克静脉注射的德曲妥珠单抗(Enhertu)和每3周60毫克皮下注射的地诺单抗。2020年7月14日,他开始接受为期5天的颈椎和肱骨放射治疗。2020年10月30日,患者被送入当地医院,治疗停止。

[0721] 对治疗的反应:2020年8月13日和2020年10月9日的后续PET/CT显示病情持续明显好转。左下肺淋巴结和纵隔淋巴结受累以及骨转移消失,肝脏和脾脏转移也消失。心包积液消退,仅有少量胸腔积液。脑转移减小了33%,但2020年10月10日的MRI仍可见微小强化病灶。2020年10月27日的MRI显示软脑膜受累。2020年5月26日的血液基因组分析显示ERBB2A775_G776insYVMA、EGFR扩增、TP53 Y126D和TP53 R273H突变。患者不同意进行后续分析。在治疗期间,他的症状得到了很好的改善。

[0722] 结论:这是一例晚期侵袭性很强的肺癌病例。患者迅速获得良好的PR,但随后出现了软脑膜受累。当地肿瘤医师没有同意进一步改变治疗方案的建议。

[0723] 实施例40

[0724] 一名63岁的越南女性于2017年12月到博金斯基诊所就诊,被诊断为左卵巢浆液性乳头状上皮癌,伴纵隔和盆腔淋巴结及腹膜转移,IV期。患者有2年的病史。2016年初,她被发现腹腔、盆腔腹膜和胸部淋巴结有弥漫性转移。2016年7月,她在香港开始接受卡铂和紫杉醇化学疗法。第二个周期加入了贝伐单抗。2016年8月,治疗并发肠穿孔。她接受了开腹手术、双侧输卵管卵巢切除术、乙状结肠切除术和横结肠造口术。术后,她又接受了两个周期的化学疗法,直至2016年10月19日。她的肠系膜和腹膜仍然受累,于是她改用吉西他滨和卡铂。她出现了严重的骨髓抑制,CA125持续上升。2016年12月4日,她改用多吉美(Doxil)化学疗法,但癌症继续进展。2017年1月2日,她再次改用吉西他滨进行4个周期的化学疗法。她的预期寿命少于6个月。

[0725] 治疗:治疗于2017年12月6日开始,每日使用AS达19.2克。她还使用阿那曲唑1毫克,每隔一天口服一次,以及纳武利尤单抗3毫克/千克,每两周静脉注射一次。2017年12月12日,帕唑帕尼每日200毫克口服加入治疗,但在2018年1月18日被索拉非尼每日200毫克口服取代。2018年3月22日,雷帕霉素每日1毫克口服被添加到治疗方案中。患者于2018年7月12日停用索拉非尼,因为她认为索拉非尼会导致腹泻。2018年9月10日停用雷帕霉素。2018年12月3日停止治疗,根据最近的基因组分析,建议患者使用NTRK1抑制剂。她决定不再继续治疗。与患者的最后一次沟通是在2019年3月30日。当时她在中国,由不同的医生护理。

[0726] 对治疗的反应:2018年8月7日的CT/PET显示,气管前、隆突下和心膈角转移的大小和代谢活性均有所下降。肠系膜转移稳定,盆腔肿块钙化且大小无变化,表明有客观反应。

2018年3月22日,该患者的血液基因组分析由Guardant 360进行,未显示任何突变。

[0727] 结论:这名患者的癌症对手术和4种化疗方案均无反应。在博金斯基诊所接受治疗后,患者出现了客观反应,并以良好的状态存活了15个月,而预期寿命不到6个月。

[0728] 实施例41

[0729] 一名54岁的越南女性于2018年1月到博金斯基诊所就诊,被诊断为高级别卵巢浆液性上皮癌,并伴有淋巴结、肺、肝、脾、腹膜和盆腔转移,IV期。患者有短暂的6个月病史。2017年11月20日的CT显示双侧附件肿块和子宫肿块,腹膜癌,淋巴结、肝脏和脾脏转移,IV期。2017年12月11日,腹膜后肿块活检证实了上述诊断。她尚未接受任何治疗。她的预期寿命少于3个月。

[0730] 治疗:治疗于2018年1月9日开始,每日使用AS达9.6克。2018年1月24日,治疗中增加了紫杉醇、卡铂和贝伐单抗的化学疗法,每3周一次。2018年4月13日,她决定停用紫杉醇和卡铂,但继续使用贝伐单抗。2018年9月20日,她被建议添加帕博西尼,她于2018年10月17日开始用药(每日口服75毫克)。她于2019年1月3日决定停用帕博西尼。她于2019年6月11日停止治疗。

[0731] 对治疗的反应:2018年4月6日的PET/CT显示病情明显好转,大部分病灶消失。2018年9月4日的PET/CT显示病灶缩小、消退,肝门代谢活动略有增加,表明PR。2019年2月9日的PET/CT显示PD,有新的转移淋巴结。2019年5月15日由Guardant 360进行的血液基因组分析显示,与2018年1月4日的基线相比,多个突变基因被消除,包括TP53 R248W、NF1 K583R、MYC扩增、PIK3CA扩增、RAF1扩增、AR M887V、ALK N1544K、PIK3CA Q597H和ARID1A R1889W。患者症状也有改善。

[0732] 结论:患者被诊断出患有非常晚期的侵袭性卵巢癌。她对治疗反应迅速,几乎完全消除了肿瘤和突变基因。她存活了18个月,而她的预期寿命少于3个月。癌症进展的原因是她对治疗计划的依从性很差。

[0733] 实施例42

[0734] 一名73岁的白种人女性于2019年5月到博金斯基诊所就诊,被诊断为卵巢浆液性上皮癌,伴淋巴结和肝脏转移,IV期。患者有4年病史。她的初步诊断是在2015年5月确定的。她接受了标准化学疗法,但在2016年7月出现复发。当时,她开始使用瑞博西尼,并于2017年1月获得缓解。2017年7月她再次复发,接受紫杉醇和卡铂化学疗法,4个周期后肿瘤减小了40%。她决定停止化学疗法,并接受了奥拉帕尼和帕博利珠单抗治疗,肿瘤缩小了60%。她继续接受了一年的治疗。2018年8月,她接受了腹腔镜下的残余肿瘤切除术。她继续接受治疗,2019年3月19日的CT显示有小的多处额外淋巴结。2018年11月13日的Guardant 360检查结果为阴性,但2019年4月9日的后续显示BRACA2 K2013、TP53 R209fs、TP53 V143M、TP53 R175H、ARID1A G246V、BRAF扩增和PIK3CA扩增,表明复发。患者的估计存活期少于6个月。

[0735] 治疗:治疗于2019年5月7日开始,每日使用AS至多19.2克。她还继续使用当地肿瘤医生开具的奥拉帕尼和帕博利珠单抗。2019年7月8日,她不听医嘱,决定停止治疗。她的疾病进展,但截至2020年12月仍健在。

[0736] 对治疗的反应:2019年6月12日在治疗开始时的PET/CT发现肝脏和腹膜转移。停药时她没有进行后续扫描。2019年6月24日的再次Guardant 360显示病情明显好转,包括TP53 R209fs减少71%,ARID1A G246V减少90%。不再检测到TP53 R176H、BRAF扩增、PIK3CA扩增、

CCND1R291W和BRCA2 S2667N。患者无任何症状。

[0737] 结论:患者之前接受了两种标准化学疗法、两种靶向疗法和免疫疗法。她还接受了肿瘤切除术。她的癌症复发了,但对AS的短期治疗有反应。两个月后,患者违背医嘱停止了治疗。

[0738] 实施例43

[0739] 一名80岁的白种人女性于2020年5月到博金斯基诊所就诊,被诊断为卵巢浆液性上皮癌,高级别,伴腹膜、肝脏和胸膜转移,IV期。患者的病史较短。2个月前PET/CT发现广泛扩散的转移性疾病,根据2020年4月10日的活检确诊。她接受了一次化学疗法。35岁时,她接受了子宫切除术,但没有进行输卵管卵巢切除术。她的预期寿命少于6个月。

[0740] 治疗:治疗从2020年5月11日开始,每日使用AS至多19.2克。在当地肿瘤医师的护理下,她继续接受紫杉醇和卡铂化学疗法,化学疗法于2020年10月7日结束。2020年10月10日,她开始接受贝伐单抗15毫克/千克静脉注射,每3周一次,以及尼拉帕尼300毫克每日口服,并一直持续。

[0741] 对治疗的反应:2020年7月20日和2020年9月25日的后续PET/CT显示,转移性受累明显改善,仅剩少量代谢活跃的腹膜受累。双侧胸腔积液消退,腹水减少,表明PR。2020年11月30日的CT显示有少量腹水和稳定的肠系膜增厚。与2020年4月16日的基线相比,2020年7月21日和2020年9月21日的Guardant 360血液基因组分析显示,TP53 N235-Y236del的浓度明显下降(88%),SMAD4 P511L被消除。患者已无症状。

[0742] 结论:这是一例侵袭性很强的晚期卵巢癌病例,在接受AS和化学疗法治疗后,达到了PR。血液中的突变基因也明显减少。

[0743] 实施例44

[0744] 一名46岁的土耳其男性于2016年11月到博金斯基诊所就诊,被诊断为胰腺低分化腺癌,伴淋巴结转移,IVA期。患者有2年的癌症病史。2015年5月, he 被发现胰腺头部有肿瘤,诊断为低分化腺癌。2015年6月29日, he 接受了保留幽门的胰十二指肠切除术,淋巴结阳性率为8/34。2015年8月, he 开始接受FOLFIRINOX化学疗法,共接受了11次治疗。随后, he 接受了IMRT同步使用卡培他滨,于2016年3月3日结束。2016年7月,PET/CT提示复发,CA19-9攀升,淋巴结代谢活跃。他的预期寿命少于6个月。

[0745] 治疗:2016年11月开始治疗,每日使用AS达14.4克。他还使用索拉非尼200毫克,每日口服;雷帕霉素2毫克,每日口服;伏立诺他100毫克,每日口服;卡培他滨500毫克,每日两次口服(用药2周,停药1周)。他决定从2016年12月15日起暂时停用AS以及其他药物,改用吉西他滨和nab-紫杉醇。随后, he 决定于2017年1月12日重新开始使用AS,同时在每4周的第1天、第8天和第15天使用吉西他滨1000mg/m²和nab-紫杉醇125mg/m²,每2周使用贝伐单抗10毫克/千克。2017年2月27日,索拉非尼、雷帕霉素和伏立诺他也重新开始被使用。2017年5月19日, he 停止了治疗。

[0746] 对治疗的反应:2017年2月13日的后续PET/CT未再显示高代谢淋巴结。2017年4月11日和2017年5月25日的后续PET/CT未显示任何与癌症相关的高代谢病变。治疗开始时,他的肿瘤标志物CA19-9高达1005单位/毫升,但后来降至152单位/毫升。之后再也没有降至正常水平。患者的反应被确定为PR。2016年11月4日,患者的基线Guardant 360检测结果为阴性。2016年11月18日,Foundation Medicine的组织基因组分析显示KRAS G12D、NF1 H415Y、

ARID1A Q1334-R1335 LysQ和SMAD4 R135。

[0747] 结论: 这名患者患有侵袭性胰腺癌, 在接受胰十二指肠切除术、广泛化学疗法和放疗联合治疗后复发。他在使用AS、靶向药物和改良化学疗法的治疗计划中达到了PR。

[0748] 实施例45

[0749] 一名77岁的白种人男性于2017年6月到博金斯基诊所就诊, 被诊断为胰腺中度分化腺癌, 并伴有胃和肺转移, IVB期。患者有一年的癌症病史。2016年8月, 他出现上腹部疼痛。2016年10月4日的CT显示肠系膜上动脉包裹胰腺肿块。活检确诊为腺癌。2016年10月11日, 他接受了探查性开腹手术和后结肠胃空肠造口术置管。手术不成功, 他接受了第二次手术。2016年12月9日, 他开始接受FOLFIRINOX治疗, 剂量减少了40%。2017年1月28日, 他出现右下肢深静脉血栓。由于FOLFIRINOX的毒性, 他于2017年2月13日改用吉西他滨, 剂量减少50%, 并于2017年5月3日完成了3个周期的治疗。2017年6月13日的CT显示他的癌症进展。他的预期寿命少于3个月。

[0750] 治疗: 治疗于2017年6月29日开始, AS每日最多12克。从2017年7月5日开始加用以下药物: 索拉非尼200毫克, 每日口服; 雷帕霉素2毫克, 每日口服; 伏立诺他100毫克, 每日口服; 卡培他滨1000毫克, 每日口服(服药2周, 停药1周)。由于腹泻, 他于2017年7月27日停用了卡培他滨, 并于2017年8月24日停用了索拉非尼、雷帕霉素和伏立诺他。2017年10月23日重新开始使用雷帕霉素。2018年2月13日, 患者重新开始使用索拉非尼, 并增加了奥拉帕尼300毫克, 每日口服。2018年4月9日停用索拉非尼和奥拉帕尼, 取而代之的是埃罗替尼150毫克, 每日口服。患者于2018年9月17日停用埃罗替尼。2018年9月26日, 他的口服药物改为奥希替尼(osimertinib) 80毫克每日、伏立诺他100毫克和雷帕霉素2毫克。2018年12月29日, 患者因分流管堵塞导致胃部疼痛而中断治疗。2019年1月1日堵塞自行缓解后重新开始治疗。他于2019年1月16日再次停药, 并因另一起堵塞事件而入院。他接受了开腹手术, 发现腹膜癌病。他于2019年2月4日去世。

[0751] 对治疗的反应: 2017年10月12日的PET/CT显示胃壁增厚减少, 代谢活动降低。2018年1月24日、2018年6月11日和2018年9月4日的PET/CT进一步改善。2018年11月19日的PET/CT显示略有恶化(增加6%)。由Guardant 360进行的血液基因组研究显示, 在2018年1月22日、2018年3月26日、2018年6月11日、2018年9月4日和2018年11月20日的多次分析中, TP53 C135S水平稳定。在2018年11月20日的研究中, 不再出现EGFR C307W和EGFR T783del。2018年9月4日未检测到EGFR A822T。尽管使用了奥拉帕尼和索拉非尼治疗, BRCA1 T13941和PDGFRA G652fs仍然存在。这两个EGFR突变的消除可能受到奥希替尼的影响。患者的反应被归类为PR。

[0752] 结论: 这是一例具有挑战性的胰腺癌复发病例, 患者曾接受过手术和两种不同的化学疗法方案。患者的病情和年龄给继续治疗计划造成了障碍, 因为必须提前停药。大部分时间他的状况良好, 过着正常的生活。他存活了20个月, 而预期寿命只有3个月。

[0753] 实施例46

[0754] 一名71岁的白种人男性于2019年5月到博金斯基诊所就诊, 被诊断为浸润性、中度分化的胰腺腺癌, 伴肝转移, IVB期, 以及前列腺腺癌, III期。患者有2年的局限性前列腺癌病史, 之前未接受过治疗, 2019年3月6日PSA为14.98u。2019年3月28日的MRI显示胰头肿块与肠系膜上静脉相邻, 压迫左肾静脉并延伸至肝十二指肠韧带淋巴结。2017年3月26日的PET/

CT证实了胰头、肝脏和前列腺的高代谢病变。2019年4月30日胰头活检(FNA)确诊为胰头腺癌。患者拒绝手术和化学疗法。他的预期寿命少于6个月。

[0755] 治疗:治疗于2019年5月15日开始,AS每日最多19.2克,索拉非尼每日200毫克口服,伏立诺他每日100毫克口服,雷帕霉素每日2毫克口服。2019年6月5日新增卡培他滨1500毫克,每日口服(服药2周,停药1周),2019年6月6日新增贝伐单抗10毫克/千克静脉注射,每2周一次。2019年8月12日,患者因个人困难停用索拉非尼、伏立诺他、雷帕霉素和卡培他滨。由于个人原因,他停用了贝伐单抗,并于2019年11月19日重启卡培他滨,2019年12月9日将剂量增加至每日口服2000毫克(服药2周,停药1周),并重启索拉非尼每日口服200毫克。他于2019年12月23日停用AS。他于2020年2月11日重新开始AS治疗,但于2020年3月22日停止治疗。

[0756] 对治疗的反应:2019年9月19日的后续PET/CT显示,胰腺肿瘤的大小和代谢活性均有所下降。前列腺的高代谢病变已无法观察到。之前肿大的肝门淋巴结和主动脉淋巴结有新陈代谢活动。2020年3月9日的CT显示,胰腺肿瘤和小淋巴结大小稳定。肝脏未发现任何病变。最近,另一名医生在患者的前列腺中植入了放射粒子。血液检查显示肿瘤标志物持续下降。2019年9月12日,CA19-9从基线364U/mL降至160.2U/mL,PSA从基线17.6ng/mL降至10.8ng/mL。与2019年5月13日的基线相比,2020年2月11日的Guardant 360血液基因组分析显示,SMAD4R497H和KIT H630D水平稳定,KRAS G12R和SMAD4 S517fs出现。

[0757] 结论:这名患者对胰腺癌和前列腺癌都有客观反应,但由于后勤原因,他无法遵守治疗计划。他大部分时间无症状,存活时间超过一年,而预期的存活时间只有少于6个月。

[0758] 实施例47

[0759] 一名62岁的白种人男性于2017年4月到博金斯基诊所就诊,被诊断为前列腺腺癌,格里森评分9分,伴淋巴结和骨转移,阻塞性尿路病,IV期,肾细胞上皮癌,IV期。患者有短期的癌症病史。2017年2月,他出现进行性排尿困难,并于2017年2月22日停止排尿,导致肾衰竭。经检查发现,他的前列腺和右肾中有肿瘤,并转移至淋巴结和骨骼。PSA为16ng/mL。前列腺和肾脏活检证实了上述诊断。他接受了双侧肾造口术,肾功能有所改善。2017年2月28日,左耻骨下支活检证实了前列腺转移性腺癌。2017年3月3日,他开始每日使用比卡鲁胺(Casodex)50毫克口服和利普安22.5毫克肌肉注射,每3个月一次。2017年3月14日,肾肿块活检证实为肾细胞上皮癌。2017年3月14日,他接受了双侧肾造瘘转为双J输尿管支架置入术。2017年3月10日,PSA升至38ng/mL。他的预期寿命少于6个月。

[0760] 治疗:治疗从2017年4月6日开始,AS每日用量增至38.4克。他还继续使用比卡鲁胺和利普安。2017年6月8日,帕唑帕尼每日400毫克被添加到治疗中。2018年2月20日,在MDACC肿瘤医师的建议下,他开始接受纳武利尤单抗3毫克/千克,每2周一次静脉注射。帕唑帕尼停药。2018年5月10日,MDACC的肿瘤医师为他增加了伊匹单抗1毫克/千克静脉注射,并继续每3周使用纳武利尤单抗3毫克/千克。2018年11月1日,他患上了双侧间质性肺炎,可能是纳武利尤单抗引起的不良事件。他被送进了医院,并停止了治疗。2018年12月17日,他因肺炎去世。

[0761] 对治疗的反应:2017年8月9日、2018年1月8日、2018年7月31日和2018年11月8日的PET/CT未显示在2017年5月9日的PET/CT上可见的高代谢活动。2017年6月19日的PSA<0.1ng/mL。2018年1月10日与2017年9月25日相比,2018年1月10日的Guardant 360血液基因

组分析结果与2017年9月25日相比显示ND PTEN G143S和SMAD R189H。治疗期间,患者情况非常好。他的反应被归类为前列腺癌CR和肾癌SD。

[0762] 结论:患者被诊断出患有侵袭性很强的转移性前列腺癌和肾癌。他的前列腺癌骨转移迅速达到CR,肾癌也趋于稳定。治疗消除了PTEN和SMAD的两个突变。他存活了20个月,而预计少于6个月,他死于免疫疗法的毒性。

[0763] 实施例48

[0764] 一名60岁的白种人男性于2017年9月到博金斯基诊所就诊,被诊断为前列腺腺癌,格里森评分8分,伴淋巴结、骨骼和肺转移,IV期。他有5年病史。2016年3月,他出现急性尿潴留,PSA为314ng/mL。2016年5月13日,他接受了经尿道前列腺切除术,病理诊断如上。2016年6月,他出现淋巴结、骨和肺转移。2016年8月17日,他的PSA升至384ng/mL。2016年9月21日,他开始使用利普安22.8毫克,每3个月一次肌肉注射,并于2016年9月22日开始使用PB。2016年11月,他的PSA降至3.9ng/mL,但在2017年1月23日又升至6.1ng/mL。2017年2月16日,他开始每日口服50毫克比卡鲁胺,但PSA继续上升。2017年6月27日,他停用了利普安,2017年7月停用了比卡鲁胺。2017年6月28日,他开始每日口服恩唑鲁胺(Xtandi)160mg和每日口服奥拉帕尼200mg。他的预期寿命少于6个月。

[0765] 治疗:治疗从2017年9月6日开始,每日AS至19.2克。患者还使用比卡鲁胺160毫克,每日口服;诺雷德10.8毫克,每3个月一次肌肉注射;雷帕霉素1毫克,每日口服;恩唑鲁胺160毫克,每日口服;PB12克,每日口服。11月8日,治疗中增加了达沙替尼50毫克,每日口服。2018年1月11日,诺雷德被每4周一次的皮下注射地加瑞克240毫克取代。由于处方药费用高昂,患者于2018年3月14日停止了所公开的服务。

[0766] 对治疗的反应:2018年1月8日和2018年3月13日的后续PET/CT与2017年11月6日的基线相比,显示右上肺转移结节消退。前列腺的整体大小得到改善,代谢活性降低。基线PSA在基线时正常,但在2018年3月19日增至12.2纳ng/mL。患者大部分时间无症状。2016年10月5日的肿瘤组织基因组分析显示存在以下异常:ATM Q513、MYC扩增、FAM123B A850-F851Ins30、LRP1B R799、LYN扩增和PREX2 A1577V。根据ATM突变选择了奥拉帕尼,根据LYN扩增选择了达沙替尼。2016年10月5日,Guardant 360血液基因组分析显示PIK3CA、MYC和CCNE1扩增。根据MYC扩增情况选择了AS治疗。由于个人原因,患者没有重复使用Guardant 360。治疗反应被确定为PR。

[0767] 结论:该患者患有侵袭性转移性前列腺癌,肺转移达到CR,前列腺肿瘤获得客观反应。随后,PSA升高,表明疾病开始进展。

[0768] 实施例49

[0769] 一名59岁的非裔美国男性于2018年11月到博金斯基诊所就诊,被诊断为前列腺低分化腺癌,格里森评分10分,伴淋巴结、骨骼和肺转移,IV期。患者的癌症病史只有短短两年。他的诊断和治疗是在休斯顿的MDACC完成的。2016年12月,他出现血尿,并于2017年1月23日接受了TURP。他还有前列腺增生,并广泛转移至腹腔和盆腔淋巴结。初步病理诊断为高级别转移性尿路上皮癌,他从2017年2月8日开始接受顺铂和吉西他滨的化学疗法。他出现了严重的毒性,并根据建议进行了进一步的癌症组织评估和组织基因组检测。结果,他的诊断被改为前列腺低分化腺癌,格里森评分10分,伴有BRCA2突变、PDL1高表达和高TMB。他停止了化学疗法,并于2017年4月26日开始使用地加瑞克,一直持续到2017年8月。他没有反

应,并出现骨和肺转移。2017年8月16日,淋巴结活检证实为前列腺腺癌。他开始接受阿比特龙 and 利普安注射,每4个月一次。2017年9月14日,他开始接受卡巴他赛(cabazitaxel)和卡铂化疗,每3周10次,每月一次地诺单抗。他实现了PSA和骨转移的减小。2018年7月16日,他开始接受奥拉帕尼治疗。2018年9月,他的癌症进展,肿瘤从前列腺扩展到膀胱,PSA升高。2018年10月1日,奥拉帕尼停药,他重新开始使用阿比特龙。2018年10月22日,他开始接受卡铂和紫杉醇化疗,共6个周期。他的预期寿命少于3个月。

[0770] 治疗:他的治疗从2018年11月19日开始,每日使用AS至19.2克。他还继续在MDACC使用利普安、阿比特龙、卡铂、紫杉醇和地诺单抗。2019年1月22日,他的治疗中增加了奥拉帕尼600毫克,每日口服。由于个人原因,他于2019年3月19日停止了公开的服务。

[0771] 对治疗的反应:2018年12月27日的后续骨扫描与2018年9月28日的基线相比,显示所有骨转移均减小。2018年12月27日的CT与2018年9月28日的基线相比,显示盆腔肿块的大小减小。在治疗期间,PSA处于低水平且稳定。2019年1月3日的Guardant 360血液基因组分析显示,TP53H178_5183del、APCS1971F降低,EGFR V742V和EGFR扩增为ND。

[0772] 结论:这是一个侵袭性的转移性前列腺癌病例,对3种不同的激素治疗、最新型化学疗法和靶向治疗均无效。他的广泛骨受累达到了PR(未经第二次扫描确认),病情有所改善,EGFR突变和扩增消失,突变的TP53和APC浓度下降。他对AS、激素和靶向疗法的联合疗法以及之前没有反应的改良化疗方案均有反应。

[0773] 实施例50

[0774] 一名69岁的中国男性于2019年7月到博金斯基诊所就诊,2017年2月被确诊为前列腺腺癌,格里森评分9分,伴骨转移,IV期。患者有2年的癌症病史。2017年2月,他的PSA升高至9.1ng/mL。2017年4月3日确诊后,他接受了前列腺癌根治术。切除边缘癌变阴性,但广泛存在淋巴管侵犯和神经周围侵犯。此后,他开始使用利普安,但于2019年6月7日停药。2019年1月,他开始使用恩杂鲁胺(enzalutamide),并于2019年6月7日停药。2019年5月23日的骨扫描和CT显示骨转移进展。当时,他的右侧肋骨和肩胛骨接受了5次放射疗法。他的预期寿命少于6个月。

[0775] 治疗:治疗于2019年7月8日开始,每日使用AS达19.2克。他还使用了阿比特龙,每日500毫克口服,泼尼松每日5毫克口服。2019年7月9日,治疗中增加了卢卡帕尼300毫克,每日一次。2019年7月18日,他在当地肿瘤医师的护理下开始接受帕博利珠单抗200毫克静脉注射,每两周一次。2019年9月16日,他停用了卢卡帕尼和帕博利珠单抗。2019年9月23日,治疗中增加了A10输注,每日最多144克。他决定于2019年11月4日停止治疗。

[0776] 治疗反应:2019年9月11日的后续骨扫描显示疾病进展。治疗计划被更改,但患者在评估其反应之前停止了治疗。2019年9月5日的血液基因组分析显示,与2019年7月1日的基线相比,NF1 T1295S为ND。

[0777] 结论:该患者患有侵袭性很强的晚期前列腺癌,根治性前列腺切除术、放射疗法和三种激素疗法均告失败。他在博金斯基诊所的治疗方案是根据Guardant 360和Foundation Medicine的基因组分析制定的,但显然没有涵盖足够数量的突变基因。NF1突变已被消除。

[0778] 实施例51

[0779] 一名37岁的白种人男性于2017年11月到博金斯基诊所就诊,被诊断为肺腺样囊性上皮癌,伴肝脏和腹膜转移,IV期。患者有5年病史。他于2012年2月确诊,并于2012年5月接

受了肺切除术和放射疗法。2012年5月2日至2012年6月15日,他还接受了化学疗法:6个周期的卡铂和紫杉醇。2016年春,他出现了肝脏和腹膜转移,2016年4月29日的活检证实了这一点。2017年10月27日的CT和MRI证实他的疾病进一步进展。他的预期寿命少于6个月。

[0780] 治疗:2018年3月7日开始治疗,AS每日最多19.2克,纳武利尤单抗240毫克静脉注射,每2周1次,伊匹单抗60毫克静脉注射,每6周1次。2018年10月10日因个人原因停止治疗。

[0781] 对治疗的反应:与2018年4月17日的基线相比,2018年5月29日和2018年7月10日的后续CT显示肝脏和腹膜转移稳定。2016年5月16日和2017年11月7日由Guardant 360进行的血液基因组分析呈阴性。治疗期间患者情况良好。

[0782] 结论:患者的肝脏和腹膜有广泛的转移癌,经过手术、放射疗法和化学疗法后,疾病进展。在博金斯基诊所接受治疗的6个月期间,他的癌症趋于稳定。

[0783] 实施例52

[0784] 2016年11月,一名49岁的白种人男性来到博金斯基诊所就诊,被诊断为间变性星形细胞瘤。患者有13年的病史。2003年,他出现全身癫痫发作,2003年6月24日肿瘤切除术后被诊断为间变性星形细胞瘤。2003年6月27日进行了再次切除手术。在2017年1月至5月期间他接受了标准放射疗法,并接受了替莫唑胺治疗。治疗因毒性而终止。2005年1月,他的疾病出现进展。2005年11月至2008年12月,他接受了PB治疗,2007年又增加了厄洛替尼和拉帕替尼。2008年12月,他停止了这一治疗方案。相反,他决定采用饮食疗法。2016年1月、2016年4月、2016年7月5日和2016年10月4日的MRI显示疾病进一步进展。2016年4月25日的活检显示了间变性星形细胞瘤和II级星形细胞瘤,并伴有IDH1突变。他的预期寿命少于6个月。

[0785] 治疗:治疗从2016年11月1日开始,AS每日最多19.2克。此外,他的处方为帕唑帕尼200毫克,每日口服;达沙替尼50毫克,每日口服;依维莫司5毫克,每日口服;贝伐单抗10毫克/千克,静脉注射,每2周一次。2017年6月5日,他的治疗中增加了伏立诺他100毫克,每日口服。2017年11月13日,患者决定停止治疗。

[0786] 治疗结果:2016年10月4日的基线MRI与2016年5月11日的对比显示,右额叶多灶性增强病灶大小为3.5x3.0厘米。2016年12月6日的后续MRI显示病灶大小减小了30.7%,接下来的2017年1月17日、2017年2月23日、2017年4月26日、2017年6月20日、2017年8月29日和2017年10月24日的MRI均未发现任何可测量的增强病灶,表明CR。2016年4月26日获得的标本组织基因组分析显示IDH1 R132H、ATRXS850fs*2和TP53 R273C。2016年10月11日由Guardant 360进行的血液基因组分析呈阴性。

[0787] 结论:该患者在经历了两次手术切除、化学疗法和靶向疗法失败以及长达13年的恶性脑肿瘤病史后,迅速达到了CR。

[0788] 实施例53

[0789] 一名34岁的白种人女性于2017年10月到博金斯基诊所就诊,被诊断为间变性星形细胞瘤。患者有4年的病史。2014年10月,她出现癫痫大发作,MRI显示左额叶多处病变。2014年10月,她接受了肿瘤切除手术,病理诊断为星形细胞瘤,II级。2016年1月11日和2017年3月17日的MRI显示疾病进展。2017年3月,她接受了第二次切除手术,病理诊断为间变性星形细胞瘤。她的康复因骨感染而变得复杂,并于2017年5月进行了手术。她的疾病进展,接受了5周的放射疗法。2017年10月14日的MRI显示疾病进一步进展。她的预期寿命少于6个月。

[0790] 治疗:2017年10月29日开始治疗,AS每日最多19.2克,依维莫司每日5毫克口服,达

沙替尼每日50毫克口服,帕唑帕尼每日200毫克口服,贝伐单抗10/千克静脉注射,每2周一次。由于个人原因,她于2017年7月18日停止了治疗。

[0791] 治疗结果:2017年10月14日的基线MRI显示左额叶增强病灶4.8x3.6厘米,右额叶病灶为2.7x2.5厘米;二者均为对比增强。2017年11月16日、2018年1月9日、3月27日和6月22日的后续MRI均未显示左额叶有可测量的病变,表明两个病变的测量值之和减少了80%。第二个病灶在2018年1月9日暂时增大后,在接下来的两次MRI中又进一步缩小,因此在2018年1月、3月和6月的MRI中,两个病灶的测量值之和分别相应缩小了70.9%、75.1%和75.1%,表明PR。2017年3月18日由Foundation Medicine进行的组织标本基因组分析显示:IDH1 R132H、ARID2N127fs*18、ATRX N179fs*26、NOTCH F357del和TP53 R273H。

[0792] 结论:这名患者患有多灶性恶性脑肿瘤,病史长达4年。她接受了3次手术和放射治疗。她的肿瘤对治疗反应迅速,较大的肿瘤消失,较小肿瘤趋于稳定。这表明她的肿瘤具有基因组异质性。治疗期间,她的状况良好。

[0793] 实施例54

[0794] 一名10岁的白种人女孩于2017年4月到博金斯基诊所就诊,被诊断为脑干间变性星形细胞瘤/DIPG。她只有1个月的病史。2017年3月27日,她出现急性头痛、复视、视力模糊和左面部下垂、恶心和呕吐,并被发现有脑桥肿块。脊柱MRI呈阴性。2017年3月30日,她接受了开颅手术,切除了第四脑室内的病灶。病理诊断为弥漫性间变性星形细胞瘤,IDH1-R 132野生型,H3me3阳性,表明没有组蛋白3突变。然而,2017年6月22日的肿瘤组织基因组分析显示存在H3F3A K28M突变。因此,这不是H3K27突变的弥漫性中线胶质瘤,而是脑干的间变性星形细胞瘤,主要位于脑桥位置,也会被诊断为DIPG。她的肿瘤侵袭性很强,但她还没有开始接受任何治疗。她的预期寿命估计少于两个月。

[0795] 治疗:治疗从2017年4月20日开始,每日使用AS达16.3克,每日口服帕唑帕尼200毫克,每日口服依维莫司5毫克,每日口服达沙替尼50毫克,每2周静脉注射贝伐单抗10毫克/千克。她于2017年7月19日去世。

[0796] 对治疗的反应:2017年5月30日和2017年7月17日的MRI显示肿瘤进展。她的反应被归类为PD。

[0797] 结论:这名患者患有侵袭性很强的间变性星形细胞瘤/DIPG,手术治疗后疾病进展迅速。

[0798] 实施例55

[0799] 一名40岁的白种人男性于2016年11月到博金斯基诊所就诊,被诊断为间变性少突胶质细胞瘤。患者有3年病史。2013年1月,他癫痫发作,被发现左额叶有肿块。他于2013年2月6日接受了全切除手术,被诊断为间变性少突胶质细胞瘤,IDH1阴性。他于2016年2月复发,接受了第二次切除术,病理诊断与之前相同。2016年9月12日,他的MRI显示疾病进一步复发,癫痫发作频率增加。他的预期寿命少于6个月。

[0800] 治疗:2016年11月10日开始治疗,每日AS达38.4克,贝伐单抗10毫克/千克静脉注射,每2周一次,帕唑帕尼200毫克每日口服,达沙替尼50毫克每日口服,依维莫司5毫克每日口服。由于个人原因,他于2017年3月18日决定停止治疗。

[0801] 对治疗的反应:2016年11月8日的基线MRI显示,双额部有一个5x4.3厘米的巨大增强肿瘤。2016年12月9日,肿瘤减小了20%以上,2017年1月5日和2017年2月16日,肿瘤减小

了27.7%，表明对治疗有客观反应。他2016年2月9日的组织标本显示PIK3CA E453K、IDH1 R132H、NOTCH1 L1593*23、NOTCH1 T1159fs*25、NOTCH3剪接位点2144⁺1G>A-亚克隆、PIK3R1S399-Y408del剪接位点917-1G>A、TERT启动子-146C>T、TP53剪接位点37G-1G>A。他于2017年8月15日去世。

[0802] 结论：这名患者的肿瘤基因组异常非常复杂且数量众多。他接受了全切除术，复发后需要进行第二次切除，随后又复发，形成一个巨大的双额叶肿瘤。在治疗期间，他的肿瘤减小了，但由于个人原因，他决定提前终止治疗。

[0803] 实施例56

[0804] 一名34岁的印度男性于2016年4月到博金斯基诊所就诊，被诊断为1p/19q缺失的间变性少突胶质细胞瘤和软脑膜癌病。患者有7年病史。2009年7月，他出现癫痫发作，MRI证实其左额颞部有一个非增强性肿块。2009年7月31日的活检证实了上述诊断，随后于2009年8月6日进行了肿瘤全切除术。他在MDACC接受了24个周期的替莫唑胺治疗，治疗于2011年7月结束。2013年1月20日，他出现复发性增强肿瘤。肿瘤于2013年1月25日切除，病理诊断相同。他接受了替莫唑胺标准放射疗法，治疗于2013年3月29日结束。2014年4月1日的MRI显示肿瘤进展并伴有软脑膜癌病。替莫唑胺治疗五个周期后停药，他于2015年4月29日参加了IDH 305的1期试验。该治疗在两个周期后因毒性而终止。2014年11月，他被发现疾病进一步进展，并开始使用替莫唑胺，最高剂量为200mg/m²，直至2015年4月。2015年7月17日，MRI显示疾病进一步进展，后颅窝出现新肿瘤，需要进行VP分流术。2015年8月6日，他接受了洛莫司汀(lomustine)治疗，2015年8月13日接受了甲基苄肼(procarbazine)治疗。2015年10月1日，他出现双侧肺栓塞，并接受了洛芬诺(Lovenox)、洛莫司汀和甲基苄肼治疗。2016年4月13日的MRI显示，化学疗法四个周期后疾病进展。2016年4月至2016年6月16日，他在博金斯基诊所接受了PB治疗，三种口服靶向药物减量2至4倍：达沙替尼、依维莫司和帕唑帕尼，以及贝伐单抗10毫克/千克静脉注射，每2周一次。他的预期寿命少于两个月。

[0805] 治疗：博金斯基诊所的RTT治疗于2016年6月21日开始，包括AS(最高19.2克/天)、三种口服靶向药物(剂量减少2至4倍)：达沙替尼、依维莫司和帕唑帕尼，以及贝伐单抗10毫克/千克(静脉注射，每2周一次)。2016年9月15日，治疗中加入了A10，最高剂量为300克/天。2016年10月17日，他出现癫痫大发作和瘤内出血，治疗停止。他于2016年12月3日去世。从治疗开始至今，他存活了6个多月。

[0806] 对治疗的反应：2016年10月19日的后续MRI显示，双额大肿瘤的大小增加了50%以上，表明PD。

[0807] 结论：这是一例非常晚期的多中心脑肿瘤伴软脑膜癌病，两次手术切除、放射疗法、五次化疗方案、一次靶向治疗联合方案和一次临床试验均告失败，在目前的治疗下发展为PD。

[0808] 实施例57

[0809] 2018年5月29日，一名54岁的白种人男性来到博金斯基诊所就诊，被诊断为弥漫性星形细胞瘤，2级。他的病史只有短短一年。2016年底，他出现双下肢感觉异常。2017年12月1日的MRI显示大的左丘脑病灶和小的左顶叶小病灶。2018年1月15日，他进行了左丘脑活检，发现弥漫性星形细胞瘤，II级，IDH1阴性。他于2018年2月5日至2018年3月21日接受了33次共59.4Gy的放射疗法。2018年4月29日至2018年5月3日，他还接受了替莫唑胺治疗，剂量为

150mg/m²,每28天一次,共5天。后续的MRI显示疾病稳定。他的预期寿命估计少于6个月。

[0810] 治疗:2018年8月8日开始治疗,AS每日最多19.2克,达沙替尼每日50毫克口服,依维莫司每日5毫克口服,帕唑帕尼每日200毫克口服,贝伐单抗10毫克/千克静脉注射,每2周一次。他决定于2019年2月14日停止治疗。

[0811] 治疗结果:2018年8月2日、2018年10月25日和2019年1月17日的后续MRI显示肿瘤大小稳定。2018年1月24日的MRI未显示肿瘤存活的证据,表明CR;但2018年10月25日的基线研究存在技术缺陷。Foundation Medicine对2018年1月5日采集的组织标本进行基因组分析,发现NF1V2378fs*8、PTEN N323fs*23、TERT启动子-124C>T。治疗期间,患者情况良好。

[0812] 结论:患者被诊断为无法手术的多中心弥漫性星形细胞瘤。他不适合化学疗法(/DH1阴性)。在6个月的治疗过程中,他的肿瘤大小稳定,治疗后的MRI表明存在存活肿瘤为阴性;但是,基线MR波谱在技术上存在缺陷。

[0813] 实施例58

[0814] 一名51岁的白种人女性于2018年6月到博金斯基诊所就诊,被诊断为胆管癌,并伴有淋巴结、肝脏、脑和胸膜多处转移以及软脑膜癌病,IV期。患者有3年的病史。2015年初,她出现腹痛,并发现肝脏多处病灶。2015年3月5日的活检发现了低分化胆管癌。她在21天疗程的第1天和第8天接受了顺铂和吉西他滨的化学疗法。2015年10月,她改用吉西他滨维持治疗,每隔一周一次,并于2016年4月停止化学疗法。她获得了良好的部分反应。2016年12月,她出现腹痛,随后几个月肿瘤标志物CA19-9增高,最后肝转移复发。2017年8月,她接受了胰岛素强化低剂量化学疗法和肝转移栓塞术,结果CA19-9暂时下降。2017年11月,肝脏MRI显示部分转移体积略有增大。2018年2月17日,她出现癫痫发作,并被发现有多处脑转移。她拒绝活检,并建议进行放射治疗。2018年3月19日的MRI显示脑转移进展并累及脑膜。她接受了脉冲电磁场治疗,但疾病进一步进展。她开始卧床不起,左上下肢瘫痪,左面部神经麻痹。2018年3月31日,她住进了临终关怀医院。她的预期寿命少于1个月。

[0815] 治疗:治疗于2018年6月21日开始,AS每日最多19.2克,卡培他滨2000毫克,每日口服,用药2周、停药1周为一个周期,贝伐单抗1000毫克,静脉注射,每2周一次,索拉非尼200毫克,每日口服,依维莫司5毫克,每日口服,伏立诺他100毫克,每日口服。2018年8月10日,她出现肺炎并住院治疗,治疗因此中断。2018年8月17日,她重新开始使用AS、索拉非尼、依维莫司、剂量减至500毫克的卡培他滨和贝伐单抗。2018年10月15日,她停止了治疗,并因机会性感染导致脓毒症而住院。她于2018年10月20日去世。

[0816] 对治疗的反应:2018年9月19日的MRI与2018年6月22日的基线相比,显示转移性病灶和软脑膜癌病以及脑水肿的大小减少了31%。2018年10月22日的CT/PET与2018年6月22日的基线相比显示出疾病稳定。肿瘤标志物CA19-9和患者病情均有所改善。2018年6月20日由Guardant 360进行的基线血液基因组分析显示KRAS G12V和NF1 F710C。没有后续分析。

[0817] 结论:这是一例侵袭性很强的癌症病例,之前曾接受过两种化疗方案、化疗栓塞术和脉冲电磁场治疗。她的疾病进展,包括软脑膜癌病,存活时间少于1个月,因此接受了临终关怀。她在博金斯基诊所的治疗取得了客观反应,存活了4个月,但因脓毒症去世。

[0818] 实施例59

[0819] 一名72岁的白种人男性于2016年2月到博金斯基诊所就诊,被诊断:1)骨髓增生异常综合征,2)慢性非典型骨髓性白血病,3)骨髓纤维化,4)难治性贫血,5)血小板减少。患者

有3年病史。初步诊断是根据2013年2月18日的骨髓活检得出的。2016年1月25日,在骨髓活检和穿刺的基础上进行了广泛的血液学评估。他也具有血清JAK2突变,但BCR-ABL正常。患者还并存一些重要疾病,包括慢性充血性心力衰竭、糖尿病、原发性高血压、慢性肾衰竭、青光眼、甲状腺功能减退、高胆固醇血症、近期肺炎和支气管炎病史。他只接受了支持性治疗。他的预期寿命少于6个月。

[0820] 治疗:治疗于2016年2月6日开始,AS的剂量为每日最多19.2克。2016年2月18日,治疗中添加了PB,每日4次,每次口服最多2.5克。2016年2月24日,还加入了伏立诺他,每日口服200毫克。2016年3月3日,加入A10,单次至多48克静脉注射,每日6次。2016年3月24日,由于急性心肌梗死、肺水肿和肺炎住院,治疗暂时中止。他被插管并使用呼吸机。出院后,他再次接受他的治疗方案,并添加了每日口服40毫克的鲁索替尼(2016年4月10日)。A10暂时停用。2017年3月23日,由于上呼吸道感染,治疗中断,但AS和PB于2017年4月13日重新开始。2017年5月1日重新开始使用伏立诺他,每日100毫克口服。2017年5月10日重新开始使用鲁索替尼,每日30毫克。2017年10月7日至2017年10月17日,他因肺炎住院,入院期间暂时停止治疗。2018年3月7日,治疗中断,患者因脑膜炎和李斯特菌病住院治疗。2018年4月19日,他出现轻微中风,于2018年4月25日去世。

[0821] 对治疗的反应:患者2013年2月18日骨髓标本的初始基因组分析显示MPL Y591D、RUNX1R107C、ASXL1 R1273fs*7和SRSF2 P95H。对2016年3月11日的标本进行重复分析后发现,又出现了JAK2 V617的突变,以及BRCA 212040V、HIST1H1D K185-A186>T、MAP3K6 P946L、NOTCH2 52379F、SPEN A2510V、STATSB R110H和TET2 C1875G。根据基因组异常制定了治疗方案。患者的病情明显好转。他在2016年2月4日的基线血检显示血红蛋白9.7g/dL(下降),白细胞计数(WBC)51.5/mL(非常高),中性粒细胞约占50%,血小板计数高达646/mL。后续检测结果有明显改善。2016年3月13日,血红蛋白为10.2,白细胞为11.1(正常),血小板为185(正常)。2016年7月29日、2017年9月20日、2018年1月25日和2018年2月21日的检测结果显示,血红蛋白在9.6至10.5之间,WBC和血小板在正常范围内或略有增加。2017年4月4日,血清中驱动突变基因JAK2的浓度稳定。最初,患者需要每周输血两次,但两个月后减少到每2周1次。患者的反应被确定为PR。

[0822] 结论:这是一个非常复杂的病例,被诊断患有5种恶性肿瘤和另外5种严重疾病。他取得了显著的客观改善,存活了26个月,而预计的存活时间少于6个月。他死于与治疗无关的机会性感染。

[0823] 实施例60

[0824] 一名8岁的西班牙裔男性于2020年7月到博金斯基诊所就诊,被诊断为DIPG,弥漫性中线、高级别胶质瘤,H3F3A K27M突变。患者的病史很短,只有2个月。2020年5月21日,他因左侧进行性无力、言语不清、行走和吞咽困难接受评估。MRI显示,位于脑桥的肿瘤大小为2.9x4.5厘米,有增强区。2020年5月22日的活检确定了上述诊断。肿瘤无法手术。2020年5月27日,患者开始接受调强放射治疗(IMRT),并接受了标准剂量。他的预期寿命少于6个月。

[0825] 治疗:治疗从2020年8月24日开始,AS每日最多9.6克,A10每日最多144克。从2020年9月29日开始,治疗中增加了贝伐单抗300毫克,静脉注射,每2周1次;达沙替尼25毫克,每日口服;帕唑帕尼200毫克,每日口服;依维莫司3毫克,每日口服。患者目前仍在继续接受治疗。

[0826] 治疗反应:与2020年9月28日相比,2020年11月18日的后续MRI显示肿瘤整体体积减小了40%以上,增强区减小了19%。2020年7月24日,Foundation Medicine对肿瘤组织进行了基因组分析,发现了MTOR E2419K亚克隆、PTEN C136Y和H3F3A K28M。基因组检测结果为治疗方案提供了依据。患者的症状得到了很好的改善,现在已无症状。

[0827] 结论:患者被诊断出患有一种致命的脑肿瘤,但对治疗有初步反应。

[0828] 实施例61

[0829] 2016年10月,一名61岁的沙特阿拉伯男子来到博金斯基诊所就诊,被诊断为食管腺癌并伴肝脏、腹膜和胸膜转移,IV期。患者已有4年病史。2012年4月,他接受了食管切除术和胃牵拉术,确诊为食管癌。2012年9月11日至2012年11月14日,他接受了奥沙利铂和卡培他滨的辅助化学疗法。2016年10月15日,患者出现急性血尿和剧烈腹痛,并被发现大面积复发,淋巴结、肝脏、腹膜和胸膜多处转移。2016年10月10日,他开始PB12克每日口服、纳武利尤单抗3毫克/千克,静脉注射,每3周1次,雷莫芦单抗8毫克,静脉注射,每2周1次,nab-紫杉醇100mg/m²、和卡铂AUC=5,每3周一次。2016年12月6日复查CT显示右胸腔积液消退,其他转移稳定,但腹水增加。肺部有栓子,因此他开始使用抗凝剂。据估计,他的预期寿命少于两个月。

[0830] 治疗:治疗于2016年12月12日开始,AS每日最多19.2克。他还继续接受卡铂/nab-紫杉醇和纳武利尤单抗治疗,每3周一次,雷莫芦单抗每2周一次。2016年12月15日,他的左股静脉出现深静脉血栓。2016年12月27日,奥拉帕尼每日200毫克口服被添加到治疗中。2017年4月5日,患者决定停用卡铂/nab-紫杉醇和雷莫芦单抗。患者于2017年5月30日停止治疗,1个月内在沙特阿拉伯去世。

[0831] 对治疗的反应:与2016年10月19日的PET/CT和2016年12月6日的CT相比,2017年1月3日的PET/CT显示病情明显好转。肝脏不再有多个转移,而只有一个转移,其减小了14%。胸腔积液和腹水消退,腹膜和胸膜增厚减少。2017年3月25日的CT显示肝转移进一步减小了30%。2017年5月30日的最后一次CT未显示明显变化。2016年10月27日由Guardant 360进行的血液基因组分析显示TP53 O104和P151H、KRAS G12D、BRAF E26A、NF1 11719T和ERRB2 C584G。没有进行后续分析。患者的症状明显改善,而且没有疼痛感。

[0832] 结论:这例进展迅速的晚期转移性食管癌病例曾接受过手术、化学疗法、靶向治疗和免疫治疗。他的肿瘤负荷大幅减少,仅剩一个减小了30%的肝转移。患者在获得完全反应前决定返回沙特阿拉伯,并过早停用了大部分药物,这导致了死亡。

[0833] 实施例62

[0834] 2017年9月,一名11岁的白种人男孩来到博金斯基诊所就诊,被诊断为神经节胶质瘤伴软脑膜癌病。患者病史很短,不到一年。2017年5月17日,他出现意识模糊和脑积水症状。他被诊断为神经节胶质瘤伴软脑膜癌病,并接受了VP分流术。他没有接受任何进一步治疗。据估计,他的预期寿命少于4个月。

[0835] 治疗:2017年9月21日开始治疗,AS每日最多14.4克,帕唑帕尼每日200毫克口服,达沙替尼每日20毫克口服,依维莫司每日2.5毫克,贝伐单抗10毫克/千克静脉注射,每2周一次。2018年6月19日,治疗方案中增加了伏立诺他100毫克,每日口服。2019年1月14日,他开始接受T1-T7水平的放射疗法,共治疗17次,并于2019年1月10日在公开的护理下停止治疗。

[0836] 对治疗的反应:与2017年8月25日的基线相比,2018年1月12日的后续MRI显示增强病灶减少了50%以上,其中包括软脑膜癌病的减少和胸中部的病灶的消退。2018年6月2日的后续MRI显示,软脑膜受累稳定,但在T6-T7水平出现了一个新的微小强化灶。2018年8月23日的再次MRI显示,T6-T7处的病灶轻微增大。2017年9月18日和2018年9月6日由Guardant 360进行的血液基因组分析均为阴性。宾夕法尼亚州匹兹堡的UPMC Presbyterian进行的组织基因组分析显示,NF1 c.6655>T,p.D2219Y的意义不确定。患者的症状明显改善,疼痛减轻。

[0837] 结论:该患者难以治疗的致命的软脑膜癌病达到了PR,神经节胶质瘤脊髓结节也已消退,症状和存活质量得到改善,存活期延长了一年多。

[0838] 实施例63

[0839] 一名64岁的白种人男性于2017年11月到博金斯基诊所就诊,被诊断为GIST,伴骨盆转移,IV期;前列腺腺癌,格里森评分7分,伴骨转移,IV期。患者有5年的癌症病史。2012年12月,他接受了TURP手术,并被诊断为前列腺腺癌,IV期。他的癌症转移到了骨骼,从2013年到2017年5月,他一直接受利普安注射治疗。在评估前列腺癌期间,他被发现有直肠肿块,2013年被诊断为GIST。他接受了手术切除并接受了辅助治疗。2014年,他的病情复发,接受了第二次切除手术。2015年4月至2015年12月20日,他每日使用伊马替尼400毫克。在使用伊马替尼期间,他再次复发,并于2015年12月接受了腹部会阴切除术。病理诊断与高级别GIST一致。之后他继续使用伊马替尼。2016年底,他的坐骨直肠间隙再次复发,并于2016年12月21日开始使用舒尼替尼。2017年9月24日的CT显示疾病进展。舒尼替尼停用。据估计,他的预期寿命少于6个月。

[0840] 治疗:治疗于2017年11月28日开始,AS每日最多19.2克。重新开始使用舒尼替尼,每日37.5毫克口服,用药4周停药2周。2018年3月1日因肿瘤穿孔去世。

[0841] 对治疗的反应:治疗6周后,2018年1月2日的CT显示骨盆肿块减小了39.7%。患者在治疗期间情况非常好。2017年11月15日,他的基线Guardant 360血液基因组分析显示KIT M552del(外显子11缺失)和V654A突变、NOTCH1 A465V和NF-1A2617A,这为AS联合舒尼替尼提供了依据。该患者没有接受后续的Guardant 360检测。他对治疗有客观反应。

[0842] 结论:这是一个侵袭性很强的恶性肿瘤病例,多次手术切除、化学疗法和靶向治疗均无效。尽管患者之前在接受舒尼替尼治疗时疾病进展,但对AS+舒尼替尼治疗后反应迅速。巨大的坏死肿瘤在治疗过程中发生穿孔,导致患者死亡。

[0843] 实施例64

[0844] 一名57岁的白种人女性于2016年4月到博金斯基诊所就诊,被诊断为浸润性、低分化、三阴性乳腺癌,伴脑和软脑膜的多处转移。她患的是侵袭性很强且难以治疗的三阴性乳腺癌。患者主诉头痛、恶心和呕吐,原因是脑肿瘤导致的颅内压升高。她的癌症病史始于6年前。最初的诊断是基于左乳结节的肿块切除术和淋巴结清扫术,其显示癌症阳性。2010年4月至8月,她接受了TAC化学疗法,2010年9月至10月接受了放射疗法。2010年12月至2015年10月,她接受了激素治疗:利普安和来曲唑。2015年10月,她出现脑转移,接受了肿瘤切除术和伽玛刀治疗,并继续接受了3个月的激素治疗。2016年3月,她的术后空腔出现进展,又出现了3个脑瘤。2016年3月24日,她再次接受了伽马刀手术,但由于肿瘤体积增大,她接受了脑放射治疗。

[0845] 治疗:她在博金斯基诊所的治疗从2016年4月21日开始,包括每日19.2克的AS2-1、每2周一次10毫克/千克贝伐单抗、和卡培他滨1000毫克(每日两次),用药2周,停药1周。2016年6月18日,患者不听医嘱,决定停止所有治疗。她于2017年7月24日去世。

[0846] 对治疗的反应:患者症状消失。2016年4月20日的基线头部MRI显示,尽管之前接受过放射治疗,但仍有脑、脑膜和硬脑膜转移。2016年6月22日的后续MRI未显示癌症受累,表明完全反应。由于患者决定停止治疗,因此未在下次MRI中得到确认。在对她进行初次评估时,血液样本基因组检测还没有商业化。她的治疗方案是基于Foundation Medicine的组织检测,其显示PTEN外显子4-7缺失、NF1剪接位点480-11_4801del111、KDM6A缺失、TP53 R196、LRP1B、MAP3K1 5398。最重要的基因PTEN、NF1、TP53和MAPK均受AS2-1影响。

[0847] 结论:该患者难治疗的脑和脑膜转移达到了完全反应,而这通常采用放射治疗。她之前的治疗包括两种不同类型的放射治疗和两次伽玛刀治疗。她还接受了化学疗法和激素疗法的联合治疗。当时没有标准治疗方法,她的预期寿命只有一个月,但她存活了15个月。她经靶向药物AS2-1和耐受性良好的口服化学疗法联合治疗两个月后,脑和脑膜转移获得了完全反应。

[0848] 实施例65

[0849] 一名63岁的白种人男性于2018年1月到博金斯基诊所就诊,被诊断为:1.骨髓增生异常综合征(MDS)伴多系发育异常和难治性复发性血小板减少;2.非霍奇金小细胞、B细胞淋巴瘤(SLL)。患者有5年病史。2013年8月,他主诉体力下降,容易瘀伤;2013年11月,他出现耳出血和急性定向障碍,血红蛋白浓度和血小板计数极低。当时进行的骨髓穿刺和活检确定了上述诊断。此后,他每周都需要输血小板。2015年12月25日,他因脑内出血急性发作失语和四肢瘫痪。经过康复治疗,他逐渐康复。自2016年1月起,他需要输注HLA匹配的血小板。当时的骨髓活检证实了相同的诊断,有3%的原始细胞。他被列入干细胞移植名单,但无法与他的配型相匹配,他决定放弃移植。2017年3月,他开始使用PB。当时(2017年4月19日)的重复骨髓穿刺证实了MDS,但也发现了非霍奇金小细胞、B细胞淋巴瘤的特征。由于接受了PB治疗,他出现了SD。他的预期寿命估计少于6个月。

[0850] 治疗:治疗于2018年1月6日开始,AS每日最多19.2克。2018年5月2日加用伏立诺他每日100毫克,2018年10月24日停药。2019年2月16日,他出现左股骨骨折并住院治疗。停用了AS。2019年6月7日重新使用AS。2019年6月8日,他开始在休斯顿的MDACC每周静脉输注利妥昔单抗,共4次治疗。利妥昔单抗对他造成了神经毒性,他在接受了4次治疗后停止了治疗。目前,他继续接受AS治疗,并等待下一次评估。

[0851] 治疗反应:患者被诊断出患有复杂的恶性肿瘤:MDS和SLL,预计很快会转变为急性白血病。2017年4月19日,Foundation Medicine对他的骨髓标本进行了分析。报告显示了一系列基因组异常,包括:CD79B Y196C-亚克隆、MYD88 L265P-亚克隆、ARID1A Q1334-R1335insQ、BCOR E518、CXCR4 E338-亚克隆、KLHL6 L65P-亚克隆、RUNX1 R204Q。TMB低。根据基因组分析,建议患者考虑添加伊布替尼或阿卡替尼(acalabrutinib)靶向MYD88、CXCR4和CD79B改变,并添加普乐沙福(plerixafor)来靶向CXCR4。对于这些额外的治疗,保险无法覆盖,因此他决定不用。他达到了症状和客观的改善。血小板输注次数从每周两次减少到每周一次。他存活了2年多,而预期存活时间少于6个月。他的反应被确定为SD。

[0852] 结论:在这个非常复杂的病例中,获得了症状和客观的改善,疾病也趋于稳定,寿

命得到了延长。

[0853] 实施例66

[0854] 2018年11月,一名2岁10个月的白种人男性到博金斯基诊所就诊,被诊断为毛细胞性星形细胞瘤转化为高级别胶质瘤。患者只有短短6个月的历史。2018年5月,他出现头痛、恶心和呕吐。2018年5月30日的MRI显示,后颅窝有一巨大肿瘤,位于第四脑室顶部中心,周围对比增强,并伴有严重的梗阻性脑积水。2018年6月2日,他接受了枕下开颅手术和C1椎板切除术以切除肿瘤。诊断结果为毛细胞性星形细胞瘤,BRAF突变和重排阴性。蚓部残留增强肿瘤。他的症状加重,并于2018年9月2日记录到肿瘤复发。同日,他因脑积水接受了脑室造口导管置入术。第二天,他置入了第二根导管,导管的末端位于右侧脑室,并于2018年9月4日放置了胃管进行喂食。2018年9月7日,他用瑞克汉姆(Rickham)储液器更换了右侧额导管。2018年9月15日,由于葡萄球菌感染,他的瑞克汉姆导管被移除,并开始使用万古霉素。2018年10月3日的MRI显示肿瘤迅速扩大,当日进行了手术切除治疗。仍有大块残留肿瘤,病理结果相同。2018年10月11日,他治疗脑脊液漏。据估计,他的预期寿命少于6个月。

[0855] 治疗:治疗于2018年11月29日开始,AS每日最多0.4克。从2018年12月4日开始,增加了以下药物:贝伐单抗10毫克/千克静脉注射,每2周1次;达沙替尼20毫克,每日口服;依维莫司2毫克,每日口服;帕唑帕尼200毫克,每日口服。治疗蜡于2019年11月15日停止。

[0856] 对治疗的反应:2018年11月29日的基线MRI显示第四脑室周围有两个对比增强结节。2019年4月4日的后续MRI显示结节已消退,表明CR开始出现。4周后,患者未确认CR,2019年10月17日的下一次MRI显示结节再次出现,表明初始CR后疾病进展。患者2018年11月30日的肿瘤组织基因组分析显示P1K3CA Q546R和K567E。患者症状明显改善。

[0857] 结论:这是一例侵袭性毛细胞性星形细胞瘤转化为高级别胶质瘤的病例。这种疾病没有标准的治疗方法。他接受了三次手术治疗,并出现了一些并发症。手术后不久,他的肿瘤又复发了,但在博金斯基诊所接受治疗后,肿瘤消失了。治疗后复发的原因可能是由于个人原因,对治疗计划的依从性差,导致治疗中断。

[0858] 实施例67

[0859] 一名50岁的白种人女性于2017年2月到博金斯基诊所就诊,被诊断为滑膜肉瘤和多形性肉瘤,高级别,伴淋巴结、肺和骨转移,IV期。患者有27年的肉瘤病史。1980年,她的左股骨出现肿瘤,诊断为滑膜肉瘤。她接受了钴放射治疗和使用甲氨蝶呤、环磷酰胺、多柔比星、异环磷酰胺和长春新碱的化学疗法。2015年,她发生了病理性骨折,并于2015年4月进行了左下肢截肢手术,包括14厘米股骨,随后安置了左腿假肢。2015年5月11日至2015年6月18日,她接受了两次异环磷酰胺和多柔比星的治疗。2015年12月的CT显示肺转移。2016年3月20日,患者接受了电视辅助支气管镜/胸腔镜左肺上叶楔形切除术,病理证实为转移性高级别肉瘤。2016年4月1日的PET/CT显示左大腿有转移性结节。2016年12月23日的CT显示多处肺转移,左大腿受累加重。淋巴结和T8椎体也有转移。左大腿肿瘤活检证实为高级别多形性肉瘤的转移。患者最初于2017年1月19日来到博金斯基诊所,建议她使用吉西他滨和多西他赛,并进行外科会诊。外科医生认为她不会从手术中获益。她接受了建议的第一周期化学疗法,并返回诊所接受进一步治疗。她的预期寿命估计少于3个月。

[0860] 治疗:治疗于2017年2月24日开始,AS每日用量达19.2克。她还继续接受吉西他滨和多西他赛的化学疗法。2017年3月7日至2017年3月8日,她的左下肢接受了姑息性放射治

疗。2017年3月22日,在当地肿瘤医师的护理下,她又加用了帕博利珠单抗200毫克,静脉注射,每3周一次。2017年7月27日,帕唑帕尼400毫克(每日口服)被添加到她的治疗中,2017年8月16日,她在当地肿瘤医师的护理下开始接受贝伐单抗10毫克/千克,静脉注射,每2周一次。贝伐单抗、帕唑帕尼和帕博利珠单抗于2017年9月27日停药。帕唑帕尼于2017年10月2日重启,贝伐单抗于2017年10月10日重启。2017年11月30日,帕唑帕尼的剂量降至每日200毫克,并加入达沙替尼,每日50毫克口服。2017年12月28日,在治疗方案中加入依维莫司5毫克,每日口服。2018年2月20日,她在所公开的护理下停止了治疗。

[0861] 对治疗的反应:2017年2月18日的基线CT与2017年2月1日相比,显示肺结节、转移性腹股沟淋巴结、T8椎旁肿块和左大腿上部肿块增大。新增双侧胸腔积液和盆腔腹水。2017年5月10日的CT显示,左大腿上部肿块和多个淋巴结的大小减小了46%,胸腔积液和腹水消退。最大的肺部肿块减小了30%。其他小结节大小增大,还有几个小结节是以前没有见过的。2017年7月14日的下一次CT显示,一些肺部结节的大小减小,但另一个结节的大小增大。左大腿上部肿块比基线减少了66%。2017年9月27日的CT显示,大腿上部肿块又减小了82%,部分肺结节减小,但其他肺结节增大,盆腔淋巴结增大,但腹股沟淋巴结减小。2017年12月19日的最后一次CT显示,肺结节和之前增大的淋巴结缩小了。左大腿上部肿块仍然减小了82%。反应被归类为PR。患者仅在2017年10月10日接受了一次由Guardant 360进行的血液基因组检测,结果显示TP53 R249T和c.97-28_99del(剪接位点插入缺失)以及KIT扩增。2015年4月23日由Foundation Medicine进行的骨肿瘤基因组分析显示TP53 R249T。患者症状明显改善,包括左大腿剧烈疼痛、肿胀和肿瘤减小。

[0862] 结论:患者有一个侵袭性很强和异质性的恶性过程。治疗前,她的转移在不到3周的时间内就增大了。她的肿瘤负荷减少了,身体状况明显改善,存活时间是预期的4倍。

[0863] 实施例68

[0864] 一名70岁的白种人男性于2018年2月到诊所就诊,被诊断患有以下疾病:1.鳞状细胞上皮癌,伴皮肤转移,IV期;2.前列腺癌,2011年确诊,放射疗法和激素治疗后状态;3.多囊肾,2006年肾移植后免疫抑制治疗的状态。患者皮肤癌病史短短1年。2017年9月,他出现右肩疼痛。此前几个月,他对右前臂的皮肤病灶进行了活检,证实为鳞状细胞上皮癌。2017年12月26日,他对右上胸部的肿瘤进行了活检,证实为皮肤源性鳞状细胞上皮癌。2018年1月21日,他接受了巨大肿瘤的手术切除,但肿瘤迅速再生。他并发了高钙血症,因此住院治疗。鉴于免疫抑制的挑战,休斯顿MDACC的评估没有为他提供合理的治疗方案。他的预期寿命少于3个月。

[0865] 治疗:2018年2月26日开始治疗,伊匹单抗3毫克/千克,静脉注射,每3周一次。2018年3月5日,卢卡帕尼300毫克,每日口服,2018年3月6日,西妥昔单抗每周250mg/m² (512mg),静脉注射,加入治疗。2018年3月28日,开始使用AS,每日最多19.2克。2018年4月10日开始放射疗法,每周5天,共6周。2018年5月7日,伊匹单抗治疗4次后停药。2018年10月27日,治疗中增加了A10,每日静脉注射至多150克。2019年1月14日,患者出现急性吸入性肺炎,入院治疗。癌症治疗中断。他于2019年1月27日去世。

[0866] 对治疗的反应:患者有一个侵袭性很强的巨大复发性肿瘤,源自胸右上象限,大小为13x16厘米,并伴有卫星病灶。患者在MDACC的评估未制定治疗计划,原因是移植后病情需要免疫抑制治疗。经过4个月的治疗,他的病情有了显著改善。2018年5月18日和2018年6月

14日的PET/CT显示肿瘤大小减小了60.6%。2018年7月25日和2018年8月14日的扫描显示肿瘤进一步减小至71.9%。他的治疗因伤口感染而复杂化,使用抗生素治疗。由于免疫抑制,他死于难以治疗的肺炎。与2018年2月13日的基线相比,2018年6月4日由Guardant 360进行的血液基因组分析显示,GNAS R 201H的浓度下降,PDGFRA E86A、APC E918E、TP53 H179Y、BRCA1R1443*、ARID1A 51167F、METT759I和NOTCH1 V220M的ND。患者的反应被确定为PR。

[0867] 结论:这是一个极具挑战性的晚期侵袭性皮肤癌病例,对AS、伊匹单抗、西妥昔单抗、卢卡帕尼和放疗的联合治疗反应迅速。患者存活了大约一年,而预计存活时间少于3个月,而且有明显的症状和客观改善。

[0868] 实施例69

[0869] 一名69岁的男性于2017年12月到博金斯基诊所就诊,被诊断为低分化弥漫性胃腺癌,伴腹膜转移,IV期。患者有大约一年的病史。2017年2月,他的上腹痛和体重减轻症状加重。2017年9月9日的胃部活检得出了上述诊断结果。2017年10月26日的CT显示,位于胃大弯、胰腺和十二指肠之间的软组织密度肿块导致小肠梗阻,胃壁软组织增厚导致食管远端梗阻,脾静脉和肠系膜静脉狭窄。腹水也出现了,表明发生了癌变。休斯顿MDACC的EGD、内镜超声检查和活检证实了腹膜转移,HER-2阴性。2017年11月15日,他开始接受奥沙利铂175毫克和氟尿嘧啶4100毫克的化学疗法,2017年11月29日接受第二个周期,2017年12月13日接受第三个周期,耐受性较差。他的预期寿命少于6个月。

[0870] 治疗:治疗于2018年1月2日开始,AS每日最多19.2克,伏立诺他100毫克,每日口服。他还继续接受化学疗法,剂量减少75%。2018年3月11日停用伏立诺他。由于神经病变,他还于2018年2月17日停止了化学疗法。患者被建议考虑加用帕博利珠单抗和雷莫芦单抗,但他却参加了帕博利珠单抗的临床试验,并于2018年3月22日在公开的护理下停止了治疗。

[0871] 治疗结果:2017年12月12日、2017年1月10日和2018年3月27日的CT显示胃壁稳定增厚。2017年12月12日由Guardant 360进行的基线血液基因组分析显示EGFR V742I突变,2018年3月28日该突变已不存在,表明分子CR。

[0872] 结论:这是一例侵袭性很强的胃癌病例,活检证实有腹膜癌。由于原发肿瘤和转移的位置,患者CT无法确定反应。然而,血液基因组分析显示,EGFR驱动突变已经消除。

[0873] 实施例70

[0874] 一名45岁的白种人男性于2019年6月到博金斯基诊所就诊,被诊断为T细胞淋巴瘤,累及腹膜后和脑,IV期。患者有3年病史。2016年春,他出现腹痛,被发现患有腹膜后受累的T细胞淋巴瘤。2016年3月至7月,他接受了DA-EPOCH化学疗法,随后于2016年7月在休斯顿的MDACC进行了自体移植。2017年10月,他在纽约哥伦比亚医疗中心接受了普拉曲沙(pralatrexate)和罗米地辛(romidepsin)的临床试验。他出现了脓毒症、气道脓肿和进展。他随后接受了纳武利尤单抗的免疫治疗,但疾病继续进展。随后,他开始接受布伦图昔单抗/苯达莫司汀(bendamustine)治疗,反应良好。随后,他于2018年12月在休斯顿的MDACC接受了异基因非亲缘性供体匹配干细胞移植。他继续使用布伦图昔单抗,直到2019年3月因严重神经病变而停药。2019年5月,他的左脑顶叶出现转移,活检证实为T细胞淋巴瘤。当时,他在临终关怀医院接受临终关怀。据估计,他的预期寿命少于2个月。

[0875] 治疗:治疗于2019年6月20日开始,AS每日最多19.2克。2019年7月3日,他接受了脑瘤伽马射线照射。2019年11月14日,他决定停止治疗。

[0876] 对治疗的反应:2019年9月12日的头部后续MRI显示,与2019年5月20日的基线相比,左顶叶肿块减小了87%。伽马射线对这一反应做出了贡献。2019年9月12日的PET/CT显示,在2019年6月11日的基线扫描中没有出现过的颈部、胸部和腹部的一些小淋巴结。患者无症状,2019年7月25日,他承认自己感觉很好。Foundation Medicine对2016年7月1日的标本进行了基因组分析,发现CDKN1B K59fs*12、RB1 Y173fs*11和TP53 K320*。

[0877] 结论:这名患者用尽了标准治疗方法和临床试验。他接受了大剂量化学疗法、两种不同的靶向疗法和免疫疗法,并进行了两次骨髓移植。美国最好的癌症专家建议他考虑临终关怀,他的预期寿命少于两个月。他的脑瘤明显减小,存活时间从预计的少于2个月延长到了5个多月。他完全没有症状,而且他自己也承认“感觉很好”。他的致命并发症是淋巴瘤扩散到了脑,对此没有药物可用。根据记录,AS对脑肿瘤有活性,其活性成分苯乙酸盐可将放射治疗的效果提高2.5倍。AS联合伽玛刀使脑转移的大小减小了87%。脑外的进展可以通过加用他之前对其有反应的靶向药物或根据血液基因组分析选择的新药来治疗。

[0878] 实施例71

[0879] 一名71岁的中国男性于2019年4月到博金斯基诊所就诊,被诊断为甲状腺乳头状上皮癌,伴淋巴结和肺转移,IV期。患者有11年的癌症病史。2008年11月4日,他接受了甲状腺全切除术,和多个淋巴结的清扫。病理诊断为乳头状上皮癌。2008年12月,他接受了150mCi的碘131射频消融术。2018年11月28日的PET/CT显示,颈部基底部和前胸廓入口处病灶的高代谢活动进行性增加。纵隔和双侧肺门淋巴结以及多处肺结节有高代谢活动。据估计,他的预期寿命少于6个月。

[0880] 治疗:治疗于2019年4月18日开始,AS每日最多19.2克,仑伐替尼10毫克,每日口服。2020年1月18日,治疗中增加了依维莫司2.5毫克,每日口服。2020年5月5日,增加了A10,每日静脉注射至多75克。2020年8月24日,依维莫司停用,取而代之的是每日20毫克的达沙替尼。2020年11月6日停止使用AS、A10和达沙替尼。

[0881] 对治疗的反应:2018年11月28日的基线PET/CT显示左甲状腺/气管旁区域有高代谢肿块,肺门和隆突下区域有多个高代谢淋巴结,以及多个肺结节。2019年7月8日的后续PET/CT显示,肺门淋巴结和右肺中叶小结节代谢降低,其他肺结节已消退或无法测量。2019年9月5日的PET/CT显示,左侧气管旁结节以及肺门和纵隔淋巴结的大小和代谢活动有所改善。2020年8月13日的PET/CT显示气管旁结节的代谢活性进一步降低,肺结节稳定。2019年4月17日的血液基因组分析以及2019年7月25日和2019年12月9日的分析均为阴性。2020年7月14日,出现了DDR2 L749L,由于加用了达沙替尼,2020年11月2日变得检测不到了。在大部分治疗期间,甲状腺球蛋白血药浓度低于正常水平,偶尔出现波动。患者接受了PB的维持治疗。他的反应被确定为PR。

[0882] 结论:该患者在手术和射频消融失败后,对难以控制的癌症,患者达到了PR。他继续接受维持治疗。

[0883] 实施例72

[0884] 一名57岁的白种人男性于2019年11月到博金斯基诊所就诊,被诊断为高级别浸润性膀胱尿路上皮癌,并伴有淋巴结、肺、骨和脑转移,IV期。患者有8年病史。2008年4月,他被确诊为膀胱癌,并接受了多次切除手术。2011年4月, he 被发现区域淋巴结受累,于是接受了根治性膀胱切除术和新膀胱置入术。2010年9月至2011年2月,他接受了5个周期的顺铂和吉

西他滨的化学疗法。他出现了肾功能衰竭,化学疗法停止。2014年11月,他出现腹部转移,开始接受nab-紫杉醇治疗6个周期,并于2015年3月达到CR。2017年,他的肺部出现转移,并于2017年3月接受了右下叶切除术。组织的基因组分析显示BRCA1突变、EGFR扩增和PD-L1表达大于50。2017年5月至2018年5月,再次出现疾病进展时他接受了帕博利珠单抗治疗。之后,他于2018年9月至2019年9月在临床试验中接受了曲妥珠单抗/帕妥珠单抗治疗。2019年4月24日的PET/CT显示骨转移稳定。2019年9月12日的PET/CT显示骨骼和右门淋巴结进展。2019年11月,他接受了5次T6-C7放射治疗,以减轻疼痛。2019年9月,他开始使用奥拉帕尼,但由于精神状态改变,5天后停药。CT显示多处脑转移。据估计,他的预期寿命少于2个月。

[0885] 治疗:治疗于2019年11月5日开始,AS每日最多19.2克。2019年12月3日,他开始接受脑部放射疗法,并于2019年12月11日完成。2020年1月8日,他开始在当地肿瘤医师的护理下接受阿多曲妥珠单抗3.6毫克/千克静脉注射,每3周一次。2020年4月7日,在当地肿瘤医师的护理下,他开始使用地诺单抗,皮下注射每月一次。2020年8月19日,他的治疗方案从阿多曲妥珠单抗改为曲妥珠单抗6毫克/千克(静脉注射,每3周一次)、卡培他滨1500毫克(每日一次口服)、图卡替尼600毫克(每日一次口服)。他于2020年12月5日停止治疗,并于2021年1月5日去世。

[0886] 治疗结果:与2019年11月7日的基线相比,2020年2月6日和2020年4月14日的脑部MRI显示脑转移减少了33%,2020年7月16日的MRI显示出与2020年4月6日相比的13%减少。2020年9月8日PET/CT显示转移大小较2020年4月6日稳定,表明有客观反应。与2019年11月5日的基线相比,2020年4月16日Guardant 360的血液基因组分析显示BRAF扩增为ND,TERT启动子SNV、TP53 T253A和ERBB2扩增减少(图10)。存活期明显改善,从预计的不到2个月延长到超过一年,这也是当地临终关怀机构的肿瘤学家所建议的。

[0887] 结论:这是一例非常晚期的侵袭性尿路上皮癌病例,手术、化学疗法、靶向治疗和放射疗法的两种不同组合均告失败,被建议临终关怀。患者在博金斯基诊所接受治疗期间病情明显好转,转移性肿瘤减小,血液中的异常基因浓度降低。

[0888] 实施例73

[0889] 一名73岁的白种人女性于2019年12月来诊,被诊断为浸润性高级别尿路上皮癌,伴淋巴结和肺转移,IV期。患者的癌症病史只有短短6个月。2019年7月,她出现血尿。2019年10月15日的CT显示左肾肿瘤。同日,她接受了输尿管支架置入术,并进行了输尿管镜检查、左侧逆行肾盂造影和左肾上盏肿块活检,证实了上述诊断。2019年10月25日的CT尿路造影显示左肾浸润性肿块延伸至左肾盂、腹膜后腺体病变、和左肾静脉血栓形成。2019年11月13日的PET/CT显示肺和淋巴结转移。她的预期寿命估计少于6个月。

[0890] 治疗:治疗于2019年12月10日开始,每日使用AS达19.2克。2019年12月19日,她开始接受纳武利尤单抗3毫克/千克(静脉注射)和伊匹单抗1毫克(静脉注射),每3周一次。由于个人原因,她于2020年3月18日决定停止治疗。

[0891] 对治疗的反应:2020年2月24日的后续PET/CT显示,肺转移消失,肾肿瘤的代谢活性降低。小淋巴结的代谢活性和大小有所增加。患者的反应被确定为PR,但未能通过后续PET/CT证实。与2019年12月5日的基线相比,通过Guardant 360进行的血液基因组分析显示,“驱动”突变基因KRAS G12D的浓度下降了55%,GNAS R201C的浓度上升。

[0892] 结论:这名患者患有侵袭性晚期尿路上皮癌,根据放射学和基因组学标准,她有客

观反应。由于非医学原因,她过早中断了治疗。

[0893] 实施例74

[0894] 一名11岁的白种人女性于2018年5月到博金斯基诊所就诊,被诊断为播散性髓母细胞瘤伴软脑膜癌病。患者病史不足3年。2015年12月,她出现头痛、呕吐、复视和视力模糊。MRI显示髓母细胞瘤伴有脊髓转移。2015年12月,她接受了肿瘤切除术和脑室造口术,术后诊断为髓母细胞瘤。2016年1月至2016年2月,她接受了54Gy(分30次)的颅脊放射治疗。2016年4月起,她接受了顺铂、长春新碱和洛莫司汀治疗。她出现听力下降,顺铂被卡铂取代。直到2017年3月,每种方案共治疗4个周期。2018年3月和2018年4月18日的MRI显示,脑部和脊髓出现播散性疾病,并出现了软脑膜癌病。患者的预期寿命少于两个月。

[0895] 治疗:博金斯基诊所的治疗从2018年5月14日开始,包括最多11.5克/天的AS,三种口服靶向药物(剂量减少2至4倍):达沙替尼、依维莫司和帕唑帕尼,以及贝伐单抗10毫克/千克静脉注射,每2周一次。2018年12月5日,治疗中增加了伏立诺他100毫克口服。2019年2月28日,患者母亲停止了治疗。

[0896] 对治疗的反应:2018年6月6日的脑和脊柱的后续MRI显示,脊髓增强病灶的大小有所减小,T10-T11水平的最大病灶已消失。截至2019年1月31,每8周一次的后续MRI未显示明显变化,表明病情好转。从治疗开始到现在,患者存活了9个多月。

[0897] 结论:该病例是晚期、复发性、播散性髓母细胞瘤的快速PR,症状得到改善,存活期延长。

[0898] 实施例75

[0899] 一名11岁的韩国男性于2019年7月到博金斯基诊所就诊,被诊断为髓母细胞瘤,经脑和脊髓播散的典型类型。患者有6年的病史。2013年8月1日,他因过去3个月中的头痛和呕吐接受了评估,并被发现患有疑似髓母细胞瘤的脑肿瘤和脑积水。2013年8月2日,他接受了幕下肿瘤切除术,确诊为上述疾病。2013年9月2日至2013年10月18日,他接受了质子3D治疗,脑5580cGy,脊柱3600cGy。2013年11月13日,他开始接受6个周期的卡铂、长春新碱、霍洛考斯特(Holocaust)、EPS和环磷酰胺、EPS、噻替帕的治疗,治疗于2014年6月4日结束,随后进行了自体骨髓移植。2014年9月25日,他开始接受第二次大剂量化学疗法,使用环磷酰胺和艾克伦(Alkeran),并于2014年9月30日完成,随后进行了自体骨移植。2018年10月22日,MRI显示脑桥和小脑弥漫浸润性病变,左额叶转移。2018年12月20日,他开始接受卡铂、异环磷酰胺、MESNA、依托泊苷、长春新碱和甲氨蝶呤的化学疗法,6次,直至2018年12月28日。2019年2月17日的MRI显示脊髓背侧有脊髓增强病变。2019年2月26日,他接受了左额叶病灶切除术,2019年4月23日,他接受了第三次开颅手术,切除了放射疗法诱发的海绵状血管瘤。2019年7月,他的脊髓出现转移,并于2019年7月5日至2019年7月18日接受了IMRT治疗,10次。他的预期寿命少于2个月。

[0900] 治疗:博金斯基诊所的治疗于2019年7月30日开始,包括AS(最高12克/天)、三种口服靶向药物(剂量减少2至4倍):达沙替尼、依维莫司和帕唑帕尼,以及贝伐单抗(10毫克/千克,每2周静脉注射一次)。治疗于2020年1月23日停止。最后一次与患者父母联系是在2020年2月19日。当时患者换了另一名医生。自治疗开始后,他存活了6个多月。

[0901] 对治疗的反应:2019年8月26日的后续MRI显示脑干肿块的大小减小了23.3%,表明为MR,但2019年10月26日的下一次MRI显示为PD。与2019年6月30日相比,2019年10月27日

的脊柱MRI显示51增强肿块已消除。

[0902] 结论:这是一例复发性播散性非常晚期的髓母细胞瘤病例,经过3次手术切除、2次放射疗法和4次化学疗法,包括2次大剂量和2次自体骨髓移植。他达到了脊髓病灶的消除,脑干病变暂时缩小。

[0903] 实施例76

[0904] 本文中,AS和A10 (ANP) 以及靶向、免疫、激素和/或化学治疗剂是给予患者的抗癌治疗。在某些情况中,除了抗癌药物外,还使用了姑息性RT和手术。ANP通过流动输液泵和锁骨下导管每4小时输送一次。由BC人员将AS的剂量从0.1克/千克/天逐渐增加到4天后的最大剂量0.4克/千克/天,流速从50毫升/小时增加到250毫升/小时。A10的剂量增加到最大12克/千克/天。大多数患者继续以最佳耐受剂量0.2至0.4克/千克/天的AS和5克/千克/天的A10以及200至250毫升/小时的流速接受治疗。主治医师可酌情决定是否给患者使用对其健康有益且不影响治疗的药物。

[0905] 基线检查包括病史采集、身体检查、必要的实验室、基因组和放射学评估。测量有放射学意义的病灶(包括脑和脊髓MRI对比增强病灶)的两个最大垂直直径。通常每隔4至8周进行一次后续扫描,以确定反应情况。

[0906] 完全反应(CR)要求通过CT显示脑膜和脊髓内所有增强病灶消失,非增强病灶稳定或改善,脑外病灶消失,或PET显示代谢活跃病灶消失。部分反应(PR)要求病变两个最大垂直直径的乘积之和下降50%或更多,疾病进展(PD)是指增加超过25%。疾病稳定(SD)是指介于PR和PD之间的状态,轻微反应(MR)是指减少超过25%。当部分病灶是CR或PR,而其他病灶是PD时,确定为混合反应。

[0907] 在临床试验中,CR和PR至少要坚持4周,SD至少要坚持7周。在私人诊所中,一些患者因放射线照射或额外费用而不同意进行后续放射学评估。这些反应被标记为CR*或PR*。一些在多个器官发生转移的患者在一个器官(如肝脏)达到了CR或PR,但在其他部位却没有达到。他们被相应地标记,举例而言,CR(HEP)和SD(OSS),意思是在肝脏中CR和在骨骼中SD。分子反应通过重复的Guardant 360检测来确定。

[0908] 根据患者的病史和临床评估,包括基因组数据,制定治疗方案。所有患者都接受了AS治疗,以覆盖135个异常基因,并使用额外的靶向药物作用于未受AS影响的基因。根据临床基因组检测结果,受AS和A10影响的基因列于表51。在一些病例中,开始时使用了温和的化学疗法以加速反应,在一些患者中,则增加了A10。

[0909] 表51-根据患者的基因组检测果,受抗癌酮物影响的基因异常

[0910]	ALK 突变 , I1461L-食管腺癌, N1544K-卵巢癌	GNAS 突变 , R201H*-皮肤鳞状细胞上皮癌
	AKT1 突变 , E17K-乳腺癌, R346H-前列腺癌	HIST1H1D 突变 , K185-A186>T-慢性非典型骨髓性白血病
	APC 突变 , G29G-乳腺癌, K445K-乳腺癌,	IDH1 突变 , R132H-间变性少突胶质细胞瘤和间变性星形细胞瘤

[0911]

V2716L-乳腺癌, E918E-皮肤鳞状细胞上皮癌, Q1378*-结肠癌, S457*-结肠癌, I1304fs-结肠癌 E888fs-结直肠癌 R230C-结直肠癌 Q1090Q-食管腺癌 S1360P-食管腺癌	JAK2 突变 , V617-MDS、慢性非典型骨髓性白血病、骨髓纤维化、难治性贫血
ARAF 突变 , Y495Y-乳腺癌	AR 突变 , A356E-小细胞肺上皮癌, M887V-卵巢癌, S510R-结肠癌
MAP2K1 突变 , K57E-乳腺癌	KDMGA 缺失突变 -乳腺癌, KIT 突变---KIT Q 775fs (外显子 16 缺失), 宫颈腺癌
ARID1A 突变 , S1798L-乳腺癌、唾液腺癌、头颈癌, S1167F-皮肤鳞状细胞上皮癌, G246V-卵巢癌, R1889W-卵巢癌, Q802fs-结直肠癌	KRAS 突变 , G12V-胆管癌和结肠癌, G12D-尿路上皮癌和食管癌, G12S-结肠癌, G13D-结直肠癌, p.AG11GD-结肠癌
ARID2 突变 , N127fs18-间变性星形细胞瘤	CDK6 突变和扩增 -乳腺癌
ASXL1 突变 , R1273f*s-慢性非典型骨髓性白血病	NOTCH2 突变 , S2379F-慢性非典型骨髓性白血病
ATRX 突变 , S850fs*2-间变性星形细胞瘤, N179fs*26-间变性星形细胞瘤	NTRK1 突变 , 卵巢癌, P387L (可能)-肺癌, R766Q-前列腺癌
BRCA1 突变 , H662Q-乳腺癌, R1443*-皮肤鳞状细胞上皮癌	MAP3K6 突变 , P646L-慢性非典型骨髓性白血病
BRCA2 突变 , D237N-乳腺癌, 12040V-慢性非典型骨髓性白血病	MET 突变 , C385Y-食管腺癌, T895M-乳腺癌, T759I-皮肤鳞状细胞上皮癌, M391-乳腺癌
BRAF 扩增 -尿路上皮癌和卵巢癌, E264-食管癌, V600E-结直肠癌	MPL 突变 , Y591D-慢性非典型骨髓性白血病
CCND1 突变和扩增 , 扩增-乳腺癌, R291W-卵巢癌, 296*-乳腺癌	NOTCH1 突变 , A465V-GIST, V220M-皮肤鳞状细胞上皮癌, D1681H-乳腺癌, S223N-卵巢癌
CDK4 扩增 -乳腺癌	GNAI1 突变 , N244S-结肠癌
MAP2K4 突变 , 外显子 2 缺失-乳腺癌	MAP3K1 突变 , S398-乳腺癌
CCNE1 突变 , P268P-乳腺癌, R95Q-乳腺癌	NF1 突变 , 剪接位点 480-11_4801del11-乳腺癌, 剪接位点 SNV-肺癌, c.6655>T-神经节胶质瘤, p.D2219Y-神经节胶质瘤, A2617A-GIST, F710C-胆管上皮癌, V2378fs*8-弥漫性星形细胞瘤, I1719T-食管癌, K583R-卵巢癌

[0912]

PDGFRA 突变 , V299G-乳腺癌, E86A-皮肤鳞状细胞上皮癌	MYC 突变和扩增 , 扩增-乳腺癌和卵巢癌, S244S-乳腺癌
CDKN2A 突变 , D74N-乳腺癌	CDKN1B 突变 , K59fs*-T 细胞淋巴瘤
FGFR2 突变 , KCNH7 融合-胆管癌	GNAQ 突变 , 唾液腺癌, 头颈癌
FGFR3 突变 , H290Y-结肠癌	H3F3A 突变 , K28N-DIPG, K27-DIPG
CTNNB1 突变 , S45-亚克隆-乳腺癌, T41A-子宫内膜腺癌	PIK3CA 突变和扩增 , Q546H-乳腺癌, Q546K-结肠癌, Q546R-毛细细胞性星形细胞瘤, Q597H-卵巢癌, 扩增-乳腺癌和卵巢癌, E542K-乳腺癌、结肠直肠癌和前列腺癌, E545K-乳腺癌, E726K-乳腺癌, E39K-乳腺癌, E453K-乳腺癌和间变性少突胶质细胞瘤, R4-P18del-乳腺癌, H1047L-乳腺癌和结肠癌, H104R-乳腺癌, K567E—毛细细胞性星形细胞瘤, I15431--结直肠癌, p.E545K-结肠癌, E545K-结肠癌, G1049R-结肠癌
PIK3R1 突变 , S399Y408del 剪接位点 917-1G>A-间变性少突胶质细胞瘤	
PTCH1 突变 , p.M17 开始缺失-LOF-乳腺癌	
DDR2 突变 , L749L-甲状腺癌	PTEN 突变 , C136Y-DIPG, 外显子 4-7 缺失-乳腺癌, D252Y-乳腺癌, R130*-乳腺癌, Y27C-乳腺癌, N323fs*23-弥漫性星形细胞瘤, R55fs-结直肠癌, H196_1203DEL-卵巢癌
EGFR 突变和扩增 , 扩增-乳腺癌和前列腺癌, P753L (可能)-肺癌, V524I-乳腺癌, V742I-胃癌, D321D-结直肠癌	
SMAD4 突变 , A406T-肺癌, A451P-结肠癌, L495R-结肠癌, Q450H-结肠癌, D537V-结直肠癌, P511L-卵巢癌	
EWSR1 突变 , FLI1 融合-尤文肉瘤、肺癌、PNET 和神经内分泌癌	RAF1 突变 , P63P-乳腺癌, 扩增-卵巢癌
FBXW7 突变 , Y545C-肺癌, R658*-结肠癌	RBI 突变 , Q217*-乳腺癌, Y173fs*-T 细胞淋巴瘤, H673fs-前列腺癌
FGFR 突变和扩增 , 扩增-乳腺癌, T320T-乳腺癌, S726F-乳腺癌, H791H-乳腺癌, P47P-乳腺癌, S430fs-乳腺癌, R179H-子宫内膜腺癌	GATA3 突变 , P433fs43-乳腺癌, P409fs-乳腺癌, PS405fs-乳腺癌, D336fs-乳腺癌, S430fs-乳腺癌, c.1213_1214del-乳腺癌, 扩增-头颈癌
FGFR1 突变和扩增 , 扩增-乳腺癌和胆管上皮癌, S726F-乳腺癌	ERBB2 扩增 -尿路上皮癌, C584G-食管癌, V797del (外显子 20 缺失)-前列腺癌
SRSF2 突变 , P95H-慢性非典型骨髓性白血病	SPEN 突变 , A2510V-慢性非典型骨髓性白血病
RUNX1 突变 , R107C-慢性非典型骨髓性白血病	STAT5B 突变 , R110H-慢性非典型骨髓性白血病

[0913]

TET2 突变 , C1875G-慢性非典型骨髓性白血病	Tert 启动子 , SNV-肺癌和尿路上皮癌, 124C>T-弥漫性星形细胞瘤, 146C>T-间变性少突胶质细胞瘤
TP53 突变 , V73fs-乳腺癌, R175G-乳腺癌, R196-乳腺癌, R249T-多形性肉瘤, C176F-乳腺癌, G187D-乳腺癌, R282W-乳腺癌和结直肠癌, E287*-乳腺癌, E285K-乳腺癌, S241del-乳腺癌, c.97-28_99del-多形性肉瘤, Y126D-肺上皮癌, R273H-肺癌和间变性星形细胞瘤和结直肠癌, C176W-小细胞肺上皮癌, K320*-T-细胞淋巴瘤, T253A-尿路上皮癌, 剪接位点 37G-1G>.A-间变性少突胶质细胞瘤, Q104-食管癌, P151H-食管癌, H179Y-皮肤鳞状细胞上皮癌, R273C-间变性星形细胞瘤, R248W-卵巢癌, R176H-卵巢癌, R209fs-卵巢癌, N235-Y236del-卵巢癌, R248Q-结肠癌, R306*-结肠癌, C176Y-结直肠癌, S241F-结直肠癌, L252-1254del-食管腺癌, L145P-子宫内膜腺癌, R158H-子宫内膜腺癌, R213*-子宫内膜腺癌, Y220C-子宫内膜腺癌, R110P-乳腺癌, V274G-卵巢癌, c.C176Y-结直肠癌	

[0914] 治疗的目标是实现CR以及患者血液中异常基因的完全消失。此时,建议患者继续进行长达8个月的维持治疗,并通过放射学评估(优选每8周一次)和血液基因组检测(每3月一次)来监测CR。

[0915] 不可评估的患者。为了这一示例性方法(即例76)的目的,以下患者被定义为不可评估的患者:没有病理诊断的患者(DIPG除外)、没有基线和后续放射学或实验室数据的患者(针对血液系统恶性肿瘤)、治疗少于60天的患者(GBM除外)。仅接受抗瘤酮治疗的患者不包括在本报告中,这些病例将在单独的报告中进行评估。

[0916] 可评估患者的结果

[0917] 放射学反应及存活。共有205名可评估患者接受了AS、A10和其他疗法的联合治疗。患者主要诊断的完整列表见表52,次要诊断列表见表53。患者的个体反应见表54,反应汇总表见表55-62。表52-62中使用的缩写词表见表63。一组10名患者被诊断患有一种以上的恶性肿瘤。这又增加了额外的10个诊断组,使癌症诊断数量增加了49个。它们癌症包括尤文肉瘤、软脑膜癌病(3名患者)、慢性非典型骨髓性白血病、骨髓纤维化、神经内分泌上皮癌、多形性肉瘤、PNET、难治性贫血、唾液腺癌和滑膜肉瘤(表53)。

[0918] 表52-RTT患者的主要诊断

[0919]

主要诊断	可评估患者 (N= 201)
1	腺样囊性上皮癌
2	阑尾腺癌
3	宫颈腺癌

[0920]

主要诊断	可评估患者 (N= 201)
4	胆道-胆管上皮癌
5	脑肿瘤-间变性星形细胞瘤
6	脑肿瘤-弥漫性星形细胞瘤
7	脑肿瘤-间变性室管膜瘤
8	脑肿瘤-间变性少突胶质细胞瘤
9	脑肿瘤-脑干间变性星形细胞瘤
10	脑肿瘤-脑干胶质瘤
11	脑肿瘤-DIPG H3K27 突变
12	脑肿瘤-DIPG 无病理
13	脑肿瘤-神经节胶质瘤
14	脑肿瘤-多形性胶质母细胞瘤
15	脑肿瘤-髓母细胞瘤
16	脑肿瘤-毛细胞性星形细胞瘤
17	乳腺上皮癌
18	原发灶不明的上皮癌
19	结直肠上皮癌
20	子宫内膜上皮癌
21	食管上皮癌
22	GIST
23	头颈上皮癌
24	肾上皮癌
25	肺上皮癌-非小细胞
26	肺上皮癌-小细胞
27	多发性骨髓瘤
28	骨髓增生异常综合征
29	非霍奇金淋巴瘤
30	骨肉瘤
31	卵巢上皮癌
32	胰腺上皮癌
33	前列腺上皮癌
34	肉瘤

[0921]

主要诊断	可评估患者 (N= 201)
35	皮肤上皮癌
36	胃上皮癌
37	甲状腺上皮癌
38	尿路高级别上皮癌
39	子宫、宫颈、外阴、子宫内膜上皮癌

[0922]

表53-RTT患者的次要诊断

[0923]

次要诊断	患者编号
尤文肉瘤	025240
软脑膜癌病	025365
软脑膜癌病	025811
软脑膜癌病	026040
慢性非典型骨髓性白血病	025300
骨髓纤维化	025300
神经内分泌上皮癌	025240
多形性肉瘤	025630
原始神经外胚层肿瘤-PNET	025240
难治性贫血	025300
唾液腺癌症	025228
滑膜肉瘤	025630

[0924]

表54-个体患者的反应

[0925]

乳腺上皮癌					
1.	025365	1BE		CR*	Dx
2.	025420	2BE		CR	
3.	025879	3BE		CR*	De
4.	025926	4BE		CR	
5.	025931	5BE	BRA	PR	
6.	026169	6BE	HEP	PR	
7.	026196	7BE	HEP	CR*	Dx
8.	026322	8BE	CR		
9.	026328	9BE	PR		
10.	026330	10BE		CR	
11.	025266	11BE	PUL	CR*	Dx
12.	026357	12BE		CR*	

[0926]

13.	026130	13BE	LYM	CR	De
14.	026170	14BE		CR*	
15.	026284	15BE	BRA	PR	
16.	026182	16BE	BRA	PR*	Dd
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	
	结直肠上皮癌				
1.	025672	1CL	CR		
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		

[0927]

星形胶质瘤					
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		
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		

[0928]

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		
50.	026539	50GB	CR		
51.	026570	51GB	CR		
52.	026595	52GB	IM		
53.	026611	53GB	PR		
头颈上皮癌					
1.	025228	1HK	PR		
2.	025908	2HK	PD		
3.	025981	3HK	MR		
4.	025471	4HK	SD		
肾上皮癌					
1.	025883	1KI	PR		
2.	026283	2KI	CR		
肺上皮癌-非小细胞					
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		

[0929]

8.	026372	8LU	SD		
卵巢上皮癌					
1.	025889	1OA	MR		
2.	025905	2OA	PR*		
3.	026177	3OA	MR		
4.	026347	4OA	PR		
5.	026398	5OA	CR		
6.	026468	6OA	CR		
7.	026544	7OA	IM		
胰腺上皮癌					
1.	025544	1PT	PR		
2.	025734	2PT	PR	Dx	
3.	026179	3PT	MR		
前列腺上皮癌					
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. 罕见癌症（肿瘤疾病）					
腺样囊性上皮癌					
1.	025869	1AC	SD		
2.	026576	2AC	IM		
宫颈腺癌					
1.	025869	1UA	PR		
间变性星形细胞瘤					
1.	025534	1AA	CR		
2.	025851	2AA	PR	Dx	
3.	025674	3AA	PD	Dx	
4.	026542	4AA	CR		
5.	026475	5AA	CR		
间变性少突胶质细胞瘤					
1.	025537	1AO	MR	Dx	

[0930]

2.	025411	2AO	PD		
3.	025825	3AO	SD		
弥漫性星形细胞瘤					
1.	026024	1AD	CR		
2.	026499	2AD	CR		
3.	026591	3AD	SD		
胆管上皮癌					
1.	026040	1CC	MR	De	
2.	026403	2CC	IM		
3.	026540	3CC	SD		
慢性非典型髓性白血病					
1.	025300	1MD	MR	Dx	
DIPG (弥漫性中线高级别胶质瘤, H3F3A K27M 突变)					
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		
食管上皮癌					
1.	025524	1EC	MR	Dd	
2.	026381	2EC	SD		
3.	026565	3EC	CR		
尤文肉瘤					
1.	025240	1LU	PR	Dx	
神经节胶质瘤					
1.	025811	1GG	PR		
胃肠道间质瘤(GIST)					
1.	025881	1GI	MR	Dd	
软脑膜癌病					
1.	025365	1BE	CR	Dx	
2.	025811	1GG	MR		
3.	026040	1CC	MR	De	

[0931]

骨髓增生异常综合征(MDS)				
1. 025300	1MD	MR	Dx	
2. 025914	2MD	MR		
骨髓纤维化				
1. 025300	1MD	MR	Dx	
神经内分泌上皮癌				
1. 025240	1LU	PR	Dx	
骨肉瘤				
1. 025240	1OS	PD		
毛细胞性星形细胞瘤				
1. 026099	1PI	CR*		
2. 026583	2PI	SD		
多形性肉瘤				
1. 025630	1SR	MR	De	
原始性神经外胚层瘤(PNET)				
1. 025240	1LU	PR	Dx	
难治性贫血				
1. 025300	1MD	MR	Dx	
唾液腺上皮癌				
1. 025228	1HK	PR		
皮肤上皮癌				
1. 025989	1SK	PR	De	
胃上皮癌				
1. 025901	1SM	CR	De	
2. 026421	2SM	PD		
滑膜肉瘤				
1. 025630	1SR	MR		
T 细胞淋巴瘤				
1. 026190	1LT	PR		
甲状腺上皮癌				
1. 026164	1TR	PR		
尿路上皮癌				
1. 026270	1UR	MR	Dd	
2. 026288	2UR	MR		
髓母细胞瘤				

[0932] 说明书

1.	026017	1MB	PR		
2.	026212	2MB	MR		
间变性室管膜瘤					
1.	026444	1AE	PR		
2.	026522	2AE	IM		
脑干间变性星形细胞瘤					
1.	026463	1BA	CR		
子宫内膜腺癌					
1.	026378	1EN	MR		
多发性骨髓瘤					
1.	026414	1MM	MR		
浸润性宫颈鳞状细胞上皮癌					
1.	026554	1UT	CR		
阑尾腺癌					
1.	026480	1AP	CR		
小细胞肺上皮癌					
1.	026580	1SL	CR		
脑干胶质瘤					
1.	026201	1BSN	PR		
2.	025363	2BSN	SD		
3.	025765	3BSN	MR		
DIPG 无病理					
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		
原发灶不明肿瘤					
1.	025996	1UPP	PD		

[0933] 表55-常见癌症诊断汇总表

[0934]

诊断	反应%			
	CR+PR	MR	SD	PD
乳腺癌	83	7	7	3
结直肠癌	47	29	6	18
胶质母细胞瘤	47	13	8	32
头颈癌	25	25	25	25
肾癌	100	0	0	0
肺癌	63	25	13	0
卵巢癌	57	43	0	0
胰腺癌	67	33	0	0
前列腺癌	71	0	14	14

[0935] 表56-罕见癌症诊断汇总表

[0936]

诊断	患者数量					
	所有	CR	PR	IM	SD	PD
腺样囊性上皮癌	2			1	1	
阑尾腺癌	1			1		
胆道-胆管上皮癌	3		1	1	1	
脑肿瘤-间变性星形细胞瘤	5	3	1			1
脑肿瘤-弥漫性星形细胞瘤	3	2			1	
脑肿瘤-间变性室管膜瘤	2		1	1		
脑肿瘤-间变性少突胶质细胞瘤	3			1	1	1
脑肿瘤-脑干间变性星形细胞瘤	1	1				
脑肿瘤-脑干胶质瘤	3		1	1	1	
脑肿瘤-DIPG H3K27 突变	7	1	3	1	2	
脑肿瘤-DIPG 无病理	8		1		7	
脑肿瘤-神经节胶质瘤	1		1			
脑肿瘤-髓母细胞瘤	2		1	1		
脑肿瘤-毛细胞性星形细胞瘤	2	1			1	
原发灶不明的上皮癌	1					1
子宫内膜腺上皮癌	1			1		
食管上皮癌	3	1		1	1	
胃癌，腺癌-SM	2	1				1
胃肠道间质瘤-GIST	1			1		
小细胞肺上皮癌	1	1				

[0937]

诊断	患者数量					
	所有	CR	PR	IM	SD	PD
多发性骨髓瘤	1			1		
骨髓增生异常综合征-MDS	2		1		1	
T 细胞淋巴瘤-非霍奇金淋巴瘤	1		1			
骨肉瘤	1					1
肉瘤	1		1			
皮肤上皮癌	1		1			
甲状腺上皮癌	1		1			
尿路高级别上皮癌	2		1	1		
宫颈腺癌	1		1			
浸润性宫颈鳞状细胞上皮癌	1	1				

[0938] 在所有病例中,肿瘤消失或缩小的占65.6%,肿瘤进展的占7.8%。

[0939] 表57-乳腺上皮癌子组列表

[0940]

子组	反应%			
	CR+PR	MR	SD	PD
乳腺上皮癌-BE -, -, +	100	0	0	0
乳腺上皮癌-BE -, +, +	100	0	0	0
乳腺上皮癌-BE +, -, -	67	0	33	0
乳腺上皮癌-BE +, -, +	100	0	0	0
乳腺上皮癌-BE +, +, -	77	15	0	8
乳腺上皮癌-BE Tri (-)	67	0	33	0
乳腺上皮癌-BE Tri (+)	100	0	0	0

[0941] 表58-胶质母细胞瘤子组列表

[0942]

子组	反应%			
	CR+ PR	MR	SD	PD
脑肿瘤-RGB	56	11	15	19
脑肿瘤-RGB 短期	40	0	0	60
脑肿瘤-GB 无 SOC	38	21	0	42
脑肿瘤-GB 无 SOC 短期	100	0	0	0

[0943]

子组	反应%			
	CR+ PR	MR	SD	PD
脑肿瘤-RGB 脊髓	0	0	50	50

[0944] SOC--标准护理;RGB--复发性多形性胶质母细胞瘤,60天或以上;RGB--复发性多形性胶质母细胞瘤,少于60天。

[0945] 表59-转移性脑癌子组列表

[0946]

原发性肿瘤	患者数量				
	全部	CR+ PR	MR	SD	PD
乳腺上皮癌	11	9		1	1
肾上皮癌	2	2			
肺上皮癌	2	1	1		
胆道上皮癌	1		1		
前列腺上皮癌	1			1	
尿路上皮癌, 高级别	1		1		
全部	反应%				
	18	66.7	16.7	11.1	5.6

[0947] 在所有病例中,肿瘤消失或缩小的占83.3%,肿瘤进展的占5.6%。

[0948] 表60-转移性肝癌子组列表

[0949]

原发性肿瘤	患者数量				
	全部	CR+PR	MR	SD	PD
腺样囊性癌	2			1	1
乳腺癌	9	4	1	2	2
结直肠癌	12	7	1	2	2
子宫内膜癌	1		1		
头颈癌	1	1			
肺癌	2	1	1		
小细胞肺上皮癌	1	1			
卵巢癌	5	4	1		
胰腺癌	1	1			
胆道癌	3		2	1	

原发性肿瘤	患者数量				
	全部	CR+PR	MR	SD	PD
[0950] 食管癌	1	1			
全部	反应%				
	38	53	18	16	13

[0951] 在所有病例中,肿瘤消失或缩小的占71%,肿瘤进展的占13%。

[0952] 表61-转移性骨癌子组列表

原发性肿瘤	患者数量				
	全部	CR+PR	MR	SD	PD
乳腺癌	22	7	5	7	3
结直肠癌	3			2	1
肺癌	5	2	1	1	1
前列腺癌	4	2		1	1
腺样囊性上皮癌	1				1
[0953] 食管癌	1	1			
小细胞肺上皮癌	1	1			
多发性骨髓瘤	1			1	
骨肉瘤	1		1		
肉瘤	1		1		
尿路癌	1			1	
全部	反应%				
	41	32	20	32	17

[0954] 在所有病例中,肿瘤消失或缩小的占51%,肿瘤进展的占17%。

[0955] 表62-转移性肺癌子组列表

原发性肿瘤	患者数量				
	全部	CR+PR	MR	SD	PD
乳腺癌	10	3	1	4	2
结直肠癌	7	2	1	2	2
[0956] 子宫内膜癌	1		1		
头颈癌	3	1		1	1
肺癌伴肺转移	1	1			
卵巢癌	2	2			

[0957]

原发性肿瘤	患者数量				
	全部	CR+PR	MR	SD	PD
前列腺癌	2	2			
腺样囊性上皮癌	1		1		
骨肉瘤	1	1			
宫颈腺癌	1	1			
子宫、宫颈、外阴、子宫内膜	1	1			
肉瘤	1		1		
甲状腺癌	1	1			
尿路癌	2	1		1	
全部	反应%				
	35	46	14	23	14

[0958] 在所有病例中,肿瘤消失或缩小的占60%,肿瘤进展的占14%。

[0959] 表63-表52-62的缩写

[0960]

am	扩增	IM	改善
AS	抗瘤酮 AS2-	LMN	柔脑膜转移
BC	博金斯基诊所	LYM	淋巴结转移
BRA	脑转移	MR	轻微反应
CH	化学治疗	ND	未检测到
CR	完全反应	OR	客观反应
CR*	未通过后续扫描确认的完全反应	OS	治疗开始后的总存活期
DAMA	不遵医嘱停止	OSS	骨转移
Dd	患者在治疗期间死于恶性肿瘤	PE	身体检查
De	患者在治疗期间死于恶性肿瘤以外的其他疾病	PR	部分反应
Dx	患者在治疗期间死亡, 原因未记录	PR+	孕酮阳性
DEPB	达沙替尼、依维莫司、帕唑帕尼、贝伐单抗	PUL	肺转移
DESB	达沙替尼、依维莫司、索拉非尼、贝伐单抗	RT	放射疗法
ER+	雌激素阳性	RTT	尝试权法
GBM	胶质母细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤	SKI	皮肤转移
H	激素治疗	SU	手术, 前面的数字表示手术次数
HER-2 ⁻	HER-2 阴性	TNBC	三阴性乳腺癌
HER-2 ⁺	HER-2 阳性	TT	靶向治疗, 括号内为 TT 的靶

[0961]

			点
*	未通过第二次扫描确认的反应		

[0962] 最多的患者被诊断为GBM,其次是乳腺癌、结直肠癌、肺癌、头颈癌、卵巢癌和前列

腺癌。在大多数病例中,额外药物的选择是基于基因组分析数据或医学文献数据。本组137名患者中有6名儿童病例和131名成人病例,61名男性和76名女性。中位年龄为55岁。常见癌症的客观反应率(包括CR、PR和MR)非常高,达到73.8%。7.4%的患者疾病稳定,18.9%的患者疾病进展。

[0963] 对一组61名罕见癌症患者进行了单独评估。详情见表56。该组64名患者中有22名儿童病例和42名成人病例,40名男性和24名女性。被记录为CR、PR和IM的患者占65.6%,PD的占8.19%。总客观反应率为65.7%。

[0964] 常见癌症患者的存活分析(图11)为1年65.2%,2年36.5%,4年10.9%,而这些时间间隔的估计存活率为0%。罕见癌症患者的存活分析(图12)为1年51.2%,2年31.2%,4年23.4%,而这些时间间隔的估计存活率为0%。

[0965] 分子反应

[0966] 除放射学反应外,治疗的第二个目标是实现分子反应,表现为在诸如Guardant 360、Foundation One或Tempus等血液检查中不再可检测到异常基因或这些基因的DNA浓度显著降低。根据实验室结果,受ANP影响的基因列表见表64。

[0967] 表64-根据实验室数据,受抗瘤酮影响的基因

[0968]

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

[0969]

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
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

[0970] 根据临床结果,表51提供了不同诊断组中受ANP影响的203个特定基因组异常(包括突变和扩增)的列表(按字母顺序)。与通常只影响单个基因突变的处方靶向药物相反,ANP的活性范围似乎很广,涵盖了许多突变和扩增。这表明,无论癌症诊断结果如何,ANP都可用于治疗具有列表中的至少有一种异常基因的癌症患者。这种“泛肿瘤”潜力已被其他药物所证实。举例而言,影响NRG1融合的新型单克隆抗体瑟瑞妥单抗(seribantumab)被建议用作泛肿瘤治疗,用于治疗存在此类异常的不同类型癌症,包括非小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌、结直肠癌、胆管癌和泌尿生殖系统癌。

[0971] 毒性。有98例患者未发生任何可能与ANP相关的不良事件。其余患者发生了多种不良事件,但只有一小部分为3级。可能与ANP相关的1级和2级不良事件(轻微毒性)也发生在一小部分患者中。有7名患者被记录出现了可能与ANP相关的3级毒性不良事件,但只有两类,即疲劳和低钾血症。所有不良事件均为一过性,可恢复。与已公布的数据相比,可能与额外药物相关的不良事件较少,原因是协同效应导致剂量减少。

[0972] 总结。该实施例提供了200名被诊断为47种不同恶性肿瘤的终末期癌症患者的治疗结果。本报告仅限于可评估的病例。部分患者入院时濒临死亡,在治疗生效前60天内死于癌症或其他并发症。另一类患者因个人或经济原因中止治疗,或不愿意接受结果的放射学评估。这类病例不包括在本报告中。在胶质母细胞瘤组中,根据这些患者的快速反应情况,对接受治疗不足30天的患者也进行了评估。治疗计划是根据基因组分析或基因组公布的数据制定的。其原则是治疗“癌症”基因并将其从患者体内清除。所报告的这种示例性方法的效果比预期的要好,平均约有70%的患者获得了客观反应。

[0973] 实施例77

[0974] 在另一示例性方法中,进行临床试验以确定本文所述的AS和A10(ANP)治疗方案对可能合理预测临床获益的替代终点(“里程碑”)有影响。在大多数试验中,里程碑是通过X射

线、计算机辅助断层扫描或磁共振成像获得的肿瘤缩小的放射学证据。在适当的情况下,还使用前列腺特异抗原、血细胞计数或骨髓活检等肿瘤标志物来评估肿瘤的生长情况。

[0975] 在使用肿瘤大小作为里程碑的情况下,每项临床试验方案都将“完全反应”描述为所有肿瘤完全消失且至少4周内肿瘤不再复发。将“部分反应”描述为肿瘤总大小至少减小50%,且这种减小至少持续4周。对于BT-06、BT-07、BT-08、BT-09、BT-10、BT-11、BT-12、BT-13、BT-15、BT-21、BT-22、和BT-23方案,“客观反应”被描述为完全或部分反应。“疾病稳定”被描述为肿瘤大小减小不到50%,但增大不超过25%,持续至少12周;在CAN-1方案中,肿瘤增大不超过50%。

[0976] 临床试验方案采用两阶段设计,第一阶段进行到有20名患者加入试验为止。在规定的时段后,试验继续进行,直到累积到40名患者。根据40名患者的方案得出以下结论:如果有三个或更少的反应,则说明活性低于预期。如果有四个或更多的反应,则有足够的证据表明所使用的抗瘤酮疗法显示出有益的活性。

[0977] 达到里程碑的方案:

[0978] BT-06方案,涉及抗瘤酮A10和AS2-1在患有高级别胶质瘤的儿童(研究和特殊例外患者)中的研究。客观反应:4名患者(2名患者完全反应,2名患者部分反应);疾病稳定:3名患者。BT-07方案,涉及抗瘤酮A10和AS2-1在未经放射疗法或化学疗法的患有多形性胶质母细胞瘤患者(研究和特殊例外患者)中的研究。客观反应:5名患者(2名患者完全反应,3名患者部分反应);疾病稳定:5名患者。BT-08方案,涉及抗瘤酮A10和AS2-1在患有间变性星形细胞瘤患者中的研究。客观反应:4名患者(3名患者完全反应,1名患者部分反应);疾病稳定:5名患者。BT-09方案,涉及抗瘤酮A10和AS2-1在脑肿瘤患者中的研究。客观反应:9名患者(4名患者完全反应,5名患者部分反应);稳定病情:12名患者。BT-10方案,涉及抗瘤酮A10和AS2-1在患有脑肿瘤的儿童中的研究。客观反应:7名患者(2名患者完全反应,5名患者部分反应);稳定病情:5名患者。BT-11方案,涉及抗瘤酮A10和AS2-1在脑干胶质瘤患者中的研究。客观反应:9名患者(5名患者完全反应,4名患者部分反应);稳定病情:8名患者。

[0979] BT-12方案,涉及抗瘤酮A10和AS2-1在患有原始神经外胚层肿瘤(PNET)的儿童中的研究。客观反应:4名患者(3名患者完全反应,1名患者部分反应);疾病稳定:1名患者。BT-13方案,涉及抗瘤酮A10和AS2-1在患有低级别星形细胞瘤的儿童中的研究。客观反应:5名患者(4名患者完全反应,1名患者部分反应);疾病稳定:4名患者。BT-15方案,涉及抗瘤酮A10和AS2-1在间变性星形细胞瘤成年患者中的研究。客观反应:5名患者(2名患者完全反应,3名患者部分反应);疾病稳定:6名患者。BT-21方案,涉及抗瘤酮A10和AS2-1在患有原发性恶性脑肿瘤的成人中的研究。客观反应:4名患者(2名患者完全反应,2名患者部分反应);疾病稳定:4名患者。BT-22方案,涉及抗瘤酮A10和AS2-1在患有原发性恶性脑肿瘤的儿童(研究和特殊例外患者)中的研究。客观反应:5名患者(1名患者完全反应,4名患者部分反应);疾病稳定:7名患者。BT-23方案,涉及抗瘤酮A10和AS2-1在患有视觉通路胶质瘤的儿童中的研究。客观反应:4名患者(2名患者完全反应,2名患者部分反应);疾病稳定:3名患者。方案BT-06、BT-07、BT-08、BT-09、BT-10、BT-11、BT-12、BT-13、BT-15、BT-21、BT-22、和BT-23的结果见表65。

[0980]

表 65-方案结果

方案编号	患者应计	可评估患者	显示完全反应的患者人数和百分比**	显示部分反应的患者人数和百分比**	显示疾病稳定的患者人数和百分比**	显示疾病进展的患者人数和百分比**
BT-06*	19	11	218.2%	218.2%	327.3%	436.4%
BT-07*	102	69	22.9%	34.3%	57.2%	5985.5%
BT-08	19	18	316.7%	15.5%	527.8%	950.0%
BT-09	40	31	412.9%	516.1%	1238.7%	1032.3%
BT-10	34	30	26.7%	516.7%	516.7%	1860.0%
BT-11	40	31	516.1%	412.9%	825.8%	1445.2%
BT-12	13	12	325.0%	18.3%	18.3%	758.3%
BT-13	11	9	444.4%	111.1%	444.4%	00.0%
BT-15	27	21	29.5%	314.3%	628.6%	1047.6%
BT-21	40	27	27.4%	27.4%	414.8%	1970.4%
BT-22*	43	32	13.1%	412.5%	721.9%	2062.5%
BT-23	12	8	225.0%	225.0%	337.5%	112.5%

[0981] CAN-1方案,涉及抗瘤酮A10和AS2-1在35名可评估的脑肿瘤患者中的研究。确认为多形性胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、混合型胶质瘤、髓母细胞瘤和恶性脑

膜瘤的患者获得了完全和部分反应。客观反应:17名患者(12名患者完全应答,5名患者部分应答);疾病稳定:11名患者。

[0982] 根据CAN-1方案进行的II期研究包括35名可评估的脑肿瘤患者。确诊为多形性胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、混合型胶质瘤、髓母细胞瘤和恶性脑膜瘤的患者获得了完全和部分反应。抗瘤酮A10和AS2-1的治疗导致17例(48.6%)患者出现客观反应,11例(31.4%)患者疾病稳定,疾病稳定的定义是肿瘤体积缩小50%以下或增大50%以下,并持续至少12周。参与研究的最大一组可评估患者为多形性胶质母细胞瘤患者。其中6例被归类为完全和部分反应,4例稳定,4例疾病进展。

[0983] 在接受过至少一剂抗瘤酮治疗的2297名患者中,发生过的严重不良事件(SAE)如下:血红蛋白(3级:3名患者;4级:1名患者)、外渗(3级:1名患者)、与中心静脉导管有关的疼痛(3级:1名患者)、疲劳(3级:2名患者;4级:1名患者)、发热(3级:2名患者)、注射部位反应(3级:1名患者)、呕吐(3级:2名患者)、高钠血症(3级:2名患者;4级:28名患者;5级:6名患者--未确认):2名患者)、注射部位反应(3级:1名患者)、呕吐(3级:2名患者)、高钠血症(3级:2名患者;4级:28患者;5级:6名患者-尸检未确认)、意识模糊(3级:1名患者)、癫痫(3级:1名患者)、嗜睡(3级:8名患者;4级:1名患者)、头部疼痛/头痛(3级:2名患者)和关节疼痛(3级:1名患者)。在2298名患者中,有491名患者出现了可能与研究药物有关的高钠血症,无论严重程度如何。

[0984] 表66-2015年7月15日至2021年12月31日,基于患者基因组检测,受抗瘤酮影响的基因异常

[0985]

ALK 突变	MET 突变
I1461L-食管腺癌	C385Y-食管腺癌
N1544K-卵巢癌	T895M-乳腺癌
AKT1 突变	T7591-鳞状细胞上皮癌
E17K-乳腺癌	M391-乳腺癌
R346H-前列腺癌	MPL 突变
APC 突变	Y591D-慢性非典型骨髓性白血病
G29G-乳腺癌	
K445K-乳腺癌	MYC 突变和扩增
V2716L-乳腺癌	扩增-乳腺癌和卵巢癌
E918E-鳞状细胞上皮癌	
Q1378*-结肠癌	S244S-乳腺癌
S457*-结肠癌	NF1 突变

[0986]

I1304fs-结肠癌	剪接位点 480-11_4801del11-乳腺癌
E888fs-结直肠癌	
R230C-结直肠癌	剪接位点 SNV-肺癌
Q1090Q-食管腺癌	c.6655>T-神经节胶质瘤
S1360P-食管腺癌	p.D2219Y-神经节胶质瘤
AR 突变	A2617A-GIST
A356E-小细胞肺上皮癌	F710C-胆管上皮癌
M887V-卵巢癌	V2378fs*8-弥漫性星形细胞瘤
S510R-结肠癌	I1719T-食管癌
ARAF 突变	K583R-卵巢癌
Y495Y-乳腺癌	NOTCH1 突变
ARID1A 突变	A465V-GIST
S1798L-乳腺癌、唾液腺癌和头颈癌	V220M-鳞状细胞上皮癌
	D1681H-乳腺癌
S1167F-鳞状细胞上皮癌	S223N-卵巢癌
G246V-卵巢癌	NOTCH2 突变
R1889W-卵巢癌	S2379F-慢性非典型骨髓性白血病
Q802fs-结直肠癌	
ARID2 突变	NTRK1 突变
N127fs18-间变性星形细胞瘤	卵巢癌
ASXL1 突变	P387L (可能)-肺癌
R1273fs*s-慢性非典型骨髓性白血病	R766Q-前列腺癌
	PDGFRA 突变
ATRX 突变	V299G-乳腺癌
S850fs*2-间变性星形细胞瘤	E86A-鳞状细胞上皮癌
N179fs*26-间变性星形细胞瘤	PIK3CA 的突变和扩增
BRCA1 突变	扩增-乳腺癌和卵巢癌
H662Q-乳腺癌	Q546H-乳腺癌
R1443*-鳞状细胞上皮癌	Q546K-结肠癌
BRCA2 突变	Q546R-毛细细胞性星形细胞瘤
D237N-乳腺癌	Q597H-卵巢癌
12040V-慢性非典型骨髓性白血病	E542K-乳腺癌、结肠直肠癌和前列腺癌
	E545K-乳腺癌
BRAF 突变和扩增	E726K-乳腺癌
扩增-尿路上皮癌和卵巢癌	E39K-乳腺癌
	E453K-乳腺癌和间变性少突胶质细胞瘤
E264-食管癌	R4-P18del-乳腺癌
V600E-结直肠癌	

[0987]

CCND1 的突变和扩增	H1047L-乳腺癌和结肠癌
扩增-乳腺癌	H104R-乳腺癌
R291W-卵巢癌	K567E-毛细细胞性星形细胞瘤
296*-乳腺癌	I15431-结直肠癌
CCNE1 突变	p.E545K-结肠癌
P268P-乳腺癌	G1049R-结肠癌
R95Q-乳腺癌	PIK3R1 突变
CDK4 扩增-乳腺癌	S399Y408del 剪接位点 917-1G>A-间变性少突胶质细胞瘤
CDK6 的突变和扩增-乳腺癌	PTCH1 突变
CDKN1B 突变	p.M17 开始缺失-LOF-乳腺癌
K59fs*-T 细胞淋巴瘤	PTEN 突变
CDKN2A 突变	C136Y-DIPG
D74N-乳腺癌	外显子 4-7 缺失-乳腺癌
CTNNB1 突变	D252Y-乳腺癌
S45-亚克隆-乳腺癌	R130*-乳腺癌
T41A-子宫内膜腺癌	Y27C-乳腺癌
DDR2 突变	N323fs*23-弥漫性星形细胞瘤
L749L-甲状腺癌	R55fs-结直肠癌
EGFR 突变和扩增	H196_1203DEL-卵巢癌
扩增-乳腺癌和前列腺癌	RAF1 突变
	P63P-乳腺癌
P753L (可能) --肺癌	扩增-卵巢癌
V524I-乳腺癌	RB1 突变
V742I-胃癌	Q217*-乳腺癌
D321D-结直肠癌	Y173fs*-T 细胞淋巴瘤
ERBB2 突变和扩增	H673fs-前列腺癌
扩增-尿路上皮癌	RUNX1 突变
C584G-食管癌	
V797del (外显子 20 缺失) -前列腺癌	R107C-慢性非典型骨髓性白血病
EWSR1 突变	SMAD4 突变
FLI1 融合-尤文肉瘤、肺癌、PNET 和神经内分泌癌	A406T-肺癌
	A451P-结肠癌
FBXW7 突变	L495R-结肠癌
Y545C-肺癌	Q450H-结肠癌
R658*-结肠癌	D537V-结直肠癌
FGFR 突变和扩增	P511L-卵巢癌
扩增-乳腺癌	SPEN 突变

[0988]

T320T-乳腺癌	A2510V-慢性非典型骨髓性白血病
S726F-乳腺癌	
H791H-乳腺癌	SRSF2 突变
P47P-乳腺癌	P95H-慢性非典型骨髓性白血病
S430fs-乳腺癌	
R179H-子宫内膜腺癌	STAT5B 突变
FGFR1 突变和扩增	
扩增-乳腺癌和胆管上皮癌	R110H-慢性非典型骨髓性白血病
	Tert 启动子
S726F-乳腺癌	SNV-肺癌和尿路上皮癌
FGFR2 突变	124C>T-弥漫性星形细胞瘤
KCNH7 融合-胆管上皮癌	146C>T-间变性少突胶质细胞瘤
FGFR 3 突变	TET2 突变
H290Y-结肠癌	C1875G-慢性非典型骨髓性白血病
GATA3 突变	
P433fs43-乳腺癌	TP53 突变
P409fs-乳腺癌	V73fs-乳腺癌
PS405fs-乳腺癌	R175G-乳腺癌
D336fs-乳腺癌	R196-乳腺癌
S430fs-乳腺癌	R249T-多形性肉瘤
c.1213_1214del-乳腺癌	C176F-乳腺癌
扩增-头颈癌	G187D-乳腺癌
GNA11 突变	R282W-乳腺癌和结直肠癌
N244S-结肠癌	E287*-乳腺癌
GNAQ 突变	E285K-乳腺癌
唾液腺癌	S241del-乳腺癌
头颈癌	c.97-28_99del-多形性肉瘤
GNAS 突变	Y126D-肺癌
R201H*-鳞状细胞上皮癌	R273H-肺癌、结直肠癌和间变性星形细胞瘤
H3F3A 突变	
K28N-DIPG	C176W-小细胞肺上皮癌
K27-DIPG	K320*-T 细胞淋巴瘤
HIST1H1D 突变	T253A-尿路上皮癌
K185-A186>T-慢性非典型骨髓性白血病	剪接位点 37G-1G>A-间变性少突胶质细胞瘤
IDH1 突变	Q104-食管癌
R132H-间变性少突胶质细胞瘤和间变性	P151H-食管癌

[0989]

星形细胞瘤	H179Y-鳞状细胞上皮癌
JAK2 突变	R273C-间变性星形细胞瘤
V617-MDS, 慢性非典型骨髓性白血病, 骨髓纤维化, 难治性贫血	R248W-卵巢癌
	R176H-卵巢癌
KRAS 突变	R209fs-卵巢癌
G12V-胆管上皮癌和结肠癌	N235-Y236del-卵巢癌
G12D-尿道上皮癌与食管癌	R248Q-结肠癌
G12S-结肠癌	R306*-结肠癌
G13D-结直肠癌	C176Y-结直肠癌
p.AG11GD-结肠癌	S241F-结直肠癌
KDMGA 突变-乳腺癌	L252-1254del-食管腺癌
KIT 突变	L145P-子宫内膜腺癌
Q775fs (外显子 16 缺失)	R158H-子宫内膜腺癌
宫颈腺癌	R213*-子宫内膜腺癌
MAP2K1 突变	Y220C-子宫内膜腺癌
K57E-乳腺癌	R110P-乳腺癌
MAP2K4 突变	V274G-卵巢癌
外显子 2 缺失-乳腺癌	c.376-4_384del-前列腺癌
MAP3K1 突变	MAP3K6 突变
S398-乳腺癌	P646L-慢性非典型骨髓性白血病
总共#=204	

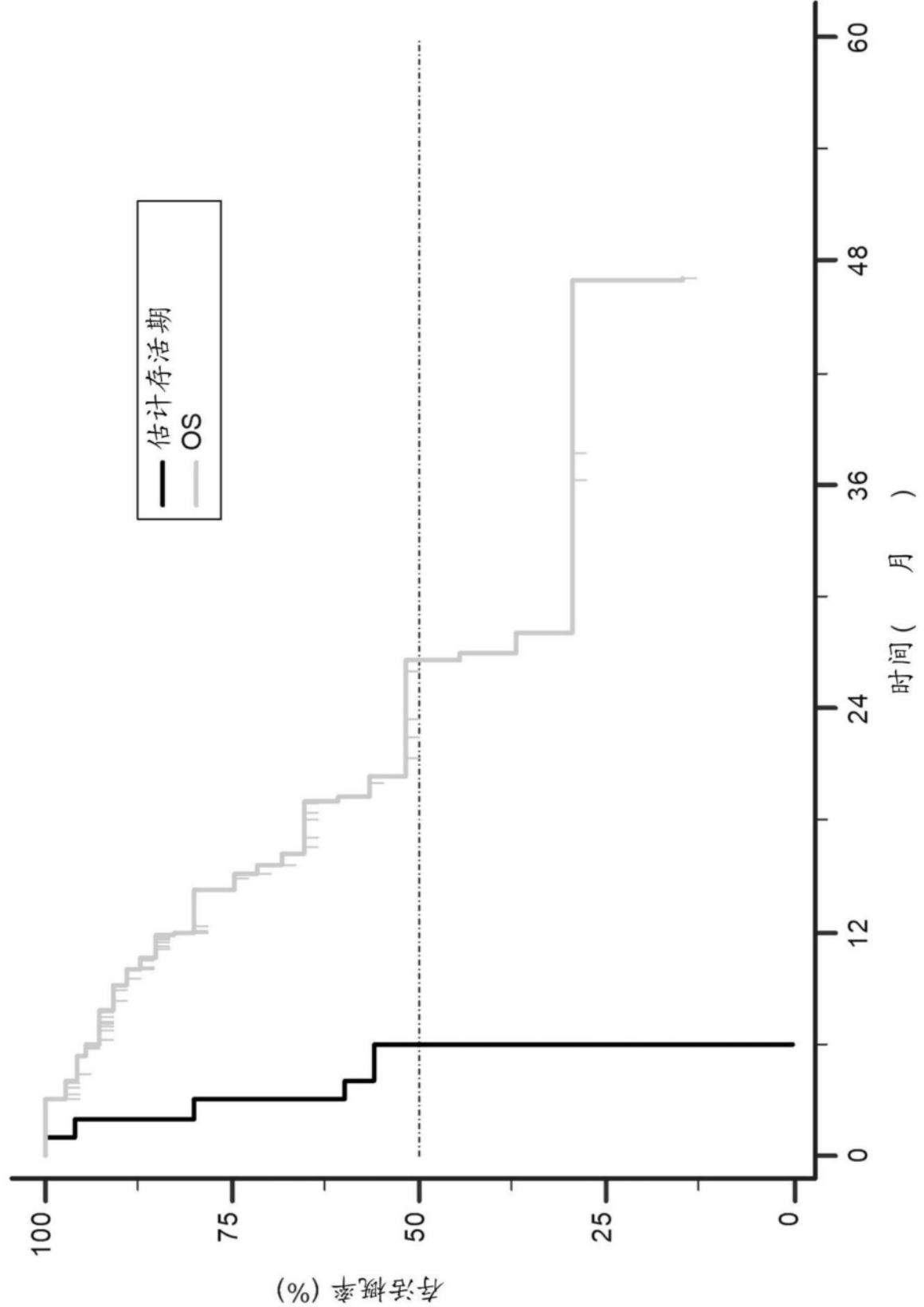


图1

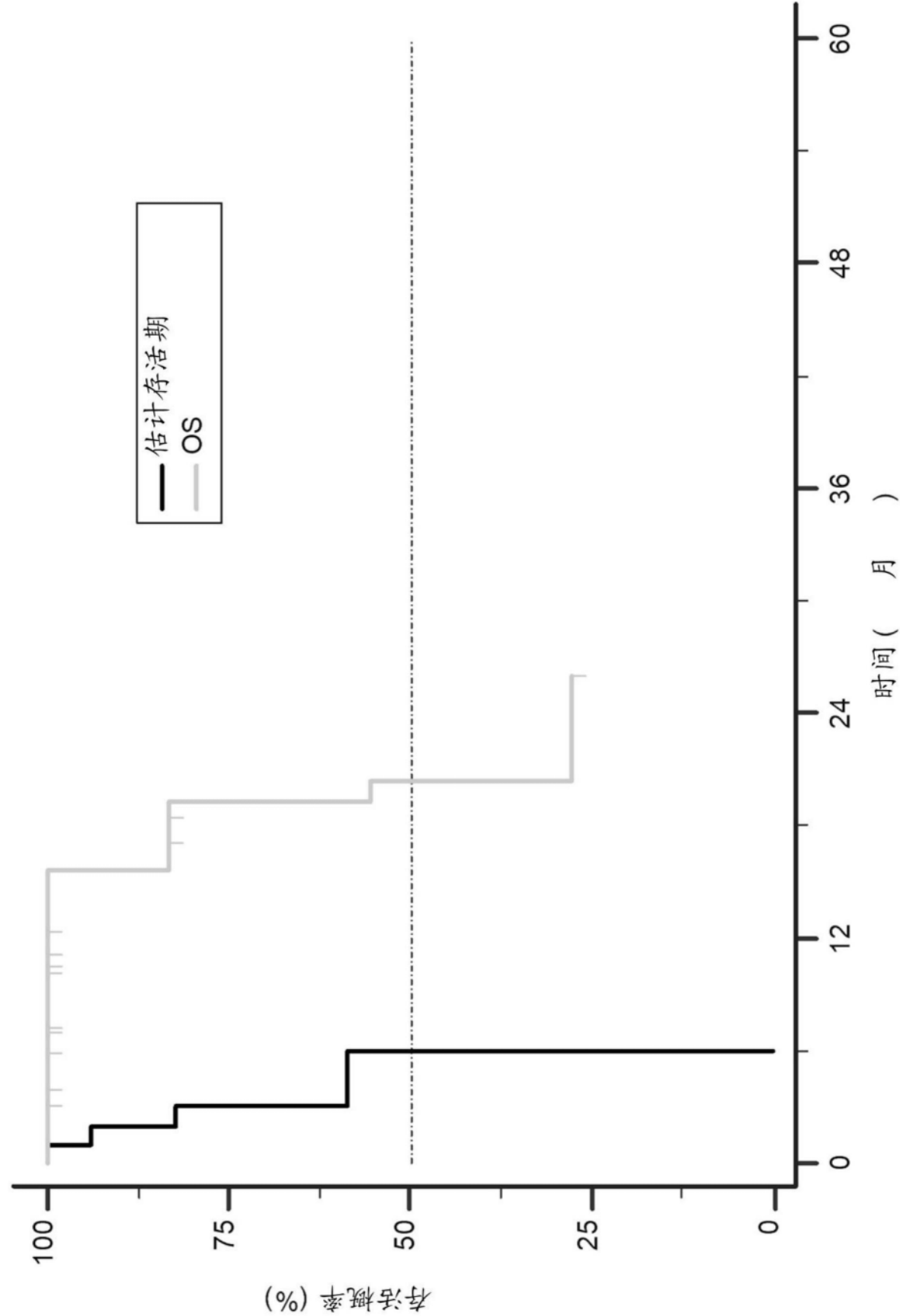


图2

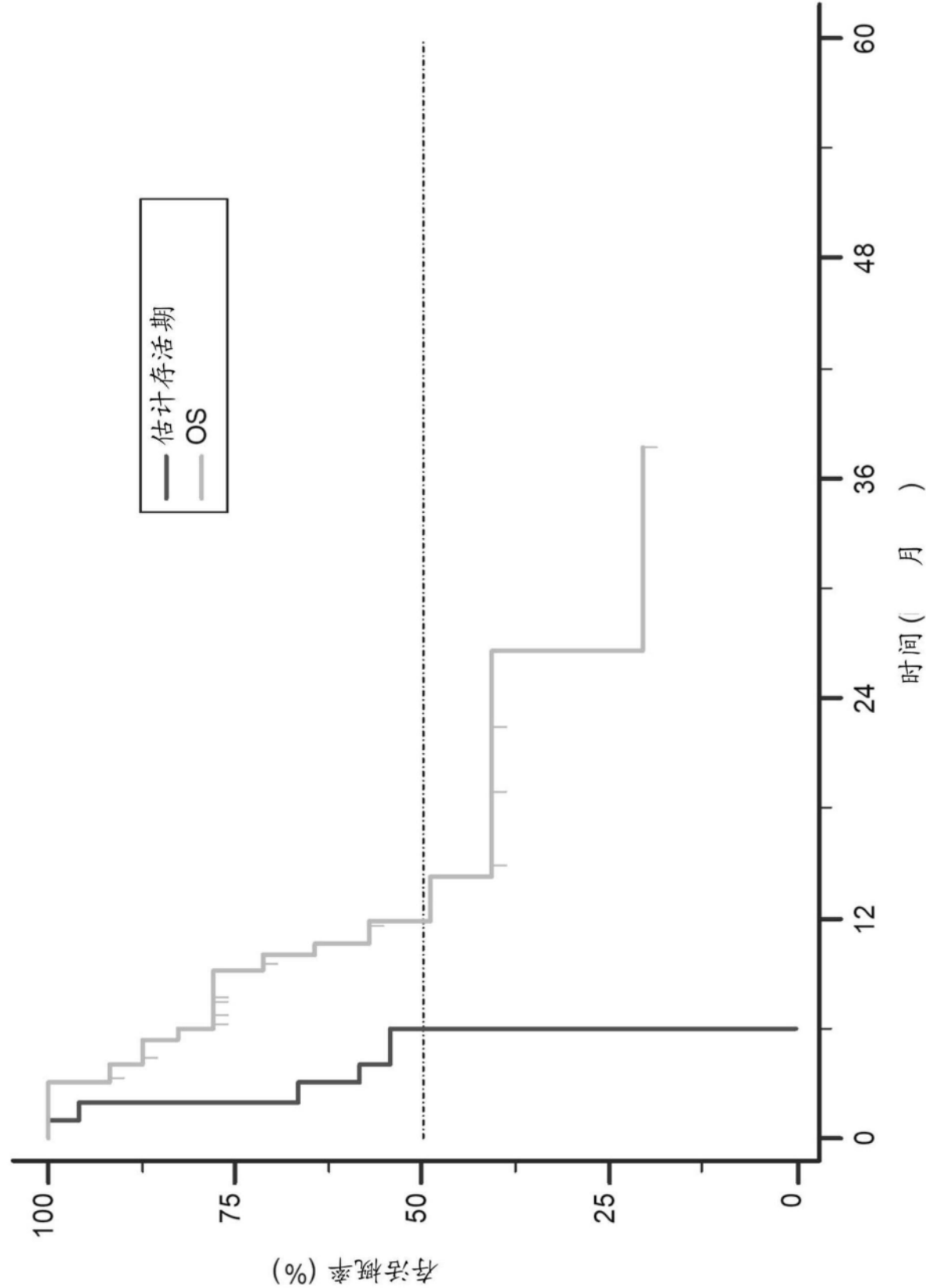


图3

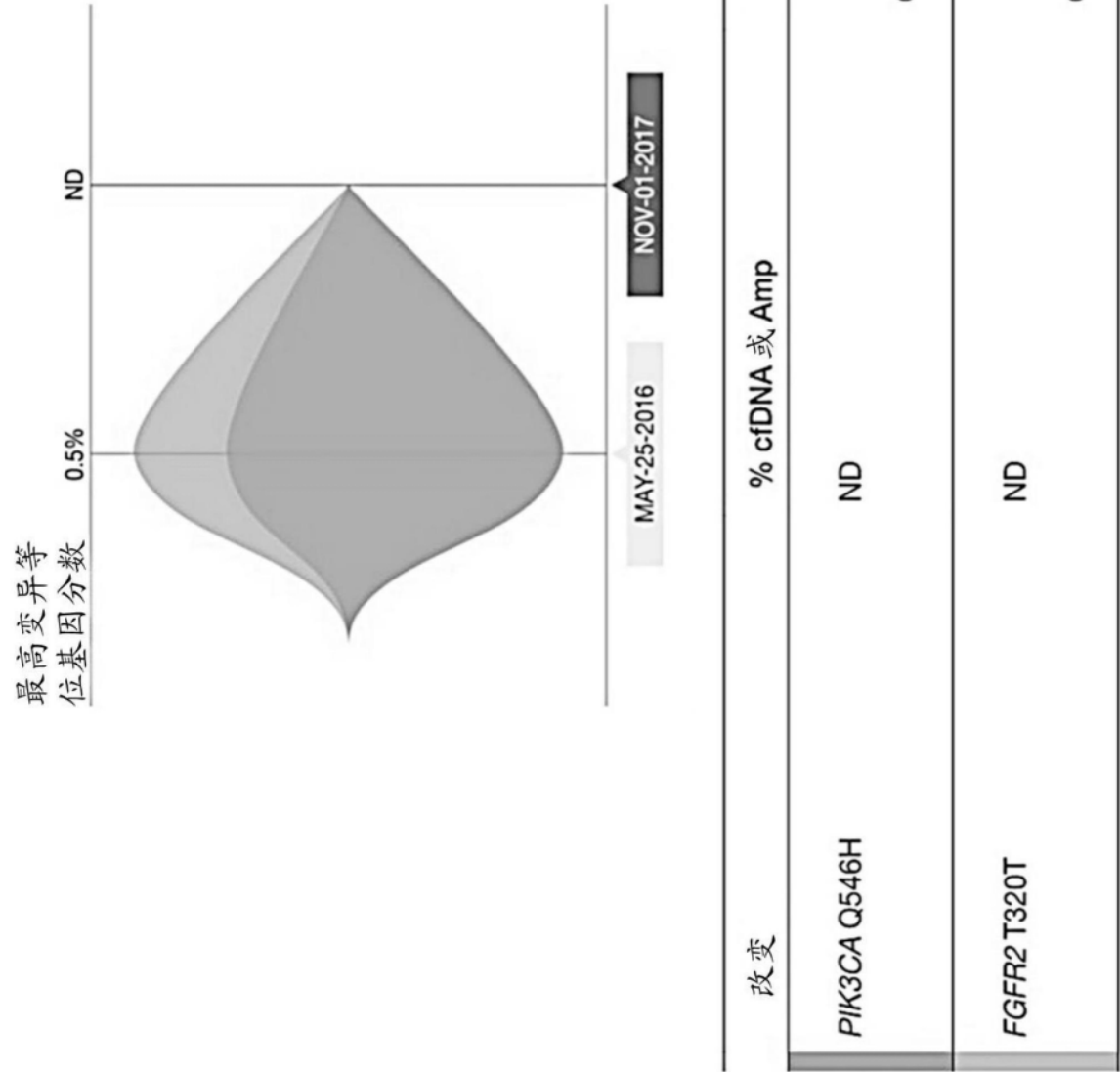


图4

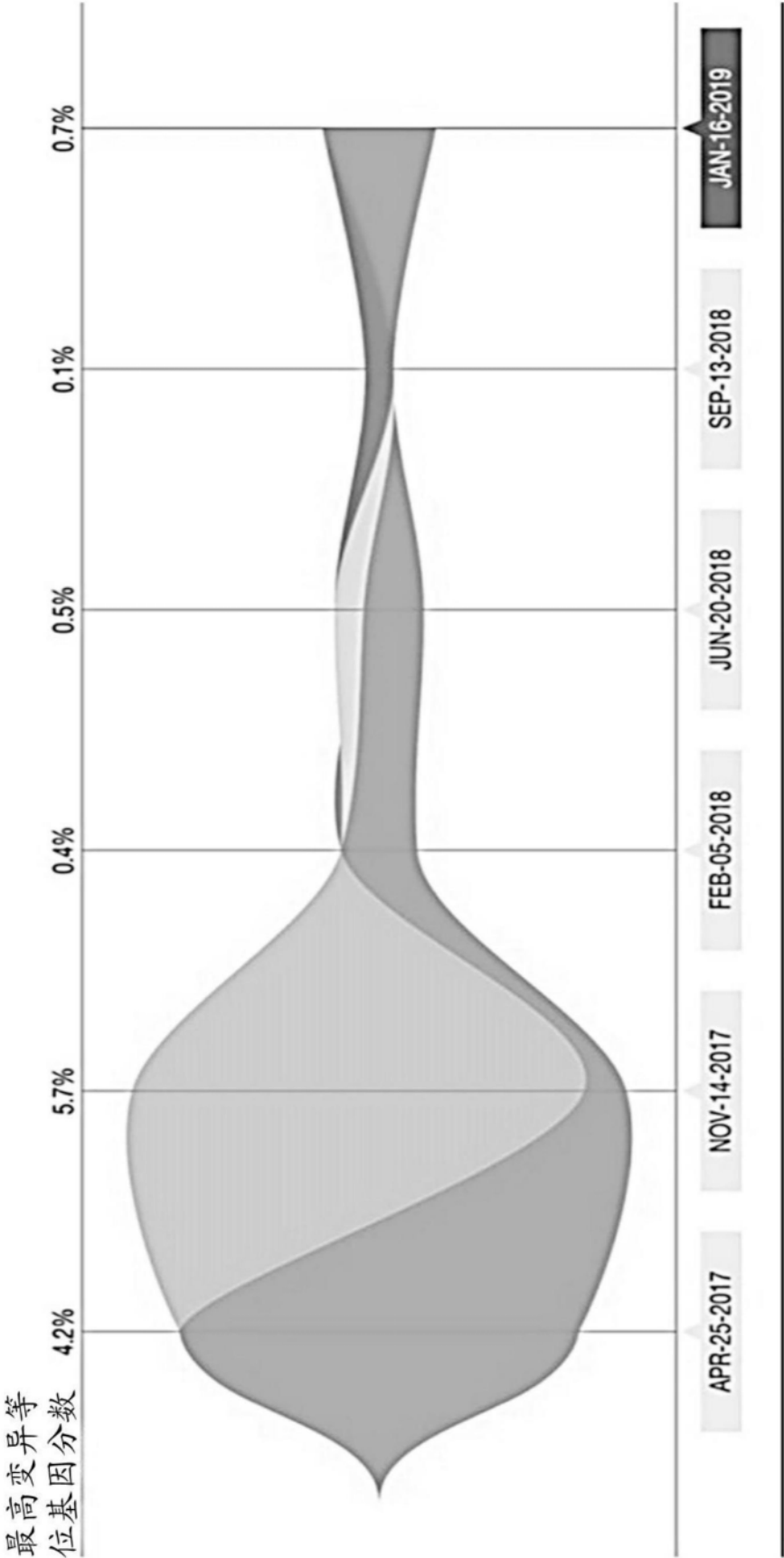


图5

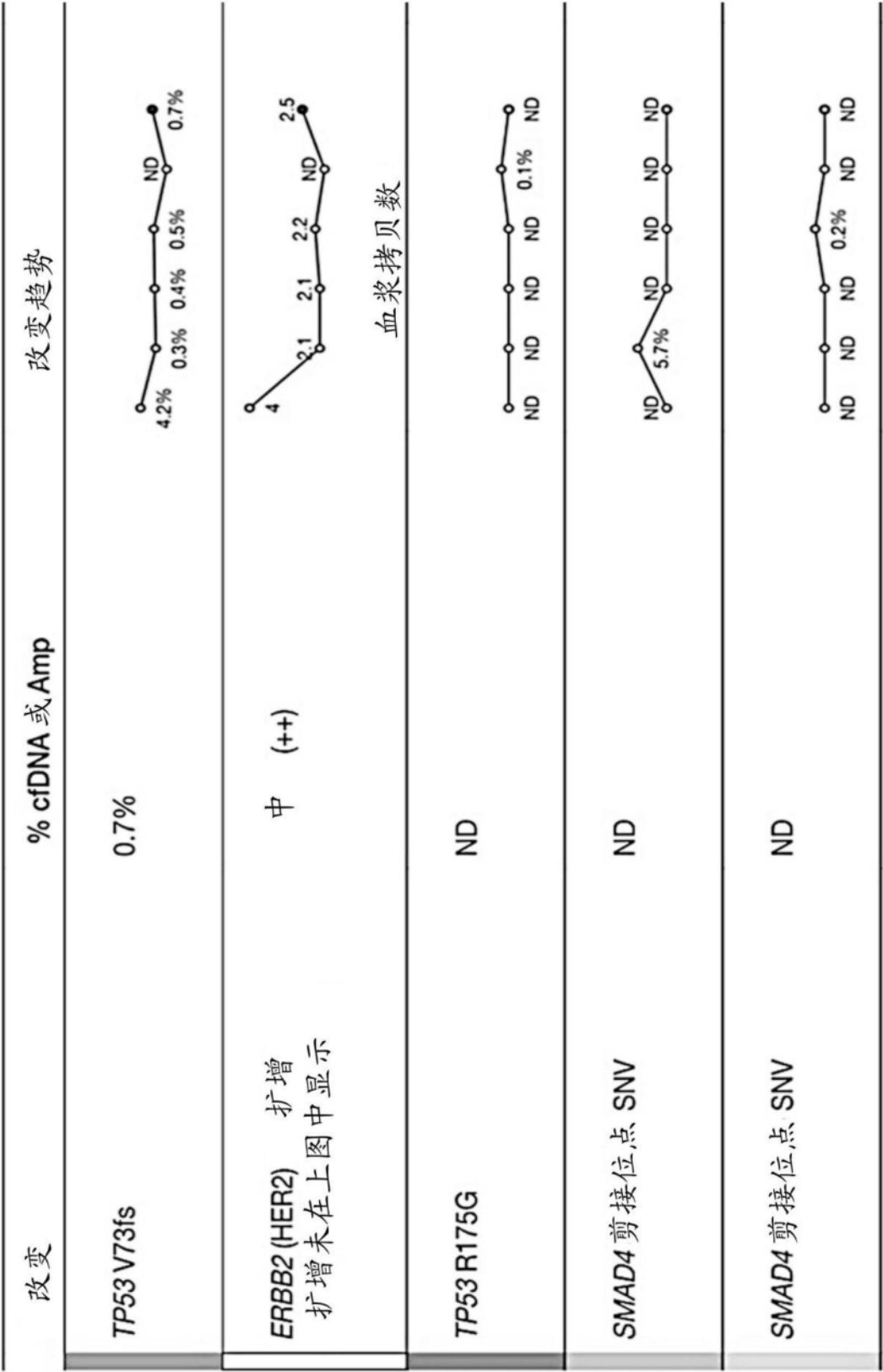


图5 (续)

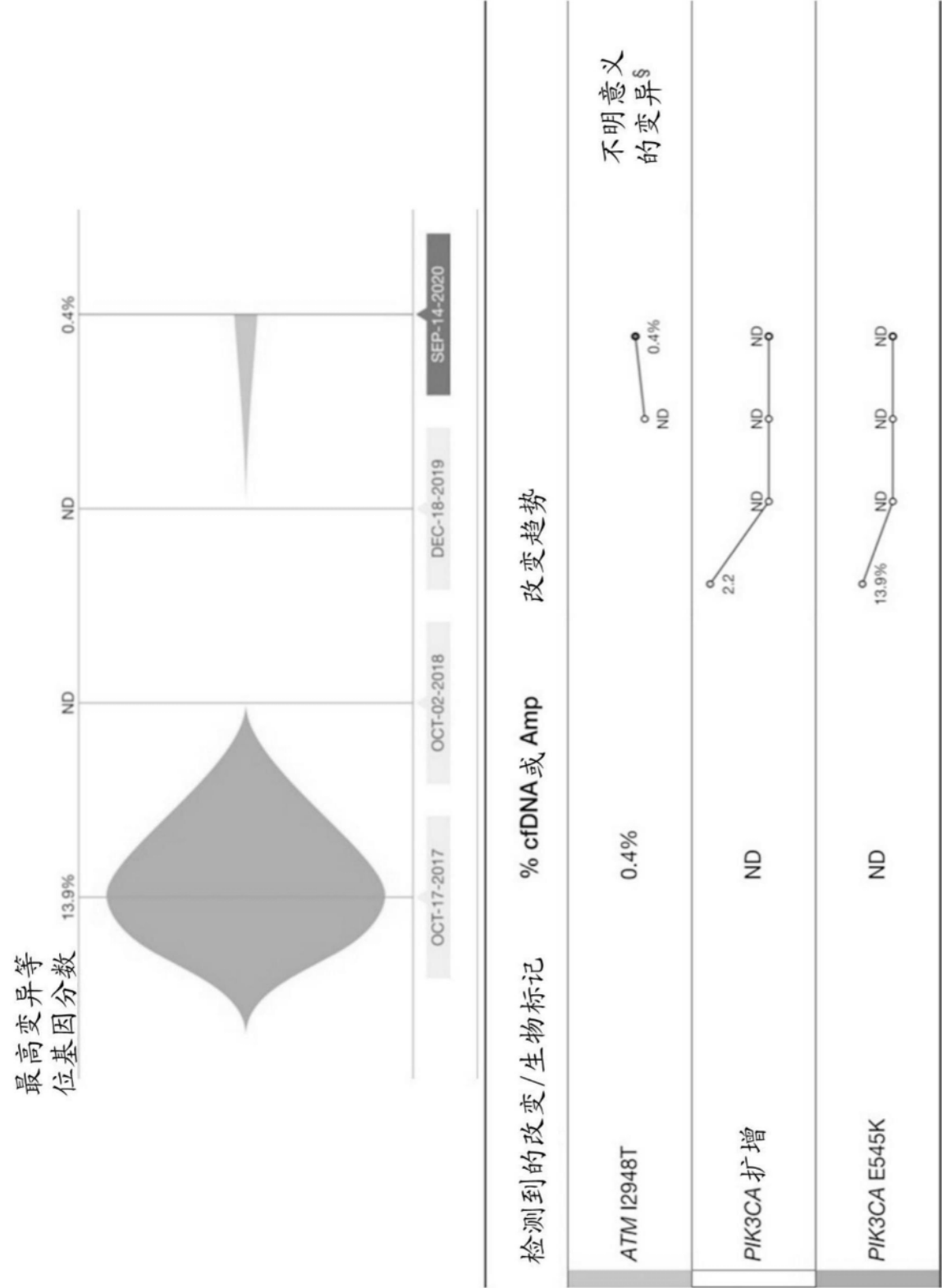


图6

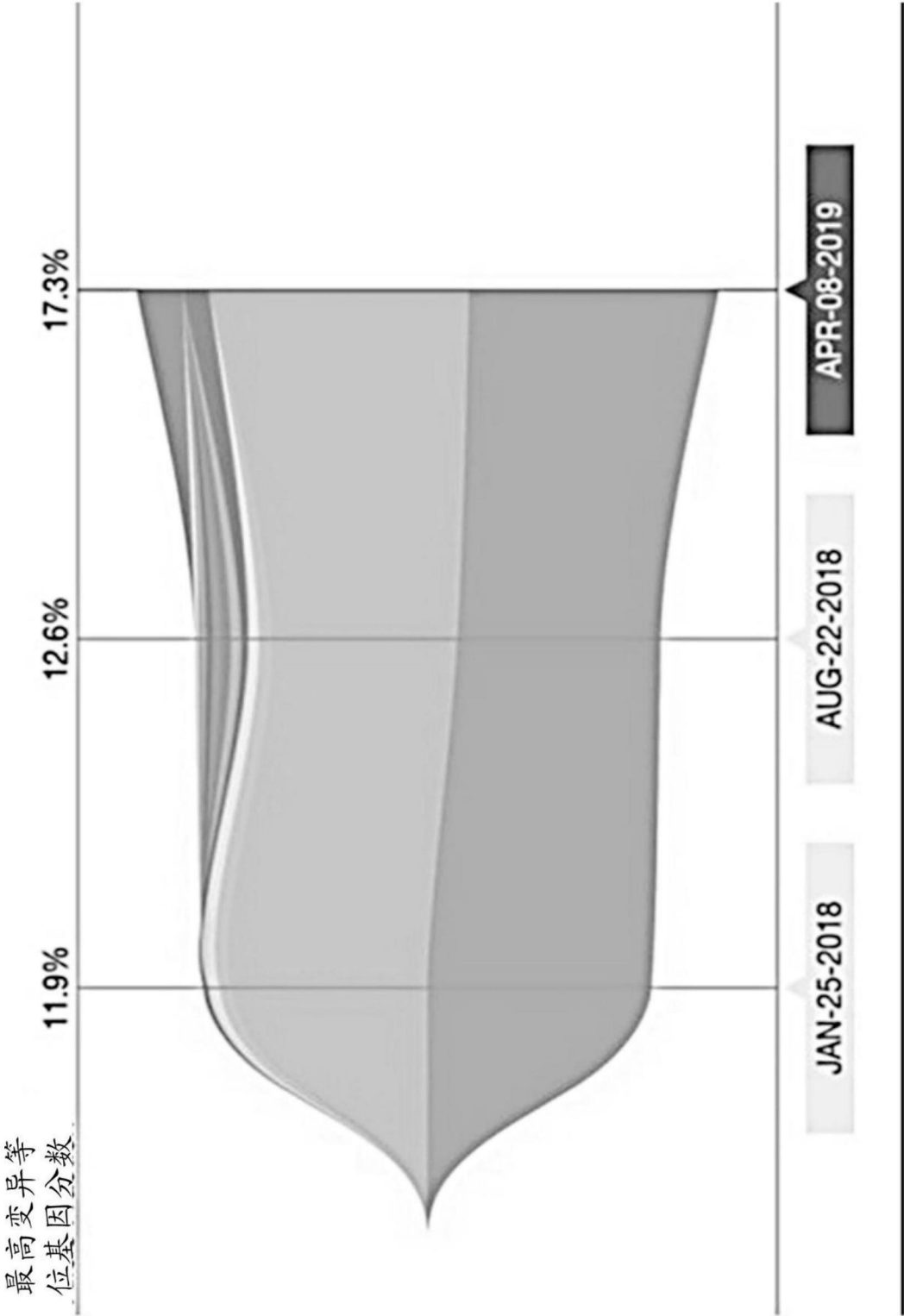


图7

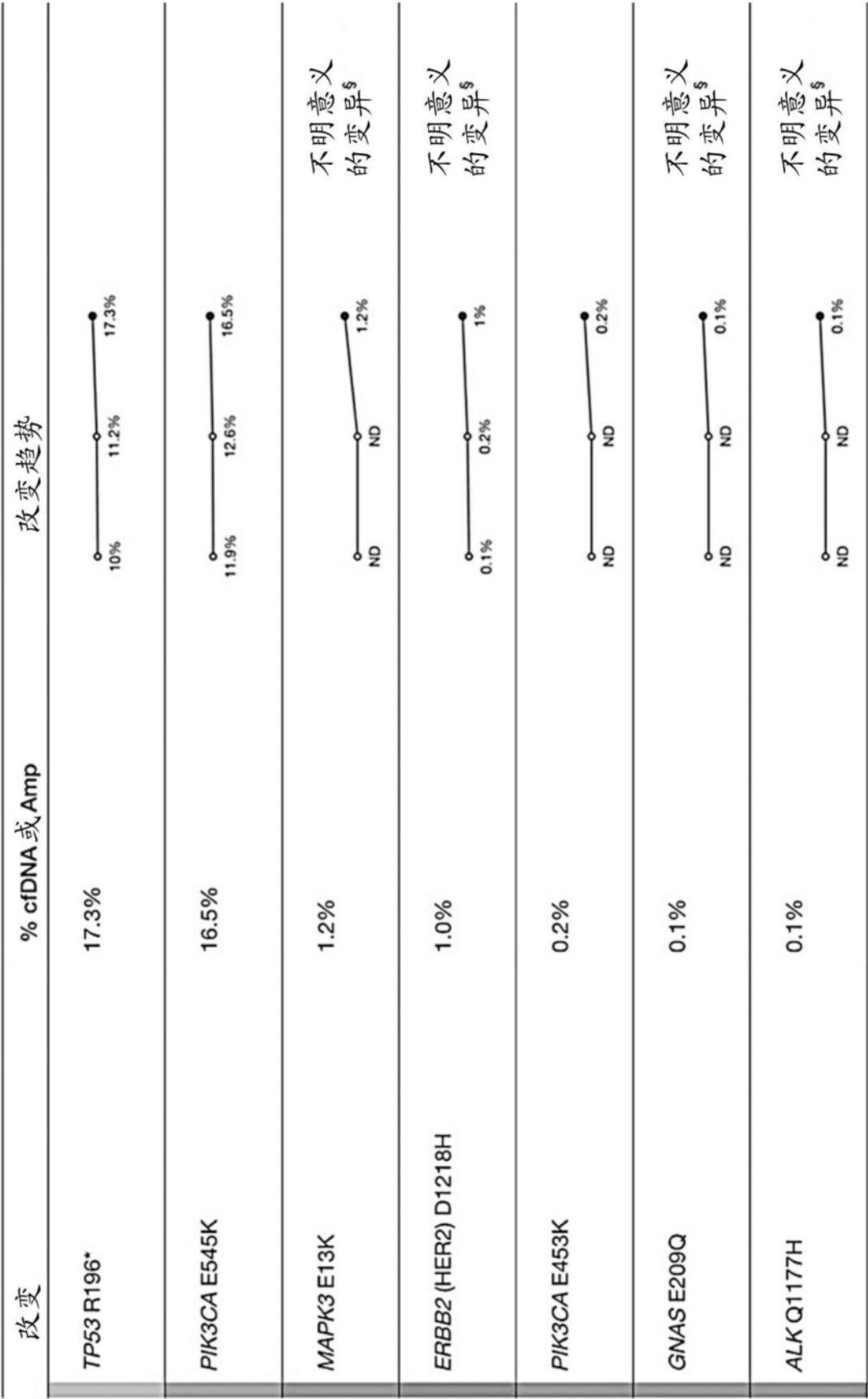


图7 (续)

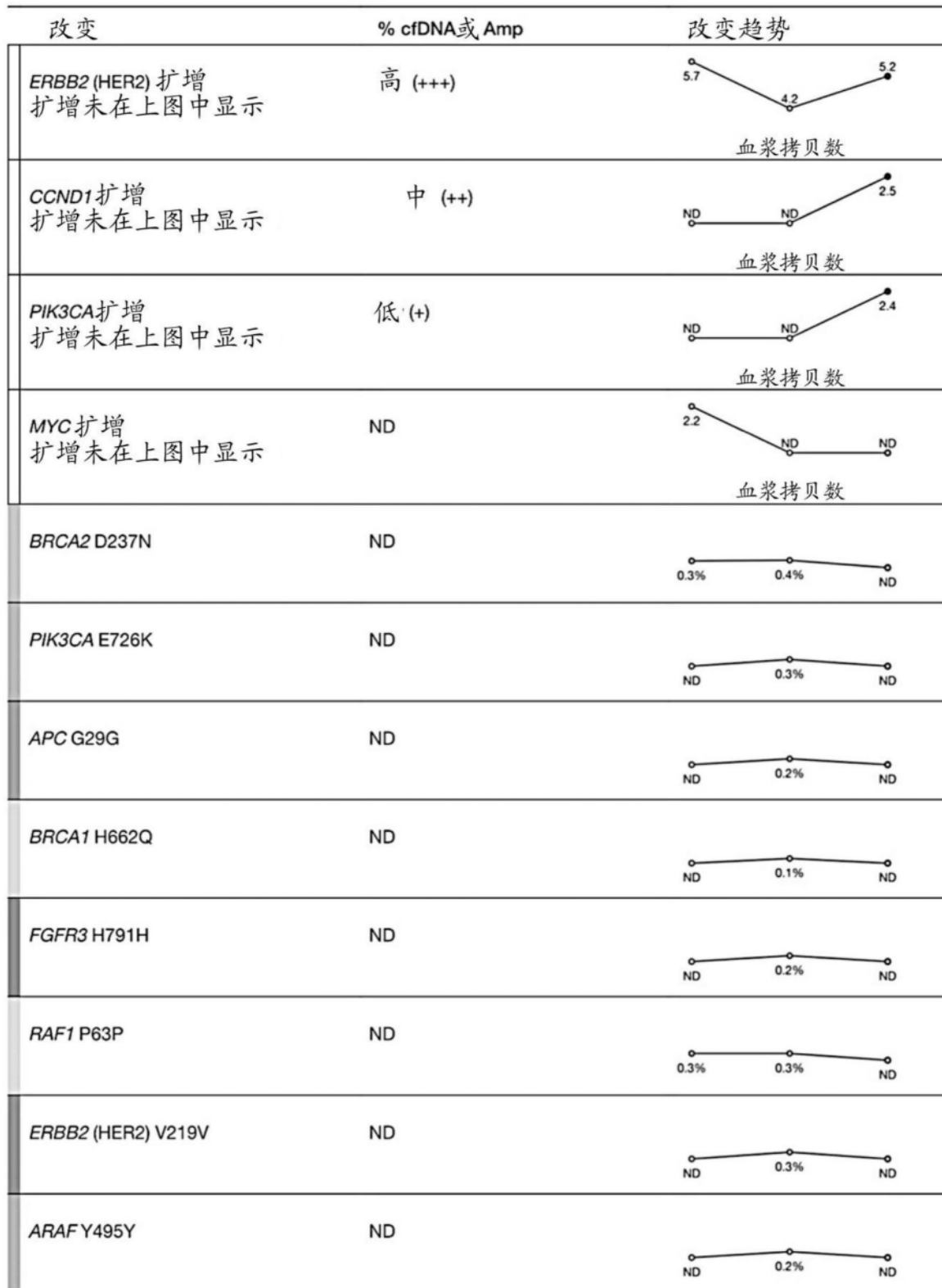


图7 (续)

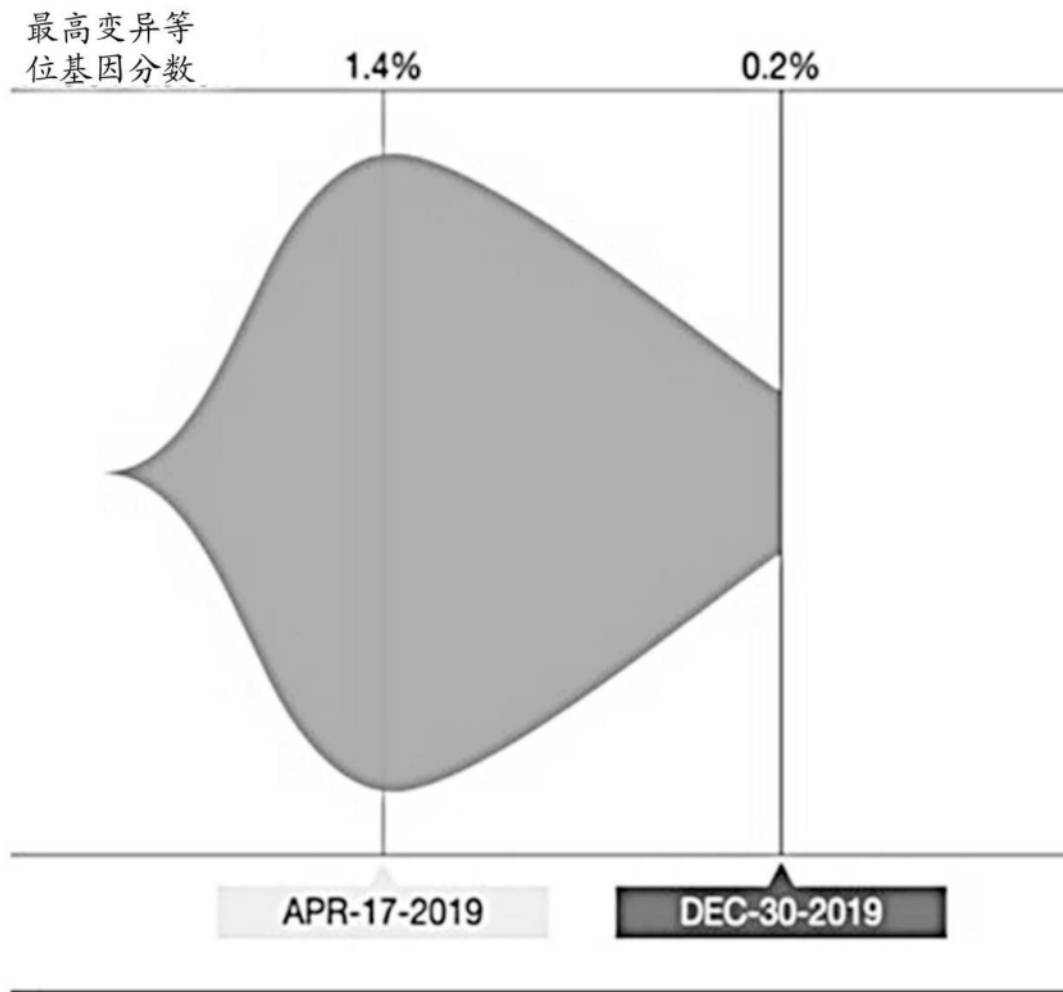


图8

改变	% cfDNA 或 Amp	改变趋势
CCNE1 P268P	0.2%	 1.4% 0.2%
EGFR 扩增 扩增未在上图中显示	ND	 2.9 ND 血浆拷贝数
ERBB2 (HER2) 扩增 扩增未在上图中显示	ND	 4.3 ND 血浆拷贝数
PIK3CA 扩增 扩增未在上图中显示	ND	 2.6 ND 血浆拷贝数

图8 (续)

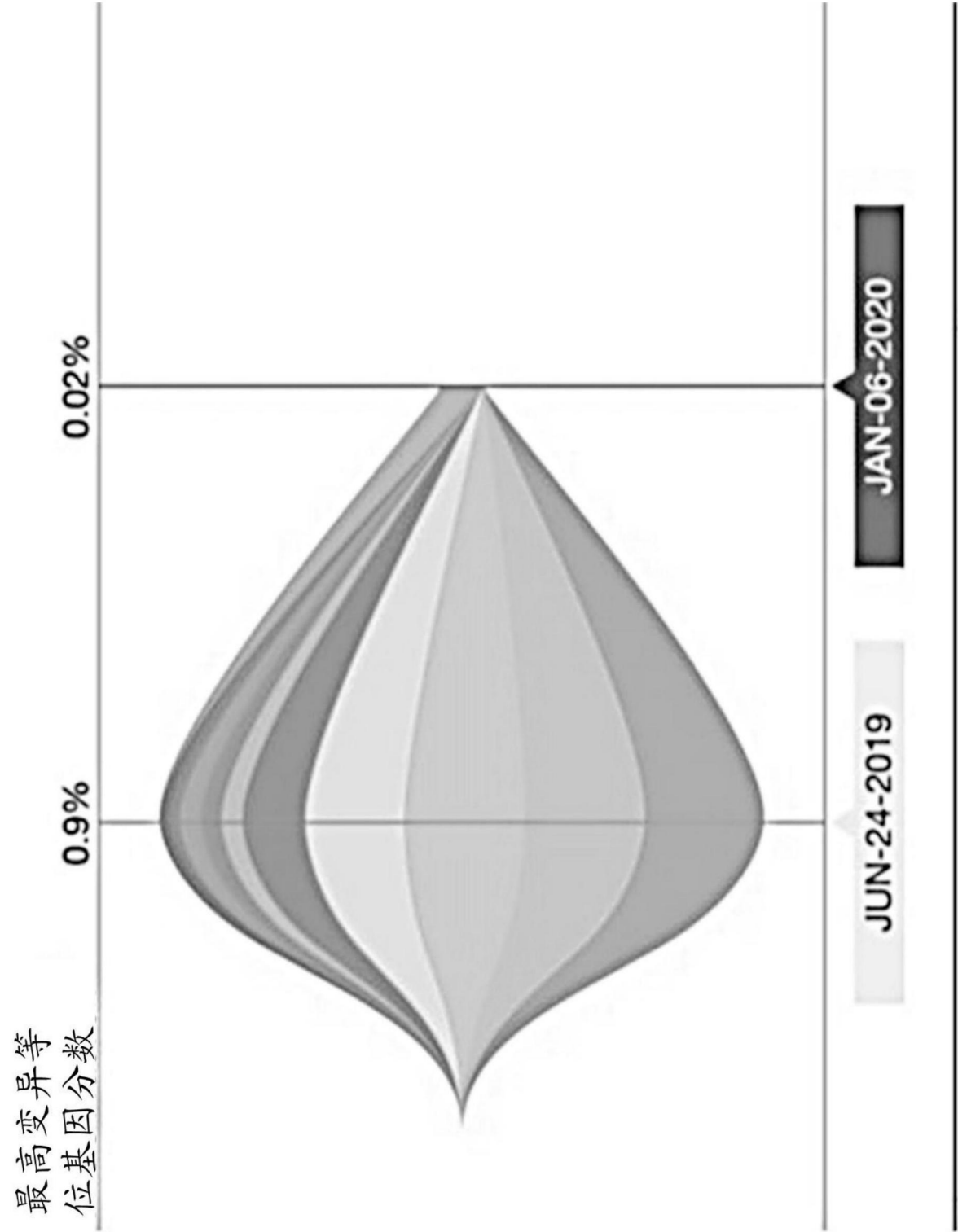


图9

改变	% cfDNA 或 Amp	改变趋势
BRAF V765fs	0.02%	
CCND1 扩增 扩增未在上图中显示	ND	
CDK6 扩增 扩增未在上图中显示	ND	
ERBB2 (HER2) 扩增 扩增未在上图中显示	ND	
FGFR1 扩增 扩增未在上图中显示	ND	
PIK3CA 扩增 扩增未在上图中显示	ND	
PTEN D252Y	ND	

图9(续)

改变	% cfDNA 或 Amp	改变趋势
<i>PIK3CA</i> E542K	ND	
<i>PIK3CA</i> E545K	ND	
<i>PIK3CA</i> E726K	ND	
<i>APC</i> K455K	ND	
<i>PIK3CA</i> R4_P18del	ND	
<i>ARID1A</i> S1798L	ND	
<i>FGFR1</i> S762F	ND	
<i>PDGFRA</i> V299G	ND	

图9 (续)

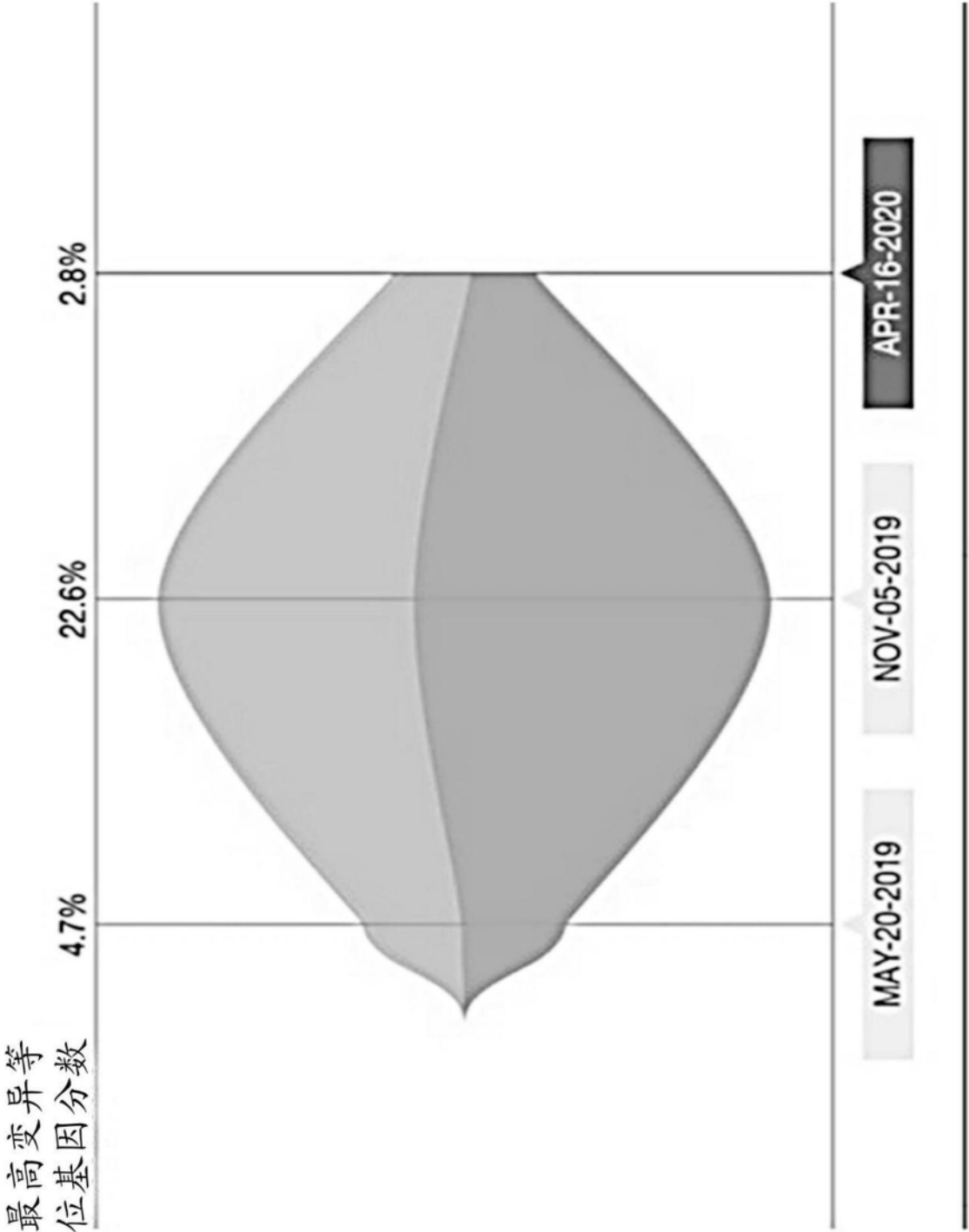


图10

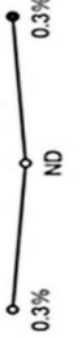
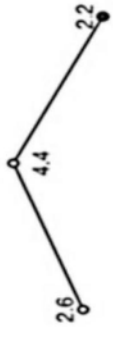
改变	% cfDNA 或 Amp	改变趋势
TERT Promoter SNV	2.8%	
TP53 T253A	2.7%	
EGFR R252L	0.3%	不明意义的变异§ 
ERBB2 (HER2) 扩增 扩增未在上图中显示	中 (++)	 血浆拷贝数
BRAF 扩增 扩增未在上图中显示	ND	 血浆拷贝数

图10 (续)

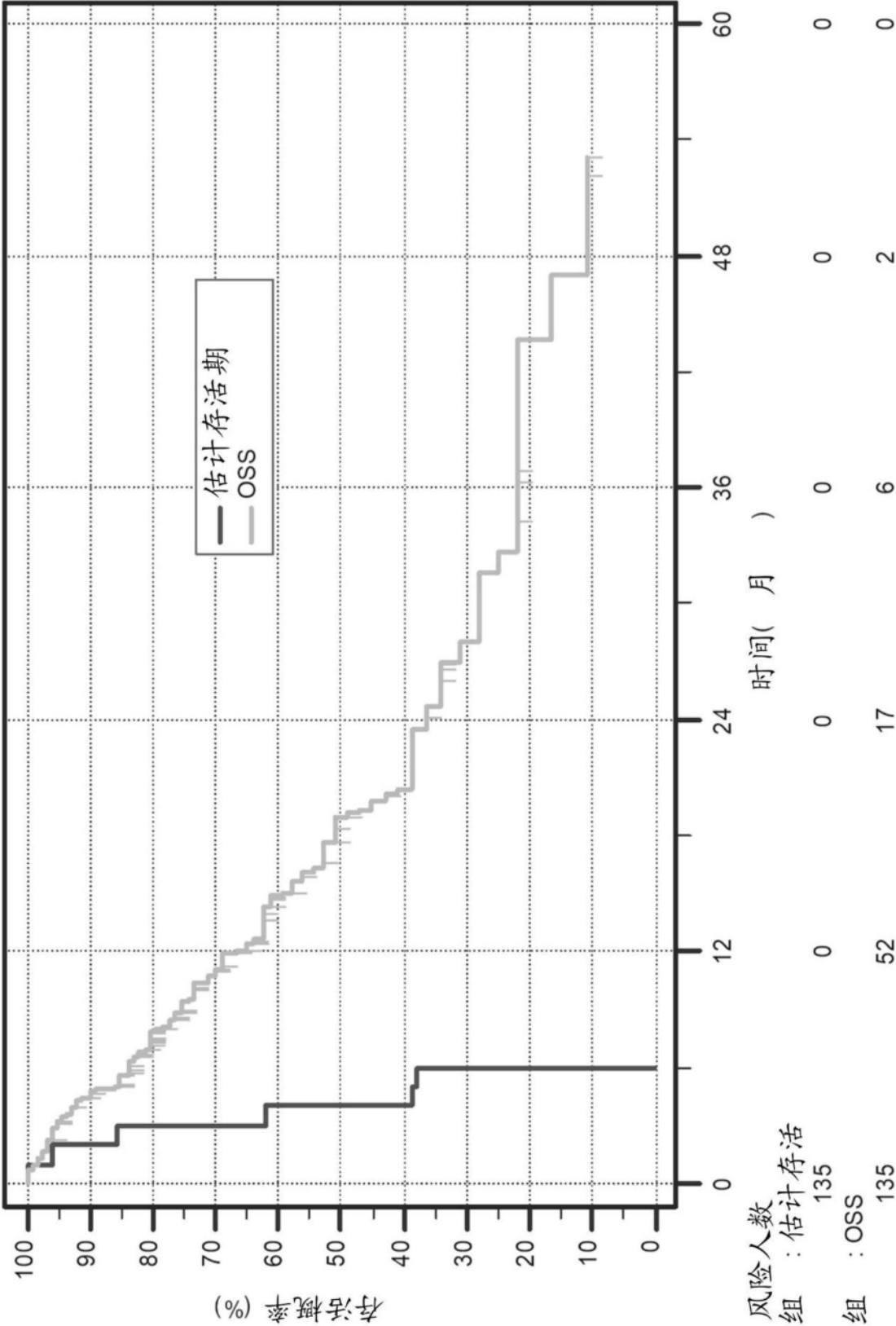


图11

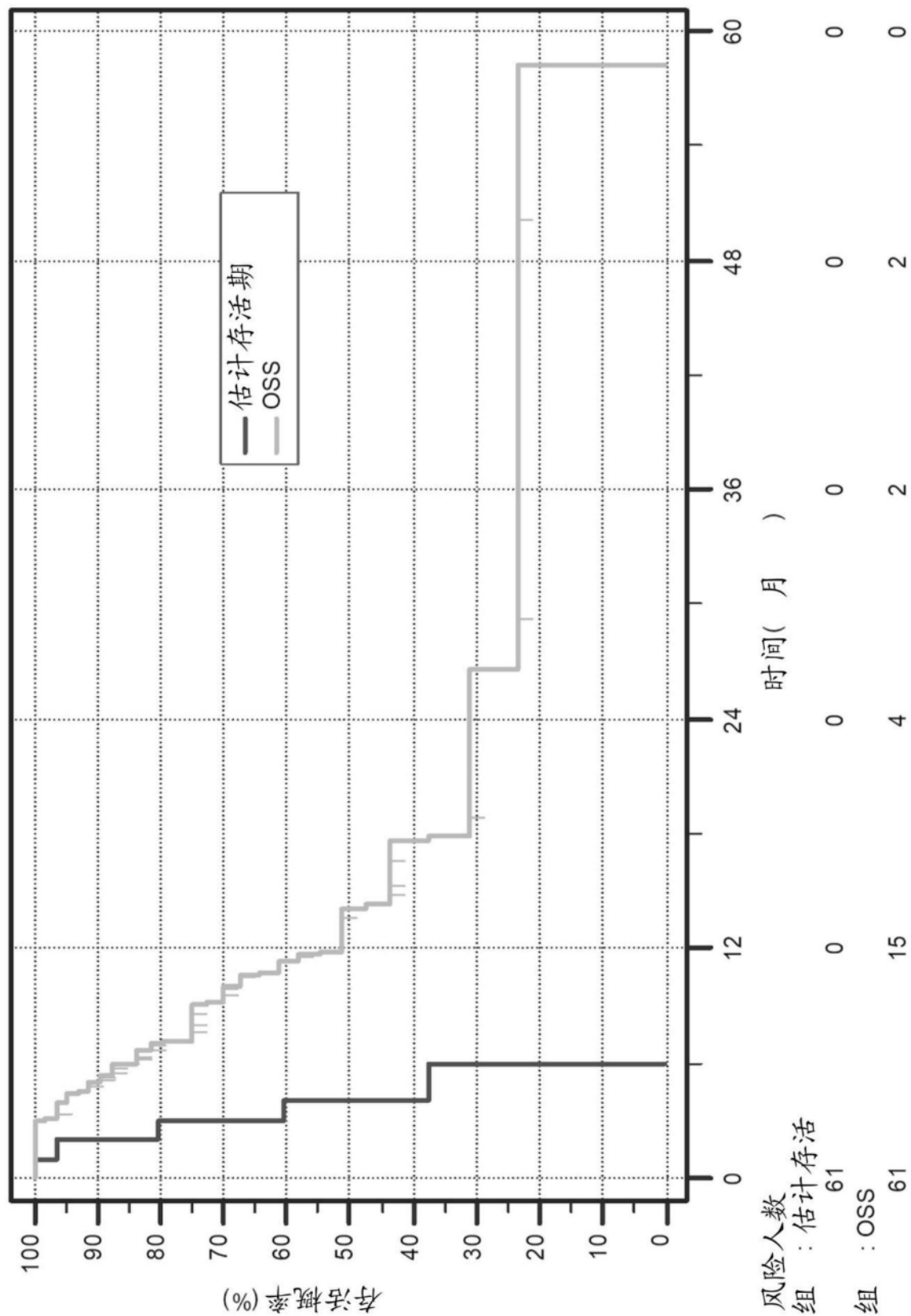


图12

1. 一种治疗受试者中癌症的方法,所述方法包括:
在施用精准癌症治疗之前,从患有转移性癌症和/或终末期癌症的受试者获取生物样本;
向所述受试者施用治疗有效量的所述精准癌症治疗,所述精准癌症治疗包括一种或多种抗瘤酮或其组合物,及
在施用所述精准癌症治疗之后,从所述受试者获取生物样本,
其中所述受试者对所述精准癌症治疗表现出肿瘤反应和/或分子反应。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述一种或多种抗瘤酮包括苯乙酸盐、苯乙酰谷氨酰胺盐、苯乙酰谷氨酰胺钠、苯乙酰异谷氨酰胺钠、或其组合。
3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述一种或多种抗瘤酮包括苯乙酰谷氨酰胺钠(PG)和苯乙酰异谷氨酰胺钠(异-PG),可选地,其中苯乙酰谷氨酰胺钠(PG)和苯乙酰异谷氨酰胺钠(异-PG)的比例约为4:1。
4. 根据权利要求3所述的方法,其中苯乙酰谷氨酰胺钠(PG)的剂量包括约0.4克/千克/天至约16克/千克/天,且其中苯乙酰异谷氨酰胺钠(异-PG)的剂量包括约0.1克/千克/天至约4克/千克/天。
5. 根据权利要求2所述的方法,其中所述一种或多种抗瘤酮包括苯乙酸盐(PN)和苯乙酰谷氨酰胺盐(PG),可选地,其中苯乙酸盐(PN)和苯乙酰谷氨酰胺盐(PG)的比例约为4:1。
6. 根据权利要求5所述的方法,其中苯乙酸盐(PN)的剂量包括约0.064克/千克/天至约0.48克/千克/天,且其中苯乙酰谷氨酰胺盐(PG)的剂量包括约0.016克/千克/天至约0.12克/千克/天。
7. 根据权利要求1所述的方法,还包括对所述生物样本进行游离细胞DNA(cfDNA)分析。
8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述cfDNA分析包括一种或多种癌症相关基因的下一代测序。
9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述一种或多种癌症相关基因的下一代测序包括:确认一种或多种基因组畸变,其中所述一种或多种基因组畸变包括突变、插入、缺失、染色体重排、拷贝数畸变、或其任何组合。
10. 根据权利要求8所述的方法,其中所述一种或多种癌症相关基因包括:
AC02; 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; CLDND1; 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; 或其任何组合。
11. 根据权利要求8所述的方法,其中所述一种或多种癌症相关基因包括:
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启动子、或其任何组合。

12. 根据权利要求9所述的方法, 其中:

(i) 当精准癌症治疗后生物样本中一种或多种基因组畸变的表达和/或数量低于精准癌症治疗前样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量时, 继续对所述受试者施用所述精准癌症治疗, 或

(ii) 当精准癌症治疗后生物样本中一种或多种基因组畸变的表达和/或数量低于先前精准癌症治疗后样本中相同的一种或多种基因组畸变的表达和/或数量时, 继续对所述受试者施用所述精准癌症治疗。

13. 根据权利要求1所述的方法, 还包括测量所述受试者对所述精准癌症治疗的肿瘤反应和/或测量所述受试者对所述精准癌症治疗的分子反应。

14. 根据权利要求1所述的方法, 还包括向所述受试者施用一种或多种额外治疗剂。

15. 根据权利要求14所述的方法, 其中所述一种或多种额外治疗剂包括化学治疗剂、单克隆抗体、小分子、或其任何组合。

16. 根据权利要求14所述的方法, 其中所述额外治疗剂包括贝伐单抗、帕唑帕尼、索拉非尼、达沙替尼、依维莫司、或其任何组合。

17. 根据权利要求15所述的方法, 其中所述单克隆抗体包括: 阿多曲妥珠单抗、阿仑单抗、阿替利珠单抗、阿维单抗、贝伐单抗、博纳吐单抗、布伦图昔单抗、西米普利单抗、西妥昔单抗、达雷妥尤单抗、地诺单抗、地努图希单抗、德瓦鲁单抗、埃洛妥珠单抗、吉妥珠单抗、替伊莫单抗、伊珠单抗、伊匹单抗、耐昔妥珠单抗、纳武利尤单抗、奥妥珠单抗、奥法木单抗、奥拉单抗、帕尼单抗、帕博利珠单抗、帕妥珠单抗、雷莫芦单抗、利妥昔单抗、托西图单抗、曲妥珠单抗、或其任何组合。

18. 根据权利要求15所述的方法, 其中所述小分子包括:

阿贝西利、阿法替尼、阿来替尼、阿博利布、阿昔替尼、比美替尼、博舒替尼、布加替尼、卡博替尼、卡非佐米、色瑞替尼吉列替尼、考美替尼、考帕利昔布、克唑替尼、达拉非尼、达可替尼、达沙替尼、度维利塞、恩可非尼、恩曲替尼、厄达替尼、厄洛替尼、吉非替尼、伊布替尼、伊马替尼、艾伏尼布、拉帕替尼、拉罗替尼、仑伐替尼、劳拉替尼、马里佐米、奈拉替尼、尼洛替尼、尼拉帕尼、奥拉帕尼、奥希替尼、帕博西尼、帕唑帕尼、帕纳替尼、瑞戈非尼、瑞博西尼、卢卡帕尼、索拉非尼、舒尼替尼、他唑帕尼、曲美替尼、凡德他尼、维莫非尼、或其任何组合。

19. 根据权利要求13或14所述的方法, 还包括重复所述方法的一个或多个步骤。

20. 根据权利要求19所述的方法, 其中重复所述方法的一个或多个步骤, 包括:

重复向所述受试者施用所述精准癌症治疗,

重复测量所述受试者的肿瘤反应,

重复测量所述受试者的分子反应,

重复从所述受试者获取精准癌症治疗后的生物样本,

重复对所述精准癌症治疗后的生物样本进行cfDNA分析,

重复施用一种或多种额外治疗剂, 或

其任何组合。

21. 根据权利要求1所述的方法, 其中:

(i) 在所述精准癌症精疗施用之前, 所述受试者未接受过其他治疗; 或

(ii) 其中在所述精准癌症治疗施用之前, 所述受试者接受过治疗, 其中所述其他治疗包括手术治疗、抗体治疗、化学疗法治疗、放射治疗、免疫治疗、或其任何组合。

22. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述转移性癌症和/或终末期癌症包括:

腺癌(包括阑尾和子宫颈)、腺样囊性上皮癌、成人t细胞白血病、间变性星形细胞瘤、间变性室管膜瘤、间变性少突胶质细胞瘤、星形细胞瘤、基底细胞上皮癌、B细胞癌、良性和恶性淋巴瘤、胆道-胆管上皮癌、肠癌、脑癌(包括间变性星形细胞瘤、间变性室管膜瘤、间变性少突胶质细胞瘤、脑干间变性星形细胞瘤、脑干胶质瘤、弥漫性星形细胞瘤、DIPG h3k27突变、神经节胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、毛细胞性星形细胞瘤、脑干胶质瘤)、乳腺癌、乳腺上皮癌、伯基特淋巴瘤、膀胱癌和膀胱上皮癌、原发性不明的上皮癌、癌肉瘤、宫颈癌、胆管癌、慢性非典型骨髓性白血病、慢性非典型骨髓性白血病、结肠癌、结直肠癌、弥漫性星形细胞瘤、弥漫性内生性桥脑胶质瘤(DIPG)、子宫内膜癌、子宫内膜上皮癌、室管膜瘤、食管癌和食管上皮癌、尤氏肉瘤、神经节胶质瘤、神经节细胞瘤、胃肠道间质瘤(gist)、胶质母细胞瘤、胶质瘤、头颈癌和头颈上皮癌、血管肉瘤、肝细胞癌、肾细胞癌、霍奇金病、卡波西肉瘤、肾癌和肾上皮癌、大b细胞淋巴瘤、软脑膜癌病、白血病、脂肪肉瘤、肝癌、肺上皮癌(非小细胞和小细胞上皮癌)、髓母细胞瘤、黑色素瘤、脑膜肉瘤、脑膜瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、骨髓增生性疾病、肌肉瘤、神经母细胞瘤、神经内分泌上皮癌、神经纤维瘤、非霍奇金淋巴瘤、少突胶质瘤、骨肉瘤、卵巢癌和卵巢上皮癌、胰腺癌和胰腺上皮癌、外周神经上皮癌、外周t细胞淋巴瘤、费城染色体全部阳性和阳性CML、毛细胞性星形细胞瘤、松果体细胞瘤、多形性肉瘤、前b淋巴瘤、原始神经外胚层肿瘤(PNET)、前列腺癌和前列腺上皮癌、难治性贫血、唾液腺上皮癌、肉瘤、许旺氏细胞瘤、皮肤癌和皮肤上皮癌、鳞状细胞上皮癌、胃癌和胃上皮癌、滑膜肉瘤、睾丸癌、甲状腺癌和甲状腺上皮癌、T-线型急性淋巴细胞白血病(T-ALL)、T-线型淋巴细胞淋巴瘤(T-LL)、尿路癌和尿路高级别上皮癌、子宫、宫颈、外阴和/或子宫内膜上皮癌、维尔姆斯瘤或畸胎瘤、或其任何组合。

23. 根据权利要求1所述的方法, 还包括监测所述受试者的不良反应, 其中(i) 在没有不良反应的情况下, 所述方法还包括继续对所述受试者施用所述癌症精准治疗, 或(ii) 在存在不良反应时, 所述方法还包括修改所述方法的一个或多个步骤。

24. 根据权利要求23所述的方法, 还包括治疗一种或多种所述不良反应。

25. 根据权利要求23所述的方法, 其中修改所述方法的一个或多个步骤包括修改施用步骤, 其中修改所述施用步骤包括: 更改向所述受试者施用所述一种或多种抗癌酮或其组合物的量, 更改向所述受试者施用所述一种或多种抗癌酮或其组合物的频率, 更改施用所述一种或多种抗癌酮或其组合物的持续时间, 更改向所述受试者施用的所述一种或多种抗癌酮或其组合物的施用途径, 或其任何组合。

26. 根据权利要求1所述的方法, 其中治疗所述癌症包括:

提高所述受试者的存活性、增加转移前的时间长度、减少手术干预的可能性、减少施用一种或多种额外治疗剂或治疗方案的需要、减小所述受试者体内一种或多种肿瘤的大小、消除所述受试者体内的一种或多种肿瘤、降低或消除一种或多种基因组畸变的流行、恢复所述受试者体内一个或多个器官系统的正常代谢、恢复细胞稳态和/或细胞功能的一个

或多个方面、和/或代谢失调;或其任何组合。