



宫颈癌化疗用药 基因检测报告

姓名：蒲海容

性别：女

编号：BB18080040

尊敬的 蒲海容 先生 / 女士

衷心感谢您对本机构的信任，并选择乐土为您精心定制的肿瘤化疗用药基因检测产品。

肿瘤是一种基因疾病。人类正常细胞的增殖分化是由基因决定的，当这些基因发生变异时会使正常细胞生长异常，失去控制进而转变成肿瘤细胞，最终导致肿瘤的发生。肿瘤发展的不同阶段涉及不同的基因变异，不同基因变异的排列组合会导致抗肿瘤药物的疗效差异显著。临床研究表明，同一分期、同一病理类型的恶性肿瘤患者，采用相同的治疗方案，其疗效可能存在明显差异。因此，肿瘤化疗用药基因检测可以明确患者对化疗药物的敏感性和毒副作用，为患者提供精准的个体化用药方案。

北京乐土医学检验实验室将本着科学、严谨、求实的精神，采用最先进的基因检测技术，以目前国际权威的研究进展为理论依据，对药物有效性和安全性相关的基因进行检测，从基因层面进行精准解读，进而帮助您的主治医生选择更适合您的治疗药物。

本次检测结果可以更好地协助您了解自身药物疗效和毒副作用相关基因突变情况，并为临床治疗提供有效的个体化用药参考，而不具有直接诊断和治疗的目的，具体治疗方案请以临床医生意见为准。

北京乐土医学检验实验室恭祝您和您的家人幸福安康！



目录

个人信息

肿瘤化疗用药基因检测

01 化疗药物基因检测结果解析

检测项目介绍

04 项目信息

公司介绍

18 北京创新乐土生物科技有限公司

19 公司资质

个人信息

基本信息

姓名	蒲海容	编号	BB18080040
性别	女	年龄	36
详细地址	/		
临床诊断	宫颈癌		
诊疗史	/		

样本信息

样本类型	外周血	样本量	
送检日期	2018.08.13	报告日期	2018.08.22
送检人	/	复核人	田霏
送检机构	/		
送检医生	/		

三 肿瘤化疗用药基因检测

化疗药物基因检测结果解析

药物	基因	检测位点	基因型	疗效评分	毒副作用评分	疗效	毒副作用	综合评价
顺铂	<i>XPC</i>	rs2228001	GG	40	50	较差	一般	慎用
	<i>ERCC1</i>	rs3212986	AA					
	<i>ERCC1</i>	rs11615	GG					
	<i>XRCC1</i>	rs25487	CC					
	<i>TP53</i>	rs1042522	CG					
卡铂	<i>MTHFR</i>	rs1801133	AG	43.3	50	一般	一般	备选
	<i>XRCC1</i>	rs25487	CC					
	<i>ERCC1</i>	rs11615	GG					
紫杉醇	<i>TP53</i>	rs1042522	CG	35	45	较差	一般	慎用
	<i>ABCB1</i>	rs2032582	AC					
	<i>ABCB1</i>	rs1045642	AG					
	<i>CYP3A4</i>	rs2740574	TT					
氟尿嘧啶	<i>DPYP</i>	rs67376798	TT	53.3	53.2	一般	一般	备选
	<i>DPYP</i>	rs55886062	AA					
	<i>DPYP</i>	rs3918290	CC					
	<i>NQO1</i>	rs1800566	AG					

药物	基因	检测位点	基因型	疗效评分	毒副作用评分	疗效	毒副作用	综合评价
	<i>GSTP1</i>	rs1695	AA					
	<i>TP53</i>	rs1045642	AG					
	<i>UMPS</i>	rs1801019	GG					
培美曲塞	<i>GGH</i>	rs11545078	GG	50	60	一般	较强	慎用
	<i>MTHFR</i>	rs1801131	TT					
	<i>MTHFR</i>	rs1801133	AG					
	<i>DHFR</i>	rs1650697	AG					
长春新碱	<i>PNPLA3</i>	rs738409	CG	55	63.3	一般	较强	慎用
	<i>ABCB1</i>	rs1045642	AG					
	<i>ABCB1</i>	rs2032582	CA					
	<i>GSTA1</i>	rs3957357	GG					
	<i>MTHFR</i>	rs1801133	AG					
吉西他滨	<i>RRM1</i>	rs9937	AA	60	60	较好	较强	备选
	<i>RRM1</i>	rs12806698	AC					
	<i>RRM1</i>	rs11030918	CT					
	<i>CDA</i>	rs2072671	AA					

药物	疗效	毒副作用	综合评价
顺铂	较差	一般	慎用
卡铂	一般	一般	备选
紫杉醇	较差	一般	慎用
氟尿嘧啶	一般	一般	备选
培美曲塞	一般	较强	慎用
长春新碱	一般	较强	慎用
吉西他滨	较好	较强	备选

注:

1. 备注:

1. 疗效评分: 评分区间 0-100; 药物评分越靠近 100, 则表示有越多的证据提示该药物的疗效越有效。药物疗效评分越靠近 0, 则表示有越多的证据提示该药物疗效越不理想。

2. 不良反应评分: 评分区间 0-100; 药物不良反应评分越靠近 100, 则表示有越多的证据提示该药物的不良反应越严重; 药物评分越靠近 0, 则表示有越多的证据提示该药物的不良反应越能被耐受。

3. 本检测结果仅从送检标本的基因多态性水平评估标本来源者对相应药物的疗效与毒副作用情况。本报告仅对本次送检标本负责, 检测药物的实际疗效与不良反应还受其他因素的影响, 如肿瘤患者自身情况、药物之间的相互作用、病情进展情况以及评价标准等多因素的影响。本报告只对本次送检样本负责, 结果仅供临床医生参考。

检测人:

朱凯

审核者:

耿史群

报告日期: 20180822

检测项目介绍

顺铂（Cisplatin）

顺铂（DDP）为铂的金属络合物，作用类似于烷化剂，主要作用靶点为 DNA，干扰 DNA 复制和转录，高浓度时也抑制 RNA 及蛋白的合成。由于癌细胞较正常细胞的增殖和合成更为迅速，癌细胞对顺铂的细胞毒性作用就更为敏感，可抑制癌细胞 DNA 复制过程，并损伤其细胞膜上的结构。

顺铂具有抗癌谱广、作用强、与多种抗肿瘤药有协同作用、且无交叉耐药等特点，为当前联合化疗中最常用的药物之一。顺铂不论单独使用还是与其它药物联合应用，均能显示明显的抗癌作用。目前临床采用顺铂药物用于卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌等泌尿生殖系统恶性肿瘤，有较好疗效。与长春新碱、环磷酰胺、5-氟尿嘧啶联用，对恶性淋巴瘤、乳腺癌、头颈部鳞癌、甲状腺癌骨肉瘤等均能显效。顺铂配合放疗治疗晚期非小细胞肺癌、鼻咽癌、食管癌等疗效突出，对肝癌和软组织肉瘤也有一定疗效，在恶性胸腹水的治疗中也发挥着重要作用，另外顺铂与放疗并用，有放射增敏作用。

常见的副作用包括骨髓抑制、听力问题、肾脏问题和呕吐。严重时可能引起麻木、行走困难、过敏反应、电解质问题和心脏病。研究表明，顺铂的疗效和毒副作用与 ERCC1、XRCC1、TP53、XPC 基因有关。

（1）ERCC1 基因：

ERCC1 基因，参与 DNA 损伤的识别与切割，被认为是 NER 修复途径中的关键基因。ERCC1 基因表达的蛋白与 XPF 蛋白形成异源二聚体，在 NER 修复初期发挥 DNA 损伤识别功能，后期表现 5' 核酸内切酶活性，共同行使损害部位 5' 端切除的功能。ERCC1 基因的表达水平以及多态性与患者对药物的敏感性密切相关。

（2）XRCC1 基因：

XRCC1 基因是碱基切除修复（BER）中的重要组分，BER 通路主要监测并修复活性氧、烷化剂等诱发的 DNA 碱基损伤。XRCC1 基因主要参与 DNA 修复反应中的碱基切除修复和单链断裂修复，该基因编码的蛋白形成同源/异源二聚体，与聚 ADP 核糖聚合酶（PARP）结合，对 DNA 的损伤断裂处进行包围，并作为底物为聚合酶和连接酶 III 提供支架，进行 DNA 的修复。XRCC1 基因的多态性可以改变蛋白的活性，影响其修复功能，从而影响患者对于药物化疗的敏感性。

（3）TP53 基因：

TP53 基因是非常重要的抑癌基因，编码一种肿瘤抑制蛋白（P53），与细胞周期的调控、DNA 修复、细胞分化、细胞凋亡等重要的生物学功能有关，P53 蛋白是细胞生长、增殖和损伤修复的重要调节因子，细胞的 DNA 受损时，P53 蛋白阻止细胞停止于 G1/S 期，把损伤修复，如不能修复则促进细胞凋亡。

(4) XPC 基因:

XPC 基因编码 XPC 蛋白, 是一种 DNA 修复酶, 参与 DNA 损伤识别以及核苷酸切除修复 (NER) 系统的启动, XPC 蛋白在 DNA 切除修复的初始阶段, 作为最早的 DNA 损伤检测者行使功能, XPC 基因存在单核苷酸多态性 (SNP) 位点, 与基因功能改变有关的多态性可能影响对药物的敏感性。

参考文献

- [1] Giovannetti E, Pacetti P, Reni M, et al. Association between DNA-repair polymorphisms and survival in pancreatic cancer patients treated with combination chemotherapy[J]. Pharmacogenomics, 2011, 12(12):1641-1652.
- [2] Bradbury P A, Kulke M H, Heist R S, et al. Cisplatin pharmacogenetics, DNA repair polymorphisms, and esophageal cancer outcomes.[J]. Pharmacogenet Genomics, 2009, 19(8):613-625.
- [3] Rumiato E, Cavallin F, Boldrin E, et al. ERCC1 C8092A (rs3212986) polymorphism as a predictive marker in esophageal cancer patients treated with cisplatin/5-FU-based neoadjuvant therapy[J]. Pharmacogenet Genomics, 2013, 23(11):597-604.
- [4] Tzvetkov M V, Behrens G, O'Brien V P, et al. Pharmacogenetic analyses of cisplatin-induced nephrotoxicity indicate a renoprotective effect of ERCC1 polymorphisms.[J]. Pharmacogenomics, 2011, 12(10):1417-27.
- [5] Chung H H, Kim M K, Kim J W, et al. XRCC1 R399Q polymorphism is associated with response to platinum-based neoadjuvant chemotherapy in bulky cervical cancer.[J]. Gynecologic Oncology, 2006, 103(3):1031.
- [6] Jin H, Xie X, Wang H, et al. ERCC1 Cys8092Ala and XRCC1 Arg399Gln Polymorphisms Predict Progression-Free Survival after Curative Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma[J]. Plos One, 2014, 9(7):e101256.
- [7] Kim J G, Sang K S, Chae Y S, et al. TP53 codon 72 polymorphism associated with prognosis in patients with advanced gastric cancer treated with paclitaxel and cisplatin[J]. Cancer Chemotherapy & Pharmacology, 2009, 64(2):355-360.
- [8] Caronia D, Milne R L, et al. Common variations in ERCC2 are associated with response to cisplatin chemotherapy and clinical outcome in osteosarcoma patients[J]. Pharmacogenomics Journal, 2009, 9(5):347-353.
- [9] Sakano S, Hinoda Y, Sasaki M, et al. Nucleotide excision repair gene polymorphisms may predict acute toxicity in patients treated with chemoradiotherapy for bladder cancer.[J]. Pharmacogenomics, 2010, 11(10):1377.

卡铂 (Carboplatin)

卡铂是在顺铂结构基础上以双环丁酸取代氯离子的第二代铂类抗癌药，其药理作用机理与顺铂相似，卡铂主要作用于 DNA 的鸟嘌呤的 N7 和 O6 原子上，引起 DNA 链间及链内叉链，干扰 DNA 合成，从而影响细胞复制。卡铂具有顺铂同样的抗癌谱，但是消化道反应、肾毒性、听神经毒性和外周神经毒性较顺铂明显减轻。

卡铂为广谱抗肿瘤药，与其他抗肿瘤药无交叉耐药性，与顺铂有交叉耐药性。卡铂单用或连用其他抗肿瘤药物治疗小细胞肺癌、卵巢癌、睾丸肿瘤及恶性淋巴瘤疗效显著。

与顺铂相比，卡铂最大的好处是减少了副作用，恶心和呕吐症状减轻，特别是消除了肾毒性。卡铂的主要毒副作用是骨髓抑制作用。这导致人体骨髓的血液细胞和血小板的排出量急剧下降，这种骨髓抑制的最低点通常在第一次治疗后 21-28 天出现，之后血液中的血细胞和血小板水平开始稳定，通常接近卡铂前的水平。研究表明，卡铂的疗效和毒副作用与 XRCC1、MTHFR 基因有关。

(1) XRCC1 基因：

XRCC1 基因是碱基切除修复 (BER) 中的重要组分，BER 通路主要监测并修复活性氧、烷化剂等诱发的 DNA 碱基损伤。XRCC1 基因主要参与 DNA 修复反应中的碱基切除修复和单链断裂修复，该基因编码的蛋白形成同源 / 异源二聚体，与聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 结合，对 DNA 的损伤断裂处进行包围，并作为底物为聚合酶和连接酶 III 提供支架，进行 DNA 的修复。XRCC1 基因的多态性可以改变蛋白的活性，影响其修复功能，从而影响患者对于药物化疗的敏感性。

(2) MTHFR 基因：

MTHFR 基因编码亚甲基四氢叶酸还原酶，可将 5,10-甲基四氢叶酸催化成 5-甲基四氢叶酸。该酶在氨基酸的加工过程中起着重要作用，可将高半胱氨酸转化成甲硫氨酸。该基因的一些变异会增加结肠癌的易感性，因此，MTHFR 抑制剂被用于癌症的治疗。

(3) ERCC1 基因：

ERCC1 基因，参与 DNA 损伤的识别与切割，被认为是 NER 修复途径中的关键基因。ERCC1 基因表达的蛋白与 XPF 蛋白形成异源二聚体，在 NER 修复初期发挥 DNA 损伤识别功能，后期表现 5' 核酸内切酶活性，共同行使损害部位 5' 端切除的功能。ERCC1 基因的表达水平以及多态性与患者对药物的敏感性密切相关。

参考文献

- [1] Smit E F, Burgers S A, Biesma B, et al. Randomized Phase II and Pharmacogenetic Study of Pemetrexed Compared With Pemetrexed Plus Carboplatin in Pretreated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. Journal of Clinical Oncology, 2009, 27(12):2038-2045.
- [2] Cui L H, Yu Z, Zhang T T, et al. Influence of polymorphisms in MTHFR 677 C → T, TYMS 3R → 2R and MTR 2756 A → G on NSCLC risk and response to platinum-based chemotherapy in advanced NSCLC.[J]. Pharmacogenomics, 2011, 12(6):797-808.
- [3] Chung H H, Kim M K, Kim J W, et al. XRCC1 R399Q polymorphism is associated with response to platinum-based neoadjuvant chemotherapy in bulky cervical cancer.[J]. Gynecologic Oncology, 2006, 103(3):1031.

紫杉醇（Paclitaxel）

紫杉醇作为二萜生物碱类化合物，是一种新型的微管稳定剂，具有独特抗癌活性，被美国国立癌症研究所认为是近15-20年来肿瘤化疗的最重要的进展。紫杉醇作用于微管/微管蛋白系统，它可以促进微管蛋白装配成微管，抑制微管的解聚，从而导致维管束排列异常，形成星状体，对于迅速分裂肿瘤细胞，使纺锤体失去正常功能，肿瘤细胞停止在G2期和M期，直至癌细胞死亡。紫杉醇也作用于巨噬细胞上的肿瘤坏死因子（TNF）受体，促使释放白细胞介素（IL）-1、TNF-2、IL-6、干扰素（IFN）-1、IFN-2对肿瘤细胞起杀伤或抑制肿瘤细胞迁移作用。

紫杉醇因其独特的作用机制和良好的耐受性，被广泛用于和蒽环类、吉西他滨、铂类、Herceptin联合治疗乳腺癌。紫杉醇被美国FDA批准用于治疗乳腺癌，胰腺癌和非小细胞肺癌的药物。在英国被批准用于卵巢癌、乳腺癌、肺癌、膀胱癌、前列腺癌、黑色素瘤、食道癌以及其他类型的实体瘤癌症。至今已在40多个国家获准上市，并在乳腺癌、肺癌、白血病、胃肠道癌及介入治疗后的血管再狭窄等治疗上显示了令人鼓舞的疗效。

紫杉醇以及多西他赛等紫杉烷类药物难溶于水，需用聚氧乙基蓖麻油配置成注射剂，致过敏反应发生率明显提高，在不良反应分析中，紫杉醇表现为过敏性休克、过敏反应、骨髓抑制、白细胞减少、胃肠道不适等。研究表明，紫杉醇的疗效和毒副作用与CYP3A4、TP53、ABCB1基因有关。

（1）ABCB1基因：

ABCB1基因编码的细胞膜相关蛋白是ATP结合盒式（ABC）转运蛋白家族的成员，ABC蛋白的功能是转运各种跨膜分子。ABC基因分为7个不同的亚家族：ABC1、MDR/TAP、MRP、ALD、OABP、GCN20、White。ABCB1是MDR/TAP亚家族的一员，MDR/TAP亚家族成员参与多种药物的耐药性，具有广泛的底物特异性。ABCB1可以减少耐药细胞中的药物积累，调节抗癌药物的耐药性。此外，还作为血脑屏障中的转运体，该基因突变与秋水仙碱耐药和炎症性肠病有关。

（2）TP53基因：

TP53基因是非常重要的抑癌基因，编码一种肿瘤抑制蛋白（P53），与细胞周期的调控、DNA修复、细胞分化、细胞凋亡等重要的生物学功能有关，P53蛋白是细胞生长、增殖和损伤修复的重要调节因子，细胞的DNA受损时，P53蛋白阻止细胞停止于G1/S期，把损伤修复，如不能修复则促进细胞凋亡。

（3）CYP3A4基因：

CYP3A4是细胞色素P450家族成员，是人体中一种重要的氧化酶，主要存在于肝脏和肠道。细胞色素P450酶可以代谢约60%的处方药，入对乙酰氨基酚、可可因、环孢霉素（环孢霉素）、地西泮和红霉素。而CYP3A4占其中的一半。此外，还能代谢一些类固醇和致癌物质。CYP3A4也具有环氧基酶活性，催化花生四烯酸对环氧四烯酸（EETs），其产物刺激多种癌症细胞的生长。

参考文献

- [1] S Derkvist P, Rosenberg P, et al. mdr-1 single nucleotide polymorphisms in ovarian cancer tissue: G2677T/A correlates with response to paclitaxel chemotherapy[J]. Clinical Cancer Research, 2006, 12(3 Pt 1):854-859.
- [2] Chang H, Rha S Y, Jeung H C, et al. Association of the ABCB1 gene polymorphisms 2677G>T/A and 3435C>T with clinical outcomes of paclitaxel monotherapy in metastatic breast cancer patients.[J]. Annals of Oncology Official Journal of the European Society for Medical Oncology, 2009, 20(2):272.
- [3] Kus T, Aktas G, Kalender M E, et al. Polymorphism of CYP3A4 and ABCB1 genes increase the risk of neuropathy in breast cancer patients treated with paclitaxel and docetaxel[J]. Oncotargets & Therapy, 2016, 9:5073.
- [4] Sissung T M, Mross K, Steinberg S M, et al. Association of ABCB1 Genotypes with, Paclitaxel-mediated Peripheral Neuropathy and Neutropenia[J]. European Journal of Cancer, 2006, 42(17):2893-2896.
- [5] Tulsyan S, Chaturvedi P, Singh A K, et al. Assessment of clinical outcomes in breast cancer patients treated with taxanes: multi-analytical approach[J]. Gene, 2014, 543(1):69-75.
- [6] Zha Y, Gan P, Liu Q, et al. TP53 Codon 72 Polymorphism Predicts Efficacy of Paclitaxel Plus Capecitabine Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer Patients.[J]. Archives of Medical Research, 2015, 47(1):13-18.
- [7] Kim J G, Sang K S, Chae Y S, et al. TP53 codon 72 polymorphism associated with prognosis in patients with advanced gastric cancer treated with paclitaxel and cisplatin[J]. Cancer Chemotherapy & Pharmacology, 2009, 64(2):355-360.

氟尿嘧啶 (Docetaxel)

5-氟尿嘧啶 (5-Fu) 是尿嘧啶的 5 号位氢被氟所取代的衍生物, 其结构与尿嘧啶和胸腺嘧啶相似, 在血管内可被细胞迅速摄取且沿多种途径代谢转化为其活性代谢产物 5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸 (5FdUMP)、5-氟尿嘧啶三磷酸脱氧核苷酸 (5FdUTP)。5FdUMP 以还原性叶酸为辅酶抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶 (TS) 活性, 继而导致 DNA 合成前体胸腺嘧啶三磷酸脱氧核苷酸 (dTTP) 缺乏, 干扰 DNA 合成, 对 RNA 的合成也有一定的抑制作用。

5-Fu 是临床上治疗肿瘤的基础化疗药物, 对多种实体瘤有效, 特别是在治疗消化道肿瘤方面, 有很好的治疗效果。临床上用于结肠癌、直肠癌、胃癌、乳腺癌、卵巢癌、绒毛膜上皮癌、胰腺癌等癌症。

5-Fu 的主要副作用有胃肠道反应如恶心、呕吐、腹泻等, 口腔黏膜炎或溃疡, 白细胞减少, 同时还会发生脱发、指甲改变、皮炎、皮肤色素增加等现象。研究表明, 氟尿嘧啶的疗效和毒副作用与 DPYD、GSTP1、NQO1、TP53、UMPS 基因有关。

(1) DPYD 基因:

DPYD 基因编码二氢嘧啶脱氢酶 (DPD), 大约 80% 以上的氟类药物在肝脏中经 DPD 分解代谢为没有活性的产物二氢氟尿嘧啶 (DHFU), DPD 是嘧啶类分解代谢的起始和限速酶, 其酶活性的高低直接影响着这些药物在体内的毒性。

(2) GSTP1 基因

GSTP1 基因编码的谷胱甘肽巯基转移酶 P 是 GSTs 家族的成员, GSTs 酶家族通过催化还原型谷胱甘肽 (GSH) 与许多疏水性和亲电性化合物 (如药物、环境毒素、氧化链产物) 的结合, 将之转化为亲水性物质, 经尿液或胆汁排出体外, 这一过程为解毒反应。GSTP1 基因具有多态性, 基因的变异可以改变相应的酶激活或灭活异源底物的能力, 可能增加个体患肿瘤的抗药性。

(3) NQO1 基因

NQO1 基因编码的蛋白是苯在人体骨髓中代谢的一种关键酶, 该酶是细胞内的一种保护性还原酶, 能够保护细胞免受外界醌类物质的氧化损伤, 从而避免亲亲和性醌类对细胞 DNA 的损伤, 保证机体的正常生理功能。此外, NQO1 可以防止 p53 降解, 当 NQO1 基因表达下降时会降低 p53 稳定性, 导致一些化疗药物的耐药性。NQO1 基因变异与多种疾病显著相关, 包括大肠癌、肺癌、急性白血病等。

(4) TP53 基因:

TP53 基因是非常重要的抑癌基因, 编码一种肿瘤抑制蛋白 (P53), 与细胞周期的调控、DNA 修复、细胞分化、细胞凋亡等重要的生物学功能有关, P53 蛋白是细胞生长、增殖和损伤修复的重要调节因子, 细胞的 DNA 受损时, P53 蛋白阻止细胞停止于 G1/S 期, 把损伤修复, 如不能修复则促进细胞凋亡。

(5) UMPS 基因

UMPS 基因编码尿苷一磷酸合酶，该酶是双功能酶，有两个主要结构域，OPRTase 和 ODCase 亚基。这两个位点催化尿苷酸的合成，尿苷酸是很多生物合成途径中的能量运输分子。该酶缺失会导致遗传性乳酸尿症，有研究表明，OPRT 与 5-FU 的细胞毒性相关。

参考文献

- [1] Toffoli Giuseppe, Giodini Luciana, Buonadonna Angela et al. Clinical validity of a DPYD-based pharmacogenetic test to predict severe toxicity to fluoropyrimidines.[J]. Int. J. Cancer, 2015, 137(12): 2971-80.
- [2] Offer Steven M, Fossum Croix C, Wegner Natalie J et al. Comparative functional analysis of DPYD variants of potential clinical relevance to dihydropyrimidine dehydrogenase activity.[J]. Cancer Res., 2014, 74(9): 2545-54.
- [3] Zhang Bai-Lin, Sun Tong, Zhang Bao-Ning et al. Polymorphisms of GSTP1 is associated with differences of chemotherapy response and toxicity in breast cancer.[J]. Chin. Med. J., 2011, 124(2): 199-204.
- [4] Geng Ruixuan, Chen Zhiyu, Zhao Xiaoying et al. Oxidative stress-related genetic polymorphisms are associated with the prognosis of metastatic gastric cancer patients treated with epirubicin, oxaliplatin and 5-fluorouracil combination chemotherapy.[J]. PLoS ONE, 2014, 9(12): e116027.
- [5] Kim Jong Gwang, Sohn Sang Kyun, Chae Yee Soo et al. TP53 codon 72 polymorphism associated with prognosis in patients with advanced gastric cancer treated with paclitaxel and cisplatin.[J]. Cancer Chemother. Pharmacol., 2009, 64(2): 355-60.
- [6] Tsunoda A, Nakao K, Watanabe M et al. Associations of various gene polymorphisms with toxicity in colorectal cancer patients receiving oral uracil and tegafur plus leucovorin: a prospective study.[J]. Ann. Oncol., 2011, 22(2): 355-61.
- [7] Ichikawa Wataru, Takahashi Takehiro, Suto Kenichi et al. Orotate phosphoribosyltransferase gene polymorphism predicts toxicity in patients treated with bolus 5-fluorouracil regimen.[J]. Clin. Cancer Res., 2006, 12(13): 3928-34.

培美曲塞 (Pemetrexed)

培美曲塞是一种与叶酸化学性质相似的化疗药物，也被称为叶酸抗代谢物化疗药物。它通过抑制催化嘌呤和嘧啶合成的胸苷酸合成酶、二氢叶酸还原酶、甘氨酸胺核苷酸甲酰转移酶的活性发挥作用。通过抑制前体嘌呤和嘧啶核苷的形成，防止 DNA 和 RNA 的合成，进而抑制正常细胞和癌细胞的生长和存活。

2004 年，美国 FDA 批准培美曲塞用于治疗恶性胸膜间皮瘤，2008 年，FDA 批准培美曲塞与顺铂联用作为一线药物治疗晚期非小细胞肺癌 (NSCLC)，目前，针对食管癌和其他癌症的临床测试也在进行中。

培美曲塞治疗过程中的毒副作用包括血细胞计数减少，精神异常疲倦，食欲不振，口腔溃疡，腹泻，便秘，皮疹等，患者服用叶酸和维生素 B12 补充剂，以减少不良反应发生的频率。同时，建议患者在注射培美曲塞前后以及过程中服用类固醇（例如，地塞米松 4mg，2 次 / 天）以避免出现皮疹。研究表明，培美曲塞的疗效和毒副作用与 MTHFR、TYMS、DHFR、GGH 等基因有关。

(1) MTHFR 基因:

MTHFR 基因编码亚甲基四氢叶酸还原酶，可将 5,10-甲基四氢叶酸催化成 5-甲基四氢叶酸。该酶在氨基酸的加工过程中起着重要作用，可将高半胱氨酸转化成甲硫氨酸。该基因的一些变异会增加结肠癌的易感性，因此，MTHFR 抑制剂被用于癌症的治疗。

(2) TYMS 基因:

TYMS 基因编码合成胸苷酸合成酶 (TS)，是细胞中胸苷酸合成唯一途径的限速酶，培美曲塞在叶酸多谷氨酸合成酶的催化下转化成有活性的多聚谷氨酸盐，可抑制 TS 的活性，最终抑制嘧啶和嘌呤的合成达到抑制肿瘤细胞增值的效果研究表明 TYMS 的基因多态性与培美曲塞的化疗敏感性相关。

(3) DHFR 基因

DHFR 基因编码二氢叶酸还原酶，可利用 NADPH 还原二氢叶酸产生四氢叶酸，是叶酸代谢和核苷酸合成途径的关键酶，培美曲塞可抑制该酶的活性，从而下调肿瘤细胞的增值效率。

(4) GGH 基因

GGH 基因编码 γ -谷氨酰水解酶，是一种溶酶体酶，其主要功能是催化某些内源性或外来有害物质的亲电子基团与还原型谷胱甘肽的巯基偶联，增加其疏水性使其易于穿越细胞膜，并在被分解后排出体外，从而达到解毒的目的。研究发现 GGH 基因的多态性可改变基因的表达和酶催化活性。

参考文献

- [1] Corrigan A, Walker J L, Wickramasinghe S, et al. Pharmacogenetics of pemetrexed combination therapy in lung cancer: pathway analysis reveals novel toxicity associations[J]. Pharmacogenomics Journal, 2014, 14(5):411-417.
- [2] Chen J S, Chao Y Y, Roca E, et al. A phase I/II and pharmacogenomic study of pemetrexed and cisplatin in patients with unresectable, advanced gastric carcinoma.[J]. Anti-cancer drugs, 2010, 21(8):777.
- [3] Smit E F, Burgers S A, Biesma B, et al. Randomized Phase II and Pharmacogenetic Study of Pemetrexed Compared With Pemetrexed Plus Carboplatin in Pretreated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. Journal of Clinical Oncology, 2009, 27(12):2038-2045.
- [4] Corrigan A, Walker J L, Wickramasinghe S, et al. Pharmacogenetics of pemetrexed combination therapy in lung cancer: pathway analysis reveals novel toxicity associations[J]. Pharmacogenomics Journal, 2014, 14(5):411-417.
- [5] Powrózek T, Kowalski D M, Krawczyk P, et al. Correlation between TS, MTHFR, and ERCC1 gene polymorphisms and the efficacy of platinum in combination with pemetrexed first-line chemotherapy in mesothelioma patients[J]. Clinical Lung Cancer, 2014, 15(6):455-465.

长春新碱 (Vincristine)

长春新碱是一种从长春花植物中提取的生物碱，在临床上作为抗癌剂之一。长春新碱的抗肿瘤活性与细胞微管蛋白结合的高亲和力有关。长春新碱可以阻滞微管蛋白聚集成微管，并使细胞内微管迅速解体，是细胞有丝分裂阻止在中期，最后细胞发生凋亡。

长春新碱的疗效比长春碱高约 10 倍，可用于治疗急性淋巴细胞性白血病，疗效较好，同时对其他急性白血病、乳腺癌、何杰金氏病、淋巴瘤、网状细胞肉瘤等也有一定疗效。

长春新碱虽然抗肿瘤效果好，但是毒副作用较大，主要是神经毒性。常见不良反应有脱发、便秘、行走困难和头痛。严重时会引起神经性疼痛、肺损伤或白细胞降低增加感染的风险。研究表明，长春新碱的疗效和毒副作用与 PNPLA3、ABCB1、GSTA1、MTHFR 基因有关。

(1) PNPLA3 基因

PNPLA3 基因编码一种脂肪营养蛋白(adiponutrin)，它是一种单通道 II 型膜蛋白，具有三酰甘油酯酶和酰基甘油-O-酰基转移酶活性。该蛋白在脂肪细胞和肝细胞中表达。肝脏是消化系统的一部分，有助于分解食物，储存能量，并清除包括毒素在内的废物。脂肪营养蛋白有助于调节脂肪细胞和肝细胞中脂肪的代谢（脂肪的合成和分解）。该基因突变与肝病的发生有关。

(2) ABCB1 基因:

ABCB1 基因编码的细胞膜相关蛋白是 ATP 结合盒式 (ABC) 转运蛋白家族的成员，ABC 蛋白的功能是转运各种跨膜分子。ABC 基因分为 7 个不同的亚家族：ABC1、MDR/TAP、MRP, ALD, OABP, GCN20, White。ABCB1 是 MDR/TAP 亚家族的一员，MDR/TAP 亚家族成员参与多种药物的耐药性，具有广泛的底物特异性。ABCB1 可以减少耐药细胞中的药物积累，调节抗癌药物的耐药性。此外，还作为血脑屏障中的转运体，该基因突变与秋水仙碱耐药和炎症性肠病有关。

(3) GSTA1 基因

GSTA1 基因编码谷胱甘肽巯基转移酶 A1，该酶的胞质型和膜结合型由两个不同的超基因家族编码。该酶对于亲电子化合物具有解毒作用，如致癌物质、治疗药物、环境毒素等。GSTA1 基因具有多态性，其变异可以改变个体对致癌物质和毒素的易感性以及对某些药物的毒性和功效。在肝脏和肾脏中，该基因主要编码的 α -谷胱甘肽巯基转移酶，具有谷胱甘肽过氧化物酶活性，代谢肝脏中的胆红素和某些抗癌药物。

(4) MTHFR 基因:

MTHFR 基因编码亚甲基四氢叶酸还原酶，可将 5,10-甲基四氢叶酸催化成 5-甲基四氢叶酸。该酶在氨基酸的加工过程中起着重要作用，可将高半胱氨酸转化成甲硫氨酸。该基因的一些变异会增加结肠癌的易感性，因此，MTHFR 抑制剂被用于癌症的治疗。

参考文献

- [1] Liu Y, Fernandez C A, Smith C, et al. Genome-Wide Study Links PNPLA3 Variant With Elevated Hepatic Transaminase After Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy[J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2017, 102(1).
- [2] Kus T, Aktas G, Kalender M E, et al. Polymorphism of CYP3A4 and ABCB1 genes increase the risk of neuropathy in breast cancer patients treated with paclitaxel and docetaxel[J]. Oncotargets & Therapy, 2016, 9:5073.
- [3] Ikeda M, Tsuji D, Yamamoto K, et al. Relationship between ABCB1 gene polymorphisms and severe neutropenia in patients with breast cancer treated with doxorubicin/cyclophosphamide chemotherapy.[J]. Drug Metabolism & Pharmacokinetics, 2015, 30(2):149-153.
- [4] Chang H, Rha S Y, Jeung H C, et al. Association of the ABCB1 gene polymorphisms 2677G>T/A and 3435C>T with clinical outcomes of paclitaxel monotherapy in metastatic breast cancer patients.[J]. Annals of Oncology Official Journal of the European Society for Medical Oncology, 2009, 20(2):272.
- [5] Kus T, Aktas G, Kalender M E, et al. Polymorphism of CYP3A4 and ABCB1 genes increase the risk of neuropathy in breast cancer patients treated with paclitaxel and docetaxel[J]. Oncotargets & Therapy, 2016, 9:5073.
- [6] Sissung T M, Mross K, Steinberg S M, et al. Association of ABCB1 Genotypes with, Paclitaxel-mediated Peripheral Neuropathy and Neutropenia[J]. European Journal of Cancer, 2006, 42(17):2893-2896.
- [7] Cui L H, Yu Z, Zhang T T, et al. Influence of polymorphisms in MTHFR 677 C → T, TYMS 3R → 2R and MTR 2756 A → G on NSCLC risk and response to platinum-based chemotherapy in advanced NSCLC.[J]. Pharmacogenomics, 2011, 12(6):797-808.

吉西他滨（Gemcitabine）

吉西他滨是一种亲水性化疗药物，必须通过分子转运蛋白运输到细胞中，进入细胞后，吉西他滨通过脱氧胞苷激酶的催化作用生成吉西他滨单磷酸盐（dFdCMP）和具有药物活性的吉西他滨三磷酸盐（dFdCTP）。dFdCMP 可以抑制核苷酸还原酶的活性，使合成 DNA 所需的三磷酸脱氧核苷（dCTP）生成受到抑制。dFdCTP 与 dCTP 竞争结合进入 DNA 链，插入至 DNA 链中脱氧胞苷的位点，并允许鸟苷与其配对，吉西他滨分子就被此鸟苷“掩蔽”使其避开细胞的正常修复系统，导致 DNA 链合成受到抑制，进而 DNA 断裂、细胞死亡。

吉西他滨主要用于治疗乳腺癌，卵巢癌，非小细胞肺癌，胰腺癌，膀胱癌。它被用作胰腺癌的一线化疗药物，与顺铂联用治疗晚期或转移性膀胱癌和晚期或转移性非小细胞肺癌。也被用作二线化疗药物与卡铂联合治疗卵巢癌，与紫杉醇联合治疗转移性或不能通过手术切除的乳腺癌。吉西他滨通常也被用来治疗胆管癌或其他胆道癌。

使用吉西他滨的患者 10% 会出现呼吸困难、白细胞和红细胞减少、血小板减少、呕吐腹泻、转氨酶升高、皮疹、皮肤瘙痒、脱发，流感样症状和水肿等毒副作用，1%-10% 患者会出现发热、食欲不振、头痛、失眠、出汗、肌肉疼痛等副作用。研究表明，吉西他滨的疗效和毒副作用与 RRM1、CDA 基因有关。

（1）RRM1 基因

核苷酸还原酶（RR）是 DNA 合成通路中的限速酶，它能逆转二磷酸核苷酸为二磷酸脱氧核苷酸，后者是 DNA 合成和修复中的必需原料。RR 包括两个亚基，即核糖核苷酸还原酶亚基 1（RRM1）和即核糖核苷酸还原酶亚基 2（RRM2），RRM1 是吉西他滨作用的主要靶点。许多研究表明 RRM1 表达水平以及多态性在吉西他滨耐药机制中起着重要作用。

（2）CDA 基因

CDA 基因编码胞苷脱氨酶（CDA），在嘧啶补救合成途径中发挥重要调节作用。CDA 也可作用于多种核苷类抗肿瘤及抗病毒药物，使其发生不可逆的脱氨基作用而失活，CDA 是吉西他滨代谢过程中的关键酶，如果 CDA 失活则可能是吉西他滨的代谢受阻，从而使其毒性增加，如果 CDA 过表达则可使吉西他滨代谢失活过快，影响化疗疗效，CDA 基因的多态性影响患者对吉西他滨的代谢能力，从而影响化疗效果。

参考文献

[1] Tibaldi C, Giovannetti E, Vasile E, et al. Correlation of CDA, ERCC1, and XPD polymorphisms with response and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients.[J]. Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2008, 14(6):1797-803.

- [2] Motofumi Tanaka MD PhD, Milind Javle M D, Dong X, et al. Gemcitabine metabolic and transporter gene polymorphisms are associated with drug toxicity and efficacy in patients with locally advanced pancreatic cancer[J]. Cancer, 2010, 116(22):5325-5335.
- [3] Kim S O, Jeong J Y, Kim M R, et al. Efficacy of gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer according to promoter polymorphisms of the ribonucleotide reductase M1 gene.[J]. Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2008, 14(10):3083-8.
- [4] Dong S, Guo A L, Chen Z H, et al. RRM1 single nucleotide polymorphism -37C→A correlates with progression-free survival in NSCLC patients after gemcitabine-based chemotherapy[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2010, 3(1):1-8.
- [5] Rha S Y, Jeung H C, Choi Y H, et al. An association between RRM1 haplotype and gemcitabine-induced neutropenia in breast cancer patients[J]. Oncologist, 2007, 12(6):622-30.

公司介绍

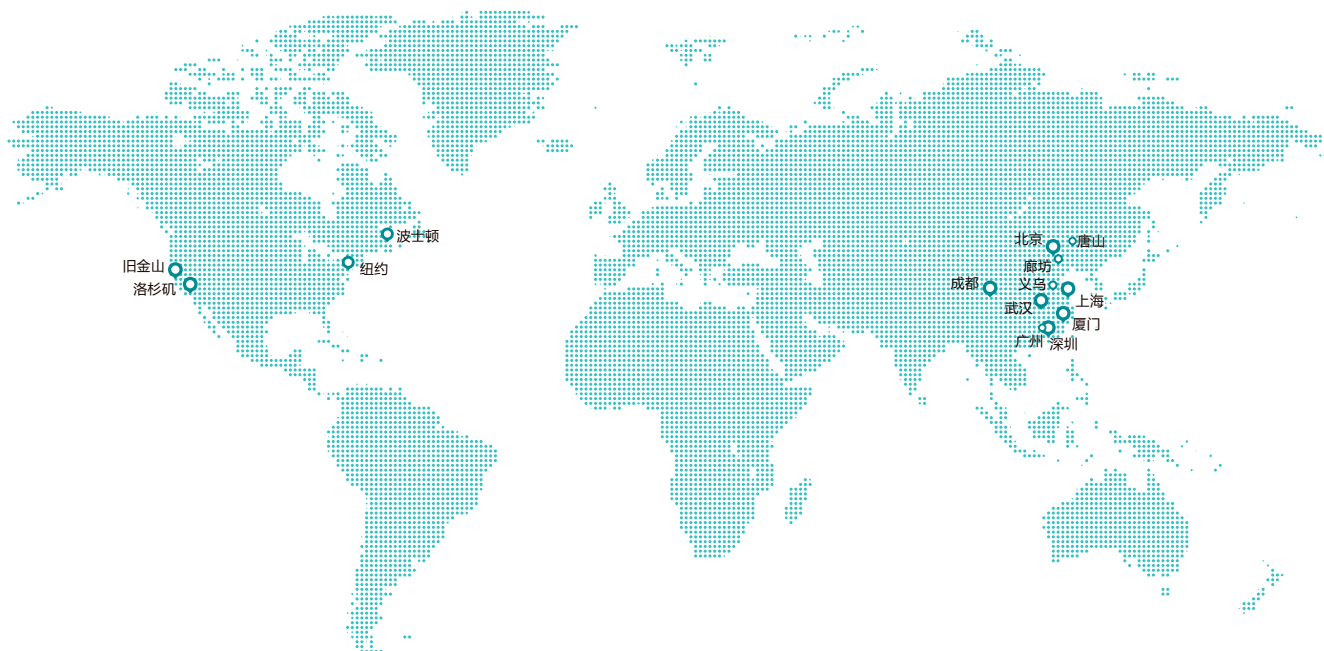
北京创新乐土生物科技有限公司

乐土精准医疗以最新一代基因检测技术为支撑，打造国际一流专业团队，聚焦肿瘤、遗传病、产前诊断和生殖医学等分子诊断产业，构建生物医疗大数据并开发先进的数据分析算法和平台，研发精准医疗相关的检测产品，创建属于中国人自己的精准医疗产业。

乐土精准医疗旗下北京乐土医学检验实验室，开展常规肿瘤标志物检测，并自主开发一系列用于肿瘤精准分子诊断和用药指导的基因检测产品，为肿瘤的精准诊断和治疗提供解决方案。

我们以最新一代基因检测为核心技术平台，以深圳乐土精准医学研究院为国际技术转化平台，以乐土精准医疗产业基金为资本支撑平台，整合中美技术、人才、资金和资源，打造一个立足中国、面向全球的精准医疗产品研发和产业生态系统。

乐土精准医疗已经在深圳、北京、上海、成都、武汉、厦门、义乌、贵州等地成立分公司和第三方临床检验中心，并将向全国大中城市稳步推进，计划在三年以内在全省以上城市和当地医疗机构建立联合实验室和检测中心。同时在美国硅谷、波士顿等热点地区也在筹建研发中心。

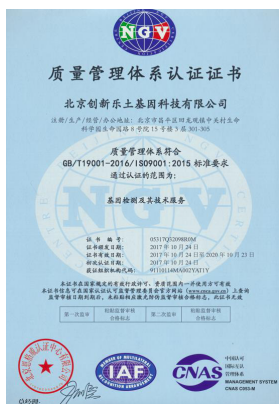


公司资质



医疗机构执业许可证

质量管理体系认证证书



北京创新乐士生物科技有限公司
ISO9001：2015 国际质量管理体系认证证书



深圳乐士医学检验实验室有限公司
ISO9001：2015 国际质量管理体系认证证书

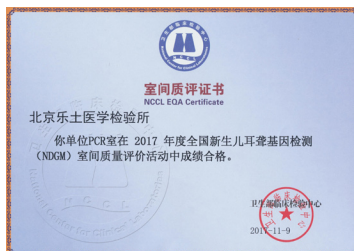
卫生部临检中心室间质评证书



KRAS



肿瘤



新生儿耳聋



北京创新乐土生物科技有限公司

◎ 北京市中关村生命科学园北大医疗产业园15号楼3层
☎ 400-6698-988
✉ CL-BJKF@cheerlandgroup.com

深圳市乐土精准医疗科技有限公司

◎ 广东省深圳市南山区学苑大道1088号南方科技大学创园8栋
☎ 400-6698-988
✉ cl-healthcare@cheerlandgroup.com

深圳市南科大乐土精准医学研究院

◎ 深圳市南山区桃源街道南方科技大学创园8栋

创新乐土健康管理有限公司

◎ 北京市朝阳区关东店28号官青国际512室
☎ 010-65065056 / 010-65069969
✉ jiankanguanli@cheerlandgroup.com

上海乐土生物科技有限公司

◎ 上海市嘉定区恒荣路388弄4楼
☎ 021-39949035 / 021-59967660

乐土精准医疗成都分公司

◎ 成都高新区天府大道中段588号通威国际中心9层901室
☎ 028-85121116

乐土精准医疗福建分公司

◎ 厦门市湖里区东港北路31号港务大厦29楼
☎ 0592-2569689 / 0529-2569699

义乌乐土生物科技有限公司

◎ 浙江省义乌市江东街道江东路义乌广播电视大楼33楼
☎ 0579-85097888

北京乐土睿康健康管理有限公司

◎ 北京市东城区地安门内大街黄化门街河北驻京办事处3号院
☎ 010-64007868

🌐 www.clbiomed.com



乐土订阅号



乐土服务号