



肿瘤个体化用药 基因检测报告

姓名： 某某某

性别： 男

编号： FA17120005

尊敬的 某某某 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个体化用药基因检测产品。

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，肿瘤个体化基因检测可以明确肿瘤的突变情况，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肿瘤基因突变情况，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

05 项目信息

公司介绍

06 北京创新乐土生物科技有限公司

07 公司资质

个人信息

基本信息

姓名	某某某	编号	FA17120005
性别	男	年龄	60
详细地址			
临床诊断 肺癌			
诊疗史 肺癌			

样本信息

样本类型 血液	样本量
送检日期 2018.01.03	报告日期 2018.01.13
送检人 某某	复核人 晁晓辉
送检机构 某某医院	
送检医生	

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	TT	66.6	40	较好	较弱	优选
	<i>ERCC1</i>	rs3212986	AC					
	<i>ERCC1</i>	rs11615	AG					
	<i>XRCC1</i>	rs25487	CC					
	<i>ERCC2</i>	rs1799793	TT					
	<i>TP53</i>	rs1042522	GG					
卡铂	<i>MTHFR</i>	rs1801133	GG	33.3	20	较低	较弱	备选
	<i>XRCC1</i>	rs25487	CC					
	<i>VEGFA</i>	rs9369421	CC					
	<i>SLCO1B3</i>	rs4149117	TT					
	<i>EIF3A</i>	rs3740556	GG					
紫杉醇	<i>ERCC1</i>	rs3212986	CA	75	40	较好	较弱	优选
	<i>TP53</i>	rs1042522	GG					
	<i>ABCB1</i>	rs2032582	AA					
	<i>ABCB1</i>	rs1045642	AG					
	<i>CYP4A</i>	rs2740574	TT					

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
多西他赛	<i>CYP3A4</i>	rs2740574	CC	80	90	较好	较强	慎用
	<i>ERCC2</i>	rs13181	TT					
	<i>ERCC1</i>	rs11615	AA					
环磷酰胺	<i>PNPLA3</i>	rs738409	GG	92	69.2	较好	较强	慎用
	<i>CYPC19</i>	rs4244285	AA					
	<i>GSTA1</i>	rs3957357	AA					
	<i>CYP3A4</i>	rs2740574	TT					
	<i>MTHFR</i>	rs1801133	AA					
	NQ01	rs1800566	AA					
	GSTP1	rs1695	AA					
	TP53	rs1042522	GG					
伊立替康	UGT1A1	rs8175347	TA(6/6)	92	21.5	较好	较弱	优选
	UGT1A1	rs4148323	GG					
	PNPLA3	rs738409	GG					
	SLCO1B1	rs2306283	GG					
	UGT1A9	rs11692021	TT					
	<i>SEMA3C</i>	rs7779029	AG					
吉西他滨	<i>RRM1</i>	rs9937	GG	60	33.3	较好	较弱	优选
	<i>CDA</i>	rs2072671	CC					

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
吉西他滨	<i>RRM1</i>	rs12806698	CA					
	<i>RRM1</i>	rs11030918	TC					
培美曲塞	<i>GGH</i>	rs11545078	GG	60	80	较好	较强	慎用
	<i>MTHFR</i>	rs1801131	GG					
	<i>TYMS</i>	rs151264360	del/del					
	<i>DHFR</i>	rs1650697	AG					
	<i>MTHFR</i>	rs1801133	GG					
依托泊苷	<i>NQO1</i>	rs1800566	AG	75.8	45	较好	较弱	优选
	<i>DYNC2H1</i>	rs716274	AA					
	<i>YAP1</i>	rs10895256	GT					
	<i>SRD5A2</i>	rs523349	CG					
	<i>TP53</i>	rs1042522	GG					

化疗药物检测总表

药物	疗效	毒副作用	综合评价
顺铂	较好	较弱	优选
卡铂	较低	较弱	备选
紫杉醇	较好	较弱	优选
多西他赛	较好	较强	慎用
环磷酰胺	较好	较强	慎用
伊立替康	较好	较弱	优选
吉西他滨	较好	较弱	优选
培美曲塞	较好	较强	慎用
依托泊苷	较好	较弱	优选

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: 20180113

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，作用于 DNA 链间及链内交链，形成 DDP-DNA 复合物，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、甲状腺癌成骨肉瘤等均能显效。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。

XPC 基因：

XPC 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。

rs2228001 位点是位于 XPC 基因上的一个单核苷酸多态性（SNP）位点，多项研究证实，该位点的基因型同顺铂的毒副反应相关，GG、GT 基因型患者较 GT 基因型患者对顺铂的毒副作用强。

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。

rs3212986 位点是位于 ERCC1 基因上的一个 SNP 位点，研究表明，该 SNP 位点同铂类治疗的疗效、毒副反应相关，CC、AC 基因型患者毒副反应强于 AA 型，AA、AC 基因型患者的疗效相对较好。

rs11615 位点是位于 ERCC1 基因上的一个 SNP 位点，研究表明，该 SNP 位点同铂类治疗的疗效、毒副反应相关，AC、AA、AG 基因型毒副作用强于 GG 基因型，AA 基因型疗效相对较好。

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

rs25487 位点是位于 *XRCC1* 基因上的一个 SNP 位点，研究表明，该 SNP 位点同铂类疗效和毒副反应相关，CC 基因型患者对铂类药物的毒副作用较 CT、TT 基因型强，CC 基因型的疗效相对较好。

ERCC2 基因：

ERCC2 基因（又称 *XPD* 基因），该基因编码的蛋白是一种 DNA 解旋酶，在核苷酸修复（NER）系统中发挥 5'-3' 解旋酶活性，参与核苷酸切除修复和基因转录，在 DNA 损伤修复中起着重要作用，*ERCC2* 基因的多态性可以改变 DNA 修复能力，与药物的敏感性密切相关。

rs1799793 位点是位于 *ERCC2* 基因上的一个 SNP 位点，研究表明，该 SNP 位点同铂类治疗的疗效、毒副反应相关，CT 基因型毒副作用较强，CT、TT 基因型较 CC 基因型疗效好。

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。

rs1042522 位点是位于 *TP53* 基因上的一个 SNP 位点，研究表明，该 SNP 位点同顺铂的疗效和毒副反应相关，GG 基因型较 CC、CG 基因型患者的毒副作用较强，CC、GG 基因型的患者接受铂类治疗的效果较好。

参考文献

- [1] 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):1377-1387.
- [2] Caronia D, Pati A, 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.
- [3] 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):1417-1427.
- [4] 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]. *Pharmacogenetics and Genomics*, 2013, 23(11):597-604.
- [5] 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.

- [6] Khrunin A V, Moisseev A, Gorbunova V, et al. Genetic polymorphisms and the efficacy and toxicity of cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients[J]. *Pharmacogenomics Journal*, 2010, 10(1):54-61.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Gori K, Kov V, Jazbec J, et al. Genetic variability of DNA repair mechanisms and glutathione-S-transferase genes influences treatment outcome in osteosarcoma.[J]. *Cancer Epidemiology*, 2015, 39(2):182-188.
- [10] Biason P, Hattinger C M, Innocenti F, et al. Nucleotide excision repair gene variants and association with survival in osteosarcoma patients treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Pharmacogenomics Journal*, 2011, 12(6):476.
- [11] Kim J G, Sohn S K, 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 Chemother Pharmacol*, 2009, 64(2):355-360.

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。

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。

rs1801133 位点是位于 *MTHFR* 基因上的一个 SNP 位点，该位点同铂类治疗后的效果相关：AA 基因型较 AG、GG 基因型疗效较好。

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。

rs25487 位点位于 *XRCC1* 基因上的一个 SNP 位点，研究表明，该 SNP 位点同铂类疗效相关，C 基因型较 T 基因型疗效好。

VEGFA 基因：

VEGFA 基因编码血管内皮生长因子 A，是血管内皮生长因子（VEGF）家族中的一员。该蛋白质是一种糖基化的有丝分裂素，特别作用于内皮细胞并且有不同的效果，如调节血管通透性增加、血管生成、内皮细胞生长、抑制细胞凋亡。在神经元中起着重要的作用，被认为是血管生长的主要主导因素，可以促进新生血管生长，促血管形成的信号通路在肿瘤的生长、转移过程中也发挥着重要的作用，是许多癌症的治疗靶点。

rs9369421 位点是位于 *VEGFA* 基因上的一个 SNP 位点，研究表明，该 SNP 位点同铂类化疗药物的疗效和毒副作用相关，CC 基因型患者的毒副作用较强，CC、CT 基因型的患者接受铂类治疗的效果较好。

SLCO1B3 基因:

SLCO1B3 基因编码有机阴离子转运多肽 1B3 (OATP1B3), 该蛋白存在于肝脏中, 负责将血液中的化合物输送到肝脏, 以便从身体中清除。例如, 一些激素、毒素和药物。OATP1B3 蛋白运输的药物包括用于治疗高胆固醇的他汀类药物, 治疗心脏病的药物、某些抗生素以及一些用于治疗癌症的药物。有研究报道 OATP1B3 的异常表达与前列腺癌的进展有关。

rs4149117 位点是位于 *SLCO1B3* 基因上的一个 SNP 位点, 研究表明, 该 SNP 位点同铂类化疗药物的毒副作用相关, GG 基因型患者的毒副作用较强。

EIF3A 基因:

EIF3A 编码真核生物翻译起始因子 3A, 是参与真核生物翻译过程的重要蛋白超家族。不仅在翻译起始阶段起着重要的调控作用, 还影响着细胞周期以及细胞的分化。研究发现 *EIF3A* 基因在多种肿瘤组织中高表达, 它不仅对肿瘤的发生发展起着重要的调控作用, 还可以影响化疗的疗效以及在化疗过程中产生的副反应。

rs3740556 位点是位于 *EIF3A* 基因上的一个 SNP 位点, 研究表明, 该 SNP 位点同铂类化疗药物的疗效相关, AG、AA 基因型较 GG 基因型疗效好。

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):1031-1037.
- [4] He Y J, Winham S J, Hoskins J M, et al. Carboplatin[sol]taxane-induced gastrointestinal toxicity: a pharmacogenomics study on the SCOTROC1 trial[J]. Pharmacogenomics Journal, 2016, 16(3):243.

- [5] Park H S, Lim S M, Shin H J, et al. Pharmacogenetic analysis of advanced non-small-cell lung cancer patients treated with first-line paclitaxel and carboplatin chemotherapy[J]. *Pharmacogenetics & Genomics*, 2016, 26(3):116.
- [6] Mbatchi L C, Schmitt A, Thomas F, et al. Polymorphisms in SLCO1B3 and NR1I2 as genetic determinants of hematotoxicity of carboplatin and paclitaxel combination[J]. *Pharmacogenomics*, 2015, 16(13):1439-1450.
- [7] Xu X, Han L, Yang H, et al. The A/G allele of eIF3a rs3740556 predicts platinum-based chemotherapy resistance in lung cancer patients[J]. *Lung Cancer*, 2013, 79(1):65-72.

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。

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。

rs3212986 位点是位于 *ERCC1* 基因上的一个 SNP 位点，研究表明，该 SNP 位点同紫杉醇治疗的毒副反应相关，AA、AC 基因型患者毒副反应强于 CC 型。

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。

rs1042522 是位于 *TP53* 基因上的一个 SNP 位点，研究表明，该 SNP 位点同紫杉醇疗效相关：CC 基因型疗效较 CG、GG 基因型好。

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。

rs2032582 位点是位于 *ABCB1* 基因上的一个 SNP 位点，该位点同紫杉醇疗效以及毒副作用相关：AA 基因型较 CC 基因型毒副作用强，AA 基因型疗效较好。

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, 主要存在与肝脏和肠道。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)、地西洋和红霉素。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。

rs2740574 位点是位于 CYP3A4 基因上的一个 SNP 位点, 该位点同紫杉醇毒副作用相关, AA、AG、CC 基因型较 GG、TT、CT 基因型毒副作用强。

参考文献

- [1] Bos V, Herrero MJ, Santaballa A, et al. SNPs and taxane toxicity in breast cancer patients[J]. Pharmacogenomics, 2014, 15(15):1845-1858.
- [2] Kim J G, Sohn S K, 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 Chemother Pharmacol, 2009, 64(2):355-360.
- [3] 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, 2016, 47(1):13-18.
- [4] Gréen H, 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.
- [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] 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] 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, 9:5073-5080.

- [8] 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.
- [9] Correction: Replication of Genetic Polymorphisms Reported to Be Associated with Taxane-Related Sensory Neuropathy in Patients with Early Breast Cancer Treated with Paclitaxel-Letter[J]. Clinical Cancer Research, 2015, 21.
- [10] Graan A J M D, Elens L, Sprowl J A, et al. CYP3A4*22 genotype and systemic exposure affect paclitaxel-induced neurotoxicity[J]. Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2013, 19(12):3316-3324.
- [11] 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, 9:5073-5080.

多西他赛（Docetaxel）

多西他赛又名多烯紫杉醇，是一种紫杉烷类抗肿瘤药物。多西他赛可通过加强微管蛋白聚合作用和抑制微管解聚作用，形成稳定的非功能性维管束，从而破坏肿瘤细胞的有丝分裂达到抗肿瘤的效果。多西他赛细胞内浓度比紫杉醇高 3 倍，在细胞内滞留时间长，因此比紫杉醇具有更强的抗肿瘤活性。多西他赛在肝中代谢，主要经胆道由粪便排出，体外研究表明，多西他赛能被 CYP3A4 同工酶所代谢，这种代谢能被 CYP3A4 抑制剂所抑制，因此临床用药时，应避免同时使用经 CYP3A4 酶代谢的药物，确保用药安全。

多西他赛无交叉耐药性，对乳腺癌、肺癌、卵巢癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌以及食管癌都有效。其中，多西他赛作为二线用药，单药治疗可延长乳腺癌患者的生存期，且疗效优于含有阿霉素的联合化疗，多西他赛加顺铂治疗卵巢癌有较高的临床和病例缓解率，毒性反应也能被患者接受，可作为卵巢癌的一线化疗方案。多西他赛和其他抗癌药物的联合应用也是治疗非小细胞肺癌的较好选择，美国食品和药物管理局批准多西他赛可用于非小细胞肺癌的二线治疗。多西他赛联合顺铂或 5-氟尿嘧啶是晚期胃癌的一线有效治疗方案。

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，主要存在与肝脏和肠道。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。

rs2740574 位点是位于 CYP3A4 基因的一个 SNP 位点，该位点同多西他赛的毒副作用相关，CC 基因型较 TT 基因型毒副作用强。

ERCC2 基因：

ERCC2 基因（又称 XPD 基因），该基因编码的蛋白是一种 DNA 解旋酶，在核苷酸修复（NER）系统中发挥 5'-3' 解旋酶活性，参与核苷酸切除修复和基因转录，在 DNA 损伤修复中起着重要作用，ERCC2 基因的多态性可以改变 DNA 修复能力，与药物的敏感性密切相关。

rs13181 位点是位于 ERCC2 基因的一个 SNP 位点，该位点同多西他赛的疗效和毒副作用相关，TT 基因型较 GT、GG 毒副作用强，TT、GT 基因型疗效相对较好。

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。

rs11615 位点是位于 ERCC1 的一个 SNP 位点，该位点同多西他赛的疗效和毒副作用相关，AA 基因型较 AG、GG 毒副作用强，AA 基因型较 GG 疗效好。

参考文献

- [1] 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, 9:5073-5080.
- [2] Bos V, Herrero MJ, Santaballa A, et al. SNPs and taxane toxicity in breast cancer patients[J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15(15):1845-1858.
- [3] 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.
- [4] Meulendijks D, Rozeman E A, Cats A, et al. Pharmacogenetic variants associated with outcome in patients with advanced gastric cancer treated with fluoropyrimidine and platinum-based triplet combinations: a pooled analysis of three prospective studies[J]. *Pharmacogenomics Journal*, 2016, 17(5).

环磷酰胺 (Cyclophosphamide)

环磷酰胺 (CTX) 为细胞周期非特异性氮芥类细胞毒药物, 对细胞 S 期及 G2 末期最为敏感。CTX 在体外无抗肿瘤作用, 进入机体后经肝微粒体细胞色素 P450 氧化, 活化为 4-羟基环磷酰胺和醛基磷酰胺, 醛基磷酰胺在正常组织中转化为无毒代谢物, 而在肿瘤细胞中因缺乏正常组织所具有的酶, 醛基磷酰胺性质不稳定, 可分解磷酰氮芥和丙烯醛, 前者为 DNA 烷化剂, 抑制 DNA 的合成, 发挥抗肿瘤和免疫抑制作用, 丙烯醛则可产生膀胱炎、血尿等一系列尿毒性症状。

环磷酰胺是最常用的烷化剂类抗肿瘤药, 此外本品还具有显著免疫抑制作用。临床用于恶性淋巴瘤, 多发性骨髓瘤, 白血病、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、结肠癌、支气管癌、肺癌等, 有一定疗效。也可用于类风湿关节炎、儿童肾病综合征以及自身免疫疾病的治疗。

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。

rs738409 位点是位于 *PNPLA3* 基因上的一个 SNP 位点, 该位点同环磷酰胺的毒副作用相关, GG、CG 基因型较 CC 基因型毒副作用强。

CYP19 基因:

CYP19 基因是细胞色素 P450 基因家族的成员, 在细胞中参与各种分子和化学物质的合成及代谢。*CYP19* 基因编码的蛋白主要在肝细胞的内质网中表达。*CYP19* 酶参与至少 10% 的常用处方药的加工和代谢, 如氯吡格雷。*CYP19* 酶将氯吡格雷转化为其活性形式, 使药物在体内发挥作用。此外, 还有治疗胃溃疡的药物 (奥美拉唑), 抗癫痫药物 (美芬妥因), 抗疟疾药 (氯胍) 以及抗焦虑药物 (安定药)。该基因的多态性与代谢药物的可变能力有关, 即所谓的慢代谢和快代谢表型。

rs4244285 位点是位于 *CYP19* 基因上的一个 SNP 位点, 该位点同环磷酰胺的疗效和毒副作用相关, GG、G 基因型毒副作用强, AA 基因型疗效较好。

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。

rs3957357 位点是位于 *GSTA1* 基因上的一个 SNP 位点, 该位点同环磷酰胺的疗效和毒副作用相关, AA、AG 基因型较 GG 基因型毒副作用强, AA、AG、CC 基因型疗效较好。

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, 主要存在与肝脏和肠道。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)、地西洋和红霉素。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。

rs2740574 位点是位于 *CYP3A4* 基因上的一个 SNP 位点, 该位点同环磷酰胺的毒副作用相关, TT 基因型毒副作用强。

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。

rs1801133 位点是位于 *MTHFR* 基因上的一个 SNP 位点, 该位点同环磷酰胺的毒副作用相关, AA 基因型毒副作用强。

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。

rs1800566 位点是位于 *NQO1* 基因上的一个 SNP 位点, 该位点同环磷酰胺的毒副作用相关, GG、AG 基因型较 AA 基因型毒副作用强。

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。

rs1695 位点是 *GSTP1* 基因上的一个 SNP 位点, 该位点同环磷酰胺的疗效和毒副作用相关, GG 基因型较 AG 毒副作用强, AA、AG 疗效相对较好。

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。

rs1042522 位点是位于 *TP53* 基因上的一个 SNP 位点, 该位点同环磷酰胺的毒副作用相关, GG 基因型毒副作用强。

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] Gutierrez-Camino A, Martin-Guerrero I, Garcia-Orad A. PNPLA3 rs738409 and Hepatotoxicity in Children With B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Validation Study in a Spanish Cohort[J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2017, 102.
- [3] Kumaraswami K, Katkam S K, Aggarwal A, et al. Epistatic interactions among CYP2C19 *2, CYP3A4 and GSTP1 on the cyclophosphamide therapy in lupus nephritis patients[J]. Pharmacogenomics, 2017, 18(2).
- [4] Ngamjanyaporn P, Thakkestian A, Veraseritniyom O, et al. Pharmacogenetics of cyclophosphamide and CYP2C19 polymorphism in Thai systemic lupus erythematosus.[J]. Rheumatology International, 2011, 31(9):1215-1218.
- [5] Khrunin A, Ivanova F, Moisseev A, et al. Pharmacogenomics of cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients of different ethnic origins[J]. Pharmacogenomics, 2012, 13(2):171-178.
- [6] Khrunin A V, Moisseev A, Gorbunova V, et al. Genetic polymorphisms and the efficacy and toxicity of cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients[J]. Pharmacogenomics Journal, 2010, 10(1):54-61.
- [7] Su H I, Sammel M D, Velders L, et al. Association of cyclophosphamide drug-metabolizing enzyme polymorphisms and chemotherapy-related ovarian failure in breast cancer survivors.[J]. Fertility & Sterility, 2010, 94(2):645-654.

- [8] Pati A, Zalacaín M, Marrodán L, et al. Methotrexate in pediatric osteosarcoma: response and toxicity in relation to genetic polymorphisms and dihydrofolate reductase and reduced folate carrier 1 expression.[J]. Journal of Pediatrics, 2009, 154(5):688-693.
- [9] Henríquez Hernández L A, Muriasrosales A, González Hernández A, et al. Distribution of TYMS, MTHFR, p53 and MDR1 gene polymorphisms in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy.[J]. Cancer Epidemiology, 2010, 34(5):634-638.
- [10] Chaturvedi P, Tulsyan S, Agarwal G, et al. Relationship of MTHFR and NQO1 Pharmacogenetics and Chemotherapy Clinical Outcomes in Breast Cancer Patients.[J]. Biochemical Genetics, 2015, 53(7-8):211.
- [11] Fagerholm, Rainer, Hofstetter, Barbara, Tommiska, Johanna, et al. NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 NQO1*2 genotype (P187S) is a strong prognostic and predictive factor in breast cancer.[J]. Nature Genetics, 2008, 40(7):844-853.
- [12] Zhang B L, Sun T, Zhang B N, et al. Polymorphisms of GSTP1 is associated with differences of chemotherapy response and toxicity in breast cancer[J]. 中华医学杂志 (英文版), 2011, 124(2):199-204.
- [13] Sugishita M, Imai T, Kikumori T, et al. Pharmacogenetic association between GSTP1, genetic polymorphism and febrile neutropenia in Japanese patients with early breast cancer[J]. Breast Cancer, 2016, 23(2):195-201.

伊立替康 (Irinotecan)

伊立替康为半合成水溶性喜树碱类衍生物,是特异性靶向 DNA 拓扑异构酶 I (Top I) 的广谱抗癌药物。在体内,伊立替康通过内源性羧酸酯酶介导,水解代谢为高活性代谢物 SN-38, SN-38 可与 Top I-DNA 形成三元复合物, SN-38-Top I-DNA, 该复合物不具有毒性,但是能够抑制 DNA 缺口的修复,当复制叉运动到此处时,与该三元复合物发生碰撞,造成 DNA 复制过程的阻滞,使断裂的 DNA 不断在细胞内积累,最终导致细胞死亡。

伊立替康主要用于出现转移或应用标准的氟尿嘧啶 (5-FU) 治疗失败的进展期结直肠癌患者,耐药是限制结直肠癌患者疗效的主要因素。同时,伊立替康应用于胃癌、食管癌、广泛期小细胞肺癌也有很好地临床适用前景。

UGT1A1 基因:

UGT1A1 编码的蛋白是 UDP-葡萄糖醛酸转移酶 (UDPGT) 家族的成员,参与葡萄糖醛化过程,将亲脂性小分子,如类固醇、胆红素、激素及药物转化为水溶性的、可排泄的代谢物。*UGT1A1* 基因的遗传变异与某些药物的毒性反应有关,还与胆红素的代谢相关。该基因的变体超过 100 多种,某些变异会导致吉尔伯特综合征、Crigler-Najjar 综合征 I 型、II 型及高胆红素血的发生。

rs8175347 位点是位于 *UGT1A1* 基因上的一个 SNP 位点,该位点同伊立替康的毒副作用相关,该位点的 TA7/7 纯合突变型毒副作用强。

rs4148323 位点是位于 *UGT1A1* 基因上的一个 SNP 位点,该位点同伊立替康的疗效和毒副作用相关,AA、AG 基因型患者毒副作用较强,GG、AG 基因型患者疗效较好。

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。

rs738409 位点是位于 *PNPLA3* 基因上的一个 SNP 位点,该位点同伊立替康的毒副作用相关,GG、CG 基因型较 CC 基因型毒副作用强。

SLCO1B1 基因:

SLCO1B1 编码有机阴离子转运蛋白 1B1 (OATP1B1),该蛋白位于肝细胞的基底膜上,有机阴离子转运蛋白包括 OATP1B1、OATP2B1 和 OATP1B3,其中只有 OATP1B1 参与了 CPT-11 活性代谢产物 SN-38 的运输。该蛋白还介导了各种内源性和外源性物质从血液进入肝细胞,它的靶向转运对多种药物的体内分布和肝脏清除起着重要作用。该酶通过增加肝细胞内药物的聚集,降低外周血中药物的浓度,减少外周非靶器官对药物的暴露,从而减轻药物的副作用。

rs2306283 位点是位于 *SLCO1B1* 基因上的一个 SNP 位点,该位点同伊立替康的疗效和毒副作用相关,GG 基因型相较于 AA、AG 基因型毒副作用强,AA、AG 基因型较 GG 基因型疗效好。

UGT1A9 基因:

UGT1A9 基因编码尿苷二磷酸葡萄糖苷酸转移酶, 是葡萄糖苷酸化通路上的一种酶, 主要在肝脏发挥作用, 能转化成小亲脂性分子, 如类固醇、胆红素、激素和药物成为水溶性并能排泄的代谢物, 有研究表明 *UGT1A9* 基因的多态性与伊立替康药物的疗效和毒性相关。

rs11692021 位点是位于 *UGT1A9* 基因上的一个 SNP 位点, 该位点同伊立替康的毒副作用相关, C 基因型患者的毒副作用较强, T 基因型患者毒副作用较弱。

SEMA3C 基因:

SEMA3C 基因编码一种分泌糖蛋白, 该蛋白属于神经导向生长因子的第三亚族。它与一种神经肽共受体结合, 形成一个与丛状蛋白相关的异三聚体复合物。该基因的高表达与癌细胞的迁移和粘附有关。该基因的变体与先天性巨结肠症有关。同时, 该蛋白与丛状蛋白家族成员结合, 在调节发育过程中起着重要作用。

rs7779029 位点是位于 *SEMA3C* 基因上的一个 SNP 位点, 该位点同伊立替康的毒副作用相关, C 基因型相较于 T 基因型毒副作用强。

参考文献

- [1] Innocenti F, Undevia S D, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan[J]. Journal of Clinical Oncology, 2004, 22(8):1382-1388.
- [2] Hu ZY, Yu Q, Zhao YS. Dose-dependent association between UGT1A1*28 polymorphism and irinotecan-induced diarrhoea: a meta-analysis.[J]. European Journal of Cancer, 2010, 46(10):1856-1865.
- [3] Han J Y, Lim H S, Shin E S, et al. Comprehensive Analysis of UGT1A Polymorphisms Predictive for Pharmacokinetics and Treatment Outcome in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Irinotecan and Cisplatin[J]. Journal of Clinical Oncology, 2006, 24(15):2237-44.
- [4] Onoue M. UGT1A1*6 polymorphism is most predictive of severe neutropenia induced by irinotecan in Japanese cancer patients[J]. International Journal of Clinical Oncology, 2009, 14(2):136-142.
- [5] 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).

- [6] Gutierrez-Camino A, Martin-Guerrero I, Garcia-Orad A. PNPLA3 rs738409 and Hepatotoxicity in Children With B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Validation Study in a Spanish Cohort[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2017, 102.
- [7] Lévesque E, Bélanger AS, Harvey M, et al. Refining the UGT1A haplotype associated with irinotecan-induced hematological toxicity in metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/irinotecan-based regimens.[J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2013, 345(1):95-101.
- [8] Huang L, Zhang T, Xie C, et al. SLCO1B1 and SLC19A1 gene variants and irinotecan-induced rapid response and survival: a prospective multicenter pharmacogenetics study of metastatic colorectal cancer[J]. *Plos One*, 2013, 8(10):e77223.
- [9] Crona DJ, Ramirez J, Qiao W, et al. Clinical validity of new genetic biomarkers of irinotecan neutropenia: an independent replication study[J]. *European Journal of Cancer*, 2014, 50(1):26-27.
- [10] Di M M, Arbitrio M, Leone E, et al. Single nucleotide polymorphisms of ABCC5 and ABCG1 transporter genes correlate to irinotecan-associated gastrointestinal toxicity in colorectal cancer patients: a DMET microarray profiling study[J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2011, 12(9):780-787.
- [11] Han J Y, Shin E S, Lee Y S, et al. A genome-wide association study for irinotecan-related severe toxicities in patients with advanced non-small-cell lung cancer.[J]. *Pharmacogenomics Journal*, 2013, 13(5):417-422.

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添加一个磷酸基，变成吉西他滨单磷酸盐（dFdCMP），进而生成吉西他滨二磷酸盐（dFdCDP）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。

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。

rs9937 位点是位于 *RRM1* 基因上的一个 SNP 位点，该位点同吉西他滨的疗效和毒副作用相关，GG、AG 基因型较 AA 基因型疗效好，AA 基因型较 GG、AG 基因型毒副作用强。

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。

rs2072671 位点是位于 *CDA* 基因上的一个 SNP 位点，该位点同吉西他滨的疗效和毒副作用相关，AC 基因型毒副作用较强，AA 基因型疗效较好。

rs11030918 位点是位于 *RRM1* 基因上的一个 SNP 位点，该位点同吉西他滨的毒副作用相关，T 基因型较 C 基因型毒副作用强。

rs12806698 位点是位于 *RRM1* 基因上的一个 SNP 位点，该位点同吉西他滨的疗效和毒副作用相关，C 基因型较 A 基因型毒副作用强，AC 基因型疗效较好。

参考文献

- [1] Farrell J J, Bae K, Wong J, et al. Cytidine deaminase single-nucleotide polymorphism is predictive of toxicity from gemcitabine in patients with pancreatic cancer: RTOG 9704.[J]. Pharmacogenomics Journal, 2012, 12(5):395-403.
- [2] Xu J, Zhou Y, Zhang J, et al. High incidence of severe neutropenia after gemcitabine-based chemotherapy in Chinese cancer patients with CDA 79A>C mutation[J]. Clinica Chimica Acta, 2012, 413(15-16):1284-1287.
- [3] 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.
- [4] Tanaka M, Javle M, 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.
- [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):622-630.
- [6] Er N, Kova V, Hmeljak J, et al. The influence of gemcitabine pathway polymorphisms on treatment outcome in patients with malignant mesothelioma.[J]. Pharmacogenetics & Genomics, 2012, 22(1):58.
- [7] Song D, 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.

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 批准培美曲塞与卡铂联用作为一线药物治疗晚期非小细胞肺癌（NSCLC）。在临床三期试验中，培美曲塞在非鳞状 NSCLC 的治疗中展示了良好的效果，在恶性腹膜间皮瘤治疗中也取得了疗效，目前，针对食管癌和其他癌症的临床测试也在进行中。在进行培美曲塞治疗的过程中，患者应服用叶酸和维生素 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。

GGH 基因：

GGH 基因编码 γ -谷氨酰水解酶，是一种溶酶体酶，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。

rs11545078 位点是位于 *GGH* 基因上的一个 SNP 位点，该位点同培美曲塞的毒副作用相关，GG、G 基因型较 AA、AG、A 毒副作用较强。

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。

rs1801133 位点是位于 *MTHFR* 基因上的一个 SNP 位点，该位点同培美曲塞的疗效相关，AA 基因型较 GG、AG 基因型疗效相对较好。

rs1801131 位点是位于 *MTHFR* 基因上的一个 SNP 位点，该位点同培美曲塞的疗效相关，TT 基因型疗效相对较好。

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。

rs151264360 位点是位于 *TYMS* 基因上的一个 SNP 位点，该位点同培美曲塞的疗效相关，TTAAAG/TTAAAG 基因型较 TTAAAG/del、del/del 疗效相对较差。

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。

rs1650697 位点是位于 *DHFR* 基因上的一个 SNP 位点, 该位点同培美曲塞的毒副作用相关, AA、AG 基因型较 GG 基因型毒副作用强。

参考文献

- [1] Corrigan A, Walker JL, 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] 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.
- [3] Chen J S, Chao Y, Bang Y J, 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.
- [4] Powr 6zek 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.

依托泊苷 (Etoposide)

依托泊苷在 1983 年被美国 FDA 批准作为化疗药物。它与 DNA 和 DNA 拓扑异构酶 II 形成复合物，阻碍 DNA 链的重新连接，导致 DNA 链断裂。相较于正常细胞，癌细胞分裂地更快，以至于癌细胞更依赖于这种酶。该酶导致癌细胞中的 DNA 合成错误，因此促进了癌细胞的凋亡。

依托泊苷被用于多种癌症的治疗，如睾丸癌、肺癌、淋巴瘤、白血病、神经母细胞瘤和卵巢癌，通常与其他药物联合使用，如与布洛霉素联合治疗睾丸癌。依托泊苷被用于已经接受过手术、放疗或其他化疗的患者时并没有得到更好的治疗。

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，从而避免亲性和性醌类对细胞 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。

rs1800566 位点是位于 *NQO1* 基因上的一个 SNP 位点，该位点同依托泊苷的疗效相关，GG、AG 基因型较 AA 基因型疗效好。

DYNC2H1 基因:

该基因编码细胞质动力蛋白的一部分，细胞质动力蛋白履行细胞生存所必须的职能，如物质运输和中心体装配并且有助于对高尔基体和其他细胞器的定位，与染色体的定位与细胞分裂相关。

rs716274 位点是位于 *DYNC2H1* 基因上的一个 SNP 位点，该位点同依托泊苷的疗效相关，GG、AG 基因型较 AA 基因型疗效好。

YAP1 基因:

YAP1 是 Hippo 信号转导通路下游重要的转录共激活因子，Hippo 信号通路主要通过促进细胞凋亡和抑制细胞增殖调控器官发育大小，*YAP1* 基因是该信号同路的靶因子，同时 *YAP1* 基因参与 DNA 损伤修复的关键基因。

rs10895256 位点是位于 *YAP1* 基因上的一个 SNP 位点，该位点同依托泊苷的疗效相关，GT、TT 基因型较 GG 基因型疗效好。

SRD5A2 基因:

SRD5A2 基因编码类固醇 5 α -还原酶 2，主要将睾酮转化为更有效的雄激素二氢睾酮。该基因主要在生殖器皮肤和前列腺表达，编码的蛋白质在酸性 pH 下具有活性，对 4-氮杂甾体抑制剂非那雄胺敏感，该基因的多态性与前列腺癌风险相关。

rs523349 位点是位于 *SRD5A2* 基因上的一个 SNP 位点，该位点同依托泊苷不良反应相关，GG 基因型毒副作用较强。

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。

rs1042522 位点是位于 *TP53* 基因上的一个 SNP 位点, 研究表明, 该 SNP 位点同依托泊苷的毒副反应相关, 该位点同依托泊苷不良反应相关, CC 基因型毒副作用较强。

参考文献

- [1] Kolesar J M, Dahlberg S E, Marsh S, et al. The NQO1*2/*2 polymorphism is associated with poor overall survival in patients following resection of stages II and IIIa non-small cell lung cancer[J]. *Oncology Reports*, 2011, 25(6):1765.
- [2] Wu C, Xu B, Yuan P, et al. Genome-wide interrogation identifies YAP1 variants associated with survival of small-cell lung cancer patients.[J]. *Cancer Research*, 2010, 70(23):9721-9729.
- [3] Boer H, Westerink ND, Altena R, Nuver J, Dijck-Brouwer DA, van Faassen M, Klont F, Kema IP, Lefrandt JD, Zwart N, et al: Single-nucleotide polymorphism in the 5-alpha-reductase gene(SRD5A2) is associated with increased prevalence of metabolic syndrome in chemotherapy-treated testicular cancer survivors. *Eur J Cancer* 2016, 54:104-111.
- [4] Wang X, Wang YZ, Ma KW, Chen X, Li W: MDM2 rs2279744 and TP53 rs1042522 polymorphisms associated with etoposide- and cisplatin-induced grade III/IV neutropenia in Chinese extensive-stage small-cell lung cancer patients. *Oncol Res Treat* 2014,37:176-180.

公司介绍

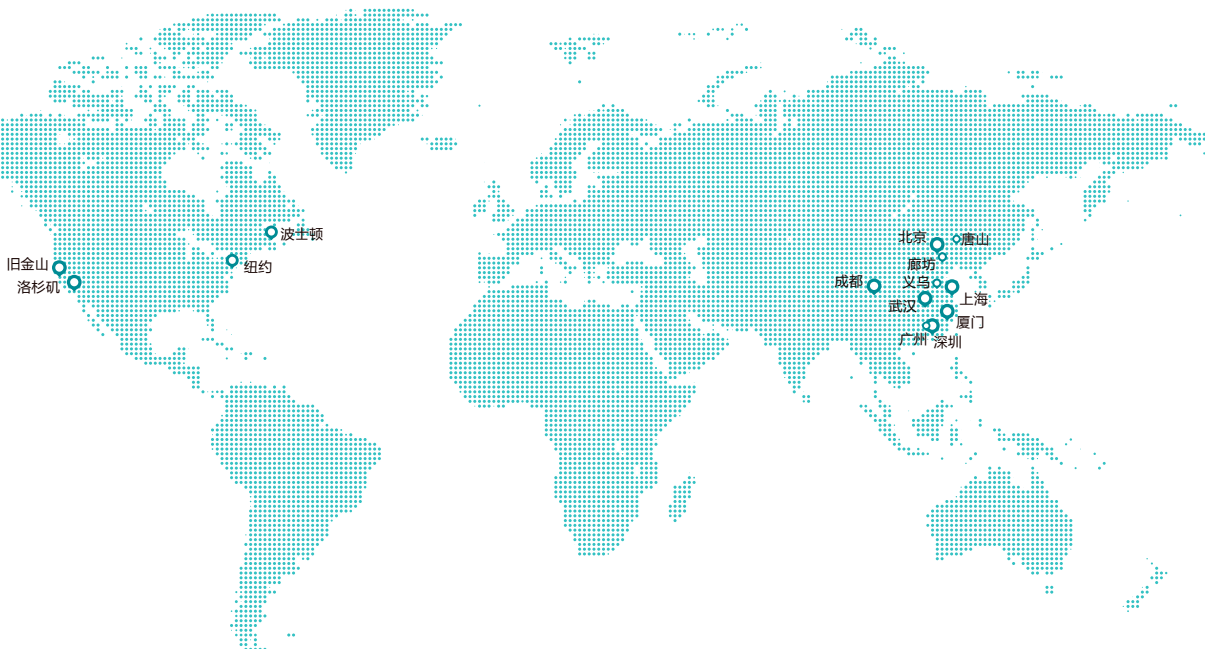
北京创新乐土生物科技有限公司

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，计划在三年内在省会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

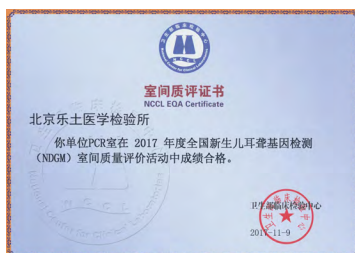
卫生部临检中心室间质评证书



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号宫寓国际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