

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192098** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.10.20

(51) Int. Cl. *G16H 20/10* (2018.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.01.30

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВЕ
МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОДТИПОВ**

(31) 62/799,036; 62/799,037; 62/801,609;
62/801,610; 62/824,968; 62/825,001;
62/938,318

(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(32) 2019.01.30; 2019.01.30; 2019.02.05;
2019.02.05; 2019.03.27; 2019.03.27;
2019.11.20

(72) Изобретатель:
**Гормли Майкл, Томас Шибу,
Клементе Агилар (US)**

(33) US

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(86) PCT/IB2020/050762

(87) WO 2020/157704 2020.08.06

(57) Предложены способы лечения рака предстательной железы у мужчин, включающие введение апалутамида и андроген-депривационной терапии мужчинам с раком предстательной железы (например, nmCRPC), если определено, что биологический образец, полученный от мужчины, имеет специфический молекулярный подтип рака предстательной железы, специфический балл классификатора или повышенный или сниженный уровень экспрессии сигнатуры класса. Молекулярные подтипы включают люминоподобный или базальноподобный молекулярные подтипы. Также предложены способы применения молекулярных сигнатур и баллов геномной классификации, например четыре класса совместно регулируемых сигнатур, риска метастазирования на основании баллов геномного классификатора или их комбинации, в качестве прогностических показателей эффективности лечения с применением апалутамида и андроген-депривационной терапии у мужчин с раком предстательной железы, для повышения пользы от лечения.

A1

202192098

202192098

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-570114EA/022

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОДТИПОВ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество по предварительной заявке на патент США № 62/799,036, поданной 30 января 2019 г., предварительной заявке на патент США № 62/799,037, поданной 30 января 2019 г., предварительной заявке на патент США № 62/801,609, поданной 5 февраля 2019 г., предварительной заявке № 62/801,610, поданной 5 февраля 2019 г., предварительной заявке № 62/824,968, поданной 27 марта 2019 г., предварительной заявке № 62/825,001, поданной 27 марта 2019 г., и предварительной заявке № 62/938,318, поданной 20 ноября 2019 г. Полное содержание вышеуказанных заявок включено в данный документ посредством ссылки.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Рак предстательной железы занимает второе место среди наиболее часто диагностируемых видов рака и шестое место среди основных причин смерти от рака у мужчин по всему миру. Распространенность рака предстательной железы выше в развитых странах, где чаще всего встречаются многие факторы риска развития рака предстательной железы, включая более длительную ожидаемую продолжительность жизни и рационы питания с высоким содержанием красного мяса, чем в остальных странах мира. Кроме того, в развитых странах наблюдается более ранняя диагностика заболевания в связи с высокой доступностью программ скрининга. У пациентов, проходящих лечение, наиболее важными клиническими прогностическими показателями исхода заболевания являются его стадия, уровень ПСА до начала лечения и индекс Глисона. Как правило, чем тяжелее степень и стадия заболевания, тем хуже прогноз. Несмотря на то, что терапия может быть эффективной на ранних стадиях, при лечении на более поздних стадиях рака предстательной железы у некоторых пациентов происходит биохимический рецидив. Андроген-депривационная терапия (ADT) является основным лечением рака предстательной железы. Несмотря на то, что поначалу ADT дает эффект, в конечном итоге почти у всех пациентов происходит прогрессирование заболевания до кастрационно-резистентного рака предстательной железы (CRPC). Существует потребность в более продвинутых способах лечения рака предстательной железы.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к молекулярным сигнатурам в качестве прогностических показателей ингибитора андрогенных рецепторов (например, апалутамид (APA) и андроген-депривационная терапия (ADT) (APA+ADT)) у мужчин с раком предстательной железы (например, неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (nmCRPC)).

[0004] В одном аспекте в настоящем изобретении предложены способы обеспечения улучшенного терапевтического эффекта в отношении рака предстательной

железы (например, pmCRPC) у мужчины с применением ингибитора андрогенных рецепторов (например, АРА) и андроген-депривационной терапии (ADT) (например, АРА+ADT), включающие, состоящие из и/или состоящие по существу из следующего:

введение терапевтически эффективного количества ингибитора андрогенных рецепторов (например, АРА) и терапевтически эффективного количества ADT мужчинам, если было установлено, что биологический образец, полученный от мужчины, имеет:

- а) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;
 - б) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;
 - в) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1 совместно регулируемых сигнатур;
 - г) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 2 совместно регулируемых сигнатур;
 - д) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;
 - е) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 4 совместно регулируемых сигнатур;
- или любую их комбинацию.

[0005] В другом аспекте в настоящем изобретении предложены способы лечения рака предстательной железы (например, pmCRPC) у мужчин, причем указанный способ включает, состоит из и/или состоит по существу из следующего:

введение терапевтически эффективного количества ингибитора андрогенных рецепторов (например, АРА) и терапевтически эффективного количества андроген-депривационной терапии (ADT) мужчинам, если было установлено, что биологический образец, полученный от мужчины, имеет:

- а) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;
 - б) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;
 - в) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1 совместно регулируемых сигнатур;
 - г) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 2 совместно регулируемых сигнатур;
 - д) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;
 - е) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 4 совместно регулируемых сигнатур;
- или любую их комбинацию.

[0006] В другом аспекте в настоящем изобретении предложены способы прогнозирования более благоприятного эффекта от введения терапевтически эффективного количества ингибитора андрогенных рецепторов (например, АРА) и

терапевтически эффективного количества андроген-депривационной терапии (ADT) (например, АРА+ADT) у мужчин с раком предстательной железы (например, nmCRPC) по сравнению с введением только терапевтически эффективного количества ADT, причем указанный способ включает, состоит из и/или состоит по существу из следующего:

а) определение того, имеет ли биологический образец, полученный от мужчины:

i) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;

ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;

iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;

iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;

или их комбинацию и

б) прогнозирование того, что мужчина получит большую пользу от введения терапевтически эффективного количества ингибитора андрогенных рецепторов (например, АРА) и терапевтически эффективного количества ADT по сравнению с введением только терапевтически эффективного количества ADT, основанное на следующих показателях:

i) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;

ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;

iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;

iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;

или любую их комбинацию.

[0007] В другом аспекте в настоящем изобретении предложены способы улучшения ответа на лечение метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (nmCRPC) у мужчины с применением комбинированного введения терапевтически эффективного количества ингибитора андрогенных рецепторов (например, АРА) и терапевтически эффективного количества андроген-депривационной терапии (ADT) (например, АРА+ADT) по сравнению с введением только терапевтически эффективного количества ADT, причем способ включает, состоит из и/или состоит по существу из следующего:

а) определение того, имеет ли биологический образец, полученный от мужчины:

i) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;

ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;

iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;

iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;

или их комбинацию и

б) улучшение ответа на комбинированное введение терапевтически эффективного количества ингибитора андрогенных рецепторов (например, АПК) и терапевтически эффективного количества АДТ по сравнению с введением только терапевтически эффективного количества АДТ, основанное на следующих показателях:

i) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;

ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;

iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;

iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;

или любую их комбинацию.

[0008] В другом аспекте в настоящем изобретении предложены способы идентификации мужчин с диагностированным раком предстательной железы (например, nmCRPC), у которых прогнозируется лучший лечебный эффект от терапевтически эффективного количества ингибитора андрогенных рецепторов (например, АРА) и терапевтически эффективного количества андроген-депривационной терапии (ADT) (например, АРА+ADT) по сравнению с введением только терапевтически эффективного количества ADT, причем способ включает, состоит из и/или состоит по существу из следующего:

а) определение того, имеет ли биологический образец, полученный от мужчины:

i) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;

ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;

iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;

iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;

или их комбинацию и

б) прогнозирование того, что мужчина получит большую пользу от введения терапевтически эффективного количества ингибитора андрогенных рецепторов (например, АРА) и терапевтически эффективного количества ADT по сравнению с введением только терапевтически эффективного количества ADT, основанное на следующих показателях:

i) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;

ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;

iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;

iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;

или любую их комбинацию.

[0009] В еще одном аспекте в настоящем изобретении предложены способы прогнозирования улучшения ответа на лечение рака предстательной железы (например, pmCRPC) терапевтически эффективным количеством ингибитора андрогенного рецептора (например, APA) и терапевтически эффективным количеством андроген-депривационной терапии (ADT) (например, APA+ADT) по сравнению с введением только терапевтически эффективного количества ADT у мужчин, причем способ включает, состоит из и/или состоит по существу из следующего:

а) определение того, имеет ли биологический образец, полученный от мужчины:

i) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;

ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;

iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;

iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса три совместно регулируемых сигнатур,

или их комбинацию и

б) прогнозирование улучшения ответа на терапевтически эффективное количество ингибитора андрогенных рецепторов (например, APA) и терапевтически эффективное количество ADT по сравнению с введением только терапевтически эффективного количества ADT, основываясь на следующем:

i) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;

ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;

iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;

iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса три совместно регулируемых сигнатур,

или любую их комбинацию.

[0010] В некоторых вариантах осуществления показатель выживаемости без метастазов (MFS) при комбинированном введении APA+ADT улучшается по меньшей мере приблизительно на 6 месяцев по сравнению с введением только ADT.

[0011] В некоторых вариантах осуществления показатель выживаемости без прогрессирования (PFS2) при комбинированном введении APA+ADT улучшается по меньшей мере приблизительно на 6 месяцев по сравнению с введением только ADT (*m. e.*, введением исключительно ADT).

[0012] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает получение биологического образца от мужчины.

[0013] В некоторых вариантах осуществления определяется, что биологический образец имеет люминоподобный молекулярный подтип рака предстательной железы.

[0014] В некоторых вариантах осуществления, на основании балла геномной классификации, превышающего приблизительно 0,6, мужчина имеет высокий риск метастазирования. В некоторых вариантах осуществления на основании балла геномной классификации более 0,6 определяют, что мужчина имеет высокий риск метастазирования.

[0015] В некоторых вариантах осуществления определяется, что биологический образец имеет повышенную экспрессию по меньшей мере одной сигнатуры класса один совместно регулируемых сигнатур.

[0016] В некоторых вариантах осуществления определяется, что биологический образец имеет повышенную экспрессию по меньшей мере одной сигнатуры класса 2 совместно регулируемых сигнатур.

[0017] В некоторых вариантах осуществления определяется, что биологический образец имеет пониженную экспрессию по меньшей мере одной сигнатуры класса три совместно регулируемых сигнатур.

[0018] В некоторых вариантах осуществления определяется, что биологический образец имеет повышенную экспрессию по меньшей мере одной сигнатуры класса четыре совместно регулируемых сигнатур.

[0019] В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой nmCRPC.

[0020] В некоторых вариантах осуществления изобретения показатель выживаемости без метастазов улучшен по сравнению с введением только ADT. В некоторых вариантах осуществления изобретения показатель выживаемости без прогрессирования улучшен по сравнению с введением только ADT.

[0021] В некоторых вариантах осуществления мужчина подвергся простатэктомии.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0022] Патент или комплект материалов заявки содержит по меньшей мере один цветной рисунок. Копии данного патента или публикации заявки на патент с цветным(-и) рисунком(-ами) будут предоставлены патентным офисом по запросу и после оплаты необходимой пошлины.

[0023] Вышеизложенное будет очевидно из представленного ниже более подробного описания примеров осуществления, как проиллюстрировано на сопроводительных рисунках, на которых одинаковые номера позиций относятся к одним и тем же частям на разных проекциях. Графические материалы не обязательно выполнены в масштабе; вместо этого акцент сделан на иллюстрации принципов изобретения.

[0024] На **ФИГ. 1А-1В** представлено сравнение люминоподобных и

базальноподобных подтипов рака предстательной железы. На **ФИГ. 1А** (подготовлено на основе публикации Smith и соавт., *журнал PNAS 112(47): E6544-52 (2013)*, Фиг. 4А) показано, что базальноподобный подтип рака предстательной железы дает большее количество метастазов по сравнению с локальным заболеванием. На **ФИГ. 1В** (подготовлено на основе публикации Zhang и соавт., *Журнал Nat Commun. 7:10718 (2016)*, Фиг. 1 G) сравниваются функциональные различия между люминоподобными и базальноподобными подтипами предстательной железы.

[0025] На **ФИГ. 2** (подготовлено на основе публикации Zhao и соавт., *JAMA Oncol., 3(12):1663-72 (2017)*) приведены показатели частоты встречаемости молекулярных подтипов опухолей предстательной железы, как сообщается в публикации Zhao et al., *JAMA Oncol., 3(12):1663-72 (2017)* (далее “Zhao et al.” или “PAM50”) и Zhang et al. *Nature Communications 7: 10798 (2016)* (далее - публикация Zhang и соавт.). Оба источника полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

[0026] На **ФИГ. 3** показано, что базальный подтип рака предстательной железы у пациентов в исследовании SPARTAN встречается чаще чем в целом. Верхняя панель на **ФИГ. 3** подготовлена на основе публикации Zhao и соавт., *JAMA Oncol., 3(12):1663-72 (2017)*; а нижняя панель, показанная на **ФИГ. 3**, подготовлена на основе публикации Zhang и соавт., *Nat Commun. 7:10718 (2016)* и работы Smith и соавт., *PNAS 112(47): E6544-52 (2013)*.

[0027] На **ФИГ. 4** показано, что базальноподобный подтип рака имеет худший прогноз по сравнению с люминоподобными типами рака у пациентов в исследовании SPARTAN.

[0028] На **ФИГ. 5** показан дизайн исследования SPARTAN, а также сбор и анализ образцов.

[0029] На **ФИГ. 6** показана тепловая карта для дифференциально экспрессируемых генов в популяции биомаркеров в исследовании SPARTAN.

[0030] На **ФИГ. 7А** и **7В** представлены показатели выживаемости без метастазов (MFS) по группе лечения у пациентов с люминоподобными (**ФИГ. 7 А**) и базальноподобными (**ФИГ. 7 В**) подтипами. В исследовании SPARTAN показана повышенная польза апалутамида (АРА) и андроген-депривационной терапии (ADT) (АРА+ADT) по сравнению с лечением только ADT (РВО+ADT) как при люминоподобных, так и при базальноподобных опухолях.

[0031] На **ФИГ. 8А** и **8В** показаны показатели MFS для базальноподобных и люминоподобных подтипов в группах лечения только ADT (РВО+ADT) (**ФИГ. 8 А**) и АРА+ADT (**ФИГ. 8В**) в исследовании SPARTAN. При люминоподобных опухолях у пациентов в исследовании SPARTAN показано максимальное преимущество лечения АРА+ADT по сравнению с лечением только ADT (РВО+ADT) в отношении показателей MFS.

[0032] На **ФИГ. 9А-9В** показаны результаты для люминоподобных и базальноподобных опухолей. На **ФИГ. 9 А** и **9 В** представлены показатели выживаемости

без прогрессирования (PFS2) в группе лечения у пациентов с люминоподобными (**ФИГ. 9А**) и базальноподобными (**ФИГ. 9В**) подтипами. В исследовании SPARTAN большая польза апалутамида (АРА) и андроген-депривационной терапии (ADT) по сравнению с лечением только ADT показана у пациентов как с люминоподобными, так и с базальноподобными опухолями. На **ФИГ. 9С** и **9D** показаны показатели PFS2 для люминоподобных и базальноподобных подтипов в группах лечения ADT (**ФИГ. 9С**) и АРА+ADT (**ФИГ. 9D**) в исследовании SPARTAN.

[0033] На **ФИГ. 10** показаны биологические пути, связанные с базальноподобным молекулярным подтипом.

[0034] На **ФИГ. 11** показано, что геномные классификаторы DECIPHER® связаны с метастазированием. Верхняя панель подготовлена на основании работы Karnes и соавт., J Urol. 190(6): 2047-53 (2013), фигура 3.

[0035] На **ФИГ. 12А** и **12В** показаны значения MFS по шкале ГК DECIPHER® в группах лечения только ADT (РВО+ADT) (**ФИГ. 12А**) и АРА+ADT (**ФИГ. 12В**) в исследовании SPARTAN. На **ФИГ. 12А** показано, что высокий риск согласно ГК DECIPHER® у пациентов в когорте исследования SPARTAN связан с неблагоприятным прогнозом при лечении ADT. На **ФИГ. 12 В** показано, что пациенты с высоким и низким средним риском по ГК DECIPHER® имеют аналогичные показатели выживаемости без метастазов (MFS) при лечении АРА+ADT в когорте исследования SPARTAN.

[0036] На **ФИГ. 13А** и **13В** показаны показатели MFS по группам лечения пациентов с высоким (**ФИГ. 13А**) и низким (**ФИГ. 13В**) риском по ГК DECIPHER®. Пациенты с высоким риском по ГК DECIPHER® демонстрируют максимальное преимущество в отношении показателей MFS при введении АРА+ADT по сравнению с ADT в когорте исследования SPARTAN.

[0037] На **ФИГ. 14А-14К** показаны способы примера 2. На **ФИГ. 14А** представлены общие этапы способа. На **ФИГ. 14В** показана тепловая карта иерархической кластеризации. Каждая строка представляет сигнатуру, а каждый столбец представляет образец от пациента. На **ФИГ. 14С** и **14D** представлены коробчатые диаграммы необработанных данных и ранжированных данных соответственно. На **ФИГ. 14Е** показаны данные после квинтильной нормализации по 160 сигнатурам. Значения находятся в диапазоне от 1 до 233. На **ФИГ. 14 F** изображен выбор номера кластера ($k=4$) на основании относительного изменения площади под эмпирическим кумулятивным распределением. На **ФИГ. 14G-14J** представлена попарная корреляция Пирсона между матрицами. Диагональ обозначена метками по осям x и y (*например*, сигнатура 2 на 75% коррелирует с сигнатурой 3 на **ФИГ. 14I**). Вверху справа: коэффициент корреляции. Снизу слева: диаграмма разброса корреляции между двумя сигнатурами. На **ФИГ. 14К** показаны паттерны экспрессии сигнатур для 233 образцов в исследовании SPARTAN. Образцы опухоли разделяли на три подтипа (1: Высокий уровень, базальная/НЭ-подобная, 51,7%; 2: высокий риск, стероидный гомеогенез, 33,9%; и 3: высокий уровень, иммунная, 15,2%). 160 сигнатур были разделены на четыре класса (класс 1: 24,38%; Класс 2: 31,87%,

класс 3: 25% и класс 4: 18,75%).

[0038] На **ФИГ. 15А-15Е** показаны результаты для сигнатуры `genomic_gleason_grade_2`, репрезентативной сигнатуры класса 1. На **ФИГ. 15А** и **15В** показана выживаемость без метастазов (MFS) на основании экспрессии сигнатуры `genomic_gleason_grade_2` в группах лечения ADT (**ФИГ. 15А**) и АРА+ADT (**ФИГ. 15В**) в исследовании SPARTAN. На **ФИГ. 15С** и **15D** показаны MFS в группе лечения у пациентов с высоким (**ФИГ. 15С**) и низким (**ФИГ. 15D**) уровнем экспрессии сигнатуры `genomic_gleason_grade_2`. На **ФИГ. 15Е** показана связь между экспрессией сигнатуры `genomic_gleason_grade_2` и относительным риском в группе лечения.

[0039] На **ФИГ. 16А-16Е** показаны результаты для сигнатуры `hallmark_cholesterol_homeostasis`, репрезентативной сигнатуры класса 2. На **ФИГ. 16А** и **16В** показаны MFS на основании экспрессии сигнатуры `hallmark_cholesterol_homeostasis` в группах лечения ADT (**ФИГ. 16А**) и АРА+ADT (**ФИГ. 16В**) в исследовании SPARTAN. На **ФИГ. 16С** и **16D** показаны MFS по группам лечения у пациентов с высоким (**ФИГ. 16С**) и низким (**ФИГ. 16D**) уровнем экспрессии сигнатуры `hallmark_cholesterol_homeostasis`. На **ФИГ. 16Е** показана связь между экспрессией сигнатуры `hallmark_cholesterol_homeostasis` и относительным риском в группе лечения.

[0040] На **ФИГ. 17А-17Е** показаны результаты для сигнатуры `beltran2016_1`, репрезентативной сигнатуры класса 3. На **ФИГ. 17А** и **17В** показаны MFS на основании экспрессии сигнатуры `beltran2016_1` в группах лечения ADT (**ФИГ. 17А**) и АРА+ADT (**ФИГ. 17В**) в исследовании SPARTAN. На **ФИГ. 17С** и **17D** показаны MFS в группе лечения у пациентов с высоким (**ФИГ. 17С**) и низким (**ФИГ. 17D**) уровнем экспрессии сигнатуры `beltran2016_1`. На **ФИГ. 17Е** показана связь между экспрессией сигнатуры `beltran2016_1` и относительным риском в группе лечения.

[0041] На **ФИГ. 18А-18Е** показаны результаты для сигнатуры `hallmark_IL2_JAK_STAT5_signaling`, репрезентативной сигнатуры класса 4. На **ФИГ. 18А** и **18В** показаны MFS на основании экспрессии сигнатуры `hallmark_IL2_JAK_STAT5_signaling` в группах лечения ADT (**ФИГ. 18А**) и АРА+ADT (**ФИГ. 18В**) в исследовании SPARTAN. На **ФИГ. 18С** и **18D** показаны MFS в группе лечения у пациентов с высоким (**ФИГ. 18С**) и низким (**ФИГ. 18D**) уровнем экспрессии сигнатуры `hallmark_IL2_JAK_STAT5_signaling`. На **ФИГ. 18Е** показана связь между экспрессией сигнатуры `hallmark_IL2_JAK_STAT5_signaling` и относительным риском в группе лечения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0042] Ниже приведено описание примеров осуществления.

[0043] Во всем тексте данного описания и последующей формулы изобретения, если контекст не требует иного, слово «содержать» и его вариации, такие как «содержит» и «содержащий», следует понимать как означающие включение, например, упомянутого целого числа или стадии, или группы целых чисел или стадий, но не исключение любого другого целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий. При использовании

в настоящем документе термин «содержащий» может быть заменен термином «вмещающий» или «включающий».

[0044] При применении в настоящем документе термин «состоящий из» исключает любой элемент, стадию или ингредиент, не упомянутый в элементе формулы изобретения. При применении в настоящем документе термин «состоящий по существу из» не исключает материалы или стадии, которые не оказывают существенного влияния на основные и новые характеристики формулы изобретения. Любые из терминов «содержащий», «вмещающий», «включающий» и «имеющий» при применении в настоящем документе в контексте аспекта или варианта осуществления изобретения могут в некоторых вариантах быть заменены термином «состоящий из» или «состоящий по существу из» для изменения объемов описания.

[0045] В настоящем документе соединительный термин «и/или» между множеством перечисляемых элементов следует понимать как включающий как отдельные, так и комбинированные варианты. Например, если два элемента соединены «и/или», первый вариант относится к возможности применения первого элемента без второго. Второй вариант относится к возможности применения второго элемента без первого. Третий вариант относится к возможности применения первого и второго элементов вместе. Подразумевается, что любой из этих вариантов соответствует значению и, соответственно, удовлетворяет требованию термина «и/или» в контексте данного документа. Кроме того, подразумевается, что одновременное применение более одного из этих вариантов соответствует значению и, соответственно, удовлетворяет требованию термина «и/или».

[0046] Применяемые в настоящем документе термины используются только в целях описания конкретных вариантов осуществления изобретения и не являются ограничивающими. При использовании в настоящем документе артиклей «a», «an» и «the» следует рассматривать включение ссылок на множественное число, если из контекста четко не следует иное.

[0047] В случае представления списка, если не указано иное, следует понимать, что каждый отдельный элемент этого списка и каждая комбинация из этого списка является отдельным вариантом осуществления. Например, список вариантов осуществления, представленный в виде «А, В или С», следует интерпретировать как список, включающий варианты осуществления «А», «В», «С», «А или В», «А или С», «В или С» или «А, В или С».

[0048] Термины «мужчина» и «пациент» в настоящем документе могут использоваться взаимозаменяемо. «Мужчина» включает мужчину, подлежащего лечению рака предстательной железы.

[0049] При использовании в настоящем документе термин «рак» относится к аномальному росту клеток, которые склонны к неконтролируемой пролиферации, а в некоторых случаях к метастазированию (распространению).

[0050] При использовании в настоящем документе термин «рак предстательной

железы» относится к гистологически или цитологически подтвержденной аденокарциноме предстательной железы.

[0051] Термин «локально-распространенный рак предстательной железы» относится к раку предстательной железы, при котором все активные раковые клетки, вероятнее всего, ограничены предстательной железой и связанными с ней органами или смежными органами (например, семенной пузырек, шейка мочевого пузыря и стенка прямой кишки).

[0052] Термин «локализованный рак предстательной железы с высоким риском» относится к локально-распространенному раку предстательной железы, при котором имеется вероятность развития метастазов или рецидива заболевания после первичной терапии с целью излечения.

[0053] Термин «кастрационно-чувствительный рак предстательной железы» относится к раку, который является чувствительным к андроген-депривационной терапии (ADT) в форме локализованного заболевания или рецидива на биохимическом уровне.

[0054] Термины «неметастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы», «nmCRPC» или «NM-CRPC», которые используются в настоящем документе и являются взаимозаменяемыми, относятся к раку, который не распространился (не метастазировал) у мужчины, и который является чувствительным к андроген-депривационной терапии (ADT). В некоторых вариантах осуществления неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы оценивают при помощи скинтиграфии костей скелета и компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

[0055] Пациенты с nmCRPC могут иметь растущий уровень простатоспецифического антигена и уровень тестостерона после кастрации без радиологических признаков метастатического заболевания, оцениваемых при помощи компьютерной томографии и скинтиграфии костей скелета.

[0056] При использовании в настоящем документе термин «CRPC» относится к кастрационно-резистентному раку предстательной железы. CRPC представляет собой рак предстательной железы, который продолжает расти несмотря на подавление мужских гормонов, которые стимулируют рост раковых клеток предстательной железы.

[0057] Термин «метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ранее не подвергавшийся химиотерапии» относится к метастатическому кастрационно-резистентному раку предстательной железы, который ранее не лечили химиотерапевтическим средством.

[0058] В настоящем документе термины «люминоподобный» и «люминальный» применяют как взаимозаменяемые.

[0059] В настоящем документе термины «базальноподобный» и «базальный» применяют как взаимозаменяемые.

[0060] Термин «nmCRPC высокого риска» относится к вероятности развития метастазов у мужчины nmCRPC.

[0061] Используемые в настоящем документе термины «одна из совместно регулируемых сигнатур класса», «сигнатуры класса один», «сигнатуры, связанные с прогнозом», «связанные с прогнозом сигнатуры», «сигнатуры риска» и «сигнатуры высокого риска» являются взаимозаменяемыми и включают сигнатуры, представленные в **таблице 4**. Было обнаружено, что эти сигнатуры позволяют прогнозировать более высокий риск метастазирования.

[0062] Используемые в настоящем документе термины «совместно регулируемые сигнатуры класса 2», «сигнатуры класса 2», «сигнатуры, связанные со стероидным гомеостазом», «связанные со стероидным гомеостазом сигнатуры» и «сигнатуры стероидного гомеостаза» являются взаимозаменяемыми и включают сигнатуры, представленные в **таблице 5**. Было обнаружено, что эти сигнатуры относятся к стероидному гомеостазу.

[0063] При использовании в настоящем документе термины «совместно регулируемые сигнатуры класса 3», «сигнатуры класса 3», «нейроэндокринные сигнатуры», «НЭ сигнатуры», «нейроэндокринно-базальные сигнатуры», «аденокарцинома с НЭ-подобными функциями» и «нечувствительные к гормональной терапии базальноподобные и нейроэндокринноподобные сигнатуры» взаимозаменяемы и включают сигнатуры, представленные в **таблице 6**. Было обнаружено, что эти сигнатуры связаны с раком предстательной железы, резистентным к терапии, направленной на андрогенные рецепторы (AR) (Beltran et al, Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer, Nat Med. 2016; 22(3)298-305).

[0064] При использовании в настоящем документе термины «совместно регулируемые сигнатуры класса 4», «сигнатуры класса 4», «наборы генов с ключевыми признаками», «стромальные/иммунные сигнатуры», «иммунные/стромальные сигнатуры» и «иммунные и стромальные IL2/IL-6-JAK-STAT5-подобные сигнатуры» взаимозаменяемы и включают сигнатуры, представленные в **таблице 7**.

[0065] Термин «выживаемость без метастазов» или «MFS» относится к проценту мужчин, принимающих участие в исследовании, которые выжили без распространения рака в течение определенного периода времени или до наступления смерти. MFS обычно представляют как время от начала включения в исследование, рандомизации или лечения в исследовании. MFS представляют для отдельного пациента или исследуемой популяции. В контексте лечения CRPC ингибитором андрогенных рецепторов увеличение выживаемости без метастазов представляет собой дополнительное время, в течение которого не наблюдают распространившегося рака или наступления смерти в зависимости от того, какое событие произойдет раньше, по сравнению с лечением плацебо. В частности, это период времени, прошедший от рандомизации до первого обнаружения отдаленных метастазов при визуализации или смерти.

[0066] Термин «время до появления метастазов» представляет собой период времени от рандомизации до момента сканирования, демонстрирующего первые признаки подтвержденных BICR обнаруживаемых рентгенологическими методами метастазов в

кости или мягкие ткани.

[0067] Фразы «выживаемость без прогрессирования», «выживаемость без прогрессирования на первой последующей терапии» или «PFS2», используемые в настоящем документе, определяются как период времени от рандомизации до оценки исследователем прогрессирования заболевания (ПСА, рентгенографическая оценка, оценка симптомов или любая их комбинация) в течение первой последующей противораковой терапии или до смерти (по любой причине) перед началом второй последующей противораковой терапии, в зависимости от того, что произойдет раньше. Данные о прогрессировании для мужчин, не имеющих документально подтвержденного прогрессирования после последующей терапии, цензурятся по последней дате, в которую отсутствовало прогрессирование, или дате смерти. В некоторых вариантах осуществления введение безопасного и эффективного количества ингибитора андрогенных рецепторов обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по частоте выживаемости без прогрессирования с первой последующей терапией.

[0068] Термин «выживаемость без прогрессирования на первой последующей терапии (PFS2)» определяется как период времени от рандомизации до оценки исследователем прогрессирования заболевания (ПСА, рентгенографическая оценка, оценка симптомов или любая их комбинация) в течение первой последующей противораковой терапии или до смерти (по любой причине) перед началом второй последующей противораковой терапии, в зависимости от того, что произойдет раньше.

[0069] Данные о прогрессировании для мужчин, не имеющих документально подтвержденного прогрессирования после последующей терапии, цензурятся по последней дате, в которую отсутствовало прогрессирование, или дате смерти. В некоторых вариантах осуществления введение безопасного и эффективного количества ингибитора андрогенных рецепторов обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по частоте выживаемости без прогрессирования с первой последующей терапией.

[0070] Ответ простатспецифического антигена и время до прогрессирования ПСА оценивают на момент первичного анализа MFS в соответствии с критериями рабочей группы 2 по раку предстательной железы (PCWG2). (H.I. Scher, M.J. Morris, E. Basch, G. Heller, 2011, J Clin Oncol.) Время до прогрессирования ПСА рассчитывают как время от рандомизации до момента достижения соответствия критериям прогрессирования ПСА в соответствии с PCWG2.

[0071] Термин «выживаемость без прогрессирования» основан на Критериях оценки ответа при солидных опухолях (RECIST), версия 1.1, и его определение приводится в публикации LH Schwartz, Euro J of Cancer 2016, включенной в настоящий документ путем ссылки.

[0072] У мужчин с по меньшей мере одним измеряемым очагом поражения прогрессирующее заболевание определяется как увеличение суммы диаметров целевых

поражений на по меньшей мере 20% с принятием в качестве эталона наименьшей суммы в исследовании (с включением суммы на исходном уровне, если она представляет собой наименьшее значение в исследовании). В дополнение к относительному увеличению на 20% сумма должна также демонстрировать абсолютное увеличение по меньшей мере на 5 мм. Кроме того, появление одного или более новых повреждений также считается прогрессированием. У мужчин только с не поддающимся измерению заболеванием, наблюдаемым на КТ- или МРТ-сканах, прогрессированием считалось однозначное прогрессирование (представляющее собой общее изменение стадии заболевания) или появление одного или более новых очагов поражения. В отношении новых очагов поражения костной ткани, обнаруженных при сканировании костей скелета, для подтверждения прогрессирования необходимо было выполнить визуализацию другим методом (например, КТ или МРТ). В некоторых вариантах осуществления введение безопасного и эффективного количества ингибитора андрогенных рецепторов обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по частоте выживаемости без прогрессирования.

[0073] Термин «время до прогрессирования симптомов» определяется как время от рандомизации до внесения в индивидуальную регистрационную карту (ИРК) любого из следующего (в зависимости от того, что произойдет раньше): (1) появление связанного со скелетом события (SRE): патологический перелом, сдавление спинного мозга или необходимость в хирургическом вмешательстве или радиационной терапии кости; (2) прогрессирование боли или усиление связанных с заболеванием симптомов, требующих начинать новую системную противораковую терапию; или (3) развитие клинически значимых симптомов вследствие локально-регионарного прогрессирования опухоли, требующего хирургического вмешательства или радиационной терапии. В некоторых вариантах осуществления введение безопасного и эффективного количества ингибитора андрогенных рецепторов обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по времени до прогрессирования симптомов.

[0074] Термин «общая выживаемость» определяется как время от рандомизации до момента смерти по любой причине. Данные о выживаемости для мужчин, которые были живы на момент анализа, должны были цензурировать по последней известной дате, когда пациенты были живы. Кроме того, в случае мужчин, для которых отсутствовала информация о выживаемости после начала исследования, данные должны были цензурировать по дате рандомизации; в случае мужчин, не явившихся для последующего наблюдения или отозвавших свое согласие, данные цензурят по последней известной дате, когда пациенты были живы. В некоторых вариантах осуществления введение безопасного и эффективного количества антиандрогена обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по общей выживаемости.

[0075] Термин «время до начала цитотоксической химиотерапии» определяется как период времени от рандомизации до внесения в документацию (например, в ИРК для последующего наблюдения за выживаемостью) информации о новой цитотоксической

химиотерапии, введенной мужчине. Время до начала цитотоксической химиотерапии для мужчин, которые не начинали цитотоксическую химиотерапию, цензурируется по дате последнего контакта. В некоторых вариантах осуществления введение безопасного и эффективного количества антиандрогена обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по времени до начала цитотоксической химиотерапии.

[0076] Термин «преимущество в отношении выживаемости» при использовании в настоящем документе означает увеличение выживаемости пациента с момента рандомизации в исследовании вводимого лекарственного средства до наступления смерти. В некоторых вариантах осуществления преимущество в отношении выживаемости составляет около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 80, около 100 месяцев или более 100 месяцев.

[0077] Термин «задержка развития симптомов, связанных с прогрессированием заболевания», используемый в настоящем документе, означает увеличение времени развития таких симптомов, как боль, закупорка мочевых путей, и улучшение качества жизни с момента рандомизации в исследовании вводимого лекарственного средства.

[0078] Термин «рандомизация» по отношению к клиническому исследованию относится к моменту, когда пациента признают подходящим для участия в клиническом исследовании и назначают в группу лечения.

[0079] Ингибиторы андрогенных рецепторов

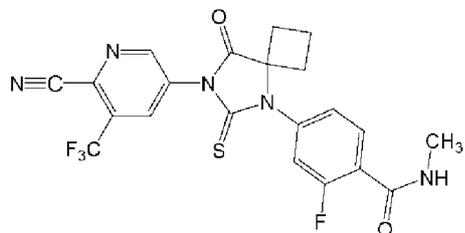
[0080] При использовании в настоящем документе термин «ингибитор андрогенных рецепторов» относится к активным фармацевтическим ингредиентам, которые способны предотвращать или ингибировать биологические воздействия андрогенов на нормально чувствительные ткани тела.

[0081] Термины «антагонист AR» и «ингибитор AR» используют в настоящем документе взаимозаменяемо и относят к средству, ингибирующему или снижающему по меньшей мере один тип активности полипептида AR. Пример типов активности полипептида AR включает в себя, без ограничений, связывание коактиватора, связывание ДНК, связывание лиганда или внутриядерную транслокацию.

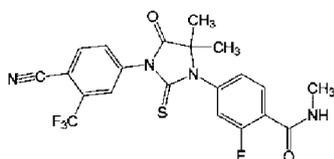
[0082] При использовании в настоящем документе термин «полный антагонист» относится к антагонисту, который в эффективной концентрации по существу полностью ингибирует активность полипептида AR. «По существу полностью» означает ингибирование активности полипептида AR на по меньшей мере около 80%, на по меньшей мере около 90%, на по меньшей мере около 95%, на по меньшей мере около 96%, на по меньшей мере около 97%, на по меньшей мере около 98%, на по меньшей мере около 99% или более.

[0083] При использовании в настоящем документе термин «частичный антагонист» относится к антагонисту, который способен частично ингибировать активность полипептида AR, но который даже в самой высокой концентрации не является полным антагонистом.

[0084] Примеры ингибиторов андрогенных рецепторов включают, помимо прочего, флутамид, нилутамид, бикалутамид, 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид (также известный как апалутамид или ARN-509). 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид (также известный как MDV3100 или энзалутамид) и даролутамид.



[0085] 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид (апалутамид)



[0086] 4-3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид (энзалутамид)

[0087] В некоторых вариантах осуществления ингибитор андрогенных рецепторов связывается с полипептидом AR на сайте связывания лиганда полипептида AR или вблизи этого сайта.

[0088] В некоторых вариантах осуществления ингибитор андрогенных рецепторов, рассматриваемый в способах, описанных в настоящем документе, например даролутамид, ингибирует ядерную транслокацию AR, связывание ДНК с элементами андрогенного ответа и рекрутинг коактиваторов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор андрогенных рецепторов, рассматриваемый в способах, описанных в настоящем документе, не проявляет агонистическую активность в раковых клетках предстательной железы с гиперэкспрессией AR.

[0089] Апалутамид представляет собой ингибитор андрогенных рецепторов следующего поколения, который связывается непосредственно с лиганд-связывающим доменом AR, нарушая ядерную транслокацию, связывание AR с ДНК и модулирование гена-мишени посредством AR, и в результате ингибирует рост опухоли и стимулирует апоптоз. Апалутамид связывается с AR с более высокой аффинностью, чем бикалутамид, и вызывает частичную или полную регрессию опухоли в моделях ксенотрансплантата некастрационного гормоночувствительного и бикалутамид-резистентного рака предстательной железы человека (Clegg et al. *Cancer Res.* March 15, 2012 72; 1494). У апалутамида отсутствует частичная агонистическая активность, наблюдаемая для бикалутамида в условиях гиперэкспрессии AR. Апалутамид является активным

ингредиентом ERLEADA®. Дополнительную информацию об апалутамиде можно найти, например, в листке-вкладыше ERLEADA® (апалутамид), http://www_janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/ERLEADA-pi_pdf, который включен в настоящий документ путем ссылки.

[0090] Даролутамид (BAY1841788 или ODM-201) представляет собой антагонист AR, который включает в себя два диастереомера - ORM-16497 и ORM-16555. Он обладает активностью против известных мутаций AR, которые придают резистентность к другим антиандрогенам второго поколения. Даролутамид связывается с AR с высокой аффинностью и снижает последующую андроген-индуцированную ядерную транслокацию AR и транскрипцию гена-мишени AR. Matsubara, N., Mukai, H., Hosono, A. et al., *CancerChemotherPharmacol*80: 1063 (2017).

[0091] Каstrationно-резистентный рак предстательной железы классифицируют на неметастатический или метастатический в зависимости от того, метастазировал ли рак предстательной железы в другие части тела.

[0092] Термин «андроген-депривационная терапия (ADT)» относится к снижению уровней андрогена у пациента с раком предстательной железы до уровней тестостерона после кастрации (< 50 нг/дл). Такие способы лечения могут включать в себя орхиэктомию или применение агонистов или антагонистов гонадотропин-высвобождающего гормона. Терапия ADT включает в себя хирургическую кастрацию (орхиэктомию) и/или введение человеку агонистов рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH). К примерам агонистов LHRH относятся ацетат гозерелина, ацетат гистрелина, ацетат леупролида и памоат трипторелина.

[0093] Термины «совместное введение» или тому подобное при использовании в настоящем документе включают введение выбранных терапевтических агентов одному пациенту и подразумевают как включающие схемы лечения, при которых эти агенты вводят одним и тем же путем или разными путями введения и/или в одно и то же или в разное время.

[0094] Термин «фармацевтическая комбинация» при использовании в настоящем документе обозначает препарат, полученный в результате смешивания или комбинирования более чем одного активного ингредиента, и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов.

[0095] Термин «ФДГТ-ПЭТ» относится к позитронно-эмиссионной томографии с применением 18F-16P-фтор-5α-дигидротестостерона и означает методику, в которой используется индикатор на основе дигидротестостерона и которая позволяет проводить визуальную оценку связывания лиганда с андрогенным рецептором у пациента. Это можно использовать для оценки фармакодинамики терапии, направленной на андрогеновые рецепторы.

[0096] Термин «режим непрерывного ежедневного дозирования» относится к введению конкретного терапевтического агента без каких-либо пропусков приема этого конкретного терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления режим

непрерывного ежесуточного дозирования конкретного терапевтического агента включает ежесуточное введение конкретного терапевтического агента примерно в одинаковое время каждые сутки.

[0097] Термины «лечить» и «лечение» относятся к лечению рака у человека, страдающего от патологического состояния, и относятся к эффекту, который ослабляет состояние путем уничтожения раковых клеток, а также к эффекту, который приводит к ингибированию прогрессирования состояния и включает в себя уменьшение скорости прогрессирования, прекращение прогрессирования, ослабление состояния и излечение от состояния. Сюда также относится лечение в качестве профилактической меры (т. е. профилактика).

[0098] Термин «лекарственный препарат» или «разрешенный лекарственный препарат» относится к препарату, который содержит активный фармацевтический ингредиент, который разрешен для продажи на рынке регулирующим органом, например Управлением США по надзору за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA) или аналогичным органом в других странах.

[0099] Один аспект настоящего изобретения относится к способу обеспечения улучшенного терапевтического эффекта при раке предстательной железы (например, nmCRPC) у мужчины с применением разрешенного лекарственного препарата, содержащего ингибитор андрогенных рецепторов (например, апалутамид (APA)) и разрешенный лекарственный препарат, который содержит терапевтически эффективное количество ингибитора рецептора андрогена (ADT) (например, APA+ADT), в отдельной или такой же дозированной форме, содержащий, состоящий из и/или состоящий по существу из следующего:

введение терапевтически эффективного количества ингибитора андрогенных рецепторов и терапевтически эффективного количества ADT мужчинам, если было установлено, что биологический образец, полученный от мужчины, имеет:

- а) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;
 - б) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;
 - в) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1 совместно регулируемых сигнатур;
 - г) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 2 совместно регулируемых сигнатур;
 - д) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;
 - е) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 4 совместно регулируемых сигнатур;
- или любую их комбинацию.

[00100] Другой аспект изобретения относится к способам лечения рака предстательной железы (например, nmCRPC) у мужчины, включающим, состоящим из

и/или состоящим по существу из следующего:

введение терапевтически эффективного количества ингибитора андрогенных рецепторов (например, АРА) и терапевтически эффективного количества разрешенного лекарственного препарата, содержащего ингибитор андрогенных рецепторов (ADT) (например, АРА+ADT) мужчине, если было установлено, что биологический образец, полученный от мужчины, имеет:

- а) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;
 - б) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;
 - в) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1 совместно регулируемых сигнатур;
 - г) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 2 совместно регулируемых сигнатур;
 - д) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;
 - е) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 4 совместно регулируемых сигнатур;
- или любую их комбинацию.

[00101] Другой вариант настоящего изобретения относится к способу прогнозирования более благоприятного эффекта от введения терапевтически эффективного количества ингибитора андрогенных рецепторов (например, АРА) и терапевтически эффективного количества разрешенного лекарственного препарата для андроген-депривационной терапии (ADT) (например, АРА+ADT) у мужчин с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (например, nmCRPC) по сравнению с введением терапевтически эффективного количества только ADT, причем указанный способ включает, состоит из и/или состоит по существу из следующего:

- а) определение того, имеет ли биологический образец, полученный от мужчины:
 - i) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;
 - ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;
 - iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;
 - iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;или их комбинацию и
- б) прогнозирование того, что мужчина получит большую пользу от введения терапевтически эффективного количества ингибитора андрогенных рецепторов (например, АРА) и терапевтически эффективного количества ADT по сравнению с введением только терапевтически эффективного количества ADT, основанное на

следующих показателях:

- i) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;
 - ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;
 - iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;
 - iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;
- или любую их комбинацию.

[00102] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу улучшения ответа на лечение неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (nmCRPC) у мужчины с применением комбинированного введения терапевтически эффективного количества ингибитора андрогенных рецепторов (например, АРА) и терапевтически эффективного количества разрешенного лекарственного препарата для андроген-депривационной терапии (ADT) (например, АРА+ADT) по сравнению с введением только терапевтически эффективного количества ADT, причем способ включает, состоит из и/или состоит по существу из следующего:

- а) определение того, имеет ли биологический образец, полученный от мужчины:
 - i) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;
 - ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;
 - iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;
 - iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;
 или их комбинацию и

б) улучшение ответа на комбинированное введение терапевтически эффективного количества ингибитора андрогенных рецепторов (например, АПК) и терапевтически эффективного количества АДТ по сравнению с введением только терапевтически эффективного количества АДТ, основанное на следующих показателях:

- i) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;
 - ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;
 - iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;
 - iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;
- или любую их комбинацию.

[00103] Другой аспект настоящего изобретения связан со способами идентификации мужчины (или подмножества мужчин) с диагностированным nmCRPC, у

которого эффект лечения nmCRPC терапевтически эффективным количеством ингибитора андрогенных рецепторов (например, АРА) и терапевтически эффективным количеством андроген-депривационной терапии (ADT) (например, АРА+ADT) будет предположительно лучше, чем при введении только терапевтически эффективного количества ADT, причем способ включает, состоит из и/или состоит по существу из следующего:

а) определение того, имеет ли биологический образец, полученный от мужчины:

i) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;

ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;

iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;

iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;

или их комбинацию и

б) прогнозирование того, что мужчина получит большую пользу от введения терапевтически эффективного количества ингибитора андрогенных рецепторов (например, АРА) и терапевтически эффективного количества ADT по сравнению с введением только терапевтически эффективного количества ADT, основанное на следующих показателях:

i) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;

ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;

iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;

iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса три совместно регулируемых сигнатур,

или любую их комбинацию.

[00104] Еще один аспект изобретения связан со способами прогнозирования улучшения ответа на лечение nmCRPC путем комбинированного введения терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора андрогена (например, АРА) и терапевтически эффективного количества андроген-депривационной терапии (ADT) (например, АРА+ADT) по сравнению с введением только терапевтически эффективного количества ADT мужчинам, причем способ включает, состоит из и/или состоит по существу из следующего:

а) определение того, имеет ли биологический образец, полученный от мужчины:

i) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;

ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;

iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1,

класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;

iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;

или их комбинацию и

б) прогнозирование улучшения ответа на комбинированное введение терапевтически эффективного количества ингибитора андрогенных рецепторов (например, АРА) и терапевтически эффективного количества АДТ по сравнению с введением только терапевтически эффективного количества АДТ, основываясь на следующем:

i) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;

ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;

iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;

iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;

или любую их комбинацию.

[00105] Другой аспект изобретения относится к способам оценки клинической эффективности у мужчин с раком предстательной железы (*например*, nmCRPC), получающим АРА+АДТ, причем способ включает, состоит из и/или состоит по существу из следующего:

а) получение данных по экспрессии генов в биологическом образце, полученном от мужчины;

б) оценка того, что мужчина получит большую пользу от введения АРА+АДТ по сравнению с введением только АДТ, если биологический образец имеет:

i) базальноподобный или люминоподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;

ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;

iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;

iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;

или любая их комбинация.

[00106] Другой аспект изобретения относится к способам прогнозирования клинической эффективности лечения рака (*например*, nmCRPC) у мужчины, получающего АДТ+АРА, причем способ включает, состоит из и/или состоит по существу из следующего:

а) получение данных по экспрессии в биологическом образце, полученном от мужчины;

б) присвоение данных экспрессии совместно регулируемым сигнатурам,

выбранным из группы, состоящей из: связанных с прогнозом сигнатур; связанных со стероидным гомеостазом сигнатур; нечувствительных к гормональной терапии базальноподобных и нейроэндокринноподобных сигнатур; иммунных и стромальных сигнатур, IL2/IL-6-JAK-STAT5 сигнатур, и их комбинаций;

в) определение балла при применении ADT+APA для биологического образца; и

г) прогнозирование клинического результата лечения на основании уровня экспрессии по меньшей мере одного класса.

[00107] В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (nmCRPC). В некоторых вариантах осуществления у мужчины присутствует метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ранее не подвергавшийся химиотерапии.

[00108] В некоторых вариантах осуществления nmCRPC представляет собой nmCRPC высокого риска. В некоторых вариантах осуществления время удвоения простатоспецифического антигена (PSADT) nmCRPC высокого риска составляет менее приблизительно 20 месяцев, например, менее приблизительно 19 месяцев, менее приблизительно 18 месяцев, менее приблизительно 17 месяцев, менее приблизительно 16 месяцев, менее приблизительно 15 месяцев, менее приблизительно 14 месяцев, менее приблизительно 13 месяцев, менее приблизительно 12 месяцев, менее приблизительно 11 месяцев, менее приблизительно 9 месяцев, менее приблизительно 8 месяцев, менее приблизительно 7 месяцев, менее приблизительно 6 месяцев, менее приблизительно 5 месяцев, менее приблизительно 4 месяцев, менее приблизительно 3 месяцев, менее приблизительно 2 месяцев или менее приблизительно 1 месяца. В некоторых вариантах осуществления nmCRPC высокого риска имеет PSADT менее приблизительно 10 месяцев.

[00109] В некоторых вариантах осуществления nmCRPC высокого риска имеет PSADT от приблизительно 1 месяца до приблизительно 20 месяцев, например, приблизительно 1-19 месяцев, приблизительно 2-19 месяцев, приблизительно 2-18 месяцев, приблизительно 3-18 месяцев, приблизительно 3-17 месяцев, приблизительно 4-17 месяцев, приблизительно 4-16 месяцев, приблизительно 5-16 месяцев, приблизительно 5-15 месяцев, приблизительно 6-15 месяцев, приблизительно 6-14 месяцев, приблизительно 7-14 месяцев, приблизительно 7-13 месяцев, приблизительно 8-13 месяцев, приблизительно 8-12 месяцев, приблизительно 9-12 месяцев или приблизительно 9-11 месяцев.

[00110] В некоторых вариантах осуществления nmCRPC высокого риска имеет локально-региональный рецидив (*например*, в ложе первичной опухоли, шейке мочевого пузыря, области анастомоза, тазовых лимфатических узлах). В некоторых вариантах осуществления nmCRPC высокого риска имеет высокий индекс Глисона. В некоторых вариантах осуществления nmCRPC высокого риска представляет собой массивную опухоль.

[00111] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает

получение биологического образца от мужчины.

[00112] В некоторых вариантах осуществления мужчина подвергался простатэктомии.

[00113] В некоторых вариантах осуществления изобретения биологический образец представляет собой образец первичной опухоли предстательной железы.

[00114] В некоторых вариантах осуществления изобретения биологический образец представляет собой биоптат предстательной железы.

[00115] Биопсия представляет собой процедуру получения образца ткани (например, ткани с предположением на наличие рака) или клеток из организма живого мужчины, например, из предстательной железы мужчины. Биоптат предстательной железы можно взять разными способами. Биопсия предстательной железы может включать проведение иглы через стенку прямой кишки (трансректальная биопсия). Это наиболее распространенный способ проведения биопсии предстательной железы. Другой способ получения биоптата предстательной железы может включать введение иглы через участок кожи между анусом и мошонкой (трансперинеальная биопсия). На участке кожи (промежности) между анальным отверстием и мошонкой выполняют небольшой разрез. Иглу для биопсии вводят через разрез в предстательную железу для взятия образца ткани. Для контроля проведения данной процедуры используют МРТ или КТ. Врач может взять биоптат из области с предположением на наличие рака, или образцы из нескольких мест в предстательной железе. Как правило, отбирают от 10 до 12 образцов ткани. Таким образом, в вариантах осуществления изобретения биоптат предстательной железы может включать нормальную ткань предстательной железы, нормальную ткань предстательной железы и раковую ткань или только раковую ткань.

[00116] В некоторых вариантах осуществления изобретения биологический образец представляет собой образец опухоли, взятый во время операции. Образец опухоли, взятый во время операции, может включать в себя образец предстательной железы, собранный во время простатэктомии. Образец опухоли, взятый во время операции, может включать в себя опухоль или метастатические поражения, удаленные от предстательной железы. Образец опухоли, взятый во время операции, может включать в себя всю предстательную железу или ее часть. В некоторых вариантах осуществления образец опухоли, взятый во время операции, содержит опухоль.

[00117] В некоторых вариантах осуществления определено, что биологический образец, полученный от мужчины, имеет молекулярный подтип рака предстательной железы - люминоподобный молекулярный подтип или базальноподобный молекулярный подтип. В некоторых вариантах осуществления биологический образец имеет люминоподобный молекулярный подтип рака предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления биологический образец имеет базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы.

[00118] В некоторых вариантах осуществления определение того, содержит ли биологическая проба клетки базальноподобного или люминоподобного подтипа,

осуществляется на основании экспрессии мРНК, одного или более генетических маркеров, связанных с каждым подтипом, или их комбинации с применением методов Нозерн-блоттинга, Саузерн-блоттинга, Вестерн-блоттинга, микроматричного анализа и т. д.

[00119] В некоторых вариантах осуществления определение того, содержит ли биологическая проба клетки базальноподобного или люминоподобного подтипа, осуществляется на основании гистологических свойств клеток, например, с применением микроскопического исследования с использованием окрашивания гематоксилином и эозином (H&E), иммуногистохимического анализа или их комбинации. Можно использовать стандартную световую микроскопию и/или анализ с помощью программного обеспечения. В некоторых вариантах осуществления используют анализ макроскопического образца опухоли, взятого по время операции, или биоптата предстательной железы.

[00120] В некоторых вариантах осуществления определяют балл геномной классификации (ГК). Балл ГК представляет собой постоянную величину от 0 до 1. Пациенты с баллом $>0,6$, по-видимому, подвержены более высокому риску прогрессирования до метастазов (Klein EA et al., *European Urology* 67(4): 778-86 (2015)).

[00121] В некоторых вариантах осуществления, на основании балла ГК, превышающего приблизительно 0,6, мужчина (с nmCRPC) имеет высокий риск метастазирования. В некоторых вариантах осуществления, на основании балла геномной классификации более 0,6, определяется высокий риск метастазирования у мужчины (с nmCRPC). В некоторых вариантах осуществления биологический образец, имеющий показатель ГК выше приблизительно 0,6 и неблагоприятный прогноз при использовании только ADT, позволяет предположить, что мужчина получит благоприятный эффект при применении комбинации ADT+APA. В некоторых вариантах осуществления биологический образец, имеющий показатель ГК менее приблизительно 0,6, позволяет предположить, что мужчина получит благоприятный эффект при применении комбинации ADT и ADT+APA.

[00122] В одном варианте осуществления геномный классификатор представляет собой геномный классификатор с 22 маркерами (например, DECIPHER®), содержащий маркеры, соответствующие РНК, связанной со следующими генами/локусами (ближайшим геном/локусом (тип маркера; цитогенетическая полоса)): LASP1 (кодирующий, 17q12), IQGAP3 (3' UTR, 1q23.1), NFIB (интронный, 9p23), S1PR4 (3' UTR, 19p13.3), THBS2 (3' UTR, 6q27), ANO7 (3' UTR, 2q37.3), PCDH7 (интронный, 4p15.1), MYBPC1 (кодирующий, 12q23.2), EPPK1 (3' UTR, 8q24.3), TSBP (интронный, 6p21.32), PBX1 (кодирующий, 1q23.3), NUSAP1 (3' UTR, 15q15.1), ZWILCH (3' UTR, 15q22.31), UBE2C (3' UTR, 20q13.12), CAMKC2N1 (кодирующий антисмысловый, 1p36.12), RABGAP1 (антисмысловый на границе экзон/интрон, 9q33.2), PCAT-32 (некодирующий транскрипт, 5p15.2), GYATL1P4/PCAT-80 (некодирующий транскрипт, 11q12.1) и TNFRSF19 (интрон, 13q12.12) (Erho N et al., *PLoS ONE* 8(6): e66855 (2013), полностью включенные в настоящий документ путем ссылки).

[00123] В некоторых вариантах осуществления геномный классификатор содержит не менее одного маркера, выбранного из группы, состоящей из: LASP1, IQGAP3, NFIB, S1PR4, THBS2, ANO7, PCDH7, MYBPC1, EPPK1, TSBP, PBX1, NUSAP1, ZWILCH, UBE2C, CAMKC2N1, RABGAP1, PCAT-32, GYATL1P4/PCAT-80, TNFRSF19 и их комбинации.

[00124] В некоторых вариантах осуществления для определения балла ГК используется один маркер. В других вариантах осуществления для определения балла ГК используется от 2 до 22 маркеров, например от 3 до 22, от 3 до 20, от 4 до 20, от 4 до 18, от 5 до 18, от 5 до 16, от 6 до 16, от 6 до 14, от 7 до 14, от 7 до 12, от 8 до 12 или от 8 до 10 маркеров. В некоторых вариантах осуществления для определения балла ГК используется 22 маркера.

[00125] В некоторых вариантах осуществления определяют уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2, класса 3 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур биологического образца. В некоторых вариантах осуществления изобретения устанавливают, что биологический образец имеет:

- а) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1 совместно регулируемых сигнатур;
 - б) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 2 совместно регулируемых сигнатур;
 - в) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;
 - г) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 4 совместно регулируемых сигнатур;
- или любую их комбинацию.

[00126] В некоторых вариантах осуществления сигнатура гена представляет собой сигнатуру гена из базы Decipher. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна сигнатура класса 1 совместно регулируемых сигнатур представляет собой сигнатуру из представленных в **таблице 4**. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна сигнатура класса 2 совместно регулируемых сигнатур представляет собой сигнатуру из представленных в **таблице 5**. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна сигнатура класса 3 совместно регулируемых сигнатур представляет собой сигнатуру из представленных в **таблице 6**. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна сигнатура класса 4 совместно регулируемых сигнатур представляет собой сигнатуру из представленных в **таблице 7**.

[00127] В некоторых вариантах осуществления для оценки профиля экспрессии биологического образца и определения клинического результата для мужчины (пациента) на основании данного балла используют дискриминантный анализ (DA) и логистическую регрессию. DA является статистическим инструментом для классификации случаев по значениям характерной зависимой от категории переменной, обычно дихотомизированной.

[00128] В некоторых вариантах осуществления функция генерируется с использованием цензурированной информации о положительном или отрицательном по метастазированию пациенте, что эквивалентно более высокому или меньшему риску. В некоторых вариантах осуществления отличительные баллы по наблюдаемым сигнатурным оценкам для каждого мужчины регистрируют для их классификации как положительных или отрицательных по метастазированию пациентов.

[00129] В некоторых вариантах осуществления рассчитанный отличительный балл используется для установления граничного балла, необходимого для отнесения мужчины к какой-либо группе. Например, если отличительный балл мужчины выше или равен граничному баллу, то мужчине присваивают группу 1 (положительный), в противном случае мужчине присваивают группу 2 (отрицательный).

[00130] DA представляет собой применявшийся ранее альтернативный вариант логистической регрессии, которая в настоящее время часто используется вместо DA, поскольку обычно она включает меньше нарушений предположений (независимые переменные, которые не связаны с нормальным распределением, линейно связанные, или имеющие одинаковые дисперсии внутри группы), является надежными, подходит как для категориальных, так и для непрерывных переменных и имеет коэффициенты, которые легче поддаются интерпретации (McLachlan and Geoffrey J., *Discriminant analysis and statistical pattern recognition*. NY: Wiley-Interscience. 2004 (Wiley Series in Probability and Statistics)).

[00131] При логистической регрессии исход для данного пациента можно определить по баллу сигнатуры. Как и при DA, в логистической регрессии исход измеряют с помощью дихотомической переменной (положительной или отрицательной по метастазированию), а также ее можно использовать в качестве классификатора, поскольку граничный балл можно скорректировать с учетом прогнозируемой вероятности его использования в классификации.

[00132] В некоторых вариантах осуществления биологический образец относят к группе с высоким уровнем экспрессии (*например*, к сигнатурам класса 1, 2, 3 или 4), если уровень экспрессии выше или равен медианному значению. В некоторых вариантах осуществления биологический образец относят к группе с низким уровнем экспрессии (*например*, к сигнатурам класса 1, 2, 3 или 4), если уровень экспрессии ниже медианного значения.

[00133] В некоторых вариантах осуществления определяется, что биологический образец имеет повышенную экспрессию по меньшей мере одной сигнатуры класса один совместно регулируемых сигнатур.

[00134] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна сигнатура класса 1 совместно регулируемых сигнатур выбрана из группы, состоящей из следующих сигнатур: agell2012_1, bibikova2007_1, bismar2006_1, bismar2017_1, cheville2008_1, cuzick2011_1, cuzick2011_lm_1, decipher_1, decipherv2_2, genomic_capras_1, genomic_gleason_grade_1, genomic_gleason_grade_2, glinsky2005_1,

hallmark_mtorc1_signaling, hallmark_myc_targets_v1, hallmark_myc_targets_v2, klein2014_1, lapointe2004_1, larkin2012_1, long2014_1, nakagawa2008_1, non_organ_confined_1, normaltumor_1, pam50_luminalB, penney2011_1, penney2011_lm_1, ramaswamy2003_1, saal2007_1, saal2007_pten, sdms_1, singh2002_1, staging_epe_1, staging_lni_1, staging_svi_1, stephenson2005_1, talantov2010_1, varambally2005_1, wu2013_1, yu2007_1, и их комбинаций.

[00135] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет повышенную экспрессию по меньшей мере одной сигнатуры класса 1 совместно регулируемых сигнатур, если показатель экспрессии у пациента по меньшей мере одной сигнатуры класса 1 совместно регулируемых сигнатур выше или равен медианному значению экспрессии указанной сигнатуры в популяции пациентов с nmCRPC.

[00136] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна сигнатура класса 1 совместно регулируемых сигнатур представляет собой сигнатуру genomic_gleason_grade_2. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна сигнатура класса 1 совместно регулируемых сигнатур имеет повышенную экспрессию, если значение экспрессии (нормализованная оценка сигнатуры) выше или равно 0,49.

[00137] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более сигнатур класса 1 совместно регулируемых сигнатур используются для определения того, имеет ли биологический образец повышенную экспрессию совместно регулируемых сигнатур класса 1.

[00138] В некоторых вариантах осуществления определяется, что биологический образец имеет повышенную экспрессию по меньшей мере одной сигнатуры класса 2 совместно регулируемых сигнатур.

[00139] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна сигнатура класса 2 совместно регулируемых сигнатур выбрана из группы, состоящей из: ar_related_pathway_ARv7, ar_related_pathway_glucocorticoid_receptor, aros_1, docetaxel_sens_1, ergmodel_1, glinsky2004_1, hallmark_adipogenesis, hallmark_androgen_response, hallmark_angiogenesis_Brauer2013, hallmark_angiogenesis_KeggVEGF, hallmark_angiogenesis_Liberzon2015, hallmark_angiogenesis_Masiero2013, hallmark_angiogenesis_Nolan2013, hallmark_angiogenesis_Uhlik2016, hallmark_apical_surface, hallmark_bile_acid_metabolism, hallmark_cholesterol_homeostasis, hallmark_dna_repair, hallmark_e2f_targets, hallmark_fatty_acid_metabolism, hallmark_g2m_checkpoint, hallmark_glycolysis, hallmark_hedgehog_signaling, hallmark_heme_metabolism, hallmark_mitotic_spindle, hallmark_notch_signaling, hallmark_oxidative_phosphorylation, hallmark_peroxisome, hallmark_pi3k_akt_mtor_signaling, hallmark_protein_secretion, hallmark_spermatogenesis, hallmark_unfolded_protein_response, hallmark_uv_response_dn, hallmark_xenobiotic_metabolism, immunophenoscore_1_CP, immunophenoscore_1_CTLA.4, immunophenoscore_1_IDO1, immunophenoscore_1_LAG3, immunophenoscore_1_PD.1, immunophenoscore_1_PD.L2, immunophenoscore_1_Tem.CD4, immunophenoscore_1_TIGIT,

kegg_mismatch_repair, kegg_non_homologous_end_joining, kegg_nucleotide_excision_repair, long2011_1, nelson_2016_AR_1, pam50_luminalA, pca_vs_mibc_1, race_1, ragnum2015_1, и их комбинаций.

[00140] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет повышенную экспрессию по меньшей мере одной сигнатуры класса 2 совместно регулируемых сигнатур, если значение экспрессии у пациента по меньшей мере одной сигнатуры класса 2 совместно регулируемых сигнатур выше или равно медианному значению экспрессии указанной сигнатуры в популяции пациентов с nmCRPC.

[00141] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна сигнатура класса 2 совместно регулируемых сигнатур представляет собой сигнатуру *hallmark_cholesterol_homeostasis*. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна сигнатура класса 2 совместно регулируемых сигнатур имеет повышенную экспрессию, если значение экспрессии (нормализованная оценка сигнатуры) выше или равно 0,25.

[00142] Сигнатура *hallmark_cholesterol_homeostasis* включает в себя: ABCA2, ACAT2, ACSS2, ACTG1, ADH4, ALCAM, ALDOC, ANTXR2, ANXA13, ANXA5, ATF3, ATF5, ATXN2, AVPR1A, CBS, CD9, CHKA, CLU, CPEB2, CTNNA1, CXCL16, CYP51A1, DHCR7, EBP, ECH1, ERFF1, ETHE1, FABP5, FADS2, FAM129A, FASN, FBXO6, FDFT1, FDPS, GLDC, GNAI1, GPX8, GSTM2, GUSB, HMGCR, HMGCS1, HSD17B7, IDI1, JAG1, LDLR, LGALS3, LGMN, LPL, LSS, MAL2, MVD, MVK, NFIL3, NSDHL, PCYT2, PDK3, PLAUR, PLSCR1, PMVK, PNRC1, PPARG, S100A11, SC5DL, SCD, SEMA3B, SQLE, SREBF2, STARD4, STX5, TM7SF2, TMEM97, TNFRSF12A, TP53INP1 и TRIB3.

[00143] В некоторых вариантах осуществления для определения того, имеет ли биологический образец повышенную экспрессию совместно регулируемых сигнатур класса 2, используют по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более совместно регулируемых сигнатур класса 2.

[00144] В некоторых вариантах осуществления определяется, что биологический образец имеет пониженную экспрессию по меньшей мере одной сигнатуры класса три совместно регулируемых сигнатур.

[00145] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одну сигнатуру класса 3 совместно регулируемых сигнатур выбирают из группы, состоящей из следующих сигнатур: *ars_1*, *beltran2016_1*, *dasatinib_sens_1*, *estimate2013_2_purity*, *hallmark_apical_junction*, *hallmark_apoptosis*, *hallmark_coagulation*, *hallmark_epithelial_mesenchymal_transition*, *hallmark_estrogen_response_early*, *hallmark_estrogen_response_late*, *hallmark_hypoxia*, *hallmark_kras_signaling_dn*, *hallmark_myogenesis*, *hallmark_p53_pathway*, *hallmark_pancreas_beta_cells*, *hallmark_reactive_oxygen_species_pathway*, *hallmark_tgf_beta_signaling*, *hallmark_tnfa_signaling_via_nfbk*, *hallmark_uv_response_up*, *hallmark_wnt_beta_catenin_signaling*, *immunophenoscore_1_ICOS*, *immunophenoscore_1_MDSC*, *immunophenoscore_1_PD.L1*, *immunophenoscore_1_SC*,

immunophenoscore_1_TIM3, immunophenoscore_1_Treg, kegg_base_excision_repair, kegg_homologous_recombination, lotan2016_1, neg_ctrl_qc, nelson2016_1, pam50_basal, portos_1, portos_2, rbloss_1, smallcell_1, smallcell_2, smallcell_3, torresroca2009_1, zhang2016_basal_1, и их комбинаций.

[00146] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет пониженную экспрессию по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур, если у пациента показатель экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур ниже медианного значения экспрессии указанной сигнатуры в популяции пациентов с nmCRPC.

[00147] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна сигнатура класса 3 совместно регулируемых сигнатур представляет собой сигнатуру beltran2016_1. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна сигнатура класса 3 совместно регулируемых сигнатур имеет пониженную экспрессию, если значение экспрессии (нормализованная оценка сигнатуры) ниже -0,44.

[00148] Beltran2016_1 включает в себя: MPHOSPH9, ADAM7, FOLH1, CD200, FKBP5, GLRA2, NDRG1, CAMKK2, MAN1A1, MED28, ELL2, ACSL3, PMEPA1, GNMT, ABCC4, HERC3, PIP4K2B, KLK3, EAF2, CENPN, MAPRE2, NKX3-1, KLK2, AR, TNK1, MAF, C1ORF116, Tmprss2, TBC1D9B и ZBTB10.

[00149] В некоторых вариантах осуществления для определения того, имеет ли биологический образец повышенную экспрессию совместно регулируемых сигнатур класса 3, используют по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более совместно регулируемых сигнатур класса 3.

[00150] В некоторых вариантах осуществления определяется, что биологический образец имеет повышенную экспрессию по меньшей мере одной сигнатуры класса 4 совместно регулируемых сигнатур.

[00151] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одну сигнатуру класса 4 совместно регулируемых сигнатур выбирают из группы, состоящей из следующих сигнатур: estimate2013_2_estimate, estimate2013_2_immune, estimate2013_2_stromal, hallmark_allograft_rejection, hallmark_angiogenesis, hallmark_complement, hallmark_IL2_JAK_STAT5_signaling, hallmark_IL6_JAK_STAT3_signaling, hallmark_inflammatory_response, hallmark_interferon_alpha_response, hallmark_interferon_gamma_response, hallmark_kras_signaling_up, immunophenoscore_1_Act.CD4, immunophenoscore_1_Act.CD8, immunophenoscore_1_B2M, immunophenoscore_1_CD27, immunophenoscore_1_EC, immunophenoscore_1_HLA.A, immunophenoscore_1_HLA.B, immunophenoscore_1_HLA.C, immunophenoscore_1_HLA.DPA1, immunophenoscore_1_HLA.DPB1, immunophenoscore_1_HLA.E, immunophenoscore_1_HLA.F, immunophenoscore_1_IPS, immunophenoscore_1_IPS.raw, immunophenoscore_1_MHC, immunophenoscore_1_TAP1, immunophenoscore_1_TAP2, immunophenoscore_1_Tem.CD8, и их комбинаций.

[00152] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет повышенную

экспрессию по меньшей мере одной сигнатуры класса 4 совместно регулируемых сигнатур, если значение экспрессии у пациента по меньшей мере одной сигнатуры класса 4 совместно регулируемых сигнатур выше или равно медианному значению экспрессии указанной сигнатуры в популяции пациентов с nmCRPC.

[00153] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна сигнатура класса 4 совместно регулируемых сигнатур представляет собой сигнатуру `hallmark_IL2_JAK_STAT5_signaling`. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна сигнатура класса 4 совместно регулируемых сигнатур имеет повышенную экспрессию, если значение экспрессии (нормализованная оценка сигнатуры) выше или равно -0,42.

[00154] Сигнатура `hallmark_IL2_JAK_STAT5_signaling` включает в себя: ABCB1, ADAM19, AGER, АНСУ, АННАК, АНН, АКАР2, АLCAM, АМАСР, АNXA4, АPLP1, АRL4A, ВАТF, ВАТF3, ВСL2, ВСL2L1, ВНLHE40, ВМР2, ВМР2, СA2, САРG, САРN3, САСР3, ССND2, ССND3, ССNE1, ССR4, СD44, СD48, СD79B, СD81, СD83, СD86, СDC42SE2, СDC6, СDCP1, СDKN1C, СISH, СКАР4, СOCH, СOЛ6A1, СSF1, СSF2, СST7, СTLA4, СТСZ, СXСL10, СYFIP1, СPСS, DENND5A, DHRS3, DRC1, ECM1, EEF1AKMT1, EMP1, ENO3, ENPP1, EOMES, ETFBKMT, ETV4, F2RL2, FAH, FAM126B, FGL2, FLT3LG, FURIN, GABARAPL1, GADD45B, GALM, GATA1, GBP4, GLIPR2, GPR65, GPR83, GPX4, GSTO1, GUCY1B1, HIPK2, HK2, HOPX, HUWE1, ICOS, IFITM3, IFNGR1, IGF1R, IGF2R, IKZF2, IKZF4, IL10, IL10RA, IL13, IL18R1, IL1R2, IL1RL1, IL2RA, IL2RB, IL3RA, IL4R, IRF4, IRF6, IRF8, ITGA6, ITGAE, ITGAV, ITIH5, KLF6, LCLAT1, LIF, LRIG1, LRRC8C, LTB, MAFF, MAP3K8, MAP6, MAPKAPK2, MUC1, MXD1, MYC, MYO1C, MYO1E, NCOA3, NCS1, NDRG1, NFIL3, NFKBIZ, NOP2, NRP1, NT5E, ODC1, P2RX4, P4HA1, PDCD2L, PENK, PHLDA1, PHTF2, PIM1, PLAGL1, PLEC, PLIN2, PLPP1, PLSCR1, PNP, POU2F1, PRAF2, PRKCH, PRNP, PTCH1, PTGER2, PTH1R, PTRH2, PUS1, RABGAP1L, RGS16, RHOВ, RHOH, RNH1, RORA, RRAGD, S100A1, SCN9A, SELL, SELP, SERPINB6, SERPINC1, SH3BGRL2, SHE, SLC1A5, SLC29A2, SLC2A3, SLC39A8, SMPDL3A, SNX14, SNX9, SOCS1, SOCS2, SPP1, SPRED2, SPRY4, ST3GAL4, SWAP70, SYNGR2, SYT11, TGM2, TIAM1, TLR7, TNFRSF18, TNFRSF1B, TNFRSF21, TNFRSF4, TNFRSF8, TNFRSF9, TNFSF10, TNFSF11, TRAF1, TTC39B, TWSG1, UCK2, UMPS, WLS и XBP1.

[00155] В некоторых вариантах осуществления для определения того, имеет ли биологический образец повышенную экспрессию совместно регулируемых сигнатур класса 4, используют по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более совместно регулируемых сигнатур класса 4.

[00156] В некоторых вариантах осуществления выявление совместно регулируемых сигнатур экспрессии включает применение консенсусной кластеризации и определение совместно регулируемых сигнатур экспрессии частично на основе соответствующего консенсусного кластера.

[00157] В некоторых вариантах осуществления идентификация совместно регулируемых сигнатур экспрессии включает в себя оценку сигнатур для создания баллов

сигнатуры, оценку сигнатур по размеру сигнатуры для создания ранжированных сигнатур, передачу ранжированных сигнатур и проведение квантильной нормализации по образцам.

[00158] В некоторых вариантах осуществления оценка сигнатур экспрессии включает в себя использование анализа Каплана-Мейера, модель пропорциональных рисков Кокса или оба метода.

[00159] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают разделение пациентов на группы с высокой и низкой экспрессией на основании каждого класса совместно регулируемых сигнатур экспрессии, а также оценку сигнатур экспрессии на предмет связи между уровнями экспрессии, а также связи между введением и результатами для групп с высокой экспрессией и групп с низкой экспрессией.

[00160] В некоторых вариантах осуществления применяют комбинированное введение APA+ADT мужчинам. Исследование SPARTAN показало, что добавление APA к андроген-депривационной терапии (ADT) улучшило показатели выживаемости без метастазов (MFS) и выживаемости без прогрессирования (PFS2) у пациентов с nmCRPC.

[00161] В некоторых вариантах осуществления улучшенный результат включает в себя увеличение показателя выживаемости без метастазов (MFS), увеличение времени до появления метастазов (TTM), увеличение показателя выживаемости без прогрессирования (PFS2), увеличение времени до прогрессирования симптомов, увеличения времени до начала цитотоксической химиотерапии, задержку симптомов, связанных с прогрессированием заболевания, улучшение общей выживаемости, увеличение показателя преимущества в выживаемости или их комбинации.

[00162] В некоторых вариантах осуществления более высокий показатель преимущества включает в себя увеличение показателя MFS. В некоторых вариантах осуществления показатель MFS при комбинированном введении APA+ADT улучшается по сравнению с введением только ADT.

[00163] В некоторых вариантах осуществления увеличение показателя MFS составляет приблизительно 1 месяц, приблизительно 2 месяца, приблизительно 3 месяца, приблизительно 4 месяца, приблизительно 5 месяцев, приблизительно 6 месяцев, приблизительно 7 месяцев, приблизительно 8 месяцев, приблизительно 9 месяцев, приблизительно 10 месяцев, приблизительно 11 месяцев, приблизительно 12 месяцев, приблизительно 13 месяцев, приблизительно 14 месяцев, приблизительно 15 месяцев, приблизительно 16 месяцев, приблизительно 17 месяцев, приблизительно 18 месяцев, приблизительно 19 месяцев, приблизительно 20 месяцев, приблизительно 21 месяц, приблизительно 23 месяца или приблизительно 24 месяца.

[00164] В некоторых вариантах осуществления увеличение показателя MFS составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, например, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере

мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 13 месяцев, по меньшей мере приблизительно 14 месяцев, по меньшей мере приблизительно 15 месяцев, по меньшей мере приблизительно 16 месяцев, по меньшей мере приблизительно 17 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно 19 месяцев, по меньшей мере приблизительно 20 месяцев, по меньшей мере приблизительно 21 месяц, по меньшей мере приблизительно 22 месяца, по меньшей мере приблизительно 23 месяца или по меньшей мере приблизительно 24 месяца. В некоторых вариантах осуществления повышение MFS составляет по меньшей мере приблизительно 6 месяцев.

[00165] В некоторых вариантах осуществления увеличение показателя MFS составляет от приблизительно 1 месяца до приблизительно 48 месяцев, например, приблизительно 1-45 месяцев, приблизительно 2-45 месяцев, приблизительно 2-42 месяца, приблизительно 3-42 месяца, приблизительно 3-39 месяцев, приблизительно 4-39 месяцев, приблизительно 4-36 месяцев, приблизительно 5-36 месяцев, приблизительно 5-33 месяца, приблизительно 6-33 месяца, приблизительно 6-30 месяцев, приблизительно 7-30 месяцев, приблизительно 7-27 месяцев, приблизительно 8-27 месяцев, приблизительно 8-24 месяца, приблизительно 9-24 месяца, приблизительно 9-21 месяц, приблизительно 10-21 месяц, приблизительно 10-18 месяцев, приблизительно 11-18 месяцев, приблизительно 11-15 месяцев, или приблизительно 12-15 месяцев.

[00166] В некоторых вариантах осуществления увеличение показателя MFS относится к средней частоте выживаемости в популяции мужчин с nmCRPC и получавших плацебо.

[00167] В некоторых вариантах осуществления показатель MFS относится к периоду времени от рандомизации до момента появления первых признаков подтвержденных BICR метастазов в кости или мягкие ткани или до момента смерти, в зависимости от того, что произойдет раньше.

[00168] В некоторых вариантах осуществления более высокий показатель преимущества включает в себя увеличение показателя PFS2. В некоторых вариантах осуществления показатель PFS2 при комбинированном введении APA+ADT улучшается по сравнению с однократным введением только ADT.

[00169] В некоторых вариантах осуществления увеличение показателя PFS2 составляет приблизительно 1 месяц, приблизительно 2 месяца, приблизительно 3 месяца, приблизительно 4 месяца, приблизительно 5 месяцев, приблизительно 6 месяцев, приблизительно 7 месяцев, приблизительно 8 месяцев, приблизительно 9 месяцев, приблизительно 10 месяцев, приблизительно 11 месяцев, приблизительно 12 месяцев, приблизительно 13 месяцев, приблизительно 14 месяцев, приблизительно 15 месяцев, приблизительно 16 месяцев, приблизительно 17 месяцев, приблизительно 18 месяцев, приблизительно 19 месяцев, приблизительно 20 месяцев, приблизительно 21 месяц, приблизительно 22 месяца, приблизительно 22 месяца или приблизительно 24 месяца.

[00170] В некоторых вариантах осуществления увеличение показателя PFS2

составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, например, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 13 месяцев, по меньшей мере приблизительно 14 месяцев, по меньшей мере приблизительно 15 месяцев, по меньшей мере приблизительно 16 месяцев, по меньшей мере приблизительно 17 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно 19 месяцев, по меньшей мере приблизительно 20 месяцев, по меньшей мере приблизительно 21 месяц, по меньшей мере приблизительно 22 месяца, по меньшей мере приблизительно 23 месяца или по меньшей мере приблизительно 24 месяца. В некоторых вариантах осуществления увеличение показателя PFS2 составляет по меньшей мере приблизительно 6 месяцев.

[00171] В некоторых вариантах осуществления увеличение показателя PFS2 составляет от приблизительно 1 месяца до приблизительно 48 месяцев, например, приблизительно 1-45 месяцев, приблизительно 2-45 месяцев, приблизительно 2-42 месяца, приблизительно 3-42 месяца, приблизительно 3-39 месяцев, приблизительно 4-39 месяцев, приблизительно 4-36 месяцев, приблизительно 5-36 месяцев, приблизительно 5-33 месяца, приблизительно 6-33 месяца, приблизительно 6-30 месяцев, приблизительно 7-30 месяцев, приблизительно 7-27 месяцев, приблизительно 8-27 месяцев, приблизительно 8-24 месяцев, приблизительно 9-24 месяца, приблизительно 9-21 месяц, приблизительно 10-21 месяц, приблизительно 10-18 месяцев, приблизительно 11-18 месяцев, приблизительно 11-15 месяцев, или приблизительно 12-15 месяцев.

[00172] В некоторых вариантах осуществления более высокий показатель преимущества включает в себя увеличение времени до появления метастазов (ТТМ).

[00173] В некоторых вариантах осуществления увеличение показателя ТТМ составляет приблизительно 1 месяц, приблизительно 2 месяца, приблизительно 3 месяца, приблизительно 4 месяца, приблизительно 5 месяцев, приблизительно 6 месяцев, приблизительно 7 месяцев, приблизительно 8 месяцев, приблизительно 9 месяцев, приблизительно 10 месяцев, приблизительно 11 месяцев, приблизительно 12 месяцев, приблизительно 13 месяцев, приблизительно 14 месяцев, приблизительно 15 месяцев, приблизительно 16 месяцев, приблизительно 17 месяцев, приблизительно 19 месяцев, приблизительно 20 месяцев, приблизительно 21 месяц, приблизительно 22 месяца, приблизительно 23 месяца или приблизительно 24 месяца.

[00174] В некоторых вариантах осуществления увеличение показателя ТТМ составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, например, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере

приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 13 месяцев, по меньшей мере приблизительно 14 месяцев, по меньшей мере приблизительно 15 месяцев, по меньшей мере приблизительно 16 месяцев, по меньшей мере приблизительно 17 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно 19 месяцев, по меньшей мере приблизительно 20 месяцев, по меньшей мере приблизительно 21 месяц, по меньшей мере приблизительно 22 месяца, по меньшей мере приблизительно 23 месяца или по меньшей мере приблизительно 24 месяца.

[00175] В некоторых вариантах осуществления увеличение показателя ТТМ составляет от приблизительно 1 месяца до приблизительно 48 месяцев, например, приблизительно 1-45 месяцев, приблизительно 2-45 месяцев, приблизительно 2-42 месяца, приблизительно 3-42 месяца, приблизительно 3-39 месяцев, приблизительно 4-39 месяцев, приблизительно 4-36 месяцев, приблизительно 5-36 месяцев, приблизительно 5-33 месяца, приблизительно 6-33 месяца, приблизительно 6-30 месяцев, приблизительно 7-30 месяцев, приблизительно 7-27 месяцев, приблизительно 8-27 месяцев, приблизительно 8-24 месяца, приблизительно 9-24 месяца, приблизительно 9-21 месяц, приблизительно 10-21 месяц, приблизительно 10-18 месяцев, приблизительно 11-18 месяцев, приблизительно 11-15 месяцев, или приблизительно 12-15 месяцев.

[00176] В некоторых вариантах осуществления более высокий показатель преимущества включает в себя задержку симптомов, связанных с прогрессированием заболевания.

[00177] В некоторых вариантах осуществления ингибитор андрогенных рецепторов (*m. e.*, антиандроген) представляет собой малую молекулу. В некоторых вариантах осуществления ингибитор андрогенных рецепторов представляет собой антагонист андрогенных рецепторов (AR). В некоторых вариантах осуществления ингибитор андрогенных рецепторов представляет собой полный антагонист AR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор андрогенных рецепторов представляет собой АРА+АДТ. В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора андрогенных рецепторов (например, АРА+АДТ) осуществляется пероральным путем.

[00178] Андроген-депривационная терапия (АДТ) относится к снижению уровней андрогена у пациента с раком предстательной железы до уровней тестостерона после кастрации (< 50 нг/дл). В некоторых вариантах осуществления такие способы лечения могут включать в себя орхиэктомию или применение агонистов или антагонистов гонадотропин-высвобождающего гормона. В некоторых вариантах осуществления терапия АДТ включает в себя хирургическую кастрацию (орхиэктомию) и/или введение человеку агонистов рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH). К примерам агонистов LHRH относятся ацетат гозерелина, ацетат гистрелина, ацетат леупролида и памоат трипторелина.

[00179] Врач может назначать агонисты LHRH в соответствии с инструкциями,

рекомендациями и практикой. В некоторых вариантах осуществления это включает в себя от около 0,01 мг до около 20 мг гозерелина ацетата за период от около 28 дней до около 3 месяцев, от около 3,6 мг до около 10,8 мг гозерелина за период от около 28 дней до около 3 месяцев; от около 0,01 мг до около 200 мг леупролида ацетата за период от около 3 дней до около 12 месяцев, предпочтительно около 3,6 мг леупролида ацетата за период от около 3 дней до около 12 месяцев; или от около 0,01 мг до около 20 мг трипторелина памоата за период около 1 месяца, предпочтительно около 3,75 мг трипторелина памоата за период около 1 месяца. В некоторых вариантах осуществления это включает около 50 мг гистрелина ацетата за период 12 месяцев приема гистрелина ацетата или около 50 мкг гистрелина ацетата в сутки.

[00180] Снижение уровня андрогена представляет собой стандартное лечение, по существу с прогнозируемым исходом: снижение уровня ПСА, период стабильности, в течение которого опухоль не пролиферирует, с последующим возрастанием уровня ПСА и рецидивом в форме кастрационно-резистентного заболевания. Исторически антиандрогенную терапию (терапию ADT) стали использовать в качестве стандарта для лечения пациентов с метастатическим раком предстательной железы.

[00181] Введение лекарственных средств, описанных в настоящем документе, может осуществляться любым способом, например, путем парентерального или непарентерального введения, в том числе путем ингаляции аэрозолей, инъекций, инфузий, приема внутрь, имплантации или трансплантации. Например, составы, описанные в настоящем документе, можно вводить пациенту трансартериально, внутривожно, подкожно, внутриопухолево, интрамедуллярно, интраназально, внутримышечно, посредством внутривенной (в/в) инъекции или внутрибрюшинно. В одном аспекте составы, описанные в настоящем документе, вводят путем в/в инъекции. В другом аспекте составы, описанные в настоящем документе, вводят мужчине путем внутривожной или подкожной инъекции. Композиции можно вводить, например, непосредственно в опухоль, лимфатический узел, ткань или орган.

[00182] В некоторых вариантах осуществления изобретения введение осуществляют путем перорального введения. В одном варианте осуществления композиции (например, АРА и/или компоненты андроген-депривационной терапии) присутствуют в твердой лекарственной форме для перорального применения. В некоторых вариантах осуществления композиции составлены в виде таблетки. В некоторых вариантах осуществления андроген-депривационная терапия представляет собой энзалутамид. Твердые дозированные формы для перорального введения, содержащие либо апалутамид, либо энзалутамид, могут быть предложены в виде мягких желатиновых капсул, как описано в заявках WO2014113260 и CN104857157, каждая из которых включена в настоящий документ путем ссылки, или в виде таблеток, как описано в заявках WO2016090098, WO2016090101, WO2016090105 и WO2014043208, каждая из которых включена в настоящий документ путем ссылки. Методики, приемлемые для получения твердых дозированных форм для перорального введения настоящего

изобретения, описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-е издание, под редакцией AR. Gennaro, 1990, глава 89, и в Remington - The Science and Practice of Pharmacy, 21-е издание, 2005 г., глава 45.

[00183] Для получения фармацевтических композиций активный фармацевтический ингредиент можно тщательно смешать с фармацевтическим носителем в соответствии со стандартными фармацевтическими методиками получения смесей, и этот носитель может иметь множество различных форм в зависимости от формы препарата, требуемой для способа введения (*например*, перорального или парентерального). Подходящие фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники. Описания некоторых из этих фармацевтически приемлемых носителей можно найти в публикации The Handbook of Pharmaceutical Excipients, опубликованной Американской фармацевтической ассоциацией и Фармацевтическим обществом Великобритании.

[00184] В твердых составах для перорального введения, таких как, например, сухие порошки для разведения или ингаляции, гранулы, капсулы, капли, желатиновые капсулы, пилюли и таблетки (каждый из которых включает в себя составы с немедленным высвобождением, отсроченным высвобождением и замедленным высвобождением), приемлемые носители и добавки включают в себя, без ограничений, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие агенты, связующие вещества, скользящие вещества, вещества для улучшения распадаемости и т. п. Благодаря легкому введению таблетки и капсулы представляют собой пероральную дозированную стандартную форму, обладающую преимуществами, и в этом случае в них, очевидно, используют твердые фармацевтические носители. При необходимости таблетки могут быть покрыты сахарной оболочкой, желатином, пленочной оболочкой или кишечнорастворимой оболочкой с помощью стандартных методик.

[00185] В некоторых вариантах осуществления композиции, применяемые с помощью описанных методов, находятся в единичных дозированных формах, таких как таблетки, пилюли, капсулы, сухие порошки для разведения или ингаляции, гранулы, пастилки, стерильные растворы или суспензии, дозируемый аэрозоль или жидкие спреи, капли или суппозитории для перорального, интраназального, сублингвального, интраокулярного, трансдермального, ректального введения и введения посредством ингаляции или инсуффляции сухого порошка. Эти составы получают с помощью традиционных методик приготовления составов. Для получения твердых фармацевтических композиций, таких как таблетки, главное активное действующее вещество смешивают с фармацевтическим носителем, например с традиционными компонентами для таблетирования, такими как разбавители, связующие вещества, адгезивы, разрыхлители, смазывающие вещества, антиадгезионные вещества и регуляторы сыпучести. Приемлемые разбавители включают в себя, без ограничений, крахмал (т. е. кукурузный, пшеничный или картофельный крахмал, который может быть гидролизован), лактозу (гранулированную, высушенную распылением или безводную),

сахарозу, разбавители на основе сахарозы (кондитерский сахар; сахароза плюс около 7-10 масс.% инвертного сахара; сахароза плюс около 3 масс.% модифицированных декстринов; сахароза плюс инвертный сахар, около 4 масс.% инвертного сахара, около 0,1-0,2 масс.% кукурузного крахмала и стеарата магния), декстрозу, инозит, маннит, сорбит, микрокристаллическую целлюлозу (напр., микрокристаллическую целлюлозу AVICEL производства FMC Corp.), фосфат дикальция, сульфата кальция дигидрат, лактата кальция тригидрат и т. п. Приемлемые связующие вещества и адгезивы включают в себя, без ограничений, гуммиарабик, гуаровую камедь, трагакантовую камедь, сахарозу, желатин, глюкозу, крахмал и производные целлюлозы (например, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, этилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и т. п.), диспергируемые или растворимые в воде связующие вещества (например, альгиновую кислоту и ее соли, алюмосиликат магния, гидроксиэтилцеллюлозу [например, TYLOSE производства Hoechst Celanese], полиэтиленгликоль, полисахаридные кислоты, бентониты, поливинилпирролидон, полиметакрилаты и предварительно желатинизированный крахмал) и т. п. Приемлемые разрыхлители включают в себя, без ограничений, крахмалы (кукурузный, картофельный и т. п.), крахмалгликоляты натрия, предварительно желатинизированные крахмалы, глины (алюмосиликат магния), производные целлюлозы (такие как поперечносшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия и микрокристаллическая целлюлоза), альгинаты, предварительно желатинизированные крахмалы (например, кукурузный крахмал и т. п.), камеди (например, агаровая, гуаровая, камедь плодов рожкового дерева, карайи, пектиновая и трагакантовая камедь), поперечносшитый поливинилпирролидон и т. п. Приемлемые смазывающие и антиадгезионные вещества включают в себя, без ограничений, стеараты (магния, кальция и натрия), стеариновую кислоту, тальк, воски, стеариновый жир (stearowet), борную кислоту, хлорид натрия, DL-лейцин, карбовакс 4000, карбовакс 6000, олеат натрия, бензоат натрия, ацетат натрия, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния и т. п. Приемлемые регуляторы сыпучести включают в себя, без ограничений, тальк, кукурузный крахмал, кремнезем (т. е. кремнезем CAB-O-SIL производства Cabot, кремнезем SYLOID производства W.R. Grace/Davison и кремнезем AEROSIL производства Degussa) и т. п. Для улучшения вкусовых качеств дозированной формы для перорального введения в жевательные твердые дозированные формы можно добавлять подсластители и ароматизаторы. Кроме того, в твердые дозированные формы можно добавлять красители или наносить на них покрытия для упрощения идентификации лекарственного средства или в эстетических целях. Данные носители используют в смеси с активным фармацевтическим компонентом для точного обеспечения соответствующей дозы активного фармацевтического компонента и профиля высвобождения лекарственного средства.

[00186] Связующие вещества, приемлемые для применения в фармацевтических композициях, используемые в настоящем документе, включают в себя, без ограничений, крахмалы, целлюлозу и ее производные (например, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы,

карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу), поливинил-1-пирролидон и их смеси.

[00187] Примеры наполнителей, приемлемых для применения в фармацевтических композициях, используемые в настоящем документе, включают в себя, без ограничений, микрокристаллическую целлюлозу, порошковую целлюлозу, маннит, лактозу, фосфат кальция, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси.

[00188] Связующее вещество или наполнитель в фармацевтических композициях, как правило, присутствует в количестве от около 50 до около 99 масс.% фармацевтической композиции или дозированной формы.

[00189] Разрыхлители можно использовать в композициях для получения таблеток, которые распадаются при воздействии водной среды. Таблетки, которые содержат слишком много разрыхлителя, могут разлагаться при хранении, в то время как таблетки, которые содержат слишком мало разрыхлителя, могут не распадаться с желаемой скоростью или в желаемых условиях. Таким образом, для образования твердых лекарственных форм для перорального введения следует использовать достаточное количество разрыхлителя, которое не является ни слишком большим, ни слишком малым и, следовательно, не оказывает негативного влияния на высвобождение активных ингредиентов. Используемое количество разрыхлителя зависит от типа состава и хорошо известно специалистам в данной области. Типичные фармацевтические композиции содержат от около 0,5 до около 15 масс.% разрыхлителя, в частности от около 1 до около 5 масс.% разрыхлителя. Разрыхлители, которые можно использовать в фармацевтических композициях, используемых в настоящем документе, включают в себя, без ограничений, кроскармеллозу натрия, кросповидон, крахмалгликолят натрия, картофельный или тапиоковый крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, другие крахмалы, другие целлюлозы, камеди и их смеси.

[00190] Смазывающие вещества, которые можно использовать в фармацевтических композициях, используемых в настоящем документе, включают в себя, без ограничений, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллауреат, агар и их смеси. Смазывающие вещества, как правило, используют в количестве менее около 1 масс.% фармацевтических композиций или дозированных форм, в которые они включены.

[00191] Такие составы, как прессованные таблетки, необязательно могут иметь пленочное покрытие для обеспечения окраски, защиты от света и/или маскировки вкуса. Таблетки также могут быть покрыты оболочкой так, чтобы модулировать начало и/или скорость высвобождения в желудочно-кишечном тракте так, чтобы оптимизировать или максимизировать биологическое воздействие АФИ на пациента.

[00192] Такие составы, как твердые капсулы, можно формировать путем заполнения смесью или гранулятом, например, апалутамида, оболочек, состоящих, например, из желатина или гипромеллозы. Можно формировать такие составы, как мягкие желатиновые капсулы.

[00193] Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть получены из твердых дисперсных составов и смешанных материалов, описанных выше, в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, и другими известными в данной области способами получения фармацевтических композиций. Такие композиции могут дополнительно содержать один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов, для обеспечения фармацевтически качественных и приятных на вкус препаратов.

[00194] Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, подходящими для изготовления таблеток. Такие эксципиенты могут представлять собой, например, инертные разбавители, гранулирующие и улучшающие распадаемость агенты, связывающие агенты, скользящие вещества, смазывающие агенты и антиоксиданты, например пропилгаллат, бутилированный гидроксианизол и бутилированный гидрокситолуол. Таблетки могут не иметь покрытия, или могут быть покрыты пленочной оболочкой для изменения их внешнего вида, или могут быть покрыты функциональной оболочкой для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте, таким образом обеспечивая устойчивое действие в течение более длительного периода времени.

[00195] Композиции для перорального применения также могут быть представлены в виде капсул (например, твердых желатиновых), в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или крахмалом, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с жидкостями или полужидкими веществами, например арахисовым маслом, парафиновым маслом, фракционированными глицеридами, поверхностно-активными веществами или оливковым маслом. Водные суспензии содержат активные вещества в смеси с эксципиентами, подходящими для получения водных суспензий. Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для приготовления водной суспензии путем добавления воды, обеспечивают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции изобретения включают в себя систему разбавителя, разрыхлитель, соль, смазывающее вещество, скользящее вещество и пленочную оболочку в концентрациях от около 3 масс.% до около 58 масс.%, от около 4 масс.% до около 20 масс.%, от около 4 масс.% до около 20 масс.%, от около 0,5 масс.% до около 4 масс.%, от около 0 масс.% до около 2 масс.% и от около 1 масс.% до около 5 масс.% соответственно или от около 18 масс.% до около 40 масс.%, от около 7 масс.% до около 15 масс.%, от около 7 масс.% до около 18 масс.%, от около 1,0

масс.% до около 3,0%, от около 0,1 масс.% до около 1,0 масс.% и от около 2,0 масс.% до около 4,0 масс.% соответственно. В некоторых вариантах осуществления твердые дисперсные составы смешивают с разбавителем, одним или более улучшающими распадаемость агентами, смазывающими веществами и скользящими веществами. Пример смешанной композиции или дозированной формы для перорального введения включает в себя маннит, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, хлорид натрия, коллоидный диоксид кремния, стеарилфумарат натрия и стеарат магния.

[00196] Разрыхлитель может присутствовать в концентрации от около 4 масс.% до около 20 масс.% или от около 7 масс.% до около 15 масс.%. Также может присутствовать соль, которая может представлять собой хлорид натрия, хлорид калия или их комбинацию. Комбинация солей и разрыхлителя присутствует в концентрации от около 5 масс.% до около 35 масс.% конечной фармацевтической композиции.

[00197] В некоторых вариантах осуществления неактивные ингредиенты ядра таблетки представляют собой: коллоидный безводный диоксид кремния, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу ацетата сукцинат, стеарат магния, микрокристаллическую целлюлозу и силицированную микрокристаллическую целлюлозу. В других вариантах осуществления таблетки обрабатывают путем нанесения пленочного покрытия, состоящего из следующих эксципиентов: оксид железа черный, оксид железа желтый, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, тальк и диоксид титана

[00198] Способы дозирования и схемы лечения

[00199] В одном аспекте в настоящем документе описаны способы лечения нематастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (nmCRPC) у мужчин, включающие, состоящие из или по существу состоящие из введения терапевтически эффективного количества ингибитора андрогенных рецепторов (например, апалутамида или энзалутамида) мужчине с нематастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, причем ингибитор андрогенных рецепторов вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления ингибитор андрогенных рецепторов вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор андрогенных рецепторов вводят два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор андрогенных рецепторов вводят три раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор андрогенных рецепторов вводят четыре раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления апалутамид вводят через сутки. В некоторых вариантах осуществления антиандроген вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления ингибитор андрогенных рецепторов вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления ингибитор андрогенных рецепторов вводят через неделю. В некоторых вариантах осуществления ингибитор андрогенных рецепторов вводят перорально в режиме непрерывного ежедневного введения дозы.

[00200] В одном варианте осуществления желательную дозу представляют в виде однократной дозы или разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или через соответствующие интервалы, например в виде

двух, трех, четырех или более частей дозы в сутки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор андрогенных рецепторов представлен в виде разделенных доз, которые вводят одновременно (или в течение короткого периода времени) один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор андрогенных рецепторов представлен в виде разделенных доз, которые вводят в равных долях два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор андрогенных рецепторов представлен в виде разделенных доз, которые вводят в равных долях три раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор андрогенных рецепторов представлен в виде разделенных доз, которые вводят в равных долях четыре раза в сутки.

[00201] В некоторых вариантах осуществления ингибитор андрогенных рецепторов представляет собой энзалутамид или апалутамид. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой энзалутамид. В некоторых вариантах осуществления ингибитор андрогенных рецепторов представляет собой апалутамид. В некоторых вариантах осуществления ингибитор андрогенных рецепторов представляет собой даролутамид.

[00202] Как правило, дозы апалутамида, применяемые для лечения рака предстательной железы, описанного в настоящем документе, у мужчин обычно находятся в диапазоне от 10 мг до 1000 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления апалутамид вводят мужчине перорально в дозе от около 30 мг в сутки до около 1200 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления апалутамид вводят мужчине перорально в дозе от около 30 мг в сутки до около 600 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления апалутамид вводят мужчине перорально в дозе около 30 мг в сутки, около 60 мг в сутки, около 90 мг в сутки, около 120 мг в сутки, около 160 мг в сутки, около 180 мг в сутки, около 240 мг в сутки, около 300 мг в сутки, около 390 мг в сутки, около 480 мг в сутки, около 600 мг в сутки, около 780 мг в сутки, около 960 мг в сутки или около 1200 мг в сутки.

[00203] В некоторых вариантах осуществления апалутамид вводят мужчине перорально в дозе около 240 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления мужчине вводят более 240 мг апалутамида в сутки. В некоторых вариантах осуществления апалутамид вводят мужчине перорально в дозе около 60 мг четыре раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления апалутамид вводят мужчине перорально в режиме непрерывного ежедневного введения.

[00204] В некоторых вариантах осуществления энзалутамид вводят перорально в дозе около 160 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления вводят более 160 мг энзалутамида в сутки.

[00205] В некоторых вариантах осуществления даролутамид вводят перорально в дозе около 1200 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления даролутамид вводят перорально в дозе около 600 мг два раза в сутки (эквивалентно общей суточной дозе 1200 мг). В некоторых вариантах осуществления вводят более 1200 мг даролутамида в сутки.

[00206] В некоторых вариантах осуществления, в которых отсутствует улучшение

заболевания или состояния у человека, суточную дозу ингибитора андрогенных рецепторов увеличивают. В некоторых вариантах осуществления режим дозирования один раз в сутки меняют на режим дозирования два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления применяют схему дозирования три раза в сутки для увеличения количества вводимого ингибитора андрогенных рецепторов.

[00207] В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора андрогенных рецепторов, которое вводят человеку, изменяется в зависимости от таких факторов, как, без ограничений, состояние и тяжесть заболевания или состояния и характеристики (например, вес) человека, а также конкретные дополнительные вводимые терапевтические агенты (если применимо).

[00208] В некоторых вариантах осуществления дозу ингибитора андрогенных рецепторов (антиандрогена), например апалутамида, энзалутамила или даролутамида, уменьшают при совместном введении с одним или более из следующих веществ:

(а) ингибитор CYP2C8, предпочтительно гемифиброзил или клопидогрел; или

(б) ингибитор CYP3A4, предпочтительно кетоконазол или ритонавир.

[00209] В некоторых вариантах осуществления апалутамид не вводят совместно с:

(а) лекарственными средствами, главным образом метаболизируемыми CYP3A4, например, дарунавиром, фелодипином, мидазоламом или симвастатином;

(б) лекарственными средствами, главным образом метаболизируемыми CYP2C19, например, диазепамом или омепразолом;

(в) лекарственными средствами, главным образом метаболизируемыми CYP2C9, например, варфарином или фенитоином; или

(г) лекарственными средствами, которые являются субстратами UGT, например, левотироксином или вальпроевой кислотой.

[00210] В дополнительных вариантах осуществления апалутамид не вводят совместно с:

(а) лекарственными средствами, которые являются субстратами Р-гликопротеина (P-gp), например, фексофенадином, колхицином, дабигатрана этексилатом или дигоксином; или

(б) субстратами белка резистентности к раку молочной железы (BCRP) / транспортирующего органические анионы полипептида 1B1 (OATP1B1), предпочтительно лапатинибом, метотрексатом, розувастатином или репаглинидом.

[00211] В дополнительных вариантах осуществления мужчина, имеющий указанный нематастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, получил по меньшей мере один вид предшествующей терапии для лечения рака, причем необязательно предшествующая терапия для лечения рака представляет собой бикалутамин или флутамид. В дальнейших вариантах осуществления мужчина, имеющий указанный нематастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, представляет собой человека, ранее не подвергавшегося лечению.

[00212] В других вариантах осуществления единичная дозированная форма

композиции состоит из около 240 мг апалутамида. В некоторых вариантах осуществления мужчине вводят множество доз единичной дозированной формы композиции, содержащей, состоящей из или по существу состоящей из около 60 мг апалутамида, например 4 множественных или единичных дозированных формы. Общая суточная доза апалутамида может составлять около 240 мг в сутки.

[00213] Количество и частота введения будут определяться такими факторами, как состояние мужчины, а также типом и тяжестью заболевания мужчины, однако соответствующие дозы могут определяться клиническими испытаниями.

[00214] В одном варианте осуществления введение можно повторять через одни сутки, двое суток, трое суток, четверо суток, пять суток, шесть суток, одну неделю, две недели, три недели, один месяц, пять недель, шесть недель, семь недель, два месяца, три месяца, четыре месяца, пять месяцев, шесть месяцев или более. Кроме того, возможны повторные курсы лечения в виде длительного введения. При повторном введении можно вводить такую же дозу или другую дозу.

[00215] В одном варианте осуществления желательную дозу представляют в виде однократной дозы или разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или через соответствующие интервалы, например в виде двух, трех, четырех или более частей дозы в сутки. В некоторых вариантах осуществления композиция представлена в виде разделенных доз, которые вводят одновременно (или в течение короткого периода времени) один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления композиция представлена в виде разделенных доз, которые вводят в равных долях два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления композиция представлена в виде разделенных доз, которые вводят в равных долях три раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления композиция представлена в виде разделенных доз, которые вводят в равных долях четыре раза в сутки.

[00216] Препараты в способах настоящего изобретения можно вводить в виде поддерживающей терапии, например, один раз в неделю в течение периода 6 или более месяцев.

[00217] В некоторых вариантах осуществления мужчине вводят аналог гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH), например, одновременно. В некоторых вариантах осуществления у мужчины была (или будет проведена) двусторонняя орхиэктомия.

[00218] В некоторых вариантах осуществления композиции андроген-депривационной терапии (ADT), используемые в настоящем изобретении, можно вводить в тех же дозах и/или в те же периоды и по тем же схемам введения, как описано в настоящем документе для апалутамида. Композиции, используемые для терапии ADT, включают, но не ограничиваются ими, агонисты рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH) (например, лейпролид и гозерелин), антагонисты LHRH (например, дегареликс), эстрогены, антиандрогены (например, флутамид, энзалутамид, бикалутамид и нилутамид).

[00219] Апалутамид (АРА) и андроген-депривационную терапию (ADT) можно вводить одновременно (например, в одной и той же композиции или в отдельных композициях) или в разные моменты времени, например, последовательно. В одном из вариантов осуществления АРА можно вводить перед введением ADT. В одном из вариантов осуществления ADT можно вводить перед введением АРА.

[00220] В некоторых вариантах осуществления мужчине также вводят один или более дополнительных терапевтических препаратов, например, композицию или соединение, описанные в настоящем документе. Дополнительный терапевтический препарат можно вводить вместе с апалутамидом или андроген-депривационной терапией (ADT) одновременно (например, в одной и той же композиции или в отдельных композициях) или можно вводить до или после введения АРА или ADT, или как до, так и после введения АРА или ADT.

[00221] В дополнительных вариантах осуществления терапевтические средства, описанные в настоящем документе, можно применять в комбинации с хирургическим вмешательством, лучевой терапией, химиотерапией, иммуносупрессорными препаратами, такими как метотрексат, циклоспорин, азатиоприн, микофенолат и FK506, антителами или другими иммунодеструктивными препаратами, такими как антитела к CD3, или другими препаратами для терапии антителами, с цитоксином, флударабином, циклоспорином, FK506, рапамицином, микофенольной кислотой, стероидами, FR901228, цитокинами и облучением.

[00222] В одном варианте осуществления терапевтические средства можно применять в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами в способах, описанных в настоящем документе. Примеры химиотерапевтических препаратов включают, без ограничений, антрациклин (например, доксорубицин (например, липосомный доксорубицин)), алкалоид барвинка (например, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин), алкилирующий агент (например, циклофосфамид, декарбазин, мелфалан, ифосфамид, темозоломид), антитело иммунной клетки (например, алемтузамаб, гемтузумаб, ритуксимаб, тозитумомаб), антиметаболит (включая, например, антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндезаминазы (например, флударабин)), ингибитор mTOR, агонист TNFR-индуцированного глюкокортикоидом TNFR (GITR), ингибитор протеасом (например, ациномицин А, глиотоксин или бортезомиб), иммуномодулятор, такой как талидомид или производное талидомида (например, леналидомид).

[00223] Неполный перечень химиотерапевтических препаратов, предназначенных для применения в комбинированной терапии, включает анастрозол (Arimidex®), бикалутамид (Casodex®), блеомицина сульфат (Blenoxane®), бусульфан (Myleran®), лейковорин кальция, мелфалан (Alkeran®), 6-меркаптопурин (Purinethol®), метотрексат (Folex®), митоксантрон (Novantrone®), милотарг, паклитаксел (Taxol®), фосеникс (Yttrium90/MX-DTPA), пентостатин, полифепросан 20 с имплантатом кармустина (Gliadel®), дактиномицин (актиномицин D, Cosmegen), гидроклорид даунорубицина

(Cerubidine®), липосомную инъекцию цитрата даунорубицина (DaunoXome®), дексаметазон, доцетаксел (Taxotere®), доксорубицина гидрохлорид (Adriamycin®, Rubex®), этопозид (Vepesid®), инъекционный бусульфан (Busulfex®), капецитабин (Xeloda®), N4-пентоксикарбонил-5-дезоксид-5-фторцитидином, карбоплатин (Paraplatin®), кармустин (BiCNU®), хлорамбуцил (Leukeran®), цисплатин (Platinol®), кладрибин (Leustatin®), циклофосфамид (Cytoxan® или Neosar®), цитарабин, цитозина арабинозид (Cytosar-U®), инъекционный липосомальный цитарабин (DepoCyt®), дакарбазин (DTIC-Dome®), флударабина фосфат (Fludara®), 5-фторурацил (Acrucil®, Efudex®), флутамид (Eulexin®), тезацитибин, гемцитабин (дифтордезоксифторцитидин), гидроксимочевину (Hydrea®), идарубицин (Idamycin®), ифосфамид (IFEX®), иринотекан (Camptosar®), L-аспарагиназу (ELSPAR®), тамоксифена цитрат (Nolvadex®), тенипозид (Vumon®), 6-тиогуанин, тиотепу, тиразамин (Tirazone®), топотекана гидрохлорид для инъекций (Nucamptin®), винбластин (Velban®), винкристин (Oncovin®) и винорелбин (Navelbine®).

[00224] Пример алкилирующих агентов включают в себя, среди прочего, производные горчичного газа, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены: горчичный урацил (Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Naemanthamine®, Nordopan®, Uracil Nitrogen Mustard®, Uracillost®, Uracilmostaza®, Uramustin®, Uramustine®), хлорметин (Mustargen®), циклофосфамид (Cytoxan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®, Procytox®, Revimmune™), ифосфамид (Mitoxana®), мелфалан (Alkeran®), хлорамбуцил (Leukeran®), пипоброман (Amedel®, Vercyte®), триэтиленмеламин (Hemel®, Hexylen®, Hexastat®), Demethyldopan®, Desmethyldopan®, триэтилтиофосфорамин, темозоломид (Temodar®), тиотепу (Thioplex®), бусульфан (Busilvex®, Myleran®), кармустин (BiCNU®), ломустин (SeeNU®) и стрептозоцин (Zanosar®) и дакарбазин (DTIC-Dome®). Дополнительный пример алкилирующих агентов включают, кроме прочего, оксалиплатин (Eloxatin®); Мелфалан (также известный как L-ПАМ, L-сарколизин и мелфалан, Alkeran®); Алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (НММ), Hexylen®); Кармустин (BiCNU®); Бендамустин (Treanda®); Бусульфан (Busulfex® и Myleran®); Карбоплатин (Paraplatin®); Темозоломид (Temodar® и Temodal®); Дактиномицин (также известный как актиномицин-D, Cosmegen®); Ломустин (также известный как CCNU, SeeNU®); Цисплатин (также известный как CDDP, Platinol® и Platinol®-AQ); Хлорамбуцил (Leukeran®); Циклофосфамид (Cytoxan® и Neosar®); Дакарбазин (также известный как DTIC, DIC и имидазолкарбоксамид, DTIC-Dome®); Алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (НММ), Hexylen®); Ифосфамид (Ifex®); Преднимустин; Прокарбазин (Matulane®); Мехлорэтамин (также известный как азотистый иприт, мустин и мехлорэтамин гидрохлорид, Mustargen®); Стрептозоцин (Zanosar®); Тиотепу (также известная как тиофосфоамид, TESPА и TSPA, Thioplex®); Циклофосфамид (Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®); и бендамустина гидрохлорид (Treanda®).

[00225] Примеры иммуномодуляторов, используемых в настоящем документе, включают, без ограничений, например, афутузумаб (поставляемый Roche®);

пегфилграстим (Neulasta®); леналидомид (CC-5013, Revlimid®); талидомид (Thalomid®), актимид (CC4047); и IRX-2 (смесь человеческих цитокинов, включая интерлейкин 1, интерлейкин 2 и интерферон γ , CAS 951209-71-5, поставляемый IRX Therapeutics).

[00226] Термины «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество», которые являются взаимозаменяемыми в настоящем документе, относятся к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желательного терапевтического результата. Терапевтически эффективное количество может изменяться в зависимости от таких факторов, как течение заболевания, возраст, пол и масса тела субъекта, а также от способности терапевтического средства или комбинации терапевтических средств вызывать у субъекта желаемый ответ. Пример показателей эффективного терапевтического средства или комбинации терапевтических средств включают в себя, например, улучшение состояния здоровья пациента, сокращение размера опухоли, прекращение или замедление роста опухоли и/или отсутствие метастазирования раковых клеток в другие участки организма.

[00227] Системы доставки, используемые в контексте вариантов осуществления настоящего изобретения, могут включать в себя системы доставки с высвобождением по времени, с отсроченным высвобождением и с замедленным высвобождением таким образом, чтобы доставка лекарственных препаратов происходила до и в течение достаточного времени для того, чтобы вызвать сенсбилизацию области, подлежащей лечению. Композицию можно применять в сочетании с другими терапевтическими средствами или видами терапии. Такие системы позволяют избежать повторных введений композиции, таким образом повышая удобство для мужчины и врача, и могут в особенности подходить для некоторых вариантов осуществления композиции настоящего изобретения.

[00228] Многие типы высвобождающих систем доставки доступны и известны специалистам в данной области. Они включают системы на основе полимеров, таких как поли(лактид-гликолид), сополиоксалаты, поликапролактоны, сложные полиэфирамиды, сложные полиортоэфиры, полигидроксимасляная кислота и полиангидриды. Микрокапсулы указанных выше полимеров, содержащие лекарственные средства, описаны, например, в патенте США №5075109. Системы доставки также включают неполимерные системы, которые представляют собой липиды, включая стерины, такие как холестерин, сложные эфиры холестерина и жирных кислот, или нейтральные жиры, такие как моно-, ди- и триглицериды; силастические системы; системы на основе пептидов; гидрогелевые системы высвобождения; восковые покрытия; прессованные таблетки с применением обычных связывающих веществ и наполнителей; частично сшитые импланты; и т. п. Инструменты включают, без ограничений, следующие: (а) эрозионные системы, в которых агент согласно изобретению содержится в форме внутри матрицы, такие как описаны в патентах США №4452775, №4667014; №4748034; и №5239660 и (б) диффузионные системы, в которых активный компонент высвобождается с контролируемой скоростью из полимера, такие как описаны в патентах США №3854480

и №3832253. Кроме того, могут применяться аппаратные системы доставки на основе насоса, некоторые из которых адаптированы для имплантации.

ПРИМЕРЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[00229] Вариант осуществления 1 представляет собой способ обеспечения улучшенного терапевтического эффекта в отношении нематастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (nmCRPC) у мужчин с применением апалутамида (APA) и андроген-депривационной терапии (ADT) (APA+ADT), причем указанный способ включает, состоит из и/или состоит по существу из следующего:

введение терапевтически эффективного количества APA+ADT мужчинам, если было установлено, что биологический образец, полученный от мужчины, имеет:

- а) люминоподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;
- б) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;
- в) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1 совместно регулируемых сигнатур;
- г) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 2 совместно регулируемых сигнатур;
- д) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;
- е) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 4 совместно регулируемых сигнатур; или любую их комбинацию.

[00230] Вариант осуществления 2 представляет собой способ лечения нематастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (nmCRPC) у мужчин, причем указанный способ включает, состоит из и/или по существу состоит из следующего:

введение терапевтически эффективного количества апалутамида (APA) и терапевтически эффективного количества андроген-депривационной терапии (ADT) (APA+ADT) мужчинам, если было установлено, что биологический образец, полученный от мужчины, имеет:

- а) люминоподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;
- б) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;
- в) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1 совместно регулируемых сигнатур;
- г) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 2 совместно регулируемых сигнатур;
- д) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;
- е) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 4 совместно регулируемых сигнатур; или любую их комбинацию.

[00231] Вариант осуществления 3 представляет собой способ прогнозирования

более выраженного благоприятного эффекта от введения терапевтически эффективного количества апалутамида (APA) и терапевтически эффективного количества андроген-депривационной терапии (ADT) (APA+ADT) у мужчин с нематастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (nmCRPC), причем указанный способ включает, состоит из и/или состоит по существу из следующего:

а) определение того, имеет ли биологический образец, полученный от мужчины:

i) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;

ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;

iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;

iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;

или их комбинацию и

б) прогнозирование того, что мужчина получит более благоприятный эффект от введения терапевтически эффективного количества APA+ADT по сравнению с введением только терапевтически эффективного количества ADT, основанное на следующих показателях:

i) люминоподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;

ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;

iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;

iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;

или любую их комбинацию.

[00232] Вариант осуществления 4 представляет собой способ улучшения ответа на лечение нематастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (nmCRPC) у мужчины с применением комбинированного введения терапевтически эффективного количества апалутамида (APA) и терапевтически эффективного количества андроген-депривационной терапии (ADT) (APA+ADT) по сравнению с введением только терапевтически эффективного количества ADT, причем способ включает, состоит из и/или состоит по существу из следующего:

а) определение того, имеет ли биологический образец, полученный от мужчины:

i) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;

ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;

iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;

iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;

или их комбинацию и

б) улучшение ответа на комбинированное введение терапевтически эффективного количества АРА+АДТ по сравнению с введением только терапевтически эффективного количества АДТ, основанное на следующих показателях:

- i) люминоподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;
- ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;
- iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;

iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;

или любую их комбинацию.

[00233] Вариант осуществления 5 представляет собой способ выявления мужчин с предположительно лучшим ответом на лечение pmCRPC терапевтически эффективным количеством АРА и терапевтически эффективным количеством андроген-депривационной терапии (АДТ) (АРА+АДТ) по сравнению с введением только терапевтически эффективного количества АДТ, причем способ включает, состоит из и/или состоит по существу из следующего:

а) определение того, имеет ли биологический образец, полученный от мужчины:

i) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;

ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;

iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;

iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур,

или их комбинацию и

б) прогнозирование того, что мужчина получит более благоприятный эффект от введения терапевтически эффективного количества АРА+АДТ по сравнению с введением только терапевтически эффективного количества АДТ, основанное на следующих показателях:

i) люминоподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;

ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;

iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;

iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;

или любую их комбинацию.

[00234] Вариант осуществления 6 представляет собой способ прогнозирования улучшения ответа pmCRPC на комбинированное введение терапевтически эффективного количества апалутамида (АРА) и терапевтически эффективного количества андроген-

депривационной терапии (ADT) (APA+ADT) по сравнению с введением только терапевтически эффективного количества ADT у мужчин, причем способ включает, состоит из и/или состоит по существу из следующего:

а) определение того, имеет ли биологический образец, полученный от мужчины:

i) люминоподобный или базальноподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;

ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;

iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;

iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;

или их комбинацию и

б) прогнозирование улучшения ответа на комбинированное введение терапевтически эффективного количества APA+ADT по сравнению с введением только эффективного количества ADT, основанное на следующих показателях:

i) люминоподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;

ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;

iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;

iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;

или любую их комбинацию.

[00235] Вариант осуществления 7 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1-6, в котором мужчина перенес простатэктомию.

[00236] Вариант осуществления 7 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1-7, в котором биологический образец представляет собой биоптат предстательной железы или образец, взятый во время операции.

[00237] Вариант осуществления 9 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1-7, в котором биологический образец представляет собой образец первичной опухоли предстательной железы.

[00238] Вариант осуществления 10 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1-9, в котором показатель выживаемости без метастазов (MFS) при комбинированном введении APA+ADT улучшился по меньшей мере приблизительно на 6 месяцев по сравнению с введением только ADT.

[00239] Вариант осуществления 11 представляет собой способ по любому одному из вариантов осуществления 1-10, в котором показатель выживаемости без прогрессирования (PFS2) при комбинированном введении APA+ADT улучшился по меньшей мере приблизительно на 6 месяцев по сравнению с введением только ADT.

[00240] Вариант осуществления 12 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1-11, в котором введение осуществляется пероральным путем.

[00241] Вариант осуществления 13 представляет собой способ по любому одному из вариантов осуществления 1-12, в котором определено, что биологический образец имеет люминоподобный молекулярный подтип рака предстательной железы.

[00242] Вариант осуществления 14 представляет собой способ по любому одному из вариантов осуществления 1-13, в котором определено, что биологический образец имеет балл геномной классификации более 0,6.

[00243] Вариант осуществления 15 представляет собой способ по варианту осуществления 14, в котором геномный классификатор представляет собой геномный классификатор из 22 маркеров, содержащий маркеры, выбранные из группы, состоящей из LASP1, IQGAP3, NFIB, S1PR4, THBS2, ANO7, PCDH7, MYBPC1, EPPK1, TSBP, PBX1, NUSAP1, ZWILCH, UBE2C, CAMKC2N1, RABGAP1, PCAT-32, GYATL1P4/PCAT-80, TNFRSF19, и их комбинаций.

[00244] Вариант осуществления 16 представляет собой способ по варианту осуществления 14 или 15, в котором на основании баллов геномной классификации определено, что мужчина имеет высокий риск метастазирования.

[00245] Вариант осуществления 17 представляет собой способ по любому одному из вариантов осуществления 1-16, в котором определено, что биологический образец имеет повышенную экспрессию по меньшей мере одной сигнатуры класса 1 совместно регулируемых сигнатур.

[00246] Вариант осуществления 17 представляет собой способ по любому одному из вариантов осуществления 1-16, в котором по меньшей мере одна сигнатура класса 1 совместно регулируемых сигнатур выбрана из группы, состоящей из: agell2012_1, bibikova2007_1, bismar2006_1, bismar2017_1, cheville2008_1, cuzick2011_1, cuzick2011_lm_1, decipher_1, decipher_v2_2, genomic_capras_1, genomic_gleason_grade_1, genomic_gleason_grade_2, glinsky2005_1, hallmark_mtorc1_signaling, hallmark_myc_targets_v1, hallmark_myc_targets_v2, klein2014_1, lapointe2004_1, larkin2012_1, long2014_1, nakagawa2008_1, non_organ_confined_1, normaltumor_1, pam50_luminalB, penney2011_1, penney2011_lm_1, ramaswamy2003_1, saal2007_1, saal2007_pten, sdms_1, singh2002_1, staging_epe_1, staging_lni_1, staging_svi_1, stephenson2005_1, talantov2010_1, varambally2005_1, wu2013_1, yu2007_1, и их комбинаций.

[00247] Вариант осуществления 19 представляет собой способ по варианту осуществления 18, в котором по меньшей мере одна сигнатура класса 1 совместно регулируемых сигнатур включает сигнатуру genomic_gleason_grade_2.

[00248] Вариант осуществления 20 представляет собой способ по любому одному из вариантов осуществления 1-19, в котором определено, что биологический образец имеет повышенную экспрессию по меньшей мере одной сигнатуры класса 2 совместно регулируемых сигнатур.

[00249] Вариант осуществления 21 представляет собой вариант осуществления 20, в котором по меньшей мере одна сигнатура класса 2 совместно регулируемых сигнатур

выбрана из группы, состоящей из: ar_related_pathway_ARv7, ar_related_pathway_glucocorticoid_receptor, aros_1, docetaxel_sens_1, ergmodel_1, glinsky2004_1, hallmark_adipogenesis, hallmark_androgen_response, hallmark_angiogenesis_Brauer2013, hallmark_angiogenesis_KeggVEGF, hallmark_angiogenesis_Liberzon2015, hallmark_angiogenesis_Masiero2013, hallmark_angiogenesis_Nolan2013, hallmark_angiogenesis_Uhlik2016, hallmark_apical_surface, hallmark_bile_acid_metabolism, hallmark_cholesterol_homeostasis, hallmark_dna_repair, hallmark_e2f_targets, hallmark_fatty_acid_metabolism, hallmark_g2m_checkpoint, hallmark_glycolysis, hallmark_hedgehog_signaling, hallmark_heme_metabolism, hallmark_mitotic_spindle, hallmark_notch_signaling, hallmark_oxidative_phosphorylation, hallmark_peroxisome, hallmark_pi3k_akt_mtor_signaling, hallmark_protein_secretion, hallmark_spermatogenesis, hallmark_unfolded_protein_response, hallmark_uv_response_dn, hallmark_xenobiotic_metabolism, immunophenoscore_1_CP, immunophenoscore_1_CTLA.4, immunophenoscore_1_IDO1, immunophenoscore_1_LAG3, immunophenoscore_1_PD.1, immunophenoscore_1_PD.L2, immunophenoscore_1_Tem.CD4, immunophenoscore_1_TIGIT, kegg_mismatch_repair, kegg_non_homologous_end_joining, kegg_nucleotide_excision_repair, long2011_1, nelson_2016_AR_1, pam50_luminalA, pca_vs_mibc_1, race_1, ragnum2015_1, и их комбинаций.

[00250] Вариант осуществления 22 представляет собой способ по варианту осуществления 21, в котором по меньшей мере одна сигнатура класса 2 совместно регулируемых сигнатур включает сигнатуру hallmark_cholesterol_homeostasis.

[00251] Вариант осуществления 23 представляет собой способ по любому одному из вариантов осуществления 1-22, в котором определено, что биологический образец имеет пониженную экспрессию по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур.

[00252] Вариант осуществления 24 представляет собой способ по варианту осуществления 23, в котором по меньшей мере одна сигнатура класса 3 совместно регулируемых сигнатур выбрана из группы, состоящей из: ars_1, beltran2016_1, dasatinib_sens_1, estimate2013_2_purity, hallmark_apical_junction, hallmark_apoptosis, hallmark_coagulation, hallmark_epithelial_mesenchymal_transition, hallmark_estrogen_response_early, hallmark_estrogen_response_late, hallmark_hypoxia, hallmark_kras_signaling_dn, hallmark_myogenesis, hallmark_p53_pathway, hallmark_pancreas_beta_cells, hallmark_reactive_oxygen_species_pathway, hallmark_tgf_beta_signaling, hallmark_tnfa_signaling_via_nfkb, hallmark_uv_response_up, hallmark_wnt_beta_catenin_signaling, immunophenoscore_1_ICOS, immunophenoscore_1_MDSC, immunophenoscore_1_PD.L1, immunophenoscore_1_SC, immunophenoscore_1_TIM3, immunophenoscore_1_Treg, kegg_base_excision_repair, kegg_homologous_recombination, lotan2016_1, neg_ctrl_qc, nelson2016_1, pam50_basal, portos_1, portos_2, rbloss_1, smallcell_1, smallcell_2, smallcell_3, torresroca2009_1, zhang2016_basal_1, и их комбинаций.

[00253] Вариант осуществления 25 представляет собой способ по варианту осуществления 24, в котором по меньшей мере одна сигнатура класса 3 совместно регулируемых сигнатур включает сигнатуру `beltran2016_1`.

[00254] Вариант осуществления 26 представляет собой способ по любому одному из вариантов осуществления 1-25, в котором определено, что биологический образец имеет повышенную экспрессию по меньшей мере одной сигнатуры класса 4 совместно регулируемых сигнатур.

[00255] Вариант осуществления 27 представляет собой способ по варианту осуществления 26, в котором по меньшей мере одну сигнатуру класса 4 совместно регулируемых сигнатур выбирают из группы, состоящей из следующих сигнатур: `estimate2013_2_estimate`, `estimate2013_2_immune`, `estimate2013_2_stromal`, `hallmark_allograft_rejection`, `hallmark_angiogenesis`, `hallmark_complement`, `hallmark_IL2_JAK_STAT5_signaling`, `hallmark_IL6_JAK_STAT3_signaling`, `hallmark_inflammatory_response`, `hallmark_interferon_alpha_response`, `hallmark_interferon_gamma_response`, `hallmark_kras_signaling_up`, `immunophenoscore_1_Act.CD4`, `immunophenoscore_1_Act.CD8`, `immunophenoscore_1_B2M`, `immunophenoscore_1_CD27`, `immunophenoscore_1_EC`, `immunophenoscore_1_HLA.A`, `immunophenoscore_1_HLA.B`, `immunophenoscore_1_HLA.C`, `immunophenoscore_1_HLA.DPA1`, `immunophenoscore_1_HLA.DPB1`, `immunophenoscore_1_HLA.E`, `immunophenoscore_1_HLA.F`, `immunophenoscore_1_IPS`, `immunophenoscore_1_IPS.raw`, `immunophenoscore_1_MHC`, `immunophenoscore_1_TAP1`, `immunophenoscore_1_TAP2`, `immunophenoscore_1_Tem.CD8`, и их комбинаций.

[00256] Вариант осуществления 28 представляет собой способ по варианту осуществления 27, в котором по меньшей мере одна сигнатура класса 4 совместно регулируемых сигнатур включает сигнатуру `hallmark_IL2_JAK_STAT5_signaling`.

[00257] Для дополнительной иллюстрации характера изобретения предложены следующие примеры изобретения. Следует понимать, что следующие примеры не ограничивают изобретение, а объем изобретения определен прилагаемой формулой изобретения.

[00258] ПРИМЕРЫ

[00259] `nmCRPC` представляет собой неметастатический рак предстательной железы, у которого развилась резистентность к андроген-депривационной терапии (ADT) (Scher HI et al., *J Clin Oncol.* 34:1402-18(2016)). Пациенты с `nmCRPC` со временем удвоения простатоспецифического антигена (PSADT) < 8-10 месяцев подвержены значительному риску развития метастатического заболевания и смерти от рака предстательной железы, а у одной трети пациентов с `nmCRPC` проявляется метастатическое заболевание костной ткани в течение 2 лет (Smith MR et al., *J Clin Oncol.* 31: 3800-06 (2013)). Было показано, что ингибиторы андрогенных рецепторов (ARI), такие как апалутамид (APA), энзалутамид и даролутамид, добавляемые к текущей терапии ADT, улучшают результаты при `nmCRPC` (Smith MR et al., *N Engl J Med.* 378: 1408-18 (2018));

Hussain M et al., *N Engl J Med.* 378: 2465-74 (2018); Fizazi K et al., *N Engl J Med.* 380: 1235-46 (2019)). Как и в случае с другими ARI, APA ингибирует ядерную транслокацию андрогенных рецепторов (AR), ингибирует связывание ДНК и препятствует AR-опосредованной транскрипции (Clegg NJ et al., *Cancer Res.* 72: 1494-1503 (2012)).

[00260] Клиническое исследование SPARTAN было предназначено для оценки эффективности и безопасности апалутамида (APA) у взрослых мужчин с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (nmCRPC) высокого риска. См., например, публикацию Smith et al., *N Engl J Med* 378:1408-18 (2018).

[00261] Базальноподобные и люминоподобные подтипы представляют собой две биологически различные популяции рака предстательной железы. Как люминальные, так и базальные клетки включают в себя самоподдерживающиеся клеточные линии, которые могут давать начало раку предстательной железы (Choi N et al., *Cancer Cell* 21(2): 253-65 (2012)). Базальноподобные подтипы дают большее количество метастазов по сравнению с локальным заболеванием (**ФИГ. 1А**). Базальные и люминальные клетки взрослых мышей представляют собой самоподдерживающиеся клеточные линии, обе из которых могут служить мишенями для инициации рака предстательной железы (Choi N et al., *Cancer Cell* 21(2): 253-65 (2012)). Базальный и люминальный фенотипы представляют собой два различных фенотипа, образующихся в результате дифференцировки от разных линий (Wang and Shen, *Cell Rep.* 8: 1339-46 (2014); см., например, фигуру 1). Хорошо дифференцированные люминоподобные клетки экспрессируют андрогенные рецепторы и зависят от гормонов, тогда как недифференцированные или плохо дифференцированные базальноподобные клетки больше похожи на стволовые клетки и менее чувствительны к гормонам (Wang and Shen, *Cell Rephen.* 8: 1339-46 (2014)). На **ФИГ. 1В** показаны функциональные различия между люминальными и базальными подтипами предстательной железы.

[00262] Как показано на **ФИГ. 2** и **3**, частота базальноподобного молекулярного подтипа, описанная в прогностическом анализе сигнатуры гена рака молочной железы PAM50 PROSIGNA® (Guiu et al., *Ann Oncol* 23(12): 2997-3006 (2012), с использованием тех же генных сигнатур, но платформы, отличной от платформы, применяемой для рака предстательной железы (DECIPHER®) и публикации Zhang (Zhao SG, et al. *JAMA Oncol.* 3: 1663-72 (2017)), продемонстрировала более чем 90% перекрытие в когорте nmCRPC в исследовании SPARTAN, тогда как базальноподобные опухоли были представлены в когорте с большей частотой. Несмотря на то, что сигнатура генов такая же, как и при анализе PROSIGNA®, данные в данном случае генерируются с использованием анализа DECIPHER®HuEx. Прогноз для люминальных опухолей В лучше при лечении ADT (контролем служило отсутствие терапии ADT), а базальные и люминальные опухоли А имеют неблагоприятный прогноз при лечении ADT (контролем служило отсутствие терапии ADT) (Zhao SG, et al. *JAMA Oncol.* 3:1663-72 (2017)). Как показано на **ФИГ. 4**, в когорте SPARTAN при люминоподобных опухолях отмечено более длительное время до появления метастазов (не развились) по сравнению с базальноподобными опухолями (25,6

месяцев). Было показано, что базальноподобные и люминоподобные подтипы А устойчивы к терапии ADT, базальные подтипы из публикаций PAM50 и Zhang связаны с плохим клиническим ответом на ADT, а люминоподобные подтипы В (PAM50) обладают селективной чувствительностью к ADT (публикация Zhao SG, et al. JAMA Oncol. 3: 1663-72 (2017), фигуры 4А и 4В; и публикация Zhang et al. Nature Communications 7: 10798 (2016), фигура 4О (анализ индекса Глисона)).

[00263] Пример 1: Идентификация молекулярных детерминант ответа на апалутамид у пациентов с nmCRPC в исследовании SPARTAN

[00264] ВВЕДЕНИЕ

[00265] Пациенты с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (nmCRPC) с быстро растущим уровнем простатоспецифического антигена (ПСА), т. е., временем удвоения ПСА (PDADT) ≤ 10 месяцев, подвержены высокому риску развития отдаленных метастазов и демонстрируют более низкие клинические результаты по сравнению с пациентами с более длительным PSADT (Smith MR, et al. J. Clin Oncol. 23: 2918-25 (2005); Smith MR, et al. Cancer 117: 2077-85 (2011); Smith MR, et al. Lancet 379: 39-46 (2012)). Задержка образования метастазов может улучшать результаты и снижать заболеваемость и смертность, сопровождающие прогрессирование заболевания (Small EJ et al., Genitourinary Cancers Symposium, реферат 161 (8-10 февраля 2018 г., г. Сан-Франциско, штат Калифорния); Lin JH et al., J Clin Oncol. 35(15 suppl). Реферат e16525 (2017)).

[00266] Апалутамид (APA) представляет собой мощный ингибитор андрогенных рецепторов (AR) следующего поколения, который предотвращает ядерную транслокацию AR и активацию AR-опосредованных сигнальных путей (Clegg NJ et al., Cancer Res. 72:1494-1503 (2012)). В исследовании SPARTAN добавление APA к андроген-депривационной терапии (ADT) улучшило показатели выживаемости без метастазов (MFS) у мужчин с nmCRPC высокого риска (Smith MR et al., N Engl J Med. 378: 1408-18 (2018)) по сравнению с плацебо (PBO)+ADT (Small EJ et al., Genitourinary Cancers Symposium, реферат 161 (8-10 февраля 2018 г., г. Сан-Франциско, штат Калифорния); Smith MR et al., N Engl J Med. 378: 1408-18 (2018)).

- медианный показатель MFS, первичная конечная точка, составлял 40,5 месяцев с APA+ADT по сравнению с 16,2 месяцами с PBO+ADT (ОР, 0,28; 95% ДИ, 0,23-0,35; $p < 0,0001$).

[00267] Улучшение ответа на APA+ADT в исследовании SPARTAN согласовывались по всем вторичным и поисковым конечным точкам (Small EJ et al., Genitourinary Cancers Symposium: Реферат 161 (8-10 февраля 2018 г., г. Сан-Франциско, штат Калифорния); Smith MR et al., N Engl J Med. 378: 1408-18 (2018)), включая задержки в следующих показателях:

- выживаемость без прогрессирования (PFS) (ОР, 0,29; 95% ДИ, 0,24-0,36; $p < 0,0001$).

- время до прогрессирования симптомов (ОР, 0,45; 95% ДИ, 0,32-0,63; $p < 0,0001$).

- выживаемость без прогрессирования (PFS2) (ОР, 0,49; 95% ДИ, 0,36-0,66; $p < 0,0001$).

[00268] Улучшение показателей MFS у пациентов в исследовании SPARTAN не сопровождалось снижением качества жизни по сравнению с исходным уровнем (Saad F et al., *Lancet Oncol.* 19: 1404-16 (2018)).

[00269] АРА представлял собой первое лекарственное средство, одобренное для лечения nmCRPC, на основании первичной конечной точки MFS (Lawrence WT et al., *J Urol.* 6: 1264-72 (2018)).

[00270] Было подтверждено несколько молекулярных сигнатур для прогнозирования метастазов и агрессивности заболевания при раке предстательной железы (Karnes RJ et al., *J Urol.* 190: 2047-53 (2013); Zhang et al., *Nat Commun.* 7:10718 (2016); Zhao SG et al., *JAMA Oncol.* 3:1663-72 (2017)), включая:

- геномный классификатор (ГК) DECIPHER® на основе 22 маркеров мРНК, который, как было показано, прогнозирует следующее (Karnes RJ et al., *J Urol.* 190: 2047-53 (2013)):

- Высокий риск образования метастазов (высокий балл ГК $> 0,6$).
- Риск образования метастазов от низкого до умеренного (от низкого до среднего балла ГК $\leq 0,6$).

- люминальные или базальные подтипы, которые, как было показано, прогнозируют ответ на ADT (Zhao SG et al., *JAMA Oncol.* 3: 1663-72 (2017)):

- Люминальный подтип В был связан с чувствительностью к ADT.
- Люминальный подтип А и базальные подтипы могут быть менее чувствительны к ADT.

[00271] Индивидуальная терапия, основанная на биологических параметрах опухоли, применима для оказания помощи в стратегиях лечения комбинациями с АРА.

[00272] ЦЕЛИ

[00273] Цели данного анализа полного транскриптома пациентов с nmCRPC заключаются в оценке потенциальных прогностических факторов ответа или резистентности к АРА+ADT, а также в определении популяции пациентов с высоким риском.

[00274] СПОСОБЫ

[00275] Исследование SPARTAN (NCT01946204) представляло собой двойное слепое рандомизированное (2 : 1) плацебо-контролируемое клиническое исследование, в котором рандомизировали 1207 пациентов с NM-CRPC (2 : 1) для приема либо ERLEADA перорально в дозе 240 мг один раз в сутки (N=806), либо плацебо один раз в сутки (N=401). Все пациенты в исследовании SPARTAN дополнительно получали аналог гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) или им выполняли двустороннюю орхиэктомию. Пациентов стратифицировали по времени удвоения простатоспецифического антигена (ПСА) (PSADT), применению защищающих костную ткань агентов и наличию локально-регионарного заболевания. Пациенты должны были иметь PSADT ≤ 10 месяцев и

неметастатическое заболевание, подтвержденное посредством независимой центральной оценки в слепом режиме (BICR). Результаты анализа ПСА засекречивали и не использовали для отмены лечения. Пациенты, рандомизированные в одну из групп, прекращали лечение в случае появления рентгенологических признаков прогрессирования заболевания, подтвержденных BICR, только локально-регионарного прогрессирования, начала нового лечения, развития недопустимой токсичности или исключения из исследования. Ниже приведена информация о пациентах и исходные характеристики заболевания в различных группах лечения. Медианный возраст составлял 74 года (диапазон 48-97 лет), и 26% пациентов были в возрасте 80 лет или старше. Распределение по расовой принадлежности было следующим: 66% - европеоидная, 12% - монголоидная и 6% - негроидная. Семьдесят семь процентов (77%) пациентов в обеих группах лечения ранее подвергались хирургическому вмешательству или радиотерапии предстательной железы. У большинства пациентов количество баллов по шкале Глиссона составляло 7 или выше (78%). Лечение АРА было связано со значительно более длительным MFS в когорте исследования SPARTAN (см., например, Smith MR et al., N Engl J Med. 378: 1408-18 (2018), Figure 1A).

[00276] Для поискового анализа биомаркеров использовали фиксированные заархивированные блоки или предметные стекла с образцами опухоли подгруппы пациентов в исследовании SPARTAN. Было проанализировано 340 образцов, из которых 107 образцов не соответствовали критериям приемлемости КК, а 233 образца были включены в данный анализ (популяция биомаркеров) (**ФИГ. 5**).

[00277] Был проведен тест DECIPHER® для оценки предстательной железы (доступный в продаже геномный анализ) (Decipher Biosciences, Inc., г. Сан-Диего, штат Калифорния, США). Анализируемые образцы стратифицировали по баллам ГК теста DECIPHER и по базальноподобным/люминоподобным подтипам.

[00278] Для определения базальноподобного или люминоподобного подтипа оценивали экспрессию подмножества из 100 генов.

- опухоли стратифицировали как базальноподобные или люминоподобные на основании ранее определенных и проверенных сигнатур генов и срезов (Zhang et al., Nat Commun. 7: 10718 (2016)).

- Гены с дифференциальной экспрессией идентифицировали с использованием t-критерия с скорректированным/нескорректированным значением $p < 0,05$.

- Экспрессию гена обобщали с помощью центрирования по медиане (экспрессия индивидуальных генов минус медианное значение) и делили на стандартное отклонение.

[00279] Связь между баллами ГК DECIPHER® или базальноподобными/люминоподобными подтипами и MFS и PFS2 оценивали с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. В связи с отсутствием явлений PFS2 в подгруппе пациентов с люминоподобным подтипом, получавшим АРА+ADT, связи PFS2 с подтипами и группами лечения оценивали с использованием логрангового критерия, когда данную подгруппу включали в анализ.

- Показатель MFS был определен как время от рандомизации до момента появления первых рентгенологически определяемых отдаленных метастазов в кости или мягких тканях или смерти по любой причине, в зависимости от того, что произойдет раньше.

- Показатель PFS2 был определен как время от рандомизации до оценки исследователем прогрессирования заболевания во время первой последующей противораковой терапии или до смерти по любой причине перед началом второй последующей противораковой терапии, в зависимости от того, что произойдет раньше.

[00280] РЕЗУЛЬТАТЫ

[00281] Популяции пациентов

[00282] Пациенты, включенные в популяцию оценки биомаркеров исследования SPARTAN, имели агрессивные характеристики заболевания (таблица 1).

Таблица 1. Характеристики пациентов в популяции оценки биомаркеров (n=233).

Категория	APO+ADT	PSO+ADT
Балл ГК DECIPIHER, n (%)		
Высок.	78 (SI)	39 (49)
От низкого до среднего	76(49)	40 (51)
Подтип, n (%)		
Базальное введение	102 (66)	49 (62)
Люминальный	52(34)	30 (38)
Возраст, лет		
Медианное значение (диапазон)	73 (49-91)	74 (52-90)
Медиана времени от первоначального диагноза до	6,7	6,6
Медианное значение PSADT, мес.	4,2	4,6
≤ 6 месяцев, n (%)	115 (75)	57 (72)
> 6 месяцев, n (%)	39 (25)	22 (28)
Использование щадящего для костной ткани препарата, n		
Да	13 (8)	4(5)
Нет	141 (92)	75(95)
Локальное или регионарное узловое заболевание, n (%)		
N0	122 (79)	65 (82)
N1	32(21)	14 (18)
Предыдущее лечение рака предстательной железы, n (%)		
Простатэктомия или лучевая терапия	95 (62)	48(61)
Агонист аналога гонадотропин-рилизинг-гормона	151 (98)	78 (99)
Антиандрогенное средство первого поколения	108 (70)	60 (76)

[00283] Ответ на АРА у пациентов с nmCRPC с люминоподобным (LU) и базальноподобным (BA) подтипом опухоли в исследовании SPARTAN

[00284] Когорту клинического исследования SPARTAN анализировали на предмет эффективности АРА+ADT по сравнению с только ADT по отношению к люминоподобным (LU) и базальноподобным (BA) подтипам опухоли. Всего проанализировали 233 пациента. Приблизительно 65% пациентов (n=151) имели подтип BA, связанный с неблагоприятным прогнозом, что указывает на nmCRPC высокого риска. (См., например, Zhao SG et al. JAMA Oncol. 3: 1663-72 (2017), фигуры 4А и 4В; и Zhang et al. Nature Communications 7: 10798 (2016), фигура 4О (анализ индекса Глисона)).

Основными биологическими путями, связанными с подтипом ВА при nmCRPC, являются нейроэндокринная дифференцировка, эпителиально-мезенхимальный переход, ангиогенез и воспаление.

[00285] Во всех группах в популяции оценки биомаркеров базальноподобный подтип (65%, n=151) опухоли встречался чаще люминоподобного (35%, n=82) (подтипы А и В). В целом, 30% пациентов имели люминальный подтип В, и 5% имели люминальный подтип А.

[00286] Распределение базальноподобных и люминоподобных подтипов в исследовании SPARTAN отличается от описанного в предыдущем исследовании образцов от 3782 пациентов с менее агрессивным локализованным заболеванием, у которых пропорции базального подтипа, люминального А подтипа и люминального В подтипа были приблизительно равны по классификации PAM50 (PROSIGNA® NanoString Technologies, Inc., г. Сиетл, штат Вашингтон, США) (Zhao SG et al., JAMA Oncol. 3:1663-72 (2017)).

[00287] Дифференциально экспрессируемые гены в базальноподобных и люминоподобных (А или В) подтипах в исследовании SPARTAN показаны на **ФИГ. 6**.

[00288] Пациенты с LU подтипом, который, как известно, чувствителен к ADT, и с ВА подтипом, как правило, резистентным к ADT, получают пользу от применения АРА+ADT по сравнению с применением только ADT: отношение рисков (ОР (95% ДИ)) для выживаемости без метастазов (MFS) = 0,22 (0,08, 0,56), p=0,0017 и 0,34 (0,20, 0,58), p=0,0001, для LU и ВА, соответственно (**ФИГ. 7А** и **7В**). Пациенты как с базальноподобными, так и с люминоподобными подтипами демонстрировали продолжительную MFS при добавлении АРА к ADT (**ФИГ. 7А** и **7В**).

[00289] В показателях MFS по подтипу (базальноподобный и люминоподобный) у пациентов, получавших только ADT (РВО+ADT, n=79), различий не отмечалось: ОР (95% ДИ) для MFS при подтипе LU по сравнению с подтипом ВА: 0,66 (0,08, 1,2), p=0,227 (**ФИГ. 8 А**). Среди пациентов, получавших АРА+ADT (n=154), пациенты с люминоподобным подтипом имели значительно большее преимущество в отношении MFS по сравнению с пациентами с базальноподобным подтипом: ОР для MFS для подтипа LU по сравнению с подтипом ВА составило 0,40, p=0,030 (**ФИГ. 8 В**).

[00290] Аналогичное преимущество наблюдали для выживаемости без прогрессирования (PFS2). У пациентов с люминоподобным подтипом также наблюдалось значительное улучшение показателей PFS2 при применении АРА+ADT по сравнению с показателями PFS2 при применении РВО+ADT (ОР (95% ДИ), 0,35 (0,16, 0,79); p=0,0113 (**ФИГ. 9А**)). У пациентов с базальноподобным подтипом значительно улучшился показатель PFS2 при применении АРА+ADT по сравнению с показателем PFS2 при применении РВО+ADT (ОР (95% ДИ), 0,45 (0,26, 0,78); p=0,0043) (**ФИГ. 9В**). В группе ADT у пациентов с люминоподобным подтипом отмечалось улучшение показателей PFS2 по сравнению с пациентами с базальноподобным подтипом (ОР (95% ДИ), 0,72 (0,36, 1,42); p=0,3415) (**ФИГ. 9С**). В группе АРА+ADT у пациентов с люминоподобным

подтипом отмечалось улучшение показателей PFS2 по сравнению с пациентами с базальноподобным подтипом (OR (95% ДИ), 0,62 (0,32, 1,21); $p=0,1601$) (ФИГ. 9D).

[00291] На основании сведений из базы данных геномных ресурсов (GRID) также оценивали связь путей с базальноподобным молекулярным подтипом с применением многофакторного анализа; его результаты показаны на ФИГ. 10.

[00292] Таким образом, базальноподобные и люминоподобные подтипы представляют две биологически различные популяции рака предстательной железы. Базальноподобные подтипы встречались с повышенной частотой в испытании SPARTAN (65%) и имеют худший прогноз при лечении ADT, тогда как при люминоподобных подтипах лечение ADT приносит пользу. При обоих подтипах лечение APA+ADT приносило пользу в исследовании SPARTAN. Базальноподобные подтипы представляют собой популяцию с неудовлетворенной клинической потребностью, для которой ADT недостаточна и которая, следовательно, нуждается в APA. Дополнительная стратификация позволяет использовать комбинированные стратегии с применением APA для улучшения результата. При люминоподобных опухолях показана устойчивая польза, т. е. улучшение показателей MFS и PFS2, при APA+ADT по сравнению с применением только ADT, а при базальноподобных опухолях - устойчивая польза, т. е. улучшение показателей MFS и PFS2, при APA+ADT по сравнению с применением только ADT. При люминоподобном подтипе показана максимальная польза (MFS) при применении APA+ADT по сравнению с базальноподобным подтипом.

[00293] *Ответ на APA у пациентов с nmCRPC с высоким риском и риском от низкого до среднего на основании ГК DECIPHER® в исследовании SPARTAN*

[00294] Недавнее исследование SPARTAN показало, что добавление APA к ADT улучшило показатели выживаемости без метастазов (MFS) и выживаемости без прогрессирования (PFS2) у пациентов с nmCRPC. Для оценки прогностических факторов ответа на или нечувствительности к APA+ADT провели анализ полного транскриптома доступных образцов первичной опухоли, полученных от пациентов в исследовании SPARTAN. Для оценки экспрессии генов в архивированных первичных опухолях от пациентов в исследовании SPARTAN использовали доступный в продаже геномный анализ (тест для оценки предстательной железы DECIPHER®, Decipher Biosciences, Inc., г. Сан-Диего, штат Калифорния, США). Было подтверждено, что ГК DECIPHER® на основе 22 маркеров мРНК позволяет прогнозировать метастатический рак предстательной железы (Karnes RJ et al., J Urol. 190: 2047-53 (2013)) (ФИГ. 11), а также было подтверждено наличие подтипов BA/LU рака предстательной железы (Zhao SG, et al. JAMA Oncol. 3:1663-72 (2017); Zhang et al. Nature Communications 7: 10798 (2016)). Пациентов стратифицировали по высокому и низкому риску развития метастазов на основании высокого балла геномного классификатора (ГК) DECIPHER® (ГК > 0,6) и по риску от низкого до среднего (ГК ≤ 0,6), соответственно, а также по подтипам BA и LU. Также оценивали сигнатуры генов, отражающих ключевые биологические пути, связанные с подтипом BA. Связь между баллами ГК и подтипами и результаты оценивали

с использованием модели пропорциональных рисков Кокса.

[00295] Всего проанализировали 233 пациента. Среди групп лечения доли пациентов с высоким и низким или средним риском в популяции оценки биомаркеров были сходными: 50,2% (n=117) подвержены высокому риску, а 49,8% (n=116) подвержены низкому или среднему риску. Подгруппы по баллам ГК были хорошо сбалансированы в разных экспериментальных группах (**таблица 1**).

[00296] Среди пациентов в группе PBO+ADT высокие баллы ГК были связаны со значительно меньшим временем до MFS по сравнению с низкими баллами ГК (**ФИГ. 12А**). Добавление АРА к ADT приводило к продлению времени до MFS у всех пациентов и повышению риска высокого балла ГК (**ФИГ. 12В**).

[00297] Как у пациентов с высоким, так и у пациентов с низким баллом ГК наблюдалось улучшение исходов при применении АРА+ADT (**ФИГ. 13А и 13В**). Выраженность пользы по показателям MFS была выше у пациентов с высоким баллом ГК DECIPHER®, чем у пациентов с низким или средним баллом ГК. У пациентов с высоким баллом ГК и неблагоприятным прогнозом отмечали улучшение показателей MFS (ОР (95% ДИ) = 0,21 (0,11, 0,40), $p < 0,0001$) при применении АРА+ADT по сравнению с ADT (**ФИГ. 13А**), что позволяет предположить, что АРА улучшает изначально негативный прогноз у этих пациентов.

[00298] Медианное значение PFS2 в группе PBO+ADT составило 25,1 месяцев в подгруппе с высоким баллом ГК по сравнению с 29,7 месяцами в подгруппе с низким или средним баллом ГК (ОР, 0,47; $p < 0,198$). Медианное значение PFS2 в группе АРА+ADT не было достигнуто в подгруппах с высоким баллом ГК и баллом от низкого до среднего (ОР, 0,29; $p < 0,128$). У пациентов с высоким баллом ГК DECIPHER® продолжительность PFS2 при применении АРА+ADT была существенно выше по сравнению с группой PBO+ADT: медианное значение PFS2 не было достигнуто по сравнению с 25,1 месяцами (ОР, 0,26; $p < 0,008$). У пациентов с высоким баллом ГК и неблагоприятным прогнозом отмечалось улучшение показателей PFS2 (ОР=0,26, $p=0,0084$) при использовании АРА+ADT по сравнению с ADT, что позволяет предположить, что АРА улучшает изначально негативный прогноз у этих пациентов.

[00299] Как видно из четкого разделения на кривых Каплана-Мейера, при применении АРА+ADT отмечается улучшение показателей PFS2 у пациентов с низким или средним баллом ГК DECIPHER (медиана PFS2, без метастазирования) по сравнению с PBO+ADT (медиана PFS2, 29,7 месяцев), но различие не достигло статистической значимости (ОР, 0,18; $p=0,054$) в связи с небольшим количеством событий в этой подгруппе. У пациентов с высоким баллом ГК и неблагоприятным прогнозом отмечалось улучшение показателей MFS (ОР=0,21, $p < 0,0001$) и PFS2 (ОР=0,26, $p=0,0084$) при использовании АРА+ADT по сравнению с ADT, что позволяет предположить, что АРА улучшает изначально негативный прогноз у этих пациентов.

[00300] ВЫВОДЫ

[00301] Приблизительно две трети пациентов в исследовании SPARTAN с nmCRPC

высокого риска имели базальноподобный подтип, связанный с резистентностью к ADT, одна треть имела люминальный подтип В, и меньшая часть имела люминальный подтип А. Большинство пациентов в популяции оценки биомаркеров исследования SPARTAN имели базальноподобный подтип (65%), который связан с агрессивным заболеванием и, как правило, не реагирует на андрогенную депривацию.

[00302] Независимо от молекулярного подтипа все пациенты получали пользу от добавления АРА к ADT. Выраженность пользы при применении АРА+ADT была больше у пациентов с люминоподобным подтипом, чем у пациентов с базальноподобным подтипом. Эффективным подходом к отбору пациентов в клинических исследованиях может быть разделение по базальному/люминальному подтипу.

[00303] Пациенты с базальноподобными и люминоподобными подтипами получали пользу от добавления АРА к текущей ADT; однако пациенты с люминоподобным подтипом получали существенно больше пользы при применении АРА, чем пациенты с базальноподобным подтипом. Добавление АРА к ADT преодолевало нечувствительность к ADT у пациентов с базальноподобным подтипом.

[00304] Половина мужчин с nmCRPC в популяции оценки биомаркеров SPARTAN имела высокий балл ГК DECIPHER®, что указывает на агрессивное заболевание и высокий риск развития метастазов. Независимо от балла ГК DECIPHER® все пациенты получали пользу от добавления АРА к ADT. Величина пользы при применении АРА+ADT была наибольшей среди пациентов с высоким баллом ГК DECIPHER® и наибольшим риском. Высокий балл ГК может использоваться для выявления пациентов, нуждающихся в проведении более интенсивного раннего лечения, и для определения направления стратегий комбинированного лечения АРА.

[00305] Пациенты с высоким баллом ГК DECIPHER® и базальноподобными подтипами имеют неудовлетворенную клиническую потребность; результаты, описанные в настоящем документе, указывают на то, что добавление АРА к ADT может принести пользу этим пациентам, несмотря на высокий риск прогрессирования.

[00306] Молекулярные сигнатуры, такие как подтипы ГК DECIPHER® и BA/LU, идентифицируют пациентов с nmCRPC, которые могли бы получить пользу от АРА+ADT, несмотря на высокий риск развития метастазов. ГК DECIPHER® используется для идентификации пациентов, нуждающихся в проведении более интенсивного раннего лечения АРА и другими препаратами, и разделение на подтипы BA/LU представляет собой эффективный подход к отбору пациентов в исследованиях с комбинированным применением новых терапевтических средств и АРА. Пациенты с высоким баллом ГК DECIPHER® представляют собой группу с агрессивным заболеванием и неудовлетворенной клинической потребностью, в которой применения ADT недостаточно и требуется безотлагательное лечение АРА.

[00307] В **таблицах 2 и 3** приведены результаты примера 1.

Таблица 2. Лечебные эффекты в группах лечения ADT и АРА+ADT
Получавшие лечение пациенты в исследовании SPARTAN

Высокий балл по сравнению с низким или средним баллом ГК DECIPHER® и подтип ВА по сравнению с подтипом LU

	APA+ADT	Только ADT	Всего
Высокий балл по сравнению с низким или средним баллом ГК DECIPHER®			
Связь с MFS	OP, 1,11, p=0,7449;	OP, 0,43, p=0,0144;	OP, 0,74, p=0,1983;
Связь с PFS2	OP, 0,29, p=0,1282;	OP, 0,47, p=0,1976;	OP, 0,34, p=0,0236;
Подтип: ВА в сравнении с LU			
Связь с MFS	OP, 0,40, p=0,0295;	OP, 0,66, p=0,2297;	OP, 0,56, p=0,0296;
Связь с PFS2	OP < 0,001, p=0,0334;	OP, 0,51, p=0,2211;	OP, 0,43, p=0,0951;

Таблица 3. Лечебные эффекты по подтипам биомаркеров ADT и APA+ADT
Получавшие лечение пациенты в исследовании SPARTAN

Высокий балл по сравнению с низким или средним баллом ГК DECIPHER® и подтип ВА по сравнению с подтипом LU

Высокий балл по сравнению с низким или средним баллом ГК DECIPHER®	ADT+APA по сравнению с ADT	
	Низкий или средний риск	Высокий риск
Связь с MFS	OP, 0,46, p=0,0361;	OP, 0,21, p < 0,0001;
Связь с PFS2	OP, 0,18, p=0,0535;	OP, 0,26, p=0,0084;
Подтип: ВА в сравнении с LU	LU	ВА
Связь с MFS	OP, 0,22, p=0,0017;	OP, 0,34, p=0,0001;
Связь с PFS2	OP, 0,35, p=0,0113;	OP, 0,45, p=0,0043;

[00308] Пример 2. Влияние добавления апалутамида (APA) к андрогенной депривационной терапии (ADT) на подклассы экспрессии различных генов

[00309] ЦЕЛЬ

[00310] Одна из целей данного исследования заключается в описании характеристик рака предстательной железы и руководства по новым стратегиям лечения, включая: (1) кластеризацию 160 предварительно заданных транскрипционных сигнатур в биологически совместно регулируемых классах; (2) оценку прогностического и предполагаемого значения этих сигнатур в каждом классе; и (3) оценку дифференциального лечебного эффекта APA+ADT на основании экспрессии сигнатур. Другая цель данного исследования заключается в определении новых стратегий

комбинированного лечения на основании экспрессии сигнатур во всех биологических классах.

[00311] СПОСОБЫ

[00312] Были изучены данные исследования SPARTAN. Пациентов случайным образом распределяли в соотношении 2 : 1 для приема апалутамида (240 мг в сутки) или плацебо. Все пациенты продолжали получать андроген-депривационную терапию. Первичной конечной точкой была выживаемость без метастазов, которую определяли как время от рандомизации до первого обнаружения отдаленных метастазов при визуализации или смерти (Smith MR et al., N Engl J Med. 378: 1408-18 (2018)).

[00313] От подгруппы пациентов в исследовании SPARTAN (N=233) были получены архивные образцы зафиксированной формалином и залитой в парафин опухоли (блоки или предметные стекла) для поискового анализа биомаркеров (**ФИГ. 14 А-14К**). Профили экспрессии генов были получены компанией Decipher Biosciences (Decipher Biosciences, Inc., г. Сан-Диего, штат Калифорния, США) с использованием платформы DECIPHER® Human Exon 1.0 Array. Для выявления корреляций между сигнатурами проводили нормализацию данных. В частности, сигнатуры ранжировались от самого низкого до самого высокого балла. Связности назначали путем усреднения связанных элементов, например, (1, 2, 3, 3, 4, 5) = (1, 2, 3,5, 3,5, 5, 6). Были транспонированы ранжированные сигнатуры и выполнена количественная нормализация (**ФИГ. 14С - 14Е**).

[00314] Профили экспрессии генов суммировали для оценки 160 заданных сигнатур экспрессии генов (полученных из литературы), указывающих на клинический прогноз и биологические особенности, связанные с раком предстательной железы. Консенсусную кластеризацию использовали для выявления четырех наборов сигнатур экспрессии генов с биологической совместной регуляцией. В частности, классы присваивали с использованием библиотеки Consensivity ClusterPlus (Wilkerson & Hayes, Bioinformatics 2010; 26(12): 1572-73) со следующими параметрами: Метод Hclust, 80% субдискретизация, 1000 итераций, среднее расстояние между кластерами, расстояние Пирсона. Количество кластеров (k=4) выбирали с учетом относительного изменения площади под эмпирическим кумулятивным распределением (**ФИГ. 14F**). Тот же способ использовался для поиска кластеров среди образцов. Кластеризацию сигнатур и кластеризацию образцов объединяли для выявления подгруппы пациентов, которые коррелируют с определенными сигнатурами. Граничное значение высокого и низкого уровня экспрессии определялось по медианному значению нормализованной экспрессии сигнатур.

[00315] Сигнатуры экспрессии генов оценивали на предмет связи и взаимодействия между экспрессией и результатом лечения. На основании каждой сигнатуры экспрессии пациентов стратифицировали по высокому и низкому уровню экспрессии. Анализ Каплана-Мейера использовали для оценки времени до появления метастазов в группах с высоким и низким уровнем экспрессии. Для исследования связи между относительным риском метастазирования и экспрессии использовали модель пропорциональных рисков

Кокса.

[00316] РЕЗУЛЬТАТЫ

[00317] Неконтролируемая кластеризация выявила четыре класса совместно регулируемых сигнатур. Каждый класс состоит главным образом из сигнатур, имеющих общие клинические последствия и/или биологические функции. Первый класс (класс 1) представлен связанными с прогнозом сигнатурами (**таблица 4**); второй класс (класс 2) представлен связанными со стероидным гомеостазом сигнатуры (**таблица 5**); третий класс (класс 3) представлен нечувствительными к гормональной терапии базальноподобными или и нейроэндокринноподобными сигнатурами (**таблица 6**); и четвертый класс (класс 4) представлен иммунными и стромальными сигнатурами (**таблица 7**). Репрезентативные сигнатуры (RS) от каждого класса оценивали на предмет связи с ответом в каждой группе лечения.

[00318] Класс 1: Связанные с прогнозом сигнатуры (24,38%)

[00319] Связанные с прогнозом сигнатуры класса 1 (риски) перечислены в **таблице 4**. Репрезентативные сигнатуры включают в себя балл Decipher, люминальный подтип В, индекс Глисона, CAPRA, рецидив ПСА, агрессивность РПЖ, метастазы, потерю PTEN, сигнальный каскад Mtorc и люминальный подтип ВА по классификации PAM50.

[00320] Между группами лечения доли высоких и низких уровней экспрессии были схожими: 50% (n=117) имели высокий уровень экспрессии (медианное значение и выше), а 50% (n=116) имели низкий уровень экспрессии (ниже медианного значения). Граничное значение составило 0,49.

[00321] Добавление АРА к АДТ приводило к продлению MFS для всех пациентов и преодолевало повышенный риск высокой экспрессии сигнатуры genomic_gleason_grade_2 (репрезентативная сигнатура класса 1). Повышенный уровень экспрессии сигнатуры genomic_gleason_grade_2 прогнозирует более высокий риск метастазирования (OR=2,98, p=0,002), худший прогноз при применении АДТ (OR: [95% ДИ], 2,18, 1,11-4,28, p=0,0241) и более выраженную пользу при применении АРА+АДТ (OR: [95% ДИ], 0,81, 0,43-1,56, p=0,5337) (**ФИГ. 15А и 15В**).

[00322] Как при высоком, так и при низком уровне экспрессии сигнатуры genomic_gleason_grade_2 отмечалось улучшение результатов при применении АРА+АДТ по сравнению с АДТ. MFS представляют собой (OR: [95% ДИ], 0,19, 0,10-0,37, p < 0,0001) и (OR: [95% ДИ], 0,53, 0,26-1,07, p=0,0772) у пациентов с высоким уровнем экспрессии по сравнению с низким уровнем экспрессии сигнатуры genomic_gleason_grade_2, соответственно (**ФИГ. 15С и 15D**), что позволяет предположить, что АРА улучшает изначально негативный прогноз у пациентов с высоким риском.

[00323] На **ФИГ. 15Е** показана связь между экспрессией сигнатуры genomic_gleason_grade_2 и относительным риском в группе лечения. Относительный риск в группе РВО растет по мере повышения уровня экспрессии сигнатуры. Относительный риск в группе АРА остается постоянным даже при увеличении уровня экспрессии сигнатуры.

[00324] Эффект лечения представляет собой (ОР: [95% ДИ], 0,71, 0,27-1,86, $p=0,4921$), влияние сигнатуры *genomic_gleason_grade_2* представляет собой (ОР: [95% ДИ], 2,98, 1,50-5,96, $p=0,0019$), и связь между лечебным эффектом и влиянием сигнатуры *genomic_gleason_grade_2* представляет собой (ОР: [95% ДИ] 0,36, 0,13-0,95, $p < 0,0390$).

[00325] Класс 2:Связанные со стероидным гомеостазом сигнатуры (31,87%)

[00326] В **таблице 5** приведены связанные со стероидным гомеостазом сигнатуры класса 2 (стероидный гомеостаз). К репрезентативным сигнатурам относятся гомеостаз холестерина, люминальный А подтип, активность GR, чувствительность к доцетакселу, активность ARv7, активность AR, ERG⁺, адипогенез, ангиогенез и репарация ДНК.

[00327] Между группами лечения доли высоких и низких уровней экспрессии были схожими: 50% ($n=117$) имели высокий уровень экспрессии (медианное значение и выше), а 50% ($n=116$) имели низкий уровень экспрессии (ниже медианного значения). Граничное значение составило 0,25.

[00328] Добавление АРА к АДТ приводило к продлению MFS для всех пациентов и преодолевало повышенный риск высокой экспрессии сигнатуры *hallmark_cholesterol_homeostasis* (репрезентативная сигнатура класса 2). Повышенный уровень экспрессии сигнатуры *hallmark_cholesterol_homeostasis* предсказывает более высокий риск метастазирования (ОР: [95% ДИ] 0,57, 0,35-0,92, $p=0,02$), худший прогноз при применении АДТ (ОР: [95% ДИ] 1,31, 0,68-2,51, $p=0,4191$) и более выраженную пользу при применении АРА+АДТ (ОР: [195% ДИ] 0,86, 0,45-1,64, $p=0,6382$) (**РИС. 16А и 16В**).

[00329] Как при высоком, так и при низком уровне экспрессии сигнатуры *hallmark_cholesterol_homeostasis* отмечалось улучшение результатов при применении АРА+АДТ по сравнению с АДТ. MFS представляют собой (ОР: [95% ДИ], 0,21, 0,11-0,43, $p < 0,0001$) и (ОР: [95% ДИ], 0,42, 0,22-0,79, $p=0,0077$) у пациентов с высоким уровнем экспрессии по сравнению с низким уровнем экспрессии сигнатур класса 2, соответственно (**ФИГ. 16С и 16D**), что позволяет предположить, что АРА улучшает изначально негативный прогноз у пациентов с высоким риском.

[00330] На **ФИГ. 16Е** показана связь между экспрессией сигнатуры *hallmark_cholesterol_homeostasis* и относительным риском в группе лечения. Относительный риск в группе РВО растет по мере повышения уровня экспрессии сигнатуры. Относительный риск в группе АРА растет по мере повышения уровня экспрессии сигнатуры.

[00331] Эффект лечения представляет собой (ОР: [95% ДИ], 0,48, 0,26-0,88, $p=0,0178$) сигнатуры *hallmark_cholesterol_homeostasis* представляет собой (ОР: [95% ДИ], 1,42, 1,02-1,98, $p=0,0402$), связь между лечебным эффектом и влиянием сигнатуры *hallmark_cholesterol_homeostasis* представляет собой (ОР: [95% ДИ] 0,57, 0,35-0,93, $p=0,0232$).

[00332] Класс 3:Нечувствительные к гормональной терапии базальноподобные и нейроэндокринноподобные сигнатуры (25%)

[00333] В **таблице 6** перечислены нечувствительные к гормональной терапии базальноподобные и нейроэндокринноподобные (нейроэндокринно-базальные) сигнатуры. Репрезентативные сигнатуры включают статус потери RB, p53-потерю, базальный подтип по классификации PAM50, BELTRAN-NEPC, ответ на лучевую терапию, мелкоклеточную карциному, Wnt-В-катенин, гипоксию и макрофаги.

[00334] Между группами лечения доли высоких и низких уровней экспрессии были схожими: 50% (n=117) имели высокий уровень экспрессии (медианное значение и выше), а 50% (n=116) имели низкий уровень экспрессии (ниже медианного значения). Граничное значение составило -0,44.

[00335] Приблизительно 27% опухолей с биомаркерами в исследовании SPARTAN представляют собой НЭ молекулярный подтип (Beltran et al, Divergent clonal evolution of capylintracetyl prostate cancer, Nat Med. 2016; 22(3)298-305).

[00336] Добавление АРА к АДТ приводило к продлению MFS у всех пациентов. Повышенная экспрессия сигнатуры beltran2016_1 (репрезентативная сигнатура класса 3) позволяет прогнозировать следующее при применении АДТ (ОР: [95% ДИ] 1,58, 0,82-3,04, p=0,1755 и ОР: [95% ДИ] 0,97, 0,51-1,86, p=0,9379), (**ФИГ. 17А и 17В**).

[00337] Пациенты с высокой экспрессией сигнатуры beltran2016_1 (аденокарцинома) получают пользу при применении АРА+АДТ (ОР: [95% ДИ], 0,41, 0,21-0,81, p < 0,0106). Низкий уровень экспрессии сигнатуры beltran2016_1 (клетки аденокарциномы с НЭ-подобными функциями) также показывает меньший риск при применении АРА+АДТ (ОР: [95% ДИ] 0,25, 0,13-0,47, p < 0,0001) (**ФИГ. 17С и 17D**).

[00338] На **ФИГ. 17Е** показана связь между экспрессией сигнатуры beltran2016_1 и относительным риском в группе лечения. Относительный риск в группе в РВО уменьшается по мере повышения экспрессии сигнатуры. Относительный риск в группе АРА остается постоянным независимо от экспрессии сигнатуры.

[00339] Эффект лечения представляет собой (ОР=0,9540 (0,05, 15,65), p=0,92), влияние сигнатуры beltran2016_1 представляет собой (ОР=0,9854 (0,63, 1,61), p=1,00), а взаимодействие между эффектом лечения и влиянием сигнатуры beltran2016_1 представляет собой (ОР=0,4488 (0,69, 2,32), p=1,26).

[00340] Класс 4: Иммунная и опухолевая IL2/ IL-6 JAK-STAT5 сигнатуры (19%)

[00341] Иммунная и стромальная IL2/ IL-6 JAK-STAT5 (стромальная/иммунная) сигнатуры класса 4 приведены в **таблице 7**. Репрезентативные сигнатуры включают сигнальный каскад IL2-JAK-STAT5, сигнальный каскад IL6-JAK-STAT3, воспалительный ответ, ответ на γ -интерферон (Ifg), ответ на α -интерферон (Ifa) и отторжение аллотрансплантата.

[00342] Сигнатуры класса 4 являются стромальными/иммунными. Это означает, что большинство сигнатур в этом классе связаны с иммунной системой. Отличительные признаки наборов генов не являются взаимозаменяемыми с данным термином, поскольку отличительные признаки связаны с различными биологическими особенностями рака, а не только с иммунной системой.

[00343] Отличительные признаки наборов генов обобщают и представляют конкретные четко определенные биологические состояния или процессы, а также отображают когерентную экспрессию. Эти наборы генов были созданы с помощью вычислительной методологии, основанной на идентификации перекрытий и сохранении наборов генов, которые отображают координатную экспрессию (Liberzon A et al., The Molecular Signatures Database (MSigDB) Hallmark Gene Set Collection, Cell Syst 23; 1(6): 417-25 (2015)).

[00344] Первоначальные перекрывающиеся наборы генов, из которых выводится отличительный признак, называются «поисковыми» наборами. Коллекция из 50 отличительных признаков обобщает информацию из более чем 4,000 исходных перекрывающихся наборов генов из коллекции MSigDB C1-C6, версия 4.0. Отличительные признаки снижают шум и избыточность и обеспечивают более эффективное биологическое пространство для анализа представленности групп генов (GSEA): см. http://software.broadinstitute.org/gsea/msigdb/collection_details.jsp.

[00345] Между группами лечения доли высоких и низких уровней экспрессии были схожими: 50% (n=117) имели высокий уровень экспрессии (медианное значение и выше), а 50% (n=116) имели низкий уровень экспрессии (ниже медианного значения). Граничное значение составило -0,42.

[00346] Экспрессия сигнатур класса 4 не была связана с прогнозом. Однако более высокая экспрессия сигнатуры *hallmark_IL2_JAK_STAT5_signaling* (репрезентативная сигнатура класса 4) связана с лучшим результатом при применении АРА+АДТ (ОР: [95% ДИ], 0,43, 0,21-0,86, p=0,0180) по сравнению с пациентами группы АДТ (ОР: [95% ДИ] 1,10, 0,57-2,11, p=0,7825) (**ФИГ. 18А и 18В**).

[00347] Пациенты с низкой экспрессией сигнатуры *hallmark_IL2_JAK_STAT5_signaling* получают пользу при применении АРА+АДТ (ОР: [95% ДИ] 0,39, 0,20-0,74, p=0,0040). Высокий уровень экспрессии сигнатуры *hallmark_IL2_JAK_STAT5_signaling* также демонстрирует меньший риск при применении АРА+АДТ (ОР: [95% ДИ] 0,21, 0,10-0,43, p < 0,0001) (**ФИГ. 18С и 18D**).

[00348] На **ФИГ. 18Е** показана связь между экспрессией сигнатуры *hallmark_IL2_stat5_signaling* и относительным риском в группе лечения. Относительный риск в группе РВО растет по мере повышения уровня экспрессии сигнатуры. Относительный риск в группе АРА быстро снижается по мере повышения уровня экспрессии сигнатуры.

[00349] Эффект лечения представляет собой (ОР: [95% ДИ] 0,05, 0,09-0,32, p=0,0015), влияние сигнатуры *hallmark_IL2_JAK_STAT5_signaling* представляет собой (ОР: [95% ДИ] 0,55, 0,35-0,86, p=0,0082), и взаимодействие между эффектом лечения и влиянием сигнатуры *hallmark_IL2_JAK_STAT5_signaling* представляет собой (ОР: [95% ДИ] 0,53, 0,28-0,98, p=0,0444). Таким образом, сигнатуры класса 4 связаны с результатами, зависящими от лечения с применением АРА+АДТ.

[00350] ВЫВОДЫ

[00351] При сравнении АРА+АДТ с АДТ было обнаружено, что взаимодействие между сигнатурой класса 1 (связанной с повышенным риском метастазирования у мужчин, получавших плацебо) и лечением существенно связано с исходом. Аналогичным образом, значимые взаимодействия между сигнатурой и лечением также были обнаружены в отношении сигнатур класса 2. Сигнатуры класса 3 были связаны с более высоким риском метастазирования в группе РВО независимо от уровня экспрессии. Пациенты с низким уровнем экспрессии (аденокарцинома) получают пользу от АРА+АДТ, в то время как пациенты с высоким уровнем экспрессии (клетки аденокарциномы с нейтрофилоподобными функциями) также подвержены меньшему риску при лечении АРА+АДТ. Наконец, эффект взаимодействия между лечением и сигнатурой также наблюдали в отношении стромальных сигнатур класса 4 (связанных с повышенным риском метастазирования у мужчин с более высоким уровнем экспрессии, получавших АРА+АДТ).

[00352] Эти результаты позволяют дополнительно стратифицировать пациентов с клинически высоким риском, включенных в исследование SPARTAN, на основе биологически различных классов. Настоящие результаты демонстрируют наибольшую пользу от лечения АРА+АДТ в соответствии с наблюдаемым клиническим эффектом. Более того, результаты выявляют подгруппы пациентов, такие как имеющие высокий риск, выраженный стероидогенез и выраженный стромальный подтип, которым лечение АРА+АДТ может принести наибольшую пользу.

[00353] Содержание всех патентов, опубликованных заявок, ссылок и других цитируемых в настоящем документе ссылок полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

[00354] Хотя были показаны и описаны примеры осуществления, специалистам в данной области будет понятно, что возможно внесение различных изменений в форму и содержании без отступления от объема вариантов осуществления, включенных в прилагаемую формулу изобретения.

Таблица 4. Совместно регулируемые сигнатуры класса 1

Сигнатура	Описание
agell2012_1	Экспрессия сигнатуры 12 генов связана с агрессивными гистологическими свойствами при раке предстательной железы: гены SEC14L1 и TCEB1 являются потенциальными маркерами прогрессирования.
bibikova2007_1	Экспрессия сигнатур, коррелирующих с индексом Глисона и рецидивом при раке предстательной железы
bismar2006_1	Определение агрессивного рака предстательной железы с использованием модели 12 генов
bismar2017_1	
cheville2008_1	Модель панели генов, прогнозирующая исход у мужчин с высоким риском системного прогрессирования и смерти от рака предстательной железы после радикальной позадилонной простатэктомии.

cuzick2011_1	Прогностическое значение экспрессии сигнатур РНК, полученных из генов пролиферации клеток клеточного цикла у пациентов с раком предстательной железы: ретроспективное исследование.
cuzick2011_lm_1	Прогностическое значение экспрессии сигнатур РНК, полученных из генов пролиферации клеток клеточного цикла у пациентов с раком предстательной железы: ретроспективное исследование.
decipher_1	Обнаружение и подтверждение геномного классификатора рака предстательной железы, который прогнозирует ранние метастазы после радикальной простатэктомии.
decipherv2_2	
genomic_capras_1	Класс 4+ по шкале Глисона
genomic_gleason_grade_1	Класс 4+ по шкале Глисона
genomic_gleason_grade_2	Класс 4+ по шкале Глисона
glinsky2005_1	Микроматричный анализ выявил сигнатуру смерти от рака, прогнозирующую неэффективность терапии у пациентов с множеством типов рака.
hallmark_mtorc1_signaling	
hallmark_myc_targets_v1	
hallmark_myc_targets_v2	
klein2014_1	Анализ с использованием 17 генов для прогнозирования агрессивности рака предстательной железы в контексте гетерогенности класса по Глисона, многоочаговости опухоли и недостаточности взятия биоптатов
lapointe2004_1	Глобальный транскрипционный анализ образцов фиксированного формалином рака предстательной железы идентифицирует биомаркеры рецидива заболевания.
larkin2012_1	Идентификация маркеров прогрессирования рака предстательной железы с использованием экспрессии гена-кандидата
long2014_1	Общий транскрипционный анализ образцов фиксированного формалином рака предстательной железы идентифицирует биомаркеры рецидива заболевания
nakagawa2008_1	Панель биомаркеров ткани, прогнозирующая системное прогрессирование после рецидива ПСА после радикальной терапии рака предстательной железы
non_organ_confined_1	Рак предстательной железы, не ограниченный органом, при радикальной простатэктомии
normaltumor_1	опухоль
pam50_luminalB	
penney2011_1	PCSM
penney2011_lm_1	
ramaswamy2003_1	
saal2007_1	MET
saal2007_pten	Потеря PTEN
sdms_1	MET
singh2002_1	MET

staging_epe_1	EPE
staging_lni_1	LNI
staging_svi_1	SVI
stephenson2005_1	MET
talantov2010_1	MET
varambally2005_1	MET
wu2013_1	MET
yu2007_1	MET

Таблица 5. Совместно регулируемые сигнатуры класса 2

Сигнатура	Описание
ar_related_pathway_ARv7	Активность ARv7 и GR
ar_related_pathway_glucocorticoid_receptor	Активность ARv7 и GR
aros_1	Расовые вариации молекулярных подтипов рака предстательной железы и сигнального пути андрогенных рецепторов отражают анатомическое расположение опухоли
docetaxel_sens_1	Чувствительность к доцетакселу
ergmodel_1	ERG+
glinsky2004_1	Определение профиля экспрессии генов позволяет прогнозировать клинический исход рака предстательной железы.
hallmark_adipogenesis	
hallmark_androgen_response	
hallmark_angiogenesis_Brauer2013	
hallmark_angiogenesis_KeggVEGF	
hallmark_angiogenesis_Liberzon2015	
hallmark_angiogenesis_Masiero2013	
hallmark_angiogenesis_Nolan2013	
hallmark_angiogenesis_Uhlik2016	
hallmark_apical_surface	
hallmark_bile_acid_metabolism	
hallmark_cholesterol_homeostasis	
hallmark_dna_repair	
hallmark_e2f_targets	
hallmark_fatty_acid_metabolism	
hallmark_g2m_checkpoint	
hallmark_glycolysis	
hallmark_hedgehog_signaling	
hallmark_heme_metabolism	

hallmark_mitotic_spindle	
hallmark_notch_signaling	
hallmark_oxidative_phosphorylation	
hallmark_peroxisome	
hallmark_pi3k_akt_mtor_signaling	
hallmark_protein_secretion	
hallmark_spermatogenesis	
hallmark_unfolded_protein_response	
hallmark_uv_response_dn	
hallmark_xenobiotic_metabolism	
immunophenoscore_1_CP	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_CTLA.4	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_IDO1	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_LAG3	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_PD.1	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_PD.L2	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_Tem.CD4	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_TIGIT	Иммуногенность опухоли
kegg_mismatch_repair	
kegg_non_homologous_end_joining	
kegg_nucleotide_excision_repair	
long2011_1	Биомаркеры, кодирующие белок и микроРНК, при рецидиве рака предстательной железы после радикальной простатэктомии
nelson_2016_AR_1	Активность AR
pam50_luminalA	
pca_vs_mibc_1	Сравнение рака предстательной железы с раком мочевого пузыря
race_1	Раса
ragnum2015_1	Пимонидазол

Таблица 6. Совместно регулируемые сигнатуры класса 3

Сигнатура	Описание
ars_1	Разработка и подтверждение геномной сигнатуры рака предстательной железы, которая прогнозирует ранний ответ на лечение ADT после радикальной простатэктомии
beltran2016_1	Дивергентное клональное развитие кастрационно-резистентного нейроэндокринного рака предстательной железы,
dasatinib_sens_1	Чувствительность к дазатинибу
estimate2013_2_purity	Содержание опухолевого, иммунного и

	стромального материала
hallmark_apical_junction	
hallmark_apoptosis	
hallmark_coagulation	
hallmark_epithelial_mesenchymal_transition	
hallmark_estrogen_response_early	
hallmark_estrogen_response_late	
hallmark_hypoxia	
hallmark_kras_signaling_dn	
hallmark_myogenesis	
hallmark_p53_pathway	
hallmark_pancreas_beta_cells	
hallmark_reactive_oxygen_species_pathway	
hallmark_tgf_beta_signaling	
hallmark_tnfa_signaling_via_nfkb	
hallmark_uv_response_up	
hallmark_wnt_beta_catenin_signaling	
immunophenoscore_1_ICOS	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_MDSC	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_PD.L1	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_SC	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_TIM3	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_Treg	Иммуногенность опухоли
kegg_base_excision_repair	
kegg_homologous_recombination	
lotan2016_1	Нейроэндокринный
neg_ctrl_qc	Отрицательный контроль или образец низкого качества
nelson2016_1	Нейроэндокринное заболевание
pam50_basal	
portos_1	Ответ на лучевую терапию
portos_2	Ответ на лучевую терапию
rbloss_1	Состояние после потери RB
smallcell_1	Мелкоклеточная карцинома
smallcell_2	Мелкоклеточная карцинома
smallcell_3	Мелкоклеточная карцинома
torresroca2009_1	Радиочувствительность
zhang2016_basal_1	Базальноподобный

Таблица 7. Совместно регулируемые сигнатуры класса 4

Сигнатура	Описание
------------------	-----------------

estimate2013_2_estimate	Содержание опухолевого, иммунного и стромального материала
estimate2013_2_immune	Содержание опухолевого, иммунного и стромального материала
estimate2013_2_stromal	Содержание опухолевого, иммунного и стромального материала
hallmark_allograft_rejection	
hallmark_angiogenesis	
hallmark_complement	
hallmark_il2_stat5_signaling	
hallmark_il6_jak_stat3_signaling	
hallmark_inflammatory_response	
hallmark_interferon_alpha_response	
hallmark_interferon_gamma_response	
hallmark_kras_signaling_up	
immunophenoscore_1_Act.CD4	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_Act.CD8	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_B2M	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_CD27	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_EC	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_HLA.A	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_HLA.B	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_HLA.C	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_HLA.DPA1	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_HLA.DPB1	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_HLA.E	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_HLA.F	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_IPS	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_IPS.raw	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_MHC	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_TAP1	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_TAP2	Иммуногенность опухоли
immunophenoscore_1_Tem.CD8	Иммуногенность опухоли

Таблица 8. Справочная литература

N	Название	V	Заболевание	Конечная точка	Ссылки
8	agell2012_lm	1	Рак предстательной железы	MET	Agell L, Hernández S, Nonell L, Lorenzo M, Puigdecamet E, de Muga S, Juanpere N, Bermudo R, Fernández PL, Lorente JA, Serrano S, Lloreta J. A 12-gene expression signature is associated with aggressive histological in prostate cancer: SEC14L1 and TCEB1 genes are potential markers of progression. Am J Pathol. 2012 Nov;181(5):1585-94. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.08.005. Erratum in: Am J Pathol. 2013 Feb;182(2):610.
1	angiogenesis_gene_sets	1	Pan Cancer	Баллы ангиогенезу	Sig0: Liberzon2015, Cell Syst 1(6):417-425; Sig1: Masiero2013, Cancer Cell 24:229-241; Sig2: Nolan2013, Developmental Cell 26:204-219; Sig3: Brauer2013, Clin Cancer Res 19:3681-3692; Sig4: Uhlik2016, Cancer Res 76:2573-2586; Sig5: Kegg VEGF Signaling pathway.
9	aros	1	Рак предстательной железы	Активность AR	Faisal et al, Racial variations in Prostate Cancer Molecular Subtypes and Androgen Receptor Signaling Reflect Anatomic Tumor Location, Eur Urol. 2015 Oct 9
10	AR_Related_Pathway	1	Рак предстательной железы	Активность ARv7 и GR	Множество специально отобранных источников и литературных данных
11	ars	1	Рак предстательной железы	Неэффективность гормональной терапии	Sharma et al., Development and validation of a prostate cancer genomic signature that predicts early ADT treatment response following radical prostatectomy. Принято к публикации, Clinical Cancer Research, 2018
12	beltran2016	1	Рак предстательной железы	Нейроэндокринное заболевание	Beltran et al, Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer, Nat Med. 2016 Mar;22(3):298-305

13	bibikova2007_lm	1	Рак предстательн ой железы	MET	Marina Bibikova, Eugene Chudin, Amir Arsanjani, Lixin Zhou, Eliza Wickham Garcia, Joshua Modder, Monica Kostelec, David Barker, Tracy Downs, Jian-Bing Fan, Jessica Wang-Rodriguez. Expression signatures that correlated with Gleason score and relapse in prostate cancer. Genomics Volume 89, Issue 6, June 2007, Pages 666-672.
14	bismar2006_lm	1	Рак предстательн ой железы	MET	Tarek A Bismar, Francesca Demichelis, Alberto Riva, Robert Kim, Sooryanarayana Varambally, Le He, Jeff Kutok, Jonathan C Aster, Jeffery Tang, Rainer Kuefer, Matthias D Hofer, Phillip G Febbo, Arul M Chinnaiyan, Mark A Rubin. Defining Aggressive Prostate Cancer Using a 12-Gene Model. Neoplasia. 2006 January; 8(1): 59-68. doi: 10.1593/neo.05664.
15	bismar2017	1	Рак предстательн ой железы	MET	Bismar et al., manuscript in review
16	cheville2008_lm	1	Рак предстательн ой железы	MET	Cheville JC, Karnes RJ, Therneau TM, Kosari F, Munz JM, Tillmans L, Basal E, Rangel LJ, Bergstralh E, Kovtun IV, Savci-Heijink CD, Klee EW, Vasmatazis G. Gene panel model predictive of outcome in men at high-risk of systemic progression and death from prostate cancer after radical retropubic prostatectomy. J Clin Oncol. 2008 Aug 20;26(24):3930-6. doi: 10.1200/JCO.2007.15.6752.

17	cuzick2011	1	Рак предстательн ой железы	МЕТ	Cuzick J, Swanson GP, Fisher G, Brothman AR, Berney DM, Reid JE, Mesher D, Speights VO, Stankiewicz E, Foster CS, Møller H, Scardino P, Warren JD, Park J, Younus A, Flake DD 2nd, Wagner S, Gutin A, Lanchbury JS, Stone S; Transatlantic Prostate Group. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. <i>Lancet Oncol.</i> 2011 Mar;12(3):245-55. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70295-3.
18	cuzick2011_lm	1	Рак предстательн ой железы	МЕТ	Cuzick J, Swanson GP, Fisher G, Brothman AR, Berney DM, Reid JE, Mesher D, Speights VO, Stankiewicz E, Foster CS, Møller H, Scardino P, Warren JD, Park J, Younus A, Flake DD 2nd, Wagner S, Gutin A, Lanchbury JS, Stone S; Transatlantic Prostate Group. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. <i>Lancet Oncol.</i> 2011 Mar;12(3):245-55. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70295-3. PMID: 21310658
19	dasatinib_sens	1	Рак предстательн ой железы	Чувствительность к дазатинибу	Liu Y et al., рукопись в процессе подготовки

20	decipher	1	Рак предстательной железы	MET	Erho N, Crisan A, Vergara IA, Mitra AP, Ghadessi M, Buerki C, Bergstralh EJ, Kollmeyer T, Fink S, Haddad Z, Zimmermann B, Sierocinski T, Ballman KV, Triche TJ, Black PC, Karnes RJ, Klee G, Davicioni E, Jenkins RB. Discovery and validation of a prostate cancer genomic classifier that predicts early metastasis following radical prostatectomy. PLoS One. 2013 Jun 24;8(6):e66855. doi: 10.1371/journal.pone.0066855. Print 2013.
22	decipherv2	2	Рак предстательной железы	MET	Spratt et al., рукопись в процессе подготовки
23	docetaxel_sens	1	Рак предстательной железы	Чувствительность к доцетакселу	Liu Y et al., рукопись в процессе подготовки
24	ergmodel	1	Рак предстательной железы	ERG+	Tomlins SA, Alshalalfa M, Davicioni E, Erho N, Yousefi K, Zhao S, Haddad Z, Den RB, Dicker AP, Trock BJ, DeMarzo AM, Ross AE, Schaeffer EM, Klein EA, Magi-Galluzzi C, Karnes RJ, Jenkins RB, Feng FY. Characterization of 1577 primary prostate cancers reveals novel biological and clinicopathologic insights into molecular subtypes. Eur Urol. 2015 Oct;68(4):555-67. doi: 10.1016/j.eururo.2015.04.033. Epub 2015 May 8.
2	estimate2013	2	Все виды рака	Содержание опухолевого, иммунного и стромального материала	Yoshihara K, Shahmoradgoli M, Martínez E, Vegesna R, Kim H, Torres-Garcia W, Treviño V, Shen H, Laird PW, Levine DA, Carter SL, Getz G, Stemke-Hale K, Mills GB, Verhaak R. Inferring tumour purity and stromal and immune cell admixture from expression data. Nature Communications. 2013;10,1038:ncomms3612.
25	genomic_capras	1	Рак предстательной железы	Высокая оценка CAPRA-S	неопубликовано

26	genomic_gleason_grade	1	Рак предстательной железы	Класс 4+ по шкале Глисона	неопубликовано
27	genomic_gleason_grade	2	Рак предстательной железы	Класс 4+ по шкале Глисона	неопубликовано
28	glinsky2004_lm	1	Рак предстательной железы	MET	Gennadi V. Glinsky, Anna B. Glinskii, Andrew J. Stephenson, Robert M. Hoffman, William L. Gerald. Gene expression profiling predicts clinical outcome of prostate cancer. Опубликовано в томе 113, выпуске 6. J Clin Invest. 2004; 113(6):913923 doi:10.1172/JCI20032
29	glinsky2005_lm	1	Рак предстательной железы	MET	Glinsky GV, Berezovska O, Glinskii AB. Microarray analysis identifies a death-from-cancer signature predicting therapy failure in patients with multiple types of cancer. J Clin Invest. 2005 Jun;115(6):1503-21.
3	hallmark_gene_sets	1	Все виды рака	Biologic Gene Set Scores	Liberzon A, Birger C, Thorvaldsdóttir H, Ghandi M, Mesirov JP, Tamayo P. The Molecular Signatures Database (MSigDB) hallmark gene set collection. Cell Syst. 2015 Dec 23;1(6):417-425.
4	immunophenoscore	1	Все виды рака	Иммуногенность опухоли	Charoentong P, Finotello F, Angelova M, Mayer C, Efremova M, Rieder D, Hackl H, Trajanoski Z. Pan-cancer Immunogenomic Analyses Reveal Genotype-Immunophenotype Relationships and Predictors of Response to Checkpoint Blockade. Cell Rep. 2017 Jan 3;18(1):248-262. doi: 10.1016/j.celrep.2016.12.019.
5	kegg_dna_repair_gene_sets	1	Все виды рака	Biologic Gene Set Scores	Kanehisa M, Goto S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes. Nucleic Acids Res. 2000 Jan 1;28(1):27-30. PubMed PMID: 10592173; PubMed Central PMCID: PMC102409.

30	klein2014_lm	1 Рак предстательн ой железы	MET	Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, Simko JP, Falzarano SM, Maddala T, Chan JM, Li J, Cowan JE, Tsiatis AC, Cherbavaz DB, Pelham RJ, Tenggara-Hunter I, Baehner FL, Knezevic D, Febbo PG, Shak S, Kattan MW, Lee M, Carroll PR. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. <i>Eur Urol.</i> 2014 Sep;66(3):550-60. doi: 10.1016/j.eururo.2014.05.004. Epub 2014 May 16. PMID: 24836057.
31	lapointe2004_lm	1 Рак предстательн ой железы	MET	Lapointe J, Li C, Higgins JP, van de Rijn M, Bair E, Montgomery K, Ferrari M, Egevad L, Rayford W, Bergerheim U, Ekman P, DeMarzo AM, Tibshirani R, Botstein D, Brown PO, Brooks JD, Pollack JR. Gene expression profiling identifies clinically relevant subtypes of prostate cancer. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 2004 Jan 20;101(3):811-6. Epub 2004 Jan 7.
32	larkin2012_lm	1 Рак предстательн ой железы	MET	S E T Larkin, S Holmes, I A Cree, T Walker, V Basketter, B Bickers, S Harris, S D Garbis, P A Townsend, C Aukim-Hastie. Identification of markers of prostate cancer progression using candidate gene expression. <i>Br J Cancer.</i> 2012 January 3; 106(1): 157-165. Опубликовано онлайн 10 ноября 2011 г. doi: 10.1038/bjc.2011.490.

33	long2011_lm	1	Рак предстательн ой железы	MET	Long Q, Johnson BA, Osunkoya AO, Lai YH, Zhou W, Abramovitz M, Xia M, Bouzyk MB, Nam RK, caxap L, Stanimirovic A, Williams DJ, Leyland-Jones BR, Seth AK, Petros JA, Moreno CS. Protein-coding and microRNA biomarkers of recurrence of prostate cancer following radical prostatectomy. Am J Pathol. 2011 Jul;179(1):46-54. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.03.008. Epub 2011 May 3.
34	long2014	1	Рак предстательн ой железы	BCR	Long Q, Xu J, Osunkoya AO, Sannigrahi S, Johnson BA, Zhou W, Gillespie T, Park JY, Nam RK, Sugar L, Stanimirovic A, Seth AK, Petros JA, Moreno CS. Global transcriptome analysis of formalin-fixed prostate cancer specimens identifies biomarkers of disease recurrence. Cancer Res. 2014 Jun 15;74(12):3228-37. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2699. Epub 2014 Apr 8.
35	lotan2016	1	Рак предстательн ой железы	Нейроэндокринн ый	Tsai HK, Lehrer J, Alshalalfa M, Erho N, Davicioni E, Lotan TL. Gene expression signatures of neuroendocrine prostate cancer and primary small cell prostatic carcinoma. BMC Cancer. Nov;17(1):759-70; doi: 10.1186/s12885-017-3729-z.
36	nakagawa2008_lm	1	Рак предстательн ой железы	MET	Tohru Nakagawa, Thomas M. Kollmeyer, Bruce W. Morlan, S. Keith Anderson, Eric J. Bergstralh, Brian J. Davis, Yan W. Asmann, George G. Klee, Karla V. Ballman, Robert B. Jenkins. A Tissue Biomarker Panel Predicting Systemic Progression after PSA Recurrence Post-Definitive Prostate Cancer Therapy. PLoS ONE. 2008; 3(5): e2318. Опубликовано онлайн 28 мая 2008 г. doi: 10.1371/journal.pone.0002318.

37	neg_ctrl_qc	1	Рак предстательной железы	Отрицательный контроль или образец низкого качества	неопубликовано
38	nelson2016	1	Рак предстательной железы	Нейроэндокринное заболевание	Kumar et al, Substantial interindividual and limited intraindividual genomic diversity among tumors from men with metastatic prostate cancer, Nature Medicine 22, 369-378
39	nelson_2016_AR	1	Рак предстательной железы	Активность AR	Kumar A, Coleman I, Morrissey C, Zhang X, True LD, Gulati R, Etzioni R, Bolouri H, Montgomery B, White T, Lucas JM, Brown LG, Dumpit RF, DeSarkar N, Higano C, Yu EY, Coleman R, Schultz N, Fang M, Lange PH, Shendure J, Vessella RL, Nelson PS. Substantial interindividual and limited intraindividual genomic diversity among tumors from men with metastatic prostate cancer. Nat Med. 2016 Apr;22(4):369-78. doi: 10.1038/nm.4053. Epub 2016 Feb 29. PubMed PMID: 26928463.
40	non_organ_confined	1	Рак предстательной железы	Рак предстательной железы, неограниченный органом, при радикальной простатэктомии	неопубликовано
41	normaltumor	1	Рак предстательной железы	опухоль	неопубликовано

42	pam50	1	Рак предстательной железы	Подтипы	Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, Davies S, Fauron C, He X, Hu Z, Quackenbush JF, Stijleman IJ, Palazzo J, Marron JS, Nobel AB, Mardis E, Nielsen TO, Ellis MJ, Perou CM, Bernard PS. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. <i>J Clin Oncol.</i> 2009 Mar 10;27(8):1160-7. doi: 10.1200/JCO.2008.18.1370.
43	pca_vs_mibc	1	Рак предстательной железы	Сравнение рака предстательной железы с раком мочевого пузыря	неопубликовано
44	penney2011	1	Рак предстательной железы	PCSM	Penney KL1, Sinnott JA, Fall K, Pawitan Y, Hoshida Y, Kraft P, Stark JR, Fiorentino M, Perner S, Finn S, Calza S, Flavin R, Freedman ML, Setlur S, Sesso HD, Andersson SO, Martin N, Kantoff PW, Johansson JE, Adami HO, Rubin MA, Loda M, Golub TR, Andrén O, Stampfer MJ, Mucci LA.
45	penney2011_lm	1	Рак предстательной железы	MET	Kathryn L. Penney, Jennifer A. Sinnott, Katja Fall, Yudi Pawitan, Yujin Hoshida, Peter Kraft, Jennifer R. Stark, Michelangelo Fiorentino, Sven Perner, Stephen Finn, Stefano Calza, Richard Flavin, Matthew L. Freedman, Sunita Setlur, Howard D. Sesso, Swen-Olof Andersson, Neil Martin, Philip W. Kantoff, Jan-Erik Johansson, Hans-Olov Adami, Mark A. Rubin, Massimo Loda, Todd R. Golub, Ove Andren, Meir J. Stampfer, Lorelei A. Mucci. mRNA Expression Signature of Gleason Grade Predicts Lethal Prostate Cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2011 June 10; 29(17): 2391-2396. Опубликовано онлайн 2 мая 2011 г. doi: 10.1200/JCO.2010.32.6421.

46	portos	1	Рак предстательной железы	Ответ на лучевую терапию	
47	portos	2	Рак предстательной железы	Чувствительность к лучевой терапии	Zhao SG, Chang SL, Spratt DE, Erho N, Yu M, Ashab HA, Alshalalfa M, Speers C, Tomlins SA, Davicioni E, Dicker AP, Carroll PR, Cooperberg MR, Freedland SJ, Karnes RJ, Ross AE, Schaeffer EM, Den RB, Nguyen PL, Feng FY. Development and validation of a 24-gene predictor of response to postoperative radiotherapy in prostate cancer: a matched, retrospective analysis. Lancet Oncol. 2016 Nov;17(11):1612-1620. doi: 16.1016/S1470-2045(10)30491-0.
6	race	1	Все виды рака	Раса	неопубликовано
48	ragnum2015	1	Рак предстательной железы	Пимонидазол	Ragnum HB, Vlatkovic L, Lie AK, Axcrone K, Julin CH, Frikstad KM, Hole KH, Seierstad T, Lyng H. The tumour hypoxia marker pimonidazole reflects a transcriptional programme associated with aggressive prostate cancer. Br J Cancer. 2015 Jan 20;112(2):382-90. doi: 10.1038/bjc.2014.604. Epub 2014 Dec 2.
49	Ramaswamy 2003_lm	1	Рак предстательной железы	MET	Ramaswamy S, Ross KN, Lander ES, Golub TR. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. Nat Genet. 2003 Jan;33(1):49-54. Epub 2002 Dec 9.
7	rbloss	1	Все виды рака	Состояние после потери RB	неопубликовано

50	saal2007_lm	1 Рак предстательн ой железы	MET	Saal LH, Johansson P, Holm K, Gruvberger-Saal SK, She QB, Maurer M, Koujak S, Ferrando AA, Malmström P, Memeo L, Isola J, Bendahl PO, Rosen N, Hibshoosh H, Ringnér M, Borg A, Parsons R. Poor prognosis in carcinoma is associated with a gene expression signature of aberrant PTEN tumor suppressor pathway activity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 May 1;104(18):7564-9. Epub 2007 Apr 23.
51	saal2007_pten	2 Рак предстательн ой железы	Потеря PTEN	Saal LH, Johansson P, Holm K, Gruvberger-Saal SK, She QB, Maurer M, Koujak S, Ferrando AA, Malmström P, Memeo L, Isola J, Bendahl PO, Rosen N, Hibshoosh H, Ringnér M, Borg A, Parsons R. Poor prognosis in carcinoma is associated with a gene expression signature of aberrant PTEN tumor suppressor pathway activity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 May 1;104(18):7564-9. Epub 2007 Apr 23.
52	sdms	1 Рак предстательн ой железы	MET	Mo F, Lin D, Takhar M, Ramnarine VR, Dong X, Bell RH, Volik SV, Wang K, Xue H, Wang Y, Haegert A, Anderson S, Brahmhatt S, Erho N, Wang X, Gout PW, Morris J, Karnes RJ, Den RB, Klein EA, Schaeffer EM, Ross A, Ren S, Sahinalp SC, Li Y, Xu X, Wang J, Wang J, Gleave ME, Davicioni E, Sun Y, Wang Y, Collins CC, Stromal Gene Expression is Predictive for Metastatic Primary Prostate Cancer. Eur Urol. 2017 Mar;S0302-2838(17)30166-5. doi: 10.1016/j.eururo.2017.02.038.

53	singh2002_lm	1	Рак предстательной железы	MET	Singh D, Febbo PG, Ross K, Jackson DG, Manola J, Ladd C, Tamayo P, Renshaw AA, D'Amico AV, Richie JP, Lander ES, Loda M, Kantoff PW, Golub TR, Sellers WR. Gene expression correlates of clinical prostate cancer behavior. <i>Cancer Cell.</i> 2002 Mar;1(2):203-9.
54	smallcell	1	Рак предстательной железы	Мелкоклеточная карцинома	неопубликовано
55	smallcell	2	Рак предстательной железы	Мелкоклеточная карцинома	неопубликовано
56	smallcell	3	Рак предстательной железы	Мелкоклеточная карцинома	Alshalafa et al., рукопись в процессе подготовки
57	staging_epe	1	Рак предстательной железы	EPE	Hall W et al., рукопись в процессе подготовки
58	staging_lni	1	Рак предстательной железы	LNI	Spratt et al., рукопись в процессе подготовки
59	staging_svi	1	Рак предстательной железы	SVI	Hall W et al., рукопись в процессе подготовки
60	stephenson2005_lm	1	Рак предстательной железы	MET	Stephenson AJ, Smith A, Kattan MW, Satagopan J, Reuter VE, Scardino PT, Gerald WL. Integration of gene expression profiling and clinical variables to predict prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy. <i>Cancer.</i> 2005 Jul 15;104(2):290-8.
61	talantov2010_lm	1	Рак предстательной железы	MET	Talantov D, Jatkoe TA, Böhm M, Zhang Y, Ferguson AM, Stricker PD, Kattan MW, Sutherland RL, Kench JG, Wang Y, Henshall SM. Gene based prediction of clinically localized prostate cancer progression after radical prostatectomy. <i>J Urol.</i> 2010 Oct;184(4):1521-8. doi: 10.1016/j.juro.2010.05.084. Epub 2010 Aug 17.

62	torresroca2009	1	Рак предстательной железы	Радиочувствительность	Eschrich SA, Pramana J, Zhang H, Zhao H, Boulware D, Lee JH, Bloom G, Rocha-Lima C, Kelley S, Calvin DP, Yeatman TJ, Begg AC, Torres-Roca JF. A gene expression model of intrinsic tumor radiosensitivity: prediction of response and prognosis after chemoradiation. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2009 Oct 1;75(2):489-96. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.014.
63	varambally2005_lm	1	Рак предстательной железы	MET	Varambally S, Yu J, Laxman B, Rhodes DR, Mehra R, Tomlins SA, Shah RB, Chandran U, Monzon FA, Becich MJ, Wei JT, Pienta KJ, Ghosh D, Rubin MA, Chinnaiyan AM. Integrative genomic and proteomic analysis of prostate cancer reveals signatures of metastatic progression. <i>Cancer Cell.</i> 2005 Nov;8(5):393-406.
64	wu2013_lm	1	Рак предстательной железы	MET	Chin-Lee Wu, Brock E. Schroeder, Xiao-Jun Ma, Christopher J. Cutie, Shulin Wu, Ranelle Salunga, Yi Zhang, Michael W. Kattan, Catherine A. Schnabel, Mark G. Erlander, W. Scott McDougal. Development and validation of a 32-gene prognostic index for prostate cancer progression. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 2013 April 9; 110(15): 6121-6126. Опубликовано онлайн 26 марта 2013 г. doi: 10.1073/pnas.1215870110.
65	yu2007_lm	1	Рак предстательной железы	MET	Yu J, Yu J, Rhodes DR, Tomlins SA, Cao X, Chen G, Mehra R, Wang X, Ghosh D, Shah RB, Varambally S, Pienta KJ, Chinnaiyan AM. A polycomb repression signature in metastatic prostate cancer predicts cancer outcome. <i>Cancer Res.</i> 2007 Nov 15;67(22):10657-63.

66	zhang2016_basal	1 Рак предстательн ой железы	Базальноподобны й	Zhang D, Park D, Zhong Y, Lu Y, Rycaj K, Gong S, Chen X, Liu X, Chao HP, Whitney P, Calhoun-Davis T, Takata Y, Shen J, Iyer VR, Tang DG. Stem cell and neurogenic gene-expression profiles link prostate basal cells to aggressive prostate cancer. Nat Commun. 2016 Feb 29;7:10798. doi: 10.1038/ncomms10798. PubMed PMID: 26924072; PubMed Central PMCID: PMC4773505.
----	-----------------	---------------------------------------	----------------------	---

V означает версию.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ обеспечения улучшенного терапевтического эффекта в отношении нематастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (nmCRPC) у мужчин с применением апалутамида (APA) и андроген-депривационной терапии (ADT) (APA+ADT), причем указанный способ включает

введение терапевтически эффективного количества APA+ADT мужчинам, если было установлено, что биологический образец, полученный от мужчины, имеет:

- а) люминоподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;
 - б) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;
 - в) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1 совместно регулируемых сигнатур;
 - г) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 2 совместно регулируемых сигнатур;
 - д) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;
 - е) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 4 совместно регулируемых сигнатур;
- или любую их комбинацию.

2. Способ лечения нематастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (nmCRPC) у мужчин, включающий:

введение терапевтически эффективного количества апалутамида (APA) и терапевтически эффективного количества андроген-депривационной терапии (ADT) (APA+ADT) мужчинам, если было установлено, что биологический образец, полученный от мужчины, имеет:

- а) люминоподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;
 - б) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;
 - в) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1 совместно регулируемых сигнатур;
 - г) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 2 совместно регулируемых сигнатур;
 - д) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;
 - е) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 4 совместно регулируемых сигнатур;
- или любую их комбинацию.

3. Способ прогнозирования большей пользы от введения терапевтически эффективного количества апалутамида (APA) и терапевтически эффективного количества андроген-депривационной терапии (ADT) (APA+ADT) у мужчин с нематастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (nmCRPC), причем указанный способ включает

a) определение того, имеет ли биологический образец, полученный от мужчины:

- i) люминоподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;
- ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;
- iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;
- iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;

или их комбинацию;

b) прогнозирование того, что мужчина получит больше пользы от введения терапевтически эффективного количества АРА+АДТ, на основании следующих параметров:

- i) люминоподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;
- ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;
- iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;
- iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;

или любую их комбинацию.

4. Способ улучшения ответа на лечение неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (nmCRPC) у мужчин с применением комбинированного введения терапевтически эффективного количества апалутамида (АРА) и терапевтически эффективного количества андроген-депривационной терапии (АДТ) (АРА+АДТ), причем указанный способ включает:

a) определение того, имеет ли биологический образец, полученный от мужчины:

- i) люминоподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;
- ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;
- iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;
- iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;

или их комбинацию;

b) улучшение ответа на комбинированное введение терапевтически эффективного количества АПК+АДТ, основанное на следующих параметрах:

- i) люминоподобный молекулярный подтип рака предстательной железы;
- ii) балл геномной классификации более приблизительно 0,6;
- iii) повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1, класса 2 и/или класса 4 совместно регулируемых сигнатур;
- iv) пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур;

или любую их комбинацию.

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором мужчине была выполнена простатэктомия.

6. Способ по любому пп. 1-5, в котором биологический образец представляет собой биоптат предстательной железы или образец опухоли, взятый во время операции.

7. Способ по любому из пп. 1-5, в котором биологический образец представляет собой образец первичной опухоли предстательной железы.

8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором показатель выживаемости без метастазов (MFS) при комбинированном введении APA+ADT улучшился по меньшей мере приблизительно на 6 месяцев по сравнению с введением только ADT.

9. Способ по любому из пп. 1-8, в котором показатель выживаемости без прогрессирования (PFS2) при комбинированном введении APA+ADT улучшился по меньшей мере приблизительно на 6 месяцев по сравнению с введением только ADT.

10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором введение осуществляется пероральным путем.

11. Способ по любому из пп. 1-10, в котором определено, что биологический образец имеет люминоподобный молекулярный подтип рака предстательной железы.

12. Способ по любому из пп. 1-11, в котором биологический образец имеет балл геномной классификации более 0,6.

13. Способ по п. 12, в котором геномный классификатор представляет собой геномный классификатор с 22 маркерами, содержащий, состоящий из и/или состоящий по существу из маркеров, выбранных из группы, включающей следующие сигнатуры: LASP1, IQGAP3, NFIB, S1PR4, THBS2, ANO7, PCDH7, MYBPC1, EPPK1, TSBP, PBX1, NUSAP1, ZWILCH, UBE2C, CAMKC2N1, RABGAP1, PCAT-32, GYATL1P4/PCAT-80, TNFRSF19, и их комбинаций.

14. Способ по п. 12 или 13, в котором по результатам балла геномной классификации мужчина имеет высокий риск метастазирования.

15. Способ по любому из пп. 1-14, в котором биологическая проба имеет повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 1 совместно регулируемых сигнатур.

16. Способ по п. 15, в котором по меньшей мере одна сигнатура класса 1 совместно регулируемых сигнатур выбрана из группы, состоящей из следующих сигнатур: agell2012_1, bibikova2007_1, bismar2006_1, bismar2017_1, cheville2008_1, cuzick2011_1, cuzick2011_lm_1, decipher_1, decipher_v2_2, genomic_capras_1, genomic_gleason_grade_1, genomic_gleason_grade_2, glinsky2005_1, hallmark_mtorc1_signaling, hallmark_myc_targets_v1, hallmark_myc_targets_v2, klein2014_1, lapointe2004_1, larkin2012_1, long2014_1, nakagawa2008_1, non_organ_confined_1, normaltumor_1, pam50_luminalB, penney2011_1, penney2011_lm_1, ramaswamy2003_1, saal2007_1, saal2007_pten, sdms_1, singh2002_1, staging_epe_1, staging_lni_1, staging_svi_1, stephenson2005_1, talantov2010_1, varambally2005_1, wu2013_1, yu2007_1, и их комбинаций.

17. Способ по п. 16, в котором по меньшей мере одна сигнатура класса 1 совместно регулируемых сигнатур представляет собой сигнатуру `genomic_gleason_grade_2`.

18. Способ по любому из пп. 1-17, в котором биологическая проба имеет повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 2 совместно регулируемых сигнатур.

19. Способ по п. 18, в котором по меньшей мере одна сигнатура класса 2 совместно регулируемых сигнатур выбрана из группы, состоящей из следующих сигнатур: `ar_related_pathway_ARv7`, `ar_related_pathway_glucocorticoid_receptor`, `aros_1`, `docetaxel_sens_1`, `ergmodel_1`, `glinsky2004_1`, `hallmark_adipogenesis`, `hallmark_androgen_response`, `hallmark_angiogenesis_Brauer2013`, `hallmark_angiogenesis_KeggVEGF`, `hallmark_angiogenesis_Liberzon2015`, `hallmark_angiogenesis_Masiero2013`, `hallmark_angiogenesis_Nolan2013`, `hallmark_angiogenesis_Uhlik2016`, `hallmark_apical_surface`, `hallmark_bile_acid_metabolism`, `hallmark_cholesterol_homeostasis`, `hallmark_dna_repair`, `hallmark_e2f_targets`, `hallmark_fatty_acid_metabolism`, `hallmark_g2m_checkpoint`, `hallmark_glycolysis`, `hallmark_hedgehog_signaling`, `hallmark_heme_metabolism`, `hallmark_mitotic_spindle`, `hallmark_notch_signaling`, `hallmark_oxidative_phosphorylation`, `hallmark_peroxisome`, `hallmark_pi3k_akt_mtor_signaling`, `hallmark_protein_secretion`, `hallmark_spermatogenesis`, `hallmark_unfolded_protein_response`, `hallmark_uv_response_dn`, `hallmark_xenobiotic_metabolism`, `immunophenoscore_1_CP`, `immunophenoscore_1_CTLA.4`, `immunophenoscore_1_IDO1`, `immunophenoscore_1_LAG3`, `immunophenoscore_1_PD.1`, `immunophenoscore_1_PD.L2`, `immunophenoscore_1_Tem.CD4`, `immunophenoscore_1_TIGIT`, `kegg_mismatch_repair`, `kegg_non_homologous_end_joining`, `kegg_nucleotide_excision_repair`, `long2011_1`, `nelson_2016_AR_1`, `pam50_luminalA`, `pca_vs_mibc_1`, `race_1`, `ragnum2015_1`, и их комбинаций.

20. Способ по п. 19, в котором по меньшей мере одна сигнатура класса 2 совместно регулируемых сигнатур представляет собой сигнатуру `hallmark_cholesterol_homeostasis`.

21. Способ по любому из пп. 1-20, в котором биологическая проба имеет пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 3 совместно регулируемых сигнатур.

22. Способ по п. 21, в котором по меньшей мере одна сигнатура класса 3 совместно регулируемых сигнатур выбрана из группы, состоящей из следующих сигнатур: `ars_1`, `beltran2016_1`, `dasatinib_sens_1`, `estimate2013_2_purity`, `hallmark_apical_junction`, `hallmark_apoptosis`, `hallmark_coagulation`, `hallmark_epithelial_mesenchymal_transition`, `hallmark_estrogen_response_early`, `hallmark_estrogen_response_late`, `hallmark_hypoxia`, `hallmark_kras_signaling_dn`, `hallmark_myogenesis`, `hallmark_p53_pathway`, `hallmark_pancreas_beta_cells`, `hallmark_reactive_oxygen_species_pathway`, `hallmark_tgf_beta_signaling`, `hallmark_tnfa_signaling_via_nfkb`, `hallmark_uv_response_up`, `hallmark_wnt_beta_catenin_signaling`, `immunophenoscore_1_ICOS`, `immunophenoscore_1_MDSC`, `immunophenoscore_1_PD.L1`, `immunophenoscore_1_SC`,

immunophenoscore_1_TIM3, immunophenoscore_1_Treg, kegg_base_excision_repair, kegg_homologous_recombination, lotan2016_1, neg_ctrl_qc, nelson2016_1, pam50_basal, portos_1, portos_2, rbloss_1, smallcell_1, smallcell_2, smallcell_3, torresroca2009_1, zhang2016_basal_1, и их комбинаций.

23. Способ по п. 22, в котором по меньшей мере одна сигнатура класса 3 совместно регулируемых сигнатур представляет собой сигнатуру beltran2016_1.

24. Способ по любому из пп. 1-23, в котором биологическая проба имеет повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одной сигнатуры класса 4 совместно регулируемых сигнатур.

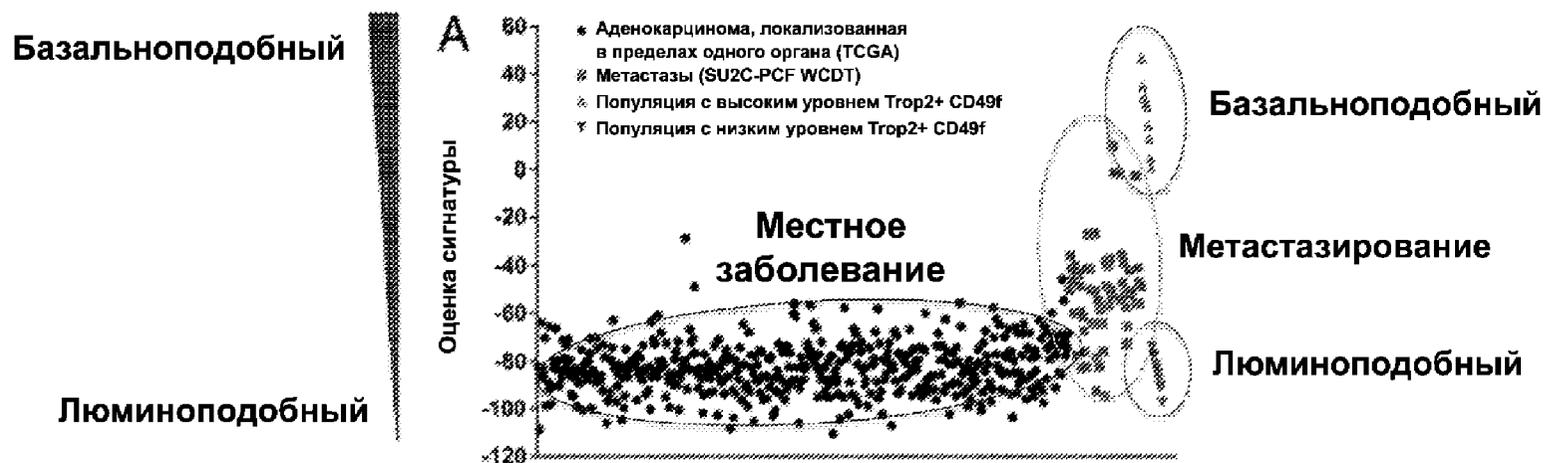
25. Способ по п. 24, в котором по меньшей мере одну сигнатуру совместно регулируемых сигнатур класса 4 выбирают из группы, состоящей из следующих сигнатур: estimate2013_2_estimate, estimate2013_2_immune, estimate2013_2_stromal, hallmark_allograft_rejection, hallmark_angiogenesis, hallmark_complement, hallmark_IL2_JAK_STAT5_signaling, hallmark_IL6_JAK_STAT3_signaling, hallmark_inflammatory_response, hallmark_interferon_alpha_response, hallmark_interferon_gamma_response, hallmark_kras_signaling_up, immunophenoscore_1_Act.CD4, immunophenoscore_1_Act.CD8, immunophenoscore_1_B2M, immunophenoscore_1_CD27, immunophenoscore_1_EC, immunophenoscore_1_HLA.A, immunophenoscore_1_HLA.B, immunophenoscore_1_HLA.C, immunophenoscore_1_HLA.DPA1, immunophenoscore_1_HLA.DPB1, immunophenoscore_1_HLA.E, immunophenoscore_1_HLA.F, immunophenoscore_1_IPS, immunophenoscore_1_IPS.raw, immunophenoscore_1_MHC, immunophenoscore_1_TAP1, immunophenoscore_1_TAP2, immunophenoscore_1_Tem.CD8, и их комбинаций.

26. Способ по п. 25, в котором по меньшей мере одна сигнатура класса 4 совместно регулируемых сигнатур представляет собой сигнатуру hallmark_IL2_JAK_STAT5_signaling.

По доверенности

Базальноподобный подтип имеет повышенный риск образования метастазов по сравнению с локальным заболеванием

ФИГ. 1А



1/40

Подготовлено на основе публикации Smith et al., PNAS (2013)

570114

Функциональные различия между люминальным и базальным типами в предстательной железе

Категория	Описание
1	Развитие нервной и нервной системы
2	Адгезия клеток, внеклеточный матрикс (ECM), цитоскелет (CSK) и подвижность клеток
3	Развитие и стволовые клетки
4	Транскрипционные/ядерные факторы и эпигенетические регуляторы
5	Малые ядерные РНК (snoRNA)
6	Метаболизм РНК, биогенез рибосом и трансляция белка
7	Передача сигнала
8	Цитокины, иммунитет и воспаление
9	Некодирующие РНК (псевдогены, асРНК, микроРНК)
10	Промежуточный метаболизм и переносчики
11	Другие
12	Андроген-чувствительный ген (ARGs) и ген, регулируемый AR (ARRGs)
13	Функции предстательной железы (стероидогенез, синтез простагландина и фосфолипидов, промежуточный метаболизм, секреция, транспорт, регенерация)

Базальный град. (%)		Люминальный град. (%)	
1	11,14	1	7,55
2	15,59	2	8,72
3	9,26	3	3,30
4	6,80	4	4,04
5	4,45	12	10,64
6	10,08	13	24,57
7	14,77	7	16,91
8	4,57	8	8,30
9	1,76	9	1,38
10	6,57	11	14,60
11	15,01		

4 + 5 + 6: Транскрипция/биогенез РНК
12 + 13: Функция предстательной железы/андрогена

Подготовлено на основе публикации Zhang et al., Nat Commun 2016

ФИГ. 1В

Молекулярные подтипы опухолей
предстательной железы: Классификация
PAM50 по сравнению с Zhang

Частота по
классификации
PAM50

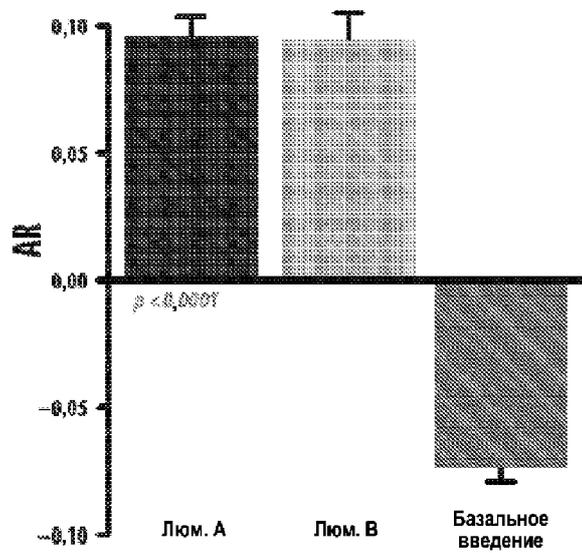


Частота по Zhang



Базальноподобный по классификации
PAM50 и Zhang: >90% перекрытия в
исследовании SPARTAN

Сигнальный каскад AR

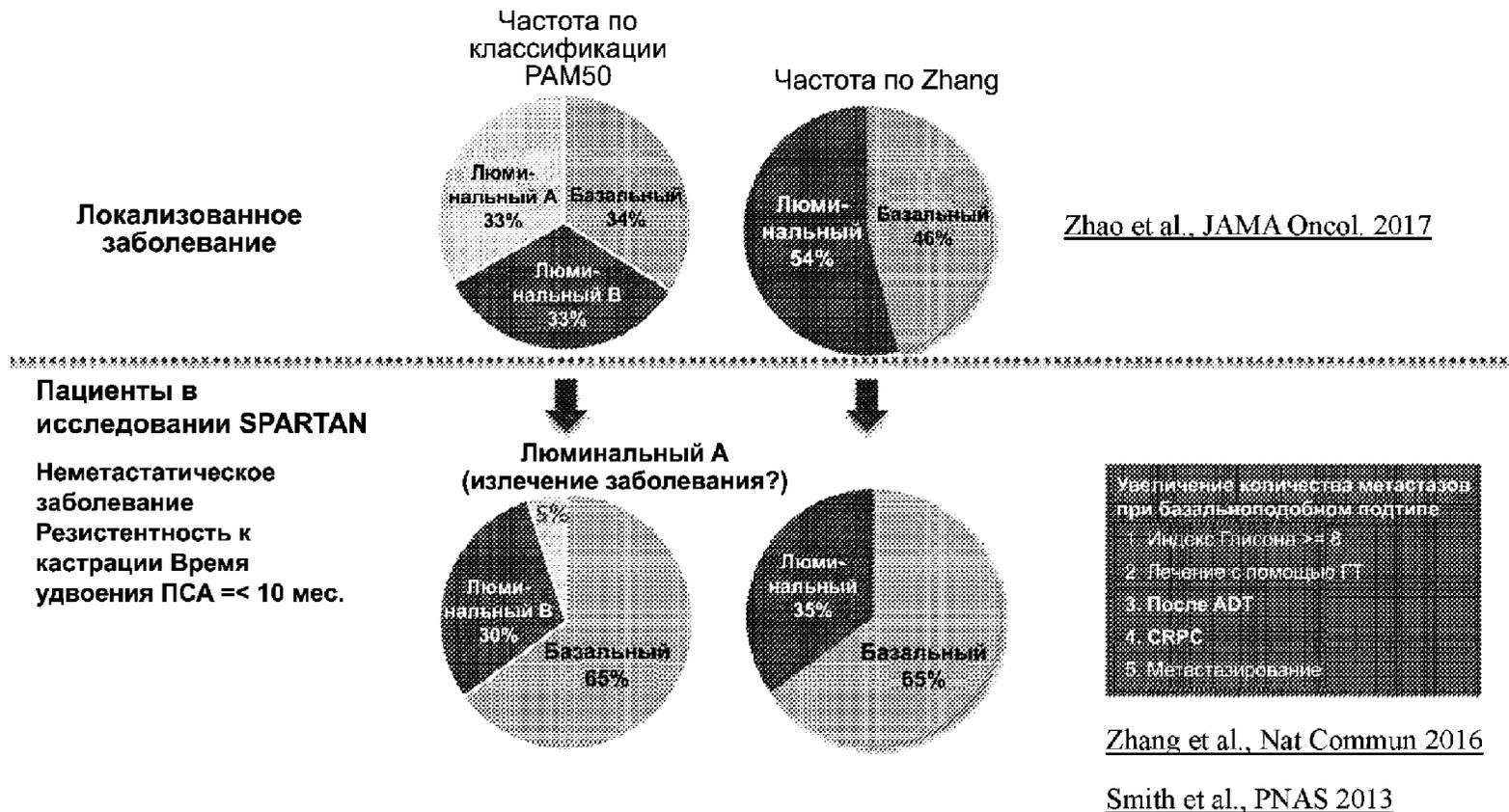


Подготовлено на основе публикации Zhao
EL., JAMA Oncol. 2017

ФИГ. 2

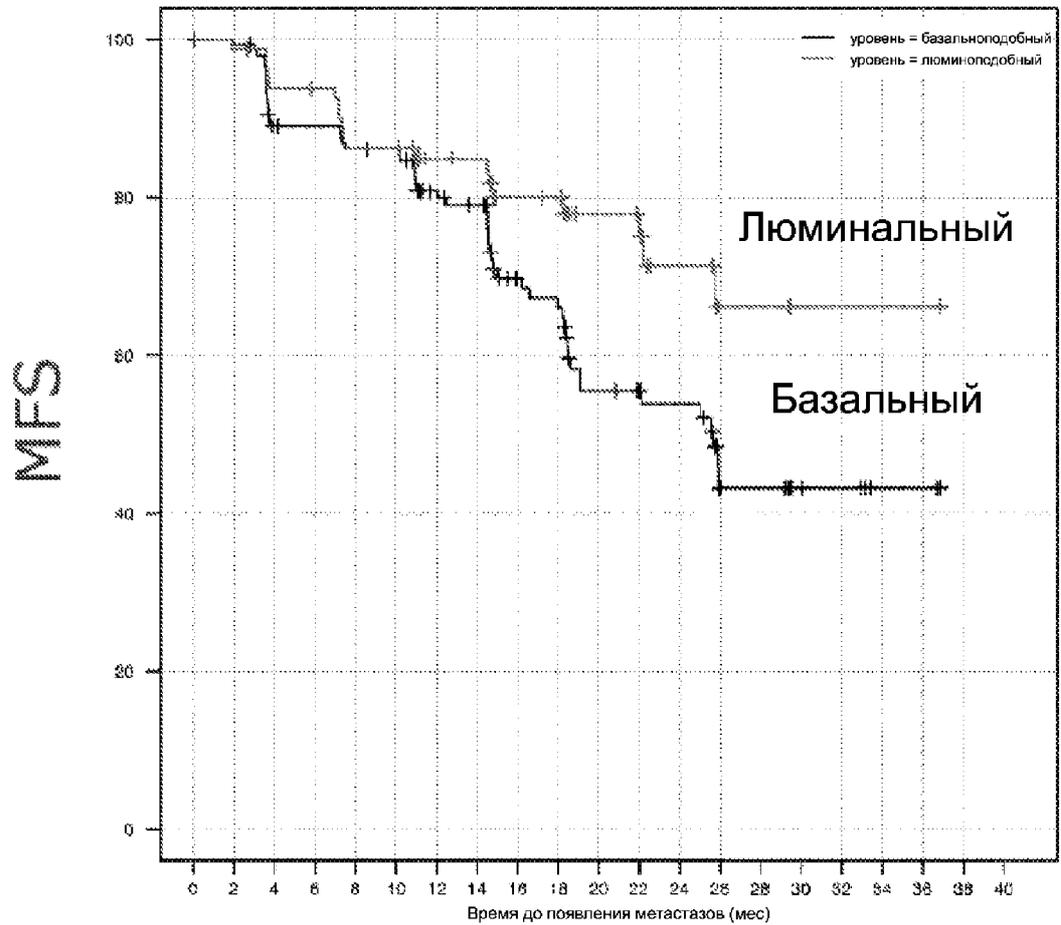
Базальноподобные опухоли встречаются с повышенной частотой в когорте pmCRPC (исследование SPARTAN).

ФИГ. 3



4/40

Все субъекты с образцом биомаркера в исследовании SPARTAN

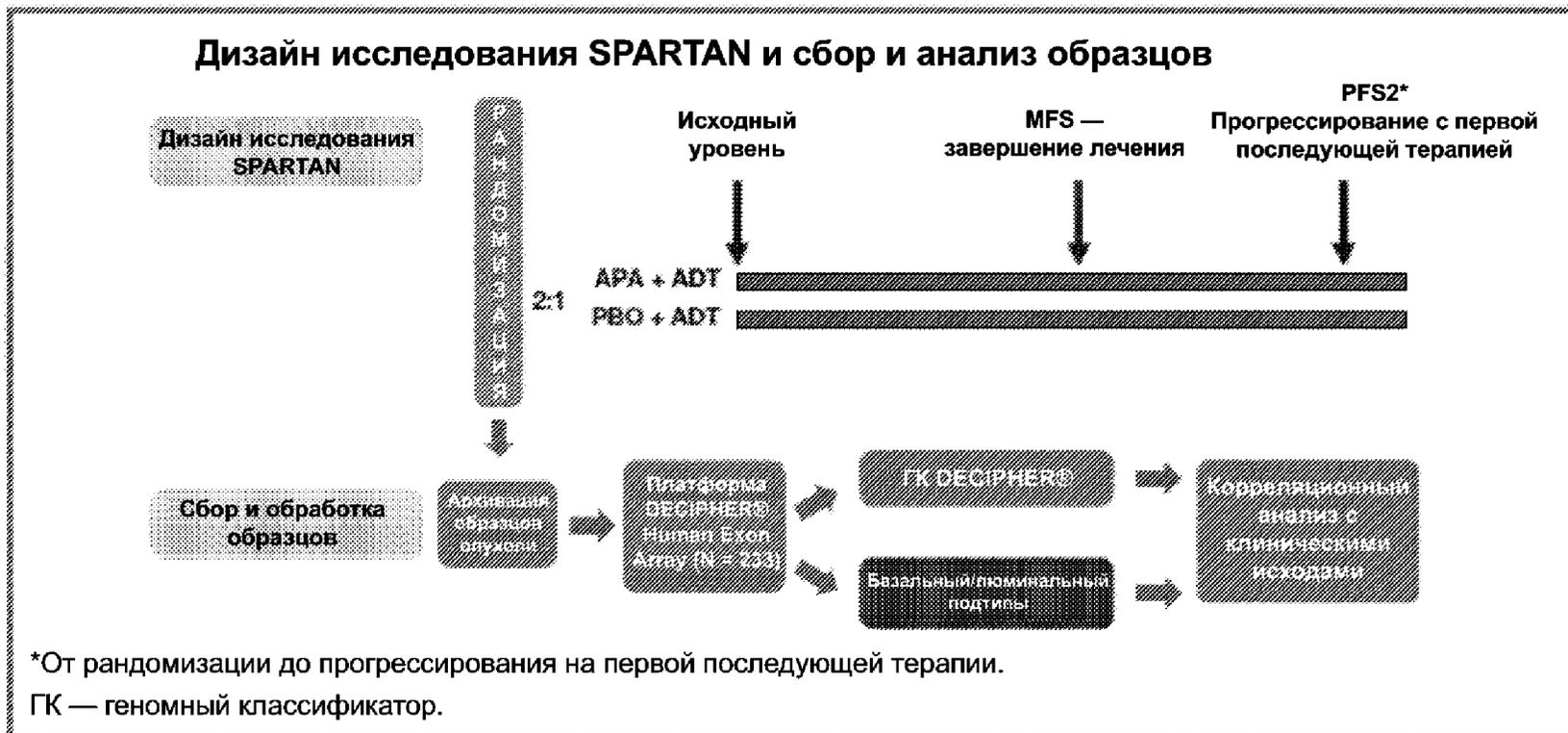


уровень = базальноподобный	151	147	124	123	117	115	88	85	58	53	43	37	31	15	13	8	5	2	2
уровень = люминоподобный	82	81	75	74	67	67	57	56	42	41	28	27	17	5	5	1	1	1	1

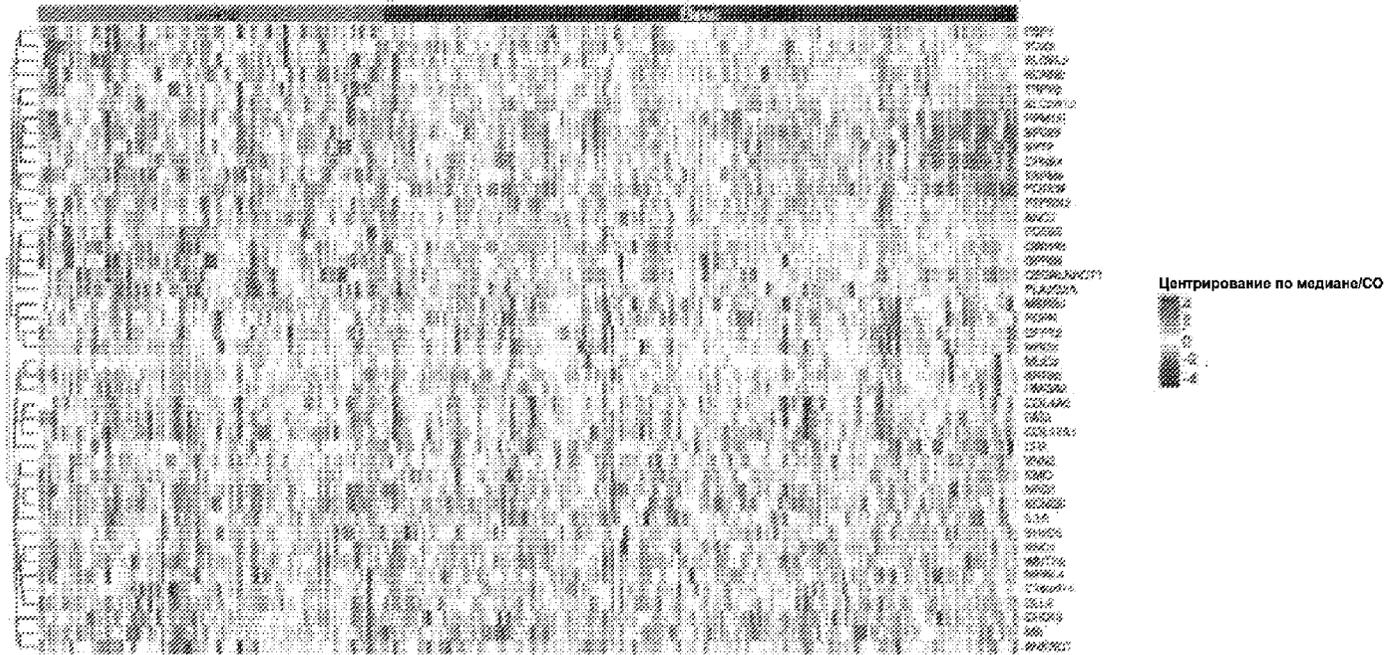
ОР, 0,56, p = 0,0296

Медиана MFS от 25,6 мес (базальный) по сравнению с отсутствием метастазов (люминальный)

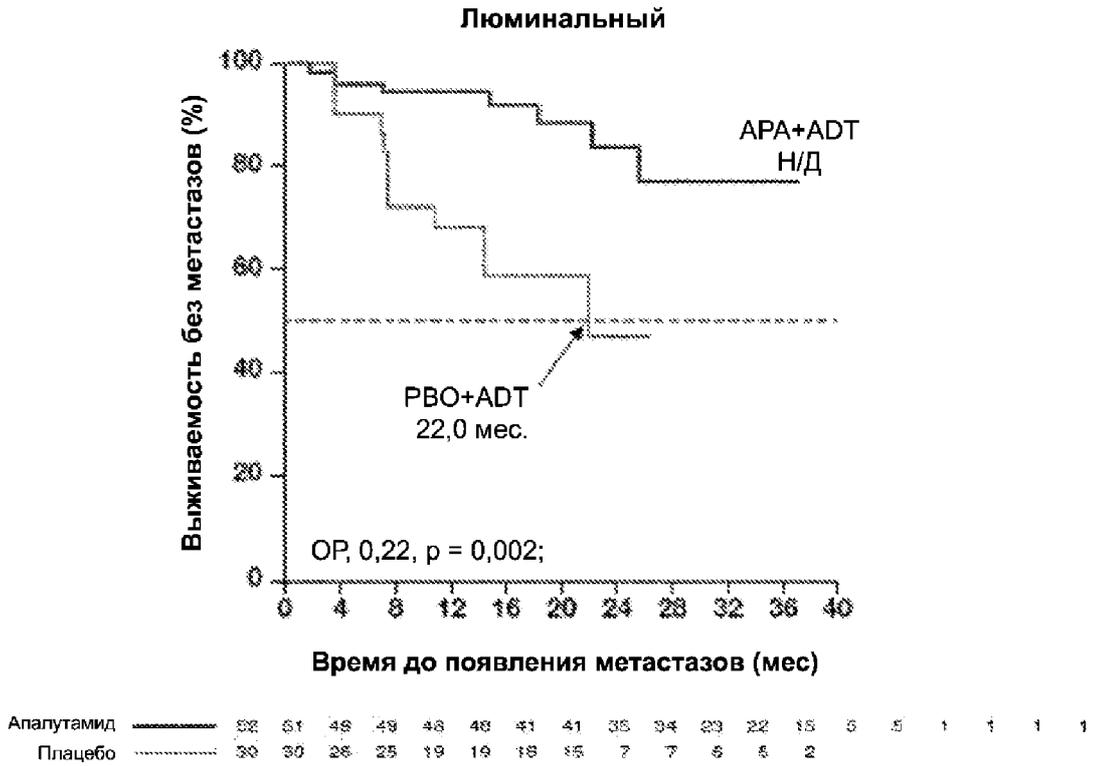
ФИГ. 4



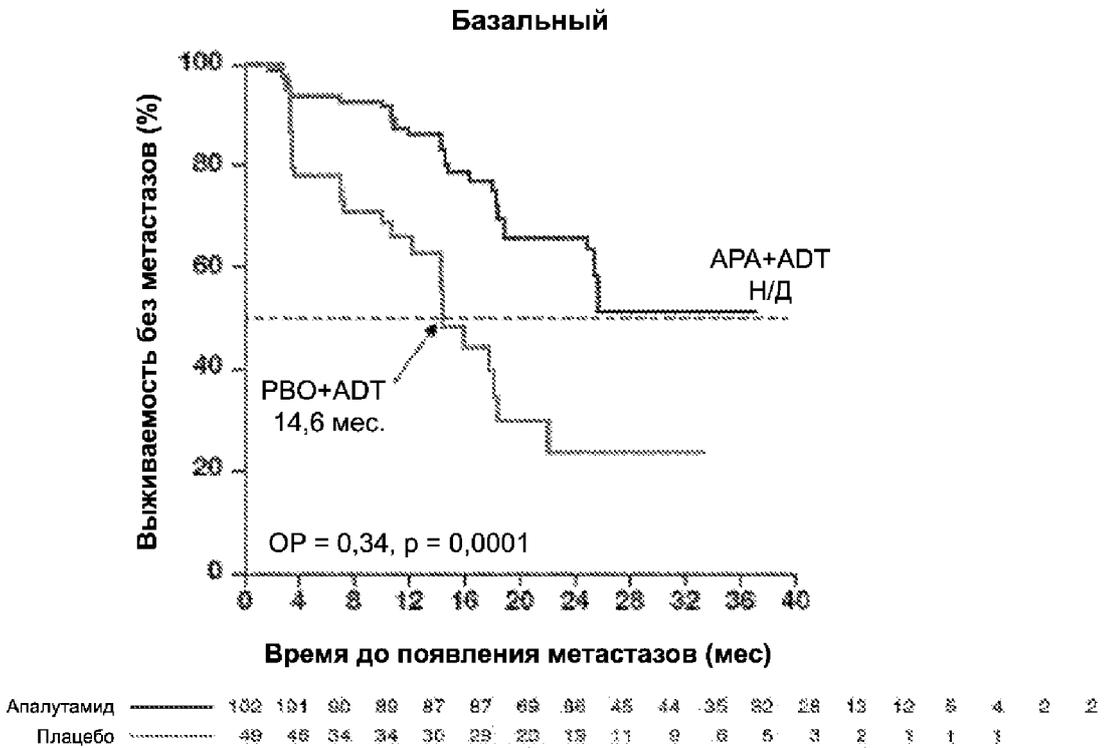
Тепловая карта для дифференциально экспрессируемых генов в популяции оценки биомаркера исследования SPARTAN



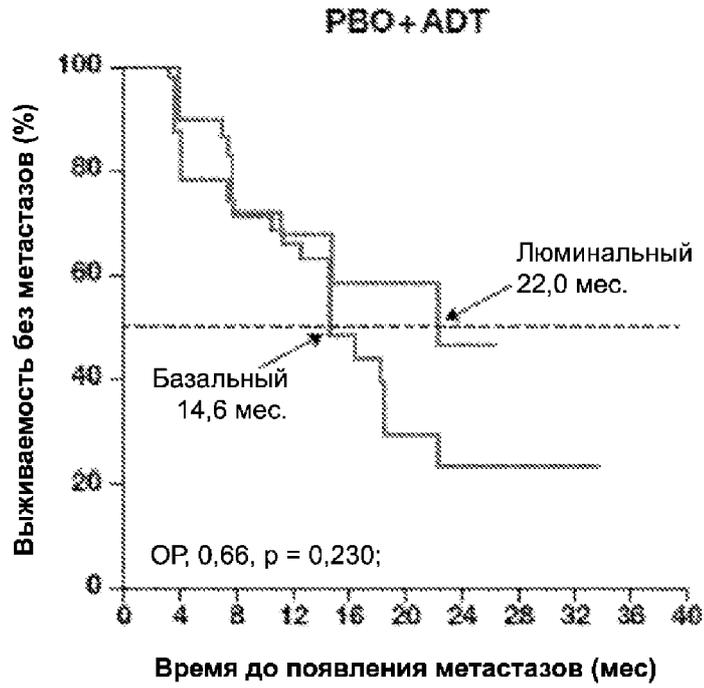
Показаны оценки уровней экспрессии подмножества генов, ассоциированных с базальными/люминальными подтипами11, и дифференциально экспрессируемые гены. Красный цвет указывает на экспрессию выше медианного значения, синий цвет указывает на экспрессию ниже медианного значения.



ФИГ. 7А

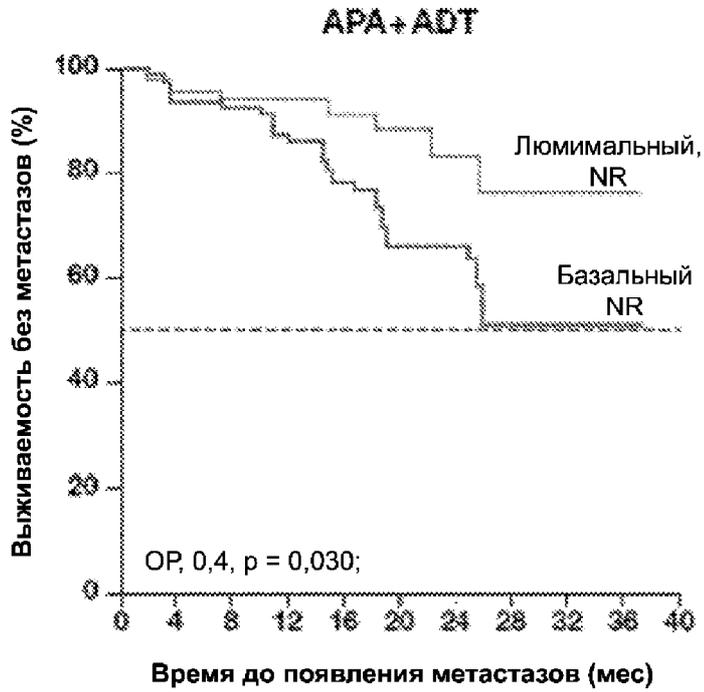


ФИГ. 7В



Базальноподобный	49	46	34	34	30	29	20	19	11	9	6	5	3	2	1	1	1
Люминоподобный	30	30	26	25	19	19	16	15	7	7	6	5	2				

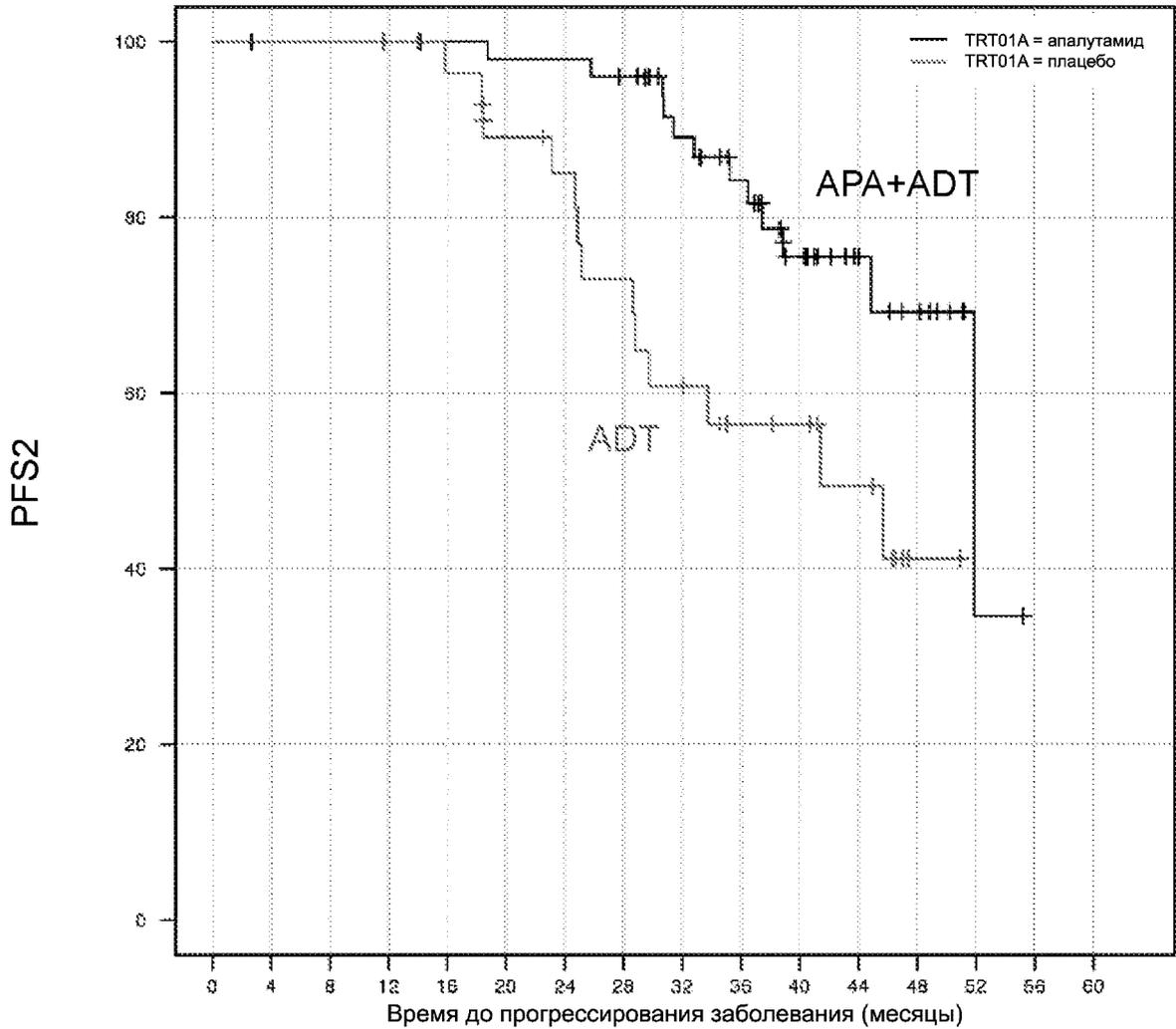
ФИГ. 8А



Базальноподобный	102	90	87	69	45	35	28	12	4	2
Люминоподобный	52	49	46	41	36	29	15	5	1	1

ФИГ. 8В

Люминоподобный



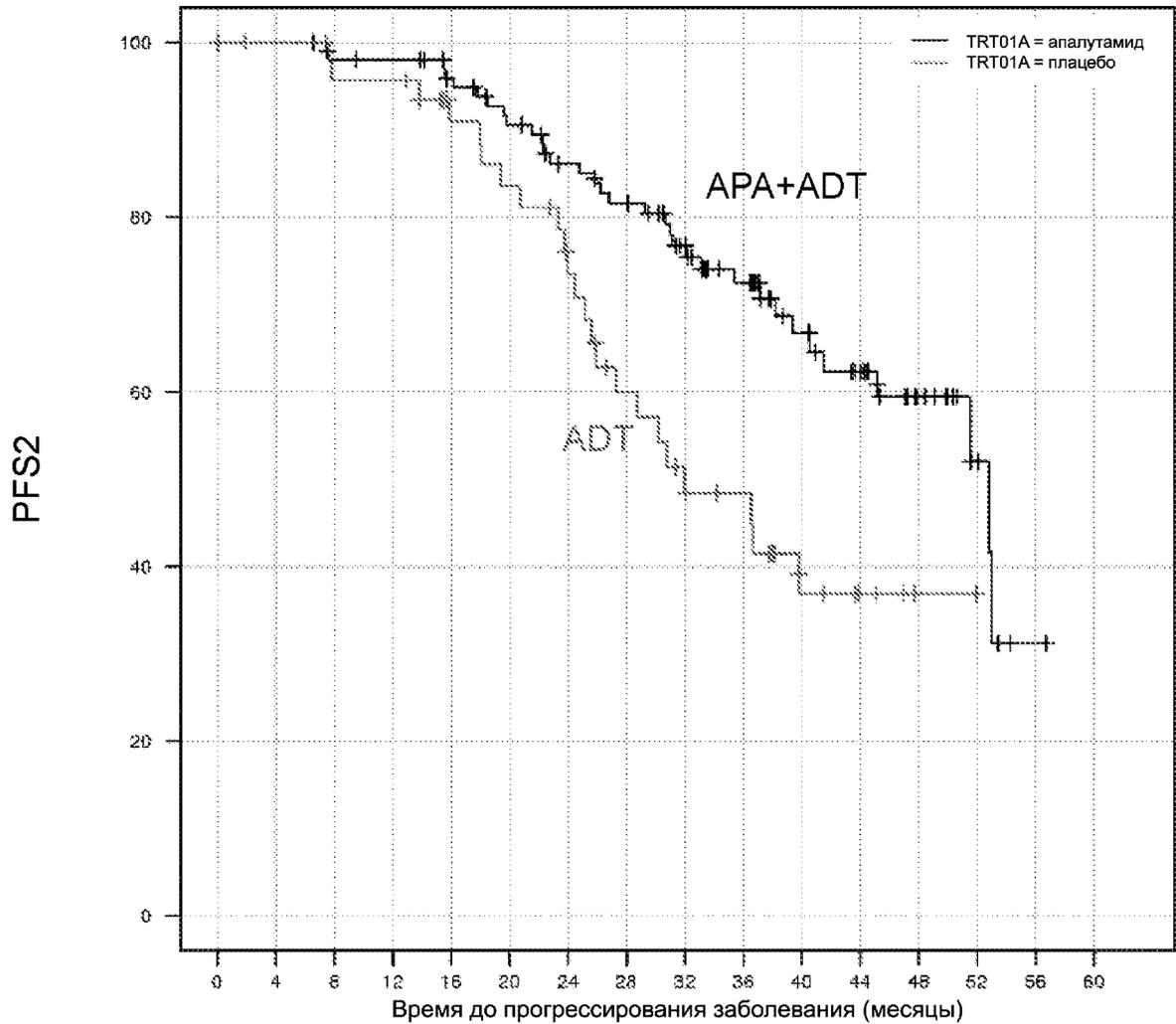
APA+ADT	52	51	51	51	50	49	49	47	39	32	22	13	9	1
ADT	30	30	30	29	27	23	21	18	15	11	10	7	1	

OR (95% ДИ) = 0,35 (0,16, 0,79)

P-значение = 0,0113

ФИГ. 9А

Базальноподобный



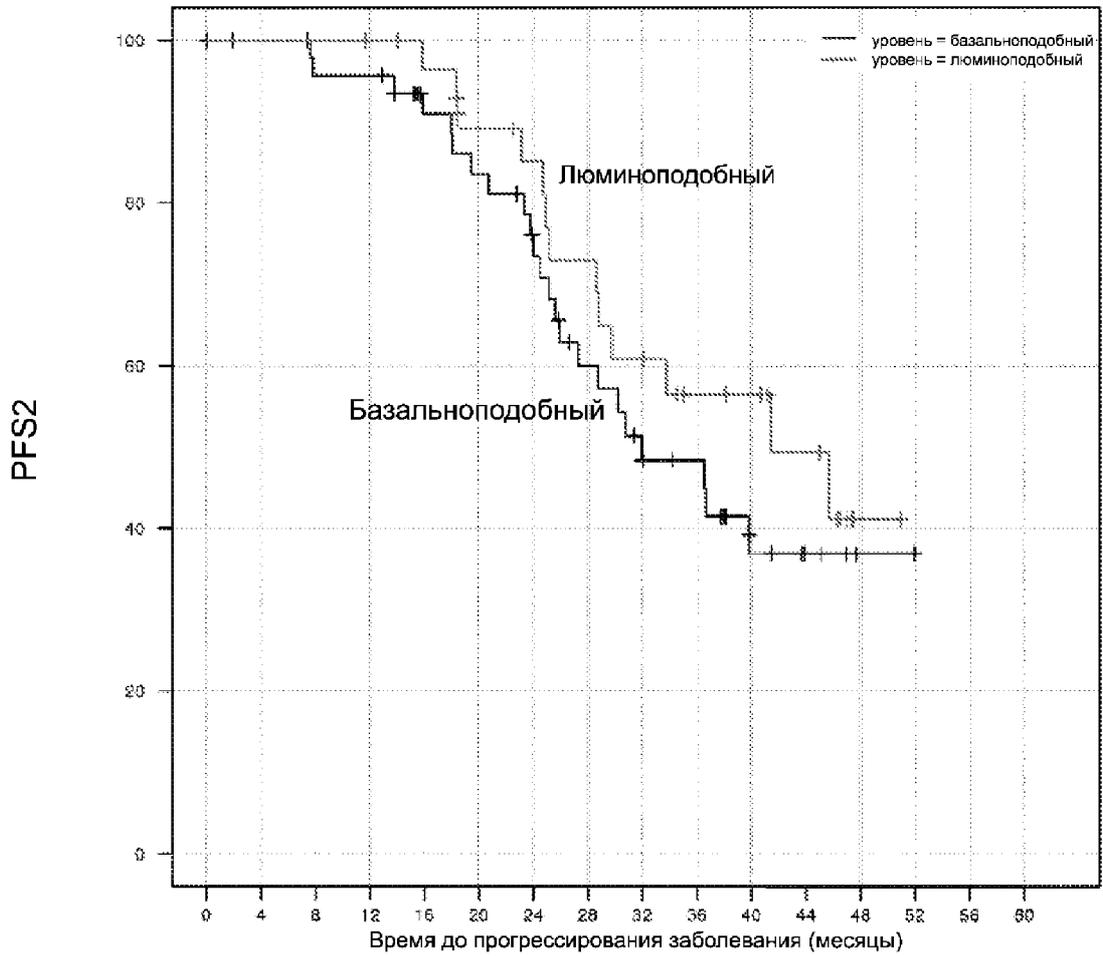
APA+ADT	102	102	98	97	91	84	78	71	60	46	33	26	15	6	1
ADT	49	47	44	44	37	34	28	21	16	14	7	4	3		

OR (95% ДИ) = 0,45 (0,26, 0,78)

P-значение = 0,0043

ФИГ. 9В

ADT

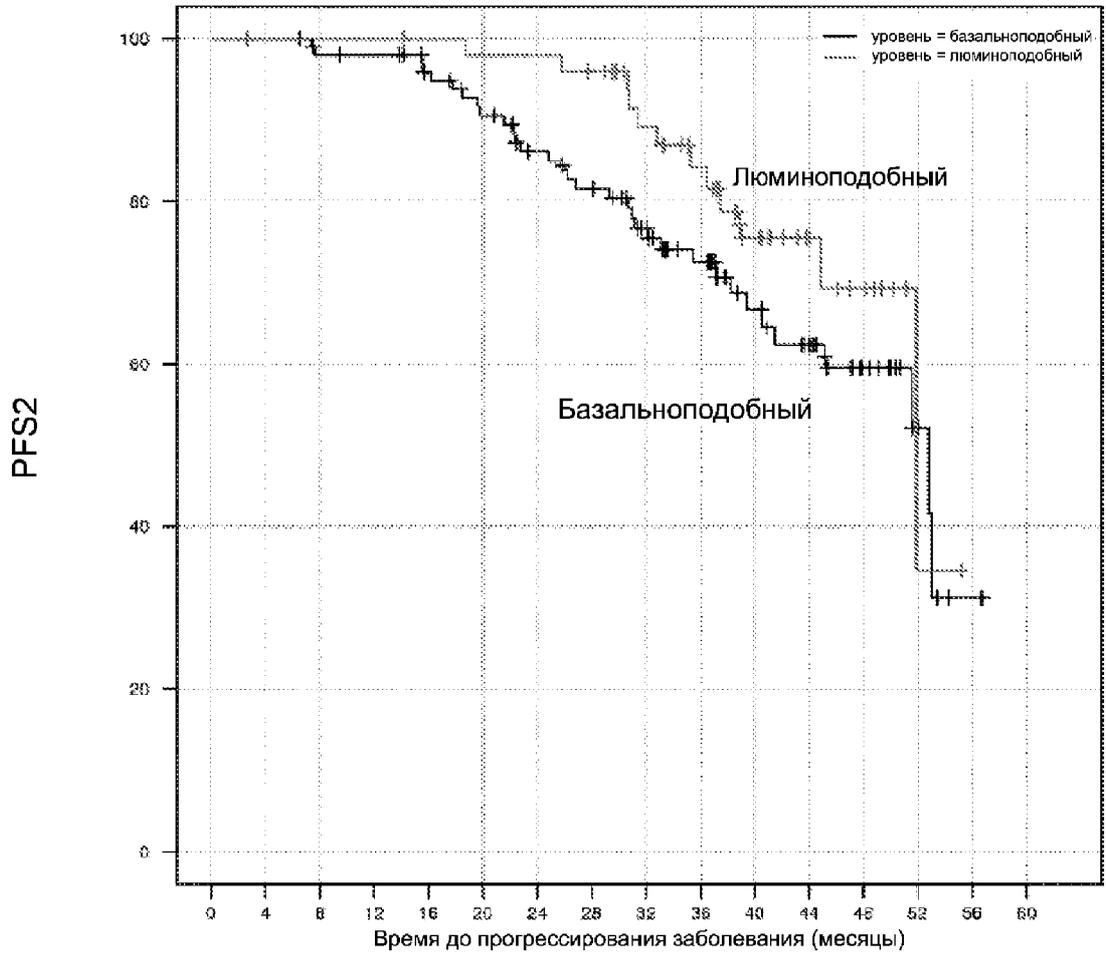


Люминоподобный	49	47	44	44	37	34	28	21	16	14	7	4	1
Базальноподобный	30	30	30	29	27	23	21	18	15	11	10	7	1

OR (95% ДИ) = 0,72 (0,36, 1,42)
 P-значение = 0,3415

ФИГ. 9С

APA+ADT



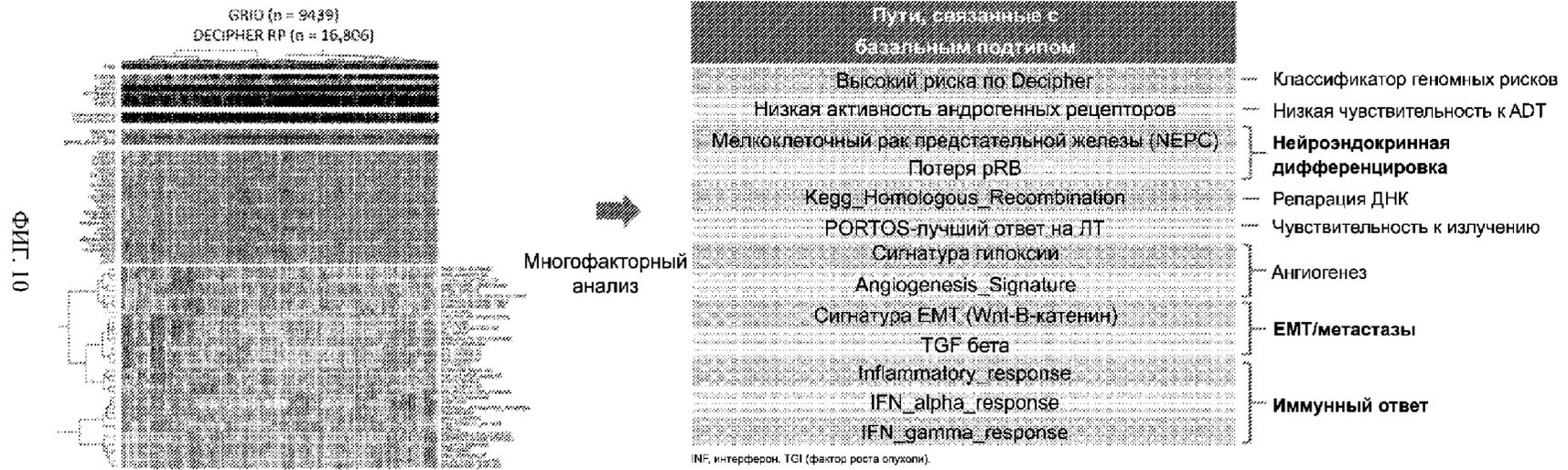
Люминоподобный	102	102	98	97	91	84	75	71	50	48	33	26	15	8	1
Базальноподобный	52	51	51	51	50	48	49	47	39	32	22	12	9	1	

ОР (95% ДИ) = 0,62 (0,32, 1,21)

P-значение = 0,1601

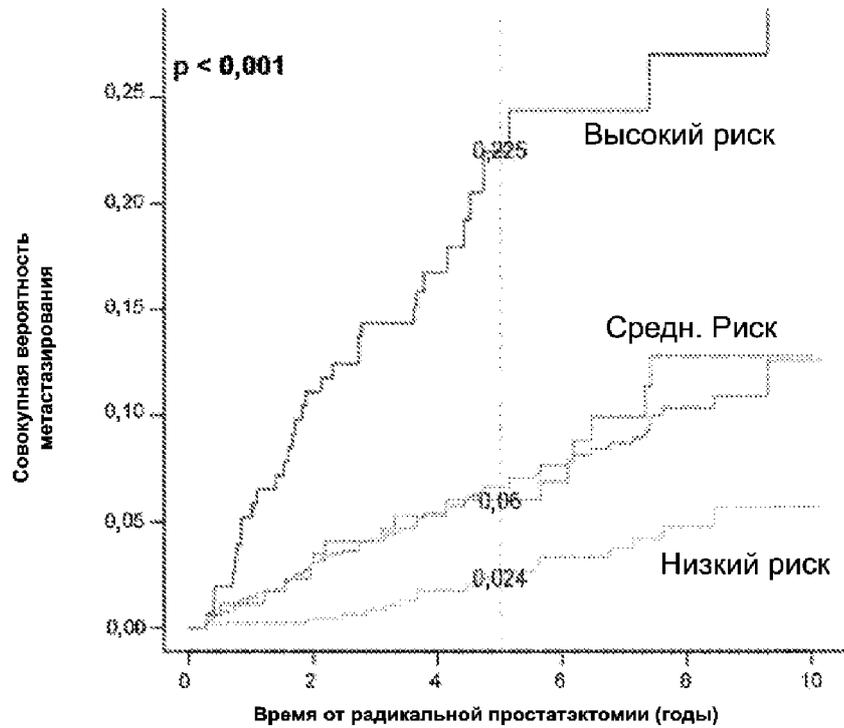
ФИГ. 9D

Анализ транскриптома и заранее определенных путей



ФИГ. 10

ГК DECIPHER® связана с метастазированием



Низкий риск	ГК < 0,4	478	461	355	234	111	15
Средн. Риск	0,4 ≤ ГК ≤ 0,6	172	166	132	95	45	5
Высокий риск	ГК > 0,6	153	136	72	37	16	—

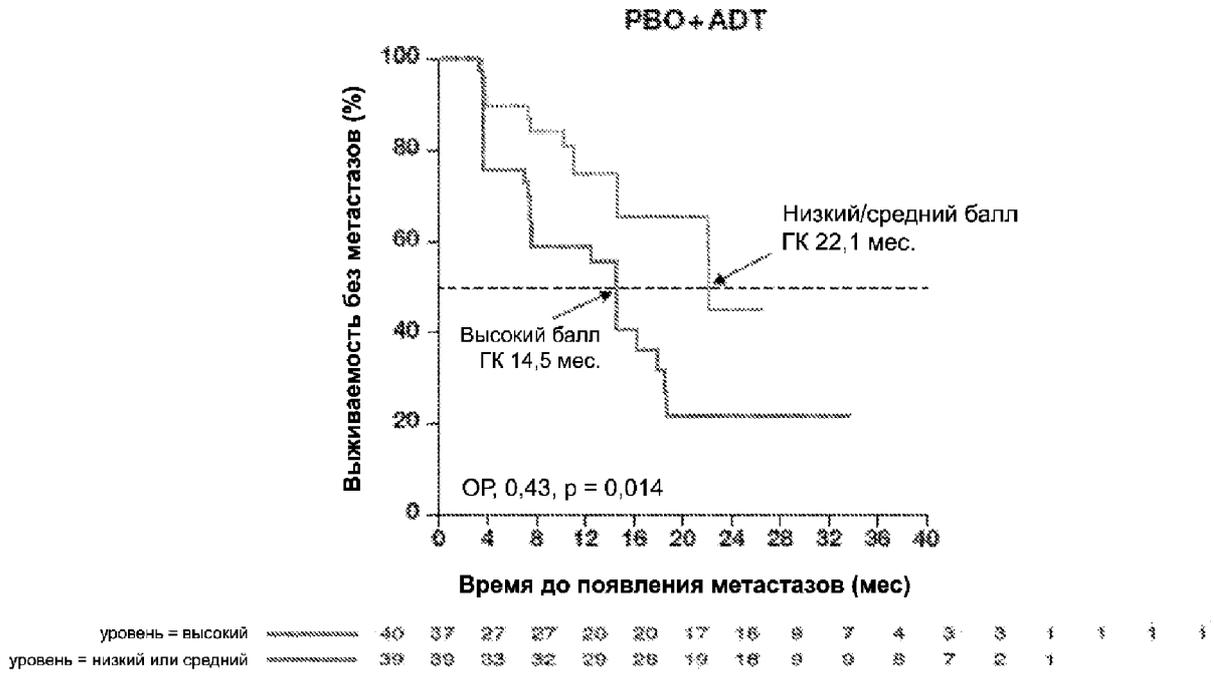
Число пациентов, подверженных риску

Karnes et al., J Urol. 2013

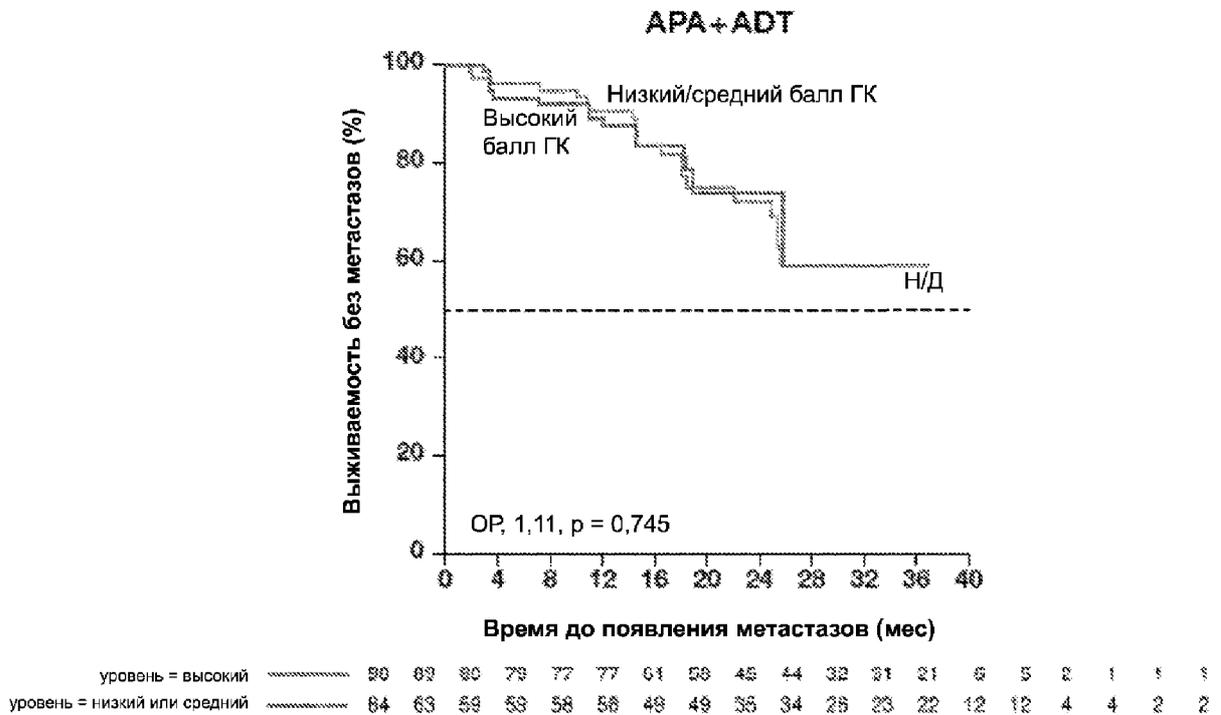
Decipher (22 гена)

Клеточная структура, деления и подвижность TNFSF2 ANKRD7 PCDH7 MYBPC1 EEFK1	Клеточный цикл и апоптоз MYSAP1 ZNF101 TNFSF10 CAMK2D1 RABGGAP1	Другое/неизвестное PCAT-32 GLYATL1P4/PCAT-80 TNFRSF19 Интронический Некодирующий транскрипт Кодирующий антисмысловой
Пролиферация и дифференциация LASP1 QGAP3 NEIB S1PR4	Иммунный ответ TSG1 FDX1	

ФИГ. 11

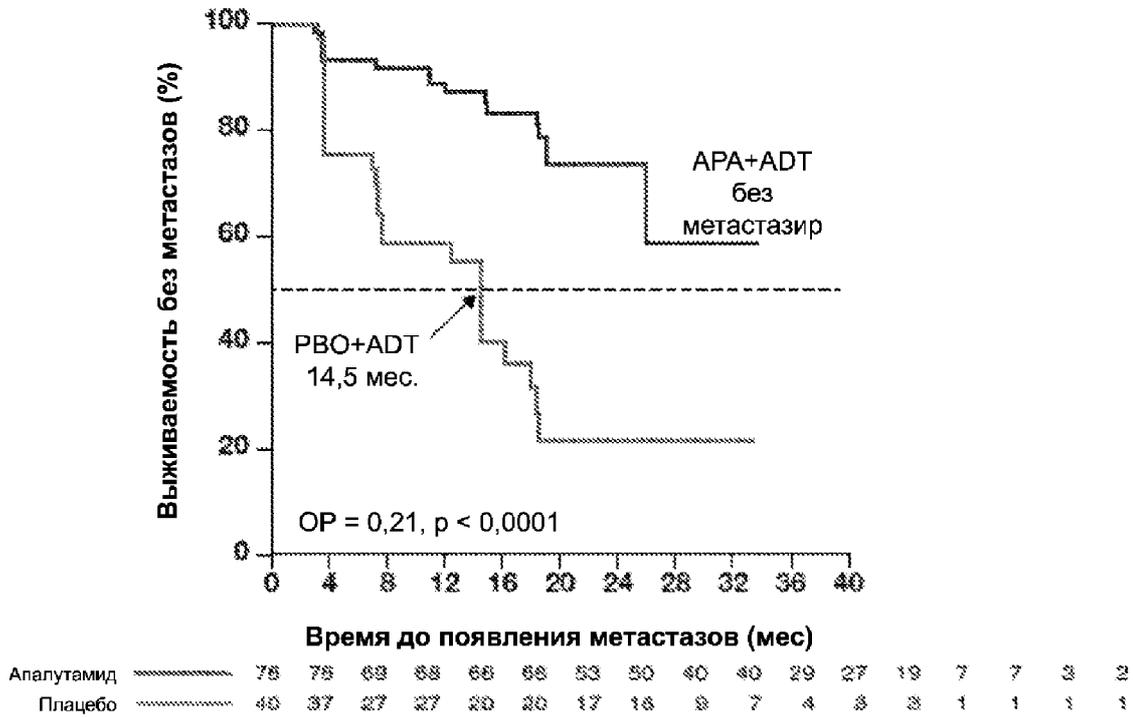


ФИГ. 12А



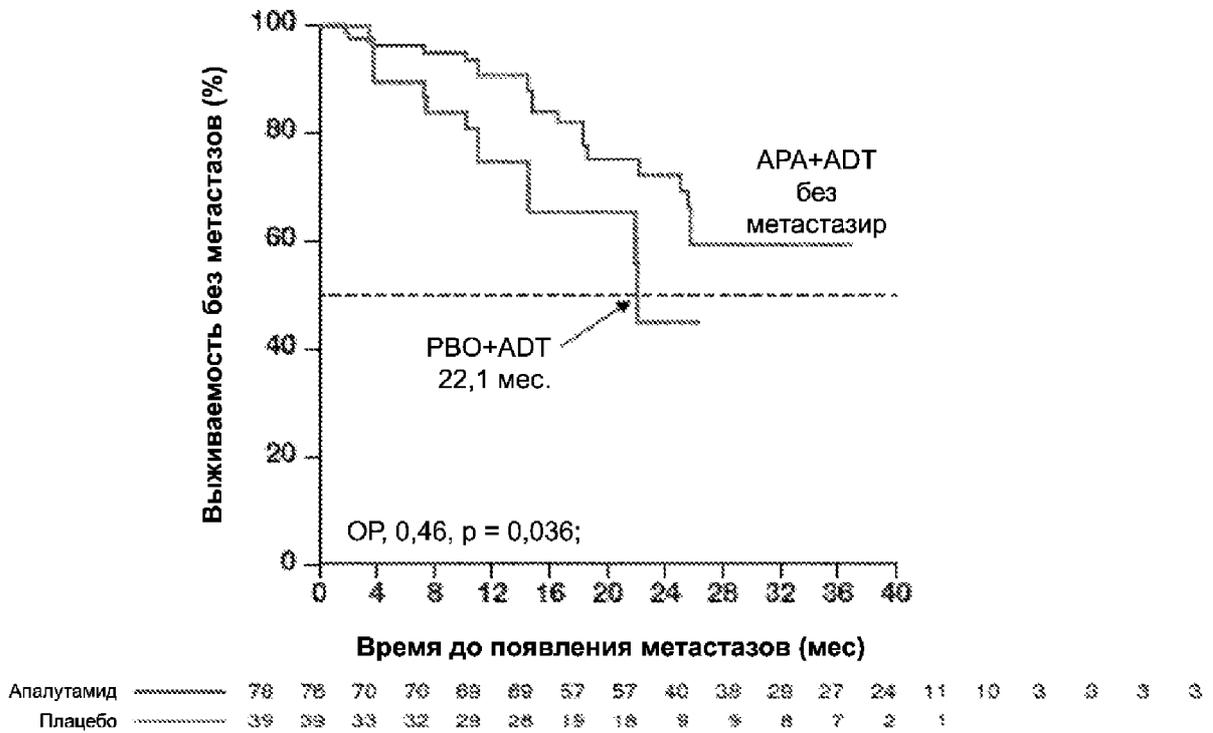
ФИГ. 12В

Высокий балл ГК



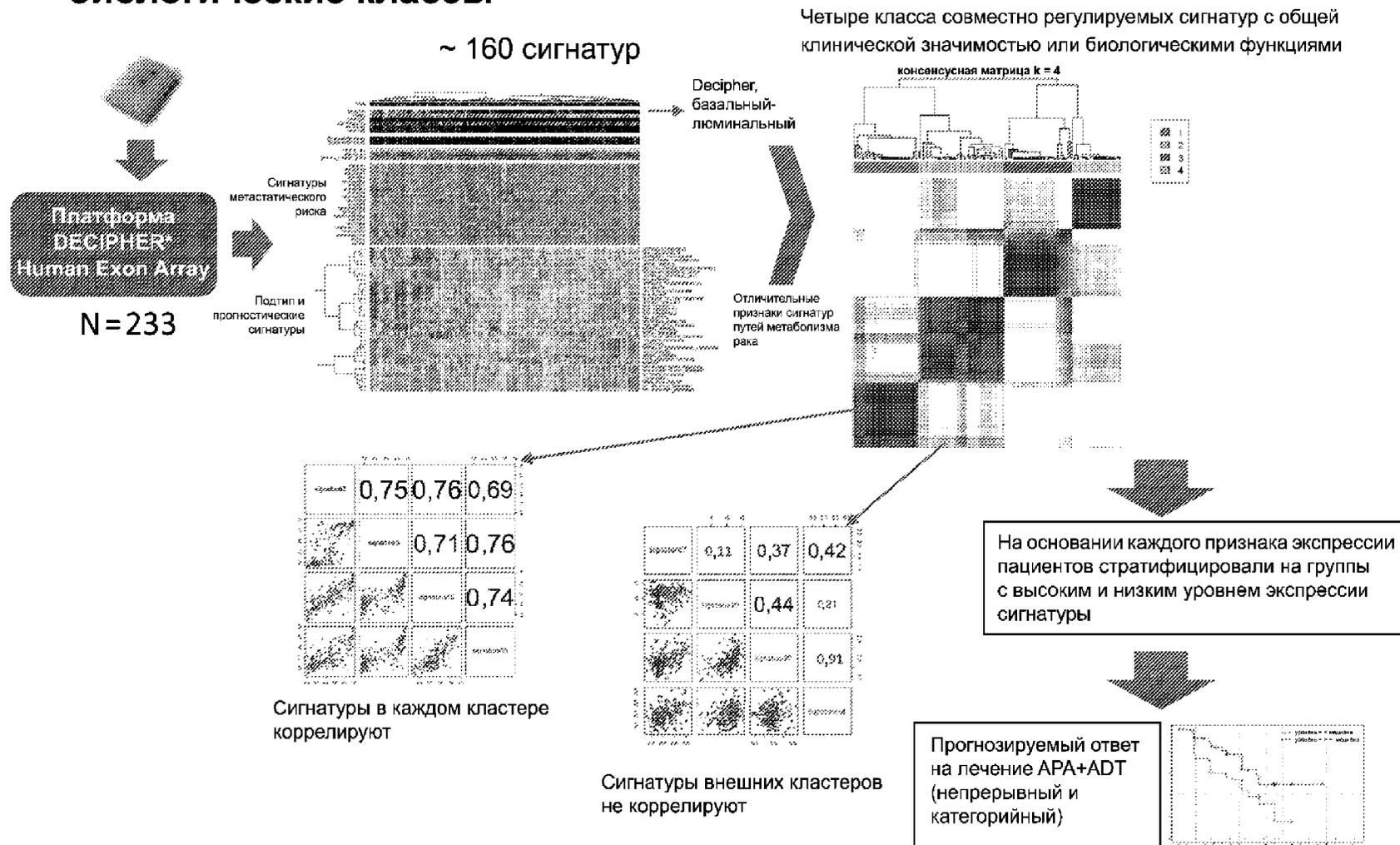
ФИГ. 13А

Низкий или средний балл ГК



ФИГ. 13В

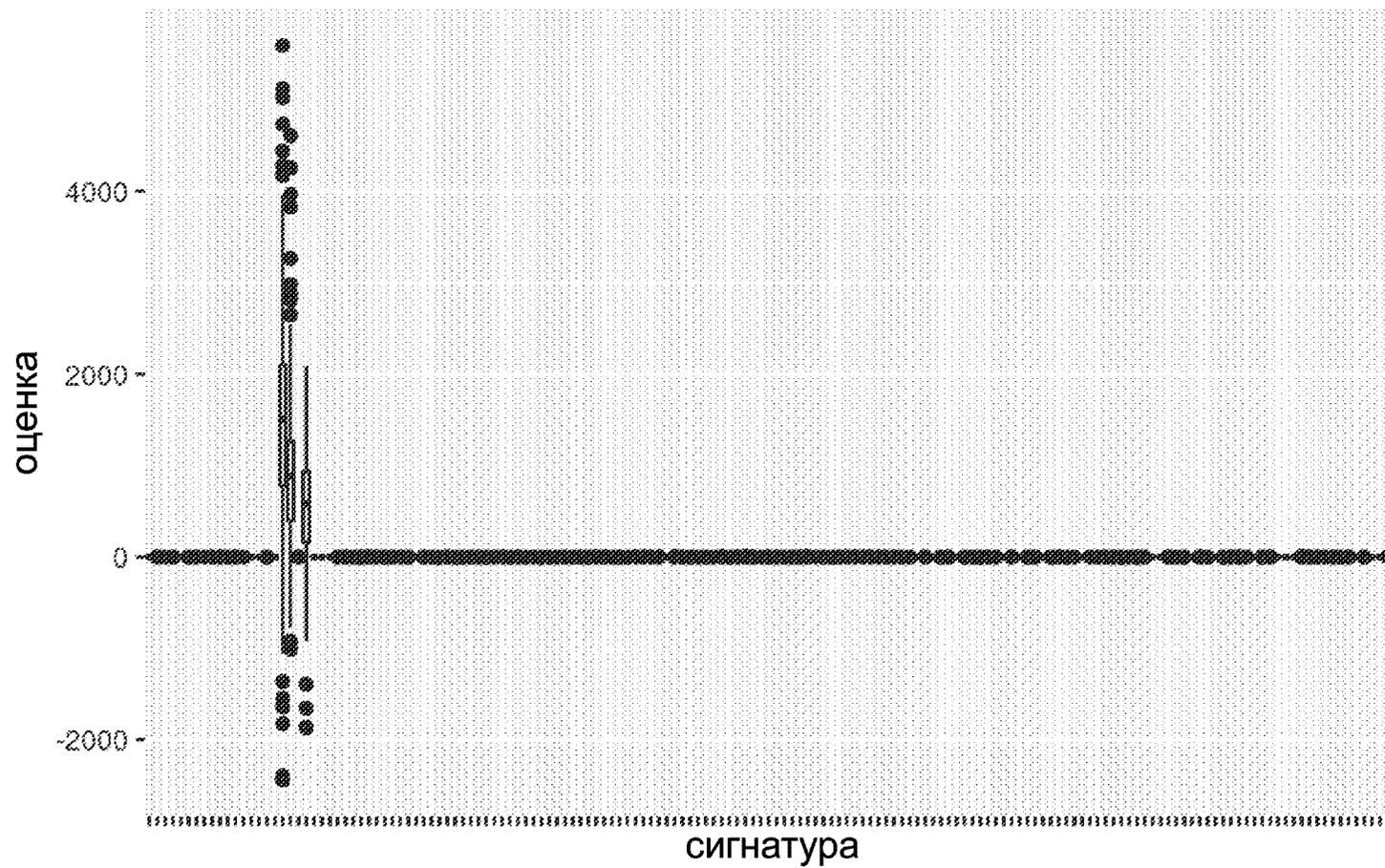
Кластеризация сигнатур в совместно регулируемые биологические классы



18/40

ФИГ. 14А

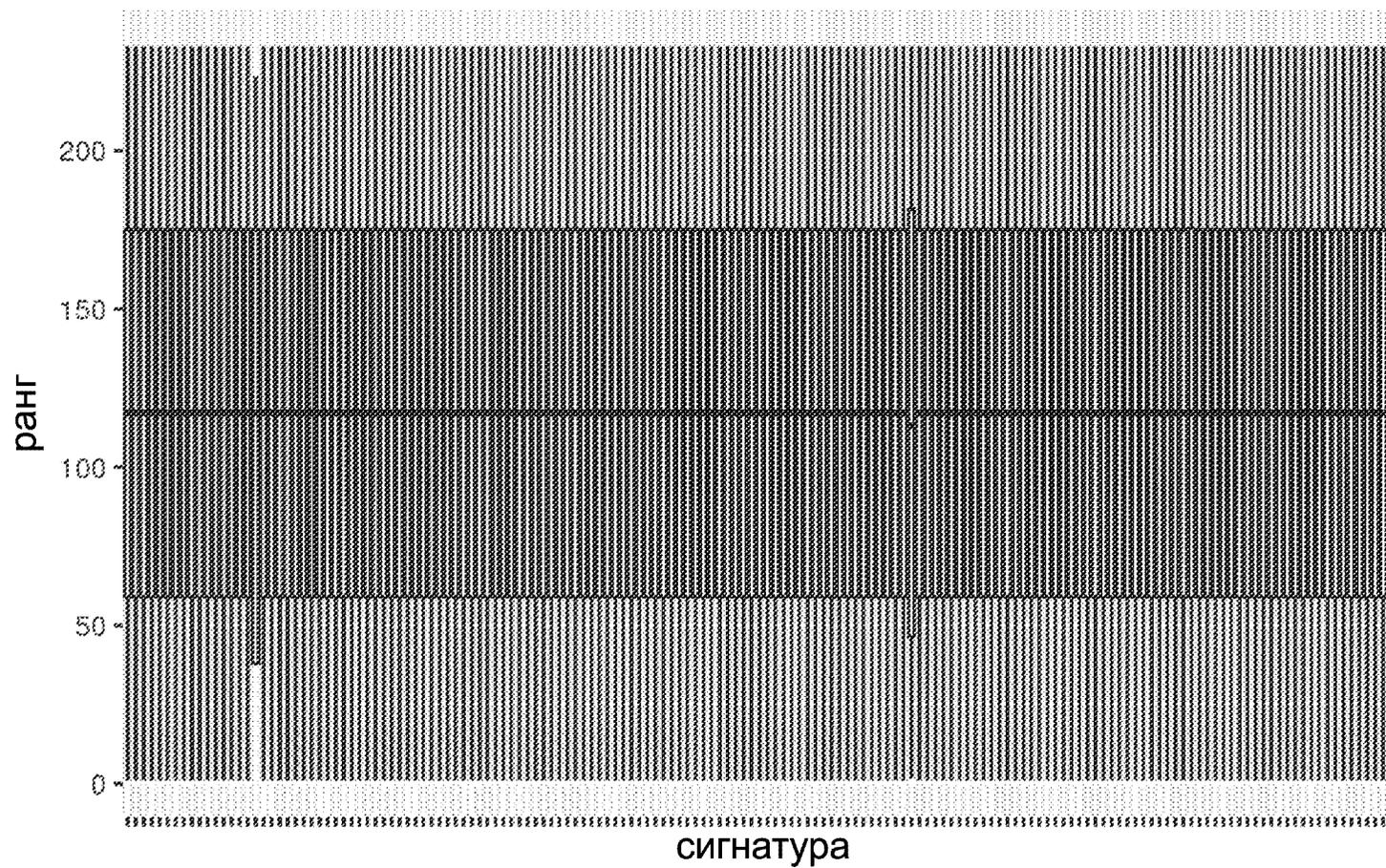
Исходная оценка сигнатур в исследовании SPARTAN



20/40

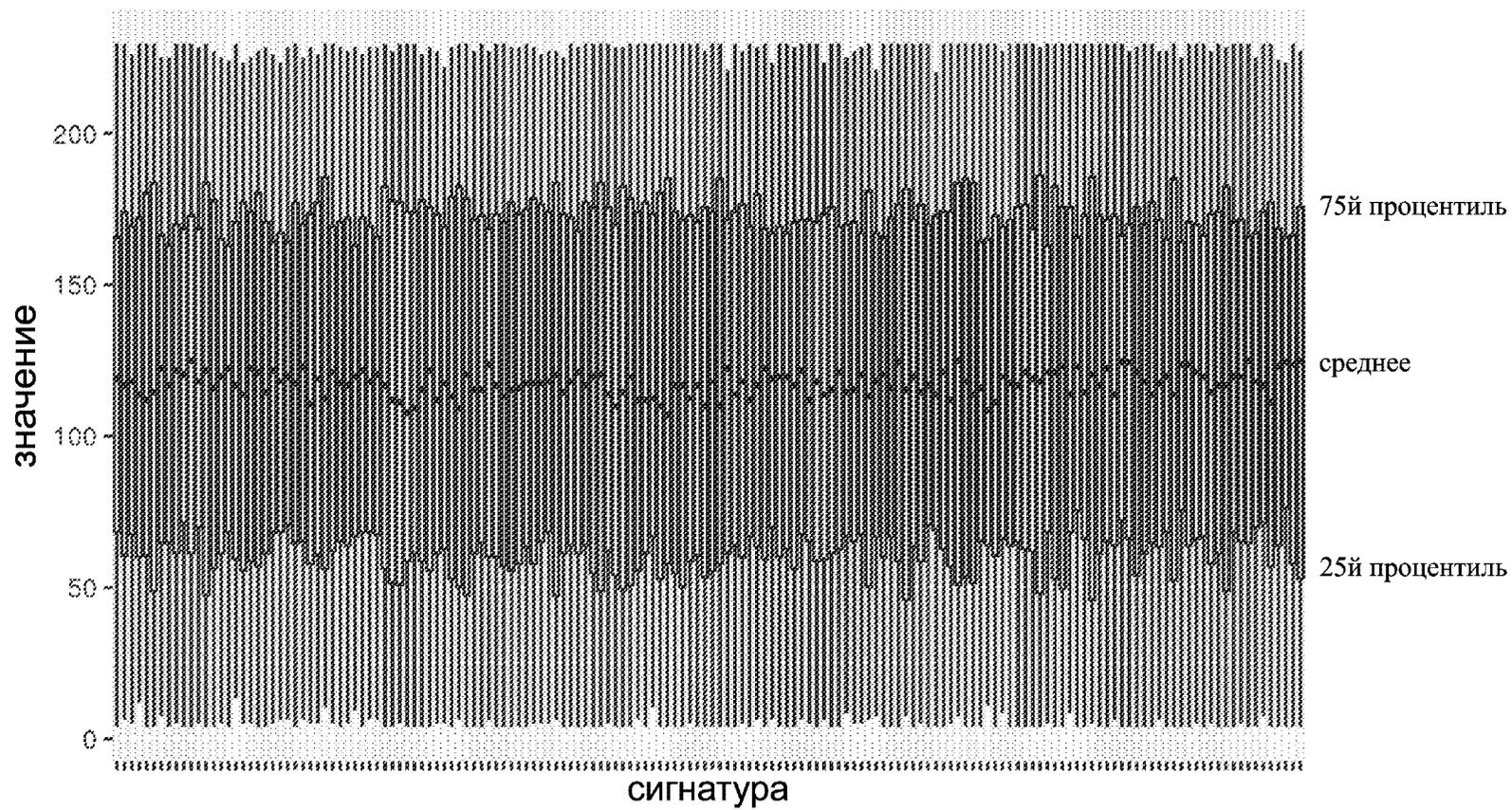
ФИГ. 14С

Ранг сигнатуры в исследовании SPARTAN



ФИГ. 14D

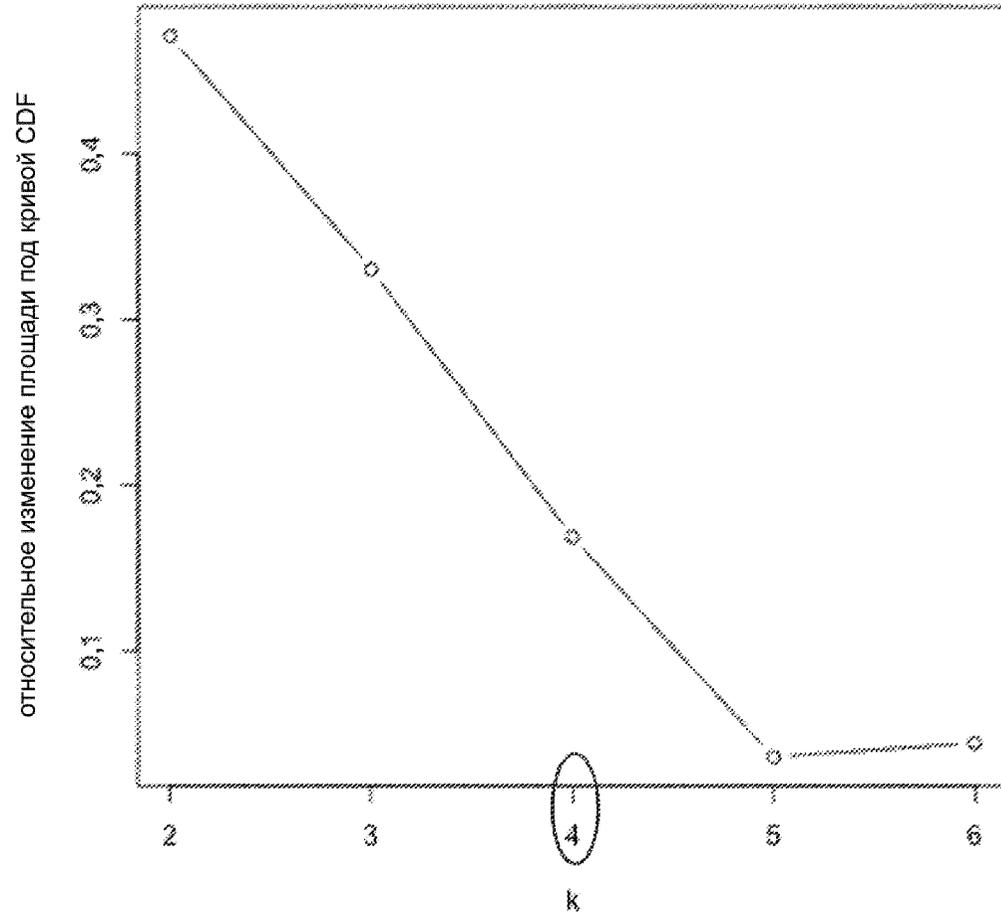
Нормализация квантильного образца в исследовании SPARTAN



22/40

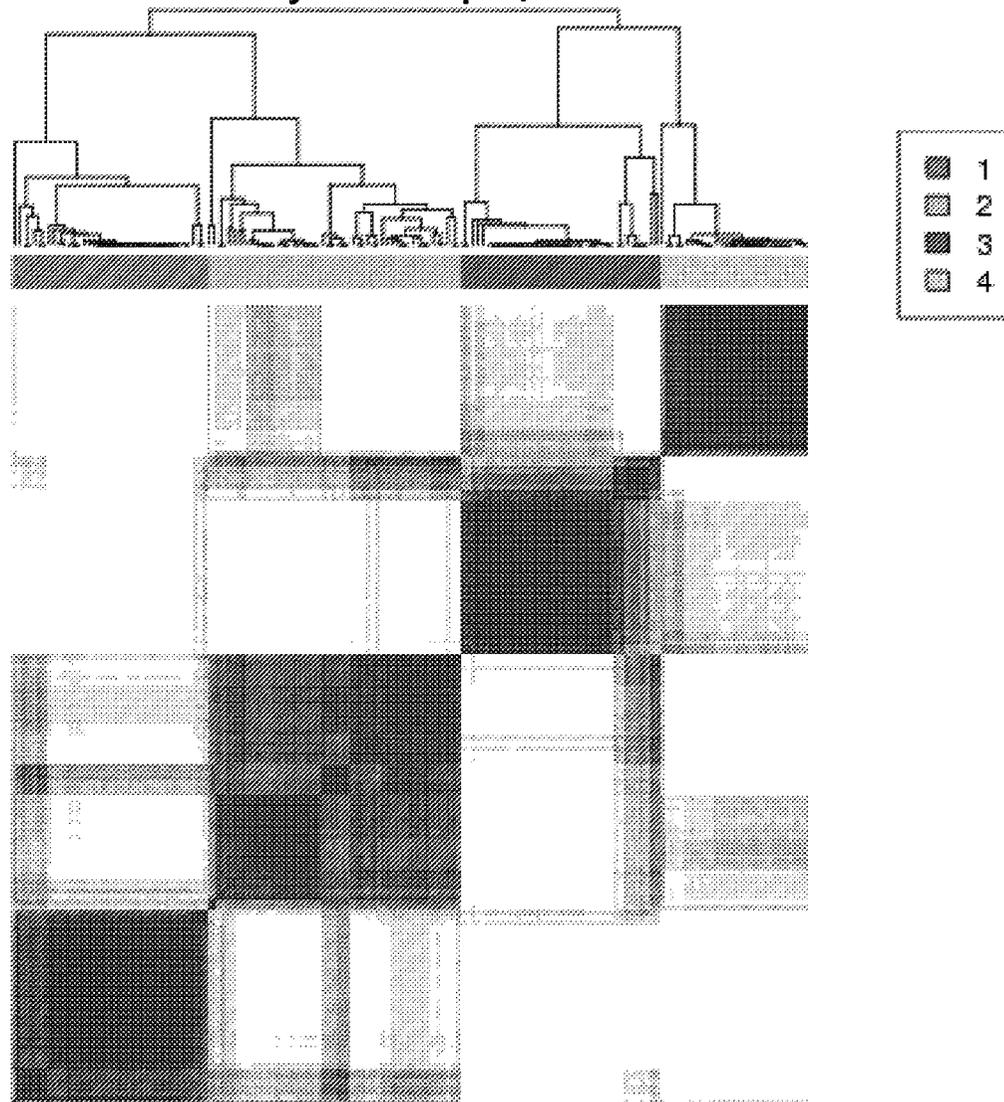
ФИГ. 14E

Дельта площади

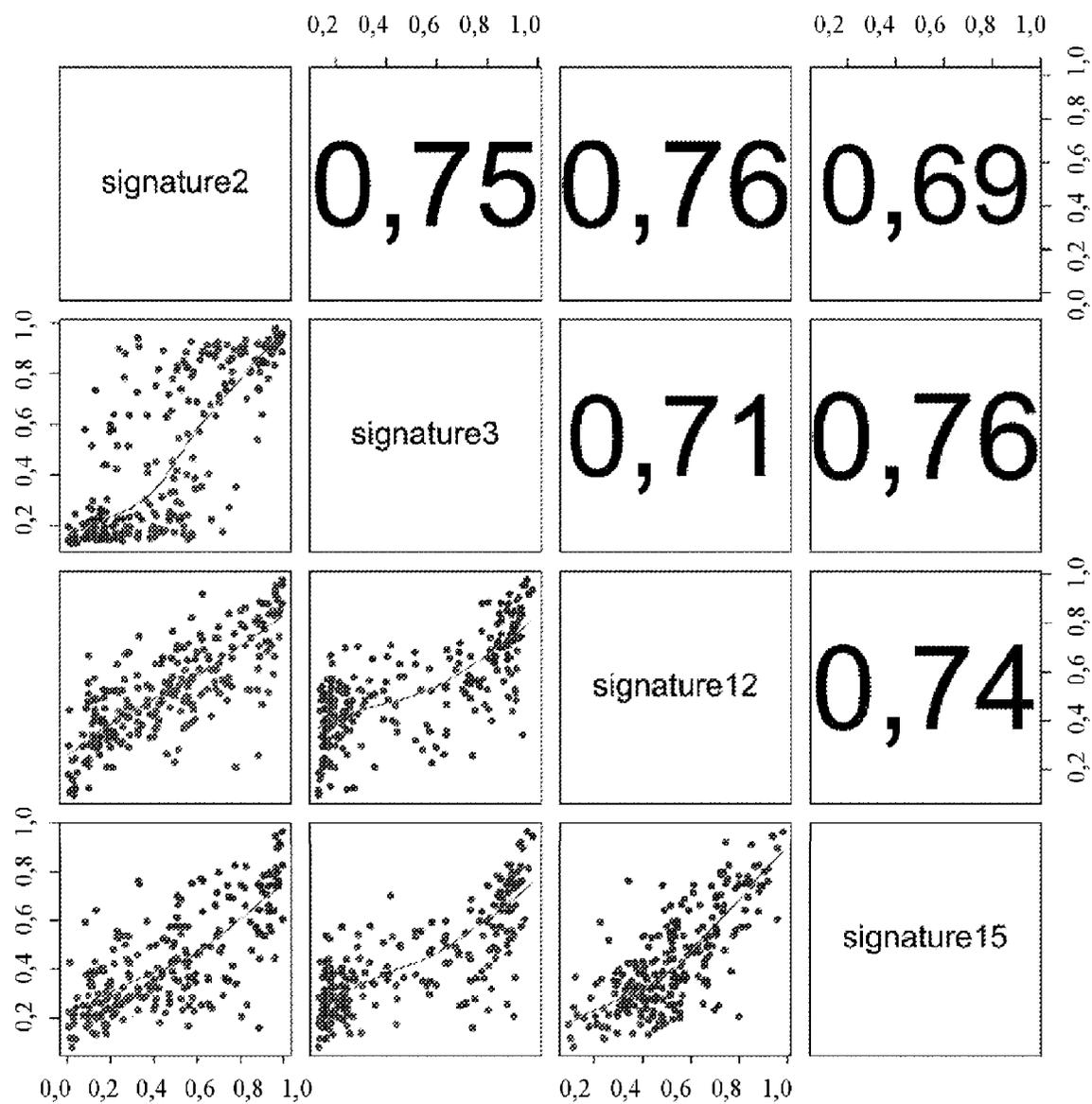


ФИГ. 14F

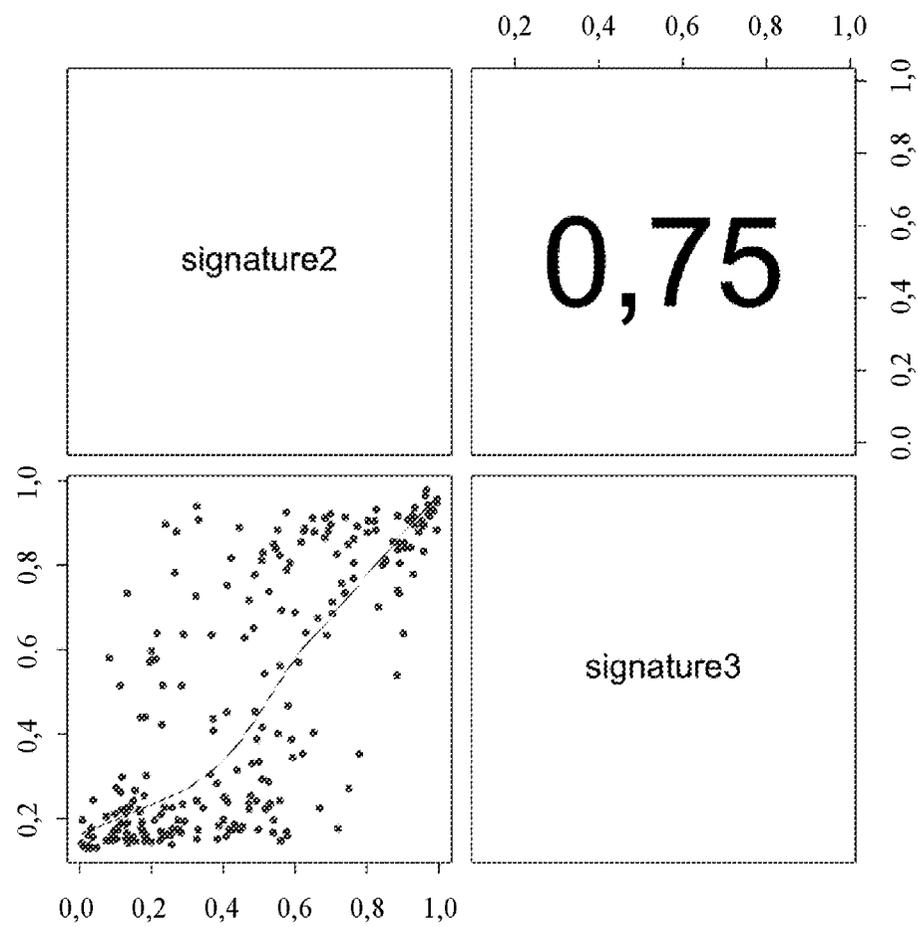
консенсусная матрица k = 4



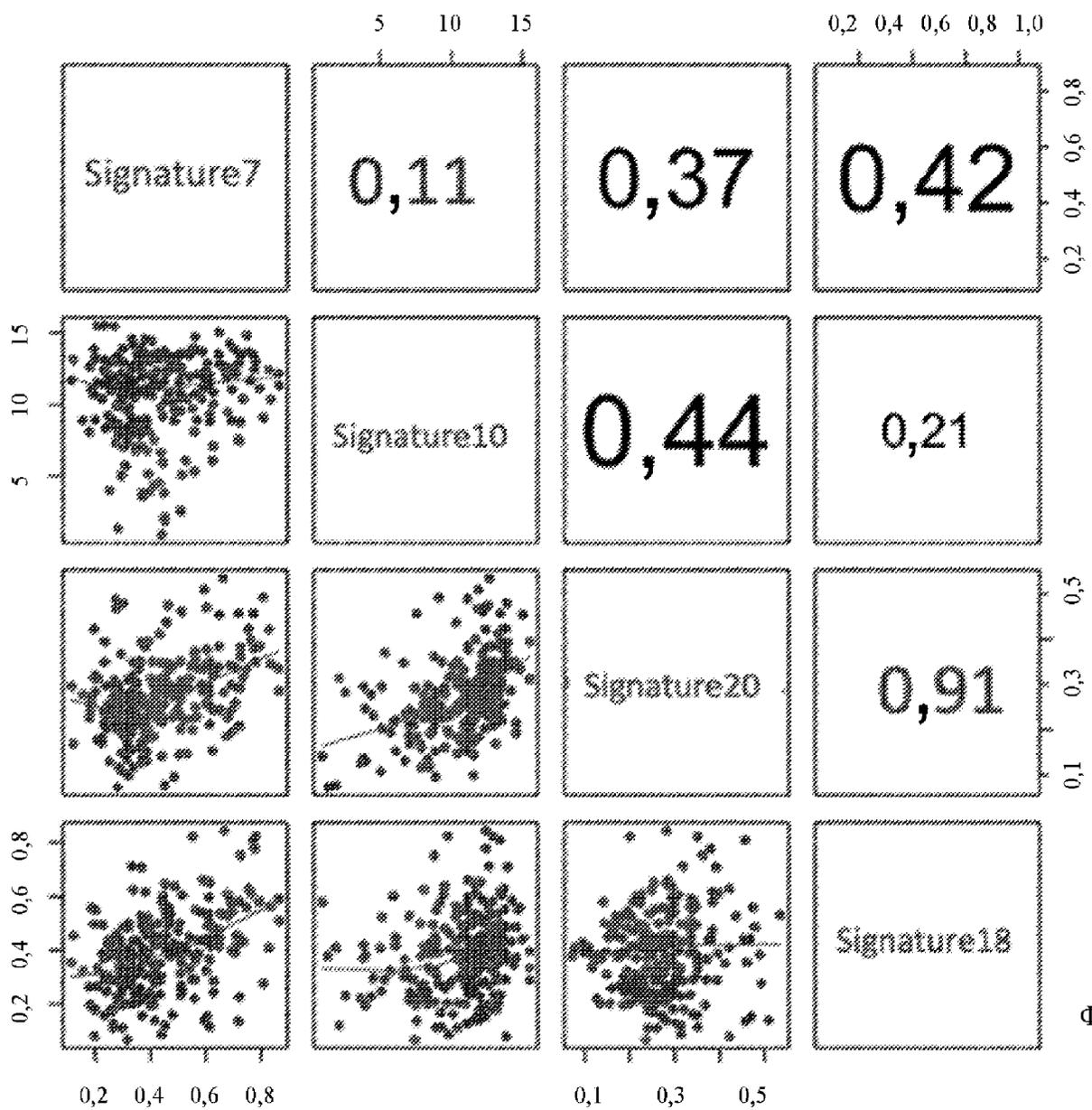
ФИГ. 14G



ФИГ. 14Н



ФИГ. 14I



ФИГ. 14J

Класс
сигнатуры

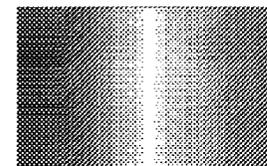
□	1 - 24,38%
▤	2 - 31,87%
■	3 - 25%
▥	4 - 18,75%



Образцы

Класс образца

■	1 - 51,07%
▤	2 - 33,91%
▥	3 - 15,02%



50 100 150 200

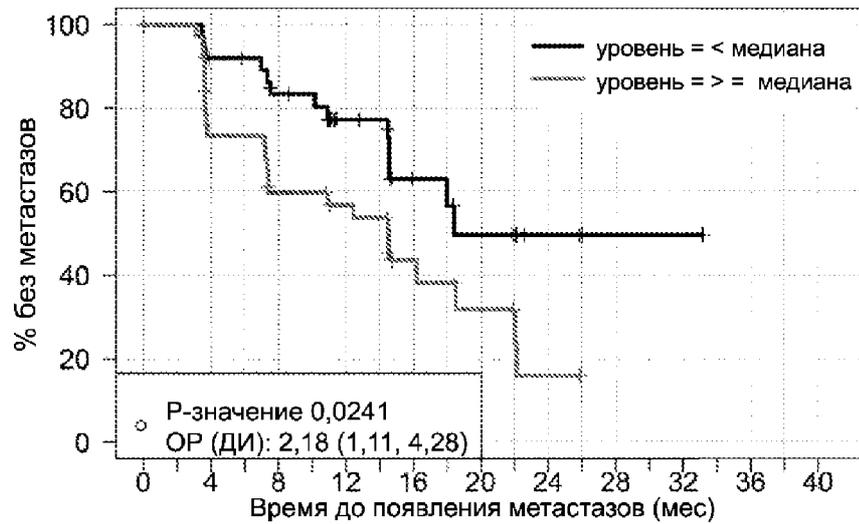
Подпись

ФИГ. 14К

Класс 1: Риск

Репрезентативная сигнатура (RS): Геномная оценка 2 по Глиссону

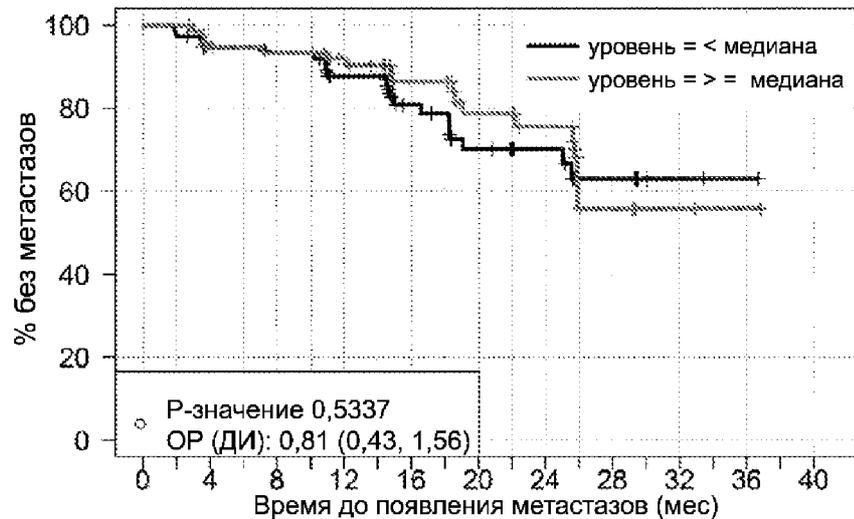
ADT



уровень = < медиана	—	40	38	33	32	28	27	18	17	10	9	7	6	3	2	1	1	1
уровень = > = медиана	- - -	39	38	27	27	21	21	18	17	8	7	5	4	2				

ФИГ. 15А

АРА+ADT



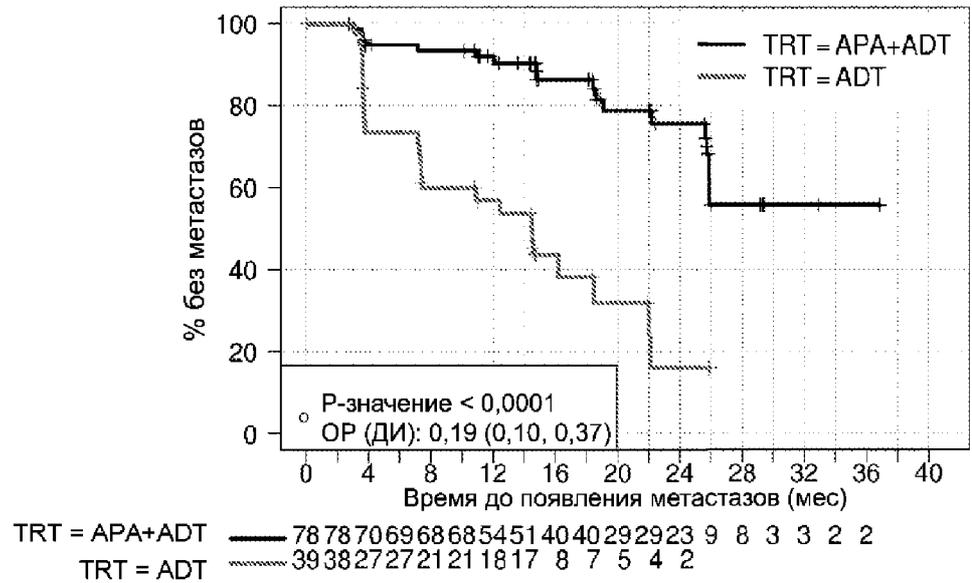
уровень = < медиана	—	76	74	69	69	67	67	56	56	40	38	29	25	20	9	9	3	2	1	1
уровень = > = медиана	- - -	78	78	70	69	68	68	54	51	40	40	29	29	23	9	8	3	3	2	2

ФИГ. 15В

Класс 1: Высокий риск

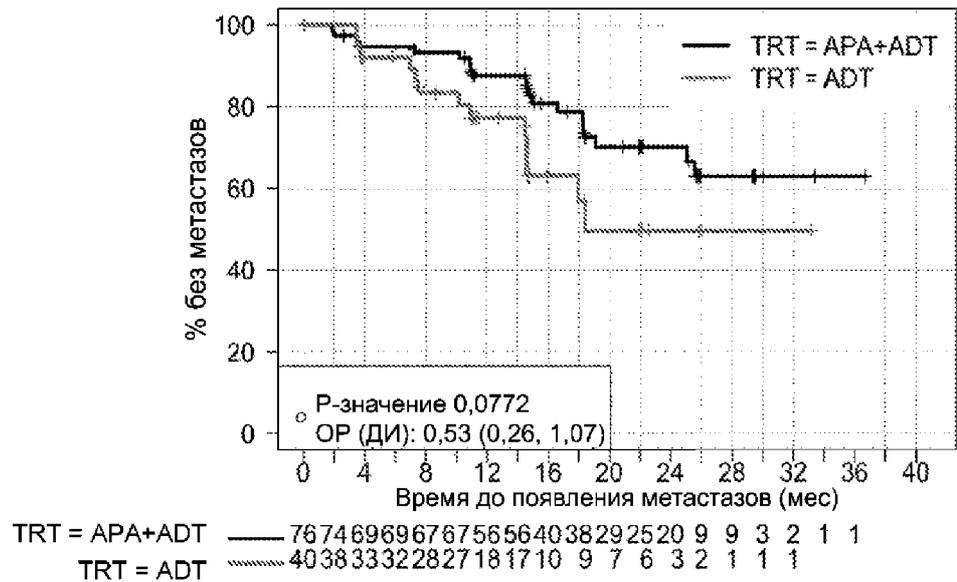
Репрезентативная сигнатура (RS): Геномная оценка 2 по Глиссону

Высокая экспрессия



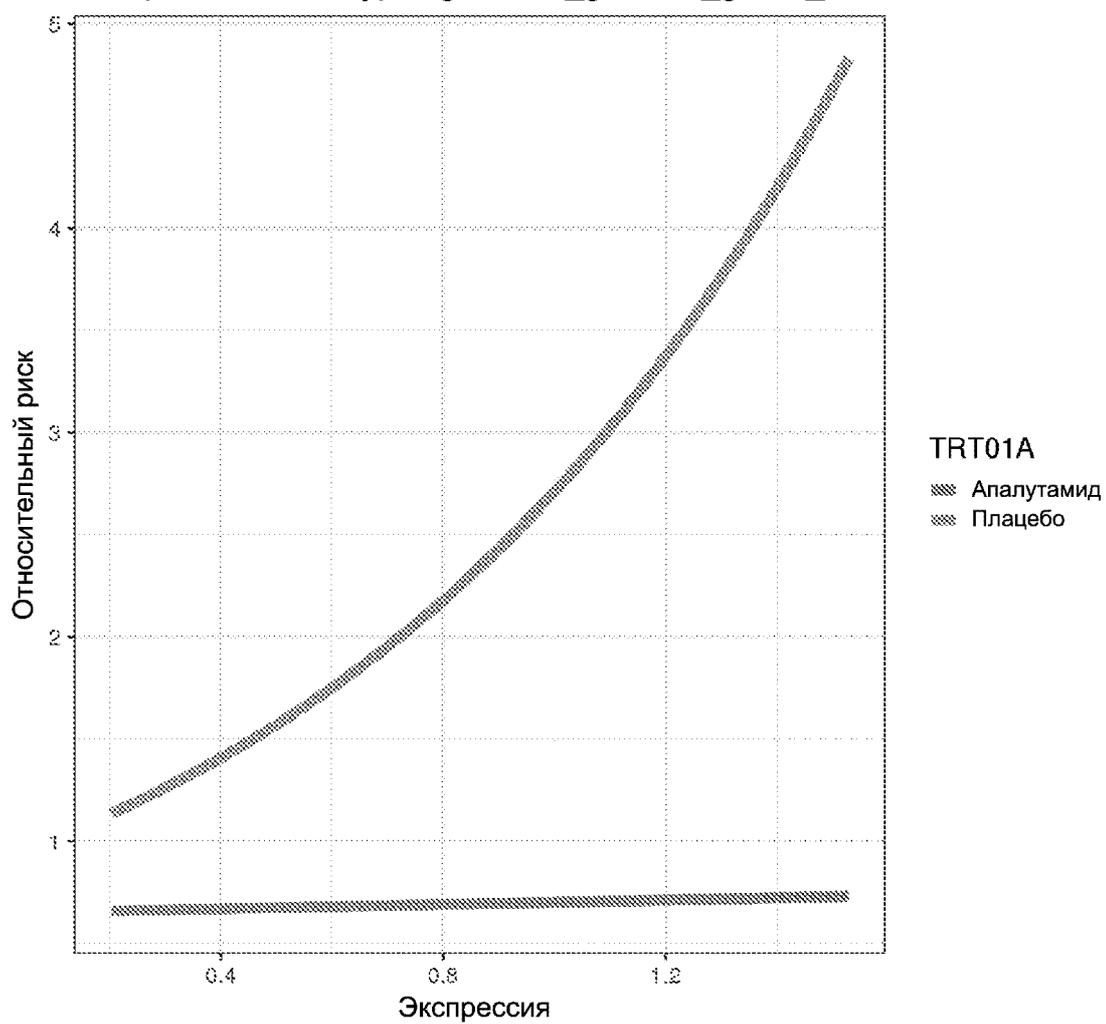
ФИГ. 15C

Низкий уровень экспрессии



ФИГ. 15D

Связь экспрессии с относительным риском в группе лечения
Экспрессия сигнатуры: genomic_gleason_grade_2

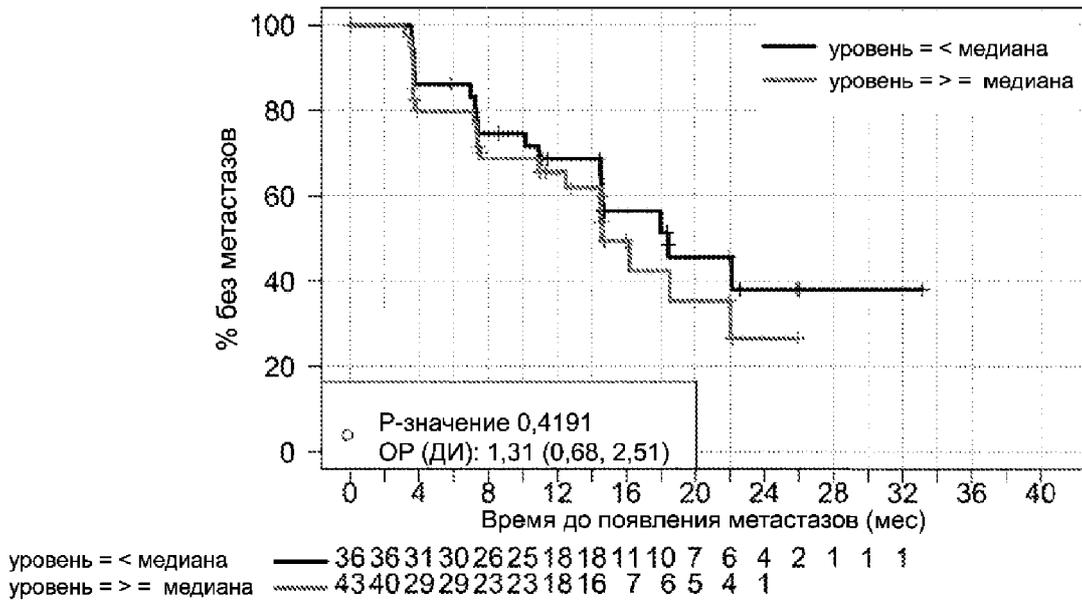


ФИГ. 15E

Класс 2: Стероидный гомеостаз

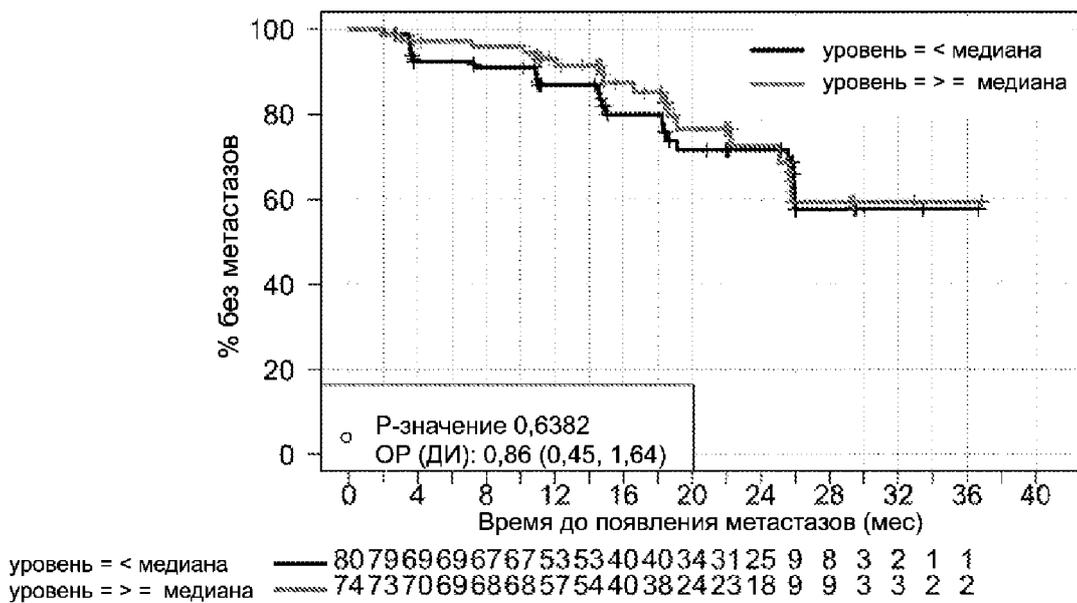
Репрезентативная сигнатура (RS): Hallmark Cholesterol Homeostasis

ADT



ФИГ. 16А

АРА+ADT

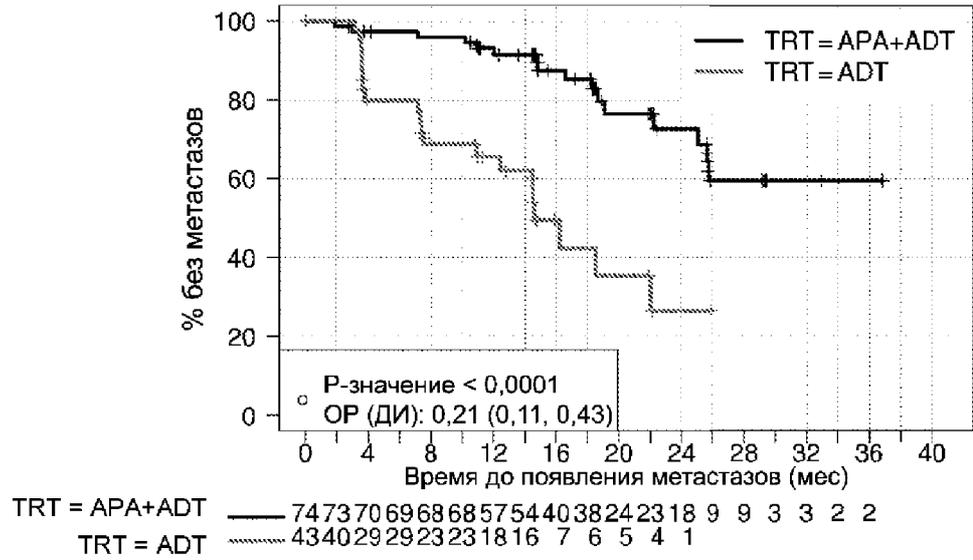


ФИГ. 16В

Класс 2: Стероидный гомеостаз

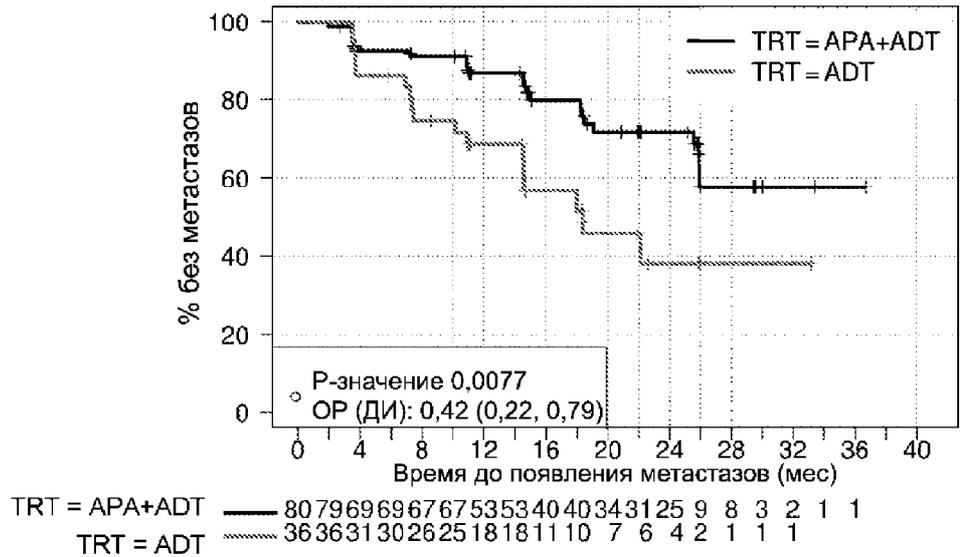
**Репрезентативная сигнатура (RS): Hallmark
Cholesterol Homeostasis**

Высокая экспрессия



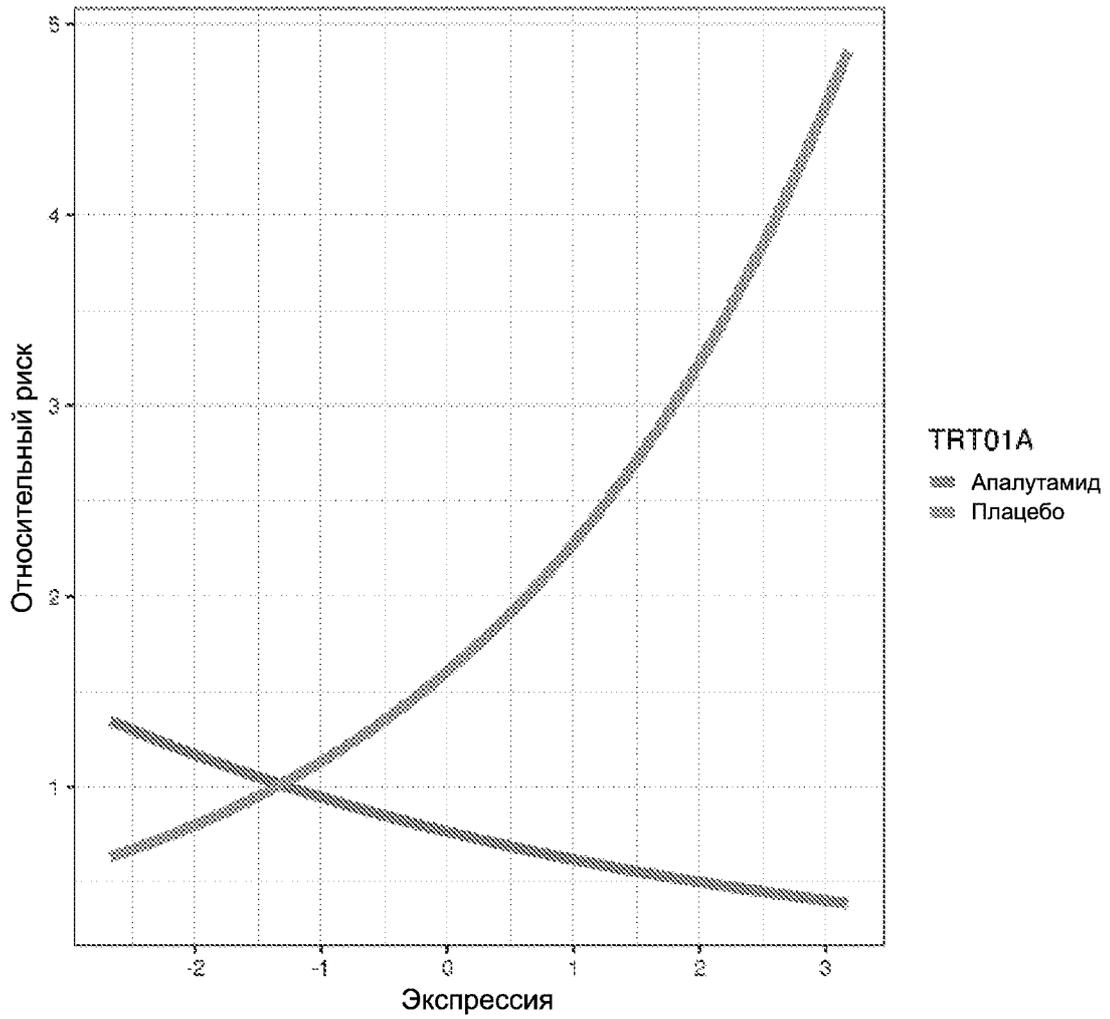
ФИГ. 16С

Низкий уровень экспрессии



ФИГ. 16D

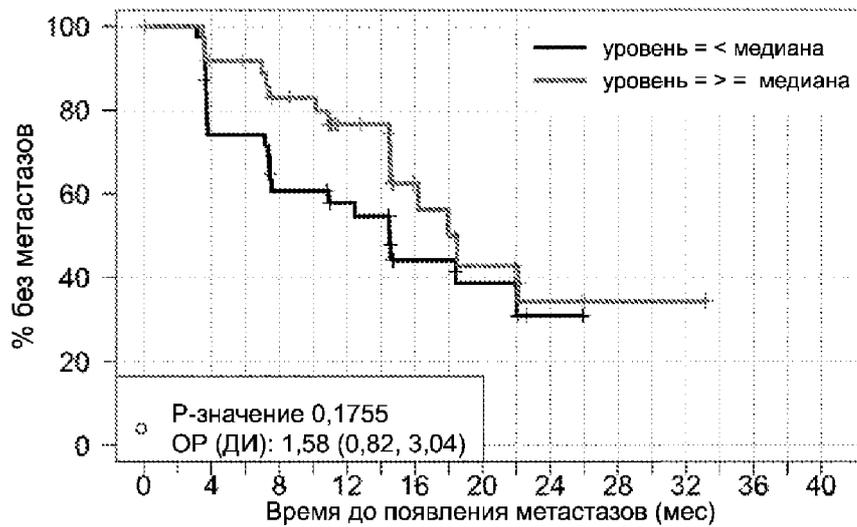
Связь экспрессии с относительным риском в группе лечения
Экспрессия сигнатуры: hallmark_cholesterol_homeostasis



ФИГ. 16Е

Класс 3: Аденокарцинома с НЭ-подобными функциями
Репрезентативная сигнатура (RS): Beltran Neuroendocrine

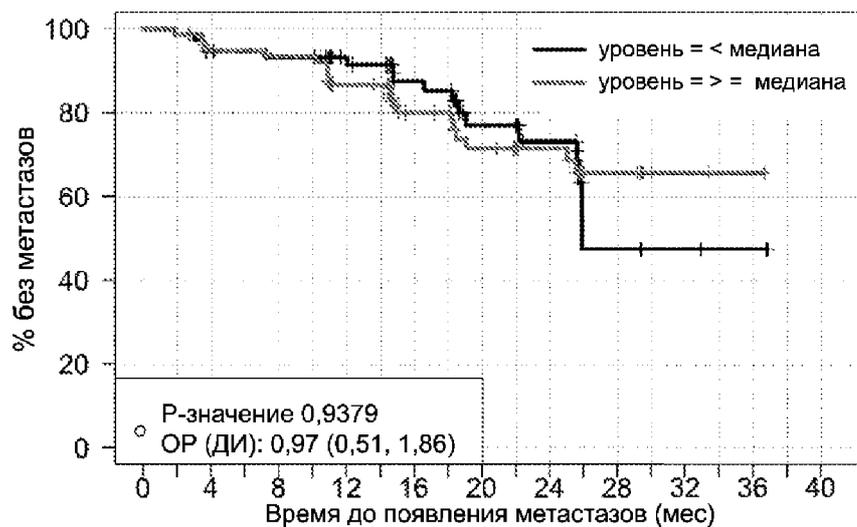
ADT



уровень = < медиана	—	41	39	28	28	22	22	18	17	8	8	6	5	2				
уровень = > = медиана	- - -	38	37	32	31	27	26	18	17	10	8	6	5	3	2	1	1	1

ФИГ. 17А

APА+ADT

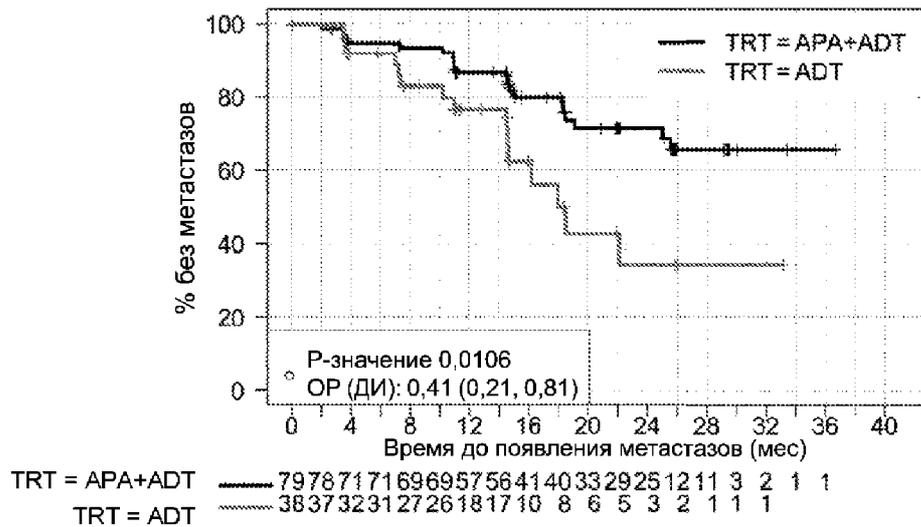


уровень = < медиана	—	75	74	68	67	66	66	53	51	39	38	25	25	18	6	6	3	3	2	2
уровень = > = медиана	- - -	79	78	71	71	69	69	57	56	41	40	33	29	25	12	11	3	2	1	1

ФИГ. 17В

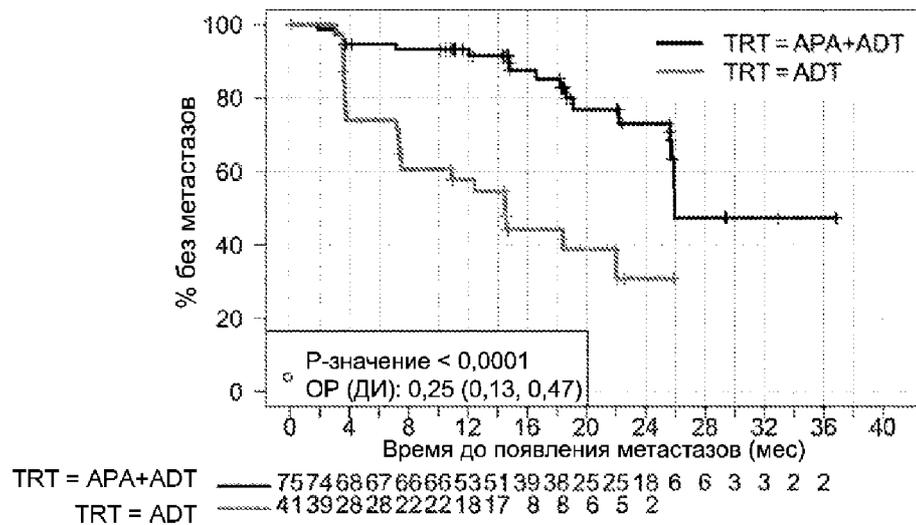
Класс 3: Аденокарцинома с НЭ-подобными функциями
Репрезентативная сигнатура (RS): *Beltran Neuroendocrine*

Высокая экспрессия



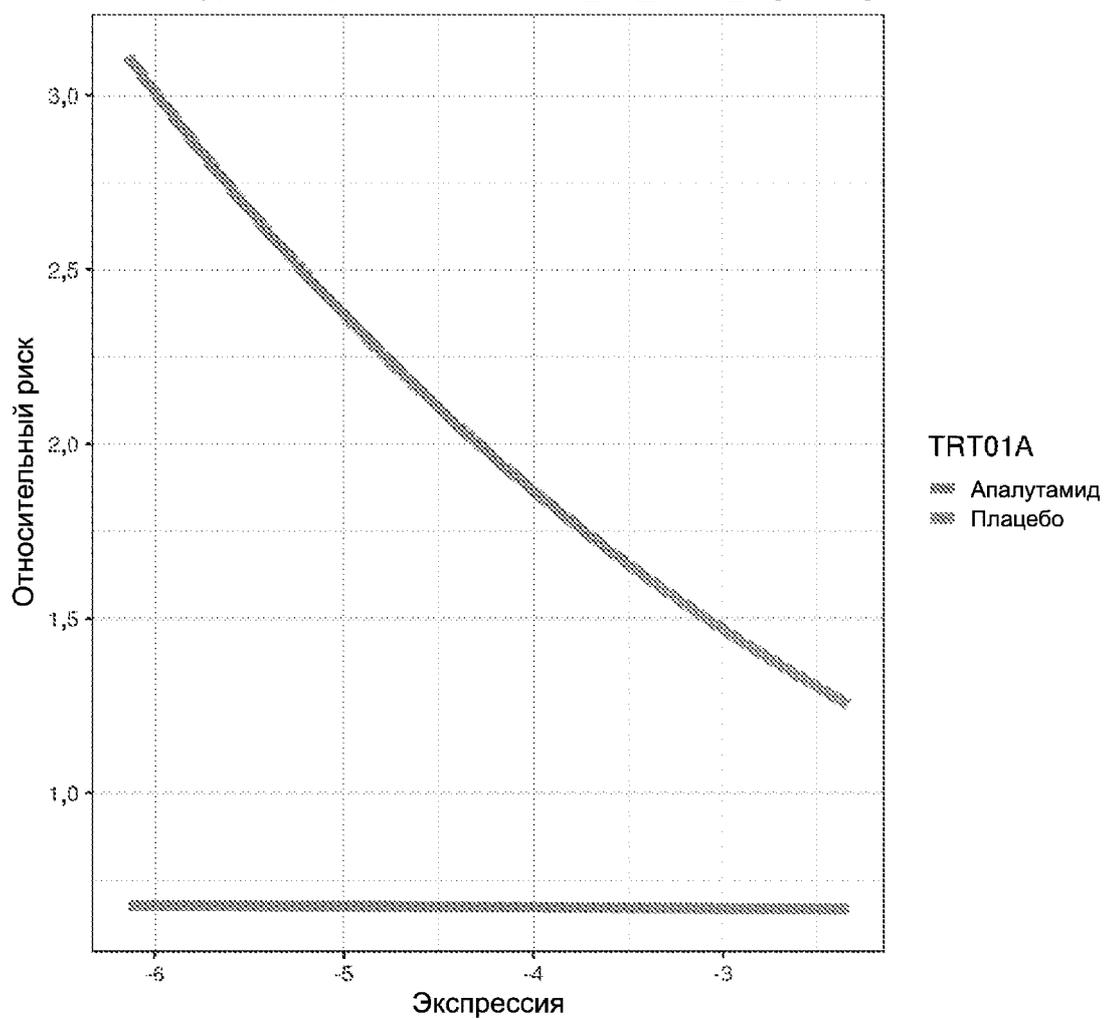
ФИГ. 17C

Низкий уровень экспрессии



ФИГ. 17D

Связь экспрессии с относительным риском в группе лечения
Сигнатура экспрессии: hallmark_il2_stat5_signaling

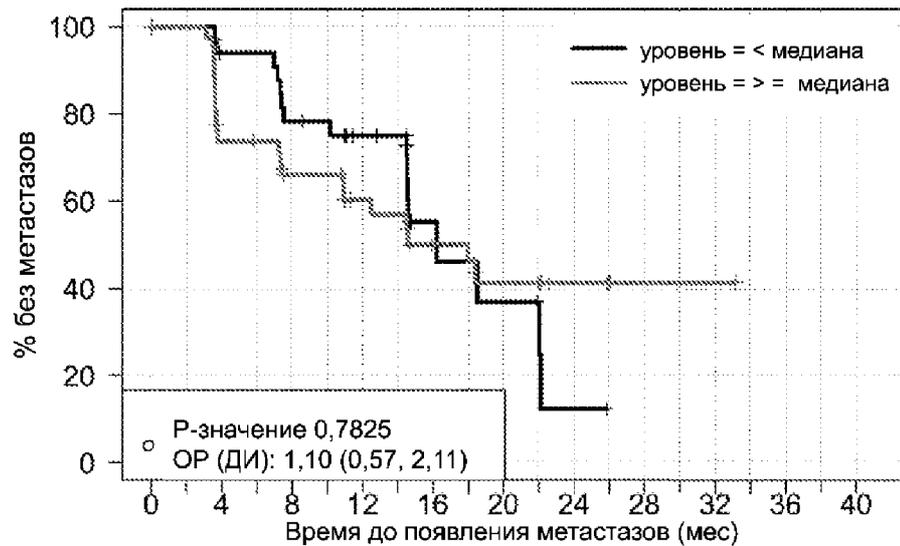


ФИГ. 17E

Класс 4: Иммунная/стромальная

Репрезентативная сигнатура (RS): Hallmark IL2 JAK STAT5 Signaling

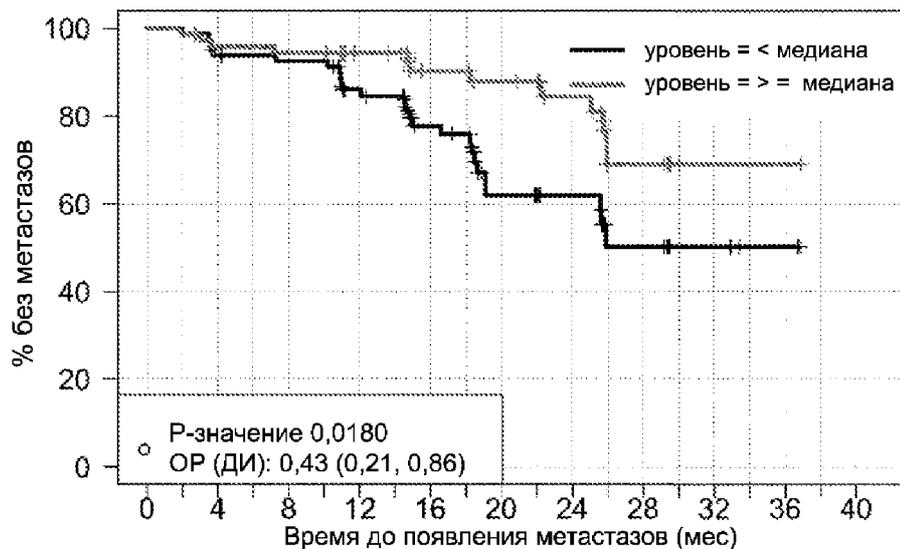
ADT



уровень = < медиана	—	35	34	30	30	25	24	18	17	6	5	4	3	1				
уровень = > = медиана	- - -	44	42	30	29	24	24	18	17	12	11	8	7	4	2	1	1	1

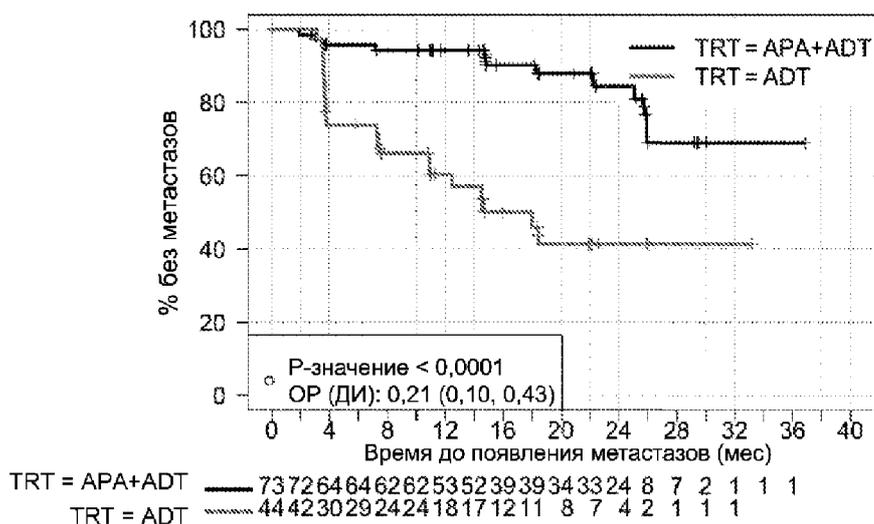
ФИГ. 18А

APR+ADT

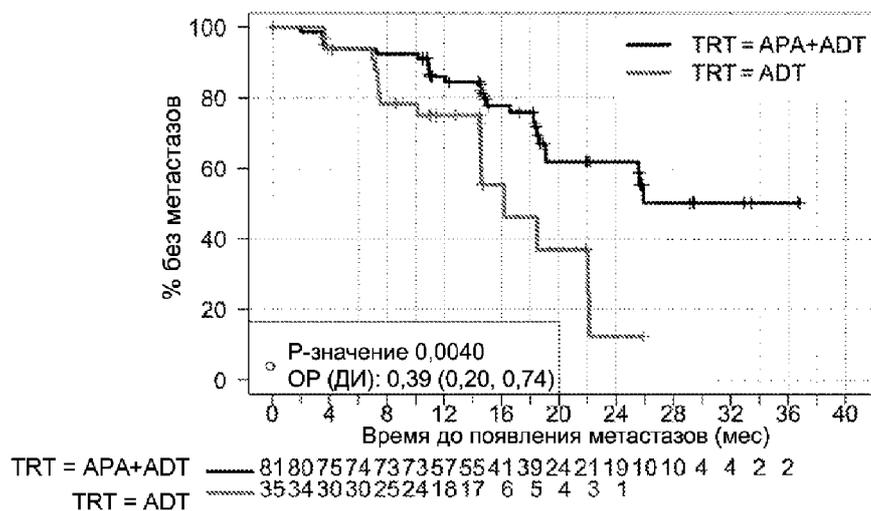


уровень = < медиана	—	81	80	75	74	73	73	57	55	41	39	24	21	19	10	10	4	4	2	2
уровень = > = медиана	- - -	73	72	64	64	62	62	53	52	39	39	34	33	24	8	7	2	1	1	1

ФИГ. 18В

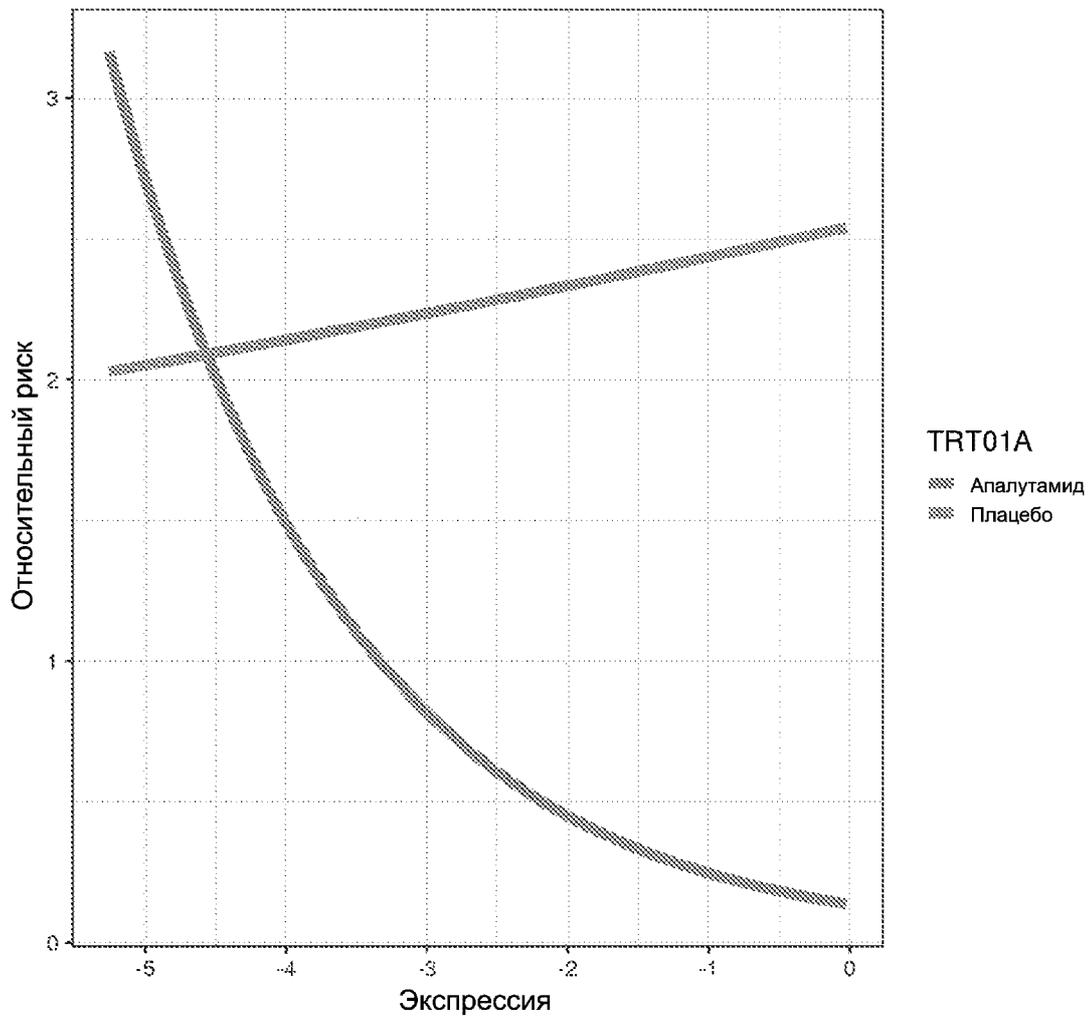
Класс 4: Иммунная/стромальная**Репрезентативная сигнатура (RS): Hallmark IL2 JAK STAT5 Signaling****Высокая экспрессия**

ФИГ. 18С

Низкий уровень экспрессии

ФИГ. 18D

Связь экспрессии с относительным риском в группе лечения
Сигнатура экспрессии: hallmark_il2_stat5_signaling



ФИГ. 18Е