(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 042117 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.01.17

(21) Номер заявки
201990847

(22) Дата подачи заявки
2017.09.29

(51) Int. Cl. *C12Q 1/68* (2018.01)

(54) СПОСОБЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОГО ИЛИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО К АБИРАТЕРОНАЦЕТАТ-ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(31) **62/402,196**
(32) **2016.09.30**
(33) **US**
(43) **2019.08.30**
(86) **PCT/US2017/054286**
(87) **WO 2018/064470 2018.04.05**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
Ли Вэйминь (US), Кавагути Кадзусиро, Ояма Рио (JP), Пател Джаймала, Смирнов Денис, Риччи Дебора (US)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В., Соколов Р.А. (RU)

(56) WO-A1-2015175305
MOSTAGHEL E A ET AL: "Resistance to CYP17A1 inhibition with abiraterone in castration-resistant prostate cancer:induction of steroidogenesis and androgen receptor splice variants", CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 17, no. 18, 15 September 2011 (2011-09-15), pages 5913-5925, XP002712865, ISSN: 1078-0432, DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-0728 [retrieved on 2011-08-01] the whole document
WO-A1-2015024664
WO-A1-2015057250
WO-A2-2015073896
WO-A1-2014113260

(57) В настоящем изобретении описаны новые биомаркеры для выявления резистентности и чувствительности к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии у пациента, имеющего метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы. Кроме того, предложены способы диагностики и лечения резистентного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии и чувствительного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

042117 B1

042117 B1

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/402,196, поданной 30 сентября 2016 г., содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

В настоящем документе предложены способы диагностики и лечения резистентного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии и чувствительного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента и биомаркеры для диагностирования у пациента приобретенной резистентности к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии.

Предпосылки создания изобретения

Рак предстательной железы является вторым по распространенности типом рака у мужчин в США. Он также является одной из основных причин мужской смертности от рака среди всех рас и среди популяций латиноамериканского происхождения. В 2010 г. рак предстательной железы диагностировали у 196038 мужчин в США, при этом 28560 мужчин в США умерли от рака предстательной железы. Демографическое старение, вестернизация рациона питания и развитие методик диагностики привели в последние годы к увеличению числа пациентов с раком предстательной железы в Японии.

Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрен ряд терапевтических агентов для применения пациентами с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (mCRPC). В число доступных вариантов терапии входят доцетаксел, абиратеронацетат, кабазитаксел, энзалутамид, митоксантрон, радий-223 и терапевтическая противораковая вакцина sipuleucel-T. В результате лечащий персонал и пациенты сталкиваются с необходимостью выбора из множества возможных вариантов лечения и последовательности применения таких агентов, что затрудняет принятие клинических решений.

Изложение сущности изобретения

В настоящем документе предложены способы диагностики и лечения резистентного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента, включающие (состоящие из и/или состоящие по существу из) для пациента, прошедшего терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом, диагностирование резистентного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента при наличии повышенного уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациента, и лечение диагностированного пациента с использованием терапевтического агента, отличного от абиратеронацетата и глюкокортикоида, или с использованием абиратеронацетата и глюкокортикоида в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом.

Кроме того, предложены способы диагностики и лечения чувствительного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента, включающие (состоящие из и/или состоящие по существу из) для пациента, прошедшего терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом: диагностирование чувствительного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента, когда уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациента не повышен, и лечение диагностированного пациента с использованием терапевтически эффективного количества абиратеронацетата и терапевтически эффективного количества глюкокортикоида.

Кроме того, предложены способы обнаружения резистентности или чувствительности к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии у пациента, имеющего метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, включающие (состоящие из и/или состоящие по существу из) определение уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе от пациента, прошедшего терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом, причем повышенный уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации указывает на приобретенную резистентность к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии, и при этом отсутствие повышенного уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации указывает на чувствительность к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии.

Описаны способы лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента, включающие (состоящие из и/или состоящие по существу из) введение терапевтически эффективного количества абиратеронацетата и терапевтически эффективного количества глюкокортикоида пациенту, причем у пациента отсутствует повышенный уровень ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации.

Кроме того, описано применение PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации для предсказания чувствительности или приобретенной резистентности к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии у пациента, имеющего метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

В описанных способах и применениях глюкокортикоид может представлять собой преднизон, преднизолон, гидрокортизон, дексаметазон, кортизон или метилпреднизолон.

Краткое описание графических материалов

Изложение сущности изобретения, а также последующее подробное описание будут более понятными при рассмотрении вместе с прилагаемыми рисунками. С целью иллюстрации описанных способов в графических материалах представлены примеры осуществления способов; при этом такие способы не ограничиваются конкретными описанными вариантами осуществления. Рассмотрим рисунки.

На фиг. 1A представлен уровень экспрессии на исходном уровне и в конце лечения (КЛ) для гена PSMA.

На фиг. 1B представлен уровень экспрессии на исходном уровне и в КЛ для полноразмерного андрогенового рецептора (AR) и вариантов андрогенового рецептора (ARV). Уровень экспрессии (%) показан в сравнении с контролями из 30 здоровых субъектов.

На фиг. 2A представлен уровень экспрессии гена PSMA на исходном уровне и в конце исследования/лечения (КИ/Л) и его связь со вторичными конечными точками.

На фиг. 2B представлены уровни экспрессии генов AR и ARV на исходном уровне и в КИ/Л и их связь со вторичными конечными точками. Звездочками показана статистическая значимость ($p<0,05$).

На фиг. 3A представлен уровень экспрессии белка AR по количеству циркулирующих опухолевых клеток (AR+ ЦОК) на исходном уровне и в КИ/Л.

На фиг. 3B представлен уровень экспрессии белка AR по количеству ЦОК (AR- ЦОК) на исходном уровне и в КИ/Л. Соединенными линиями показаны парные пробы.

Подробное описание иллюстративных вариантов осуществления

Описанные способы будут более понятны со ссылкой на приведенное ниже подробное описание в сочетании с прилагаемыми фигурами, которые являются частью настоящего описания. Следует понимать, что описанные способы не ограничены конкретными способами, описанными и/или приведенными в настоящем документе, и что цель используемой в настоящем документе терминологии имеет своей целью описание конкретных вариантов осуществления исключительно в качестве примера и не призвана носить ограничивающий характер в отношении заявленных способов.

Если непосредственно не указано иное, любое описание, относящееся к возможному механизму, или способу действия, или причине улучшения, понимают лишь как иллюстративное, и не предусмотрено ограничение описанных в настоящем документе способов корректностью или некорректностью любого такого предполагаемого механизма, или способа действия, или причины улучшения.

Когда в настоящем документе оговорен или задан диапазон числовых значений, диапазон включает в себя свои конечные точки и все попадающие в него отдельные целые и дробные значения, а также включает в себя каждый из меньших входящих в него диапазонов, образованных всеми различными возможными комбинациями их конечных точек и попадающими внутрь их целых и дробных значений, которые образуют подгруппы большей группы значений в пределах указанного диапазона, в той же мере, как и в случае явного задания каждого из подобных меньших диапазонов. Когда в настоящем документе диапазон числовых значений задан как больший заданной величины, указанный диапазон тем не менее конечен и ограничен на своем верхнем конце некоторой величиной, которая возможна в контексте описанного в настоящем документе изобретения. Когда в настоящем документе диапазон числовых значений задан как меньший по сравнению с заданной величиной, указанный диапазон тем не менее ограничен на своем нижнем конце некоторой ненулевой величиной.

Все диапазоны являются включающими и комбинируемыми. Когда значения указаны как приблизительные с использованием предшествующего слова "приблизительно", следует понимать, что конкретное значение образует другой вариант осуществления. Ссылка на то или иное конкретное численное значение включает по меньшей мере данное конкретное значение, если только контекстом четко не предусмотрено иное.

Следует понимать, что определенные элементы описанных способов, которые для ясности описаны в настоящем документе в контексте разных примеров осуществления, также можно использовать в комбинации в одном варианте осуществления. В противоположность этому можно также обеспечивать определенные элементы описанных способов, представленные для краткости в контексте одного варианта осуществления, по отдельности или в любой подкомбинации.

В настоящем описании используют следующие сокращения: абиратеронацетат (АА); абиратеронацетат плюс малая доза преднизона (АА+Р); циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) конец лечения (КЛ); конец исследования (КИ); конец лечения/исследования (КЛ/И); метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCRPC); общая выживаемость (OS); выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS); и выживаемость без рентгенографического прогрессирования заболевания (rPFS).

Используемые в настоящем документе формы единственного числа включают в себя и множественное число.

В настоящем описании и формуле изобретения используют различные термины, относящиеся к аспектам описания. Такие термины должны иметь обычное для них значение в данной области, если не

указано иное. Другие конкретно определенные термины следует толковать согласно приведенным в настоящем документе определениям.

Абиратеронацетат (АА) или абиратеронацетат в форме препарата ZYTIGA представляет собой ингибитор 17а-гидроксилазы/С17,20-лиазы (CYP17), который блокирует синтез андрогена в опухолях яичка, надпочечника и предстательной железы.

Предполагается, что термин "включающий" включает в себя примеры, которые охватываются терминами "состоящий по существу из" и "состоящий из"; аналогичным образом предполагается, что термин "состоящий по существу из" включает в себя примеры, которые охватываются термином "состоящий из".

Термины "конец лечения" (КЛ), "конец исследования" (КИ) и "конец лечения/исследования" (КЛ/И) в настоящем документе используют как взаимозаменяемые.

При использовании в настоящем документе термин "терапевтически эффективное количество" означает количество терапевтического агента, дающее определенный терапевтический ответ у пациента.

При использовании в настоящем документе термин "терапия/лечение" означает применение терапевтического агента для излечения или облегчения течения рака, включая рак предстательной железы.

Описанные способы основаны на обнаружении возможности использования уровня мРНК для PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации можно использовать для диагностики и/или лечения резистентного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии или чувствительного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (mCRPC) у пациента, прошедшего терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом. Применение данных биомаркеров для диагностики и лечения относящегося к ним рака предстательной железы является нетривиальным и нестандартным.

Способы диагностики резистентного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии или чувствительного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии рака mCRPC у пациента, прошедшего терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом, включают:

для пациента, прошедшего терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом, диагностирование резистентного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии рака mCRPC у пациента при наличии повышенного уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациента; или

диагностирование чувствительного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии рака mCRPC у пациента, когда уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациентов не повышен.

В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой преднизон. В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой преднизолон. В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой гидрокортизон. В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой дексаметазон. В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой кортизон. В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой метилпреднизолон.

В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают перед диагностированием определение уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациента.

Кроме того, описаны способы лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение терапевтически эффективного количества абиратеронацетата и терапевтически эффективного количества глюкокортикоида пациенту, причем у пациента отсутствует повышенный уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации. Таким образом, способы можно использовать для лечения пациентов, имеющих чувствительный к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии рак mCRPC. В некоторых вариантах осуществления способы лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента включают введение пациенту терапевтического агента, отличного от абиратеронацетата и/или глюкокортикоида, или введение абиратеронацетата и глюкокортикоида в сочетании с дополнительным терапевтическим агентом, причем пациент имеет повышенный уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации. Таким образом, способы можно использовать для лечения пациентов, имеющих резистентный к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии рак mCRPC.

В некоторых вариантах осуществления способов лечения пациент ранее проходил терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом. Таким образом, способы лечения рака mCRPC могут включать введение терапевтически эффективного количества абиратеронацетата и терапевтически эффективного количества глюкокортикоида пациенту, который ранее проходил терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом, причем у пациента отсутствует повышенный уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления способов лечения глюкокортикоид представляет собой преднизон. В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой преднизолон. В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой гидрокортизон. В некоторых

вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой дексаметазон. В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой кортизон. В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой метилпреднизолон.

В некоторых вариантах осуществления способов лечения уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации представляет собой уровень мРНК PSMA, ACADL, NPY или UBE2C. Таким образом, способы включают введение терапевтически эффективного количества абиратеронацетата и терапевтически эффективного количества глюкокортикоида пациенту, причем у пациента отсутствует повышенный уровень мРНК PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации. Уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации можно сравнивать с контролем. Соответственно, в некоторых аспектах у пациента отсутствует повышенный уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации по сравнению с контролем. Приемлемые контроли включают в себя предшествующий уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации от пациента или уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации от пациента или популяции пациентов, у которых нет метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы. В некоторых аспектах контрольный уровень (предшествующий уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации от того же пациента или от пациента или популяции пациентов, у которых нет рака mCRPC) получают из пробы крови.

Способы диагностики и лечения можно комбинировать для получения способа диагностики и лечения резистентного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии или чувствительного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии рака mCRPC. Такие способы можно применять для пациента, который ранее проходил терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом. Способы диагностики и лечения чувствительного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента включают:

для пациента, прошедшего терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом, диагностирование чувствительного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента, когда уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациента не повышен; и

лечение диагностированного пациента с использованием терапевтически эффективного количества абиратеронацетата и терапевтически эффективного количества глюкокортикоида.

Способы диагностики и лечения резистентного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента включают:

для пациента, прошедшего терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом, диагностирование резистентного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента при наличии повышенного уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациента; и

лечение диагностированного пациента с использованием терапевтического агента, отличного от абиратеронацетата и глюкокортикоида, или с использованием абиратеронацетата и глюкокортикоида в сочетании с дополнительным терапевтическим агентом.

В некоторых вариантах осуществления способы диагностики и лечения чувствительного или резистентного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы дополнительно включают перед диагностированием определение уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациента. Такая "биологическая проба" включает в себя любую полученную от пациента пробу, которая содержит или может содержать один или более из PSMA, ACADL, NPY или UBE2C. В некоторых вариантах осуществления биологическая проба включает в себя циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК). Характеризация биомаркеров на ЦОК позволяет проводить неинвазивную оценку динамики опухолевых клеток в реальном времени, что может быть желательным при оценке рака mCRPC, поскольку сбор свежих биопсий опухоли не является частью стандартной процедуры лечения.

В некоторых вариантах осуществления уровень PSMA, ACADL, NPY или UBE2C представляет собой уровень мРНК PSMA, ACADL, NPY или UBE2C.

Описанные способы диагностики или способы диагностики и лечения могут дополнительно включать перед диагностированием сравнение уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации с контролем. Например, в некоторых вариантах осуществления способы диагностики резистентного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии или чувствительного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии рака mCRPC у пациента, прошедшего терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом, включают:

сравнение уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациента с контролем, причем пациент ранее проходил терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом; и

диагностирование резистентного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии рака mCRPC у пациента при наличии повышенного уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациента; или

диагностирование чувствительного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии рака mCRPC у пациента, когда уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациента не повышен.

Способ диагностики может дополнительно включать перед диагностированием определение уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациента, причем пациент ранее проходил терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом.

В описанных способах у пациентов можно диагностировать резистентный к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии рак mCRPC, когда уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациента повышен. В описанных способах у пациентов можно диагностировать чувствительный к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии рак mCRPC, когда уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациента не повышен.

В некоторых вариантах осуществления способы диагностики лечения чувствительного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии рака mCRPC у пациента включают:

сравнение уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациента с контролем, причем пациент ранее проходил терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом;

диагностирование чувствительного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии рака mCRPC у пациента, когда уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациента не повышен; и

лечение диагностированного пациента с использованием терапевтически эффективного количества абиратеронацетата и терапевтически эффективного количества глюкокортикоида.

В других вариантах осуществления способы диагностики и лечения резистентного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии рака mCRPC у пациента включают:

сравнение уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациента с контролем, причем пациент ранее проходил терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом;

диагностирование резистентного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии рака mCRPC у пациента при наличии повышенного уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациента; и

лечение диагностированного пациента с использованием терапевтического агента, отличного от абиратеронацетата и/или глюкокортикоида, или с использованием абиратеронацетата и глюкокортикоида в сочетании с дополнительным терапевтическим агентом.

Способ диагностики и лечения может дополнительно включать перед сравнением определение уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациента, причем пациент ранее проходил терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом.

Контроль может включать в себя предшествующий уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации от пациента. В некоторых аспектах предшествующий уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации от пациента до лечения с использованием абиратеронацетата и глюкокортикоида. В некоторых аспектах предшествующий уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации от пациента в процессе лечения с использованием абиратеронацетата и глюкокортикоида.

Контроль может представлять собой уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации от пациента или популяции пациентов, у которых нет рака mCRPC.

Лечение диагностированного пациента с использованием терапевтически эффективного количества абиратеронацетата и терапевтически эффективного количества глюкокортикоида может включать в себя одновременное или последовательное введение абиратеронацетата и глюкокортикоида. В некоторых вариантах осуществления абиратеронацетат и глюкокортикоид вводят совместно. В некоторых вариантах осуществления абиратеронацетат и глюкокортикоид вводят последовательно в любом порядке.

Лечение диагностированного пациента с использованием терапевтического агента, отличного от абиратеронацетата и глюкокортикоида, или с использованием абиратеронацетата и глюкокортикоида в сочетании с дополнительным терапевтическим агентом может включать в себя лечение пациента и использованием известной терапии для рака mCRPC вместо абиратеронацетата и глюкокортикоида или в дополнение к ним.

Кроме того, описаны способы обнаружения резистентности или чувствительности к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии у имеющего рак mCRPC пациента, включающие:

определение уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе от пациента, прошедшего терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом,

причем повышенный уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации указывает на приобретенную резистентность к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии, и

при этом отсутствие повышенного уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации указывает на чувствительность к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии.

В некоторых вариантах осуществления уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации представляет собой уровень мРНК PSMA, ACADL, NPY или UBE2C.

В некоторых вариантах осуществления способов выявления резистентности или чувствительности глюкокортикоид представляет собой преднизон. В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой преднизолон. В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой гидрокортизон. В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой дексаметазон. В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой кортизон. В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой метилпреднизолон.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется или отсутствует повышенный уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любая их комбинация по сравнению с контролем. Контроль может включать в себя предшествующий уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации от пациента. В некоторых аспектах предшествующий уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации от пациента до лечения с использованием абиратеронацетата и глюкокортикоида. В некоторых аспектах предшествующий уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации от пациента в процессе лечения с использованием абиратеронацетата и глюкокортикоида. Контрольное вещество может включать в себя уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации от пациента или популяции пациентов, у которых нет рака mCRPC.

Кроме того, описано применение PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации для предсказания чувствительности или приобретенной резистентности к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии у пациента, имеющего рак mCRPC. Дополнительно обеспечено применение PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации для применения в предсказании чувствительности или приобретенной резистентности к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии у пациента, имеющего метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления описанных применений глюкокортикоид представляет собой преднизон. В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой преднизолон. В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой гидрокортизон. В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой дексаметазон. В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой кортизон. В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой метилпреднизолон.

В некоторых вариантах осуществления PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любая их комбинация представляет собой мРНК, полученную из биологической пробы от пациента, причем пациент ранее проходил терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом.

Количество вводимого пациенту абиратеронацетата может составлять от приблизительно 250 до приблизительно 1500 мг/день, от приблизительно 500 до приблизительно 1000 мг/день, приблизительно 500 мг/день, приблизительно 750 мг/день или приблизительно 1000 мг/день.

Количество вводимого пациенту глюкокортикоида может составлять от приблизительно 2,5 до приблизительно 15 мг/день, от приблизительно 5 до приблизительно 10 мг/день, приблизительно 5 мг/день, приблизительно 7,5 мг/день, приблизительно 10 мг/день или приблизительно 12,5 мг/день. Например, в некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой преднизон, а количество вводимого преднизона составляет от приблизительно 2,5 до приблизительно 15 мг/день, от приблизительно 5 до приблизительно 10 мг/день, приблизительно 5 мг/день, приблизительно 7,5 мг/день, приблизительно 10 мг/день или приблизительно 12,5 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоиды могут представлять собой преднизолон, гидрокортизон, дексаметазон, кортизон и метилпреднизолон. Количества преднизолона, гидрокортизона, дексаметазона, кортизона и метилпреднизолона могут составлять от приблизительно 2 до приблизительно 10 мг/день, от 3 до 6, 4 или 5 мг/день.

Примеры

Представленные ниже примеры приведены для дополнительного описания некоторых из описываемых в настоящем документе вариантов осуществления. Примеры призваны проиллюстрировать, но не ограничить описанные варианты осуществления.

План исследования и процедуры лечения.

Два исследования фазы 2, называемые JPN-201 и JPN-202, проводили в Японии. Исследования JPN-201 и JPN-202 представляли собой открытые многоцентровые неконтролируемые клинические исследования фазы 2 по применению 1000 мг абиратеронацетата плюс 10 мг преднизона в день (АА) у пациентов в Японии с раком mCRPC, ранее не проходивших курс химиотерапии (JPN-201) и ранее проходивших курс химиотерапии (JPN-202). Пациенты ежедневно получали перорально абиратеронацетат (1000 мг один раз в день) по меньшей мере за 1 ч до приема пищи и через 2 ч после приема пищи в любое время вплоть до 10 ч вечера. Кроме того, параллельно давали перорально по 5 мг преднизолона дважды в день. 28-дневный цикл дозирования продолжали до обнаружения прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Первичной конечной точкой служила доля пациентов с достигаемым ответом по простат-специфическому антигену (PSA) (например, ≥50% падение уровня PSA относительно исходного уровня)

за 12 недель лечения в соответствии с критериями рабочей группы по простат-специфическому антигену (PSAWG). Вторичные конечные точки включали в себя:

долю ответа по PSA (подтвержденному или неподтвержденному) во время периода лечения;

общую выживаемость (OS);

выживаемость без прогрессирования заболевания по PSA (PSA-PFS) на основе определения прогрессирования заболевания согласно критериям PSAWG;

выживаемость без рентгенографического прогрессирования заболевания (rPFS) на основе определения прогрессирования заболевания согласно критериям RECIST Version 1.0; и

модифицированный PFS.

Пациенты должны были иметь уровень PSA≥5 нг/мл и показатель общего состояния согласно критериям Восточной объединенной онкологической группы США (ECOG PS) 0 или 1. Пациенты получали предусматриваемое исследованием лечение до обнаружения прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, если только исследователь не считал, что они продолжали получать клиническую пользу. Исследование было одобрено экспертными советами всех участвующих в исследовании организаций, и его проводили в соответствии с Хельсинской декларацией. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Анализ биомаркеров.

По данным пациентов из исследований JPN-201 и JPN-202 провели поисковый анализ биомаркеров для изучения потенциальных различий в эффективности путем сравнения ответа по PSA и характеристик выживания между двумя исследованиями и для изучения молекулярного механизма резистентности к абиратеронацетату в объединенной популяции японских пациентов с раком mCRPC. В данном анализе оценивали ряд биомаркеров, ассоциируемых с механизмом воздействия абиратеронацетата или с развитием и прогрессированием рака предстательной железы (табл. 1).

Таблица 1. Оцениваемые биомаркеры

Биомаркер	Анализ	Момент времени
ЦОК	Подсчет количества[a]	Исходный уровень, C2D1, C3D1, C4D1 и КЛ
Экспрессия AR[b]	Набор реагентов CellSearch® CXC Kit[c]	Исходный уровень и КЛ
Экспрессия биомаркера мРНК[d]	ОТ-ПЦР	Исходный уровень и КЛ

[a] ЦОК стратифицировали как ≥5 или <5 ЦОК,

[b] экспрессию ядерного белка AR дихотомизировали как <10% или ≥10% в ЦОК,

[c] определение уровня экспрессии белка AR проводили с помощью набора реагентов CellSearch® CXC Kit, используя меченое фикоэритрином моноклональное антитело для определения уровня экспрессии белка AR,

[d] дополнительные оцениваемые мРНК биомаркеры, включая AR FL, варианты сплайсинга AR, KLK3 (PSA), PSMA, CYP17, IFIH1, CDH1, дихотомизировали как положительные или отрицательные по экспрессии на основе пороговых значений, установленных из анализа нормальных здоровых пациентов (используя в качестве пороговых значений максимальные уровни экспрессии в пробах крови нормальных здоровых пациентов).

Исходный уровень определяли как C1D1.

AR (андрогеновый рецептор); ЦОК (циркулирующие опухолевые клетки); C2D1 (цикл 2, день 1); КЛ (конец лечения).

Идентификацию биомаркеров и их ассоциацию с клиническими результатами, взятыми на исходном уровне и в конце исследования или прогрессирования, оценивали в каждом исследовании и сравнивали между исследованиями. Ассоциативный анализ биомаркеров с клиническими конечными точками первоначально проводили для первичных конечных точек исследования. При обнаружении положительных ассоциаций проводили дополнительный ассоциативный анализ для вторичных конечных точек исследования. Оценивали молекулярные характеристики подмножества пациентов, у которых отсутствовал отклик на абиратеронацетатную терапию, и сравнивали их с характеристиками пациентов, получивших хороший ответ на лечение, для выявления биомаркерных профилей, коррелирующих с резистентностью к абиратеронацетатной терапии.

Пробы биоматериалов забирали у пациентов в различные моменты времени, указанные в табл. 1. Пробы крови (10 мл) забирали для подсчета количества ЦОК в день 1 с цикла 1 (исходный уровень) до цикла 4 и в конце лечения (КЛ). Дополнительные пробы крови для определения уровня экспрессии белка AR забирали в день 1 цикла 1 исходный уровень) и в конце лечения (КЛ). Для анализа РНК забирали пробы крови с ЭДТА на исходном уровне и в КЛ.

Подсчет количества ЦОК.

Подсчет количества ЦОК выполняли в лаборатории решений для клинических исследований (CRS) (компания Janssen Diagnostics, LLC, г. Хантингтон Вэлли, штат Пенсильвания, США). Количество ЦОК определяли с помощью набора реагентов CellSearch® CTC Kit (номер по каталогу 7900001), следуя инструкциям производителя. Пробы обрабатывали в системе CellTracks® AutoPrep® и анализировали на анализаторе CellTracks® Analyzer II.

Экспрессия белка AR.

Анализ уровня экспрессии белка AR (окрашивание ядер ЦОК) проводили в лаборатории CRS с помощью набора реагентов CellSearch® CXC Kit (номер по каталогу 7900017), следуя инструкциям производителя. Для определения уровня экспрессии белка AR окрашивали ЦОК, используя меченое фикоэритрином моноклональное антитело. Для получения фонового сигнала для канала фикоэритрина и контрольного вещества для реагента соответственно обрабатывали образцы нормальной крови с вколотыми клетками LNCaP без маркерного реагента на белок AR (фоновый контроль) и в присутствии маркерного реагента на белок AR (положительный контроль).

Анализ экспрессии генов.

Используя количественную полимеразную цепную реакцию с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР), разработали панель анализа экспрессии генов для мРНК биомаркеров из определенных групп РНК. Анализ биомаркеров выполняли как анализ одиночных маркеров. Разработали анализы для обнаружения полноразмерных AR (AR FL) и вариантов сплайсинга AR с отсутствующим лиганд-связывающим доменом (ARV1, ARV7 и ARV567), GAPDH и RPL19 (универсальные контроли), PSMA, CDH1, IFIH1, NPY, UBE2C и ACADL, используя клеточную линию модели предстательной железы (LNCaP) путем занесения (0, 10, 50 и 100 клеток) в кровь здорового донора.

Для подготовки образцов РНК забирали у участвующих в клиническом исследовании пациентов пробы крови и отправляли их в центр-подрядчик компании Janssen Pharmaceutical KK, Япония. РНК извлекали из проб лизатов замороженных клеток участвующих в клиническом исследовании пациентов, используя набор реагентов Qiagen RNeasy® Plus Micro kit (номер по каталогу 74034), следуя инструкциям изготовителя набора, с последующим синтезом кДНК с помощью набора для обратной транскрипции High Capacity cDNA Reverse Transcription kit (Thermo Fisher Scientific, номер по каталогу 4368814) с ингибитором РНКазы, следуя инструкциям производителя. Проводили предварительную амплификацию с использованием реакционной смеси Taqman Pre-amp mastermix (Thermo Fisher Scientific, номер по каталогу 4391128), следуя инструкциям производителя, а затем выполняли анализ ПЦР с помощью пар Taqman праймер/зонд производства компании ABI (Applied Biosystems). Пробы РНК анализировали и нормировали, используя ген RPL19 (ген домашнего хозяйства; № гена в NCBI: 6143), положительную экспрессию гена определяли как уровень экспрессии, превышающий максимум для контролей от здоровых пациентов (59 проб) (т. е. за положительную экспрессию гена принимали уровень экспрессии мРНК, превышающий максимальный уровень экпрессии, наблюдаемый у не имеющих рака mCRPC пациентов).

Пациенты.

В двух исследованиях приняли участие и получали лечение девяносто пять пациентов (48 пациентов, ранее не проходивших курс химиотерапии, и 47 пациентов, ранее проходивших курс химиотерапии, в исследованиях JPN-201 и JPN-202 соответственно). В анализ биомаркеров включили всех пациентов, получавших лечение в ходе исследования, для которых имелись данные для по меньшей мере одной клинической конечной точки и имелись пригодные для оценивания данные по биомаркерам (таблица 2). Все пациенты из исследований JPN-201 и JPN 202 подлежали включению в набор данных для анализа биомаркеров. Биомаркеры исключали из анализа, исходя из следующих заранее заданных критериев:

для анализа уровня экспрессии белков ЦОК: при наличии в пробе ЦОК менее 3 пригодных для оценивания ЦОК пробу считали непригодной для оценки и исключали из анализа; и

для всех мРНК биомаркеров ЦОК: если хотя бы один из результатов измерения GAPDH или PSA оказывался отрицательным, пробу считали непригодной для оценивания по всем тестируемым биомаркерам и исключали из анализа.

Таблица 2. Пробы пациентов, доступные для анализа биомаркеров

	JPN-201	JPN-202	Итого
Рандомизированные и получавшие лечение пациенты, n	48	47	95
Исходный уровень			
Кол-во проб крови, n	48	47	95
Подсчет количества ЦОК	48	47	95
ОТ-ПЦР	46	47	93
КЛ			
Кол-во проб крови, n	43	31	74
Подсчет количества ЦОК	36	25	61
ОТ-ПЦР	35	24	59[a]
Исходный уровень и КЛ			
Подсчет количества ЦОК	36	25	61
ОТ-ПЦР	34	24	58

[a] для анализа мРНК биомаркеров было также доступно 59 контрольных проб от здоровых пациентов.

Данные для пациентов, столкнувшихся с серьезными нежелательными явлениями, приводившими к прекращению лечения, исключали из анализа. Ниже представлены результаты анализа для тех пациентов, которые оставались на лечении.

Для оценивания ассоциации дихотомизированных категорийных изменений биомаркеров относительно исходного уровня к КЛ использовали парный критерий Мак-Немара, а для оценивания непрерывных изменений биомаркеров относительно исходного уровня к КЛ использовали парный критерий суммы рангов Уилкоксона. Проводили ассоциативный анализ биомаркеров и изменения биомаркеров с клиническим ответом в объединенных исследованиях JPN-201 и JPN-202 и в каждом исследовании по отдельности. Для оценивания ассоциации с уровнями биомаркера на исходном уровне или в КЛ с клиническими конечными точками или ассоциации с изменением уровней биомаркера от исходного уровня к КЛ с ответом PSA использовали логистическую регрессию или точный критерий Фишера. Для коррекции на вариабельность количества ЦОК между пациентами в анализ ассоциации уровней экспрессии генов с клиническими результатами также включали количества ЦОК. Для оценивания ассоциации уровней биомаркеров с конечными точками, определяемыми временем до наступления события, общей выживаемостью, показателями rPFS и PSA-PFS использовали модель пропорциональных рисков Кокса с коррекцией на количество ЦОК. Анализ выживаемости проводили для конечных точек, определяемых временем до наступления события, с коррекцией на количество ЦОК. Для результатов всех анализов приводят нескорректированные значения P.

Эффект лечения, уровень экспрессии биомаркера в КЛ по сравнению с исходным уровнем, представлен в приведенной ниже табл. 3.

Таблица 3. Уровень экспрессии гена биомаркера в конце лечения по сравнению с исходным уровнем

Биомаркер	Исходный уровень	КЛ		% изменения относительно исходного уровня	Значение p
		Отрицательная	Положительная		
AR FL	Положительная	8	21	2%	1,000
	Отрицательная	20	9		
ARV1	Положительная	4	2	29%	0,001
	Отрицательная	31	21		
ARV7	Положительная	4	11	22%	0,009
	Отрицательная	26	17		
PSMA	Положительная	0	25	21%	0,003
	Отрицательная	16	11		
CDH1	Положительная	3	15	12%	0,149
	Отрицательная	25	9		
IFIH1	Положительная	3	1	-2%	1,000
	Отрицательная	46	2		

Уровень экспрессии генов дихотомизировали, используя максимальные уровни, обнаруженные в контролях от здоровых доноров. Базовые уровни даны в строках, уровни КЛ - в колонках, p-значения даны как нескорректированные p-значения.

Проанализировали изменения в уровнях экспрессии генов от исходного уровня к КЛ/КИ, и полученные результаты для интересующих генов представлены на фиг. 1A, фиг. 1B и в табл. 3. При анализе

объединенных данных исследований доля пациентов с экспрессированием PSMA оказалась выше в КЛ относительно исходного уровня (69% по сравнению с 48%, P=0,003; фиг. 1A). Значимых изменений относительно исходного уровня в доле пациентов с экспрессированием AR FL не обнаружено (52% по сравнению с 50%, P=1,0), при этом пациентов с экспрессированием ARV1 и экспрессированием ARV7 в КЛ оказалось больше по сравнению с исходным состоянием (40% по сравнению с 10 и 48% по сравнению с 26% соответственно, P<0,01) (фиг. 1B). Уровни экспрессии ARV567 в пробах большинства пациентов были недетектируемыми ни на исходном уровне, ни в КЛ (данные не показаны).

Оценивали ассоциацию биомаркеров на исходном уровне с клиническим ответом и резистентностью. В табл. 4 представлены главные показатели эффективности (ответ по PSA) на исходном уровне, а в табл. 5 показан ответ по PSA в КЛ.

Таблица 4. Ассоциативный анализ биомаркеров на исходном уровне с ответом по PSA для объединенных данных исследований JPN-201 и JPN-202

Биомаркер	Нет ответа[a], n (%)	Ответ[a], n (%)	Итого, n (%)	Коэффициент несогласия (ДИ 95%)	Значение p
Экспрессия ARV7[b] Отрицательная Положительная	28 (74) 10 (26)	25 (76) 8 (24)	53 (76) 18 (25)	0,897 (0,262-2,987)	1,000
Экспрессия ARV1[b] Отрицательная Положительная	32 (84) 6 (16)	29 (88) 4 (12)	61 (86) 10 (14)	0,739 (0,139-3,480)	0,742
Экспрессия полноразмерного AR[b] Отрицательная Положительная	14 (37) 24 (63)	19 (58) 14 (42)	33 (46) 38 (54)	0,435 (0,148-1,235)	0,099
Экспрессия *PSMA*[b] Отрицательная Положительная	12 (36) 21 (64)	20 (69) 9 (31)	32 (52) 30 (48)	0,263 (0,078-0,833)	0,013

[a] ответ по PSA определяют как ≥50% падение уровня PSA к 12 неделе,

[b] уровень экспрессии генов дихотомизировали отдельно для каждого гена, используя максимальные уровни, наблюдаемые в контролях от здоровых доноров, включая в анализ все пробы РНК, независимо от количества ЦОК.

Частоты показаны по колонкам в виде долей.

Значения P основаны на точном критерии Фишера.

Таблица 5. Ассоциативный анализ биомаркеров в КЛ с ответом по PSA для объединенных данных исследований JPN-201 и JPN-202

Биомаркер	Нет ответа[a], n (%)	Ответ[a], n (%)	Итого, n (%)	Коэффициент несогласия (ДИ 95%)	Значение p
Экспрессия ARV7[b]	11 (35) 20 (65)	18 (69) 8 (31)	29 (51) 28 (49)	0,251 (0,069, 0,842)	0,017

Отрицательная Положительная					
Экспрессия ARV1[b] Отрицательная Положительная	15 (48) 16 (52)	19 (73) 7 (27)	34 (60) 23 (40)	0,352 (0,096, 1,193)	0,103
Экспрессия *суммарного ARV*[c] Отрицательная Положительная	9 (29) 22 (71)	17 (65) 9 (35)	26 (46) 31 (54)	0,223 (0,061, 0,755)	0,008
Экспрессия *PSMA*[b] Отрицательная Положительная	4 (14) 25 (86)	12 (52) 11 (48)	16 (31) 36 (69)	0,153 (0,029, 0,646)	0,006
Экспрессия NPY[b] Отрицательная Положительная	12 (41) 17 (59)	18 (78) 5 (22)	30 (58) 22 (42)	0,203 (0,045, 0,772)	0,011
Экспрессия *ACADL*[b] Отрицательная Положительная	14 (48) 15 (52)	16 (70) 7 (30)	30 (58) 22 (42)	0,416 (0,109, 1,471)	0,162
Экспрессия UBE2C[b] Отрицательная Положительная	26 (90) 3 (10)	22 (96) 1 (4)	48 (92) 4 (8)	0,4 (0,007, 5,402)	0,621

[a] ответ по PSA определяют как ≥50% падение уровня PSA к 12 неделе,

[b] уровень экспрессии генов дихотомизировали отдельно для каждого гена, используя максимальные уровни, наблюдаемые в контролях от здоровых доноров, включая в анализ все пробы РНК, независимо от количества ЦОК,

[c] экспрессию суммарного AR определяют как положительную экспрессию любого одного из вариантов ARV1, ARV7 или ARV567.

Частоты показаны по колонкам в виде долей.

Значения P основаны на точном критерии Фишера.

Что касается ассоциаций экспрессии генов с первичной конечной точкой, уровни экспрессии PSMA на исходном уровне и в КЛ были ассоциированы с меньшими частотами ответа по PSA (на исходном уровне: 30% в PSMA+ по сравнению с 63% в PSMA-, P=0,01; КЛ: 31% в PSMA+ по сравнению с 75% в PSMA-, P=0,01). Уровни экспрессии AR FL на исходном уровне и в КЛ не оказывали значимого эффекта на ответ по PSA (37% в AR FL+ по сравнению с 58% в AR FL-, P=0,10 и 43% в AR FL+ по сравнению с 48% в AR FL-, P=0,19 соответственно). Уровни экспрессии ARV1 или ARV7 на исходном уровне не оказывали значимого эффекта на ответ по PSA (40% в ARV1+ по сравнению с 48% в ARV1-, P=0,14; 44% в ARV7+ по сравнению с 47% в ARV7-, P=1,0). Уровень экспрессии ARV7 в КЛ ассоциировали с меньшим ответом по PSA (29% в ARV7+ по сравнению с 62% в ARV7-, P≤0,02). Положительная экспрессия NPY в КЛ была ассоциирована с меньшей частотой ответа по PSA (22% ответивших по сравнению с 59% не ответивших, p=0,011).

Из всех забранных на исходном уровне проб пациентов для анализа биомаркеров в 44% было ≥5 ЦОК (табл. 6). Из пациентов с ЦОК≥5 на исходном уровне от 34% до 54% перешли в состояние с ЦОК<5 в ходе лечения и 20% сохранили ЦОК<5 в КЛ/КИ. Большинство проб с ЦОК<5 на исходном уровне (56% на исходном уровне) сохранили ЦОК<5 в ходе лечения (89-94%) вплоть до прогрессирования (41% в КЛ/КИ).

Таблица 6. Число (процентная доля) пациентов в классах с разной степенью конверсии ЦОК в каждый момент времени по сравнению с исходным уровнем по объединенным данным исследований JPN-201 и JPN-202

Категория по ЦОК	C1D1	C2D1<5	C3D1<5	C4D1<5	КЛ или КИ < 5
< 5	38/68 (56)	33/35 (94)	36/37 (97)	32/36 (89)	11/27 (41)
≥ 5	30/68 (44)	10/29 (34)	12/29 (41)	14/26 (54)	4/20 (20)
Итого < 5	38/68 (56)	43/64 (67)	48/66 (73)	46/62 (74)	15/47 (32)

Что касается ассоциаций экспрессии генов со вторичными конечными точками (фиг. 2A и фиг. 2B), уровень экспрессии PSMA на исходном уровне ассоциировали с более короткими величинами rPFS, PFS

и OS (КН, 2,3, 3,2 и 4,9 соответственно, P<0,05) (фиг. 2A). Уровень экспрессии PSMA в КЛ ассоциировали с более короткой величиной PFS (КН, 3,1, P=0,04) (фиг. 2A). Уровень экспрессии AR FL на исходном уровне ассоциировали с более короткой величиной PFS (КН, 2,5, P=0,004) и более короткой величиной rPFS (КН, 1,77, P=0,048; фиг. 2B). Никаких признаков значимой ассоциации между уровнем экспрессии AR FL в КЛ и величинами rPFS, PFS или OS (КН, 1,46, P=0,25; КН, 1,90, P=0,06; и КН, 0,63, P=0,32 соответственно) не выявлено (фиг. 2B). Уровень экспрессии ARV7 на исходном уровне не продемонстрировал значимой ассоциации с величинами rPFS, PFS или OS, при этом уровень экспрессии ARV7 в КЛ продемонстрировал значимую ассоциацию лишь с более короткой величиной PFS (КН, 2,7, P=0,01; фиг. 2B). Уровень экспрессии CDH1 в КЛ ассоциировали с более короткой величиной PFS (КН, 2,32, P=0,04), а IFIH1 - с более короткой величиной rPFS (КН, 4,54, P=0,06) (табл. 7). Положительную экспрессию UBE2C (маркера пролиферации) в КЛ ассоциировали с более короткой величиной OS (КН, 3,70, P=0,03), а ACADL (связанный с андрогеном фермент β-окисления жирных кислот) - с более короткой величиной PFS (КН, 2,48, P=0,02) (табл. 7).

Таблица 7. Ассоциация уровней экспрессии генов в КЛ со вторичными клиническими конечными точками

	OS		PFS		rPFS	
Биомаркер[a]	КН (ДИ 95%)	Значение *P*	КН (ДИ 95%)	Значение *P*	КН (ДИ 95%)	Значение *P*[b]
CDH1	0,69 (0,23-2,06)	0,50	2,32 (1,03-5,23)	0,04	1,41 (0,68-2,91)	0,36
IF1H1	1,25 (0,16-9,66)	0,83	0,46 (0,11-1,98)	0,30	4,54 (0,94-22,07)	0,06
UBE2C	3,70 (1,17-11,68)	0,03	1,25 (0,40-3,93)	0,70	1,87 (0,60-5,78)	0,28
NPY	0,85 (0,26-2,76)	0,78	1,03 (0,50-2,11)	0,94	0,65 (0,31-1,35)	0,25
ACADL	0,73 (0,26-2,08)	0,56	2,48 (1,17-5,29)	0,02	1,11 (0,57-2,20)	0,75

[a] оцениваемые гены дихотомизировали как положительные или отрицательные по экспрессии на основе пороговых значений, установленных по анализу нормальных здоровых пациентов,

[b] значения P основаны на точном критерии Фишера.

При анализе объединенных данных исследований значимых изменений в экспрессии белка AR в КЛ относительно исходного уровня не обнаружено (табл. 8), также не обнаружено значимых изменений (КЛ относительно исходного уровня) в абсолютных количествах AR+ и AR- ЦОК. Наблюдали несогласованность между экспрессией гена AR FL+ и экспрессией белка AR+ (табл. 9); 16 из 18 (89%) проб пациентов с AR+ ЦОК были классифицированы как AR FL+, при этом 10 из 12 (83%) проб пациентов с AR- ЦОК были классифицированы как AR FL+. Положительная экспрессия AR на исходном уровне и в КЛ не оказывала значимого эффекта на ответ по PSA (37% в AR+ по сравнению с 36% в AR-, P=1,0 и 36% в AR+ по сравнению с 37% в AR-, P=1,0 соответственно) (табл. 9). Экспрессия AR ни на исходном уровне, ни в КЛ не оказалась значимо ассоциирована со вторичными клиническими концевыми точками (P>0,05); однако отмечена тенденция к ассоциации исходного уровня экспрессии AR с улучшением в показателе rPFS у получавших АА плюс преднизон пациентов (КН, 0,56, P=0,17; табл. 10).

Таблица 8. Изменение в количестве ЦОК от исходного уровня к КЛ в пробах AR+ и AR-

	Исходный уровень (*n*=31)	КЛ (*n*=33)	
Биомаркер[a]	Медианное значение (диапазон)	Медианное значение (диапазон)	Значение P[b]
AR+	3 (0-73)	1 (0-45)	0,88
AR-	7 (0-530)	17 (3-1069)	0,47

[a] экспрессию белка AR в ЦОК дихотомизировали как <10% (отрицательная) или ≥10% (положительная). Включены непарные данные по экспрессии,

[b] значения P основаны на парном критерии суммы рангов Уилкоксона.

Таблица 9. Сравнение положительной экспрессии белка AR и экспрессии гена AR на исходном уровне

	Экспрессия гена *AR*[a]	
Экспрессия белка AR[b]	Положительная	Отрицательная
Положительная	16	2
Отрицательная	10	2

[a] оцениваемые гены дихотомизировали как положительные или отрицательные по экспрессии на основе пороговых значений, установленных по анализу нормальных здоровых пациентов,

[b] экспрессию белка AR в ЦОК дихотомизировали как <10% (отрицательная) или ≥10% (положительная). Пациентов с <5 ЦОК исключали из анализа.

Таблица 10. Ассоциация экспрессии белка AR на исходном уровне и в КЛ со вторичными клиническими концевыми точками

	OS		PFS		rPFS	
Биомаркер[a]	КН (ДИ 95%)	Значение *P*[b]	КН (ДИ 95%)	Значение *P*[b]	КН (ДИ 95%)	Значение *P*[b]
AR (ИС)	0,70 (0,27-1,81)	0,46	0,90 (0,42-1,92)	0,79	0,56 (0,24-1,28)	0,17
AR (КЛ)	0,62 (0,24-1,59)	0,32	1,22 (0,56-2,65)	0,62	0,92 (0,44-1,91)	0,82

[a] экспрессию белка AR в ЦОК дихотомизировали как <10% или ≥ 10%. Пациентов с >5 ЦОК исключали из анализа,

[b] значения P основаны на модели пропорциональных рисков Кокса, причем количество ЦОК представляет собой ковариант.

Описание.

Общей целью биомаркерной стратегии было выявление биомаркерных профилей, которые были бы ассоциированы с чувствительностью или резистентностью к терапии "АА плюс преднизон" для рака mCRPC у пациентов в Японии. Поскольку выбор дальнейшей терапии при резистентности к терапии "АА плюс преднизон" представляет значительные трудности, такой анализ может обеспечивать биомаркерные индикаторы для выбора оптимальной терапии для конкретных пациентов, исходя из их молекулярного профиля. Данный анализ биомаркеров также имеет более широкое значение для клинической практики, поскольку он обеспечивает возможный подход к проведению всеобъемлющего исследования центрированных вокруг оси AR биомаркеров ЦОК и впервые предлагает способ оценивания AR и вариантов его сплайсинга в ЦОК.

Исходные уровни экспрессии PSMA и уровни в КЛ были идентифицированы как потенциальные биомаркеры, ассоциированные с худшими исходами у пациентов с раком mCRPC. Положительную экспрессию PSMA отмечали более часто у не отвечающих на терапию пациентов в объединенной популяции пациентов с mCRPC и пациентов, ранее не проходившие курс химиотерапии. Кроме того, для пациентов, ранее не проходивших курс химиотерапии, наблюдали ассоциацию между положительной экспрессией PSMA на исходном уровне и более короткими значениями PFS и rPFS. Возможно использовать экспрессию PSMA в качестве биомаркера для принятия решения при выборе терапии, применяемой после терапии "АА плюс преднизон", и при разработке терапевтических стратегий для пациентов с раком mCRPC, особенно для тех, кто ранее не проходил химиотерапии.

Хотя уровень экспрессии ARV7 в КЛ ассоциировали с меньшим ответом по PSA (2 9% в ARV7+ по сравнению с 62% в ARV7-, P≤0,02) и более коротким PFS (КН, 2,7, P=0,01), исходный уровень экспрессии ARV7 не демонстрировал ассоциации с клиническими результатами. Положительный результат окрашивания ядер ЦОК на AR или экспрессирование AR дикого типа или вариантов сплайсинга AR не демонстрировали ассоциации с ответом по PSA, что указывает на существование первичного механизма резистентности к АА и гетерогенность сигнальных путей AR. Эти результаты противоречат недавним сообщениям о возможности ассоциирования уровня экспрессии ARV7 у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы с резистентностью к абиратерону (Antonarakis E.S., et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. N Engl J Med 2014; 371: 1028-1038; Qu F, et al. Association of AR-V7 and prostate specific antigen RNA levels in blood with efficacy of abiraterone acetate and enzalutamide treatment in men with prostate cancer. Clin Cancer Res 2017; 23: 726-34; Del Re M., et al. The detection of androgen receptor splice variant 7 in plasma-derived exosomal RNA

strongly predicts resistance to hormonal therapy in metastatic prostate cancer patients. Eur Urol 2017; 71: 680-7; и Todenhofer T, et al. AR-V7 transcripts in whole blood RNA of patients with metastatic castration resistant prostate cancer correlate with response to abiraterone acetate. J Urol 2017; 197: 135-42). Среди получающих абиратеронацетат мужчин ARV7-положительные пациенты имели меньшие частоты ответа по PSA по сравнению с ARV7-отрицательными пациентами (0% по сравнению с 68%, p=0,004) и меньшую величину PSA-PFS (медианное значение, 1,3 месяца по сравнению с не достигнутым; p<0,001), клиническую выживаемость или выживаемость без рентгенографического прогрессирования заболевания (медианное значение, 2,3 месяца по сравнению с не достигнутым; p<0,001) и общую выживаемость (медианное значение, 10,6 месяца по сравнению с не достигнутым, p=0,006). Кроме того, сообщали, что высокий исходный уровень экспрессии ARV7 в крови является предиктором худших результатов по величине OS у получавших AA пациентов с раком mCRPC. В одном исследовании по оцениванию нового способа экстракции извлечения РНК из полученных из плазмы экзосом величина OS оказалась значимо меньше у участников, классифицированных на исходном уровне как ARV7+, по сравнению с классифицированными как ARV7- пациентами с раком CRPC, получавшими AA или энзалутамид (8 месяцев по сравнению с не достигнутым, P<0,001). Однако в другом исследовании также было показано, что для некоторых групп пациентов с раком CRPC прием AA плюс преднизона и/или энзалутамида может оказаться благоприятным, несмотря на выявление вариантов сплайсинга ARV7 в их ЦОК (Bernemann C, et al., Expression of AR-V7 in circulating tumour cells does not preclude response to next generation androgen deprivation therapy in patients with castration resistant prostate cancer. Eur Urol 2017; 71: 1-3). При объединении результатов двух исследований более высокие частоты пациентов с положительной экспрессией PSMA наблюдали у не отвечающих по PSA пациентов по сравнению с пациентами, отвечающими по PSA.

Наблюдали несогласованность между экспрессией мРНК и белка AR и ассоциационными анализами между данными биомаркерами и клиническими результатами. В таком анализе определение мРНК оказывается более чувствительным, чем определение белка. Исходный уровень экспрессии AR FL соотносили с худшими клиническими результатами и обнаруживали значимую ассоциацию с более короткой величиной PFS (КН, 2,5, P=0,004) у пациентов, получавших AA плюс преднизон, при этом уровень экспрессии белка AR на исходном уровне указывал на тенденцию к улучшению клинических результатов, в частности тенденцию к увеличению показателя rPFS (НК, 0,56, P=0,17). Несогласованности в этих результатах могут быть обусловлены зависимостью уровня экспрессии AR от клинической пользы терапии "AA плюс преднизон", поскольку уровень экспрессии AR FL у пациентов в данном анализе не коррелировал с экспрессией AR. AA подавлял экспрессию генов (например, IFIH1, CDH1), для которых характерно падение в доцетаксел-резистентных опухолях. Эти гены идентифицировали в поисковом микроматричном анализе на резистентность к доцетакселу в двух клеточных линиях рака CRPC (22). Адгезивная молекула эпителиальных клеток CDH1 связана с процессом эпителиального-мезенхимального перехода, а молекулу IFIH1 ассоциировали с антивирусными клеточными ответами (22).

Выводы.

Более высокие частоты PSMA на исходном уровне и в КЛ ассоциировали с худшими клиническими результатами (т.е. он является биомаркером резистентности к AA у пациентов с раком mCRPC, особенно у пациентов с раком mCRPC, ранее не проходивших курс химиотерапии). Исходный уровень экспрессии ARv7 и в КЛ продемонстрировал слабую ассоциацию с клиническими результатами. Исходный уровень экспрессии NPY, UBE2C и ACADL в КЛ ассоциировали с худшими клиническими результатами. AA подавлял экспрессию генов IFIH1 и CDH1, для которых характерно падение в доцетаксел-резистентных опухолях.

Специалистам в данной области будет очевидно, что предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения допускают множество изменений и модификаций и что такие изменения и модификации могут быть сделаны без отклонения от сущности изобретения. Таким образом, предполагается, что прилагаемые пункты формулы изобретения включают все такие эквивалентные вариации, которые соответствуют истинной сущности и объему настоящего изобретения.

Описания каждого патента, патентной заявки и публикации, цитируемой или описанной в этом документе, полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

Варианты осуществления

Следующий список вариантов осуществления предназначен для дополнения, а не замены или аннулирования предшествующих описаний.

Вариант осуществления 1. Способ диагностики и лечения резистентного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента, включающий:

для пациента, прошедшего терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом, диагностирование резистентного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента при наличии повышенного уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациента; и

лечение диагностированного пациента с использованием терапевтически эффективного количества терапевтического агента, отличного от абиратеронацетата и глюкокортикоида, или с использованием

абиратеронацетата и глюкокортикоида в сочетании с терапевтически эффективным количеством дополнительного терапевтического агента.

Вариант осуществления 2. Способ диагностики и лечения чувствительного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента, включающий:

для пациента, прошедшего терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом, диагностирование чувствительного к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента, когда уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациента не повышен; и

лечение диагностированного пациента с использованием терапевтически эффективного количества абиратеронацетата и глюкокортикоида.

Вариант осуществления 3. Способ по варианту осуществления 1 или 2, дополнительно включающий перед диагностированием определение уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациента.

Вариант осуществления 4. Способ по варианту осуществления 3, в котором биологическая проба содержит циркулирующие опухолевые клетки.

Вариант осуществления 5. Способ по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, в котором уровень PSMA, ACADL, NPY или UBE2C представляет собой уровень мРНК PSMA, ACADL, NPY или UBE2C.

Вариант осуществления 6. Способ по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, дополнительно включающий перед диагностированием сравнение уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации с контролем.

Вариант осуществления 7. Способ по варианту осуществления б, в котором контроль содержит предшествующий уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации от пациента.

Вариант осуществления 8. Способ по варианту осуществления 6, в котором контроль содержит уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации от пациента или популяции пациентов, у которых нет метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Вариант осуществления 9. Способ обнаружения резистентности или чувствительности к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии у пациента, имеющего метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, включающий:

определение уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе от пациента, прошедшего терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом,

причем повышенный уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации указывает на приобретенную резистентность к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии, и

при этом отсутствие повышенного уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации указывает на чувствительность к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии.

Вариант осуществления 10. Способ по варианту осуществления 9, в котором уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации представляет собой уровень мРНК PSMA, ACADL, NPY или UBE2C.

Вариант осуществления 11. Способ по варианту осуществления 9 или 10, в котором у пациента имеется или отсутствует повышенный уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации по сравнению с контролем.

Вариант осуществления 12. Способ по варианту осуществления 11, в котором контроль содержит предшествующий уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации от пациента.

Вариант осуществления 13. Способ по варианту осуществления 11, в котором контроль содержит уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации у пациента или популяции пациентов, у которых нет метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Вариант осуществления 14. Способ лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, включающий: введение терапевтически эффективного количества абиратеронацетата и терапевтически эффективного количества глюкокортикоида пациенту, имеющему рак mCRPC, причем у пациента отсутствует повышенный уровень ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации.

Вариант осуществления 15. Способ по варианту осуществления 14, в котором пациент ранее проходил терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом.

Вариант осуществления 16. Способ по варианту осуществления 15, в котором у пациента отсутствует повышенный уровень PSMA.

Вариант осуществления 17. Способ по любому одному из вариантов осуществления 14-16, в котором абиратеронацетат и глюкокортикоид вводят одновременно или последовательно.

Вариант осуществления 18. Способ по любому одному из вариантов осуществления 14-17, в котором уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации представляет собой уровень мРНК PSMA, ACADL, NPY или UBE2C.

Вариант осуществления 19. Способ по любому одному из вариантов осуществления 14-18, в кото-

ром у пациента отсутствует повышенный уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации по сравнению с контролем.

Вариант осуществления 20. Способ по варианту осуществления 19, в котором контроль содержит предшествующий уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации от пациента.

Вариант осуществления 21. Способ по варианту осуществления 20, в котором контроль содержит уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации у пациента или популяции пациентов, у которых нет метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Вариант осуществления 22. Способ лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, включающий: введение терапевтически эффективного количества абиратеронацетата и терапевтически эффективного количества глюкокортикоида пациенту, который ранее проходил терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом, причем у пациента отсутствует повышенный уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации.

Вариант осуществления 23. Способ по варианту осуществления 22, в котором абиратеронацетат и глюкокортикоид вводят одновременно или последовательно.

Вариант осуществления 24. Способ по варианту осуществления 22 или 23, в котором уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации представляет собой уровень мРНК PSMA, ACADL, NPY или UBE2C.

Вариант осуществления 25. Способ по любому одному из вариантов осуществления 22-24, в котором у пациента отсутствует повышенный уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации по сравнению с контролем.

Вариант осуществления 26. Способ по варианту осуществления 25, в котором контроль содержит предшествующий уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации от пациента.

Вариант осуществления 27. Способ по варианту осуществления 25, в котором контроль содержит уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации у пациента или популяции пациентов, у которых нет метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Вариант осуществления 28. Способ лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, включающий: для пациента, не имеющего повышенного уровня ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации, введение терапевтически эффективного количества абиратеронацетата и терапевтически эффективного количества глюкокортикоида для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Вариант осуществления 29. Способ по варианту осуществления 28, в котором пациент ранее проходил терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом.

Вариант осуществления 30. Способ по варианту осуществления 29, в котором у пациента отсутствует повышенный уровень PSMA.

Вариант осуществления 31. Способ по любому одному из вариантов осуществления 28-30, в котором абиратеронацетат и глюкокортикоид вводят одновременно или последовательно.

Вариант осуществления 32. Способ по любому одному из вариантов осуществления 28-31, в котором уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации представляет собой уровень мРНК PSMA, ACADL, NPY или UBE2C.

Вариант осуществления 33. Способ по любому одному из вариантов осуществления 28-32, в котором у пациента отсутствует повышенный уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации по сравнению с контролем.

Вариант осуществления 34. Способ по варианту осуществления 33, в котором контроль содержит предшествующий уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации от пациента.

Вариант осуществления 35. Способ по варианту осуществления 34, в котором контроль содержит уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации у пациента или популяции пациентов, у которых нет метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Вариант осуществления 36. Способ лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, включающий: для пациента, не имеющего повышенного уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации, введение терапевтически эффективного количества абиратеронацетата и терапевтически эффективного количества глюкокортикоида для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Вариант осуществления 37. Способ по варианту осуществления 36, в котором абиратеронацетат и глюкокортикоид вводят одновременно или последовательно.

Вариант осуществления 38. Способ по варианту осуществления 36 или 37, в котором уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации представляет собой уровень мРНК PSMA, ACADL, NPY или UBE2C.

Вариант осуществления 39. Способ по любому одному из вариантов осуществления 36-38, в котором у пациента отсутствует повышенный уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации по сравнению с контролем.

Вариант осуществления 40. Способ по варианту осуществления 39, в котором контроль содержит предшествующий уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации от пациента.

Вариант осуществления 41. Способ по варианту осуществления 40, в котором контроль содержит уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации у пациента или популяции пациентов, у которых нет метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Вариант осуществления 42. Применение PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в предсказании чувствительности или приобретенной резистентности к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии у пациента, имеющего метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Вариант осуществления 43. PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любая их комбинация для применения в предсказании чувствительности или приобретенной резистентности к абиратеронацетат-глюкокортикоидной терапии у пациента, имеющего метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Вариант осуществления 44. Применение по варианту осуществления 42 или 43, в котором PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любая их комбинация представляет собой мРНК, полученную из биологической пробы от пациента, причем пациент ранее проходил терапию абиратеронацетатом и глюкокортикоидом.

Вариант осуществления 45. Способ по любому одному из вариантов осуществления 1-41 или применение по любому из вариантов осуществления 42-44, в котором глюкокортикоид представляет собой преднизон, преднизолон, гидрокортизон, дексаметазон, кортизон или метилпреднизолон.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения чувствительного к терапии абиратеронацетатом-преднизоном метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента, включающий:

для пациента, прошедшего терапию абиратеронацетатом в дозе 1000 мг/день и преднизоном в дозе 10 мг/день, диагностирование чувствительного к терапии абиратеронацетатом-преднизоном метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента, когда уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациента не повышен; и

лечение диагностированного пациента с использованием абиратеронацетата и преднизона.

2. Способ по п.1, дополнительно включающий перед диагностированием определение уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации в биологической пробе пациента.

3. Способ по п.2, в котором биологическая проба содержит циркулирующие опухолевые клетки.

4. Способ по любому одному из предшествующих пунктов, в котором уровень PSMA, ACADL, NPY или UBE2C представляет собой уровень мРНК PSMA, ACADL, NPY или UBE2C.

5. Способ по любому одному из предшествующих пунктов, дополнительно включающий перед диагностированием сравнение уровня PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации с контролем.

6. Способ по п.5, в котором контроль содержит предшествующий уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации от пациента.

7. Способ по п.5, в котором контроль содержит уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации от пациента или популяции пациентов, у которых нет метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

8. Способ лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента, включающий введение абиратеронацетата и преднизона пациенту для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, причем у пациента отсутствует повышенный уровень ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации.

9. Способ по п.8, в котором пациент ранее проходил терапию абиратеронацетатом и преднизоном.

10. Способ по п.9, в котором у пациента отсутствует повышенный уровень PSMA.

11. Способ по любому одному из пп.8-10, в котором абиратеронацетат и преднизон вводят одновременно или последовательно.

12. Способ по любому одному из пп.8-11, в котором уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации представляет собой уровень мРНК PSMA, ACADL, NPY или UBE2C.

13. Способ по любому одному из пп.8-12, в котором у пациента отсутствует повышенный уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации по сравнению с контролем.

14. Способ по п.13, в котором контроль содержит предшествующий уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации от пациента.

15. Способ по п.13, в котором контроль содержит уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации у пациента или популяции пациентов, у которых нет метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

16. Способ лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента, включающий введение абиратеронацетата и преднизона пациенту для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, причем пациент ранее проходил терапию абиратеронацетатом в дозе 1000 мг/день и преднизоном в дозе 5 мг/день, и при этом у пациента от-

сутствует повышенный уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации.

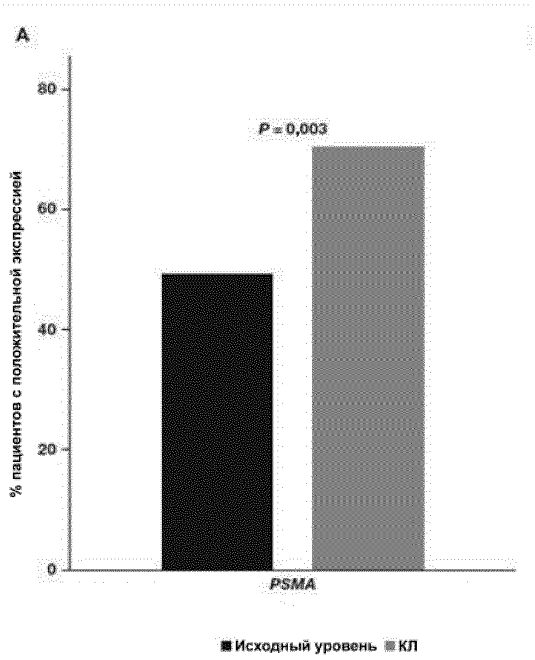
17. Способ по п.16, в котором абиратеронацетат и преднизон вводят одновременно или последовательно.

18. Способ по п.16 или 17, в котором уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации представляет собой уровень мРНК PSMA, ACADL, NPY или UBE2C.

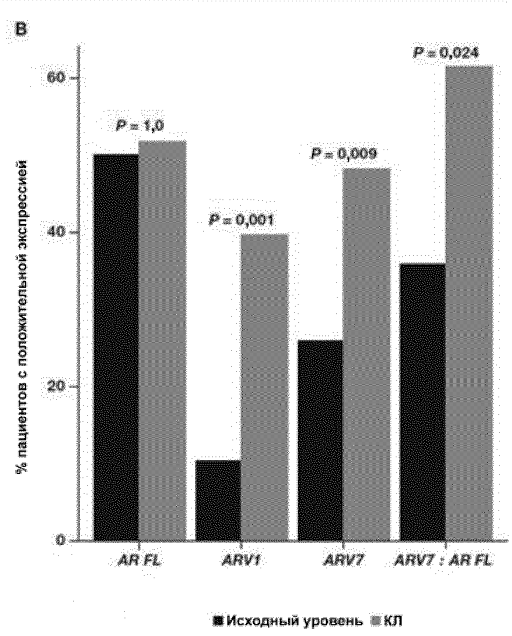
19. Способ по любому одному из пп.16-18, в котором у пациента отсутствует повышенный уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации по сравнению с контролем.

20. Способ по п.19, в котором контроль содержит предшествующий уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации от пациента.

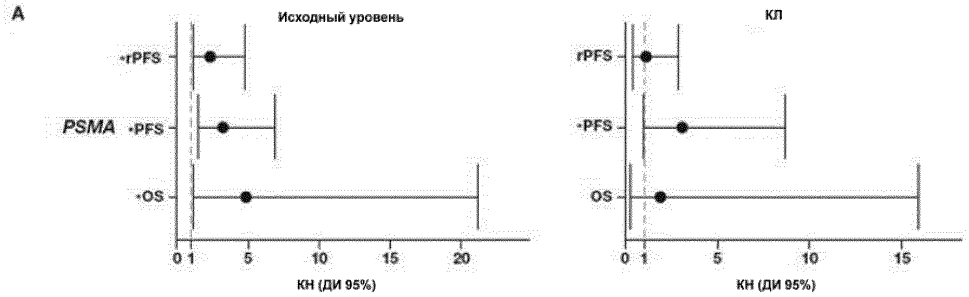
21. Способ по п.19, в котором контроль содержит уровень PSMA, ACADL, NPY, UBE2C или любой их комбинации у пациента или популяции пациентов, у которых нет метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.



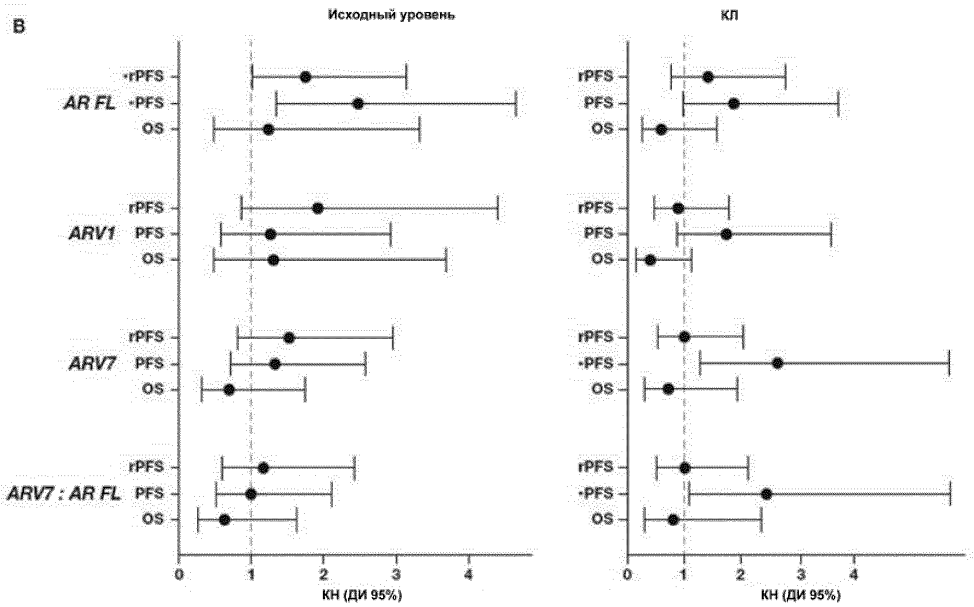
Фиг. 1A



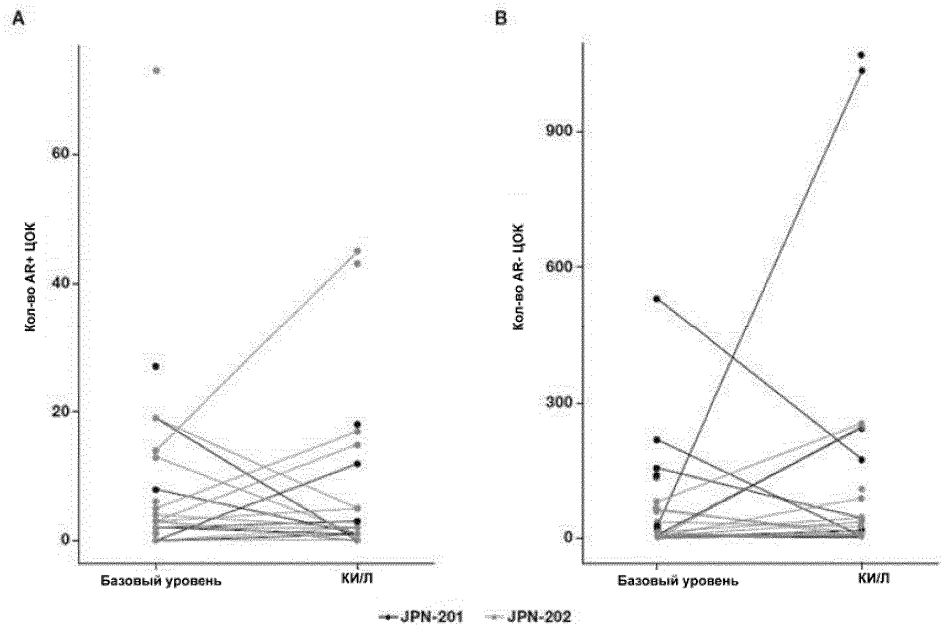
Фиг. 1B



Фиг. 2А



Фиг. 2В



Фиг. 3А, В