



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118973555 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 15

(21) 申请号 202380032506.8

(22) 申请日 2023.04.06

(30) 优先权数据

63/362614 2022.04.07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.09.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2023/059123 2023.04.06

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2023/194525 EN 2023.10.12

(71) 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 S·C·科苏利奇 J·S·布朗

M·R·阿尔伯特拉 E·李奥

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

专利代理人 郭慧 王伦伟

(51) Int.Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

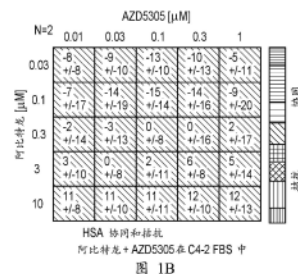
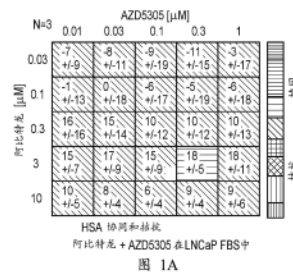
权利要求书3页 说明书16页 附图1页

(54) 发明名称

用于治疗癌症的组合法

(57) 摘要

本披露包括用于治疗前列腺癌的方法、药物组合物和试剂盒,其中将AZD5305和醋酸阿比特龙酯的组合对有需要的受试者给药。



1. 一种在有需要的受试者中治疗转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌 (HSPC) 或去势抵抗性前列腺癌 (CRPC) 的方法, 该方法包括向该受试者施用第一量的AZD5305或其药学上可接受的盐以及第二量的醋酸阿比特龙酯, 其中该第一量和该第二量一起构成治疗有效量。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其中向该受试者施用泼尼松或泼尼松龙。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的方法, 其中该转移性前列腺癌是转移性激素敏感性前列腺癌 (mHSPC) 或转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC)。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法, 其中每日一次施用AZD5305。

5. 根据权利要求4所述的方法, 其中以每天高达约60mg的剂量施用AZD5305。

6. 根据权利要求5所述的方法, 其中以每天60mg的剂量施用AZD5305。

7. 根据权利要求5所述的方法, 其中以每天20mg的剂量施用AZD5305。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的方法, 其中每日一次施用醋酸阿比特龙酯。

9. 根据权利要求8所述的方法, 其中每日一次以1000mg的剂量施用醋酸阿比特龙酯。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法, 其中将AZD5305和醋酸阿比特龙酯在空腹下一起服用, 在服用前两小时不进食。

11. AZD5305或其药学上可接受的盐, 用于在受试者中治疗转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌 (HSPC) 或去势抵抗性前列腺癌 (CRPC) 中使用, 其中所述治疗包括向所述受试者分开地、顺序地或同时地施用i) 所述AZD5305或其药学上可接受的盐, 以及ii) 醋酸阿比特龙酯。

12. 根据权利要求11所述用于使用的AZD5305或其药学上可接受的盐, 其中所述治疗还包括分开地、顺序地或同时地施用泼尼松或泼尼松龙。

13. 根据权利要求11或权利要求12所述用于使用的AZD5305或其药学上可接受的盐, 其中该转移性前列腺癌是转移性激素敏感性前列腺癌 (mHSPC) 或转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC)。

14. 根据权利要求11至13中任一项所述用于使用的AZD5305或其药学上可接受的盐, 其中每日一次施用AZD5305。

15. 根据权利要求14所述用于使用的AZD5305或其药学上可接受的盐, 其中以每天高达约60mg的剂量施用AZD5305。

16. 根据权利要求15所述用于使用的AZD5305或其药学上可接受的盐, 其中以每天60mg的剂量施用AZD5305。

17. 根据权利要求15所述用于使用的AZD5305或其药学上可接受的盐, 其中以每天20mg的剂量施用AZD5305。

18. 根据权利要求11至17中任一项所述用于使用的AZD5305或其药学上可接受的盐, 其中每日两次施用其醋酸阿比特龙酯。

19. 根据权利要求18所述用于使用的AZD5305或其药学上可接受的盐, 其中每日一次以1000mg的剂量施用醋酸阿比特龙酯。

20. 根据权利要求11至19中任一项所述用于使用的AZD5305或其药学上可接受的盐, 其中将AZD5305和醋酸阿比特龙酯在空腹下一起服用, 在服用前两小时不进食。

21. 醋酸阿比特龙酯用于在受试者中治疗转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌

(HSPC) 或去势抵抗性前列腺癌 (CRPC) 中使用, 其中所述治疗包括向所述受试者分开地、顺序地或同时地施用 i) 所述醋酸阿比特龙酯, 以及 ii) AZD5305 或其药学上可接受的盐。

22. 根据权利要求 21 所述用于使用的醋酸阿比特龙酯, 其中所述治疗还包括分开地、顺序地或同时地施用泼尼松或泼尼松龙。

23. 根据权利要求 21 或权利要求 22 所述用于使用的醋酸阿比特龙酯, 其中该转移性前列腺癌是转移性激素敏感性前列腺癌 (mHSPC) 或转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC)。

24. 根据权利要求 21 至 23 中任一项所述用于使用的醋酸阿比特龙酯, 其中每日一次施用 AZD5305。

25. 根据权利要求 24 所述用于使用的醋酸阿比特龙酯, 其中以每天高达约 60mg 的剂量施用 AZD5305。

26. 根据权利要求 25 所述用于使用的醋酸阿比特龙酯, 其中以每天 60mg 的剂量施用 AZD5305。

27. 根据权利要求 25 所述用于使用的醋酸阿比特龙酯, 其中以每天 20mg 的剂量施用 AZD5305。

28. 根据权利要求 21 至 27 中任一项所述用于使用的醋酸阿比特龙酯, 其中每日一次施用醋酸阿比特龙酯。

29. 根据权利要求 28 所述用于使用的醋酸阿比特龙酯, 其中每日一次以 1000mg 的剂量施用醋酸阿比特龙酯。

30. 根据权利要求 21 至 29 中任一项所述用于使用的醋酸阿比特龙酯, 其中将 AZD5305 和醋酸阿比特龙酯在空腹下一起服用, 在服用前两小时不进食。

31. AZD5305 或其药学上可接受的盐在制造药物中的用途, 该药物用于治疗转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌 (HSPC) 或去势抵抗性前列腺癌 (CRPC), 其中所述治疗包括向所述受试者分开地、顺序地或同时地施用 i) 所述药物, 该药物包含 AZD5305 或其药学上可接受的盐, 以及 ii) 醋酸阿比特龙酯。

32. 根据权利要求 31 所述的 AZD5305 或其药学上可接受的盐的用途, 其中所述治疗还包括分开地、顺序地或同时地施用泼尼松或泼尼松龙。

33. 根据权利要求 31 或权利要求 32 所述的 AZD5305 或其药学上可接受的盐的用途, 其中该转移性前列腺癌是转移性激素敏感性前列腺癌 (mHSPC) 或转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC)。

34. 根据权利要求 31 至 33 中任一项所述的 AZD5305 或其药学上可接受的盐的用途, 其中每日一次施用 AZD5305。

35. 根据权利要求 34 所述的 AZD5305 或其药学上可接受的盐的用途, 其中以每天高达约 60mg 的剂量施用 AZD5305。

36. 根据权利要求 35 所述的 AZD5305 或其药学上可接受的盐的用途, 其中以每天 60mg 的剂量施用 AZD5305。

37. 根据权利要求 35 所述的 AZD5305 或其药学上可接受的盐的用途, 其中以每天 20mg 的剂量施用 AZD5305。

38. 根据权利要求 1 至 37 中任一项所述的 AZD5305 或其药学上可接受的盐的用途, 其中每日一次施用醋酸阿比特龙酯。

39. 根据权利要求38所述的AZD5305或其药学上可接受的盐的用途,其中每日一次以1000mg的剂量施用醋酸阿比特龙酯。

40. 根据权利要求31至39中任一项所述的AZD5305或其药学上可接受的盐的用途,其中将AZD5305和醋酸阿比特龙酯在空腹下一起服用,在服用前两小时不进食。

41. 一种药物产品,该药物产品包含i) AZD5305或其药学上可接受的盐,以及ii) 醋酸阿比特龙酯。

42. 一种试剂盒,该试剂盒包含:第一药物组合物,该第一药物组合物包含AZD5305或其药学上可接受的盐;第二药物组合物,该第二药物组合物包含醋酸阿比特龙酯;以及用于组合使用该第一药物组合物和该第二组合物的说明书。

43. 根据任一前述权利要求所述的方法、化合物、用途、药物产品或试剂盒,其中由可替代的选择性PARP1抑制剂替代AZD5305。

用于治疗癌症的组合疗法

[0001] 本披露涉及在有需要的患者中治疗转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌 (HSPC) 和去势抵抗性前列腺癌 (CRPC) 的方法。

背景技术

[0002] 前列腺癌是男性第二常见的癌症。2020年,前列腺癌在全世界造成估计375,304人死亡,其为男性第五大癌症死亡原因,并占男性癌症总死亡人数的6.8% (Sung 2021)。

[0003] 用雄激素剥夺疗法 (ADT) (如黄体生成素释放激素 (LHRH) 类似物或睾丸切除术) 治疗前列腺癌通常在初始的时候对控制转移性疾病有效。然而,患者不可避免地会对雄激素具有敏感性发展为去势抵抗性表型,该表型与总死亡率的90%相关 (Scher 2015)。

[0004] 最近几种新激素药剂 (NHA) 的获批显著改变了患有转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 的患者的治疗前景,并且NHA现在被认为是mCRPC和转移性激素敏感性前列腺癌 (mHSPC) 两种情况下的护理标准 (Mohler 2019, Parker 2020)。

[0005] 醋酸阿比特龙酯和恩杂鲁胺两者与ADT的组合均表明无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) 的稳健改善,并在CRPC患者中显示出至细胞毒性化疗起始的时间显著延长 (Beer 2014, Ryan 2013)。

[0006] 另外,最近的数据已经证明了NHA在mHSPC患者中的益处。与单独的ADT相比,醋酸阿比特龙酯加泼尼松和ADT通过进一步延长OS并延迟化疗和后续疗法的起始而表现出显著的生存益处 (Fizazi 2019)。相比于安慰剂加ADT,恩杂鲁胺加ADT显著降低了放射学进展或死亡的风险,并降低了PSA进展、新的抗肿瘤疗法的起始、首次有症状的骨骼事件、去势抵抗性和疼痛进展的风险 (Armstrong 2019) 正在进行mHSPC患者中的III期试验以评价达洛鲁胺与标准ADT的组合 (ARANOTE, NCT04736199)。

[0007] 已证明与单独的醋酸阿比特龙酯相比,向醋酸阿比特龙酯加ADT添加奥拉帕尼 (PARP1/PARP2抑制剂) 改善了以下两者的放射学无进展生存期 (rPFS): 之前接受过多西紫杉醇的患有mCRPC的男性 (Clarke 2018) 以及未接受过先前系统疗法线的那些,不考虑同源重组修复基因突变 (HRRm) 状态 (阿斯利康公司 (AstraZeneca) 新闻稿, 2021年9月24日)。

[0008] 据预期,奥拉帕尼 (PARP1/PARP2抑制剂) 与恩杂鲁胺的组合使用无法取得成功,因为恩杂鲁胺是强CYP3A4诱导剂 (Gibbons 2015), 而奥拉帕尼是CYP3A4的底物 (Dirix 2016), 因此在多剂量情况下恩杂鲁胺与奥拉帕尼的共同施用将显著减少患者中的奥拉帕尼暴露。

[0009] 虽然转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌 (HSPC) 和去势抵抗性前列腺癌 (CRPC) (包括转移性激素敏感性前列腺癌 (mHSPC) 以及转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC)) 的治疗取得了很大进展,但许多患有此类癌症的患者都带着不可治愈的疾病生活。因此,重要的是继续为患有不可治愈的癌症的患者寻找新的治疗。

发明内容

[0010] 在一些实施例中,披露了在有需要的受试者中治疗转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌 (HSPC) 或去势抵抗性前列腺癌 (CRPC) 的方法,该方法包括向该受试者施用第一量

的AZD5305或其药学上可接受的盐、以及第二量的醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙。在该方法中,该第一量和该第二量一起构成治疗有效量。

[0011] 在一些实施例中,披露了AZD5305或其药学上可接受的盐,用于在受试者中治疗转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌(HSPC)或去势抵抗性前列腺癌(CRPC),其中所述治疗包括向所述受试者分开地、顺序地或同时地施用i)所述AZD5305或其药学上可接受的盐,以及ii)醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙。

[0012] 在一些实施例中,披露了醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙,用于在受试者中治疗转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌(HSPC)或去势抵抗性前列腺癌(CRPC),其中所述治疗包括向所述受试者分开地、顺序地或同时地施用i)所述醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙,以及ii)AZD5305或其药学上可接受的盐。

[0013] 在一些实施例中,披露了AZD5305或其药学上可接受的盐在制造药物中的用途,该药物用于治疗转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌(HSPC)或去势抵抗性前列腺癌(CRPC),其中所述治疗包括向所述受试者分开地、顺序地或同时地施用i)所述药物,该药物包含AZD5305或其药学上可接受的盐,以及ii)醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙。

[0014] 在上面的实施例中,转移性前列腺癌可以是转移性激素敏感性前列腺癌(mHSPC)或转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)。

[0015] 在一些实施例中,披露了药物产品,该药物产品包含i)AZD5305或其药学上可接受的盐,以及ii)醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙。

[0016] 在一些实施例中,披露了试剂盒,该试剂盒包含:第一药物组合物,该第一药物组合物包含AZD5305或其药学上可接受的盐;第二药物组合物,该第二药物组合物包含醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙;以及用于组合使用该第一药物组合物和该第二药物组合物的说明书。

[0017] 与目前的单一疗法或组合疗法相比,AZD5305与醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙的组合可以导致更少的副作用或者更有效。这可能是由于AZD5305是选择性PARP1抑制剂。“选择性PARP1抑制剂”意指对PARP1相对于PARP家族的其他成员(如PARP2、PARP3、PARP5a和PARP6)具有更高选择性的PARP酶的抑制剂。在一些实施例中,选择性PARP1抑制剂对PARP1相对于PARP2具有选择性。在一些实施例中,选择性PARP1抑制剂对PARP1相对于PARP2具有大于5:1的选择性。在一些实施例中,选择性PARP1抑制剂对PARP1相对于PARP2具有大于10:1的选择性。在一些实施例中,选择性PARP1抑制剂对PARP1相对于PARP2具有大于100:1的选择性。

[0018] 在一些实施例中,披露了在有需要的受试者中治疗转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌(HSPC)或去势抵抗性前列腺癌(CRPC)的方法,该方法包括向该受试者施用第一量的选择性PARP1抑制剂(如AZD5305)或其药学上可接受的盐、以及第二量的醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙。在该方法中,该第一量和该第二量一起构成治疗有效量。

[0019] 在一些实施例中,披露了PARP1抑制剂(如AZD5305)或其药学上可接受的盐,用于在受试者中治疗转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌(HSPC)或去势抵抗性前列腺癌(CRPC),其中所述治疗包括向所述受试者分开地、顺序地或同时地施用i)所述选择性PARP1抑制剂(如AZD5305)或其药学上可接受的盐,以及ii)醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼

尼松龙。

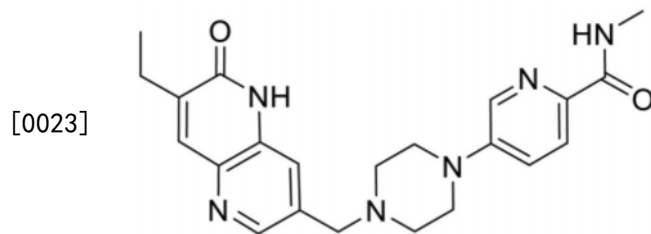
[0020] 在一些实施例中,披露了醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙,用于在受试者中治疗转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌(HSPC)或去势抵抗性前列腺癌(CRPC),其中所述治疗包括向所述受试者分开地、顺序地或同时地施用i)所述醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙,以及ii)选择性PARP1抑制剂(如AZD5305)或其药学上可接受的盐。

附图说明

[0021] 图1示出了LnCAP和C4-2细胞中AZD5305和阿比特龙处理的代表性6×6协同矩阵热图。

具体实施方式

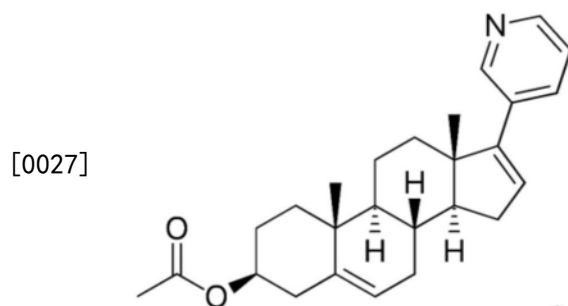
[0022] 术语“AZD5305”是指以下化合物,其具有化学名5-{4-[(7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-甲基吡啶-2-甲酰胺以及下面示出的结构:



[0024] AZD5305是强效且具有选择性的PARP1抑制剂和PARP1-DNA捕获剂,具有优异的体内功效。AZD5305对PARP1相对于其他PARP家族成员具有高度选择性,其在临床前种类中具有良好的次级药理学和物理化学特性以及优异的药代动力学,在体外对人骨髓祖细胞的影响减少。

[0025] AZD5305的合成描述于Johannes 2021中和W02021/013735中,将这些文献的内容特此通过引用以其全文并入。在一些实施例中,向受试者施用游离碱AZD5305。在一些实施例中,向受试者施用AZD5305的药学上可接受的盐。在一些实施例中,向受试者施用结晶AZD5305或AZD5305的药学上可接受的盐。

[0026] 术语“醋酸阿比特龙酯”是指以下化合物,其具有化学名[(3S,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-二甲基-17-吡啶-3-基-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15-十氢-1H-环戊[a]菲-3-基]醋酸酯以及下面示出的结构:

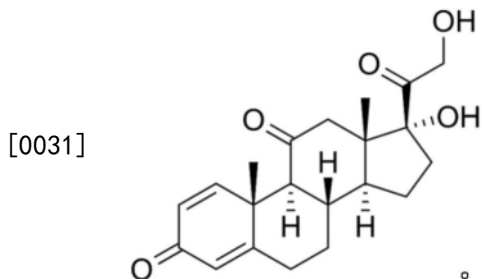


[0028] 醋酸阿比特龙酯在体内转化为阿比特龙,一种雄激素生物合成抑制剂。特别地,阿比特龙选择性地抑制酶CYP17。该酶在睾丸、肾上腺和前列腺肿瘤组织中表达,并且是睾丸、肾上腺和前列腺肿瘤组织中雄激素生物合成所必需的。CYP17通过17 α -羟基化和C17-C20键

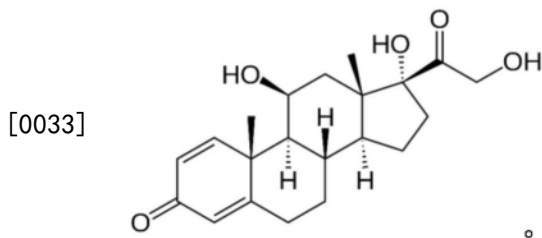
的切割将孕烯醇酮和孕酮分别转化为睾酮前体脱氢表雄酮和雄烯二酮。CYP17抑制也导致由肾上腺产生的盐皮质激素增加。醋酸阿比特龙酯与泼尼松或泼尼松龙被指示用于在临床上未指示化疗的、ADT失败后无症状或有轻度症状的成年男性中治疗mCRPC,以及用于治疗患有转移性高风险去势敏感性前列腺癌的患者。

[0029] 醋酸阿比特龙酯的合成描述于Potter 1995中,将该文献的内容特此通过引用以其全文并入。

[0030] 术语“泼尼松”是指以下化合物,其具有化学名17,21-二羟基孕二烯-1,4-二烯-3,11,20-三酮以及下面示出的结构:



[0032] 术语“泼尼松龙”是指以下化合物,其具有化学名11,17-二羟基-17-(2-羟基乙酰基)-10,13-二甲基-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢环戊[a]菲-3-酮以及下面示出的结构:



[0034] 用语“药物组合物”包括含有活性成分和药学上可接受的赋形剂、载剂或稀释剂的组合物,其中该活性成分是AZD5305或其药学上可接受的盐、或醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙。用语“药学上可接受的赋形剂、载剂或稀释剂”包括如由本领域技术人员所确定的,在合理的医学判断范围内,适合用于与人类和动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏应答或其他问题或并发症的化合物、材料、组合物和/或剂型。在一些实施例中,药物组合物是固体剂型,如胶囊、片剂、颗粒、粉剂或小袋。在一些实施例中,药物组合物是以下形式:一种或多种水性或非水性无毒肠胃外可接受的缓冲液系统、稀释剂、增溶剂、共溶剂或载剂中的无菌可注射溶液。无菌可注射制剂也可以是无菌可注射水性或油性悬浮液或在非水性稀释剂、载剂或共溶剂中的悬浮液,其可以根据已知程序利用一种或多种适当的分散剂或润湿剂和悬浮剂配制。药物组合物可以是用于静脉(iv)推注/输注的溶液,或者用缓冲液系统与或不与其他赋形剂一起重构的冻干系统(单独的或与赋形剂一起)。冻干的冷冻干燥材料可以由非水性溶剂或水性溶剂制备。剂型也可以是进一步稀释用于后续输注的浓缩物。

[0035] 用语“治疗(treat、treating和treatment)”包括降低或抑制受试者中与PARP-1、AR或转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌(HSPC)或去势抵抗性前列腺癌(CRPC)相关的酶或蛋白质活性,缓解受试者中转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌(HSPC)或去势抵抗性

前列腺癌 (CRPC) 的一个或多个症状,或减慢或延迟受试者中转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌 (HSPC) 或去势抵抗性前列腺癌 (CRPC) 的进展。用语“治疗”还包括减少或抑制受试者中肿瘤的生长或癌性细胞的增殖。

[0036] 用语“抑制 (inhibit、inhibition或inhibiting)”包括生物活性或过程的基线活性的降低。

[0037] 术语“受试者”包括温血哺乳类动物,例如灵长类动物、狗、猫、兔、大鼠和小鼠。在一些实施例中,受试者是灵长类动物,例如人。在一些实施例中,受试者患有转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌 (HSPC) 或去势抵抗性前列腺癌 (CRPC)。

[0038] 用语“治疗有效量”包括AZD5305的量和醋酸阿比特龙酯的量,二者的量将一起引起受试者中的生物或医学应答,例如,与PARP1、AR或癌症相关的酶或蛋白质活性的降低或抑制;转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌 (HSPC) 或去势抵抗性前列腺癌 (CRPC) 的症状的缓解;或转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌 (HSPC) 或去势抵抗性前列腺癌 (CRPC) 的进展的减慢或延迟。在一些实施例中,用语“治疗有效量”包括在受试者中一起有效地至少部分减轻、抑制和/或缓解转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌 (HSPC) 或去势抵抗性前列腺癌 (CRPC),或抑制PARP1或AR,和/或减少或抑制肿瘤的生长或癌性细胞的增殖的AZD5305和醋酸阿比特龙酯的量。

[0039] 在一些实施例中,披露了在有需要的受试者中治疗转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌 (HSPC) 或去势抵抗性前列腺癌 (CRPC) 的方法,该方法包括向该受试者施用第一量的AZD5305或其药学上可接受的盐、以及第二量的醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙。在该方法中,该第一量和该第二量一起构成治疗有效量。

[0040] 在一些实施例中,披露了AZD5305或其药学上可接受的盐,用于在受试者中治疗转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌 (HSPC) 或去势抵抗性前列腺癌 (CRPC),其中所述治疗包括向所述受试者分开地、顺序地或同时地施用i) 所述AZD5305或其药学上可接受的盐,以及ii) 醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙。

[0041] 在一些实施例中,披露了醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙,用于在受试者中治疗转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌 (HSPC) 或去势抵抗性前列腺癌 (CRPC),其中所述治疗包括向所述受试者分开地、顺序地或同时地施用i) 所述醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙,以及ii) AZD5305或其药学上可接受的盐。

[0042] 在一些实施例中,披露了AZD5305或其药学上可接受的盐在制造药物中的用途,该药物用于在受试者中治疗转移性前列腺癌、激素敏感性前列腺癌 (HSPC) 或去势抵抗性前列腺癌 (CRPC),其中所述治疗包括向所述受试者分开地、顺序地或同时地施用i) 所述药物,该药物包含AZD5305或其药学上可接受的盐,以及ii) 醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙。

[0043] 在一些实施例中,在治疗周期中分开地、顺序地或同时地施用AZD5305或其药学上可接受的盐以及醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙。在一些实施例中,在治疗周期中连续地施用AZD5305或其药学上可接受的盐,并且也在该治疗周期中连续地施用醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙。

[0044] 术语“连续”或“连续地”是指在不停止或不中断 (即无空白日) 的情况下以规律的时间间隔施用治疗剂,例如AZD5305。“空白日”意指不施用治疗剂的一天。

[0045] 如本文所用的“周期”、“治疗周期”或“给药时间表”是指按规律的时间表重复的组合治疗的时间段。例如,可以给予治疗一周、两周或三周,其中以协调的方式施用AZD5305和醋酸阿比特龙酯。在一些实施例中,治疗周期是约1周至约3个月。在一些实施例中,治疗周期是约5天至约1个月。在一些实施例中,治疗周期是约1周至约3周。在一些实施例中,治疗周期是约1周、约10天、约2周、约3周、约4周、约2个月或约3个月。

[0046] 在一些实施例中,在一个或多个治疗周期(例如疗程)中,向人受试者施用AZD5305或其药学上可接受的盐以及醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙。“疗程”包含多个治疗周期,可以按规律的时间表重复这些治疗周期,或根据监测的患者的疾病进展将这些治疗周期调整为逐渐减少的时间表。例如,在疗程开始时(例如,当患者被第一次诊断时),患者的治疗周期可以具有较长的治疗时间段和/或较短的休息时间段,并且随着癌症开始缓和,延长休息时间段,由此增加一个治疗周期的长度。在整个疗程中,技术人员可以基于患者的疾病进展、治疗耐受性和预后来确定并且调整治疗周期中用于治疗 and 休息的时间段、治疗周期数和疗程的时间长度。在一些实施例中,该方法包括1至10个治疗周期。在一些实施例中,该方法包括2至8个治疗周期。

[0047] 在一些实施例中,AZD5305或其药学上可接受的盐在28天的治疗周期中施用28天,并且醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙在28天的治疗周期中施用28天。

[0048] 在一些实施例中,口服施用AZD5305或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,AZD5305或其药学上可接受的盐是片剂剂型。在一些实施例中,以每天高达约60mg(例如,高达约5mg、高达约10mg、高达约15mg、高达约20mg、高达约25mg、高达约30mg、高达约35mg、高达约40mg、高达约45mg、高达约50mg、高达约55mg或高达约60mg AZD5305)的剂量施用AZD5305。在一些实施例中,每天一次(QD)施用AZD5305。在一些实施例中,以约10mg QD、约15mg QD、约20mg QD、约25mg QD、约30mg QD、约35mg QD、约40mg QD、约45mg QD、约50mg QD、约55mg QD或约60mg QD的剂量施用AZD5305。

[0049] 在一些另外的实施例中,以每天高达约140mg(例如,高达约80mg、高达约90mg、高达约100mg、高达约110mg、高达约120mg或高达约140mg AZD5305)的剂量施用AZD5305。在一些另外的实施例中,以约80mg QD、约90mg QD、约100mg QD、约110mg QD、约120mg QD或约140mg QD的剂量施用AZD5305。

[0050] 在一些实施例中,口服施用醋酸阿比特龙酯。在一些实施例中,以片剂剂型施用醋酸阿比特龙酯。在一些实施例中,以约1000mg的剂量每天一次(QD)口服施用其醋酸阿比特龙酯。在一些实施例中,1000mg的剂量包含两个500mg片剂或四个250mg片剂。

[0051] 在一些实施例中,口服施用泼尼松或泼尼松龙。在一些实施例中,泼尼松或泼尼松龙是片剂剂型。在一些实施例中,以约5mg的剂量每天一次(QD)口服施用泼尼松或泼尼松龙。在一些实施例中,以约10mg的剂量每天一次(QD)口服施用其泼尼松或泼尼松龙。在一些实施例中,当治疗mHSPC时,以约5mg的剂量每天一次(QD)口服施用其泼尼松或泼尼松龙。在一些实施例中,当治疗mCRPC时,以约10mg的剂量每天一次(QD)口服施用其泼尼松或泼尼松龙。

[0052] 在一些实施例中,将AZD5305、醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙在空腹下一起服用,在服用前两小时和服用后一小时不进食。

[0053] 在一些实施例中,披露了药物产品,该药物产品包含i) AZD5305或其药学上可接受

的盐,以及ii)醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙。在一些实施例中,AZD5305或其药学上可接受的盐、以及醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙存在于单个剂型中。在一些实施例中,AZD5305或其药学上可接受的盐、以及醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙存在于分开的剂型中。

[0054] 在一些实施例中,披露了试剂盒,该试剂盒包含:第一药物组合物,该第一药物组合物包含AZD5305或其药学上可接受的盐;第二药物组合物,该第二药物组合物包含醋酸阿比特龙酯和任选的泼尼松或泼尼松龙;以及用于组合使用该第一药物组合物和该第二药物组合物的说明书。

[0055] 转移性前列腺癌是指已扩散或转移到身体另一部位的前列腺癌。

[0056] 激素敏感性前列腺癌 (HSPC) 是指生长受雄激素水平降低或受抑制雄激素作用抑制的癌症。

[0057] 去势抵抗性前列腺癌 (CRPC) 是指甚至当体内雄激素水平极低或检测不到时仍继续生长的前列腺癌。

[0058] 转移性激素敏感性前列腺癌 (mHSPC) 是指已扩散或转移到身体另一部位并且生长受雄激素水平降低或受抑制雄激素作用抑制的前列腺癌。

[0059] 转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 是指已扩散或转移到身体另一部位并且甚至当体内雄激素水平极低或检测不到时仍继续生长的前列腺癌。

[0060] 在一些实施例中,可以并行施用黄体生成素释放激素 (LHRH) 激动剂或拮抗剂治疗,尤其是如果患者未经历睾丸切除术或被膜下睾丸切除术。LHRH激动剂包括亮脯利特/亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林、组氨瑞林和布舍瑞林。LHRH拮抗剂包括地加瑞克、瑞格列克、比卡鲁胺、氟他胺和醋酸环丙孕酮。这样的另外的治疗可以按目前的护理标准给药。

[0061] 不希望受理论的束缚,AZD5305和醋酸阿比特龙酯的组合可以是有益的,因为PARP1除了在DNA修复中的作用外,还是AR驱动的AR靶标的基因表达的正共调节物。(Schiewer 2012;Schiewer和Knudsen 2014)。因此,AZD5305应进一步使雄激素受体途径失活,从而增强醋酸阿比特龙酯的作用。

[0062] 另外,已证明新激素药剂 (NHA) 通过抑制AR信号传导来诱导HRR缺陷表型 (Asim2017;Goodwin2013;Li2017;Polkinghorn2013;Tarish 2015)。在前列腺癌中发现同源重组修复基因转录物和蛋白质水平响应于AR信号传导的增强而上调,并且在存在功能性AR信号传导的情况下观察到放射抗性增加,同时在NHA处理的细胞和肿瘤活检中见到HRR基因表达降低。因此,不希望受理论的束缚,NHA对HRR缺陷表型的诱导将导致对AZD5305 (选择性PARP-1抑制剂) 的敏感性增加。

[0063] 在一些实施例中,治疗的前列腺癌可以缺乏同源重组 (HR) 依赖性DNADSB修复活性。HR依赖性DNADSB修复途径经由同源机制修复DNA中的双链断裂 (DSB),以重新形成连续的DNA螺旋 (Khanna和Jackson2001)。HR依赖性DNADSB修复途径的组分包括但不限于ATM (NM_000051)、RAD51 (NM_002875)、RAD51L1 (NM_002877)、RAD51C (NM_002876)、RAD51L3 (NM_002878)、DMC1 (NM_007068)、XRCC2 (NM_005431)、XRCC3 (NM_005432)、RAD52 (NM_002879)、RAD54L (NM_003579)、RAD54B (NM_012415)、BRCA1 (NM_007295)、BRCA2 (NM_000059)、RAD50 (NM_005732)、MRE11A (NM_005590) 和NBS1 (NM_002485)。HR依赖性DNA DSB修复途径中涉及的其他蛋白质包括调节因子如EMSY (Hughes-Davies 2003)。HR组分也描述于Wood 2001中。

[0064] HR依赖性DNA DSB修复有缺陷的前列腺癌可以包含以下或由以下组成:一种或多种癌细胞,该一种或多种癌细胞相对于正常细胞具有降低的或消除的通过该途径修复DNA DSB的能力,即HR依赖性DNA DSB修复途径的活性可在一种或多种癌细胞中降低或消除。

[0065] HR依赖性DNA DSB修复途径的一种或多种组分的活性可以在患有HR依赖性DNA DSB修复有缺陷的前列腺癌的个体的一种或多种前列腺癌细胞中消除。HR依赖性DNA DSB修复途径的组分在本领域中是充分表征的(参见例如,Wood2001)并且包括以上列出的组分。

[0066] 在一些实施例中,前列腺癌细胞可具有BRCA1和/或BRCA2缺陷表型,即在前列腺癌细胞中BRCA1和/或BRCA2活性降低或消除。具有该表型的前列腺癌细胞的BRCA1和/或BRCA2可以是有缺陷的,即BRCA1和/或BRCA2的表达和/或活性可以在前列腺癌细胞中降低或消除,例如通过编码核酸中的突变或多态性的方式,或通过编码调节因子的基因(例如编码BRCA2调节因子的EMSY基因)的扩增、突变或多态性的方式(Hughes-Davies 2003)。

[0067] BRCA1和BRCA2是已知的肿瘤抑制因子,其野生型等位基因在杂合子携带者的肿瘤中经常丢失(Jasin 2002;Tutt 2002)。

[0068] 在一些实施例中,个体对于BRCA1和/或BRCA2或其调节物中的一个或多个变异(如突变和多态性)是杂合的。对BRCA1和BRCA2的变异的检测是本领域熟知的,并且描述于例如以下中:EP 699754、EP 705903、Neuhausen和Ostrander 1992;Chappuis和Foulkes2002;Janatová2003;Jancárková2003)。BRCA2结合因子EMSY的扩增的确定描述于Hughes-Davies 2003中。

[0069] 与癌症相关的突变和多态性可以通过检测变体核酸序列的存在而在核酸水平上检测,或者通过检测变体(即突变体或等位基因变体)多肽的存在而在蛋白质水平上检测。

[0070] 实例

[0071] 现在将通过参考以下非限制性实例来进一步解释本申请的化合物。

[0072] 实例1.AZD5305与醋酸阿比特龙酯的组合在体外测定中的功效

[0073] 细胞系

[0074] 以下细胞系最初获自ATCC:

细胞系	来源	AR状态	AR变体	参考文献
[0075] LnCAP	mHSPC	AR+, T877A	AR-FL	Cunningham 和You 2015
C4-2	mCRPC	AR+, ARV7, AR8	AR-FL, ARV7	Cunningham 和You 2015

[0076] 使用CellCheck测定(IDEXX生物分析公司(IDEXXBioanalytics),美国缅因州威斯布鲁克(Westbrook,ME))验证细胞系鉴定。使用Mycoseq测定(赛默飞世尔科技公司(ThermoFisherScientific),美国马萨诸塞州沃尔瑟姆(Waltham,MA))或STAT-Mycoseq测定(IDEXX生物分析公司)验证所有细胞系均无病毒支原体(Mycoplasma)污染。所有细胞系均在RPMI-1640生长培养基(康宁公司(Corning)17-105-CV)上生长,该培养基补充有10%胎牛血清(FBS)或(当指示时)10%木炭剥离的FBS(赛默飞世尔科技公司,12676029)和2mM谷

氨酰胺。

[0077] 细胞增殖测定和组合益处计算

[0078] 分别使用Echo 555 (LabCyte公司,美国加利福尼亚州圣何塞 (San Jose, CA)) 或使用HP D300e数字分配器 (惠普生命科学分配公司 (HP Life Science Dispensing)) 对384孔或96孔板中的细胞给药。按照制造商的说明 (普洛麦格公司 (Promega), 美国威斯康星州麦迪逊 (Madison, WI); G7570) 使用CellTiter-Glo确定处理前和处理后 (处理后7天) 的活细胞计数。

[0079] 使用如Davies 2012中描述的Sytox Green测定确定细胞活力,并计算AC₅₀。根据Bernenbaum 1989计算HSA (最高单药剂) 协同评分。

[0080] 结果

[0081]

细胞系	AZD5305, μM	阿比特龙, μM
	AC ₅₀	AC ₅₀
LnCAP	>1	4.94
C4-2	>1	2.81

[0082] 图1示出了前列腺癌细胞中AZD5305和阿比特龙处理的代表性6×6协同矩阵热图。图1A示出了LnCAP细胞处理的热图,并且图1B示出了C4-2细胞处理的热图。HSA代表基于HSA累加模型计算出的超出添加剂组合预期的过量活性。

[0083] 实例2. AZD5305与醋酸阿比特龙酯的组合在体内临床前模型中的功效

[0084] 将使用23号针头将LNCaP细胞 (1×10^7 个细胞, 1:1在基质胶 (Matrigel) 中) 皮下植入雄性NOD SCID小鼠 (5-8周龄, 重量大约25-30g, 由查士利华公司 (Charles River) 提供) 的肋腹。当肿瘤达到大约150mm³时, 将具有大小最相似的肿瘤的40只小鼠随机分配到治疗组, 如下表所展示。

[0085]

组别	n	治疗	剂量	时间表
1	10	媒介物		
2	10	醋酸阿比特龙酯	200 mg/kg	QD
3	10	AZD5305	1 mg/kg	QD
4	10	阿比特龙% + AZD5305	200 mg/kg + 1 mg/kg	QD + QD

[0086] % -阿比特龙将在AZD5305早晨给药前1h给予

[0087] 给药配制品

	配制品	浓度
[0088]	醋酸阿比特龙酯 在纯水中的1%聚山梨醇酯80	20 mg/ml
	AZD5305 无菌去离子水/HCl pH 3.5-4	0.1 mg/ml

[0089] 研究

[0090] 将对小鼠给药42天,在给药当天计算单只动物的剂量,给药体积为10mg/kg。

[0091] 肿瘤测量

[0092] 将使用数字卡尺每周三次测量肿瘤。将使用下式测量肿瘤的长度和宽度并体积计算:

[0093] 体积 = (长度 × 宽度²) / 2。

[0094] 体重

[0095] 将每周3次测量并记录研究中所有小鼠的体重;该信息将用于计算每只动物的精确给药。

[0096] 实例3. AZD5305和醋酸阿比特龙酯的组合治疗mCRPC和mHSPC的临床研究

[0097] 纳入标准

[0098] • 患者必须有组织学证实的转移性前列腺癌的诊断。

[0099] • 用于使用醋酸阿比特龙酯治疗的候选者具有记录的目前转移性前列腺癌的证据,其中转移性状态定义为骨扫描或CT/MRI扫描中至少一个记录的转移性病灶。

[0100] • 在研究治疗的第一次剂量前(≤)28天内经手术或医学去势,血清睾酮水平≤50ng/dL(≤1.75nmol/L)。对于未经历双侧睾丸切除术的患者,使用GnRH激动剂或拮抗剂的正在进行的ADT必须在入组前至少2周启动,并且必须在整个研究中继续进行。

[0101] • 患者必须具有:

[0102] (a) 转移性去势抵抗性前列腺癌。

[0103] 如由研究者评估,mCRPC患者应在筛查时具有记录的前列腺癌进展,该进展具有以下中的至少一个:

[0104] (i) 由以下定义的PSA(前列腺特异性抗原)进展:最少3次PSA水平上升,其中每次确定之间的时间间隔≥1周。筛查随访时的PSA值应≥1μg/L(1ng/mL)。

[0105] (ii) 根据RECIST标准的软组织疾病的放射学进展,具有或不具有PSA进展。

[0106] (iii) 骨转移的放射学进展,骨扫描中具有两个或更多个记录的新的骨病灶,具有或不具有PSA进展。

[0107] mCRPC患者应为去势抵抗性情况中的一线或二线(应接受过≤1次先前系统疗法线)。雄激素剥夺疗法不计为疗法线。之前在患者处于其疾病的激素敏感性阶段时使用的多西紫杉醇不计为疗法线。

[0108] 或

[0109] (b) 转移性激素敏感性前列腺癌。

[0110] 对于mHSPC患者,允许以下的先前疗法:

[0111] (i) 允许使用雌激素、醋酸环丙孕酮或第一代抗雄激素的先前治疗,只要治疗在入

组前3周或5个半衰期(较短者)中止。

[0112] (ii) 允许入组前 ≤ 6 个月的ADT。雄激素剥夺疗法应继续在研究中。

[0113] (iii) 患者可以接受过与疾病相关的放射或手术;这应已在入组前至少4周完成。

[0114] • 足够的器官和骨髓功能(在入组前14天内不存在输血或生长因子支持的情况下),如以下定义:

类别	参数	值
[0115] 血液学	血红蛋白	≥ 10.0 g/dL
	绝对中性粒细胞计数	$\geq 1.5 \times 10^9/L$
	血小板计数	$\geq 100 \times 10^9/L$

[0116] 肝	总胆红素	$\leq 1.5 \times ULN$; $\leq 3 \times ULN$, 如果患者患有吉尔伯特综合征
	ALT 和 AST	$\leq 2.5 \times ULN$, 在不存在肝脏转移的情况下
		$\leq 5 \times ULN^a$, 在存在肝脏转移的情况下
	白蛋白	≥ 3 g/dL
[0116] 肾	INR	≤ 1.5 INR < 2 的接受非维生素 K 拮抗剂口服抗凝剂的患者可入组
	通过 Cockcroft-Gault 计算的肌酐清除率	≥ 45 mL/分钟

[0117] ^a在存在肝脏转移和在 $2.5-5 \times ULN$ 之间的升高的ALT/AST的情况下,只有当总胆红素水平 $< 1.5 \times ULN$ 时,患者才能入组。

[0118] ALT=丙氨酸转氨酶;AST=天冬氨酸转氨酶;INR=国际归一化比率;ULN=正常上限。

[0119] • ECOGPS(东部肿瘤协作组体能状态):0-1,在之前的2周内没有恶化。

[0120] • 预期寿命 ≥ 16 周。

[0121] 醋酸阿比特龙酯、泼尼松和AZD5305剂量递增

[0122] AZD5305的起始剂量将为60mg,每日一次(QD)。醋酸阿比特龙酯将每日一次(QD)以1000mg给药,泼尼松将每日一次(QD)以5mg或10mg给药,其中从第1周期的第1天起将

AZD5305与醋酸阿比特龙酯和泼尼松的组合并行给药。

[0123] 泼尼松的剂量与适应证对应：

[0124] • 对于mHSPC,醋酸阿比特龙酯将每日一次与5mg泼尼松一起给药

[0125] • 对于mCRPC,醋酸阿比特龙酯将每日一次与10mg泼尼松一起给药

[0126] 在该研究中,周期长度将为28天,其中AZD5305每日一次给药,并且醋酸阿比特龙酯每日一次以1000mg给药。将AZD5305、醋酸阿比特龙酯和泼尼松将在空腹下服用,在服用后持续2小时和1小时不进食。1000mg剂量的醋酸阿比特龙酯将作为两个500mg涂膜片剂服用。

[0127] 如果耐受60mg QD的AZD5305的起始剂量,如果需要,可将剂量递增至90mg QD(同时醋酸阿比特龙酯的剂量将维持在1000mg QD,并且泼尼松的剂量将维持在5mg或10mg OD),而如果不耐受,则将AZD5305的剂量递减至40mg QD。

[0128] AZD5305的剂量可以进一步递增,高达不超过140mg QD。

[0129] AZD5305的剂量可以递减至20mg QD,这是耐受性导致或如果这样的剂量被证明是有效的。

[0130] 起始剂量后的所有潜在的剂量递增和/或递减水平(包括AZD5305的中间剂量水平和可替代方案的探索)可根据出现的安全性、耐受性和/或PK数据进行调整。

[0131] 参考文献

[0132] 上面引用了许多出版物以便更全面地描述和披露本发明以及本发明所属领域的技术水平。下面提供了这些参考文献的完整引用。将这些参考文献中的每一篇全文并入本文。

	参考文献	Doi
[0133]	Armstrong 2019 Armstrong AJ, et al., J Clin Oncol. 2019 Nov 10; 37(32): 2974-2986	10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.687
	Asim 2017 Asim M, et al., Nat Commun. 2017 Aug 29;8(1):374	10.1038/s41467-017-00393-y
	Beer 2014 Beer TM, et al., N Engl J	10.1056/NEJMoa1405095

[0134]

	Med. 2014 July 31; 371(5):424-433	
Berenbaum 1989	Berenbaum MC, Pharmacol Rev, 41 (1989), pp. 93-141	PMID: 2692037
Chappuis and Foulkes 2002	Chappuis PO and Foulkes WD, <i>Cancer Treat Res</i> , 107, 29-59 (2002)	10.1007/978-1-4757- 3587-1_2
Clarke 2018	Clarke N, et al. <i>Lancet Oncol</i> 2018; 19: 975-986	10.1016/S1470- 2045(18)30365-6
Cunningham and You 2015	Cunningham D and You Z., <i>J Biol Methods</i> 2015;2(1):e17	10.14440/jbm.2015.63
Davies 2012	Davies BR, et al., <i>Mol Cancer Ther</i> (2012) 11(4): 873-887	10.1158/1535- 7163.MCT-11-0824-T
Dirix 2016	Dirix L, et al., <i>Clin Therapeutics</i> (2016) 38(10): 2286-2299	10.1016/j.clinthera.2016.0 8.010
Fizazi 2015	Fizazi K, et al., <i>Expert Rev Anticancer Ther.</i> 2015 15(9):1007-17	10.1586/14737140.2015.1 081566
Fizazi 2019	Fizazi K, et al., <i>N Engl J Med.</i> 2019 Mar 28; 380(13):1235-46	10.1056/NEJMoa1815671
Gibbons 2015	Gibbons J, et al., <i>Clin Pharmacokinet</i> (2015) 54:1057–1069	10.1007/s40262-015- 0283-1
Goodwin 2013	Goodwin JF, et al., <i>Cancer Discov.</i> 3, 1254- 1271 (2013)	10.1158/2159-8290.CD- 13-0108

[0135]

Hughes-Davies 2003	Hughes-Davies, et al., Cell, 115, 523-535 (2003)	10.1016/s0092-8674(03)00930-9
Janatová 2003	Janatová M, et al., Neoplasma, 50(4), 246-50 (2003)	PMID: 12937835
Jancarkova 2003	Jancárková N, Ceska Gynekol., 68(1), 11-6 (2003)	PMID: 12708108
Jasmin 2002	Jasin M, Oncogene, 21(58), 8981-93 (2002)	10.1038/sj.onc.1206176
Johannes 2021	Johannes, JW, et al., <i>J Med Chem</i> 2021, 64, 14498-14512	10.1021/acs.jmedchem.1c01012
Khanna and Jackson 2001	Khanna KK and Jackson SP, Nat. Genet. 27(3): 247-254 (2001)	10.1038/85798
Li 2017	Li L, et al. Sci Signal. 2017 May 23;10(480):eaam7479	10.1126/scisignal.aam7479
Moilanen 2015	Moilanen A-M et al., Sci Rep. 2015 Jul 3; 5:12007	10.1038/srep12007
Mohler 2019	Mohler JL, et al., J Natl Compr Canc Netw. 2019 May 1;17(5):479-505	10.6004/jnccn.2019.0023
Neuhausen and Ostrander 1992	Neuhausen SL and Ostrander EA, <i>Genet. Test</i> , 1, 75-83 (1992)	10.1089/gte.1997.1.75
Nyquist 2013	Nyquist MD, et al., 2013 PNAS 110(43), 17492– 17497	10.1073/pnas.1308587110

[0136]

Parker 2020	Parker C, et al., <i>Ann Oncol.</i> 2020 Sep;31(9):1119-1134	10.1016/j.annonc.2020.06.011
Polkinghorn 2013	Polkinghorn WR, et al., <i>Cancer Discov.</i> 2013 Nov;3(11):1245-53	10.1158/2159-8290.CD-13-0172
Potter 1995	Potter GA, et al., <i>J. Med. Chem.</i> 1995, 38, 13, 2463-2471	10.1021/jm00013a022
Ryan 2013	Ryan CJ, et al., <i>N Engl J Med.</i> 2013 Jan 10; 368(2):138-148	10.1056/NEJMoa1209096
Scher 2015	Scher HI, et al., <i>PLoS One.</i> 2015 Oct 13; 10(10):e039440	10.1371/journal.pone.0139440
Schiewer 2012	Schiewer MJ, et al. <i>Cancer Discov.</i> 2012 Dec; 2(12):1134-1149	10.1158/2159-8290.CD-12-0120
Schiewer and Knudsen 2014	Schiewer MJ and Knudsen KE, <i>Mol Cancer Res.</i> 2014 Aug;12(8):1069-1080	10.1158/1541-7786.MCR-13-0672
Shore 2019	Shore N, et al., <i>Targeted Oncology</i> (2019) 14:527-539	10.1007/s11523-019-00674-0
Sung 2021	Sung H, et al., <i>CA Cancer J Clin.</i> 2021 May; 71(3):209–249	10.3322/caac.21660
Tarish 2015	Tarish FL, et al., <i>Sci Transl Med.</i> 2015 Nov 4;7(312):312re11	10.1126/scitranslmed.aac5671

[0137]	Tutt 2002	Tutt, et al., Trends Mol Med., 8(12), 571-576, (2002)	10.1016/s1471-4914(02)02434-6
	Wood 2001	Wood, et al., Science, 291, 1284-1289 (2001)	10.1126/science.1056154

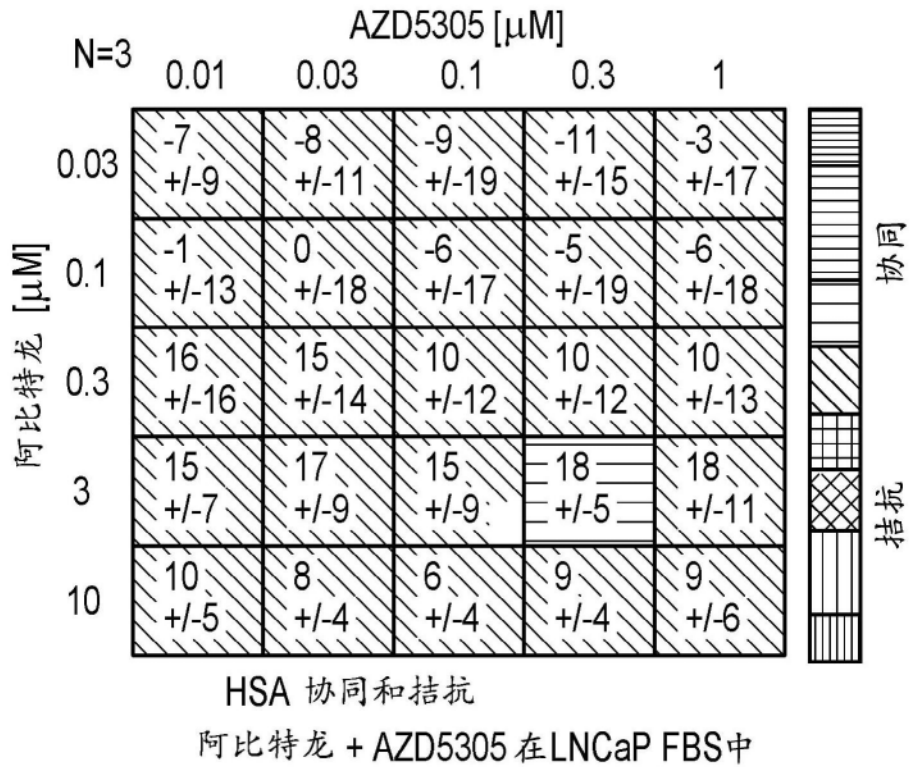


图1A

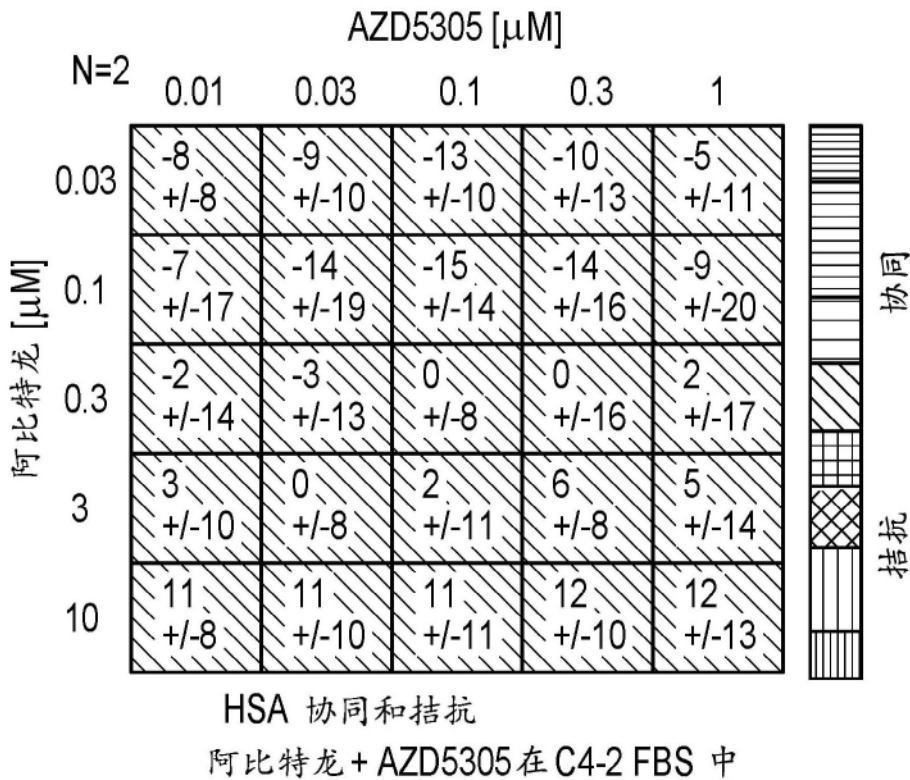


图1B