



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109793728 A

(43)申请公布日 2019.05.24

(21)申请号 201910067315.0

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2014.01.10

A61K 31/337(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 9/14(2006.01)

61/751,820 2013.01.11 US

A61K 47/42(2017.01)

61/752,355 2013.01.14 US

A61K 31/7068(2006.01)

13/794,480 2013.03.11 US

A61P 35/00(2006.01)

(62)分案原申请数据

201480013217.4 2014.01.10

(71)申请人 阿布拉科斯生物科学有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 N·P·德赛 M·雷恩施乐

(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 王永伟 丁秀云

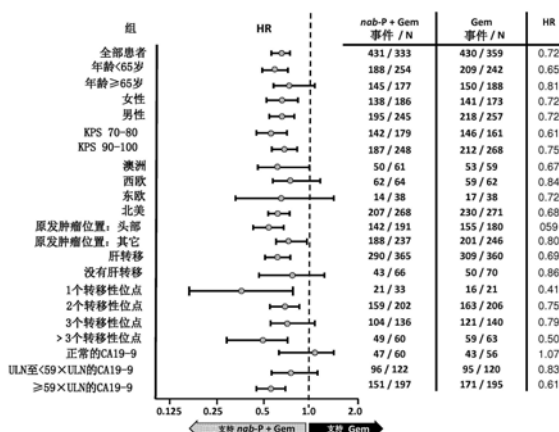
权利要求书2页 说明书109页 附图12页

(54)发明名称

治疗胰腺癌的方法

(57)摘要

本发明的发明名称为治疗胰腺癌的方法。本文提供的是用于治疗转移性胰腺癌的方法,包括联合吉西他滨施用包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和载体蛋白。



1. 包括含有太平洋紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物在制备用于在个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌的药物中的用途,其中所述药物与有效量的吉西他滨一同施用,其中基于(i)在肝中具有转移,(ii)具有多于3个转移性位点,(iii)具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ (正常的上限)的血清CA19-9水平,(iv)先前接受过惠普尔手术,和/或(v)具有胆道支架,选择用于治疗的所述个体。

2. 权利要求1所述的用途,其中基于在肝中具有转移选择用于治疗的所述个体。

3. 权利要求1所述的用途,其中基于具有多于3个转移性位点选择用于治疗的所述个体。

4. 权利要求1所述的用途,其中基于具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ (正常的上限)的血清CA19-9水平选择用于治疗的所述个体。

5. 权利要求1所述的用途,其中基于先前接受过惠普尔手术选择用于治疗的所述个体。

6. 权利要求1所述的用途,其中基于具有胆道支架选择用于治疗的所述个体。

7. 权利要求1所述的用途,其中所述胰腺癌是胰腺腺癌。

8. 权利要求1所述的用途,其中所述个体具有70和80之间的卡尔诺夫斯基体能状态(KPS)。

9. 权利要求1所述的用途,其中所述个体具有高水平的hENT1。

10. 权利要求1所述的用途,其中静脉内施用所述包括含有太平洋紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物。

11. 权利要求1所述的用途,其中所述纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是大约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 至大约 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 。

12. 权利要求11所述的用途,其中所述纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是大约 $125\text{mg}/\text{m}^2$ 。

13. 权利要求11所述的用途,其中四周中取三周每周施用所述包括含有太平洋紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物。

14. 权利要求1所述的用途,其中所述白蛋白是人血清白蛋白。

15. 权利要求1所述的用途,其中所述组合物中的所述纳米颗粒具有不大于大约200nm的平均直径。

16. 权利要求1所述的用途,其中所述纳米颗粒组合物中白蛋白和太平洋紫杉醇的重量比是大约9:1或更小。

17. 权利要求1所述的用途,其中所述纳米颗粒组合物中白蛋白和太平洋紫杉醇的重量比是约9:1。

18. 权利要求1所述的用途,其中使用所述白蛋白涂覆所述纳米颗粒中的所述太平洋紫杉醇。

19. 权利要求1所述的用途,其中施用大约 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 至大约 $2000\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨至所述个体。

20. 权利要求19所述的用途,其中施用大约 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨至所述个体。

21. 权利要求19所述的用途,其中四周中取三周每周施用吉西他滨。

22. 权利要求19所述的用途,其中静脉内施用吉西他滨。

23. 权利要求1所述的用途,其中所述用途被用于一线疗法。

24. 权利要求1所述的用途,在所述个体中确定(i)所述转移状态,和/或(ii)所述CA19-9水平。

25. 试剂盒,其包括(a)有效量的包括含有太平洋紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的吉西他滨,和(c)用于使用所述纳米颗粒组合物和吉西他滨在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌的说明书,其中基于(i)在肝中具有转移,(ii)具有3个或更多转移性位点,(iii)在胰腺的头部中的原发部位中具有胰腺癌,(iv)具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ (正常的上限)的血清CA19-9水平,(v)先前接受过惠普尔手术,和/或(vi)具有胆道支架,选择用于治疗的所述个体。

26. 包括含有太平洋紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物在制备用于在个体中治疗边缘可切除的胰腺癌的药物中的用途,其中所述药物与有效量的吉西他滨一同施用。

治疗胰腺癌的方法

[0001] 本申请是分案申请，原申请的申请日为2014年1月10日、申请号为201480013217.4、发明名称为“治疗胰腺癌的方法”。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2013年1月11日提交的美国临时专利申请号61/751,820、2013年1月14日提交的美国临时专利申请号61/752,355和2013年3月11日提交的美国专利申请号13/794,480的优先权，其内容在此通过引用以其全文并入。

技术领域

[0004] 本发明涉及通过联合吉西他滨(gemcitabine)施用包括纳米颗粒的组合物治疗胰腺癌的方法、组合物和试剂盒，所述纳米颗粒包括紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和载体蛋白。

背景技术

[0005] 胰腺癌是在所有癌症中具有最高死亡率中的一种并预期2012年在美国引起估计37,390人死亡。参见美国癌症协会,Cancer Facts and Figures 2012。对于结合的胰腺癌的所有阶段,1年和5年相对生存率分别是26%和6%;胰腺癌如此高的死亡率至少部分地归因于诊断时转移性疾病的高发病率。参见同上。结果,胰腺癌的治疗选择是非常有限的。

[0006] 治疗胰腺癌的标准的一线疗法是吉西他滨(例如,GEMZAR[®]),其在1996年被食品和药物管理局(“FDA”)批准。在具有局部晚期胰腺癌的126位患者的临床研究(63位使用吉西他滨治疗)中,在以下方面显示吉西他滨优于5-氟尿嘧啶(5-FU):总生存中值(吉西他滨的5.7个月对5-FU的4.2个月)、疾病进展的中值时间(吉西他滨的2.1个月对5-FU的0.9个月)和临床有益应答。然而,虽然吉西他滨自其在1996年批准后已经成为用于治疗胰腺癌的标准姑息疗法,但是在胰腺癌治疗上已经很少改进。

[0007] 吉西他滨/厄洛替尼(erlotinib)联合比吉西他滨单一疗法改进了总生存中值(6.4个月对6.0个月)和无进展生存中值(3.8个月对3.5个月)。参见Moore等人,J.Clin.Oncol.25:1960-1966(2007)。基于在总生存和无进展生存中这样的非常微小(modest)的改进(分别是0.4和0.3个月),FDA在2005年批准吉西他滨/厄洛替尼联合。尽管已经被批准,但是因为与吉西他滨/厄洛替尼联合相关联的副作用和生存率比起吉西他滨单一疗法的极小改进,它还未广泛地用作治疗胰腺癌的医疗标准品。参见Nieto等人,The Oncologist,13:562-576(2008)。

[0008] 基于白蛋白的纳米颗粒组合物已经被开发为药物递送系统,用于递送基本上水不溶性药物比如紫杉烷。参见例如,美国专利号5,916,596;6,506,405;6,749,868和6,537,579、7,820,788和7,923,536。Abraxane[®],太平洋紫杉醇的白蛋白稳定的纳米颗粒制剂,2005年在美国被批准并随后在多个其它国家用于治疗转移性乳腺癌。其最近在美国被批准用于治疗非小细胞肺癌,并且还在用于治疗难治疗的癌症比如胰腺癌和黑素瘤的多种临床试验中显示出治疗效果。源自人血液的白蛋白已经被用于制备Abraxane[®]以及多种其它基于白蛋白的纳米颗粒组合物。

[0009] 在I/II期研究中发现与白蛋白结合的太平洋紫杉醇(例如, **Abraxane[®]**)联合吉西他滨在晚期胰腺癌中很好地被耐受并且显示抗肿瘤活性的迹象。参见例如, 美国专利申请号2006/0263434; Maitra等人, *Mol. Cancer Ther.* 8 (12Suppl):C246 (2009); Loehr等人, *J. of Clinical Oncology* 27 (15S) (5月20日增刊):200, 摘要号4526 (2009); Von Hoff等人, *J. of Clinical Oncology* 27 (15S) (5月20日增刊), 摘要号4525 (2009); 和Kim等人, *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, 46, 摘要号1440 (2005)。

[0010] 本文参考的所有公布、专利、专利申请和公布的专利申请的公开内容在此通过引用以其全文并入。

发明内容

[0011] 本文提供的是在个体(比如人个体)中治疗转移性胰腺癌的方法, 包括施用给个体(i)有效量的包括含有紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和白蛋白的纳米颗粒的组合物; 和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中, 提供了在个体(比如人个体)中治疗局部晚期不可切除的胰腺癌的方法, 包括施用给个体(i)有效量的包括含有紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和白蛋白的纳米颗粒的组合物; 和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中, 根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式, 胰腺癌是胰腺腺癌(pancreatic adenocarcinoma)。

[0012] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中, 个体是女性。在一些实施方式中, 个体是男性。在一些实施方式中, 个体小于大约65岁(比如小于大约60、55、50、45或40岁中的任一个)。在一些实施方式中, 个体至少大约65岁(比如至少大约70、75或80岁中的任一个)。

[0013] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中, 胰腺癌的原发部位是胰腺的头部。在一些实施方式中, 胰腺癌的原发部位是胰腺体。在一些实施方式中, 胰腺癌的原发部位是胰腺的尾部。

[0014] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中, 个体在肝中具有转移。在一些实施方式中, 个体具有肺转移。在一些实施方式中, 个体具有腹膜癌转移。

[0015] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中, 个体在诊断胰腺癌时具有IV期胰腺癌。

[0016] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中, 个体具有3个或更多个转移性位点。在一些实施方式中, 个体具有超过3个(比如4、5、6中的任一个或更多个)转移性位点。

[0017] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中, 个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ (正常的上限)的血清CA19-9水平。

[0018] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中, 个体具有小于大约90(例如大约70和大约80之间, 例如70-80)的卡尔诺夫斯基体能状态(KPS)。

[0019] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中, 个体具有增大(高)水平的hENT1。在一些实施方式中, 个体具有减小(低)水平的hENT1。

[0020] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中, 静脉内施用(例如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)包括含有紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和白蛋白的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中, 纳米颗粒组合物中紫杉烷(比如太平洋紫杉

醇)的剂量是大约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 至大约 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的剂量是大约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 至大约 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的剂量是大约 $125\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方式中,每周施用包括含有紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和白蛋白的纳米颗粒的组合。在一些实施方式中,四周中取三周每周施用包括含有紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和白蛋白的纳米颗粒的组合。在一些实施方式中,白蛋白是人血清白蛋白。在一些实施方式中,组合中的纳米颗粒具有不大于大约 200nm 的平均直径。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中白蛋白和紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的重量比是大约9:1或更小。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中白蛋白和紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的重量比是大约9:1。在一些实施方式中,使用白蛋白涂覆纳米颗粒中的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)。

[0021] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,静脉内施用(例如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)吉西他滨。在一些实施方式中,大约 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 至大约 $2000\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨被施用至个体。在一些实施方式中,大约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 至大约 $1500\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨被施用至个体。在一些实施方式中,大约 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨被施用至个体。在一些实施方式中,每周施用吉西他滨。在一些实施方式中,四周中取三周每周施用吉西他滨。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合完成后紧接着施用吉西他滨。

[0022] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,方法进一步包括施用另一种化学治疗剂。

[0023] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌的方法,包括施用给个体(a)有效量的包括含有太平洋紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合;和(b)有效量的吉西他滨,其中基于(i)在肝中具有转移、(ii)具有3个或更多个转移性位点、(iii)在胰腺的头部中的原发部位中具有胰腺癌、和/或(iv)具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ (正常的上限)的血清CA19-9水平,选择用于治疗的个体。

[0024] 在一些实施方式中,胰腺癌是胰腺腺癌。在一些实施方式中,个体具有大约70和大约80之间的卡尔诺夫斯基体能状态(KPS)。在一些实施方式中,个体具有高水平的hENT1。

[0025] 在一些实施方式中,静脉内施用包括含有太平洋紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是大约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 至大约 $200\text{mg}/\text{m}^2$,例如大约 $125\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方式中,四周中取三周每周施用包括含有太平洋紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合。

[0026] 在一些实施方式中,白蛋白是人白蛋白,比如人血清白蛋白。在一些实施方式中,组合中的纳米颗粒具有不大于大约 200nm 的平均直径。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中白蛋白和太平洋紫杉醇的重量比是大约9:1或更小(比如大约9:1)。在一些实施方式中,使用白蛋白涂覆纳米颗粒中的太平洋紫杉醇。

[0027] 在一些实施方式中,大约 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 至大约 $2000\text{mg}/\text{m}^2$,例如大约 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 的吉西他滨被施用至个体。在一些实施方式中,四周中取三周每周施用吉西他滨。在一些实施方式中,静脉内施用吉西他滨。

[0028] 在一些实施方式中,方法进一步包括基于个体(i)在肝中具有转移、(ii)具有3个或更多个转移性位点、(iii)在胰腺的头部中的原发部位中具有胰腺癌、和/或(iv)具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ (正常的上限)的血清CA19-9水平,选择用于治疗的个体。

[0029] 在一些实施方式中,方法进一步包括确定个体中(i)转移状态、(ii)胰腺的原发部位、和/或(iii)CA19-9的水平。

[0030] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,方法用于一线疗法。

[0031] 在一些实施方式中,提供了试剂盒,其包括(a)有效量的包括含有太平洋紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(b)有效量的吉西他滨;和(c)在人个体中使用纳米颗粒组合物和吉西他滨治疗转移性或局部晚期胰腺癌的说明书,其中基于(i)在肝中具有转移、(ii)具有3个或更多个转移性位点、(iii)在胰腺的头部中的原发部位中具有胰腺癌、和/或(iv)具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ (正常的上限)的血清CA19-9水平,选择用于治疗个体。

[0032] 应当理解的是,可结合本文所述各种实施方式的性质中的一个、一些或全部以形成本发明的其它实施方式。本发明的这些和其它方面对本领域技术人员将变得显而易见。

附图说明

[0033] 图1显示了患有转移性胰腺腺癌的患者中每周Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane[®])加吉西他滨对单独的吉西他滨的随机化III期研究的研究设计(“MPACT研究”)。

[0034] 图2显示了MPACT研究的意向治疗(ITT)人群中的总生存(OS)。

[0035] 图3显示了MPACT研究的意向治疗(ITT)人群中的总生存的森林图(Forest Plot)。实心圆代表危险比(95%的CI),值<1支持Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨的联合,并且值>1支持单独的吉西他滨。

[0036] 图4通过MPACT研究的独立放射检查显示了无进展生存(PFS)。

[0037] 图5通过独立放射检查显示了MPACT研究的意向治疗人群中无进展生存的森林图。实心圆代表危险比(95%的CI),值<1支持Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨的联合,值>1支持单独的吉西他滨。

[0038] 图6通过MPACT研究的调查者评述显示了无进展生存。

[0039] 图7通过独立放射检查显示了MPACT研究的意向治疗人群中最佳总应答率的森林图。实心圆代表危险比(95%的CI),值<1支持单独的吉西他滨(GEM),并且值>1支持Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane[®])加吉西他滨的联合(ABI/GEM)。

[0040] 图8显示了在用于MPACT研究的靶病变的最长直径的最低点处离基线的百分比变化。

[0041] 图9显示了到2013年5月9日的更新的截止日期止MPACT研究的意向治疗(ITT)人群中的更新的总生存(OS)。

[0042] 图10显示了MPACT研究的意向治疗人群中总生存的森林图。实心圆代表危险比(95%的CI),值<1支持Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨的联合,并且值>1支持单独的吉西他滨。

[0043] 图11显示了治疗的总生存(OS)和基线CA19-9的分析。

[0044] 图12显示了患有转移性胰腺腺癌的患者中的PET扫描研究的研究设计,所述患者每周接受Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane[®])加吉西他滨对单独的吉西他滨。

具体实施方式

[0045] 本文提供的是联合吉西他滨使用包括纳米颗粒的组合物在个体中治疗胰腺癌的方法,所述纳米颗粒包括紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和载体蛋白。

[0046] 在患有转移性胰腺腺癌的患者中进行联合吉西他滨使用太平洋紫杉醇的白蛋白稳定的纳米颗粒制剂(Nab-太平洋紫杉醇,或Abraxane[®])对单独使用吉西他滨的III期研究。吉西他滨(例如,GEMZAR[®])是用于治疗胰腺癌的标准的一线疗法。研究显示与吉西他滨组群(arm)中的6.7个月相比意向治疗分析中的生存中值在Abraxane[®]/吉西他滨组群中是8.5个月。Abraxane[®]/吉西他滨组群中的无进展生存(PFS)是5.5个月,与之相对吉西他滨组群中PFS是3.7个月,这显示出显著的改进。研究还显示了9和12月PFS率在Abraxane[®]/吉西他滨组群中加倍,并且通过独立放射检查的总应答率从吉西他滨组群中的7%三倍改变至Abraxane[®]/吉西他滨组群中的23%。此研究的结果在子组中是具有统计学和临床说服力的、强有力的、一致的,并且被多终点所支持。而且,联合在具有不良预后的胰腺癌患者中是特别有效的,例如但不限于,具有末期(例如,IV期)胰腺癌的患者、具有3个或更多个(比如超过3个)转移性位点的患者、在肝中具有转移的患者、在肺中具有转移的患者、具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ (正常的上限)的血清CA19-9水平的患者、具有不良体能状态的患者(比如具有 < 90 ,例如70-80的卡尔诺夫斯基体能状态(KPS)评分的患者)、和/或其中胰腺癌的原发部位是胰腺的头部的患者。

[0047] 本发明因而提供通过联合吉西他滨施用包括纳米颗粒的组合物在多种个体中治疗胰腺癌的方法、组合物和试剂盒,所述纳米颗粒包括紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和载体蛋白。

[0048] 定义

[0049] 术语“个体”指哺乳动物,包括人。个体包括但不限于人、牛、马、猫、犬、啮齿动物或灵长类动物。在一些实施方式中,个体是人。术语“个体”还包括实施例所述的人患者。

[0050] 如本文使用,“治疗”或“正在治疗”是用于获得包括临床结果的有益或期望结果的方法。为了本发明的目的,有益或期望的临床结果包括但不限于以下中的一种或多种:减轻由疾病产生的一种或多种症状、减小疾病的程度、稳定疾病(例如,阻止或延缓疾病的恶化)、阻止或延缓疾病的蔓延(例如,转移)、阻止或延缓疾病的复发、延迟或减缓疾病的进展、改善疾病状态、提供疾病的缓解(部分或全部)、减少治疗疾病所需的一种或多种其它药物的剂量、延缓疾病的进展、增加或改进生活质量、增加体重和/或延长生存。同样由“治疗”包括的是胰腺癌的病理结果的减少。本发明的方法考虑治疗的这些方面中的任何一种或多种。

[0051] 本文使用的术语“有效量”指足以治疗特定紊乱、病症或疾病——如改善、减轻、减少和/或延缓其症状中的一种或多种——的化合物或组合物的量。关于胰腺癌,有效量包括足以引起肿瘤收缩和/或降低肿瘤的生长速率(比如抑制肿瘤生长)或阻止或延缓胰腺癌中其它不期望的细胞增殖的量。在一些实施方式中,有效量是足以延缓胰腺癌的发展的量。在一些实施方式中,有效量是足以阻止或延缓复发的量。有效量可在一次或多次给药中施用。在胰腺癌的情况中,有效量的药物或组合物可以:(i)减少胰腺癌细胞的数量;(ii)减小肿瘤大小;(iii)某些程度上抑制、延迟、减缓并且优选地停止胰腺癌细胞浸润至外周器官;(iv)抑制(即,某种程度上减慢且优选地停止)肿瘤转移;(v)抑制肿瘤生长;(vi)阻止或延

缓肿瘤的出现和/或复发；(vii) 某种程度上减轻与胰腺癌相关联的一种或多种症状；和/或(viii) 破裂(如破坏)胰腺癌基质。

[0052] 如本文使用，“联合疗法”意为第一药剂连同另一种药剂施用。“连同”指除了一种治疗形式以外还施用另一种治疗形式，比如除了施用其它药剂以外还将本文所述的纳米颗粒组合物施用至同一个体。如此，“连同”指在将一种治疗形式递送至个体之前、期间或之后施用其它治疗形式。

[0053] 如本文使用，“药学上可接受的”或“药学上相容的”意为生物学上或其它方面不是不期望的物质，例如，该物质可并入被施用至个体或患者的药物组合物中，而不引起任何显著的不期望的生物效应或与其中包含它的组合物的任何其它组分以有害的方式相互作用。优选地，药学上可接受的载体或赋形剂满足毒物学和制造测试的要求标准和/或包括于由美国食物和药物管理局制作的非活性成分指南(Inactive Ingredient Guide)中。

[0054] 如本文和所附权利要求使用，单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数的指代物，除非上下文以其它方式明确指示。

[0055] 本文提及“大约”某值或参数包括(并且描述)涉及那个值或参数本身的实施方式。例如，提及“大约X”的描述包括“X”的描述。

[0056] 应当理解的是，本文所述发明的各方面和变型包括“由各方面和变型组成”和/或“基本上由各方面和变型组成”。

[0057] 治疗胰腺癌的方法

[0058] 本发明提供联合吉西他滨使用包括纳米颗粒的组合物在个体(例如，人)中治疗胰腺癌(例如，转移性胰腺癌或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法，所述纳米颗粒包括紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和载体蛋白。

[0059] 在一些实施方式中，提供了在个体中治疗胰腺癌的方法，包括施用给个体(i)有效量的包括含有紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和载体蛋白的纳米颗粒的组合物；和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中，胰腺癌是胰腺腺癌。在一些实施方式中，胰腺癌是胰岛细胞瘤。在一些实施方式中，胰腺癌是胰腺内分泌肿瘤。在一些实施方式中，胰腺癌是胰腺神经内分泌肿瘤。在一些实施方式中，胰腺癌是导管腺癌。在一些实施方式中，胰腺癌是外分泌胰腺癌。

[0060] 在一些实施方式中，待治疗的胰腺癌是0期、I期、II期、III期或IV期。在一些实施方式中，待治疗的胰腺癌是0期、IA期、IB期、IIA期、IIB期、III期或IV期。在一些实施方式中，胰腺癌是转移性胰腺癌。在一些实施方式中，胰腺癌处于M0期。在一些实施方式中，胰腺癌是M1期。在一些实施方式中，个体具有远端转移。在一些实施方式中，个体不具有远端转移。在一些实施方式中，个体在诊断胰腺癌时具有I、II、III或IV期中任一种的胰腺癌。举例来说，胰腺癌的分期可基于本领域技术人员已知的方法。胰腺癌的分期可根据在American Joint Committee on Cancer(AJCC)Pancreas Cancer Staging,第7版(可获取自:<http://www.cancertaging.org/staging/posters/pancreas12x15.pdf>,最近访问:2012年12月20日)中提出的标准。例如，胰腺癌的分期可根据在表1和2中提出的标准。

[0061] 表1.胰腺癌分期定义*

[0062]

原发性肿瘤(T)	
TX	原发性肿瘤无法评价
T0	无原发性肿瘤的证据
Tis	原位癌 1**
T1	肿瘤局限于胰腺, 最大尺寸 2 cm 或更小
T2	肿瘤局限于胰腺, 最大尺寸大于 2 cm
T3	肿瘤延伸超出胰腺, 但未侵及腹腔动脉或肠系膜上动脉
T4	肿瘤侵及腹腔动脉或肠系膜上动脉(不可切除的原发性肿瘤)
区域淋巴结(N)	
NX	区域淋巴结无法评价
N0	无区域淋巴结转移
N1	区域淋巴结转移
远端转移(M)	
M0	无远端转移
M1	远端转移
*通过单一的胰腺分期系统分期内分泌和外分泌肿瘤。	
**还包括“PanInIII”分级。	

[0063] 表2. 解剖分期/预后组

[0064]

0 期	Tis	N0	M0
IA 期	T1	N0	M0
IB 期	T2	N0	M0
IIA 期	T3	N0	M0
IIB 期	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
III 期	T4	任何 N	M0
IV 期	任何 T	任何 N	M1

[0065] 在一些实施方式中, 胰腺癌是早期胰腺癌。在一些实施方式中, 胰腺癌是末期胰腺癌。在一些实施方式中, 胰腺癌是晚期胰腺癌。在一些实施方式中, 胰腺癌是局部晚期胰腺癌。在一些实施方式中, 胰腺癌是复发性胰腺癌。在一些实施方式中, 胰腺癌是非转移性胰腺癌。在一些实施方式中, 胰腺癌是转移性胰腺癌。在一些实施方式中, 胰腺癌是原发性胰腺癌。在一些实施方式中, 原发性胰腺肿瘤已经转移。在一些实施方式中, 胰腺癌在缓解后复发。在一些实施方式中, 胰腺癌是进行性胰腺癌。在一些实施方式中, 胰腺癌是缓解中的

胰腺癌。在一些实施方式中,个体具有可测量的疾病(例如,根据RECIST标准)。在一些实施方式中,个体具有例如可通过CT扫描(或MRI)测量的一种或多种转移性肿瘤。在一些实施方式中,胰腺癌是转移性胰腺癌。在一些实施方式中,胰腺癌是IV期胰腺癌。在一些实施方式中,胰腺癌是局部晚期不可切除的胰腺癌。在一些实施方式中,胰腺癌是可切除的胰腺癌。在一些实施方式中,胰腺癌是边缘可切除的。在一些实施方式中,胰腺癌是淋巴结阳性的。在一些实施方式中,胰腺癌被切除。

[0066] 在一些实施方式中,个体是人。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少大约25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85或90岁中的任一个。在一些实施方式中,个体小于大约25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85或90岁中的任一个。在一些实施方式中,个体具有在本公开内容的实例中所述的患者的特征中的一个或多个。例如,个体可具有以下特征中的至少一个(例如,至少2、3、4、5、6或7中的任一个):(1)组织学上或细胞学上确认的转移性胰腺腺癌;(2)可通过CT扫描(或MRI)测量的一种或多种转移性肿瘤;(3)无用于治疗转移性疾病的先前的放射治疗、外科手术、化学治疗或临床试验治疗(investigational therapy);(4)男性或未怀孕和未哺乳的女性(≥ 18 岁的年龄);(5)卡尔诺夫斯基体能状态(KPS) ≥ 70 ;(6)无黄疸症状;(7)无脑转移;(8)无胰岛细胞肿瘤;和(9)无间质性肺病。

[0067] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括使用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇(包括具有不大于大约200nm的平均直径的纳米颗粒);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺癌的方法,包括施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。可基于个体的转移性状态选择个体。例如,在一些实施方式中,待治疗的个体可具有一个或多个(比如至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10中的任一个)转移性位点。在一些实施方式中,个体具有3个或更多个转移性位点。在一些实施方式中,个体具有大于3个转移性位点。在一些实施方式中,个体在肝中具有转移。在一些实施方式中,个体在肺中具有转移。在一些实施方式中,个体具有肺转移。在一些实施方式中,个体具有腹膜癌转移。在一些实施方式中,个体不具有脑转移。在一些实施方式中,个体具有脑转移。

[0068] 因而,例如,在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括使用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇(包括具有不大于大约200nm的平均直径的纳米颗粒);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点。在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)的方法,包括施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点。在一些实施方式中,胰腺癌是胰腺腺癌。在一些实施方式中,个体具有可测量的疾病。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体小于大约65(70、75)岁。在一些实施方式中,个体是至少大约65(或70、或75)岁。在一些实施方式中,胰腺癌的原发部位是胰腺的头部。在一些实施方式中,个体具有胆道支架。在一些实施方式中,个体先前接受过惠普尔手术。在一些实施方式中,个体在肝中具有转移。在一些实施方式中,个体

具有肺转移。在一些实施方式中,个体具有腹膜癌转移。在一些实施方式中,个体具有在ULN内的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有在ULN和 $<59 \times \text{ULN}$ 之间的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体是人。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)。在一些实施方式中,治疗是一线疗法。在一些实施方式中,个体具有hENT1过度表达(例如基于免疫组织化学评估)。在一些实施方式中,个体具有减少的(低)hENT1表达(例如基于免疫组织化学评估)。

[0069] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗IV期胰腺癌的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括使用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇(包括具有不大于大约200nm的平均直径的纳米颗粒);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗IV期胰腺癌的方法,包括施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,胰腺癌是胰腺腺癌。在一些实施方式中,个体具有可测量的疾病。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体小于大约65(或70、75)岁。在一些实施方式中,个体是至少大约65(或70、或75)岁。在一些实施方式中,个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点。在一些实施方式中,胰腺癌的原发部位是胰腺的头部。在一些实施方式中,个体具有胆道支架。在一些实施方式中,个体先前接受过惠普尔手术。在一些实施方式中,个体在肝中具有转移。在一些实施方式中,个体具有肺转移。在一些实施方式中,个体具有腹膜癌转移。在一些实施方式中,个体具有在ULN内的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有在ULN和 $<59 \times \text{ULN}$ 之间的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体是人。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)。在一些实施方式中,治疗是一线疗法。在一些实施方式中,个体具有hENT1过度表达(例如基于免疫组织化学评估的高水平)。在一些实施方式中,个体具有减少的(低)hENT1表达(例如基于免疫组织化学评估的低水平)。

[0070] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗局部晚期不可切除的胰腺癌的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括使用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇(包括具有不大于大约200nm的平均直径的纳米颗粒);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗局部晚期不可切除的胰腺癌的方法,包括施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,胰腺癌是胰腺腺癌。在一些实施方式中,个体具有可测量的疾病。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体小于大约65(或70、75)岁。在一些实施方式中,个体是至少大约65(或70、或75)岁。在一些实施方式中,个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点。在一些实施方式中,胰腺癌的原发部位是胰腺的头部。在一些实施方式中,个体具有胆道支架。在一些实施方式中,个体先前接受过惠普尔手术。在一些实施方式中,个体在肝中具有转移。在一些实施方式中,个体具有肺转移。在一些实施方式中,个体具有腹膜癌转移。在一些实施方式中,个体具有在ULN内的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有在ULN和 $<59 \times \text{ULN}$ 之间的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水

平。在一些实施方式中,个体是人。在一些实施方式中,紫衫烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)。在一些实施方式中,治疗是一线疗法。在一些实施方式中,个体具有hENT1过度表达(例如基于免疫组织化学评估的高水平)。在一些实施方式中,个体具有减少的(低)hENT1表达(例如基于免疫组织化学评估的低水平)。

[0071] 在一些实施方式中,胰腺癌的原发部位是胰腺的头部、胰腺体、尾部或颈部。在一些实施方式中,胰腺癌的原发损害是在胰腺的头部、胰腺体、尾部或颈部。在一些实施方式中,胰腺癌的原发部位是胰腺的头部。在一些实施方式中,胰腺癌的原发损害不在胰腺的头部。例如,在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性胰腺癌或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括使用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇(包括具有不大于大约200nm的平均直径的纳米颗粒);和(ii)有效量的吉西他滨,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部。在一些实施方式中,胰腺癌是胰腺腺癌。在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗胰腺癌(比如转移性胰腺癌或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部。在一些实施方式中,胰腺癌是胰腺腺癌。在一些实施方式中,个体具有可测量的疾病。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体小于大约65(或70、75)岁。在一些实施方式中,个体是至少大约65(或70、或75)岁。在一些实施方式中,个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点。在一些实施方式中,个体具有胆道支架。在一些实施方式中,个体先前接受过惠普尔手术。在一些实施方式中,个体在肝中具有转移。在一些实施方式中,个体具有肺转移。在一些实施方式中,个体具有腹膜癌转移。在一些实施方式中,个体具有在ULN内的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有在ULN和 $<59 \times \text{ULN}$ 之间的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体是人。在一些实施方式中,紫衫烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)。在一些实施方式中,治疗是一线疗法。在一些实施方式中,个体具有hENT1过度表达(例如基于免疫组织化学评估)。在一些实施方式中,个体具有减少的(低)hENT1表达(例如基于免疫组织化学评估)。

[0072] 在一些实施方式中,个体在肝中具有转移。例如,在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括使用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇(包括具有不大于大约200nm的平均直径的纳米颗粒);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移。在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)的方法,包括施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移。在一些实施方式中,胰腺癌是胰腺腺癌。在一些实施方式中,个体具有可测量的疾病。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体小于大约65(或70、75)岁。在一些实施方式中,个体是至少大约65(或70、或75)岁。在一些实施方式中,个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点。在一些实施方式中,胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部。在一些实施方

式中,个体具有胆道支架。在一些实施方式中,个体先前接受过惠普尔手术。在一些实施方式中,个体具有肺转移。在一些实施方式中,个体具有腹膜癌转移。在一些实施方式中,个体具有在ULN内的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有在ULN和 $<59 \times \text{ULN}$ 之间的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体是人。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)。在一些实施方式中,治疗是一线疗法。在一些实施方式中,个体具有hENT1过度表达(例如基于免疫组织化学评估)。在一些实施方式中,个体具有减少的(低)hENT1表达(例如基于免疫组织化学评估)。

[0073] 在一些实施方式中,个体具有至少大约 $10 \times$ 正常的上限(“ULN”)、 $20 \times \text{ULN}$ 、 $30 \times \text{ULN}$ 、 $40 \times \text{ULN}$ 、 $50 \times \text{ULN}$ 、 $55 \times \text{ULN}$ 、 $59 \times \text{ULN}$ 、 $60 \times \text{ULN}$ 、 $70 \times \text{ULN}$ 、 $80 \times \text{ULN}$ 、 $90 \times \text{ULN}$ 、 $100 \times \text{ULN}$ 、 $110 \times \text{ULN}$ 、 $120 \times \text{ULN}$ 、 $130 \times \text{ULN}$ 、 $140 \times \text{ULN}$ 或 $150 \times \text{ULN}$ 的任一个的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有低于大约 $10 \times \text{ULN}$ 、 $20 \times \text{ULN}$ 、 $30 \times \text{ULN}$ 、 $40 \times \text{ULN}$ 、 $50 \times \text{ULN}$ 、 $55 \times \text{ULN}$ 、 $59 \times \text{ULN}$ 、 $60 \times \text{ULN}$ 、 $70 \times \text{ULN}$ 、 $80 \times \text{ULN}$ 、 $90 \times \text{ULN}$ 、 $100 \times \text{ULN}$ 、 $110 \times \text{ULN}$ 、 $120 \times \text{ULN}$ 、 $130 \times \text{ULN}$ 、 $140 \times \text{ULN}$ 或 $150 \times \text{ULN}$ 的任一个的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有大约 $10 \times \text{ULN}$ 、 $20 \times \text{ULN}$ 、 $30 \times \text{ULN}$ 、 $40 \times \text{ULN}$ 、 $50 \times \text{ULN}$ 、 $55 \times \text{ULN}$ 、 $59 \times \text{ULN}$ 、 $60 \times \text{ULN}$ 、 $70 \times \text{ULN}$ 、 $80 \times \text{ULN}$ 、 $90 \times \text{ULN}$ 、 $100 \times \text{ULN}$ 、 $110 \times \text{ULN}$ 、 $120 \times \text{ULN}$ 、 $130 \times \text{ULN}$ 、 $140 \times \text{ULN}$ 或 $150 \times \text{ULN}$ 的任一个的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有大约 $1 \times \text{ULN}$ – $10 \times \text{ULN}$ 、 $1 \times \text{ULN}$ – $20 \times \text{ULN}$ 、 $1 \times \text{ULN}$ – $30 \times \text{ULN}$ 、 $1 \times \text{ULN}$ – $40 \times \text{ULN}$ 、 $1 \times \text{ULN}$ – $50 \times \text{ULN}$ 、 $1 \times \text{ULN}$ – $55 \times \text{ULN}$ 、 $1 \times \text{ULN}$ – $59 \times \text{ULN}$ 、 $1 \times \text{ULN}$ – $60 \times \text{ULN}$ 、 $1 \times \text{ULN}$ – $70 \times \text{ULN}$ 、 $1 \times \text{ULN}$ – $80 \times \text{ULN}$ 、 $>1 \times \text{ULN}$ – $59 \times \text{ULN}$ 、 $10 \times \text{ULN}$ – $20 \times \text{ULN}$ 、 $20 \times \text{ULN}$ – $30 \times \text{ULN}$ 、 $30 \times \text{ULN}$ – $40 \times \text{ULN}$ 、 $40 \times \text{ULN}$ – $50 \times \text{ULN}$ 、 $50 \times \text{ULN}$ – $59 \times \text{ULN}$ 、 $50 \times \text{ULN}$ – $60 \times \text{ULN}$ 、 $60 \times \text{ULN}$ – $70 \times \text{ULN}$ 、 $70 \times \text{ULN}$ – $80 \times \text{ULN}$ 、 $90 \times \text{ULN}$ – $100 \times \text{ULN}$ 、 $100 \times \text{ULN}$ – $120 \times \text{ULN}$ 、 $120 \times \text{ULN}$ – $150 \times \text{ULN}$ 或 $150 \times \text{ULN}$ – $200 \times \text{ULN}$ 的任一个的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有在ULN内的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有大约或低于ULN的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有不大于大约ULN的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有在大约ULN和小于大约 $59 \times \text{ULN}$ 之间的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有不小于(比如大于)大约 $59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平。

[0074] 因而,例如,在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括使用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇(包括具有不大于大约200nm的平均直径的纳米颗粒);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,胰腺癌是胰腺腺癌。在一些实施方式中,个体具有可测量的疾病。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体小于大约65(或70、75)岁。在一些实施方式中,个体是至少大约65(或70、或75)岁。在一些实施方式中,个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点。在一些实施方式中,胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部。在一些实施方式中,个体具有胆道支架。在一些实施方式中,个体先前接受过惠普尔手术。在一些实施方式中,个体在肝中具有转移。在一些实施方式中,个体具有肺转

移。在一些实施方式中,个体具有腹膜癌转移。在一些实施方式中,个体是人。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)。在一些实施方式中,治疗是一线疗法。在一些实施方式中,个体具有hENT1过度表达(例如基于免疫组织化学评估)。在一些实施方式中,个体具有减少的(低)hENT1表达(例如基于免疫组织化学评估)。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。

[0075] 在一些实施方式中,个体具有大约10、20、30、40、50、60、70、80、90或100的任一个的卡尔诺夫斯基体能状态(KPS)评分。在一些实施方式中,个体具有大于大约10、20、30、40、50、60、70、80、90或99的任一个的KPS评分。在一些实施方式中,个体具有不大于大约10、20、30、40、50、60、70、80、90或100的任一个的KPS评分。在一些实施方式中,个体具有大约10-20、20-30、30-40、40-50、50-60、60-70、70-80、80-90或90-100的任一个的KPS评分。

[0076] 因而,例如,在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括使用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇(包括具有不大于大约200nm的平均直径的纳米颗粒);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有小于大约90(例如大约70-80)的KPS评分。在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有小于大约90(例如大约70-80)的KPS评分。在一些实施方式中,胰腺癌是胰腺腺癌。在一些实施方式中,个体具有可测量的疾病。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体小于大约65(或70、75)岁。在一些实施方式中,个体是至少大约65(或70、或75)岁。在一些实施方式中,个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点。在一些实施方式中,胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部。在一些实施方式中,个体具有胆道支架。在一些实施方式中,个体先前接受过惠普尔手术。在一些实施方式中,个体在肝中具有转移。在一些实施方式中,个体具有肺转移。在一些实施方式中,个体具有腹膜癌转移。在一些实施方式中,个体具有在ULN内的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有在ULN和 $<59 \times \text{ULN}$ 之间的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体是人。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)。在一些实施方式中,治疗是一线疗法。在一些实施方式中,个体具有hENT1过度表达(例如基于免疫组织化学评估)。在一些实施方式中,个体具有减少的(低)hENT1表达(例如基于免疫组织化学评估)。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。

[0077] 可使用本文所述的方法治疗具有胰腺癌(例如,转移性胰腺癌)的任意个体。在一些实施方式中,个体是化学疗法初治(chemotherapy naive)或没有使用化学疗法治疗过的。在一些实施方式中,个体先前没有治疗过胰腺癌。在一些实施方式中,个体先前没有治疗过转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)。在一些实施方式中,个体没有因胰腺癌(例如,转移性胰腺癌)接受过在先治疗或在先的化学疗法(比如在先的细胞毒性化学疗法)。在一些实施方式中,个体没有因胰腺癌(例如,转移性胰腺癌)接受过放射疗法或外科手术。在一些实施方式中,个体没有接受过在先的辅助疗法(例如,辅助细胞毒性化学疗法)。在一些实施方式中,个体先前在辅助情况(例如,在开始本文所述的治疗方法前至少大约6个月)中使

用作为辐射敏化剂(radiation sensitizer)的5-FU治疗。在一些实施方式中,个体先前在辅助情况(例如,在开始本文所述的治疗方法前至少大约6个月)中使用作为辐射敏化剂的吉西他滨治疗。

[0078] 本文所提供的方法可在辅助情况中实践。“辅助情况”可以指其中个体具有本文所述癌症的病史并且通常(但是不是必须的)对治疗已经有应答的临床情况,其包括但不限于外科手术(例如,外科切除术)、放射治疗和化学疗法;然而,由于他们的癌症病史,这些个体被认为处于疾病发展的危险下。在辅助情况中的治疗或给药指后续治疗模式。危险的程度(例如,当处于辅助情况中的个体被认为“高风险”或“低风险”)取决于几个因素,最通常是当首次治疗时的疾病的程度。

[0079] 在一些实施方式中,方法在新辅助情况中实践,即,方法可在主要/确定性治疗前执行。在一些实施方式中,方法被用于治疗先前已经被治疗过的个体。本文所提供的任何方法可被用于治疗先前没有被治疗过的个体。

[0080] 本文所述的方法可被用于治疗先前已经治疗过胰腺癌的具有胰腺癌的个体。在先治疗可包括化学治疗剂,比如吉西他滨(例如,GEMZAR)。在一些实施方式中,在先治疗包括吉西他滨和/或厄洛替尼。在一些实施方式中,在先治疗包括5-FU。在一些实施方式中,个体先前已经治疗过胰腺癌且个体对在先治疗基本上不显疗效。在一些实施方式中,个体先前已经治疗过胰腺癌且不再或仅部分地应答在先治疗。在一些实施方式中,个体最初应答在先治疗但是在先治疗时已经进展。在一些实施方式中,个体不应答在先治疗。

[0081] 本文所述的方法可被用作一线疗法。例如,在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性、局部晚期不可切除的或IV期胰腺癌的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括使用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇(包括具有不大于大约200nm的平均直径的纳米颗粒);和(ii)有效量的吉西他滨,其中治疗是一线疗法。在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性、局部晚期不可切除的或IV期胰腺癌的方法,包括施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中治疗是一线疗法。

[0082] 在用于胰腺癌的在先治疗已经失败或已经基本上失败,或胰腺癌对一线疗法基本上不显疗效后,本文所述的方法还可被用作二线或三线疗法。在一些实施方式中,个体在接受本文所述的治疗前已经接受用于治疗胰腺癌(例如,转移性胰腺癌)的至少一条疗法线(line of therapy)(例如,化学疗法或免疫疗法)。在一些实施方式中,患者已经接受1条疗法线或2条疗法线(例如,化学疗法或免疫疗法中的1条线,或化学疗法或免疫疗法中的2条线)。因而,本文所述的治疗可被用作二线疗法或三线疗法。本文所述的在先的疗法线可以是在先的化学疗法或免疫疗法线。第一线的疗法可包括以下任一种:吉西他滨、5-FU和/或厄洛替尼。

[0083] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性、局部晚期不可切除的或IV期胰腺癌的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括使用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇(包括具有不大于大约200nm的平均直径的纳米颗粒);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,并且其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性、局部晚期不可切除的或IV期胰腺癌的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒

包括使用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇(包括具有不大于大约200nm的平均直径的纳米颗粒);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,并且其中个体在肝中具有转移。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性、局部晚期不可切除的或IV期胰腺癌的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括使用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇(包括具有不大于大约200nm的平均直径的纳米颗粒);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,并且其中个体具有3个或更多个转移性位点。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性、局部晚期不可切除的或IV期胰腺癌的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括使用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇(包括具有不大于大约200nm的平均直径的纳米颗粒);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中个体在肝中具有转移,并且其中个体具有3个或更多个转移性位点。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性、局部晚期不可切除的或IV期胰腺癌的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括使用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇(包括具有不大于大约200nm的平均直径的纳米颗粒);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性、局部晚期不可切除的或IV期胰腺癌的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括使用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇(包括具有不大于大约200nm的平均直径的纳米颗粒);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,并且其中个体具有3个或更多个转移性位点。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性、局部晚期不可切除的或IV期胰腺癌的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括使用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇(包括具有不大于大约200nm的平均直径的纳米颗粒);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中个体在肝中具有转移,其中个体具有3个或更多个转移性位点,并且其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部。在一些实施方式中,治疗是一线疗法。在一些实施方式中,个体具有hENT1过度表达(例如基于免疫组织化学评估)。在一些实施方式中,个体具有减少的(低)hENT1表达(例如基于免疫组织化学评估)。

[0084] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性、局部晚期不可切除的或IV期胰腺癌的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括使用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇(包括具有不大于大约200nm的平均直径的纳米颗粒);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,并且其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性、局部晚期不可切除的或IV期胰腺癌的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括使用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇(包括具有不大于大约200nm的平均直径的纳米颗粒);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有3个或更多个转移性位点,并且其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性、局部晚期不可切除的或IV期胰腺癌的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括使用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇(包括具有不大于大约200nm的平均直径的纳米颗粒);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,并且其中个体具有3个或更多个转移性位点。

在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性、局部晚期不可切除的或IV期胰腺癌的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括使用白蛋白涂覆的太平洋紫杉醇(包括具有不大于大约200nm的平均直径的纳米颗粒);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中个体具有3个或更多个转移性位点,并且其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部。在一些实施方式中,治疗是一线疗法。在一些实施方式中,个体具有hENT1过度表达(例如基于免疫组织化学评估)。

[0085] 本文所述的方法对胰腺癌治疗的多种方面是有用的。在一些实施方式中,提供了联合吉西他滨使用有效量的包括纳米颗粒的组合物在个体(例如,人)中治疗胰腺癌的方法,所述纳米颗粒包括紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和载体蛋白。在一些实施方式中,有效量是足以延缓胰腺癌的发展的量。在一些实施方式中,有效量是足以阻止或延缓胰腺癌的出现和/或复发的量。在一些实施方式中,有效量包括当使用本文所述的用于胰腺癌的任何方法治疗个体时足以产生完全应答的量。在一些实施方式中,有效量包括当使用本文所述的用于胰腺癌的任何方法治疗个体时足以产生部分应答的量。

[0086] 在一些实施方式中,有效量的包括含有紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物产生完全应答、部分应答、胰腺肿瘤大小减小、转移减少、稳定疾病、和/或总应答率增大。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。可使用本领域技术人员已知的任意方法确定本文所述的功效参数(比如完全应答或部分应答)。例如,可根据RECIST比如RECIST版本1.0或1.1标准确定功效参数。在EA等人,2009, Eur J Cancer., 45 (2):228-47中描述了RECIST版本1.1标准,其公开内容在此通过引用以其全文并入。

[0087] 在一些实施方式中,提供了在个体中抑制胰腺癌细胞增殖的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括含有紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,和(b)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)。在一些实施方式中,提供了在个体中抑制胰腺癌细胞增殖的方法,包括施用给个体有效量的包括含有太平洋紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,至少大约10%(包括例如至少大约20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中任一个)的细胞增殖被抑制。在一些实施方式中,个体具有IV期或转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)。在一些实施方式中,胰腺癌是胰腺腺癌。在一些实施方式中,个体具有可测量的疾病。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体小于大约65(或70、75)岁。在一些实施方式中,个体是至少大约65(或70、或75)岁。在一些实施方式中,个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点。在一些实施方式中,胰腺癌的原发部位是胰腺的头部。在一些实施方式中,个体具有胆道支架。在一些实施方式中,个体先前接受过惠普尔手术。在一些实施方式中,个体在肝中具有转移。在一些实施方式中,个体具有肺转移。在一些实施方式中,个体具有腹膜癌转移。在一些实施方式中,个体具有在ULN内的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有在ULN和 $<59 \times \text{ULN}$ 之间的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体是人。在一些实施方式中,治疗是一线疗法。在一些实施方式中,个体具有hENT1过度表达(例如基于免疫组织化学评估)。在一些实施方式中,个体具有

减少的(低)hENT1表达(例如基于免疫组织化学评估)。

[0088] 在一些实施方式中,提供了在个体中阻止或抑制胰腺癌的转移的方法,包括联合有效量的吉西他滨施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)。在一些实施方式中,提供了在个体中阻止或抑制胰腺癌的转移的方法,包括施用给个体有效量的包括含有太平洋紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,至少大约10%(包括例如至少大约20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中任一个)的转移被抑制。在一些实施方式中,提供了在个体中延缓或减慢胰腺癌的转移的方法,包括施用给个体有效量的包括含有紫杉烷和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,个体具有IV期或转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)。在一些实施方式中,胰腺癌是胰腺腺癌。在一些实施方式中,个体具有可测量的疾病。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体小于大约65(或70、75)岁。在一些实施方式中,个体是至少大约65(或70、或75)岁。在一些实施方式中,个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点。在一些实施方式中,胰腺癌的原发部位是胰腺的头部。在一些实施方式中,个体具有胆道支架。在一些实施方式中,个体先前接受过惠普尔手术。在一些实施方式中,个体在肝中具有转移。在一些实施方式中,个体具有肺转移。在一些实施方式中,个体具有腹膜癌转移。在一些实施方式中,个体具有在ULN内的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有在ULN和 $<59 \times \text{ULN}$ 之间的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,治疗是一线疗法。在一些实施方式中,个体具有hENT1过度表达(例如基于免疫组织化学评估)。在一些实施方式中,个体具有减少的(低)hENT1表达(例如基于免疫组织化学评估)。

[0089] 在一些实施方式中,提供了在个体中减小胰腺肿瘤的大小或减小胰腺肿瘤体积的方法,包括联合有效量的吉西他滨施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白比如人白蛋白或人血清白蛋白)。在一些实施方式中,至少减少了大约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%的肿瘤大小或肿瘤体积中的任一个。在一些实施方式中,个体具有IV期、局部晚期不可切除的或转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)。在一些实施方式中,胰腺癌是胰腺腺癌。在一些实施方式中,个体具有可测量的疾病。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体小于大约65(或70、75)岁。在一些实施方式中,个体是至少大约65(或70、或75)岁。在一些实施方式中,个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点。在一些实施方式中,胰腺癌的原发部位是胰腺的头部。在一些实施方式中,个体具有胆道支架。在一些实施方式中,个体先前接受过惠普尔手术。在一些实施方式中,个体在肝中具有转移。在一些实施方式中,个体具有肺转移。在一些实施方式中,个体具有腹膜癌转移。在一些实施方式中,个体具有在ULN内的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有在ULN和 $<59 \times \text{ULN}$ 之间的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体是人。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)。在一些实施方式中,治疗是一线疗法。在一些实施方式中,个体具有hENT1过度表达(例如基于免

疫组织化学评估)。在一些实施方式中,个体具有低(减少的)hENT表达(例如基于免疫组织化学评估)。

[0090] 在一些实施方式中,提供了在个体中延长胰腺癌的疾病进展时间的方法,包括联合有效量的吉西他滨施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫衫烷(例如,太平洋紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)。在一些实施方式中,紫衫烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)。在一些实施方式中,提供了在个体中延长胰腺癌的疾病进展时间的方法,包括联合有效量的吉西他滨施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括太平洋紫杉醇和白蛋白。在一些实施方式中,紫衫烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,方法延长至少大约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、22、24、26、28、30、35、40、45或50周疾病进展时间中任一个。在一些实施方式中,个体具有IV期、局部晚期不可切除的或转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)。在一些实施方式中,个体具有IV期或转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)。在一些实施方式中,胰腺癌是胰腺腺癌。在一些实施方式中,个体具有可测量的疾病。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体小于大约65(或70、75)岁。在一些实施方式中,个体是至少大约65(或70、或75)岁。在一些实施方式中,个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点。在一些实施方式中,胰腺癌的原发部位是胰腺的头部。在一些实施方式中,个体具有胆道支架。在一些实施方式中,个体先前接受过惠普尔手术。在一些实施方式中,个体在肝中具有转移。在一些实施方式中,个体具有肺转移。在一些实施方式中,个体具有腹膜癌转移。在一些实施方式中,个体具有在ULN内的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有在ULN和 $<59 \times \text{ULN}$ 之间的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,治疗是一线疗法。在一些实施方式中,个体具有hENT1过度表达(例如基于免疫组织化学评估)。在一些实施方式中,个体具有减少的(低)hENT1表达(例如基于免疫组织化学评估)。

[0091] 在一些实施方式中,提供了延长具有胰腺癌的个体的生存的方法,包括联合有效量的吉西他滨施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫衫烷(例如,太平洋紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)。在一些实施方式中,紫衫烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)。在一些实施方式中,提供了延长具有胰腺癌的个体的生存的方法,包括联合施用有效量的吉西他滨给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括太平洋紫杉醇和白蛋白。在一些实施方式中,方法延长至少大约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18或24个月的任一个的个体的生存。在一些实施方式中,个体具有IV期、局部晚期不可切除的或转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)。在一些实施方式中,个体具有IV期或转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)。在一些实施方式中,胰腺癌是胰腺腺癌。在一些实施方式中,个体具有可测量的疾病。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体小于大约65(或70、75)岁。在一些实施方式中,个体是至少大约65(或70、或75)岁。在一些实施方式中,个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点。在一些实施方式中,胰腺癌的原发部位是胰腺的头部。在一些实施方式中,个体具有胆道支架。在一些实施方式中,个体先前接受过惠普尔手术。在一些实施方式中,个体在肝中具有转移。在一些实施方式中,

个体具有肺转移。在一些实施方式中,个体具有腹膜癌转移。在一些实施方式中,个体具有在ULN内的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有在ULN和 $<59 \times \text{ULN}$ 之间的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体是人。在一些实施方式中,治疗是一线疗法。在一些实施方式中,个体具有hENT1过度表达(例如基于免疫组织化学评估)。在一些实施方式中,个体具有减少的(低)hENT1表达(例如基于免疫组织化学评估)。

[0092] 在一些实施方式中,使用本文所述的方法治疗的个体中的血清CA19-9的水平显著地降低。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括联合有效量的吉西他滨施用给个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,所述纳米颗粒包括紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白),其中个体中的血清CA19-9的水平与治疗前的血清CA19-9的水平相比降低至少大约20%(包括例如至少大约20%、30%、40%、50%、52%、53%、55%、57%、59%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中的任一个)。在一些实施方式中,联合有效量的吉西他滨施用有效量的包括纳米颗粒(包括紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白))的组合物个体中的血清CA19-9的水平与治疗前的血清CA19-9的水平相比降低至少大约50%。在一些实施方式中,个体具有IV期、局部晚期不可切除的或转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)。在一些实施方式中,个体具有IV期、局部晚期不可切除的或转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)。在一些实施方式中,胰腺癌是胰腺腺癌。在一些实施方式中,个体具有可测量的疾病。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体小于大约65(或70、75)岁。在一些实施方式中,个体是至少大约65(或70、或75)岁。在一些实施方式中,个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点。在一些实施方式中,胰腺癌的原发部位是胰腺的头部。在一些实施方式中,个体具有胆道支架。在一些实施方式中,个体先前接受过惠普尔手术。在一些实施方式中,个体在肝中具有转移。在一些实施方式中,个体具有肺转移。在一些实施方式中,个体具有腹膜癌转移。在一些实施方式中,个体具有在ULN内的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有在ULN和 $<59 \times \text{ULN}$ 之间的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体是人。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)。在一些实施方式中,治疗是一线疗法。在一些实施方式中,个体具有hENT1过度表达(例如基于免疫组织化学评估)。在一些实施方式中,个体具有减少的(低)hENT1表达(例如基于免疫组织化学评估)。

[0093] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在大约50mg/m²和大约200mg/m²之间(比如大约100mg/m²和大约200mg/m²之间或大约100mg/m²和大约150mg/m²之间,例如大约125mg/m²)。在一些实施方式中,每周施用纳米颗粒组合物(例如四周周期中的四周中取三周)。在一些实施方式中,吉西他滨的剂量是大约600mg/m²至大约2000mg/m²(比如大约1000mg/m²至大约2000mg/m²,例如大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,每周施用吉西他滨(例如四周周期中的四周中取三周)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一

个。

[0094] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在大约50mg/m²和大约200mg/m²之间(比如大约100mg/m²和大约150mg/m²之间,例如大约125mg/m²)。在一些实施方式中,每周施用纳米颗粒组合物(例如四周周期中的四周中取三周)。在一些实施方式中,吉西他滨的剂量是大约600mg/m²至大约2000mg/m²(比如大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,每周施用吉西他滨(例如四周周期中的四周中取三周)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0095] 在一些实施方式中,提供了在人个体治疗IV期或局部晚期不可切除的胰腺癌的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在大约50mg/m²和大约200mg/m²之间(比如大约100mg/m²和大约150mg/m²之间,例如大约125mg/m²)。在一些实施方式中,每周施用纳米颗粒组合物(例如四周周期中的四周中取三周)。在一些实施方式中,吉西他滨的剂量是大约600mg/m²至大约2000mg/m²(比如大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,每周施用吉西他滨(例如四周周期中的四周中取三周)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0096] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是大约50mg/m²和大约200mg/m²之间(比如大约100mg/m²和大约150mg/m²之间,例如大约125mg/m²)。在一些实施方式中,每周施用纳米颗粒组合物(例如四周周期中的四周中取三周)。在一些实施方式中,吉西他滨的剂量是大约600mg/m²至大约2000mg/m²(比如大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,每周施用吉西他滨(例如四周周期中的四周中取三周)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0097] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在大约50mg/m²和大约200mg/m²之间(比如大约100mg/m²和大约150mg/m²之间,例如大约125mg/m²)。在一些实施方式中,每周施用纳米颗粒组合物(例如四周周期中的四周中取三周)。在一些实施方式中,吉西他滨的剂量是大约600mg/m²至大约2000mg/m²(比如大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,每周施用吉西他滨(例如四周周期中的四周中取三周)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0098] 在一些实施方式中,提供了在人个体治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如

大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在大约50mg/m²和大约200mg/m²之间(比如大约100mg/m²和大约150mg/m²之间,例如大约125mg/m²)。在一些实施方式中,每周施用纳米颗粒组合(例如四周周期中的四周中取三周)。在一些实施方式中,吉西他滨的剂量是大约600mg/m²至大约2000mg/m²(比如大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,每周施用吉西他滨(例如四周周期中的四周中取三周)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0099] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有小于大约90(例如大约70-80)的KPS评分,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在大约50mg/m²和大约200mg/m²之间(比如大约100mg/m²和大约150mg/m²之间,例如大约125mg/m²)。在一些实施方式中,每周施用纳米颗粒组合(例如四周周期中的四周中取三周)。在一些实施方式中,吉西他滨的剂量是大约600mg/m²至大约2000mg/m²(比如大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,每周施用吉西他滨(例如四周周期中的四周中取三周)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0100] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗局部晚期不可切除的或转移性胰腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约125mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约1000mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0101] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗局部晚期不可切除的或转移性胰腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约100mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约800mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0102] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗局部晚期不可切除的或转移性胰腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约75mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约600mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中

的任一个。

[0103] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点,其中纳米颗粒组合合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约125mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约1000mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0104] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点,其中纳米颗粒组合合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约100mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约800mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0105] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点,其中纳米颗粒组合合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约75mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约600mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0106] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗局部晚期不可切除的或转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中纳米颗粒组合合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约125mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约1000mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0107] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗局部晚期不可切除的或转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中纳米颗粒组合合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约100mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约800mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合合物

完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0108] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗局部晚期不可切除的或转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约75mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约600mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0109] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约125mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约1000mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0110] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约100mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约800mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0111] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约75mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约600mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0112] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗局部晚期不可切除的或转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约125mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在

每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约1000mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0113] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗局部晚期不可切除的或转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约100mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约800mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0114] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗局部晚期不可切除的或转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约75mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约600mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0115] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约125mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约1000mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0116] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约100mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约800mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0117] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中纳米颗粒

组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约75mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约600mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0118] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约125mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约1000mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0119] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约100mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约800mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0120] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约75mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约600mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0121] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约125mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约1000mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0122] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇

(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $100\text{mg}/\text{m}^2$,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $800\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0123] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $75\text{mg}/\text{m}^2$,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $600\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0124] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗局部晚期不可切除的或转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $125\text{mg}/\text{m}^2$,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0125] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗局部晚期不可切除的或转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $100\text{mg}/\text{m}^2$,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $800\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0126] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗局部晚期不可切除的或转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约

75mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约600mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0127] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约125mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约1000mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0128] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约100mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约800mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0129] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约75mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约600mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0130] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约125mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约1000mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0131] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有

转移,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $100\text{mg}/\text{m}^2$,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $800\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0132] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约 $5\text{mg}/\text{ml}$ 的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $75\text{mg}/\text{m}^2$,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $600\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0133] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约 $5\text{mg}/\text{ml}$ 的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $125\text{mg}/\text{m}^2$,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0134] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约 $5\text{mg}/\text{ml}$ 的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $100\text{mg}/\text{m}^2$,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $800\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0135] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约 $5\text{mg}/\text{ml}$ 的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $75\text{mg}/\text{m}^2$,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $600\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中

的任一个。

[0136] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中个体具有至少3个(例如,大于3个)转移性位点,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约125mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约1000mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0137] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中个体具有至少3个(例如,大于3个)转移性位点,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约100mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约800mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0138] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中个体具有至少3个(例如,大于3个)转移性位点,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约75mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约600mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0139] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中个体具有至少3个(例如,大于3个)转移性位点,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约125mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约1000mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0140] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中个体具有至少3个(例如,大于3个)转移性位点,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8

天和第15天大约100mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约800mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0141] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中个体具有至少3个(例如,大于3个)转移性位点,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约75mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约600mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0142] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中个体具有至少3个(例如,大于3个)转移性位点,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约125mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约1000mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0143] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中个体具有至少3个(例如,大于3个)转移性位点,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约100mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约800mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0144] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中个体具有至少3个(例如,大于3个)转移性位点,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约75mg/m²,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约600mg/m²。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合物完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

月中的一个。

[0145] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中个体具有至少3个(例如,大于3个)转移性位点,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $125 \text{mg}/\text{m}^2$,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $1000 \text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的一个。

[0146] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中个体具有至少3个(例如,大于3个)转移性位点,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $100 \text{mg}/\text{m}^2$,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $800 \text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的一个。

[0147] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性胰腺腺癌的方法,包括静脉内施用(比如通过大约30至大约40分钟内静脉输注)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中个体在肝中具有转移,其中个体具有至少3个(例如,大于3个)转移性位点,其中个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平,其中胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $75 \text{mg}/\text{m}^2$,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约 $600 \text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方式中,施用纳米颗粒组合完成后紧接着施用吉西他滨。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的一个。

[0148] 在一些实施方式中,提供了通过以下在表3中提供的给药方案中的任一个在个体(比如本文所述的任何个体)中治疗胰腺癌的方法。

[0149] 表3. 给药方案

[0150]

胰腺癌患者情况	治疗线	研究课题	研究设计
转移性的、晚期的	先前治疗过的	基于吉西他滨的治疗时已经进展的患有晚期胰腺癌(PC)的患者中的 Nab-太平洋紫杉醇(NP)。	给药方案: 28 天周期: 第 1 天、第 8 天和第 15 天 100mg/m ² 的 Nab-太平洋紫杉醇。 治疗持续时间: 直到疾病进展或不耐受。
粘液性囊性肿瘤(癌变前的和恶性的)	N/A	EUS 引导下注射与白蛋白结合的太平洋紫杉醇进入胰腺囊肿	在超声内窥镜细针穿刺抽吸术(EUS-FNA)去除流体后注射 5-10 mg Abraxane [®] 进入囊肿腔。
转移性	一线, 化学疗法初治	患有转移性胰腺腺癌的患者中的 Nab-太平洋紫杉醇(A)、吉西他滨(gem)和卡培他滨(capecitabine)(x)	给药方案: 14 天周期: 3+3 剂量递增设计中的 100 至 150 mg/m ² 的 Nab-太平洋紫杉醇联合第 4 天 750 至 1000 mg/m ² 的吉西他滨和第 1 至 7 天 500 至 1000 mg/m ² 的卡培他滨。 治疗持续时间: 直到进展或毒性。

[0151]

胰腺癌患者情况	治疗线	研究课题	研究设计
可切除的	新辅助的	作为可能可以手术的胰腺癌的术前治疗的吉西他滨和 Abraxane [®]	给药方案： 28 天周期：每周 125 mg/m ² 的 Abraxane [®] 联合 1000 mg/m ² 的吉西他滨持续三周的周期。 治疗持续时间：在外科手术前持续 3 个月(3 个周期)。
转移性的、晚期的、IV 期	一线、化学疗法初治	患有转移性胰腺癌的患者中的 Nab-太平洋紫杉醇联合多种方案	给药方案： (组群 A)Nab-太平洋紫杉醇联合 5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂(oxaliplatin)和贝伐单抗(bevacizumab)；(组群 B)Nab-太平洋紫杉醇联合吉西他滨和 Salirasib；(组群 C)Nab-太平洋紫杉醇联合吉西他滨和舒尼替尼(Sunitinib)；和(组群 D)Nab-太平洋紫杉醇联合吉西他滨和 卡非佐米(Carfilzomib)。
IV 期	N/A	用于患有晚期胰腺癌的患者诱导、巩固和维持方法	给药方案： 每四周中取三周每周 125 mg/m ² 的 Nab-太平洋紫杉醇联合 1000 mg/m ² 的吉西他滨，接着 FOLFIRINOX(第 1 天 400 mg/m ² 的 5-氟尿嘧啶、400 mg/m ² 的甲酰四氢叶酸、85 mg/m ² 的奥沙利铂和 180 mg/m ² 的伊立替康(Irinotecan)，接着每两周 2400 mg/m ² 的 5-氟尿嘧

[0152]

胰腺癌患者情况	治疗线	研究课题	研究设计
			啖), 并且然后维持(Cox 2 受体 = 塞来昔布 (Celecoxib)、野生型 ras= 西妥昔单抗(Cetuximab)、维生素 D 受体=钙三醇、MGMT= 替莫唑胺 (temozolomide)和 PTEN 缺失 = 雷帕霉素 (rapamycin))。 治疗持续时间: 超过血清标志正常化的一个周期, 不超过六个周期。
I 期、II 期、II 期	N/A	可以手术的胰腺癌中的 Nab-太平洋紫杉醇联合吉西他滨	给药方案: 28 天周期: 第 1、8 和 15 天 125 mg/m² 的 Nab-太平洋紫杉醇联合 1000 mg/m² 的吉西他滨。 治疗持续时间: 在外科手术前两个周期。
转移性的	二线	在基于吉西他滨的一线疗法失败后用于患有转移性胰腺癌的患者作为全身二线化学疗法的口服卡培他滨联合 Nab-太平洋紫杉醇	给药方案: 21 天周期: 第 1 和 8 天 125 mg/m² 的 Abraxane[®] 联合第 1 至 14 天双剂量的 825 mg/m²/d 的卡培他滨。 治疗持续时间: 直到疾病进展或不可接受的毒性。
可切除的	新辅助的	患有边缘可切除的胰腺癌的患者中作为新辅助疗法的吉西他滨、Nab-太平洋紫杉醇和 lde-225(Hedgehog 抑制剂)	给药方案: 每周 125 mg/m² 的 Abraxane[®] 联合每周 1000 mg/m² 的吉西他滨和每日 800 mg 或 RP2 剂量的 LDE-225。

[0153]

胰腺癌患者情况	治疗线	研究课题	研究设计
			(组群 1)每周 125 mg/m² 的 Abraxane[®] 联合每周 1000 mg/m² 的吉西他滨和 RP2 剂量的 LDE-225; (组群 2)每周 125 mg/m² 的 Abraxane[®] 联合每周 1000 mg/m² 的吉西他滨; 和 (组群 3) 每周 1000 mg/m² 的吉西他滨和 RP2 剂量的 LDE-225。 治疗持续时间: 在外科手术前四个周期, 接着是用于边缘+对象的强度调制的放射疗法或用于边缘-患者的六周的治疗。
可切除的	N/A	用于可切除的胰腺癌的术前化学疗法和针对性锻炼计划	给药方案: 28 天周期: (术前)第 1、8 和 15 天 125 mg/m² 的 Abraxane[®] 联合 1000 mg/m² 的吉西他滨。 治疗持续时间: 八周。 28 天周期: (术后)第 1、8 和 15 天 125 mg/m² 的 Abraxane[®] 联合 1000 mg/m² 的吉西他滨。 治疗持续时间: 十六周。
转移性的、晚期的	化学疗法初治	吉西他滨加 Nab-太平洋紫杉醇在患有晚期胰腺癌的患者中是有效方案	给药方案: 28 天周期: 第 1、8 和 15 天 100 至 150 mg/m² 的 Nab-太平洋紫杉醇联合 1000 mg/m² 的吉西他滨。

[0154]

胰腺癌患者情况	治疗线	研究课题	研究设计
转移性的	N/A	患有转移性胰腺腺癌的患者中每周 AB1-007 加吉西他滨对单独的吉西他滨	给药方案： (队列 1)每周 125 mg/m ² 的 Nab-太平洋紫杉醇联合 1000 mg/m ² 的吉西他滨持续 3 周，接着停止一周对(队列 2)施用 7 周 1000 mg/m ² 的吉西他滨，接着停止一周(周期 1)，接着每周施用持续 3 周，接着停止一周(周期 2 并继续)。
IV 期、可切除的、不可切除的	新辅助的、使用 (Nab)-太平洋紫杉醇先前治疗过的	使用结合纳米颗粒白蛋白的(Nab)-太平洋紫杉醇的新辅助疗法以提高局部晚期胰腺癌的可切除性	给药方案： 第 1、8 和 15 天 100 至 125 mg/m ² 的 Abraxane [®] 联合吉西他滨或卡铂。 治疗持续时间：五个周期。
N/A	N/A	Nab-太平洋紫杉醇联合化学疗法对胰腺癌中的应答和生存的作用	使用 Nab-太平洋紫杉醇联合吉西他滨或卡铂先前治疗。
转移性的、不可切除的	一线	带有或不带有 ODSH(2-O、3-O 脱硫酸化肝素)的吉西他滨 +Abraxane [®] 作为转移性胰腺癌的一线疗法	给药方案： 28 天周期：(组群 A)每周 125 mg/m ² 的 Nab-太平洋紫杉醇联合 1000 mg/m ² 的吉西他滨和 4 mg/kg 的 ODSH(2-O、3-O 脱硫酸化肝素)持续 3 周，接着停止一周对(组群 B)每周 125 mg/m ² 的 Nab-太平洋紫杉醇联合 1000 mg/m ² 的吉西他滨持续 3 周，接

[0155]

胰腺癌患者情况	治疗线	研究课题	研究设计
			着停止一周。
局部晚期、不可切除的、转移性的	化学疗法初治、一线	在先前治疗过晚期胰腺癌的患者中厄洛替尼联合吉西他滨和 Nab-太平洋紫杉醇	给药方案：每周 Nab-太平洋紫杉醇联合吉西他滨(每周)和每天厄洛替尼。
局部晚期，不可切除的、转移性的	一线	通过在联合吉西他滨和 Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane [®])的化学疗法后动态成像在患有可以手术的、局部晚期或转移性胰腺腺癌的患者中评估肿瘤样的灌注改良 (tumoral perfusion modification)	给药方案： 28 天周期：(队列 1，可切除的)第 1、8 和 15 天 125 mg/m ² 的 Abraxane [®] 联合 1000 mg/m ² 的吉西他滨。 治疗持续时间：外科手术前 1 个周期 28 天周期：(队列 2，局部晚期和转移性的) 第 1、8 和 15 天 125 mg/m ² 的 Abraxane [®] 联合 1000 mg/m ² 的吉西他滨。 治疗持续时间：至少 2 个周期，或者在应答稳定的疾病的情况下更多周期。
转移性的	一线	在先前未治疗过的转移性胰腺腺癌的患者中吉西他滨和 Nab-太平洋紫杉醇联合 GDC-0449(hedgehog 抑制剂)	给药方案： 一个周期第 1、8 和 15 天 125 mg/m ² 的 Nab-太平洋紫杉醇联合 1000 mg/m ² 的吉西他滨(28 天周期)，然后每个 28 天周期第 1、8 和 15 天 125 mg/m ² 的 Nab-太平洋紫杉醇联合 1000 mg/m ² 的吉西他滨和每天 150 mg 的

[0156]

胰腺癌患者情况	治疗线	研究课题	研究设计
			GDC-0449。 治疗持续时间：直到进行性疾病、不可接受的毒性或需要姑息放射疗法。
IV 期	一线、先前治疗过的	用于患有晚期胰腺癌的患者 的诱导、巩固和维持方法	给药方案： 28 天周期：第 1、8 和 15 天 125 mg/m ² 的 Nab-太平洋紫杉醇联合 1000 mg/m ² 的吉西他滨、2400 mg/m ² 的 5-氟尿嘧啶、400 mg/m ² 的甲酰四氢叶酸、85 mg/m ² 的奥沙利铂和 180 mg/m ² 的伊立替康。接着是每天 500 mg 的二甲双胍的维护阶段。
III 期、IV 期	化学疗法初治	III-IV 期胰腺腺癌中的 PAXG	给药方案： 28 天周期：(组群 A) 第 1 和 15 天 RP2D 下的 Nab-太平洋紫杉醇联合第 1 和 15 天 30 mg/m ² 的顺铂、第 1 和 15 天 800 mg/m ² 的吉西他滨和第 1 至 28 天 1250 mg/m ² 的卡培他滨对(组群 B)PAXG 方案：第 1 和 15 天 30 mg/m ² 的顺铂、第 1 和 15 天 30 mg/m ² 的表阿霉素、第 1 和 15 天 800 mg/m ² 的吉西他滨和第 1 至 28 天 1250 mg/m ² 的卡培他滨。 治疗持续时间：最多 6 个

[0157]

胰腺癌患者情况	治疗线	研究课题	研究设计
			周期或直到存在临床益处。
局部晚期、不可切除的	N/A	用于局部晚期、不可切除的胰腺癌的吉西他滨/Abraxane [®] 化学疗法和递增剂量的放射疗法	给药方案： (放化疗前)第 1、8 和 15 天 100 mg/m ² 的 Abraxane [®] 联合 1000 mg/m ² 的吉西他滨持续 2 个周期(28 天周期)；(放化疗后)每周 100 mg/m ² 的 Abraxane [®] 联合 450 mg/m ² 的吉西他滨持续 6 周。 治疗持续时间：最后两个周期后如果良好耐受将继续。
低风险可切除的、高风险可切除的、边缘可切除的	化学疗法初治	胰腺腺癌的新辅助疗法中的吉西他滨与 Abraxane [®] 和其它临床研究疗法	给药方案： 28 天周期：(低风险)：第 1、8 和 15 天 100 mg/m ² 的 Nab-太平洋紫杉醇联合 1000 mg/m ² 的吉西他滨。 治疗持续时间：切除术前四个周期。 28 天周期：(高风险和边缘)：第 1、8 和 15 天 100 mg/m ² 的 Nab-太平洋紫杉醇联合 1000 mg/m ² 的吉西他滨和放射疗法。 治疗持续时间：切除术前两个周期。
转移性的	化学疗法初治、先前治	在患有晚期转移性胰腺癌的患者中吉西他滨(Gemzar [®])加 Nab-太平洋	给药方案： 3 个患者加入低剂量 A 下，如果没有 DLT-3 更多

[0158]

胰腺癌患者情况	治疗线	研究课题	研究设计
	疗过的	紫杉(Abraxane [®])	的患者加入剂量 B 下。 治疗持续时间：直到进展或不可接受的毒性发展。
可切除的、边缘可切除的	先 前 治 疗过的	分子概况分析以引导用于可切除的和边缘可切除的胰腺腺癌的新辅助疗法	给药方案： (组群 A，外科手术前)：八周的靶向化学疗法，重新分期；(组群 B，外科手术前)：放化疗，重新分期；(组群 C1，外科手术前)：八周的靶向化学疗法；重新分期，放化疗，重新分期；(组群 C2，外科手术前)：八周的标准化学疗法，重新分期，标准放化疗，重新分期；(组群 D1，手术后)：八周的靶向化学疗法，重新分期，放化疗，重新分期；(组群 D2，手术后)：八周的吉西他滨，重新分期，放化疗，重新分期；(组群 E，手术后)：放化疗，分期；(组群 F1，手术后)：八周的靶向化学疗法，重新分期，八周的靶向化学疗法，重新分期；(组群 F2，手术后)：八周的吉西他滨，重新分期，八周的吉西他滨，重新分期；和(组群 G，手术后)：在手术后无额外治疗。
转移性的	N/A	在患有转移性癌症的患者中 Abraxane [®] 加吉西他	N/A

[0159]

胰腺癌患者情况	治疗线	研究课题	研究设计
		滨联合 IPI-926	
晚期的	先前未治疗过的	羟氯喹联合吉西他滨加 Abraxane [®] 以抑制胰腺癌中的自噬	给药方案：28 天周期，第 1、8 和 15 天 125 mg/m² 的 Abraxane[®]联合 1000 mg/m² 的吉西他滨和每天 800 至 1200 mg/天的羟氯喹，其从第 1 天开始剂量递增。 治疗持续时间：直到疾病进展。 给药方案：28 天周期，(组群 1)第 1、8 和 15 天 125 mg/m² 的 Abraxane[®]联合 1000 mg/m² 的吉西他滨和羟氯喹 MTD 对(组群 2)第 1、8 和 15 天 125 mg/m² 的 Abraxane[®]联合 1000 mg/m² 的吉西他滨。 治疗持续时间：直到疾病进展。
不可降低时期的 (non-downstageable)	N/A	以外科手术为目的 Abraxane [®] 加吉西他滨加 FG-3019 作为用于局部晚期的、不可降低时期的胰腺癌的新辅助疗法	给药方案： 28 天周期：周期的 3 周中每周 125 mg/m² 的 Abraxane[®]联合 1000 mg/m² 的吉西他滨和 FG-3019。 治疗持续时间：外科手术前六个周期。
不可切除的、局部晚期	N/A	用于患有不可切除的局部晚期胰腺癌的患者吉西他滨加 Abraxane [®] 加 Hedgehog 抑制剂(HHI)	给药方案：4 周周期的每 3 周中每周 125 mg/m² 的 Abraxane[®]联合 1000 mg/m² 的吉西他滨和

[0160]

胰腺癌患者情况	治疗线	研究课题	研究设计
		和立体定向体部放射疗法(SBRT)。	Vismodegib 持续 4 个周期，接着 SBRT，然后 Abraxane [®] 联合吉西他滨和 Vismodegib 持续两个周期，接着 Vismodegib。治疗持续时间：直到疾病进展。
可切除的、边缘可切除的	N/A	用于边缘可切除的和淋巴结阳性的胰腺腺癌的使用吉西他滨和 Abraxane [®] (Nab-太平洋紫杉醇)的术前化学疗法与放化疗	给药方案： 4 周周期的每 3 周中每周 125 mg/m ² 的 Abraxane [®] 联合 1000 mg/m ² 的吉西他滨持续两个周期，接着放化疗，接着外科手术，然后 4 个术后周期的 Abraxane [®] 联合吉西他滨。
转移性的	N/A	用于患有转移性胰腺腺癌的患者 Nab-太平洋紫杉醇、5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂和贝伐单抗	给药方案： 28 天周期：第 1、8 和 15 天 Nab-太平洋紫杉醇联合甲酰四氢叶酸、奥沙利铂和第 1 和 15 天贝伐单抗和第 1 至 14 天 5-氟尿嘧啶。 治疗持续时间：直到疾病进展或不耐受。
转移性的	N/A	在患有转移性胰腺癌的选择 ¹ 患者中吉西他滨/Nab-太平洋紫杉醇对吉西他滨	给药方案： 28 天周期：(组群 1) 第 1、8 和 15 天 1000 mg/m ² 的吉西他滨 对(组群 2) 第 1 和 15 天 100 mg/m ² 的 Abraxane [®] 联合 1000 mg/m ² 的吉西他滨。

¹ “选择患者” 还被称为 “脆弱患者(fragile patients)”。

[0161]

胰腺癌患者情况	治疗线	研究课题	研究设计
			治疗持续时间：六个周期或临床医师裁量。
N/A	辅助的	吉西他滨加 <i>Nab</i> -太平洋紫杉醇作为用于切除的胰腺腺癌的辅助疗法。	N/A
IV 期	一线	N/a ²	给药方案(旧设计)：切除后，(组群 A)使用吉西他滨治疗的高免疫组织化学的 hENT1，(组群 B)使用 5-氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸治疗的低 hENT1；和(组群 C)不依赖 hENT1 的 <i>Nab</i>-太平洋紫杉醇和吉西他滨。 给药方案(新设计)：切除后，(组群 A)使用吉西他滨治疗的高免疫组织化学的 hENT1，(组群 B)使用 <i>Nab</i>-太平洋紫杉醇和吉西他滨治疗的高 hENT1，(组群 C)使用 5-氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸治疗的低 hENT1；和(组群 D)使用 <i>Nab</i>-太平洋紫杉醇和吉西他滨治疗的低 hENT1。
转移性的	一线	在患有一线转移性胰腺腺癌(I/II 期)的患者中吉西他滨加 <i>Nab</i> -太平洋紫杉醇,接着 FOLFIRINOX	给药方案： Abraxane [®] ，接着 FOLFIRINOX
局部晚期	一线	Abraxane [®] 和吉西他滨的联合对吉西他滨和奥沙	给药方案： (组群 A)Abraxane [®] 联合

² II 期研究

[0162]

胰腺癌患者情况	治疗线	研究课题	研究设计
		利铂的联合作为局部晚期不可切除的胰腺癌中的一线疗法	吉西他滨对(组群 B)吉西他滨联合奥沙利铂
转移性的	一线	作为用于转移性胰腺腺癌的一线疗法的 Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane [®])联合吉西他滨与单独的吉西他滨的两种不同安排	给药方案: (组群 A)Abraxane [®] 联合吉西他滨对(组群 B)吉西他滨
转移性的	一线	每周 Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨或简化的 LV5FU2 作为患有转移性胰腺癌的患者中的一线疗法	给药方案: (组群 A)Abraxane [®] 联合吉西他滨对(组群 B) 甲酰四氢叶酸联合 5-氟尿嘧啶
转移性的	N/A	在患有转移性胰腺腺癌的患者中, 联合吉西他滨的 Nab-太平洋紫杉醇的生物效应	给药方案: Abraxane [®] 联合吉西他滨
局部晚期	N/A	用于局部晚期胰腺癌的吉西他滨加 Nab-太平洋紫杉醇	给药方案: Abraxane [®] 联合吉西他滨
N/A	N/A	Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane [®])与 CO-101(Clovis 化合物)的联合, 所述 CO-101 是吉西他滨的亲脂性药物前体	给药方案: Abraxane [®] 联合 CO-101
局部晚期、转移性的	N/A	基于结合纳米颗粒白蛋白的太平洋紫杉醇联合吉西他滨的用于局部晚期和/或转移性胰腺癌的新型疗法: 循环肿瘤细胞作为治疗监护、应答和生存的潜在的生物标志	给药方案: Abraxane [®] 联合吉西他滨和生物标志

[0163]

胰腺癌患者情况	治疗线	研究课题	研究设计
不可切除的、局部晚期	新辅助的	在局部晚期、不可切除的胰腺腺癌中交替的新辅助的化学疗法方案	N/A
转移性的	N/A	用于转移性胰腺癌的Abraxane®-吉西他滨	给药方案: Abraxane®联合吉西他滨
N/A	N/A	Abraxane®+卡培他滨	给药方案: Abraxane®联合卡培他滨
N/A	N/A	Nab-FOLFIRI Nab-FOLFOX	给药方案: (组群 A)Abraxane®联合FOLFIRI 和 (组群 B)Abraxane® 联合FOLFOX
N/A	N/A	Abraxane®+吉西他滨新辅助疗法对辅助疗法	给药方案: (组群 A)作为新辅助疗法的Abraxane®联合吉西他滨对(组群 B)作为辅助疗法的Abraxane®联合吉西他滨
晚期的、IV 期	N/A	对于患有晚期胰腺癌的患者, 低剂量连续输注5-氟尿嘧啶联合每周的甲酰四氢叶酸、Nab-太平洋紫杉醇、奥沙利铂和贝伐单抗。	给药方案: 第1和15天 100 mg/m ² 的 Nab-太平洋紫杉醇联合 20 mg/m ² 的甲酰四氢叶酸、50 mg/m ² 的奥沙利铂、5 mg/m ² 的贝伐单抗, 和第1至15天 180 mg/m ² /d 的5-氟尿嘧啶。每28至35天重复周期。

[0164] 在一些实施方式中, 提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌 (比如转移性胰腺腺癌) 的方法, 包括施用 (例如静脉内) 给个体 (i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇 (例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的卡培他滨 (Xeloda)。卡培他滨是口服化疗剂, 其在肿瘤中酶促地转化为5-氟尿嘧啶, 在肿瘤中它可以抑制DNA合成和减慢肿瘤生长。在一些实施方式中, 提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌 (比如胰腺腺癌) 的方法, 包括施用 (例如静脉内) 给个体 (i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇 (例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的5-FU (氟尿嘧啶) (Efudex)。5-FU是抗代谢物, 其主要地充当可阻断dTMP的合成的胸

苷酸合成酶抑制剂,因而扰乱癌细胞中的DNA合成和细胞分裂。在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii)有效量的吉西他滨,和iii)有效量的FOLFIRINOX。FOLFIRINOX是包括氟尿嘧啶(上述的)、甲酰四氢叶酸钙盐(亚叶酸,其可增强氟尿嘧啶的功效)、盐酸伊立替康(可阻止DNA复制的拓扑异构酶抑制剂)和奥沙利铂(通过在DNA中形成链间和链内交联抑制DNA合成的铂基化合物)的药物组合。在一些实施方式中,FOLFIRINOX的施用包括第一天施用大约400mg/m²的5-氟尿嘧啶、400mg/m²甲酰四氢叶酸、85mg/m²的奥沙利铂和180mg/m²的伊立替康,接着每两周施用2400mg/m²的5-氟尿嘧啶。

[0165] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii)有效量的吉西他滨,和iii)有效量的FOLFIRI。FOLFIRI是包括亚叶酸、氟尿嘧啶和伊立替康的药物组合,在上面描述了其中的每一个。在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii)有效量的吉西他滨,和iii)有效量的FOLFOX。FOLFOX是包括亚叶酸(甲酰四氢叶酸)、氟尿嘧啶和奥沙利铂的药物组合,在上面描述了其中的每一个。

[0166] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii)有效量的吉西他滨,和iii)有效量的奥沙利铂,一种可抑制DNA合成的铂基化合物。在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii)有效量的吉西他滨,和iii)有效量的Hedgehog抑制剂。在一些实施方式中,Hedgehog抑制剂抑制Smoothened (SMO)的活性。在一些实施方式中,Hedgehog抑制剂是环杷明或其衍生物。在一些实施方式中,Hedgehog抑制剂是XL139、IPI926或IPI609。在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii)有效量的吉西他滨,和iii)有效量的vismodegib(也称为GDC-0449或ErivedgeTM),其是可抑制Hedgehog信号传导的smoothened (SMO)受体的环杷明-竞争拮抗剂。在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii)有效量的吉西他滨,和iii)有效量的LDE-225,一种可抑制Hedgehog信号传导的口服有效的SMO拮抗剂。

[0167] 在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii)有效量的吉西他滨,和iii)有效量的甲酰四氢叶酸(或亚叶酸),一种可增强氟尿嘧啶的活性并可防止氨甲喋呤的不良影响的亚叶酸类似物。在一些实施方式中,提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太

平洋紫杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的贝伐单抗, 一种可通过靶向VEGF-A蛋白抑制血管生成的抗体。在一些实施方式中, 提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法, 包括施用(例如静脉内)给个体(i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的salirasib(法呢基硫代水杨酸), 一种可抑制Ras的活性的水杨酸衍生物。在一些实施方式中, 提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法, 包括施用(例如静脉内)给个体(i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的舒尼替尼(Sutent或SU11248), 一种可抑制受体酪氨酸激酶(比如PDGF-R、VEGFR和KIT(CD117))的抗血管生成剂。在一些实施方式中, 提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法, 包括施用(例如静脉内)给个体(i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的卡非佐米(CFZ或Kyprolis), 一种可通过抑制20S蛋白酶体的糜蛋白酶样活性引起细胞周期停滞的epoxomicin衍生物。在一些实施方式中, 提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法, 包括施用(例如静脉内)给个体(i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的伊立替康(Camptosar或Campto), 一种可抑制DNA复制的拓扑异构酶抑制剂。在一些实施方式中, 提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法, 包括施用(例如静脉内)给个体(i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的塞来昔布(Celebrex), 一种可抑制COX-2的活性的磺胺类非甾体抗炎药物(NSAID)。在一些实施方式中, 提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法, 包括施用(例如静脉内)给个体(i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的西妥昔单抗(Erbitux), 一种在患有表皮生长因子受体(EGFR)表达性KRAS野生型癌症的患者中靶向EGFR抑制剂并可抑制的细胞分裂的抗体。在一些实施方式中, 提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法, 包括施用(例如静脉内)给个体(i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的钙三醇(1,25-二羟胆骨化醇、1,25-二羟维生素D₃、Rocaltrol、Calcijex和Vectical)——可展现抗肿瘤活性的维生素D的激素活性形式。

[0168] 在一些实施方式中, 提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法, 包括施用(例如静脉内)给个体(i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的替莫唑胺(TMZ、Temodar、Temodal或Temcad)——可抑制DNA复制和细胞分裂的烷化剂达卡巴嗪的咪唑四嗪(imidazotetrazine)衍生物。在一些实施方式中, 提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法, 包括施用(例如静脉内)给个体(i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的雷帕霉素(Sirolimus), 其可抑制PI3K/AKT信号传导通路的下游效应子mTORC1。在一些实施方式中, 提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法, 包括施用(例如静脉内)给个体(i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的雷帕霉素(Sirolimus), 其可抑制PI3K/AKT信号传导通路的下游效应子mTORC1。在一些实施方式中, 提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法, 包括施用(例如静脉内)给个体(i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的雷帕霉素(Sirolimus), 其可抑制PI3K/AKT信号传导通路的下游效应子mTORC1。

杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的顺铂(Platin), 一种可结合至DNA、引起交联和触发细胞凋亡的铂化合物。在一些实施方式中, 提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法, 包括施用(例如静脉内)给个体(i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的卡铂(Paraplatin、Paraplatin-AQ)——可结合至DNA、引起交联和触发细胞凋亡的铂化合物。

[0169] 在一些实施方式中, 提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法, 包括施用(例如静脉内)给个体(i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的ODSH(2-O、3-O脱硫酸化肝素)。ODSH是可展现出抗转移作用并可增强化学疗法作用的具有最低抗凝特性的脱硫酸化肝素。

[0170] 在一些实施方式中, 提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法, 包括施用(例如静脉内)给个体(i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的二甲双胍(Glucophage), 一种可减小癌症风险的抗糖尿病药物。在一些实施方式中, 提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法, 包括施用(例如静脉内)给个体(i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的表阿霉素(Ellence), 一种可抑制DNA与RNA合成和拓扑异构酶II活性的蒽环类药物。在一些实施方式中, 提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法, 包括施用(例如静脉内)给个体(i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的厄洛替尼(Tarceva), 其可通过靶向EGFR络氨酸激酶抑制EGFR信号传导。在一些实施方式中, 提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法, 包括施用(例如静脉内)给个体(i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的羟化氯喹(Plaquenil、Axemal、Dolquine或Quensyl), 一种可抑制肿瘤生长的抗疟疾药物。在一些实施方式中, 提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法, 包括施用(例如静脉内)给个体(i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的FG-3019, 一种抗结缔组织生长因子(CTGF)的人单克隆抗体。FG-3019可改变III期和IV期癌症患者中的疾病进展。在一些实施方式中, 提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法, 包括施用(例如静脉内)给个体(i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的CO-101, 一种可抑制DNA合成和细胞分裂的抗代谢物脱氧核苷类似物。在一些实施方式中, 提供了在人个体中治疗转移性或局部晚期胰腺癌(比如胰腺腺癌)的方法, 包括施用(例如静脉内)给个体(i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇), (ii) 有效量的吉西他滨, 和iii) 有效量的IPI-926(Saridegib), 其可通过抑制G蛋白偶联受体Smoothened(SMO)抑制Hedgehog信号传导。

[0171] 在根据(或当应用于)上述三重或更多重联合治疗方法中的任一种(例如, Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨加另一种药剂)中的任一种的一些实施方式中, 个体具有转移性胰

腺癌(比如转移性胰腺腺癌)。在根据(或当应用于)上述三重或更多重联合治疗方法(例如,Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨加另一种药剂)中的任一种的一些实施方式中,个体具有IV期胰腺癌。在根据(或当应用于)上述三重或更多重联合治疗方法(例如,Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨加另一种药剂)中的任一种的一些实施方式中,个体具有局部晚期不可切除的胰腺癌。在一些实施方式中,胰腺癌是胰腺腺癌。在根据(或当应用于)上述三重或更多重联合治疗方法(例如,Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨加另一种药剂)中的任一种的一些实施方式中,个体是至少大约65(或70、或75)岁。在根据(或当应用于)上述三重或更多重联合治疗方法(例如,Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨加另一种药剂)中的任一种的一些实施方式中,个体具有至少大约3个(例如,大于3个)转移性位点。在根据(或当应用于)上述三重或更多重联合治疗方法(例如,Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨加另一种药剂)中的任一种的一些实施方式中,胰腺癌的原发部位是胰腺的头部。在根据(或当应用于)上述三重或更多重联合治疗方法(例如,Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨加另一种药剂)中的任一种的一些实施方式中,个体在肝中具有转移。在根据(或当应用于)上述三重或更多重联合治疗方法(例如,Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨加另一种药剂)中的任一种的一些实施方式中,个体具有肺转移。在一些实施方式中,个体具有腹膜癌转移。在一些实施方式中,个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平。在根据(或当应用于)上述三重或更多重联合治疗方法(例如,Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨加另一种药剂)中的任一种的一些实施方式中,治疗是一线疗法。在根据(或当应用于)上述三重或更多重联合治疗方法(例如,Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨加另一种药剂)中的任一种的一些实施方式中,个体具有hENT1过度表达(例如基于免疫组织化学评估)。

[0172] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗晚期转移性胰腺癌的方法,包括静脉内施用给个体有效量的包括含有太平洋紫杉醇和人血清白蛋白的纳米颗粒的组合物(比如Nab-太平洋紫杉醇,例如在28天周期的第1、8和15天大约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 下的Nab-太平洋紫杉醇),其中个体在基于吉西他滨的治疗时已经进展。在一些实施方式中,提供了治疗粘液性囊性肿瘤的方法,包括向个体的囊肿腔注射有效量的包括含有太平洋紫杉醇和人血清白蛋白的纳米颗粒的组合物(比如Nab-太平洋紫杉醇,例如大约5-10mg的Nab-太平洋紫杉醇)。在一些实施方式中,提供了在化学疗法初治个体中治疗晚期IV期转移性胰腺癌的方法,包括施用给个体(a)有效量的包括含有太平洋紫杉醇和人血清白蛋白的纳米颗粒的组合物(比如Nab-太平洋紫杉醇,例如在28天周期的第1、8和15天大约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 下的Nab-太平洋紫杉醇), (b)有效量的5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂和贝伐单抗。在一些实施方式中,提供了在基于吉西他滨的治疗中失败的个体中治疗转移性胰腺癌的方法,包括施用给个体(a)有效量的包括含有太平洋紫杉醇和人血清白蛋白的纳米颗粒的组合物(比如Nab-太平洋紫杉醇,例如在21天周期的第1、8天大约 $125\text{mg}/\text{m}^2$ 下的Nab-太平洋紫杉醇), (b)有效量的卡培他滨(例如21天周期的第1-14天口服大约 $825\text{mg}/\text{m}^2$)。在一些实施方式中,提供了治疗转移性胰腺癌的方法,包括施用给个体(a)有效量的包括含有太平洋紫杉醇和人血清白蛋白的纳米颗粒的组合物(比如Nab-太平洋紫杉醇,例如在21天周期的第1、8天大约 $125\text{mg}/\text{m}^2$ 下的Nab-太平洋紫杉醇), (b)有效量的FOLFIRINOX。在一些实施方式中,提供了治疗转移性胰腺癌的方法,包括施用给个体(a)有效量的包括含有太平洋紫杉醇和人血清白蛋白的纳米颗粒的组合物(比如Nab-太平洋紫杉醇,例如在21天周期的第1、8天大约 $125\text{mg}/\text{m}^2$ 下的

Nab-太平洋紫杉醇), (b) 有效量的FOLF0X。在一些实施方式中,胰腺癌是胰腺腺癌。在一些实施方式中,个体是至少大约65 (或70、或75) 岁。在一些实施方式中,个体具有至少大约3个 (例如,大于3个) 转移性位点。在一些实施方式中,胰腺癌的原发部位是胰腺的头部。在一些实施方式中,个体在肝中具有转移。在一些实施方式中,个体具有腹膜癌转移。在一些实施方式中,个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ 的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,治疗是一线疗法。在一些实施方式中,个体具有hENT1过度表达 (例如基于免疫组织化学评估)。

[0173] 本文所述的方法可进一步包括选择用于治疗的患者 (例如,识别适于治疗胰腺癌的个体)。因而,例如,在一些实施方式中,本文所述的方法进一步包括识别具有本文所述特征中的一个的个体,比如本文所述的胰腺癌亚型或分期特征、年龄、性别、CA19-9水平、转移状态或惠普尔手术状态。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌 (例如,转移性胰腺腺癌) 的方法,包括施用给个体 (i) 有效量的包括含有紫杉烷 (比如太平洋紫杉醇) 和载体蛋白的纳米颗粒的组合物; 和 (ii) 有效量的吉西他滨,其中基于本文所述的胰腺癌亚型或分期特征、年龄、性别、CA19-9水平、转移状态或惠普尔手术状态选择治疗的个体。

[0174] 在一些实施方式中,提供了在个体 (例如,人) 中治疗胰腺癌的方法,包括以下步骤: (i) 确定个体是否具有胰腺癌,比如本文所述的胰腺癌,和 (ii) 联合有效量的吉西他滨施用给个体有效量的包括含有紫杉烷 (例如,太平洋紫杉醇) 和载体蛋白 (例如,白蛋白) 的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,提供了在个体 (例如,人) 中治疗胰腺癌的方法,包括以下步骤: (i) 确定个体是否具有本文所述的性别或年龄,和 (ii) 与有效量的吉西他滨联合施用给个体有效量的包括含有紫杉烷 (例如,太平洋紫杉醇) 和载体蛋白 (例如,白蛋白) 的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,提供了在个体 (例如,人) 中治疗胰腺癌的方法,包括以下步骤: (i) 确定个体是否具有胰腺癌,比如本文所述的CA19-9水平,和 (ii) 联合有效量的吉西他滨施用给个体有效量的包括含有紫杉烷 (例如,太平洋紫杉醇) 和载体蛋白 (例如,白蛋白) 的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,提供了在个体 (例如,人) 中治疗胰腺癌的方法,包括以下步骤: (i) 确定个体是否具有转移状态 (例如,转移位点的位置,或转移位点的数量), 和 (ii) 联合有效量的吉西他滨施用给个体有效量的包括含有紫杉烷 (例如,太平洋紫杉醇) 和载体蛋白 (例如,白蛋白) 的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。在一些实施方式中,方法包括静脉内施用给个体 (i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇 (例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇); 和 (ii) 有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约50mg/m²至大约150mg/m² (包括例如大约75、大约80或大约100mg/m²), 并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约500mg/m²至大约2000mg/m² (包括例如大约600、大约800或大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0175] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性胰腺癌 (比如转移性胰腺腺癌) 的方法,包括给药 (例如静脉内) 至个体,其中基于个体的转移状态 (例如转移性位点的数量或转移的位置 (比如肝)) 选择治疗的个体。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性胰腺癌 (比如转移性胰腺腺癌) 的方法,包括施用 (例如静脉内) 给个体 (i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇 (例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇); 和 (ii) 有效量的吉西他滨,其中基于个体具有3个或更多个转移性位点选择治疗的个体。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗

转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中基于个体在肝中具有转移选择治疗的个体。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中基于个体具有3个或更多个转移性位点且在肝中具有转移选择治疗的个体。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。在一些实施方式中,方法包括静脉内施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约50mg/m²至大约150mg/m²(包括例如大约75、大约80或大约100mg/m²),并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约500mg/m²至大约2000mg/m²(包括例如大约600、大约800或大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0176] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)的方法,包括:a)确定个体的转移状态,和施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)的方法,包括:a)确定个体的转移状态,和施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中如果个体具有3个或更多个转移性位点则选择个体用于给药。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)的方法,包括:a)确定个体的转移状态,和施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中如果个体在肝中具有转移则选择个体用于给药。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)的方法,包括:a)确定个体的转移状态,和施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中如果个体具有3个或更多个转移性位点并在肝中具有转移则选择个体用于治疗。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。在一些实施方式中,方法包括静脉内施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约50mg/m²至大约150mg/m²(包括例如大约75、大约80或大约100mg/m²),并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约500mg/m²至大约2000mg/m²(包括例如大约600、大约800或大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0177] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)的方法,包括:a)基于个体的转移状态选择用于治疗的个体;和b)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)的方法,包括:a)基于个体具有3个或更多个转移性位点选择用于治疗的个体;和b)施用给

(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)的方法,包括:a)基于个体在肝中具有转移选择用于治疗的个体;和b)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)的方法,包括:a)基于个体具有3个或更多个转移性位点且在肝中具有转移选择用于治疗的个体;和b)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。在一些实施方式中,方法包括静脉内施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约50mg/m²至大约150mg/m²(包括例如大约75、大约80或大约100mg/m²),并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约500mg/m²至大约2000mg/m²(包括例如大约600、大约800或大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0178] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)的方法,包括:a)确定个体的转移状态;b)基于个体的转移状态选择用于治疗的个体;和c)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)的方法,包括:a)确定个体的转移状态;b)基于个体具有3个或更多个转移性位点选择用于治疗的个体;和c)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)的方法,包括:a)确定个体的转移状态;b)基于个体在肝中具有转移选择用于治疗的个体;和c)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗转移性胰腺癌(比如转移性胰腺腺癌)的方法,包括:a)确定个体的转移状态;b)基于个体具有3个或更多个转移性位点且在肝中具有转移选择用于治疗的个体;和c)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。在一些实施方式中,方法包括静脉内施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约50mg/m²至大约150mg/m²(包括例如大约75、大约80或大约100mg/m²),并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约500mg/m²至大约2000mg/m²(包括例如大约600、大约800或大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0179] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中基于个体的癌症分期选

择用于治疗的患者。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中基于个体具有IV期胰腺癌选择用于治疗的患者。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。在一些实施方式中,方法包括静脉内施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约50mg/m²至大约150mg/m²(包括例如大约75、大约80或大约100mg/m²),并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约500mg/m²至大约2000mg/m²(包括例如大约600、大约800或大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0180] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)确定个体的癌症分期,和施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)确定个体的癌症分期,和施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中如果个体具有IV期胰腺癌则选择个体用于治疗。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。在一些实施方式中,方法包括静脉内施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约50mg/m²至大约150mg/m²(包括例如大约75、大约80或大约100mg/m²),并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约500mg/m²至大约2000mg/m²(包括例如大约600、大约800或大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0181] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)基于个体的癌症分期选择用于治疗的患者;和b)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)基于个体具有IV期胰腺癌选择用于治疗的患者;和b)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。在一些实施方式中,方法包括静脉内施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约50mg/m²至大约150mg/m²(包括例如大约75、大约80或大约100mg/m²),并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约500mg/m²至大约2000mg/m²(包括例如大约600、大约800或大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0182] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)确定个体中的胰腺癌症的分期;b)基于个体的癌症分期选择用于治疗的个体;和c)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)确定个体中的胰腺癌症的分期;b)基于个体具有IV期胰腺癌选择用于治疗的个体;和c)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。在一些实施方式中,方法包括静脉内施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约50mg/m²至大约150mg/m²(包括例如大约75、大约80或大约100mg/m²),并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约500mg/m²至大约2000mg/m²(包括例如大约600、大约800或大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0183] 在一些实施方式中,基于胰腺癌的原发部位选择用于治疗的个体。在一些实施方式中,通过电子计算机化断层X射线摄影法(CT扫描)、核磁共振成像(MRI扫描)、正电子发射断层摄影(PET扫描)、内窥镜逆胆胰造影(ERCP)、腹部超声、胆管造影、胸部X光、腹腔镜检查,或通过检查(例如,显微镜检查)外科手术期间去除的组织或活组织检查确定胰腺癌的原发部位。

[0184] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中基于胰腺癌的原发部位选择用于治疗的个体。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中基于癌症的原发部位在胰腺的头部选择用于治疗的个体。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。在一些实施方式中,方法包括静脉内施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约50mg/m²至大约150mg/m²(包括例如大约75、大约80或大约100mg/m²),并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约500mg/m²至大约2000mg/m²(包括例如大约600、大约800或大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0185] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)确定个体中胰腺癌的原发部位,和施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)确定个体中胰腺癌的原发部位,和施用给(例如静脉内)个体

(i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中如果胰腺癌的原发部位是在胰腺的头部则选择个体用于治疗。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。在一些实施方式中,方法包括静脉内施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约50mg/m²至大约150mg/m²(包括例如大约75、大约80或大约100mg/m²),并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约500mg/m²至大约2000mg/m²(包括例如大约600、大约800或大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0186] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)基于胰腺癌的原发部位选择用于治疗的个体;和b)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)基于癌症的原发部位在胰腺的头部选择用于治疗的个体;和b)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。

[0187] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)确定胰腺癌的原发部位;b)基于胰腺癌的原发部位选择用于治疗的个体;和c)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)确定胰腺癌的原发部位;b)基于癌症的原发部位在胰腺的头部,选择用于治疗的个体;和c)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。

[0188] 在一些实施方式中,基于CA19-9水平选择用于治疗的个体。在一些实施方式中,经由免疫测定法确定CA19-9水平,例如,ELISA或夹心ELISA。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0189] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中基于个体的CA19-9水平选择用于治疗的个体。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中基于个体具有 ≥ 59 ULN的CA19-9水平选择用于治疗的个体。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。在一些实施方式中,方法包括静脉内施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约50mg/m²至大约150mg/m²(包括例如大约75、大约80或大约100mg/m²),并且其中吉西他滨的剂量是在每个28

天周期的第1天、第8天和第15天大约500mg/m²至大约2000mg/m² (包括例如大约600、大约800或大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0190] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)确定个体的CA19-9水平,和施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)确定个体的CA19-9水平,和施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中如果个体具有 ≥ 59 ULN的CA19-9水平则选择个体用于治疗。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。在一些实施方式中,方法包括静脉内施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约50mg/m²至大约150mg/m² (包括例如大约75、大约80或大约100mg/m²),并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约500mg/m²至大约2000mg/m² (包括例如大约600、大约800或大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0191] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)基于个体的CA19-9水平选择用于治疗的个体;和b)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)基于个体的CA19-9水平 ≥ 59 ULN选择用于治疗的个体;和b)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。在一些实施方式中,方法包括静脉内施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约50mg/m²至大约150mg/m² (包括例如大约75、大约80或大约100mg/m²),并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约500mg/m²至大约2000mg/m² (包括例如大约600、大约800或大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0192] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)确定个体的CA19-9水平;b)基于个体的CA19-9水平选择用于治疗的个体;和c)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)确定个体的CA19-9水平;b)基于个体的CA19-9水平 ≥ 59 ULN选择用于治疗的个体;和c)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。在一些实施方式中,

方法包括静脉内施用给个体 (i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇 (例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇); 和 (ii) 有效量的吉西他滨, 其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约50mg/m²至大约150mg/m² (包括例如大约75、大约80或大约100mg/m²), 并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约500mg/m²至大约2000mg/m² (包括例如大约600、大约800或大约1000mg/m²)。在一些实施方式中, 个体治疗至少大约2个月, 例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0193] 在一些实施方式中, 基于个体的KPS (卡尔诺夫斯基体能状态) 选择用于治疗的患者。KPS量化癌症患者的总体幸福感 (general well-being) 和日常活动。此量度用于确定患者是否可以接收化学疗法、剂量调节是否是必需的、和患者是否在接受所需强度的姑息护理 (palliative care)。在一些实施方式中, 个体具有大约90%和大约100%之间的KPS, 其中个体具有胰腺癌的次要病症或症状能够进行正常活动。在一些实施方式中, 个体具有大约80%和大约90%之间的KPS, 其中个体能够努力进行正常活动并具有胰腺癌的一些征兆。在一些实施方式中, 个体具有大约80%和大约70%之间的KPS, 其中个体可以照顾他或她自己, 但不能进行正常活动或从事正常工作。在一些实施方式中, 个体具有大约60%和大约70%之间的KPS, 其中个体需要个人协助, 但能够照顾他或她自己的大部分需求。在一些实施方式中, 患者具有大约50%和60%之间的KPS, 其中个体需要相当的协助和频繁的医疗护理。在一些实施方式中, 个体具有大约40%和大约50%之间的KPS, 其中个体是丧失能力的并需要特殊护理和协助。在一些实施方式中, 个体具有大约30%和大约40%之间的KPS, 其中虽然死亡不是即将来临的, 但个体是严重丧失能力的并需要住院。在一些实施方式中, 个体具有大约20%和大约30%的KPS, 其中患者病得非常严重并需要住院和积极支持性治疗。在一些实施方式中, 患者具有大约10%和大约20%之间的KPS, 其中患者是垂死的并且其致死过程快速地进展。

[0194] 在一些实施方式中, 提供了在个体中治疗胰腺癌 (比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌) 的方法, 包括施用 (例如静脉内) 给个体 (i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇 (例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇); 和 (ii) 有效量的吉西他滨, 其中基于个体的KPS (卡尔诺夫斯基体能状态) 选择用于治疗的患者。在一些实施方式中, 提供了在个体中治疗胰腺癌 (比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌) 的方法, 包括施用 (例如静脉内) 给个体 (i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇 (例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇); 和 (ii) 有效量的吉西他滨, 其中基于个体具有小于大约90 (例如大约70-80) 的KPS选择用于治疗的患者。在一些实施方式中, 转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。在一些实施方式中, 方法包括静脉内施用给个体 (i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇 (例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇); 和 (ii) 有效量的吉西他滨, 其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约50mg/m²至大约150mg/m² (包括例如大约75、大约80或大约100mg/m²), 并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约500mg/m²至大约2000mg/m² (包括例如大约600、大约800或大约1000mg/m²)。在一些实施方式中, 个体治疗至少大约2个月, 例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0195] 在一些实施方式中, 提供了在个体中治疗胰腺癌 (比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌) 的方法, 包括: a) 确定个体的KPS, 和施用给 (例如静脉内) 个体 (i) 有效量的

Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)确定个体的KPS,和施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中如果个体具有小于大约90(例如大约70-80)的KPS则选择个体用于治疗。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。在一些实施方式中,方法包括静脉内施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约50mg/m²至大约150mg/m²(包括例如大约75、大约80或大约100mg/m²),并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约500mg/m²至大约2000mg/m²(包括例如大约600、大约800或大约1000mg/m²)天。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0196] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)基于个体的KPS选择用于治疗的个体;和b)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)基于个体具有小于大约90(例如大约70-80)的KPS选择用于治疗的个体;和b)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。在一些实施方式中,方法包括静脉内施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约50mg/m²至大约150mg/m²(包括例如大约75、大约80或大约100mg/m²),并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约500mg/m²至大约2000mg/m²(包括例如大约600、大约800或大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0197] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)确定个体的KPS;b)基于个体的KPS选择用于治疗的个体;和c)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)确定个体的KPS;b)基于个体具有小于大约90(例如大约70-80)的KPS选择用于治疗的个体;和c)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。在一些实施方式中,方法包括静脉内施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约50mg/m²至大约150mg/m²(包括例如大约75、大约80或大约100mg/m²),并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约

500mg/m²至大约2000mg/m² (包括例如大约600、大约800或大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0198] 在一些实施方式中,基于hENT1水平选择用于治疗的个体。在一些实施方式中,本文所述的方法包括确定个体中hENT1 (人平衡型核苷转运蛋白1) 的水平。在一些实施方式中,该水平是样本中hENT1的活性水平,并且该活性水平可包含例如通过细胞、样本或肿瘤中的hENT1移动跨越膜的亲水性核苷的总量的测量值。在一些实施方式中,该水平是与活性水平相互关联的表达水平。在一些实施方式中,该水平是存在于细胞 (例如细胞的表面)、样本或肿瘤中的hENT1蛋白的测量值。在一些方面,该水平是存在于细胞、样本或肿瘤中的核酸的测量值。在一些实施方式中,该水平基于与hENT1的蛋白质或mRNA水平相关联的hENT1基因中的突变或多态性。在一些实施方式中,该水平是蛋白质表达水平。在一些实施方式中,该水平是mRNA水平。

[0199] 可通过本领域已知的方法确定核苷转运蛋白比如hENT1的水平。参见,例如, Spratlin等人, *Cancers* 2010, 2, 2044-2054; Santini等人, *Current Cancer Drug Targets*, 2011, 11, 123-129; Kawada等人, *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.*, 2012, 19, 17-722; Morinaga等人, *Ann. Surg. Oncol.*, 2012, 19, S558-S564。还参见美国专利公布号2013/0005678。

[0200] 可基于样本 (例如,来自个体的样本或参考样本) 确定个体中hENT1的水平。在一些实施方式中,样本来自组织、器官、细胞或肿瘤。在一些实施方式中,样本是生物样本。在一些实施方式中,生物样本是生物流体样本或生物组织样本。在进一步的实施方式中,生物流体样本是体液。体液包括但不限于血液、淋巴液、唾液、精液、腹膜液、脑脊液、母乳和胸腔积液。在一些实施方式中,样本是包括例如血小板、淋巴球、多形核细胞、巨噬细胞和红细胞的血液样本。

[0201] 在一些实施方式中,样本是肿瘤组织、邻近所述肿瘤的正常组织、远离所述肿瘤的正常组织、血液样本或其它生物样本。在一些实施方式中,样本是固定样本。固定样本包括但不限于福尔马林固定样本、石蜡包埋样本或冷冻样本。在一些实施方式中,样本是包含癌细胞的活组织 (biopsy)。在进一步的实施方式中,活组织是细针穿刺的胰腺癌细胞。在进一步的实施方式中,活组织是腹腔镜检查获得的胰腺癌细胞。在一些实施方式中,活检细胞被离心成粒、固定并包埋在石蜡中。在一些实施方式中,活检细胞是急速冷冻的。在一些实施方式中,活检细胞与识别hENT1的抗体混合。在一些实施方式中,采取活组织以确定个体是否具有癌症并且然后被用作样本。在一些实施方式中,样本包括外科手术获得的肿瘤细胞。在一些实施方式中,可在与发生确定hENT1水平的不同时间获取样本。

[0202] 在一些实施方式中,样本包括循环转移性胰腺癌细胞。在一些实施方式中,通过从血液分选胰腺循环肿瘤细胞 (CTC) 获得样本。在进一步的实施方式中,CTC从原发性肿瘤分离并在体液中循环。在还进一步的实施方式中,CTC从原发性肿瘤分离并在血流中循环。在进一步的实施方式中,CTC是转移的指示。

[0203] 在一些实施方式中,hENT1的蛋白质表达水平被确定。在一些实施方式中,hENT1的mRNA水平被确定。在一些实施方式中,通过免疫组织化学方法确定hENT1的水平。

[0204] HENT1的水平与对照样本相比可以是高水平或低水平。在一些实施方式中,个体中

hENT1的水平与对照样本中hENT1的水平比较。在一些实施方式中,对象中hENT1的水平与多个对照样本中hENT1的水平比较。在一些实施方式中,多个对照样本被用于生成统计值,其被用于分类患有癌症的个体中的hENT1的水平。

[0205] 在一些实施方式中,DNA拷贝数被确定,并且编码hENT1的基因的高DNA拷贝数(例如与对照样本相比的高DNA拷贝数)是高水平的hENT1的指示。

[0206] 可相对于对照水平的统计分布确定hENT1水平的分类或分级(即,高或低)。在一些实施方式中,分类或分级相对于自个体获得的对照样本。在一些实施方式中,相对于对照水平的统计分布分类或分级hENT1的水平。在一些实施方式中,相对于来自对照样本的水平分类或分级hENT1的水平,所述对照样本获取自对象。

[0207] 可使用与非对照样本相同的来源和方法获得对照样本。在一些实施方式中,从不同个体(例如不具有癌症的个体和/或共有相似的种族、年龄和性别认定的个体)获得对照样本。在一些实施方式中当样本是肿瘤组织样本时,对照样本可以是来自相同个体的非癌样本。在一些实施方式中,多个对照样本(例如来自不同的个体)被用于确定特定组织、器官或细胞群中hENT1的水平的分级。在一些实施方式中,对照样本是已经确定为适当对照的培养的组织或细胞。在一些实施方式中,对照是不表达hENT1的细胞。在一些实施方式中,标准化测试中临床上可接受的正常水平被用于确定hENT1水平的对照水平。在一些实施方式中,根据评分系统——比如基于免疫组织化学的评分系统,例如本文进一步讨论的H-Score,将对象中hENT1的参考水平分类为高、中或低。在一些实施方式中,当H-Score小于或等于总体中值H-Score时,对象中hENT1的参考水平被分类为低样本。

[0208] 在一些实施方式中,通过测量个体中hENT1的水平并与对照或参考(例如,给定患者人群的中值水平或第二个体的水平)比较确定hENT1水平。例如,如果单一个体的hENT1的水平确定为高于患者人群的中值水平,则该个体确定具有高表达的hENT1。可选地,如果单一个体的hENT1的水平确定低于患者人群的中值水平,则该个体确定具有低表达的hENT1。在一些实施方式中,个体与对治疗有应答的第二个体和/或患者人群比较。在一些实施方式中,个体与对治疗不应答的第二个体和/或患者人群比较。在本文的任何实施方式中,通过测量编码hENT1的核酸的水平,确定所述水平。例如,如果单一个体的编码hENT1的mRNA的水平确定为高于患者人群的中值水平,则该个体被确定具有高水平的编码hENT1的mRNA。可选地,如果单一个体的编码hENT1的mRNA的水平确定为低于患者人群的中值水平,则该个体被确定具有低水平的编码hENT1的mRNA。

[0209] 在一些实施方式中,通过获取hENT1水平的统计分布确定hENT1的参考水平。

[0210] 在一些实施方式中,hENT1的mRNA水平被确定,并且低水平是小于大约1.1、1.2、1.3、1.5、1.7、2、2.2、2.5、2.7、3、5、7、10、20、50、70、100、200、500、1000倍或小于1000倍被认为临床上正常或自对照获得的水平的mRNA水平。在一些实施方式中,高水平是大于大约1.1、1.2、1.3、1.5、1.7、2、2.2、2.5、2.7、3、5、7、10、20、50、70、100、200、500、1000倍或大于1000倍被认为临床上正常或自对照获得的水平的mRNA水平。

[0211] 在一些实施方式中,hENT1的蛋白质表达水平被确定,例如通过免疫组织化学。例如,可基于阳性染色细胞的数量和/或染色的强度制定低或高水平的标准,例如通过使用特异性地识别hENT1蛋白的抗体。在一些实施方式中,如果小于大约1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%的细胞具有阳性染色则hENT1水平是低的。在一些

实施方式中,如果染色比阳性对照染色少1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%的强度则hENT1水平是低的。

[0212] 在一些实施方式中,如果大于大约40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%或90%的细胞具有阳性染色则hENT1水平是高的。在一些实施方式中,如果染色与阳性对照染色的强度一致则hENT1水平是高的。在一些实施方式中,如果染色是阳性对照染色强度的80%、85%或90%则hENT1水平是高的。

[0213] 在一些实施方式中,基于如美国专利公布号2013/0005678所述的“H-score”进行评分。通过下式获得H-score: $3 \times \text{强染色细胞的百分比} + 2 \times \text{中等染色细胞的百分比} + \text{弱染色细胞的百分比}$,给出了0至300的范围。

[0214] 在一些实施方式中,强染色、中等染色和弱染色是染色的校准水平,其中建立范围且染色强度被框在范围内。在一些实施方式中,强染色是高于强度范围的第75百分位的染色,中等染色是强度范围中第25至第75百分位的染色,并且弱染色是低于强度范围的第25百分位的染色。在一些方面,熟悉特定染色技术的本领域技术人员调节框大小(bin size)并限定染色类别。

[0215] 在一些实施方式中,指定标记高hENT1染色其中大于50%的染色细胞表现出强反应性,指定标记无hENT1染色其中在小于50%的染色细胞中观察不到染色,并且指定标记低hENT1染色为所有其它情况。

[0216] 在一些实施方式中,由一个或多个有经验的临床医师,即,对hENT1表达和hENT1染色模式有经验的那些临床医师,进行样本、患者等中hENT1水平的评定和评分。例如,在一些实施方式中,临床医师(一个或多个)对被评定和评分的样本、患者等的临床特征和结果是未知的。

[0217] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中基于个体的hENT1水平选择用于治疗的个体(比如hENT1表达水平)。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)确定个体的hENT1水平(比如hENT1表达水平),和施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)基于个体的hENT1水平(比如hENT1表达水平)选择用于治疗的个体;和b)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)确定个体的hENT1水平(比如hENT1表达水平);b)基于个体的hENT1水平(比如hENT1表达水平)选择用于治疗的个体;和c)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,治疗具有高hENT1水平(比如hENT1表达水平)的个体。在一些实施方式中,治疗具有低hENT1水平(比如hENT1表达水平)的个体。可通过本领域已知的方法,例如免疫组织化学测定,确定高或低hENT1水平(比如hENT1表达水平)。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。在一些实施方式中,方法包括静脉内施用给个体(i)有效量的

Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约50mg/m²至大约150mg/m²(包括例如大约75、大约80或大约100mg/m²),并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约500mg/m²至大约2000mg/m²(包括例如大约600、大约800或大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0218] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中基于个体具有高hENT1水平(比如hENT1表达水平)选择用于治疗的个体。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)确定个体的hENT1水平(比如hENT1表达水平),和施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中如果个体具有高hENT1水平(比如hENT1表达水平)则个体选择用于治疗。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)基于个体具有高hENT1水平(比如hENT1表达水平)选择用于治疗的个体;和b)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)确定个体的hENT1水平(比如hENT1表达水平);b)基于个体具有高hENT1水平(比如hENT1表达水平)选择用于治疗的个体;和c)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。在一些实施方式中,方法包括静脉内施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约50mg/m²至大约150mg/m²(包括例如大约75、大约80或大约100mg/m²),并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约500mg/m²至大约2000mg/m²(包括例如大约600、大约800或大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0219] 在一些实施方式中,个体的选择基于至少2、3、4、5或更多个本文所述的特征。因而,例如,方法可包括基于(i)具有3个或更多个转移性位点,(ii)在肝中具有转移,(iii)在胰腺的头部的原发部位处具有胰腺癌;和/或(iv)具有≥59UNL的CA19-9水平,选择个体。在一些实施方式中,方法包括确定个体中的转移状态、原发部位和/或CA19-9水平,其中如果个体(i)具有3个或更多个转移性位点,(ii)在肝中具有转移,(iii)在胰腺头部的原发部位处具有胰腺癌;和/或(iv)具有≥59UNL的CA19-9水平,则选择个体用于治疗。在一些实施方式中,评定(或进一步评定)个体的KPS和/或hENT1水平,其中如果个体:(i)具有小于大约90(例如大约70-80)的KPS,和/或(ii)具有高hENT1水平(比如hENT1表达水平),则选择个体用于治疗。还可以考虑多种特征的其他组合。在一些实施方式中,方法包括静脉内施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天

和第15天大约50mg/m²至大约150mg/m² (包括例如大约75、大约80或大约100mg/m²) ,并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约500mg/m²至大约2000mg/m² (包括例如大约600、大约800或大约1000mg/m²) 。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0220] 在一些实施方式中,在使用本文所述的方法治疗的个体中如通过PET (正电子发射断层摄影) 扫描所测量的代谢活性和/或FDG (2-氟-2-脱氧葡萄糖) 摄取显著地减小。在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌的方法,包括联合有效量的吉西他滨施用给个体有效量的包括含有紫杉烷 (例如,太平洋紫杉醇) 和载体蛋白 (例如,白蛋白) 的纳米颗粒的组合物,其中个体中如通过PET扫描所测量的代谢活性或FDG摄取与治疗前的代谢活性相比减小 (例如减小至少大约20%、30%、40%、50%、52%、53%、55%、57%、59%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中的任一个) 。在一些实施方式中,个体具有IV期、局部晚期不可切除的或转移性胰腺癌 (比如转移性胰腺腺癌) 。在一些实施方式中,胰腺癌是胰腺腺癌。在一些实施方式中,个体具有可测量的疾病。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体小于大约65 (或70、75) 岁。在一些实施方式中,个体是至少大约65 (或70、或75) 岁。在一些实施方式中,个体具有至少大约3个 (例如,大于3个) 转移性位点。在一些实施方式中,胰腺癌的原发部位是胰腺的头部。在一些实施方式中,个体具有胆道支架。在一些实施方式中,个体先前接受过惠普尔手术。在一些实施方式中,个体在肝中具有转移。在一些实施方式中,个体具有肺转移。在一些实施方式中,个体具有腹膜癌转移。在一些实施方式中,个体具有在ULN内的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有在ULN和<59×ULN之间的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体具有≥59×ULN的血清CA19-9水平。在一些实施方式中,个体是人。在一些实施方式中,紫杉烷是太平洋紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白 (比如人白蛋白或人血清白蛋白) 。在一些实施方式中,治疗是一线疗法。在一些实施方式中,个体具有hENT1过度表达 (例如基于免疫组织化学评估) 。在一些实施方式中,个体具有减少的 (低) hENT1表达 (例如基于免疫组织化学评估) 。

[0221] 在一些实施方式中,提供了在个体中继续治疗胰腺癌 (比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌) 的方法,包括施用 (例如静脉内) 给个体 (i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇 (例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇) ;和 (ii) 有效量的吉西他滨,其中基于如通过PET扫描所测量的与最初治疗前的代谢活性相比个体已经显示代谢活性和/或FDG摄取的减少 (例如减小至少大约20%、30%、40%、50%、52%、53%、55%、57%、59%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中的任一个) 选择用于继续治疗的个体。在一些实施方式中,提供了在个体中继续治疗胰腺癌 (比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌) 的方法,包括:a) 通过PET扫描确定个体的代谢活性和/或FDG摄取,和b) 继续施用 (例如静脉内) 给个体 (i) 有效量的Nab-太平洋紫杉醇 (例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇) ;和 (ii) 有效量的吉西他滨,其中如果个体如通过PET扫描所测量的与最初治疗前的代谢活性相比已经显示代谢活性和/或FDG摄取的减少 (例如减小至少大约20%、30%、40%、50%、52%、53%、55%、57%、59%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中的任一个) ,则个体被选择用于继续治疗。在一些实施方式中,提供了在个体中继续治疗胰腺癌 (比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌) 的方法,包括:a) 基于如通过PET扫描所测量的与最初治疗前的代谢活性相比个体已经显示代

谢活性和/或FDG摄取的减少(例如减小至少大约20%、30%、40%、50%、52%、53%、55%、57%、59%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中的任一个)选择用于继续治疗的个体;和b)继续施用(例如静脉内)给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,提供了在个体中继续治疗胰腺癌(比如转移性或局部晚期不可切除的胰腺癌)的方法,包括:a)通过PET扫描确定个体的代谢活性和/或FDG摄取;b)基于如通过PET扫描所测量的与最初治疗前的代谢活性相比个体已经显示代谢活性和/或FDG摄取的减少(例如减小至少大约20%、30%、40%、50%、52%、53%、55%、57%、59%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中的任一个)选择用于继续治疗的个体;和c)施用给(例如静脉内)个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,基于CT(计算机化断层X射线摄影法)扫描,个体不显示对治疗的最初应答。在一些实施方式中,在大约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或更多天的治疗后实施PET扫描和/或CT扫描。在一些实施方式中,在大约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或更多周的治疗后实施PET扫描和/或CT扫描。在一些实施方式中,转移性胰腺癌是转移性胰腺腺癌。在一些实施方式中,方法包括静脉内施用给个体(i)有效量的Nab-太平洋紫杉醇(例如大约5mg/ml的Nab-太平洋紫杉醇);和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合中太平洋紫杉醇的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约50mg/m²至大约150mg/m²(包括例如大约75、大约80或大约100mg/m²),并且其中吉西他滨的剂量是在每个28天周期的第1天、第8天和第15天大约500mg/m²至大约2000mg/m²(包括例如大约600、大约800或大约1000mg/m²)。在一些实施方式中,个体治疗至少大约2个月,例如至少大约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月中的任一个。

[0222] 给药模式

[0223] 根据(或当应用于)本文所述的方法施用至个体(比如人)的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)纳米颗粒组合物的剂量和/或吉西他滨的剂量可随着具体组合物、给药模式和本文所述被治疗的胰腺癌的类型变化。还可基于个体的症状(比如不良反应)调节施用至个体(比如人)的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)纳米颗粒组合物的剂量和/或吉西他滨的剂量。在一些实施方式中,剂量或量有效地产生应答。在一些实施方式中,剂量或量有效地产生目标应答(比如部分应答或完全应答)。在一些实施方式中,施用的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)纳米颗粒组合物的剂量(和/或吉西他滨的剂量)足以在使用紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)纳米颗粒组合物和/或吉西他滨治疗的个体的人群中产生大于大约20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、64%、65%、70%、75%、80%、85%或90%的任一个的总应答率。使用本领域已知的方法可确定个体对本文所述方法的治疗的应答。

[0224] 在一些实施方式中,紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)纳米颗粒组合物的量和/或吉西他滨的量足以延长个体的无进展生存。在一些实施方式中,组合物的量(和/或吉西他滨的剂量)足以延长个体的生存。在一些实施方式中,组合物的量(和/或吉西他滨的剂量)足以改进个体的生活质量。在一些实施方式中,组合物的量(和/或吉西他滨的剂量)足以在使用紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)纳米颗粒组合物和/或吉西他滨治疗的个体的人群中产生大于大约50%、60%、70%或77%的任一个的临床益处。

[0225] 在一些实施方式中,紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)纳米颗粒组合物或吉西他滨的量

是足以减小胰腺肿瘤的大小、减少胰腺肿瘤细胞的数量或减小胰腺肿瘤的生长速率的量，其与治疗前相同个体中对应的肿瘤大小、胰腺肿瘤细胞的数量或肿瘤生长速率相比，或与未接受治疗的其它个体中的对应活性相比减小至少大约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中的任一个。可被用于测量此作用的程度的方法是本领域已知的。

[0226] 在一些实施方式中，组合物中紫杉烷（例如，太平洋紫杉醇）（和/或吉西他滨）的量低于诱导毒理作用（即，临床上可接受水平的毒性以上的作用）的水平，或处于其中当组合物（和/或吉西他滨）被施用至个体时可控制或耐受潜在的副作用的水平。

[0227] 在一些实施方式中，组合物（和/或吉西他滨）的量接近遵循相同给药方案的组合物（和/或吉西他滨）的最大耐受剂量（MTD）。在一些实施方式中，组合物（和/或吉西他滨）的量大于MTD的大约80%、90%、95%或98%的任一个。

[0228] 在一些实施方式中，组合物中紫杉烷（例如，太平洋紫杉醇）的量（剂量）以任何以下范围包括：大约0.1mg至大约500mg、大约0.1mg至大约2.5mg、大约0.5至大约5mg、大约5至大约10mg、大约10至大约15mg、大约15至大约20mg、大约20至大约25mg、大约20至大约50mg、大约25至大约50mg、大约50至大约75mg、大约50至大约100mg、大约75至大约100mg、大约100至大约125mg、大约125至大约150mg、大约150至大约175mg、大约175至大约200mg、大约200至大约225mg、大约225至大约250mg、大约250至大约300mg、大约300至大约350mg、大约350至大约400mg、大约400至大约450mg、或大约450至大约500mg。在一些实施方式中，组合物（例如，单位剂量形式）中紫杉烷（例如，太平洋紫杉醇）的量（剂量）的范围是大约5mg至大约500mg，比如大约30mg至大约300mg或大约50mg至大约200mg。在一些实施方式中，组合物中紫杉烷（例如，太平洋紫杉醇）的浓度是稀释的（大约0.1mg/ml）或浓缩的（大约100mg/ml），包括例如大约0.1至大约50mg/ml、大约0.1至大约20mg/ml、大约1至大约10mg/ml、大约2mg/ml至大约8mg/ml、大约4至大约6mg/ml、或大约5mg/ml中的任一个。在一些实施方式中，紫杉烷（例如，太平洋紫杉醇）的浓度是至少大约0.5mg/ml、1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/ml或50mg/ml中的任一个。在一些实施方式中，紫杉烷（例如，太平洋紫杉醇）的浓度不大于大约100mg/ml、90mg/ml、80mg/ml、70mg/ml、60mg/ml、50mg/ml、40mg/ml、30mg/ml、20mg/ml、10mg/ml或5mg/ml中的任一个。

[0229] 纳米颗粒组合物中紫杉烷（例如，太平洋紫杉醇）的示例性量（剂量）包括但不限于至少大约25mg/m²、30mg/m²、50mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、80mg/m²、90mg/m²、100mg/m²、120mg/m²、125mg/m²、150mg/m²、160mg/m²、175mg/m²、180mg/m²、200mg/m²、210mg/m²、220mg/m²、250mg/m²、260mg/m²、300mg/m²、350mg/m²、400mg/m²、500mg/m²、540mg/m²、750mg/m²、1000mg/m²或1080mg/m²的任一个的紫杉烷（例如，太平洋紫杉醇）。在各种实施方式中，组合物包括小于大约350mg/m²、300mg/m²、250mg/m²、200mg/m²、150mg/m²、120mg/m²、100mg/m²、90mg/m²、50mg/m²或30mg/m²的任一个的紫杉烷（例如，太平洋紫杉醇）。在一些实施方式中，每次给药的紫杉烷（例如，太平洋紫杉醇）的量小于大约25mg/m²、22mg/m²、20mg/m²、18mg/m²、15mg/m²、14mg/m²、13mg/m²、12mg/m²、11mg/m²、10mg/m²、9mg/m²、8mg/m²、7mg/m²、6mg/m²、5mg/m²、4mg/m²、3mg/m²、2mg/m²或1mg/m²中的任一个。在一些实施方式中，组合物中紫杉烷（例如，太平洋紫杉醇）的量（剂量）包括在任何以下范围中：大约1至大约5mg/m²、大约5至大约10mg/m²、大

约10至大约25mg/m²、大约25至大约50mg/m²、大约50至大约75mg/m²、大约75至大约100mg/m²、大约100至大约125mg/m²、大约100至大约200mg/m²、大约125至大约150mg/m²、大约125至大约175mg/m²、大约150至大约175mg/m²、大约175至大约200mg/m²、大约200至大约225mg/m²、大约225至大约250mg/m²、大约250至大约300mg/m²、大约300至大约350mg/m²、或大约350至大约400mg/m²。在一些实施方式中,组合物中紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)的有效量包括在任何以下范围中:大约10mg/m²至大约400mg/m²、大约25mg/m²至大约400mg/m²、大约50mg/m²至大约400mg/m²、大约75mg/m²至大约350mg/m²、大约75mg/m²至大约300mg/m²、大约75mg/m²至大约250mg/m²、大约75mg/m²至大约200mg/m²、大约75mg/m²至大约150mg/m²、大约75mg/m²至大约125mg/m²、大约100mg/m²至大约260mg/m²、大约100mg/m²至大约250mg/m²、大约100mg/m²至大约200mg/m²、或大约125mg/m²至大约175mg/m²。在一些实施方式中,组合物中紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)的量(剂量)是大约5至大约300mg/m²、大约100至大约200mg/m²、大约100至大约150mg/m²、大约50至大约150mg/m²、大约75至大约150mg/m²、大约75至大约125mg/m²或大约70mg/m²、大约80mg/m²、大约90mg/m²、大约100mg/m²、大约110mg/m²、大约120mg/m²、大约130mg/m²、大约140mg/m²、大约150mg/m²、大约160mg/m²、大约170mg/m²、大约180mg/m²、大约190mg/m²、大约200mg/m²、大约250mg/m²、大约260mg/m²、或大约300mg/m²。

[0230] 在任何以上方面的一些实施方式中,组合物中紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)的量(剂量)包括至少大约1mg/kg、2.5mg/kg、3.5mg/kg、5mg/kg、6.5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kg、或60mg/kg中的任一个。在各种实施方式中,组合物中紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)的量(剂量)包括小于大约350mg/kg、300mg/kg、250mg/kg、200mg/kg、150mg/kg、100mg/kg、50mg/kg、25mg/kg、20mg/kg、10mg/kg、7.5mg/kg、6.5mg/kg、5mg/kg、3.5mg/kg、2.5mg/kg、或1mg/kg中任一个的紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)。

[0231] 施用纳米颗粒组合物的示例性给药频率包括但不限于每天、每两天、每三天、每四天、每五天、每六天、每周不间断、四周中取三周每周、每三周一次、每两周一次或三周中取两周。在一些实施方式中,大约每2周一次、每3周一次、每4周一次、每6周一次或每8周一次施用组合物。在一些实施方式中,至少大约一周1次、2次、3次、4次、5次、6次或7次(即,每天)中的任一方式施用组合物。在一些实施方式中,每次给药之间的间隔小于大约6个月、3个月、1个月、20天、15天、14天、13天、12天、11天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天中的任一个。在一些实施方式中,每次给药之间的间隔大于大约1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、8个月或12个月中的任一个。在一些实施方式中,在给药计划中没有间断。在一些实施方式中,每次给药之间的间隔不大于大约一周。

[0232] 在一些实施方式中,给药频率是每两天一次进行一次、两次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次和十一次。在一些实施方式中,给药频率是每两天一次进行五次。在一些实施方式中,在至少十天的时期内施用紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇),其中每次给药之间的间隔不大于大约两天,并且其中在每次给药时紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)的剂量是大约0.25mg/m²至大约250mg/m²、大约0.25mg/m²至大约150mg/m²、大约0.25mg/m²至大约75mg/m²,比如大约0.25mg/m²至大约25mg/m²、大约25mg/m²至大约50mg/m²或大约50mg/m²至大约100mg/m²。

[0233] 可在一段延长的时段内延长组合物的施用,比如大约一个月至大约七年。在一些

实施方式中,在至少大约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30、36、48、60、72或84个月中的任一个的时段内施用组合物。

[0234] 在一些实施方式中,当以三周计划给予时纳米颗粒组合物中紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)的剂量可以在5-400mg/m²的范围内,或当以每周计划给予时是5-250mg/m²(比如75-200mg/m²,100-200mg/m²,例如125-175mg/m²)。例如,按三周计划,紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)的量是大约60至大约300mg/m²(例如大约100mg/m²、125mg/m²、150mg/m²、175mg/m²、200mg/m²、225mg/m²、250mg/m²或260mg/m²)。在一些实施方式中,每周施用的紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)的量是大约60至大约300mg/m²(例如大约100mg/m²、125mg/m²、150mg/m²、175mg/m²、200mg/m²、225mg/m²、250mg/m²或260mg/m²)。在一些实施方式中,四周中取三周计划中每周施用的紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)的量是大约60至大约300mg/m²(例如大约100mg/m²、125mg/m²、150mg/m²、175mg/m²、200mg/m²、225mg/m²、250mg/m²或260mg/m²)。

[0235] 施用纳米颗粒组合物(例如,太平洋紫杉醇/白蛋白纳米颗粒组合物)的其它示例性的给药计划包括但不限于每周不间断100mg/m²;四周中取3周,每周75mg/m²;4周中取3周,每周100mg/m²;4周中取3周,每周125mg/m²;4周中取3周,每周150mg/m²;4周中取3周,每周175mg/m²;3周中取2周,每周125mg/m²;每周不间断130mg/m²;175mg/m,每2周一次;260mg/m²,每2周一次;260mg/m²,每3周一次;180-300mg/m²,每三周一次;每周不间断60-175mg/m²;20-150mg/m²,每周两次;150-250mg/m²,每周两次;50-70mg/m²,每周两次;50-70mg/m²,每周三次;和每天30-70mg/m²。可在治疗的过程中基于给药医师的判断调整组合物的给药频率。

[0236] 在一些实施方式中,个体被治疗至少大约一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个治疗周期中的任一个。

[0237] 本文所述的组合物允许在短于大约24小时的输注时间内将组合物输注至个体。例如,在一些实施方式中,在不大于(比如小于)大约24小时、12小时、8小时、5小时、3小时、2小时、1小时、50分钟、40分钟、30分钟、20分钟或10分钟中的任一个的输注期内施用组合物。在一些实施方式中,在大约30分钟的输注期间内施用组合物。在一些实施方式中,在大约30-40分钟的输注期间内施用组合物。

[0238] 纳米颗粒组合物中紫杉烷(在一些实施方式是太平洋紫杉醇)的其它示例性剂量包括但不限于大约50mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、80mg/m²、90mg/m²、100mg/m²、120mg/m²、140mg/m²、150mg/m²、160mg/m²、175mg/m²、200mg/m²、210mg/m²、220mg/m²、260mg/m²和300mg/m²中的任一个。例如,当以3周计划给予时纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量可以在大约100-400mg/m²的范围内或当以一周计划给予时可以在大约50-250mg/m²的范围内。

[0239] 根据(或当应用于)本文所述的方法施用至个体的吉西他滨可以在以下范围内:大约100mg/m²至大约5000mg/m²、大约100mg/m²至大约2000mg/m²、大约200至大约4000mg/m²、大约300至大约3000mg/m²、大约400至大约2000mg/m²、大约500至大约1500mg/m²、大约500mg/m²至大约2000mg/m²、大约750至大约1500mg/m²、大约800至大约1500mg/m²、大约900至大约1400mg/m²、大约900至大约1250mg/m²、大约1000至大约1500mg/m²、大约800mg/m²、大约850mg/m²、大约900mg/m²、大约950mg/m²、大约1000mg/m²、大约1050mg/m²、大约1100mg/m²、大约1150mg/m²、大约1200mg/m²、大约1250mg/m²、大约1300mg/m²、大约1350mg/m²、大约1400mg/m²、大约1450mg/m²、1500mg/m²、1550mg/m²、1600mg/m²、1700mg/m²、1800mg/m²、1900mg/m²或2000mg/m²。可通过静脉(IV)输注施用吉西他滨,例如,在大约10至大约300分钟、大约15至

大约180分钟、大约20至大约60分钟、大约10分钟、大约20分钟或大约30分钟的期间内。

[0240] 施用吉西他滨的示例性给药频率包括但不限于每天、每两天、每三天、每四天、每五天、每六天、每周不间断、四周中取三周每周、每三周一次、每两周一次或三周中取两周。在一些实施方式中,大约每2周一次、每3周一次、每4周一次、每6周一次或每8周一次施用吉西他滨。在一些实施方式中,至少大约一周1次、2次、3次、4次、5次、6次或7次(即,每天)中的任一方式施用吉西他滨。在一些实施方式中,每次给药之间的间隔小于大约6个月、3个月、1个月、20天、15天、14天、13天、12天、11天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天中的任一个。在一些实施方式中,每次给药之间的间隔大于大约1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、8个月或12个月中的任一个。在一些实施方式中,在给药计划中没有间断。在一些实施方式中,每次给药之间的间隔不大于大约一周。

[0241] 在一些实施方式中,给药频率是每两天一次进行一次、两次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次和十一次。在一些实施方式中,给药频率是每两天一次进行五次。在一些实施方式中,在至少十天的时期内施用吉西他滨,其中每次给药之间的间隔不大于大约两天,并且其中在每次给药时吉西他滨的剂量是大约0.25mg/m²至大约1500mg/m²、大约10mg/m²至大约1000mg/m²、大约25mg/m²至大约750mg/m²,比如大约25mg/m²至大约500mg/m²、大约25mg/m²至大约250mg/m²、或大约25mg/m²至大约100mg/m²。

[0242] 吉西他滨的其它示例性量包括但不限于任何以下范围:大约0.5至大约5mg、大约5至大约10mg、大约10至大约15mg、大约15至大约20mg、大约20至大约25mg、大约20至大约50mg、大约25至大约50mg、大约50至大约75mg、大约50至大约100mg、大约75至大约100mg、大约100至大约125mg、大约125至大约150mg、大约150至大约175mg、大约175至大约200mg、大约200至大约225mg、大约225至大约250mg、大约250至大约300mg、大约300至大约350mg、大约350至大约400mg、大约400至大约450mg、大约450至大约500mg、大约500至大约600mg、大约600至大约700mg、大约700至大约800mg、大约800至大约900mg、大约900至大约1000mg、大约1000至大约1250mg、或大约1250至大约1500mg。

[0243] 可在一段延长的时段内延长吉西他滨的施用,比如大约一个月至大约七年。在一些实施方式中,在至少大约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30、36、48、60、72或84个月中的任一个的期间内施用吉西他滨。

[0244] 可以同时施用(即,同时给药)和/或相继施用(即,相继给药)包括含有紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的纳米颗粒的组合物(也称为“纳米颗粒组合物”)和吉西他滨。

[0245] 在一些实施方式中,同时施用纳米颗粒组合物和吉西他滨。如本文所用的术语“同时施用”,意味着在不大于大约15分钟的时间间隔内施用纳米颗粒组合物和其它药剂,比如不大于约10、5或1分钟中的任何时间间隔。当同时施用药物时,纳米颗粒中的药物和其它药剂可以包含在同一组合物中(例如,包括纳米颗粒和其它药剂二者的组合物)或在分离的组合物中(例如,纳米颗粒包含在一个组合物中,其它药剂包含在另一个组合物中)。

[0246] 在一些实施方式中,相继施用纳米颗粒组合物和吉西他滨。本文所用的术语“相继施用”意味着以大于大约15分钟的时间间隔施用纳米颗粒组合物中的药物和其它药剂,如大于大约20、30、40、50、60分钟或更长时间中的任何时间间隔。可以先施用纳米颗粒组合物或吉西他滨中的任一个。在一些实施方式中,在纳米颗粒组合物的给药完成之后紧接着施用吉西他滨。纳米颗粒组合物和吉西他滨包含在分离的组合物中,它们可以包含在相同或

不同包装中。

[0247] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和吉西他滨的给药是同时的,即,纳米颗粒组合物的给药时段和吉西他滨的给药时段彼此重叠。在一些实施方式中,在施用吉西他滨之前施用纳米颗粒组合物至少一个周期(例如,至少2、3或4个周期中的任一个)。在一些实施方式中,将吉西他滨施用至少一周、两周、三周或四周中的任一个。在一些实施方式中,在大约同时(例如,在1、2、3、4、5、6或7天中的任一个内)开始纳米颗粒组合物和其它药剂的给药。在一些实施方式中,在大约同时(例如,在1、2、3、4、5、6或7天中的任一个)终止纳米颗粒组合物和其它药剂的给药。在一些实施方式中,在终止纳米颗粒组合物的给药之后,吉西他滨的给药继续(例如大约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中的任一个)。在一些实施方式中,在开始纳米颗粒组合物的给药之后(例如在大约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中的任一个之后)开始吉西他滨的给药。在一些实施方式中,在大约同时,开始和终止纳米颗粒组合物和吉西他滨的给药。在一些实施方式中,在大约同时,开始纳米颗粒组合物和吉西他滨的给药,并且在终止纳米颗粒组合物的给药之后,吉西他滨的给药继续(例如大约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中的任一个)。在一些实施方式中,在大约同时停止纳米颗粒组合物和吉西他滨的给药,并且在开始纳米颗粒组合物的给药之后(例如在大约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中的任一个之后),开始吉西他滨的给药。

[0248] 在一些实施方式中,方法包括大于一个治疗周期,其中治疗周期中的至少一个包括施用(i)有效量的组合物包括含有包括紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒;和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中,治疗周期包括不小于大约(比如大约)21天(例如,4周)。在一些实施方式中,治疗周期包括小于大约21天(例如每周或每天)。在一些实施方式中,治疗周期包括大约28天。

[0249] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和吉西他滨的给药是非同时的。例如,在一些实施方式中,在吉西他滨的给药之前,终止纳米颗粒组合物的给药。在一些实施方式中,在施用纳米颗粒组合物之前,终止吉西他滨的给药。这两种非同时的给药之间的时段可以在大约两周至八周的范围,比如大约四周。

[0250] 可基于给药医师的判断在治疗过程中调节包含药物的纳米颗粒组合物和吉西他滨的给药频率。当单独施用时,可在不同给药频率或间隔下施用包含药物的纳米颗粒组合物和吉西他滨。例如,可每周施用包含药物的纳米颗粒组合物,同时可或多或少频率地施用吉西他滨。在一些实施方式中,可使用包含药物的纳米颗粒组合物和/或吉西他滨的缓释的连续释放制剂。用于完成缓释释放的各种制剂和装置是本领域已知的。本文进一步提供了示例性给药频率。

[0251] 可使用相同的给药途径或不同的给药途径施用纳米颗粒组合物和吉西他滨。本文进一步提供了示例性给药途径。在一些实施方式(对于同时给药和相继给药二者)中,在预定比率下施用纳米颗粒组合物中的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和吉西他滨。例如,在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和吉西他滨按重量计的比率为大约1比1。在一些实施方式中,重量比可以在大约0.001至大约1和大约1000至大约1之间,或大约0.01至大约1和100至大约1之间。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和吉西他滨按重量计的比率小于大约100:1、50:1、30:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1和1:1中的任一个。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中

的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和吉西他滨按重量计的比率大于大约1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、30:1、50:1、100:1中的任一个。考虑其它比率。

[0252] 紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和/或吉西他滨的所需剂量可以低于当单独施用每种药剂时正常所需的剂量。因而,在一些实施方式中,施用亚治疗量的纳米颗粒组合物中的药物和/或吉西他滨。“亚治疗量”或“亚治疗水平”指小于治疗量的量,即,小于当单独施用纳米颗粒组合物中的药物和/或吉西他滨时正常使用的量。可以在给定给药下施用的量和/或在给定时段内施用的量(减少的频率)的方面反映该减少。

[0253] 在一些实施方式中,施用足够的吉西他滨,以允许实现同样程度的治疗所需的纳米颗粒组合物中的药物的正常剂量减少至少大约5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%或更多中的任一个。在一些实施方式中,施用足够的纳米颗粒组合物中的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇),以便允许实现同样程度的治疗所需的吉西他滨的正常剂量减少至少大约5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%或更多中的任一个。

[0254] 在一些实施方式中,与单独施用时每个的相应正常剂量相比,减少了纳米颗粒组合物中的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和吉西他滨二者的剂量。在一些实施方式中,以亚治疗即降低的水平施用纳米颗粒组合物中的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和吉西他滨二者。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和/或吉西他滨的剂量显著小于确定的最大中毒剂量(MTD)。例如,纳米颗粒组合物和/或吉西他滨的剂量小于MTD的大约50%、40%、30%、20%或10%。

[0255] 在一些实施方式中,紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和/或吉西他滨的剂量高于单独施用每种药剂时正常所需的剂量。例如,在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和/或吉西他滨的剂量显著高于确定的最大中毒剂量(MTD)。例如,纳米颗粒组合物和/或吉西他滨的剂量大于单独施用时药剂的MTD的大约50%、40%、30%、20%或10%。

[0256] 如本领域技术人员将理解的,吉西他滨的合适剂量大约是已经在单独或与其它药剂联合施用吉西他滨的临床治疗中应用的剂量。取决于被治疗的病情,可能发生剂量变化。如上所述,在一些实施方式中,可以以减小水平施用吉西他滨。

[0257] 可以经由各种途径将纳米颗粒组合物和/或吉西他滨施用至个体(比如人),所述途径包括例如肠胃外、静脉内、心室内、动脉内、腹膜内、肺内、经口、吸入、囊内、肌肉、气管内、皮下、眼内、鞘内、经粘膜或经皮。在一些实施方式中,可使用组合物和/或吉西他滨的缓释的连续释放制剂。在一些实施方式中,静脉内施用组合物(和/或吉西他滨)。在一些实施方式中,门静脉内(intraportally)施用组合物(和/或吉西他滨)。在一些实施方式中,动脉内施用组合物(和/或吉西他滨)。在一些实施方式中,腹腔内施用组合物(和/或吉西他滨)。在一些实施方式中,鞘内施用组合物(和/或吉西他滨)。在一些实施方式中,通过移植导管施用组合物(和/或吉西他滨)至脊髓液。在一些实施方式中,心室内施用组合物(和/或吉西他滨)。在一些实施方式中,全身施用组合物(和/或吉西他滨)。在一些实施方式中,通过输注施用组合物(和/或吉西他滨)。在一些实施方式中,利用植入式泵通过输注施用组合物(和/或吉西他滨)。在一些实施方式中,通过心室导管施用组合物(和/或吉西他滨)。在一些实施方式中,通过输液港(port)和植入式输液港(portacath)施用组合物(和/或吉西他滨)。在一些实施方式中,输液港和植入式输液港被插入静脉(比如颈静脉、锁骨下静脉或上腔静脉)中。

[0258] 在一些实施方式中,提供了在个体中治疗胰腺癌(例如,转移性胰腺腺癌)的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括含有紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和载体蛋白纳米颗粒的组合物;和(ii)有效量的吉西他滨,其中纳米颗粒组合物中紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的剂量是大约50mg/m²至大约400mg/m²之间(包括例如大约100mg/m²至大约300mg/m²、大约100mg/m²至大约200mg/m²、或大约100mg/m²至大约150mg/m²、或大约100mg/m²、或大约125mg/m²、或大约150mg/m²),并且吉西他滨的剂量是大约500mg/m²至大约2000mg/m²(例如大约750mg/m²至大约1500mg/m²、大约800mg/m²至大约1200mg/m²、大约750mg/m²、大约1000mg/m²、大约1250mg/m²、或大约1500mg/m²)。在一些实施方式中,四周中取三周每周施用或每周施用纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,四周中取三周每周施用或每周施用吉西他滨。

[0259] 可使用本文所述的给药配置的组合物。可单独进行本文所述的方法或连同额外的疗法,比如化学疗法、放射治疗、外科手术、激素疗法、基因疗法、免疫疗法、化学免疫疗法、冷冻疗法、超声波疗法、肝脏移植、局部消融治疗、射频消融治疗、光动力疗法(photodynamic therapy)等进行。

[0260] 纳米颗粒组合物

[0261] 本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,所述纳米颗粒包括(在不同实施方式中,主要由其组成)紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和载体蛋白(例如白蛋白,比如人血清白蛋白或人白蛋白)。弱水溶性药物(如紫杉烷)的纳米颗粒已经在例如美国专利号5,916,596;6,506,405;6,749,868;6,537,579;7,820,788和美国专利公开号2006/0263434和2007/0082838;PCT专利申请W008/137148中公开,其中的每一篇通过引用以其整体并入。

[0262] 在一些实施方式中,组合物包括具有不大于大约1000纳米(nm)的平均直径或均直径的纳米颗粒,比如不大于大约(或小于大约)900、800、700、600、500、400、300、200和100nm中的任一个。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或均直径不大于大约200nm(比如小于大约200nm)。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或均直径不大于大约150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或均直径不大于大约100nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或均直径是大约20至大约400nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径或均直径是大约40至大约200nm。在一些实施方式中,纳米颗粒是可无菌过滤的。

[0263] 在一些实施方式中,本文所述的组合物中的纳米颗粒具有不大于大约200nm的平均直径,包括例如不大于大约190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70或60nm中的任一个。在一些实施方式中,组合物中至少大约50%(例如至少大约60%、70%、80%、90%、95%或99%中的任一个)的纳米颗粒具有不大于大约200nm的直径,包括例如不大于大约190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70或60nm中的任一个。在一些实施方式中,组合物中至少大约50%(例如至少大约60%、70%、80%、90%、95%或99%中的任一个)的纳米颗粒落入大约20至大约400nm的范围,包括例如大约20至大约200nm、大约40至大约200nm、大约30至大约180nm,和大约40至大约150、大约50至大约120、和大约60至大约100nm中的任一个。

[0264] 在一些实施方式中,载体蛋白(例如,白蛋白)具有可形成二硫键的巯氢基。在一些实施方式中,组合物的纳米颗粒部分中至少大约5%(包括例如至少大约10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%中的任一个)的载体蛋白(例如,白蛋白)被交联(例如通过一个或多个二硫键交联)。

[0265] 在一些实施方式中,纳米颗粒包括使用载体蛋白(例如,白蛋白比如人白蛋白或人血清白蛋白)涂覆的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)。在一些实施方式中,组合物包括纳米颗粒和非纳米颗粒二者形式的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)(例如,以太平洋紫杉醇溶液的形式或以可溶的载体蛋白/纳米颗粒复合物的形式),其中组合物中至少大约50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%中的任一个的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)是纳米颗粒形式。在一些实施方式中,纳米颗粒中的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)按重量计构成大于大约50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%中的任一个的纳米颗粒。在一些实施方式中,纳米颗粒具有非聚合的基体。在一些实施方式中,纳米颗粒包括基本上不含聚合材料(比如聚合基体)的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的核心。

[0266] 在一些实施方式中,组合物包括组合物的纳米颗粒和非纳米颗粒部分二者中的载体蛋白(例如,白蛋白),其中组合物中至少大约50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%中的任一个的载体蛋白(例如,白蛋白)是在组合物的非纳米颗粒部分中。

[0267] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)和紫杉烷的重量比是大约18:1或更小,比如大约15:1或更小,例如大约10:1或更小。在一些实施方式中,组合物中白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)和紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的重量比落入大约1:1至大约18:1、大约2:1至大约15:1、大约3:1至大约13:1、大约4:1至大约12:1、大约5:1至大约10:1中的任一个。在一些实施方式中,组合物的纳米颗粒部分中白蛋白和紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的重量比是大约1:2、1:3、1:4、1:5、1:9、1:10、1:15中的任一个或更小。在一些实施方式中,组合物中白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)和紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的重量比是以下任一个:大约1:1至大约18:1、大约1:1至大约15:1、大约1:1至大约12:1、大约1:1至大约10:1、大约1:1至大约9:1、大约1:1至大约8:1、大约1:1至大约7:1、大约1:1至大约6:1、大约1:1至大约5:1、大约1:1至大约4:1、大约1:1至大约3:1、大约1:1至大约2:1、大约1:1至大约1:1。

[0268] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包括以上特征中的一个或多个。

[0269] 本文所述的纳米颗粒可存在于干燥制剂(如冻干组合物)中或悬浮于生物相容性介质中。适合的生物相容性介质包括但不限于水、缓冲水性介质、盐水、缓冲盐水、任选的氨基酸缓冲溶液、任选的蛋白质缓冲溶液、任选的糖缓冲溶液、任选的维生素缓冲溶液、任选的合成聚合物的缓冲溶液、含脂质的乳剂等。

[0270] 在一些实施方式中,药学上可接受的载体包括载体蛋白(例如,白蛋白,比如人白蛋白或人血清白蛋白)。合适的载体蛋白的实例包括在血液和血浆中通常发现的蛋白质,其包括但不限于白蛋白、包括IgA的免疫球蛋白、脂蛋白,载脂蛋白B、 α -酸性糖蛋白、 β -2-巨球蛋白、甲状腺球蛋白、转铁蛋白、纤维结合蛋白、因子VII、因子VIII、因子IX、因子X等。在一些实施方式中,载体蛋白是非血液蛋白质,比如酪蛋白、 α -乳白蛋白、 β -乳球蛋白。蛋白质可以是源自天然的或者是合成制备的。在一些实施方式中,蛋白质是白蛋白,比如人白蛋白或人血清白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是重组白蛋白。

[0271] 人血清白蛋白(HSA)是高度可溶的 M_r 65K的球状蛋白并且由585个氨基酸组成。HSA是血浆中最丰富的蛋白质并且占人血浆的胶体渗透压的70-80%。HSA的氨基酸序列包含总计17个二硫桥、一个游离巯基(Cys 34)和单个色氨酸(Trp 214)。已经表明静脉内使用HSA溶液用于预防和治疗低血容量休克(参见,例如,Tullis, JAMA, 237:355-360, 460-463,

(1977)) 和Houser等人, *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 150:811-816 (1980)) 并且连同交换输血治疗新生儿胆红素过多症(参见, 例如, Finlayson, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 6, 85-120, (1980))。考虑其它白蛋白, 如牛血清白蛋白。这样的非人白蛋白的使用可能是适当的, 例如, 在非人哺乳动物比如兽医学类(包括家庭宠物和农业环境)中使用这些组合物的情况中。人血清白蛋白(HSA)具有多个疏水结合位点(总计八个用于脂肪酸——HSA的内源性配体)并且结合不同组的紫杉烷, 特别是中性和带负电荷的疏水化合物(Goodman等人, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 第9版, McGraw-Hill New York (1996))。两个高亲和力结合位点已经提出在HSA的子域IIA和IIIA中, 它们是高度延伸的疏水口袋, 在起极性配体特征的连接点作用的表面附近具有带电荷的赖氨酸和精氨酸残基(例如, Fehske等人, *Biochem. Pharmacol.*, 30, 687-92 (198a); Vorum, *Dan. Med. Bull.*, 46, 379-99 (1999); Kragh-Hansen, *Dan. Med. Bull.*, 1441, 131-40 (1990); Curry等人, *Nat. Struct. Biol.*, 5, 827-35 (1998); Sugio等人, *Protein. Eng.*, 12, 439-46 (1999); He等人, *Nature*, 358, 209-15 (199b); 和Carter等人, *Adv. Protein. Chem.*, 45, 153-203 (1994))。已经显示太平洋紫杉醇和普鲁泊福(propofol)结合HSA(参见, 例如, Paal等人, *Eur. J. Biochem.*, 268 (7), 2187-91 (200a); Purcell等人, *Biochim. Biophys. Acta*, 1478 (a), 61-8 (2000); Altmayer等人, *Arzneimittelforschung*, 45, 1053-6 (1995); 和Garrido等人, *Rev. Esp. Anestesiología y Reanim.*, 41, 308-12 (1994))。此外, 已经显示多西紫杉醇结合至人血浆蛋白质(参见, 例如, Urien等人, *Invest. New Drugs*, 14 (b), 147-51 (1996))。

[0272] 组合物中的载体蛋白(例如, 白蛋白比如人白蛋白或人血清白蛋白)通常充当紫杉烷的载体, 即, 与不包括载体蛋白的组合物相比, 组合物中的白蛋白使得紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)更容易悬浮于水性介质中或有助于维持悬浮。这可避免使用增溶紫杉烷的有毒溶剂(或表面活性剂), 并且从而可减少施用紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)进入个体(比如人)的一种或多种副作用。因而, 在一些实施方式中, 本文所述的组合物基本上不含(比如不含)表面活性剂, 比如克列莫佛(Cremophor)(或聚氧乙烯蓖麻油)(包括Cremophor EL® (BASF))。在一些实施方式中, 纳米颗粒组合物基本上不含(比如不含)表面活性剂。当施用纳米颗粒组合物至个体时, 如果组合物中的克列莫佛或表面活性剂的量不足以在个体中引起一种或更多种副作用, 则组合物“基本上不含克列莫佛”或“基本上不含表面活性剂”。在一些实施方式中, 纳米颗粒组合物包含小于大约20%、15%、10%、7.5%、5%、2.5%或1%中的任一个的有机溶剂或表面活性剂。在一些实施方式中, 载体蛋白是白蛋白。在一些实施方式中, 白蛋白是人白蛋白或人血清白蛋白。在一些实施方式中, 白蛋白是重组白蛋白。

[0273] 本文所述的组合物中载体蛋白比如白蛋白的量将取决于组合物中的其它组分变化。在一些实施方式中, 组合物以足以在水混悬液中稳定紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的量包括载体蛋白比如白蛋白, 例如, 以稳定的胶悬体(比如稳定的纳米颗粒的悬浮液)的形式。在一些实施方式中, 载体蛋白比如白蛋白是以降低水性介质中的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的沉降速率的量。对于包含颗粒的组合物, 载体蛋白比如白蛋白的量还取决于紫杉烷的纳米颗粒的大小和密度。

[0274] 如果其保持悬浮于水性介质中(比如没有可见的沉淀或沉降)一段长的时段, 比如至少大约0.1、0.2、0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、24、36、48、60或72小时中的任一个, 则紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)在水混悬液中是“稳定的”。悬浮液通常但是未必适合

于施用至个体(比如人)。悬浮液的稳定性通常(但是未必)在储存温度(比如室温(如20-25℃)或冷冻条件(比如4℃))下评估。例如,如果在制备悬浮液之后的大约15分钟时,悬浮液未展现出肉眼可见的或当在1000倍的光学显微镜下可见的絮凝或颗粒结块,则悬浮液在储存温度下是稳定的。还可在加速测试条件下,比如高于大约40℃的温度下评估稳定性。

[0275] 在一些实施方式中,载体蛋白(例如,白蛋白)以足以在某一浓度下在水混悬液中稳定紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的量存在。例如,组合物中紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的浓度是大约0.1至大约100mg/ml,包括例如大约0.1至大约50mg/ml、大约0.1至大约20mg/ml、大约1至大约10mg/ml、大约2mg/ml至大约8mg/ml、大约4至大约6mg/ml、或大约5mg/ml中的任一个。在一些实施方式中,紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的浓度是至少大约1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/ml和50mg/ml中的任一个。在一些实施方式中,载体蛋白(例如,白蛋白)以避免使用表面活性剂(比如克列莫佛)的量存在,使得组合物不含或基本上不含表面活性剂(比如克列莫佛)。

[0276] 在一些实施方式中,液体形式的组合物包括大约0.1%至大约50% (w/v) (例如大约0.5% (w/v)、大约5% (w/v)、大约10% (w/v)、大约15% (w/v)、大约20% (w/v)、大约30% (w/v)、大约40% (w/v)或大约50% (w/v))的载体蛋白(例如,白蛋白)。在一些实施方式中,液体形式的组合物包括大约0.5%至大约5% (w/v)的载体蛋白(例如,白蛋白)。

[0277] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中载体蛋白(例如,白蛋白)与紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的重量比是这样的,使得足量的紫杉烷结合至细胞或通过细胞运输。尽管对于不同的载体蛋白(例如,白蛋白)和紫杉烷组合将必须优化载体蛋白(例如,白蛋白)与紫杉烷的重量比,但是通常载体蛋白(例如,白蛋白)与紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的重量比(w/w)是大约0.01:1至大约100:1、大约0.02:1至大约50:1、大约0.05:1至大约20:1、大约0.1:1至大约20:1、大约1:1至大约18:1、大约2:1至大约15:1、大约3:1至大约12:1、大约4:1至大约10:1、大约5:1至大约9:1或大约9:1。在一些实施方式中,载体蛋白(例如,白蛋白)与紫杉烷的重量比是大约18:1或更小、15:1或更小、14:1或更小、13:1或更小、12:1或更小、11:1或更小、10:1或更小、9:1或更小、8:1或更小、7:1或更小、6:1或更小、5:1或更小、4:1或更小、和3:1或更小中的任一个。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。在一些实施方式中,组合物中白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)与紫杉烷的重量比是以下任一个:大约1:1至大约18:1、大约1:1至大约15:1、大约1:1至大约12:1、大约1:1至大约10:1、大约1:1至大约9:1、大约1:1至大约8:1、大约1:1至大约7:1、大约1:1至大约6:1、大约1:1至大约5:1、大约1:1至大约4:1、大约1:1至大约3:1、大约1:1至大约2:1、大约1:1至大约1:1。

[0278] 在一些实施方式中,载体蛋白(例如,白蛋白)允许组合物施用至个体(比如人)而没有显著的副作用。在一些实施方式中,载体蛋白(例如,白蛋白比如人血清白蛋白或人白蛋白)是以有效减少施用紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)至人的一种或多种副作用的量。术语“减少施用紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的一种或多种副作用”指减少、减轻、消除或避免一种或多种不期望的由紫杉烷引起的作用,以及由用于递送紫杉烷的递送媒介物(比如使紫杉烷适合于注射的溶剂)引起的副作用。这样的副作用包括例如骨髓抑制、神经毒性、超敏感性、炎症、静脉刺激、静脉炎、疼痛、皮肤刺激、周围神经病、嗜中性白血球低下发烧、过敏反应、静脉血栓形成、外渗和其组合。然而,这些副作用仅仅是例证性的,并且可减少与紫杉

烷(比如太平洋紫杉醇)相关联的其它副作用或副作用的组合。

[0279] 在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有紫衫烷(比如太平洋紫杉醇)和白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有不大于大约200nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有紫衫烷(比如太平洋紫杉醇)和白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有不大于大约150nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有紫衫烷(比如太平洋紫杉醇)和白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有大约130nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有太平洋紫杉醇和人白蛋白(比如人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有大约130nm的平均直径。

[0280] 在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有紫衫烷(比如太平洋紫杉醇)和白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有不大于大约200nm的平均直径,其中组合物中白蛋白和紫衫烷的重量比是不大于大约9:1(比如大约9:1)。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有紫衫烷(比如太平洋紫杉醇)和白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有不大于大约150nm的平均直径,其中组合物中白蛋白和紫衫烷的重量比是不大于大约9:1(比如大约9:1)。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有紫衫烷(比如太平洋紫杉醇)和白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有大约150nm的平均直径,其中组合物中白蛋白和紫衫烷的重量比是不大于大约9:1(比如大约9:1)。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有太平洋紫杉醇和人白蛋白(比如人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有大约130nm的平均直径,其中组合物中白蛋白和紫衫烷的重量比是大约9:1。

[0281] 在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有使用白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)涂覆的紫衫烷(比如太平洋紫杉醇)的纳米颗粒。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有使用白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)涂覆的紫衫烷(比如太平洋紫杉醇)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有不大于大约200nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有使用白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)涂覆的紫衫烷(比如太平洋紫杉醇)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有不大于大约150nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有使用白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)涂覆的紫衫烷(比如太平洋紫杉醇)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有大约130nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有使用人白蛋白(比如人血清白蛋白)涂覆的太平洋紫杉醇的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有大约130nm的平均直径。

[0282] 在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有使用白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)涂覆的紫衫烷(比如太平洋紫杉醇)的纳米颗粒,其中组合物中白蛋白和紫衫烷的重量比是不大于大约9:1(比如大约9:1)。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有使用白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)涂覆的紫衫烷(比如太平洋紫杉醇)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有不大于大约200nm的平均直径,其中组合物中白蛋白和紫衫烷的重量比是不大于大约9:1(比如大约9:1)。在一些实施方式中,本文所述

的纳米颗粒组合物包括含有使用白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)涂覆的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有不大于大约150nm的平均直径,其中组合物中白蛋白和紫杉烷的重量比是不大于大约9:1(比如大约9:1)。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有使用白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)涂覆的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有大约150nm的平均直径,其中组合物中白蛋白和紫杉烷的重量比是不大于大约9:1(比如大约9:1)。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有使用人白蛋白(比如人血清白蛋白)涂覆的太平洋紫杉醇的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有大约130nm的平均直径,其中组合物中白蛋白和紫杉烷的重量比是大约9:1。

[0283] 在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的纳米颗粒。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有不大于大约200nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有不大于大约150nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有大约130nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有通过人白蛋白(比如人血清白蛋白)稳定的太平洋紫杉醇的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有大约130nm的平均直径。

[0284] 在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的纳米颗粒,其中组合物中白蛋白和紫杉烷的重量比是不大于大约9:1(比如大约9:1)。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有不大于大约200nm的平均直径,其中组合物中白蛋白和紫杉烷的重量比是不大于大约9:1(比如大约9:1)。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有不大于大约150nm的平均直径,其中组合物中白蛋白和紫杉烷的重量比是不大于大约9:1(比如大约9:1)。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有通过白蛋白(比如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有大约150nm的平均直径,其中组合物中白蛋白和紫杉烷的重量比是不大于大约9:1(比如大约9:1)。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有通过人白蛋白(比如人血清白蛋白)稳定的太平洋紫杉醇的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有大约130nm的平均直径,其中组合物中白蛋白和紫杉烷的重量比是大约9:1。

[0285] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包括Nab-太平洋紫杉醇(或Abraxane[®])。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是Nab-太平洋紫杉醇(或Abraxane[®])。Abraxane[®]是通过人白蛋白USP稳定的太平洋紫杉醇的制剂,可分散于直接可注入的生理溶液中。人白蛋白和太

平洋紫杉醇的重量比是大约9:1。当分散于合适的水性介质比如0.9%的氯化钠注射液或5%的葡萄糖注射液中时,Nab-太平洋紫杉醇(或Abraxane[®])形成稳定的太平洋紫杉醇的胶悬体。胶悬体中的纳米颗粒的平均颗粒大小是大约130纳米。由于HSA自由地溶于水中,可在从稀(0.1mg/ml的太平洋紫杉醇)至浓(20mg/ml的太平洋紫杉醇)的范围的宽范围的浓度内重构Nab-太平洋紫杉醇(或Abraxane[®]),包括例如大约2mg/ml至大约8mg/ml、或大约5mg/ml。

[0286] 制造纳米颗粒组合物的方法是本领域已知的。例如,含有紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白比如人血清白蛋白或人白蛋白)的纳米颗粒可在高剪切力(例如,超声波破碎、高压均质化等)的条件下制备。这些方法在例如美国专利号5,916,596;6,506,405;6,749,868;6,537,579和7,820,788中公开,并且还在美国专利公开号2007/0082838、2006/0263434和PCT申请W008/137148中公开。

[0287] 简而言之,紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)溶解于有机溶剂,并且溶液可被添加至载体蛋白溶液比如白蛋白溶液。混合物经历高压均质化。然后,可通过蒸发去除有机溶剂。可进一步冻干获得的分散体。合适的有机溶剂包括例如酮类、酯类、醚类、氯化溶剂和本领域已知的其它溶剂。例如,有机溶剂可以是二氯甲烷或氯仿/乙醇(例如以1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1或9:1的比率)。

[0288] 纳米颗粒组合物中的其它组分

[0289] 本文所述的纳米颗粒可存在于包括其它药剂、赋形剂或稳定剂的组合物中。例如,为了通过增加纳米颗粒的负 ζ 电势而增大稳定性,可添加一种或多种带负电荷的组分。这样带负电荷的组分包括但不限于胆汁酸的胆汁盐,所述胆汁酸由甘氨酸胆酸、胆酸、鹅脱氧胆酸、牛磺胆酸、甘氨酸鹅脱氧胆酸、牛磺鹅脱氧胆酸、石胆酸(lithocholic acid)、熊脱氧胆酸、脱氢胆酸等组成;磷脂,包括基于卵磷脂(蛋黄)的磷脂,其包括以下磷脂酰胆碱:棕榈酰油酰磷脂酰胆碱、棕榈酰亚油酰磷脂酰胆碱、硬脂酰亚油酰磷脂酰胆碱、硬脂酰油酰磷脂酰胆碱、硬脂酰花生酰磷脂酰胆碱(stearoylarachidoylphosphatidylcholine)和二棕榈酰磷脂酰胆碱。其它磷脂包括L- α -二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)、二油酰磷脂酰基胆碱(DOPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)、氢化大豆卵磷脂(HSPC)和其它相关的化合物。带负电荷的表面活性剂或乳化剂也适合作为添加剂,例如胆固醇硫酸钠(sodium cholesteryl sulfate)等。

[0290] 在一些实施方式中,组合物适于施用至人类。在一些实施方式中,组合物适于施用至哺乳动物,比如在兽医学情况中的家庭宠物和农用动物。存在各种各样适合的纳米颗粒组合物的制剂(参见,例如,美国专利号5,916,596、6,096,331和7,820,788)。下列制剂和方法仅仅是例证性的并且绝不是限制性的。适于口服给药的制剂可包括(a)液体溶液,比如有效量的溶解于稀释剂比如水、盐水或橘子汁中的化合物;(b)胶囊、囊剂或片剂,每种包含预定量为固体或颗粒的有效成分;(c)适当的液体中的悬浮液;和(d)合适的乳剂。片剂形式可包括以下的一种或多种:乳糖、甘露糖醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、微晶纤维素、阿拉伯胶、明胶、胶状二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸和其它赋形剂、着色剂、稀释剂、缓冲剂、湿润剂、防腐剂、调味剂和药学上相容的赋形剂。锭剂(lozenge)形式可包括香料中的有效成分,通常是蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶,以及在惰性基质(base)中包括

有效成分的软锭剂 (pastille), 惰性基质比如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶、乳剂、凝胶等, 除了有效成分以外, 它们包含本领域已知的赋形剂。

[0291] 合适的载体、赋形剂和稀释剂的实例包括但不限于乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、西黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、盐水溶液、糖浆、甲基纤维素、羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯、滑石、硬脂酸镁和矿物油。制剂可额外地包括润滑剂、湿润剂、乳化剂和悬浮剂、防腐剂、甜味剂或调味剂。

[0292] 适于肠胃外给药的制剂包括水性和非水性的等渗无菌注射液, 其可包含抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂、和使制剂与预期接受者的血液相容的溶质、和可包括悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂的水性和非水性的无菌悬浮液。制剂可在存在于单位剂量或多剂量密闭式容器比如安瓿和管形瓶中, 并且可储存于冷冻干燥的 (冻干的) 条件下, 仅需要就在使用前加入无菌液体赋形剂例如水用于注射。临时的注射液和悬浮液可由先前所述种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备。可注射的制剂是优选的。

[0293] 在一些实施方式中, 组合物被制成具有大约4.5至大约9.0的pH范围, 包括例如大约5.0至大约8.0、大约6.5至大约7.5、和大约6.5至大约7.0的pH范围中的任一个。在一些实施方式中, 组合物的pH被配制为不小于大约6, 包括例如不小于大约6.5、7或8中的任一个 (比如大约8)。还可通过添加合适的张力调节剂比如甘油将组合物制备为与血液是等渗的。

[0294] 制品、试剂盒、组合物和药品

[0295] 本发明还提供用于本文所述任何方法中的试剂盒、药品、组合物、单位剂型和制品。

[0296] 本发明的试剂盒包括一个或多个容器, 其包括含有紫杉烷的纳米颗粒组合物 (或单位剂型和/或制品) 和/或吉西他滨, 并且在一些实施方式中, 进一步包括根据本文所述的任何方法的使用说明书。试剂盒可进一步包括选择适于治疗的个体的说明。提供于本发明的试剂盒中的说明书一般是在标签或包装插页 (例如, 包括于试剂盒内的纸张) 上的书面说明, 但是机器可读的说明书 (例如, 负载于磁盘或光盘上的说明书) 也是可接受的。

[0297] 例如, 在一些实施方式中, 试剂盒包括含有紫杉烷 (比如太平洋紫杉醇) 和载体蛋白 (例如, 白蛋白比如人血清白蛋白或人白蛋白) 的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中, 试剂盒进一步包括在个体中联合吉西他滨施用纳米颗粒组合物用于治疗胰腺癌的说明书。再例如, 在一些实施方式中, 试剂盒包括a) 含有紫杉烷 (例如, 太平洋紫杉醇) 和载体蛋白 (例如, 白蛋白比如人血清白蛋白或人白蛋白) 的纳米颗粒的组合物, b) 有效量的吉西他滨。在一些实施方式中, 试剂盒进一步包括在个体中施用纳米颗粒组合物和吉西他滨用于治疗胰腺癌的说明书。纳米颗粒和吉西他滨可存在于分离的容器中或单个容器中。例如, 试剂盒可包括一种独特的组合物、或两种或更多种组合物, 其中一种组合物包括纳米颗粒, 并且一种组合物包括吉西他滨。说明书可以在包装插页或包装标签上。治疗可根据 (或如应用于) 本文所述的方法中的任一种。

[0298] 本发明的试剂盒在合适的包装内。合适的包装包括但不限于管形瓶、瓶、罐、柔软包装 (例如, 密封的聚酯薄膜 (Mylar) 或塑料袋) 等。试剂盒可任选地提供其它组分, 比如如缓冲液和解释性信息。本申请因而还提供制品, 其包括管形瓶 (如密封的管形瓶)、单位剂量或单位剂型、瓶、罐、柔软包装等。

[0299] 涉及纳米颗粒组合物和/或吉西他滨的使用的说明书通常包括关于预期治疗的剂量、给药计划和给药途径的信息。容器可以是单位剂量、大包装(例如,多剂量包装)或亚单位剂量。例如,可提供试剂盒,其包含本文公开的足够剂量的紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和/或吉西他滨以提供有效治疗个体一段长的时期,比如一周、8天、9天、10天、11天、12天、13天、2周、3周、4周、6周、8周、3个月、4个月、5个月、7个月、8个月、9个月或更多中的任一个。试剂盒还可包括紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)(和/或吉西他滨)和药物组合物的多单位剂量和使用说明书,并且以足以储存和用于制药——例如医院药房和混合制药——的量包装。

[0300] 还提供可用于本文所述方法的药品、组合物和单位剂型。在一些实施方式中,提供了用于在个体中治疗胰腺癌的药品(或组合物或单位剂型),其包括有效量的纳米颗粒和/或有效量的吉西他滨,所述纳米颗粒包括紫杉烷(例如,太平洋紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白比如人血清白蛋白或人白蛋白)。在一些实施方式中,提供了用于在个体中连同吉西他滨治疗胰腺癌的药品(或组合物或单位剂型),其包括含有紫杉烷(比如太平洋紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白比如人血清白蛋白)的纳米颗粒。

[0301] 示例性实施方式

[0302] 本申请在一些实施方式中提供了在人个体中治疗转移性胰腺癌的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括含有太平洋紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(ii)有效量的吉西他滨。在一些实施方式中提供了在人个体中治疗局部晚期胰腺癌的方法,包括施用给个体(i)有效量的包括含有太平洋紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和(ii)有效量的吉西他滨。

[0303] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,胰腺癌是胰腺腺癌。

[0304] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,个体是女性,或在可选的实施方式中是男性。

[0305] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,个体低于65岁,或在可选的实施方式中是至少大约65岁(例如至少大约75岁)。

[0306] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,胰腺癌的原发部位是胰腺的头部。可选地,胰腺癌的原发部位是胰腺体或在胰腺的尾部。

[0307] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,个体在肝中具有转移。可选地或另外,个体具有肺转移。

[0308] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,个体具有腹膜癌转移。

[0309] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,个体在诊断胰腺癌时具有IV期胰腺癌。

[0310] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,个体具有3个或更多个转移性位点。

[0311] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,个体具有大于3个转移性位点。

[0312] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,个体具有 $\geq 59 \times \text{ULN}$ (正常的上限)的血清CA19-9水平。

[0313] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,个体具有不大于大约90(例如70和80之间)的卡尔诺夫斯基体能状态(KPS)。

[0314] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,个体具有高水平的hENT1。

[0315] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,静脉内施用包括含有太平洋紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物。

[0316] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是大约50mg/m²至大约400mg/m²。

[0317] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,纳米颗粒组合物中太平洋紫杉醇的剂量是大约50至大约200,比如大约100mg/m²至大约200mg/m²,例如大约125mg/m²。

[0318] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,每周施用包括含有太平洋紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,例如四周中取三周每周施用。

[0319] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,白蛋白是人血清白蛋白。

[0320] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,组合物中的纳米颗粒具有不大于大约200nm的平均直径。

[0321] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,纳米颗粒组合物中白蛋白和太平洋紫杉醇的重量比是大约9:1或更小,比如大约9:1。

[0322] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,使用白蛋白涂覆纳米颗粒中的太平洋紫杉醇。

[0323] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,施用大约500mg/m²至大约2000mg/m²,比如大约750mg/m²至大约1500mg/m²,例如大约1000mg/m²下的吉西他滨至个体。

[0324] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,每周施用吉西他滨,例如四周中取三周每周施用。

[0325] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,静脉内施用吉西他滨。

[0326] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,方法进一步包括施用另一种化疗剂。

[0327] 在根据(或如应用于)上文所述的任意实施方式的一些实施方式中,方法是用于一线疗法。

[0328] 本领域技术人员将认识到多个实施方式可能在本发明的范围和精神内。通过参考下列非限制性实施例现在将更详细地描述本发明。下列非限制性实施例进一步说明本发明,但是当然不应当被解释为以任何方式限制其范围。

[0329] 实施例

[0330] 实施例1. 患有转移性胰腺腺癌的患者(MPACT)中每周Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨对单独的吉西他滨的随机3期研究

[0331] MPACT研究是开放性标记、随机、国际、多中心的3期研究,其设计以关于诊断患有

转移性胰腺腺癌的患者中的总生存 (OS)、无进展生存 (PFS) 和肿瘤应答比较每周施用的 Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨与标准疗法 (吉西他滨单一疗法)。

[0332] 患者被分配至两个治疗组群之一,所述两个治疗组群是:(1) Nab-太平洋紫杉醇 ($125\text{mg}/\text{m}^2$) 作为30分钟的静脉 (IV) 输注,接着吉西他滨 ($1000\text{mg}/\text{m}^2$) 作为30分钟的IV输注,而周期1由在第1、8、15、29、36和43天施用Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨的8周周期组成,并且周期2向前由每周施用持续3周 (在第1、8和15天) 接着休息一周的4周周期组成;或(2) 吉西他滨 ($1000\text{mg}/\text{m}^2$) 作为30分钟的IV输注,而周期1由在第1、8、15、22、29、36和43天施用吉西他滨的8周周期组成,并且周期2向前由每周施用持续3周 (在第1、8和15天) 接着休息一周的4周周期组成。继续治疗直到患者经历疾病进展 (基于调查者的评定) 或不可接受的毒性、需要姑息放射疗法、撤回同意或患者的医师认为继续治疗不再符合患者的最大利益。在两个组群中,未经历疾病进展的患者每8周进行定期安排的螺旋CT/MRI扫描进行跟踪。跟踪患者生存直到死亡或研究结束。

[0333] 1:1的随机化通过 (1) 卡尔诺夫斯基体能状态 (PS) (70-80对90-100); (2) 地区 (澳洲、北美、东欧/西欧); (3) 肝转移的存在 (是与否) 分层 (stratify)。

[0334] 主要疗效终点是总生存 (OS)。次要疗效终点是无进展生存 (PFS) (通过8周完成的盲法的、独立的放射学评定测量)、基于螺旋电子计算机化断层X射线摄影法 (CT) 扫描/核磁共振成像 (MRI) 根据实体肿瘤应答评价标准 (RECIST v.1.0) 的客观肿瘤应答。通过调查者评述包括的其它终点是无进展生存和客观应答率 (ORR), 通过国家癌症研究所不良事件通用术语标准 v.3.0 (NCICTCAE) 包括的其它终点是疾病控制率 (DCR)、失败时间 (TTF) 和安全性/耐受性。

[0335] 在期中分析前增大样本量以增大权重 (power) 从80%至90% (842个患者,608个事件) 进而检测0.769 (双侧 α :0.049) 的危险比 (HR)。计划1个期中生存分析是徒劳的。对意向治疗 (ITT) 人群评价疗效,对治疗人群评价安全性。使用分层的对数秩检测总生存和无进展生存中的治疗差异;使用卡方检验检测客观应答率。

[0336] 通过分析以下标准确定研究终点:(1) 血清CA19-9水平的变化;(2) 血浆SPARC (富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白) 水平的变化;(3) 应答的时间和持续时间 (使用RECIST v.1.0); (4) 基于客观应答或 ≥ 16 周的稳定疾病的疾病控制率;(5) 治疗失败时间;(6) 通过调查者的无进展生存和总应答率;和(7) 使用EORTC标准和盲法的放射学评定通过PET扫描的肿瘤应答。当评定研究终点时,研究者检查通过CT和PET扫描确定的客观肿瘤应答之间的关联、分子标记表达和功效、和通过PET确定的客观肿瘤应答、无进展生存、CA19-9水平、SPARC水平和总生存。

[0337] 每个患者必须满足以下研究纳入标准:(1) 明确的组织学上或细胞学上确认的转移性胰腺腺癌 (通过整合临床和放射影像学数据的背景内的组织病理学数据做出明确的诊断;排除患有胰岛细胞肿瘤的患者); (2) 在研究中的随机化前,转移性疾病的最初诊断必须已经发生 ≤ 6 周;(3) 通过CT扫描 (或MRI,如果患者对CT造影剂过敏) 可测量的一种或多种转移性肿瘤;(4) 患者是男性或未怀孕和未哺乳的女性,并且 ≥ 18 岁 (通过有规律月经周期证实的有生育能力的女性患者,在第一次施用研究药物 (一种或多种) 前72小时,必须具有阴性血清妊娠检查 (β -hCG) 表明); (5) 患者先前必须未接受过用于治疗转移性疾病的放射疗法、外科手术、化学疗法或临床研究疗法 (使用在辅助情况中施用作为辐射敏化剂的5-FU或

吉西他滨的在先治疗是允许的,自最后剂量完成后至少6个月提供,并且没有残存毒性存在;排除在辅助情况中接受细胞毒性剂量的吉西他滨或任意其它化学疗法的患者);(6)通过以下基线处的血球计数表明的充足的生物学参数(随机化前 ≤ 14 天获得的):(a)中性粒细胞绝对计数(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$;(b)血小板计数 $\geq 100,000/mm^3$ ($100 \times 10^9/L$);(c)血红蛋白(Hgb) $\geq 9g/dL$;(7)基线处的血液化学水平(随机化前 ≤ 14 天获得的):(a)AST(SGOT)、ALT(SGPT) $\leq 2.5 \times$ 正常的上限范围(ULN),除非明显存在肝转移,则允许 $\leq 5 \times$ ULN;(b)总胆红素 $\leq$ ULN;(c)对于具有高于或低于公共正常值(institutional normal value)的血清肌酸酐水平的患者,正常界限内的血清肌酸酐或计算的清除率 $\geq 60mL/min/1.73m^2$ (当使用肌酸酐清除率时,实际体重被用于计算肌酸酐清除率(例如,使用Cockcroft-Gault公式);对于具有 $>30kg/m^2$ 的体重指数(BMI)的患者,替代地使用去脂体重);(8)通过凝血酶原时间(PT)和部分凝血激酶时间(PTT)表明的可接受的凝血研究(随机化前 ≤ 14 天获得的)在正常界限($\pm 15\%$)内;(9)在尿液分析结果中没有临床上显著的异常(随机化前 ≤ 14 天获得的);(10)卡尔诺夫斯基体能状态(KPS) ≥ 70 (需要两个观察者评定KPS;如果有差异,最低的评定被认为是真实的);(11)第1天前没有黄疸的症状(显著或症状量的腹水必须已经在第1天前排干,并且在第1天前疼痛症状必须已经稳定且不需要止痛管理的改变);和(12)在参加任何研究相关的活动前,患者已经被通知研究的性质,同意参加,并且签署了知情同意书(ICF)。

[0338] 如果适用任何以下排除标准,对于包括在此研究中患者是不合格的:(1)患者具有已知的脑转移,除非先前治疗过并良好地控制了至少3个月(限定为临床上稳定、没有水肿、没有类固醇且在至少4周间隔的2次扫描中稳定);(2)患者仅具有局部晚期疾病;(3)在基线访问(baseline visit)和随机化前72小时内之间患者经历KPS $\geq 10\%$ 的减小;(4)在基线访问和随机化前72小时内之间患者具有血清白蛋白水平 $\geq 20\%$ 的减小;(5)患者在过去5年终具有恶性肿瘤病史(具有原位癌症或基底细胞或鳞状细胞皮肤癌的在先病史的患者是合格的,并且如果患有其它恶性肿瘤的患者被单独的外科手术或外科手术加放射疗法治愈且已经连续无病至少5年,则他们是合格的);(6)曾经使用过香豆素(Coumadin)的患者;(7)患者具有需要全身治疗的活动性、非受控的细菌、病毒或真菌感染(一种或多种);(8)患者具有已知的HIV、乙型肝炎B或乙型肝炎C的历史性或活性感染;(9)在此研究中的治疗的第1天前4周内,患者经历不同于诊断外科手术(即,为了获得用于诊断的活组织而不用去除器官而完成的外科手术)的大外科手术;(10)患者具有对任何研究药物或任何它们的赋形剂具有过敏症或超敏感性的病史,或者患者展现出在产品或比色器SmPC或处方信息的禁忌症或特殊警告和防范部分概述的任何事项;(11)患者具有结缔组织紊乱(例如,狼疮、硬皮病、结节性动脉炎)的病史;(12)患者具有间质性肺病的病史;(13)患者具有慢性白血病(例如,慢性淋巴细胞白血病)的病史;(14)患者具有高心血管风险,包括但不限于在研究的第1天前一年中的冠状动脉支架术(coronary stenting)或心肌梗塞;(15)患者具有外周动脉疾病(例如,跛行、血管闭塞性脉管炎(Leo Buerger's disease))的病史;(16)患者具有涉及任何主要器官系统或严重精神疾病的严重的医疗风险因素,其可能危及患者的安全或研究数据完整性;(17)患者在任何其它临床方案或临床调查试验中登记;或(18)患者不愿意或不能够遵守研究程序或计划在研究过程期间休7天或更多连续天。

[0339] MPACT研究在美国(N=476)、加拿大(N=63)、澳洲(N=120)、西欧(N=76)和东欧(N=126)登记了861名患有转移性胰腺癌的患者(Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨组群中431

人,吉西他滨组群中430人)。

[0340] 图1显示了MPACT研究设计,并且表4和5分别提供了患者人口统计和基线特征。

[0341] 表4. 患者人口统计

[0342]

类别变量/统计数据	<i>Nab</i> -太平洋紫杉醇+ 吉西他滨 (N=431)	吉西他滨 (N=430)	全部患者 (N=861)
年龄(岁)			
中值	62.0	63.0	63.0
最小值, 最大值	27, 86	32, 88	27, 88
年龄类别			
<65 岁	254 (59)	242 (56)	496 (58)
≥65 岁	177 (41)	188 (44)	365 (42)
<75 岁	390 (90)	381 (89)	771 (90)
≥75 岁	41 (10)	49 (11)	90 (10)
性别, n (%)			
女性	186 (43)	173 (40)	359 (42)
男性	245 (57)	257 (60)	502 (58)
KPS	N=429	N=429	N=858
90-100	248 (58)	268 (62)	516 (60)
70-80	179 (42)	161 (38)	340 (40)
60	2 (<1)	0	2 (<1)
初步诊断至随机化的时间			
中值(月)	0.85	0.92	0.89
初步诊断的组织学, n (%)	431	429	860
腺癌	426 (99)	425 (99)	851 (99)
其它	5 (1)	4 (1)	9 (1)
初步诊断时的分期, n (%)	431	430	861
I	10 (2)	9 (2)	19 (2)
II	28 (6)	16 (4)	44 (5)

[0343]

类别变量/统计数据	<i>Nab</i> -太平洋紫杉醇+ 吉西他滨 (N=431)	吉西他滨 (N=430)	全部患者 (N=861)
III	25 (6)	18 (4)	43 (5)
IV	336 (78)	354 (82)	690 (80)
未知	32 (7)	33(8)	65 (8)
当前诊断时的分期, n (%)	431	430	861
I-III	0	0	0
IV	431 (100)	429 (>99)	860 (>99)
未知	0	1 (<1)	1 (<1)
转移的当前位点(一个或多个), n (%)	431	430	861
肺	153 (35)	184 (43)	337 (39)
腹膜癌转移	19 (4)	10 (2)	29 (3)
肝	365 (85)	360 (84)	725 (84)
胰腺癌原发部位, n (%)	431	427	858
头部	191 (44)	180 (42)	371 (43)
胰腺体	132 (31)	136 (32)	268 (31)
尾部	105 (24)	110 (26)	215 (25)
未知	3 (1)	1 (<1)	4 (<1)
筛查时存在胆道支架, n (%)	431	430	861
是	80 (19)	68 (16)	148 (17)
否	351 (81)	362 (84)	713 (83)
先前做过惠普尔手术, n (%)	431	430	861
是	32 (7)	30 (7)	62 (7)
否	399 (93)	400 (93)	799 (93)

[0344] 表5. 基线特征

[0345]

变量		<i>Nab-p+Gem</i> (n=431)	<i>Gem</i> (n=430)	全部患者 (N=861)
年龄	中值年龄(最小值, 最大值)	62.0 (27, 86)	63.0 (32, 88)	63.0 (27, 88)
	≥65 岁, %	41	44	42
性别	男性, %	57	60	58
卡尔诺夫斯基 PS*	90-100, %	58	62	60
	70-80, %	42	38	40
胰腺癌原发部位*	头部, %	44	42	43
	胰腺体, %	31	32	31
	尾部, %	24	26	25
转移的当前位点(一个或多个)	肺, %	35	43	39
	肝, %	85	84	84
转移性位点的数量	1	<1	0	<1
	2	9	7	8
	≥3	90	93	92
初步诊断时的分期*	I-III	14	10	12
	IV	78	82	80
先前的惠普尔手术	是, %	7	7	7
胆道支架	是, %	19	16	17

[0346] 治疗组群关于人口统计和已知的预后特征,比如年龄、体能状态、肝转移患者的百分比和CA19-9水平是均衡的。中值年龄是63岁且58%是男人。60%具有90-100的KPS,84%具有肝转移,并且39%具有肺转移。43%的原发损害是在胰腺的头部。

[0347] 图2和表6概述了总生存结果。

[0348] 表6. 总生存(意向治疗人群)

[0349]

组	<i>Nab</i> -太平洋紫杉醇+吉西他滨死亡/n (%)	吉西他滨死亡/n (%)	危险比 HR(95%的 CI)
年龄(岁)			
<65	188/254 (74)	209/242 (86)	0.65 (0.528, 0.789)
>=65	145/177 (82)	150/188 (80)	0.81 (0.634, 1.027)
<75	301/390 (77)	323/381 (85)	0.69 (0.584, 0.804)
>=75	32/41 (78)	36/49 (73)	1.08 (0.653, 1.797)
性别			
女性	138/186 (74)	141/173 (82)	0.72 (0.565, 0.926)
男性	195/245 (80)	218/257 (85)	0.72 (0.592, 0.880)
卡尔诺夫斯基体能状态			
70-80	142/179 (79)	146/161 (91)	0.61 (0.481, 0.779)
90-100	187/248 (75)	212/268 (79)	0.75 (0.618, 0.921)
地理区域			
澳洲	50/60 (82)	53/59 (90)	0.67 (0.445, 1.009)
东欧	62/64 (97)	59/62 (95)	0.84 (0.579, 1.226)
西欧	14/38 (37)	17/38 (45)	0.72 (0.352, 1.467)
北美	207/268 (77)	230/271 (85)	0.68 (0.563, 0.823)
胰腺癌原发部位			
头部	142/191 (74)	155/180 (86)	0.59 (0.460, 0.745)
其它	188/237 (79)	201/246 (82)	0.80 (0.651, 0.982)
存在胆道支架			
是	60/80 (75)	59/68 (87)	0.57 (0.391, 0.839)
否	273/351 (78)	300/362 (83)	0.74 (0.628, 0.876)
先前的惠普尔手术			
是	25/32 (78)	23/30 (77)	0.52 (0.280, 0.981)
否	308/399 (77)	336/400 (84)	0.73 (0.623, 0.853)
存在肝转移			
是	290/365 (79)	309/360 (86)	0.69 (0.588, 0.814)
否	43/66 (65)	50/70 (71)	0.86 (0.556, 1.327)
存在肺转移			
是	119/153 (78)	157/184 (85)	0.73 (0.568, 0.929)
否	214/278 (77)	202/246 (82)	0.73(0.597, 0.887)

[0350]

组	Nab-太平洋紫杉醇+吉西他滨 死亡/n (%)	吉西他滨 死亡/n (%)	危险比 HR(95%的 CI)
腹膜癌转移			
是	9/19 (47)	8/10 (80)	0.44 (0.143, 1.328)
否	324/412 (79)	351/420 (84)	0.73 (0.625, 0.849)
诊断时的分期			
IV	262/336 (78)	293/354 (83)	0.74 (0.628, 0.882)
其它	52/63 (83)	35/43 (81)	0.84 (0.535, 1.328)
转移性位点的数量			
1	21/33 (64)	16/21 (76)	0.41 (0.195, 0.876)
2	159/202 (79)	163/206 (79)	0.75 (0.601, 0.947)
3	104/136 (76)	121/140 (86)	0.79 (0.607, 1.039)
3 以上	49/60 (82)	59/63 (94)	0.50 (0.325, 0.755)
CA19-9 的水平			
正常范围内	47/60 (78)	43/56 (77)	1.07 (0.692, 1.661)
ULN 至<59×ULN	96/122 (79)	95/120 (79)	0.83 (0.613, 1.120)
≥59×ULN	151/197 (77)	171/195 (88)	0.61 (0.483, 0.766)

[0351] 意向治疗分析中Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨组群中的总生存中值是8.5个月——与之相比吉西他滨组群中是6.7个月,以及0.72(来自分层的Cox模型的95%的CI, 0.617-0.835)的危险比,使用分层的对数秩检验其转换为死亡风险的28%的减小, $p=0.000015$ (图2和表7)。

[0352] 表8显示了使用Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨的治疗增加了59%的1年生存率(从吉西他滨组群中的22%至Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨组群中的35%),并且还使2年生存率加倍(从4%至9%)。

[0353] 表7.总生存

[0354]

数量/事件(%)	中值(95%的 CI)	第三个四分位数
431/333 (77%)	8.5 (7.89-9.53)	14.8
430/359 (83%)	6.7 (6.01-7.23)	11.4
HR=0.72 95%的 CI(0.617-0.835)		

[0355]

P=0.000015

[0356] 表8.生存率

[0357]

时间点, 月	<i>Nab</i> -太平洋紫杉醇 +吉西他滨 生存%	吉西他滨 生存%	增加%	<i>P</i> 值
6	67	55	22	0.00074
9	48	36	33	0.00067
12	35	22	59	0.00020
18	16	9	78	0.00803
24	9	4	125	0.02123

[0358] 图3显示了观察到全部的预先指定的子组分析的生存中的一致提高,而且生存益处处在大多数子组中达到统计显著性。

[0359] 表9和10显示了总生存全部的敏感性分析表明了*Nab*-太平洋紫杉醇加吉西他滨组群中一致的、强有力的和统计学上显著的提高。

[0360] 表9.总生存-敏感性分析

[0361]

OS 敏感性分析	<i>Nab</i> -太平洋紫杉醇+ 吉西他滨 中值 OS (月)	吉西他滨 中值 OS (月)	危险比 (<i>Nab</i> -p+G/G)	<i>P</i> 值
2 线疗法时的调查	9.4	6.8	0.68	<0.0001

[0362] 表10.具有作为协变量 (ITT) 的分层的因素的总生存的Cox回归

[0363]

人群	<i>Nab</i> -太平洋紫杉醇 +吉西他滨 (N=431)	吉西他滨 (N=430)	全部患者 (N=861)
----	--	-----------------	-----------------

[0364]

治疗人群	420 (97%)	403 (94%)	823 (96%)
连续治疗	26 (6%)	12 (3%)	38 (4%)
不连续治疗	394 (91%)	391 (91%)	785 (91%)
未治疗人群	11 (3%)	27 (6%)	38 (4%)
被患者撤销	3 (1%)	21 (5%)	24 (3%)
死亡患者	333 (77%)	359 (83%)	692 (80%)
生存随访中的患者	96 (22%)	66 (15%)	162 (19%)
生存失访的患者	2 (<1%)	5 (1%)	7(1%)

[0365] 表11中概述了患者处置。

[0366] 表11. 患者处置

[0367]

人群	<i>Nab</i> -太平洋紫杉醇 +吉西他滨 (N=431)	吉西他滨 (N=430)	全部患者 (N=861)
治疗人群	420 (97%)	403 (94%)	823 (96%)
连续治疗	26 (6%)	12 (3%)	38 (4%)
不连续治疗	394 (91%)	391 (91%)	785 (91%)
未治疗人群	11 (3%)	27 (6%)	38 (4%)
被患者撤销	3 (1%)	21 (5%)	24 (3%)
死亡患者	333 (77%)	359 (83%)	692 (80%)
生存随访中的患者	96 (22%)	66 (15%)	162 (19%)
生存失访的患者	2 (<1%)	5 (1%)	7(1%)

[0368] 表12概述了后续治疗对总生存的影响。

[0369] 表12. 后续治疗对总生存的影响

[0370]

药物分类方案	<i>Nab</i> -太平洋紫杉醇	吉西他滨 (N=430)
--------	--------------------	-----------------

[0371]

	+吉西他滨 (N=431)	
进行后续治疗的患者，%	38	42
基于 5-FU/卡培他滨	26	30
Abraxane [®] +卡培他滨	0	<1%
FOLFIRINOX(改性/未改性)	4	6
基于厄洛替尼	3	3
其它	10	12
基于 Abraxane [®]		6

[0372] 图4和表13表明无进展生存的次要终点是显著提高的。与*Nab*-太平洋紫杉醇加吉西他滨组群中的5.5个月相比吉西他滨组群中的中值PFS是3.7个月,以及0.69的危险比,其对应于进展或死亡的风险的31%的减小(95%的CI,0.581-0.821;p=0.000024,分层的对数秩检验)。九和十二个月的PFS率在*Nab*-太平洋紫杉醇加吉西他滨组群中加倍。1.8个月的中值PFS中的绝对提高与总生存中值中的绝对提高相同。

[0373] 表13.通过独立放射检查获得的无进展生存(ITT人群)

[0374]

变量	<i>Nab</i> -太平洋紫杉醇+ 吉西他滨	吉西他滨	危险比 (HR) (<i>Nab</i> -p+Gem/Gem) ^a	P 值 ^b
N/事件	431/277 (64%)	430/265 (62%)		
中值无进展生存(月) 95%的置信区间	5.5 4.47-5.95	3.7 3.61-4.04	0.69 0.581-0.821	0.000024
无进展率(%)			增加%	
6 个月时	44%	25%	59%	

[0375]

变量	<i>Nab</i> -太平洋紫杉醇+ 吉西他滨	吉西他滨	危险比 (HR) (<i>Nab</i> -p+Gem/Gem) ^a	P 值 ^b
9 个月时	29%	14%		
12 个月时	16%	9%	125%	
15 个月时	8%	9%		
^a 来自分层的 Cox 模型的 95%的 CI				
^b 使用 IVRS 区域分层、KPS 和存在肝转移的分层的对数秩				

[0376] 图5显示了观察到全部的预先指定的子组分析的无进展生存上的一致提高,并且此观察到的PFS益处在大多数子组中达到统计显著性。

[0377] 图6和表14显示了与*Nab*-太平洋紫杉醇加吉西他滨组群中的5.3个月相比吉西他滨组群中通过调查者评述获得的中值PFS是3.5个月,以及0.61的危险比(95%的CI(0.524-0.714), $P<0.0001$)。

[0378] 表14.通过调查者评述获得的无进展生存

[0379]

变量	<i>Nab</i> -太平洋 紫杉醇+吉 西他滨	吉西他滨	危险比 (HR) (<i>Nab</i> -p+Gem/Gem)	<i>P</i> 值
N/事件	431/327 (76%)	430/348 (81%)		
中值无进展生存(月) 95%的置信区间	5.3 4.40-5.49	3.5 3.25-3.65	0.61 0.524-0.714	<0.0001

[0380] 表15显示了盲法放射学评定确认了意向治疗人群中的完全或部分总应答率 (ORR) 从吉西他滨组群中的7%翻三倍为*Nab*-太平洋紫杉醇加吉西他滨组群中的23%，而且应答率比等于3.19 (p 值 1.1×10^{-10})。

[0381] 表15. 应答率

[0382]

变量	<i>Nab</i> -p+吉西 他滨 (N=431)	吉西他滨 (N=430)	应答率比 ($P_{Nab-p+Gem}/P_{Gem}$)	<i>P</i> 值
----	-----------------------------------	-----------------	-------------------------------------	------------

[0383]

ORR				
盲法评定, % (95%的 CI)	23 (19.1-27.2)	7 (5.0-10.1)	3.19 (2.178-4.662)	1.1×10^{-10}
调查者评定, % (95%的 CI)	29 (25.0-33.8)	8 (5.3-10.6)	3.81 (2.660-5.456)	3.3×10^{-16}
95%的置信区间				
通过盲法评定的最佳应答				
完全应答, %	<1	0		
部分应答, %	23	7		
稳定疾病, %	27	28		
进行性疾病, %	20	26		
不可评价的, %	30	39		

[0384] 图7表明总生存和无进展生存中提高是一致的,总应答率的子组分析显示了Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨组群中强有力和一致的益处。

[0385] 表16显示了通过独立检查获得的疾病控制率,其是Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨组群的48%对吉西他滨组群的33%,应答率比是1.46。

[0386] 表16.通过独立检查获得的疾病控制率

[0387]

变量	<i>Nab</i> -p+吉西他滨 (N=431)	吉西他滨 (N=430)	应答率比 ($P_{Nab-p+/Gem}/P_{Gem}$)	<i>P</i> 值
DCR, %	48	33	1.46	<0.0001
(95%的 CI)	(43.0-52.6)	(28.4)	(1.233-1.723)	
完全应答, %	<1	0		
部分应答, %	23	7		
稳定疾病≥16 周, %	25	26		

[0388] 图8显示了来自靶病变的最长直径的总和的最低点处离基线的百分比变化(>100%的最大百分比变化在100%处缩短)。表17显示了通过独立放射检查获得的治疗失败的时间。

[0389] 表17.通过独立放射检查获得的治疗失败的时间

[0390]

变量	<i>Nab</i> -p+吉西他滨 (N=431)	吉西他滨 (N=430)	应答率比 ($P_{Nab-p+/Gem}/P_{Gem}$) _a	<i>P</i> 值 ^b
治疗失败的患者, %	89	94		
调查的患者, %	11	6		
中值 TTF, 月	5.1 (4.07-5.52)	3.6 (3.48-3.88)	0.70 (0.604-0.803)	<0.0001
^a 来自分层的 Cox 模型的 95%的 CI				
^b 使用 IVRS 区域分层、KPS 和存在肝转移的分层的对数秩				

[0391] 与吉西他滨组群中的患者相比,Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨组群上的患者多接受一个治疗周期(表18)。

[0392] 表18.治疗暴露

[0393]

变量	<i>Nab</i> -太平洋紫杉醇 +吉西他滨 (N=421)	吉西他滨 (N=402)
治疗持续时间, 中值月	3.9	2.8
周期, 中值数(最小值, 最大值)	3.0 (1, 23)	2.0 (1, 23)
% 拟定剂量, 中值(最小值, 最大值) <i>Nab</i> -太平洋紫杉醇 吉西他滨	80.6 (16.7, 100.0) 75.2 (14.3, 97.7)	-- 84.6 (14.1, 100.0)
累积剂量, 中值 mg/m^2 <i>Nab</i> -太平洋紫杉醇 吉西他滨	1425.0 11400.0	-- 9000.0

[0394]

变量	<i>Nab</i> -太平洋紫杉醇 +吉西他滨 (N=421)	吉西他滨 (N=402)
剂量强度, 中值 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{周}$ <i>Nab</i> -太平洋紫杉醇 吉西他滨	74.1 597.3	-- 674.8
具有 ≥ 1 的剂量减小的患者, % <i>Nab</i> -太平洋紫杉醇 吉西他滨	41 47	-- 33
125 mg/m^2 下的 <i>Nab</i> -太平洋紫杉醇剂量, n (%)	4116.0 (71)	--
1000 mg/m^2 下的吉西他滨剂量, n (%)	3731.0 (63)	3762.0 (79)

[0395] 吉西他滨的中值剂量强度仅低于*Nab*-太平洋紫杉醇加吉西他滨组群中的中值剂量强度大约10%，其指示 Abraxane[®] 允许充足剂量的吉西他滨 (表18)。递送的 Abraxane[®] 剂

量强度是计划剂量的80%，它是高的(表18)。

[0396] 表19概述了安全性结果。

[0397] 表19. 安全性

[0398]

优选的条款	<i>Nab</i> -太平洋紫杉醇 +吉西他滨 (N=421)	吉西他滨 (N=402)
导致死亡的具有至少 1 个 AE 的患者， %	4	4
>5%的患者中≥3 级的非血液学 AE ^a ， %		
嗜中性白细胞减少症	38	27
白细胞减少症	31	16
血小板减少症	13	9
贫血症	13	12
发热性嗜中性白细胞减少症 ^b (任何等	3	1

[0399]

优选的条款	<i>Nab</i> -太平洋紫杉醇 +吉西他滨 (N=421)	吉西他滨 (N=402)
级), %		
>5%的患者中≥3 级的非血液学 AE ^a , %		
疲劳	17	7
外周神经病变 ¹	17	<1
腹泻	7	2
≥3 级的神经病变, 中值天数		
开始时间	140	113
改善 1 级的时间	21	29
改善至≤1 级的时间	29	--
^a 基于实验室值 ^b 基于治疗相关事件的调查者评定 ¹ <i>Nab</i> -太平洋紫杉醇组群中 61%的患者在≥3 级的神经病变后重新治疗		

[0400] 大多数患者因进展中止治疗,在吉西他滨组群中具有更高的百分比。然而,在联合组群中,更多的患者因不良反应中止(表20)。

[0401] 表20. 治疗中止

[0402]

人群	<i>Nab</i> -太平洋紫杉醇 +吉西他滨 (N=431)	吉西他滨 (N=430)	全部患者 (N=861)
治疗的患者	420 (97%)	403 (94%)	823 (96%)
治疗中止的原因			
进行性疾病	196 (45%)	245 (57%)	441 (51%)
不良事件	128 (30%)	73 (17%)	201 (23%)
与研究药物相关	86 (20%)	29 (7%)	115 (13%)
与研究药物无关	42 (10%)	44 (0%)	86 (10%)

[0403]

人群	<i>Nab</i> -太平洋紫杉醇 +吉西他滨 (N=431)	吉西他滨 (N=430)	全部患者 (N=861)
医师决定	25 (6%)	18 (4%)	43 (5%)
违反协议	10 (2%)	6 (1%)	16 (2%)
失访	0	0	0
被患者撤销	28 (6%)	39 (9%)	67 (8%)
其它	7 (2%)	10 (2%)	17 (2%)

[0404] 在*Nab*-太平洋紫杉醇加吉西他滨组群中较高百分比的患者中可见的3-4级不良事件是嗜中性白细胞减少症、疲劳、外周神经病变、血小板减少症、贫血症、脱水、恶性和腹泻。3-4级神经病变的比率是17% (表21)。通过中央实验室,存在较高比率的3-4级神经病变和血小板减少症,但是在贫血症中没有差异 (表21)。

[0405] 表21. 在任一个组群 (治疗人群) 中报道的>5%的最常见的治疗诱发的3级或更高级的AE的发生率

[0406]

优选的条款	<i>Nab</i> -太平洋紫杉醇 吉西他滨 (n=421)	吉西他滨 (n=402)
嗜中性白细胞减少症	138 (33%)	85 (21%)
疲劳	77 (18%)	37 (9%)
外周神经病变 ¹	70 (17%)	3 (1%)
血小板减少症	53 (13%)	33 (8%)
贫血症	49 (12%)	32 (8%)
白细胞减少症	39 (9%)	15 (4%)
脱水	31 (7%)	10 (2%)
无力	29 (7%)	17 (4%)
腹痛	27 (6%)	32 (8%)
恶心	27 (6%)	14 (3%)

[0407]

腹泻	26 (6%)	6 (1%)
呕吐	25 (6%)	15 (4%)
肺栓塞	19 (5%)	26 (6%)

[0408] 不存在由血小板减少症中小的增加导致的出血。在联合组群中存在感染的小的增加,其与较高比率的嗜中性白细胞减少症和较长的观察期一致(表22)。

[0409] 表22. 3/4级的骨髓抑制

[0410]

NCI CTCAE 等级	<i>Nab</i> -太平洋紫杉醇 吉西他滨 (N=421) n (%)	吉西他滨 (N=402) n (%)
ANC		
3 级	108 (27)	82 (21)
4 级	45 (11)	21 (5)
血小板计数		
3 级	43 (11)	28 (7)
4 级	9 (2)	8 (2)
血红蛋白		
3 级	50 (12)	42 (11)
4 级	3 (1)	6 (2)

[0411] 联合组群中的较大百分比的患者中导致药物中止的最常见的不良事件是感觉神经病变(表23)。

[0412] 表23. 导致治疗中止的治疗诱发的不良事件(≥3%)

[0413]

系统器官类型	<i>Nab</i> -太平洋紫杉醇+吉西他滨 (N=421) n (%)		吉西他滨 (N=402) n (%)
	<i>Nab</i> -太平洋紫杉醇	吉西他滨	
具有研究药物永久地中止的动作的具	148 (35%)	126 (30%)	95 (24%)

[0414]

系统器官类型	<i>Nab</i>-太平洋紫杉醇+吉西他滨 (N=421) n (%)		吉西他滨 (N=402) n (%)
	<i>Nab</i>-太平洋紫杉醇	吉西他滨	
有至少一个 AE 的对象			
神经系统	39 (9%)	21 (5%)	7 (2%)
一般紊乱/给药部位症状	30 (7%)	28 (7%)	18 (4%)
血液&淋巴	17 (4%)	15 (4%)	16 (4%)
呼吸、胸部和纵膈紊乱	16 (4%)	16 (4%)	15 (4%)
感染和侵扰	15 (4%)	15 (4%)	11 (3%)
胃肠紊乱	14 (3%)	15 (4%)	22 (5%)

[0415] 具有死亡结局的不良反应的患者的百分比在两个治疗组群中是相同的,并且低于4% (表24)。

[0416] 表24. 具有死亡结局 (收集 ≥ 2 个患者) 的治疗诱发的不良反应的治疗人群

[0417]

系统器官类型-优选的条款	<i>Nab</i>-太平洋紫杉醇+ 吉西他滨 (N=421) n (%)	吉西他滨 (N=402) n (%)
具有死亡结局的至少一个治疗相关的 AE 的对象	18 (4%)	18 (4%)
感染和侵扰	7 (2%)	3 (1%)
心脏紊乱	2 (<1%)	3 (1%)
胃肠紊乱	2 (<1%)	3 (1%)
一般紊乱和给药部位症状	2 (<1%)	3 (1%)
呼吸、胸部和纵膈紊乱	2 (<1%)	3 (1%)

[0418]

肝胆紊乱	1 (<1%)	1 (<1%)
神经系统紊乱	1 (<1%)	2 (<1%)
肾脏和泌尿紊乱	1 (<1%)	1 (<1%)
肿瘤进展	0	2 (<1%)

[0419] 表25概述了意向治疗人群中子组的总生存。

[0420]

	Nab-太平洋紫杉醇+吉西他滨 (N=431)		吉西他滨 (N=430)			
子组	死亡/n (%)	中值 OS 95%的 CI(月)	死亡/n (%)	中值 OS 95%的 CI(月)	危险比 HR _{A+G/G} 95%的 CI	P 值
地理区域						
澳洲	50/61 (82)	9.2 (6.90, 11.01)	53/59 (90)	6.7 (7.29, 8.90)	0.67 (0.445, 1.009)	0.0553
东欧	62/64 (97)	7.7 (6.01, 9.26)	59/62 (95)	5.9 (4.67, 7.46)	0.84 (0.579, 1.226)	0.3715
西欧	14/38 (37)	--	17/38 (45)	6.9 (5.09, --)	0.72 (0.352, 1.467)	0.3644
北美	207/268 (77)	8.7 (7.89, 9.86)	230/271 (85)	6.8 (6.01, 7.52)	0.68 (0.563, 0.823)	<0.0001
胰腺癌原发部位						
头部	142/191 (74)	9.3 (7.98, 10.45)	155/180 (86)	6.5 (5.55, 7.29)	0.59 (0.460, 0.745)	<0.0001
其它	188/237 (79)	8.1 (6.83, 9.20)	201/246 (82)	6.9 (5.98, 7.52)	0.80 (0.651, 0.982)	0.0325

[0421] 在高度代表性的患者人群中实施此跨国的、多机构的研究,对于患有转移性胰腺癌的患者,Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨与单独的吉西他滨相比提供生存率强有力、高度显著的提高。Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨是显著提高转移性胰腺癌中生存率的第一两药

化学疗法 (chemotherapy doublet), 而且总生存率中值为Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨组群中的8.5个月对吉西他滨组群中的6.7个月 ($HR=0.72, p=0.0000152$)。使用Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨治疗导致一年生存率59%的增加, 从吉西他滨组群中的22%至Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨组群中的35%, 并且使两年生存率加倍 (4%至9%)。

[0422] 独立评述的次要终点表明一致和显著的提高, 中值无进展生存率为Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨组群中的5.5个月对吉西他滨组群中的3.7个月 ($HR=0.69, p=0.000024$), 23%的客观应答率 (ORR) (与之相比, 吉西他滨组群7%), 3.19的ORR比 ($P=1.1 \times 10^{-10}$)。未增大严重的危及生命的毒性, 并且不良事件是可接受的和易管理的。此研究的结果是在子组之间一致, 并且被全部疗效终点支持, 其表明Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨在治疗转移性胰腺癌中优于单独的吉西他滨。

[0423] 实施例2. 来自nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨对单独的吉西他滨的随机化III期试验 (MPACT) 的患有转移性胰腺腺癌的患者更新的生存

[0424] 此实施例提供来自MPACT试验 (实施例1中所述的) 的OS的更新的分析, 其关于诊断患有转移性胰腺腺癌的患者中的总生存 (OS)、无进展生存 (PFS) 和肿瘤应答比较每周施用Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨与标准疗法 (吉西他滨单一疗法)。图9显示了至2013年5月9日更新的总生存。接受Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨的患者中值OS显著长于接受单独的吉西他滨的患者中值OS。较长的随访表明治疗组群之间2.1个月的中值OS差异。如下面表26所示, Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨组群中4%的患者生存三或四年。

[0425] 表26.OS率

[0426]

生存率	nab-P+Gem n = 431		Gem n = 430	
	截止 9/17/12 的 原始数据	截止 5/9/13 更 新的	截止 9/17/12 的 原始数据	截止 5/9/13 更新的
6 个月	67%	66%	55%	55%
12 个月	35%	35%	22%	22%
24 个月	9%	10%	4%	5%

[0427]

36 个月	—	4%	—	0
40 个月	—	3%	—	0
42 个月	—	3%	—	0
中值 OS(月)	8.5	8.7	6.7	6.6

[0428] 表27.OS的多变量分析

[0429]

协变量	至 5/9/13 截止更新的	
	HR(95%的 CI)	P 值
治疗 <i>nab</i> -P+Gem 对 Gem	0.67 (0.576-0.784)	<0.0001
存在肝转移 是对否	1.64 (1.315-2.044)	<0.0001
KPS 70-80 对 90-100	1.45 (1.238-1.694)	<0.0001
年龄 <65 对 ≥65 岁	0.82 (0.705-0.961)	0.0138
基线处的 CA19-9	1.11 (1.002-1.236)	0.0457
地理区域 东欧 对 北美	1.22 (0.997-1.499)	0.0538
转移性位点的数量	1.07 (0.985 - 1.169)	0.1046

[0430] HR=危险比;CI=置信区间

[0431] 图10和下面的表28提供了子组的OS更新。

[0432] 表28. 至2013年5月9日截止更新的子组的OS更新

[0433]

组	<i>nab</i> -P+Gem		Gem		HR	P 值
	事件/n	中值	事件/n	中值 OS,		

[0434]

		OS, 月		月		
全部患者	380/431	8.7	394/430	6.6	0.72	<0.0001
年龄<65 岁	220/254	9.6	222/242	6.8	0.65	<0.0001
年龄≥65 岁	160/177	7.7	172/188	6.5	0.80	0.0484
女性	157/186	9.7	156/173	7.1	0.71	0.0039
男性	223/245	8.1	238/257	6.2	0.74	0.0016
KPS 70-80	156/179	7.6	153/161	4.3	0.59	<0.0001
KPS 90-100	220/248	9.7	240/268	7.9	0.77	0.0053
原发肿瘤部位: 头部	167/191	9.5	170/180	6.4	0.59	<0.0001
原发肿瘤部位: 其它	210/237	8.1	221/246	6.9	0.79	0.0171
肝转移	331/365	8.3	331/360	5.9	0.71	<0.0001
没有肝转移	49/66	11.1	63/70	10.2	0.73	0.1109
1 个转移性位点	25/33	12.9	20/21	9.0	0.47	0.0384
2 个转移性位点	184/202	8.6	185/206	6.9	0.77	0.0164
3 个转移性位点	117/136	7.9	129/140	5.9	0.79	0.0688
≥3 个转移性位点	54/60	8.7	60/63	5.0	0.51	0.0012
正常 CA19-9	50/60	9.3	49/56	7.0	0.90	0.6401
ULN 至<59×ULN 的 CA19-9	108/122	8.8	109/120	7.3	0.80	0.1114
≥59×ULN 的 CA19-9	177/197	8.4	184/195	5.7	0.61	<0.0001
澳洲	52/61	9.4	57/59	6.7	0.59	0.0104
东欧	63/64	7.7	60/62	5.9	0.84	0.3715
西欧	28/38	10.7	27/38	6.9	0.82	0.4705
北美	237/268	8.8	250/271	6.6	0.69	<0.0001

[0435] 表29.OS的基线特征

[0436]

变量	全部 ¹		0-1 年		1-2 年		>2 年	
	<i>nab</i> -P +Gem n=431	Gem n=430	<i>nab</i> -P+ Gem n=287	Gem n=340	<i>nab</i> -P +Gem n=119	Gem n=76	<i>nab</i> -P +Gem n=25	Gem n=14
中值年龄, 岁 (范围)	62 (27-86)	63 (32-88)	62 (31-86)	63 (32-88)	62 (27-80)	63 (41-85)	61 (46-78)	63.5 (50-83)
≥65 岁, %	41	44	44	43	36	47	28	36

[0437]

男性, %	57	60	58	62	55	49	48	64
地区, %								
澳洲	14	14	14	14	13	11	20	14
西欧	15	14	17	15	11	11	8	21
北美	62	63	60	62	66	67	72	64
东欧	9	9	9	9	9	12	0	0
人种, %								
亚洲人	2	2	2	2	1	0	8	14
黑人	4	4	3	4	3	3	8	0
白人	88	87	88	87	89	89	80	79
拉美人	6	6	6	6	5	8	4	7
其它	1	1	1	1	2	0	0	0
KPS, %								
100	16	16	13	12	20	26	32	50
90	42	46	42	45	39	53	48	36
80	35	30	34	33	39	17	20	14
70	7	8	10	9	2	4	0	0
60	< 1	0	1	0	0	0	0	0
肝转移, %	85	84	87	87	84	74	56	57
基线处的 CA19-9, ^a %								
正常	16	15	17	14	14	15	15	38
ULN 至	32	32	31	30	34	42	30	46
<59×ULN	52	53	53	56	51	43	55	15
≥59×ULN								
^a 对于全部患者分类, nab-P+Gem 的可评价的 n=379; 对于 Gem 组群, 可评价的 n=371。								

[0438] 如上面的表29所示,与单独的吉西他滨相比,使用Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨,更高比例的具有提高的基线CA19-9水平($\geq 59 \times \text{ULN}$)的患者活2-3年。

[0439] 不管基线处的CA19-9水平如何,接受Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨的患者表明相似的生存;然而,在使用单独的吉西他滨的情况下,在基线处具有大于中值CA19-9水平的患者比具有小于中值CA19-9水平的患者具有更差的生存。参见图11。

[0440] 任何一个治疗组群都没有观察到新的安全信号。最常见的 ≥ 3 级的毒性是嗜中性白细胞减少症、白细胞减少症、外周神经病变和疲劳。在Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨组群

中观察到以下值得注意的毒性:17%的患者具有3级外周神经病变(没有一例4级;54%具有任意级外周神经病变)。改善3级外周神经病变至≤1级的中值时间是29天,并且44%的患者使用Nab-太平洋紫杉醇重新治疗。≥3级的疲劳发生在17%的患者中。参见下面的表30。

[0441] 表30. 安全性

[0442]

优选的条款	<i>nab</i> -P+Gem n=421	Gem n=402
具有导致死亡的至少 1 个 AE 的患者, %	4	4
≥3 级的血液学 AE, ^a %		
嗜中性白细胞减少症	38	27
白细胞减少症	31	16
血小板减少症	13	9
贫血症	13	12
接受生长因子的患者, %	26	15
发热性嗜中性白细胞减少症, ^b %	3	1
>5%的患者中≥ 3 级的非血液学治疗相关的 AE, ^b %		
疲劳	17	7
外周神经病变	17	<1
腹泻	6	1
≥3 级的神经病变		
开始时间, 天, 中值	140	113
改善至少 1 级的时间, 天, 中值	21	29
改善至≤1 级的时间, 天, 中值	29	--
重新开始 <i>nab</i> -P 的患者, %	61	--
^a 基于实验室的值。 ^b 基于治疗相关的事件的调查员评定。		

[0443] 实施例3. 分析通过正电子发射断层摄影的代谢应答与通过来自MPACT的电子计算机化断层X射线摄影法的肿瘤应答的比较, 比较*nab*-太平洋紫杉醇加吉西他滨对单独的吉西他滨的患有转移性胰腺腺癌的患者III期试验。

[0444] 使用[¹⁸F] 2-氟-2-脱氧葡萄糖 (¹⁸F-FDG) 的正电子发射断层摄影 (PET) 扫描是在癌症管理中用于评价各种恶性肿瘤中应答评定的工具。考察了治疗组群之间通过PET的代谢应答 (MR) 的差异以及MR和其它终点之间的关系、和MPACT试验中疗效的标记。

[0445] 在上面的实施例1中描述了用于本实施例的研究设计。来自11个国家的151个社区

和学术中心中的总计861名患者在2009年5月和2012年4月之间随机。利用608个事件,存在90%的权重检测OS、0.769的HR (双侧 $\alpha=0.049$)。继续治疗直到疾病进展。在基线处每8周进行CT扫描。在基线处第8周和第16周进行PET扫描。此研究的主要终点是总生存(OS)。次要终点是无进展生存(PFS)和使用实体肿瘤应答评价(RECIST) v1.0标准通过独立评述的总应答率(ORR)和安全性。PET分析是预先设定的探索目标。

[0446] 如图12中所示,总计257名患者在基线处经历PET扫描。在218名患者中进行第8周PET扫描,并且在131名患者中进行第16周PET扫描。

[0447] 超过60%的患者在基线处具有5或6个PET显像的损伤。参见下面的表31。基线处的中值最大标准化摄取(SUV_{max})值在Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨组群中是18.0,并且在单独的吉西他滨组群中是19.7。与单独的吉西他滨组群相比,对于Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨组群,通过PET评价的代谢率(MR)是显著更高的(表31)。在基线处进行PET扫描的患者队列中,与单独的吉西他滨组群相比,Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨组群的ORR、OS、和PFS也是显著更好的(表31)。

[0448] 表31.PET队列中的疗效

[0449]

结果	<i>nab</i> -P+Gem n=130	Gem n=127	RRR 或 HR (95%的 CI)	P 值
通过 PET 的 MR	63%	38%	1.67 (1.288-2.162)	<0.0001
通过 RECIST 的 ORR	31%	11%	2.79 (1.599-4.874)	0.0001
中值 PFS	6.7 个月	4.3 个月	0.62 (0.443-0.862)	0.0041
中值 OS	10.5 个月	8.4 个月	0.71 (0.542-0.920)	0.0094

[0450] 在合并的治疗组群分析中,总计255名患者中的130名(51%)通过PET具有代谢应答。通过RECIST具有应答的大多数患者通过PET也具有应答(42/54=78%;下面的表32)。许多通过RECIST不经历应答的患者不通过PET具有应答(115/203=57%;下面的表32)。在通过PET具有MR的患者之中,32%具有完全应答(CR)或部分应答(PR),43%具有稳定疾病(SD),并且16%通过RECIST具有进行性疾病(PD)。通过RECIST(n=88)不具有应答但是通过PET具有应答的患者的中值OS是10个月(下面的表32)。

[0451] 表32.OS作为RECIST和PET应答的函数

[0452]

		通过 RECIST 的 CR 或 PR			
		是		否	
		n	中值 OS, 月	n	中值 OS, 月
通过 PET 的	是	42	15	88	10
CMR 或 PMR	否	12	14	115	7

[0453] 与通过欧洲肿瘤研究与治疗组织 (EORTC) 标准表明代谢应答的患者的百分比一致, Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨组群中每个患者在第8周和第16周二者FDG摄取的减少是较大的 (表33)。

[0454] 表33. 每个患者FDG摄取的减少

[0455]

变量	nab-P+Gem	Gem
第8周	n=117	n=101
平均值	-30.32	-17.62
标准偏差	±41.53	±40.81
中值	-41.20	-28.60
范围	-77.00-192.20	-74.30-144.80
第16周	n=75	n=56
平均值	-37.08	-8.51
标准偏差	±37.78	±22.40
中值	-49.10	-28.60
范围	-81.80-122.30	-68.40-251.20

[0456] 在两个治疗组群中, 具有RECIST定义的应答的患者的百分比在具有最大每个患者的FDG摄取减少的患者组中是较高的 (表34)。Nab-太平洋紫杉醇加吉西他滨组群中百分之十二的患者和单独的吉西他滨组群中25%的患者在第8周具有FDG摄取的减少但通过RECIST具有进行性疾病 (表34)。

[0457] 表34. FDR摄取的变化与通过CT扫描的ORR的关系

[0458]

变量	<i>nab</i> -P+Gem			Gem		
第 8 周	n=117			n=101		
FDG 摄取的变化 ^a	三分位组 1(最大减少)	三分位组 2(较小减少)	三分位组 3(任何增大)	三分位组 1(最大减少)	三分位组 2(较小减少)	三分位组 3(任何增大)
n	46	50	21	13	68	20
CR, n(%)	0	0	0	0	0	0
PR, n(%)	17 (37)	14 (28)	4 (19)	4 (31)	6 (9)	1 (5)
SD, n(%)	17 (37)	18 (36)	5 (24)	5 (38)	24 (35)	5 (25)
PD, n(%)	9 (20)	5 (10)	7 (33)	3 (23)	22 (32)	7 (35)
NE, n(%)	3 (7)	13 (26)	5 (24)	1 (8)	16 (24)	7 (35)
第 16 周	n=75			n=55 ^b		
FDG 摄取中的变化 ^a	三分位组 1(最大减少)	三分位组 2(较小减少)	三分位组 3(任何增大)	三分位组 1(最大减少)	三分位组 2(较小减少)	三分位组 3(任何增大)
n	37	28	10	12	26	17

[0459]

CR, n(%)	0	1 (4)	0	0	0	0
PR, n(%)	22 (59)	9 (32)	1 (10)	5 (42)	6 (23)	1 (6)
SD, n(%)	12 (32)	15 (54)	4 (40)	7 (58)	14 (54)	7 (42)
PD, n(%)	3 (8)	3 (11)	5 (50)	0	6 (23)	9 (53)
NE, n(%)	0	0	0	0	0	0
^a 三分位组 1=至<50%的基线摄取的减少;三分位组 2=至≥50%的基线的 FDG 摄取的减少;三分位组 3=由基线的任何增大。 ^b 具有 PET 扫描的一个患者不具有通过 RECIST 的肿瘤应答的有效评价。						

[0460] 总之,高数量的具有PET显像的肿瘤的患者(>60%的患者在基线具有5或6个PET显像的损伤)和基线处的高中值SUV_{max}值表明胰腺癌损伤的确是PET显像的。与其它疗效结果一致,PET结果相对于单独的Gem更支持nab-P+Gem,即,较高的代谢应答率:63%对38%和在第8与16周FDG摄取的较大减少(第8周:中值减小41.2%对28.6%,第16周:中值减小49.1%对28.6%)。此试验中通过PET的MR率是>2倍的通过RECIST的应答率,表明PET可以是肿瘤应答的更敏感的标记。因为在第8与16周通过PET的应答在此试验中充当临床疗效的替代,在允许PET数据告知治疗计划的甚至更早的时间点考察PET应答可能是期望的。通过RECIST不具有CR或PR的患者中,通过PET具有MR的那些与不具有的那些相比具有更长的中值OS。通过RECIST具有PD的一组患者通过PET展现出MR。因而,不管通过CT的SD或PD如何,PET可确认可能从继续治疗受益的一组患者。

[0461] 虽然为了理解清楚的目的,已经通过说明和实施例在一些细节上描述了前述发明,但是该描述和实施例不应解释为限制本发明的范围。

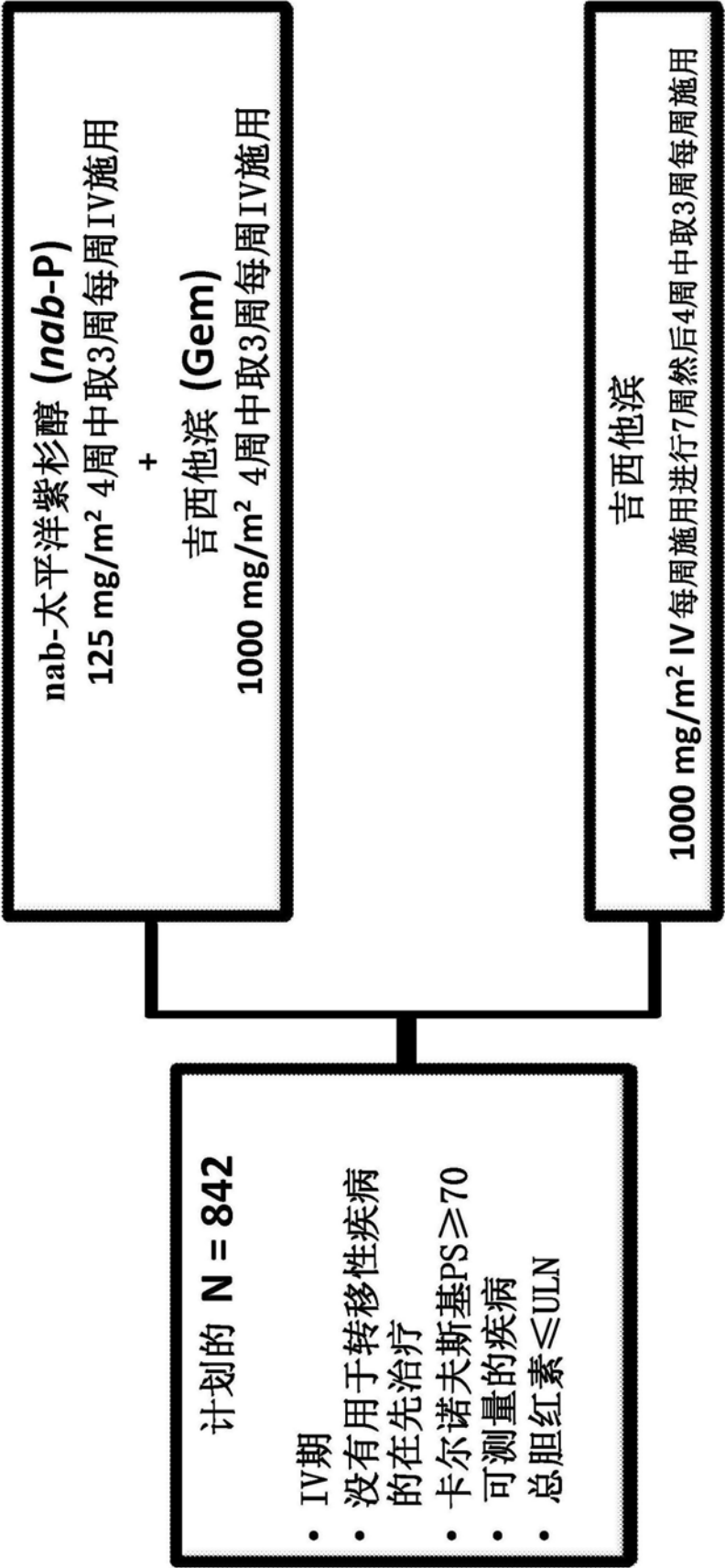


图1

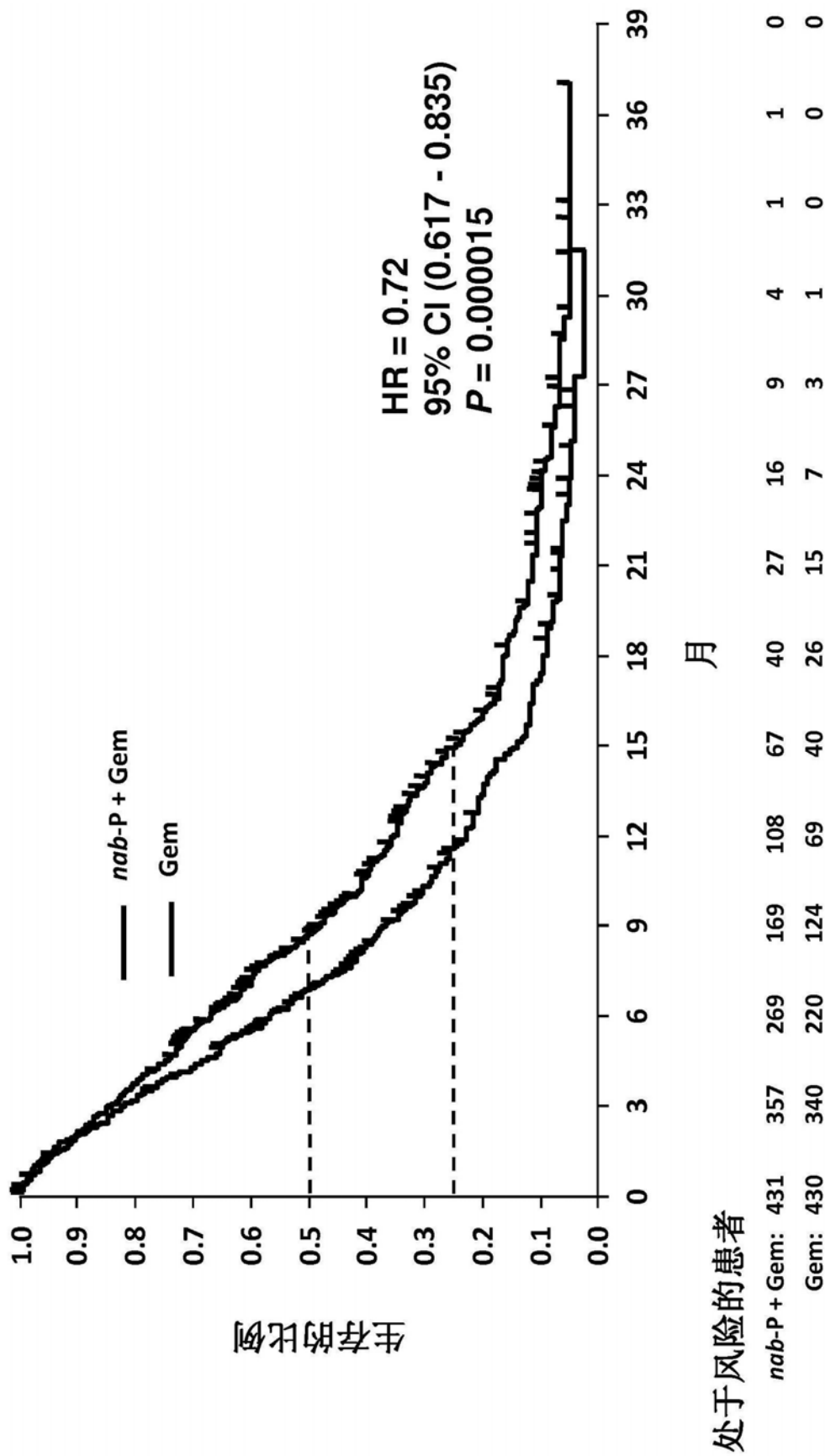


图2

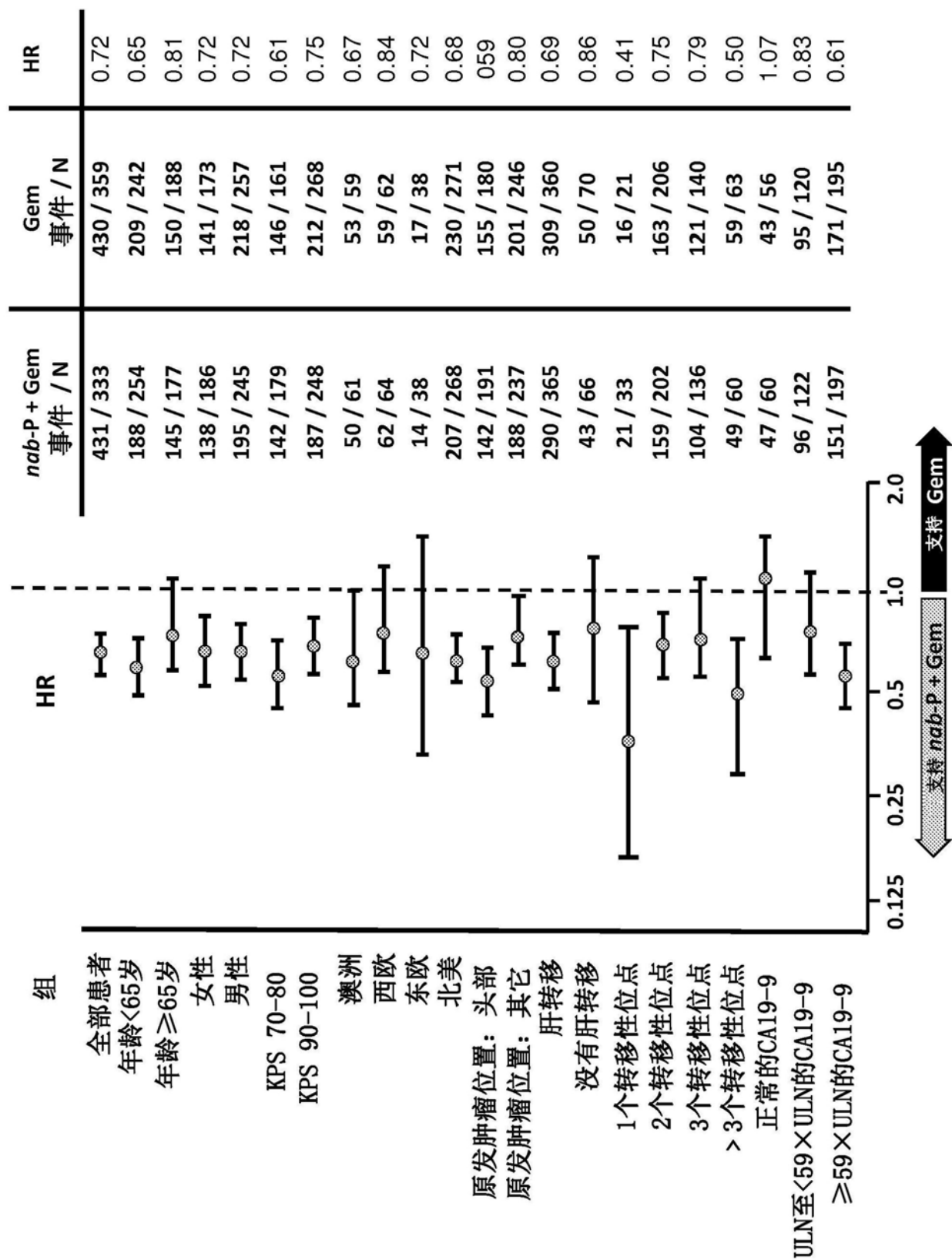


图3

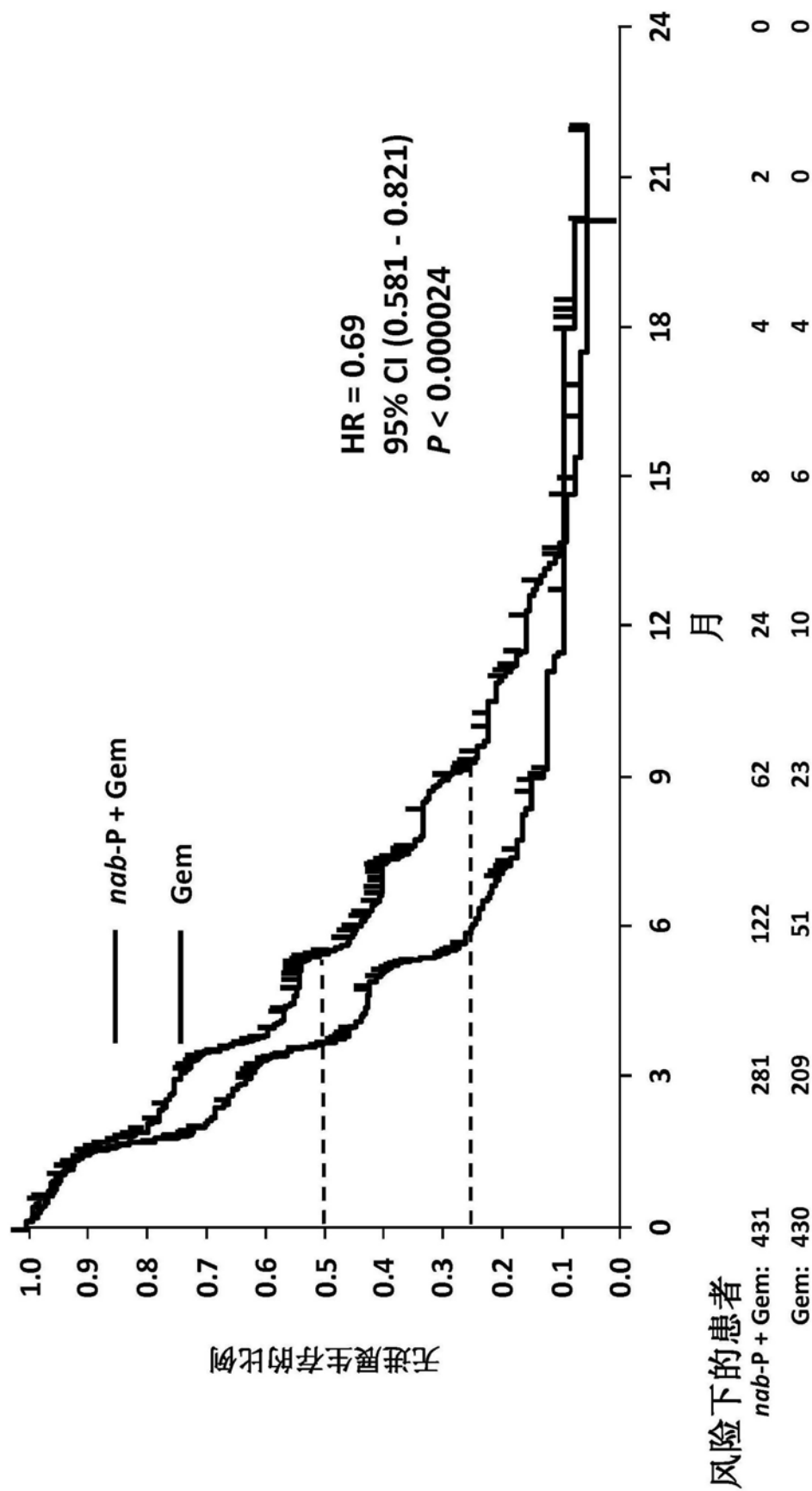


图4

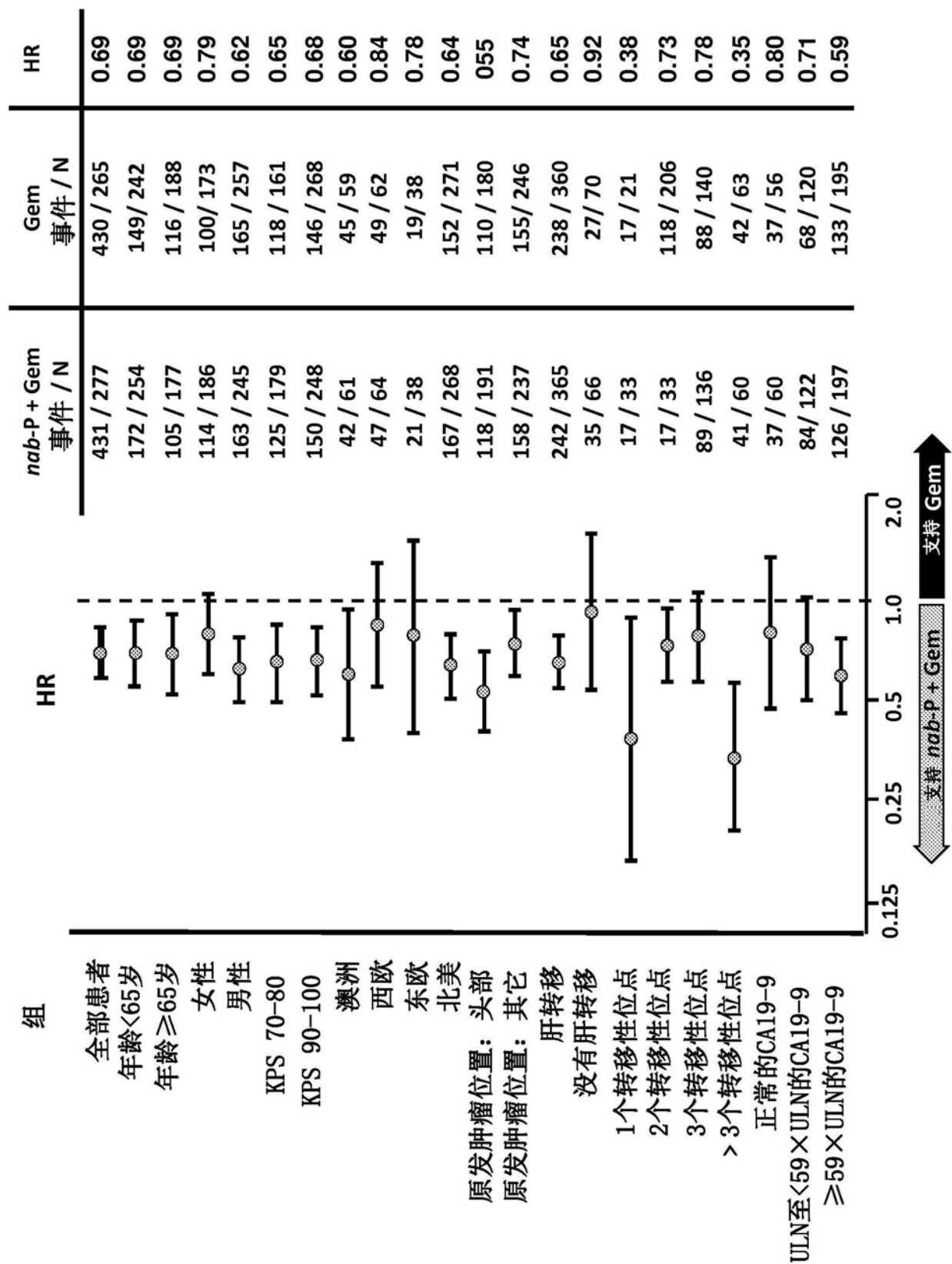


图5

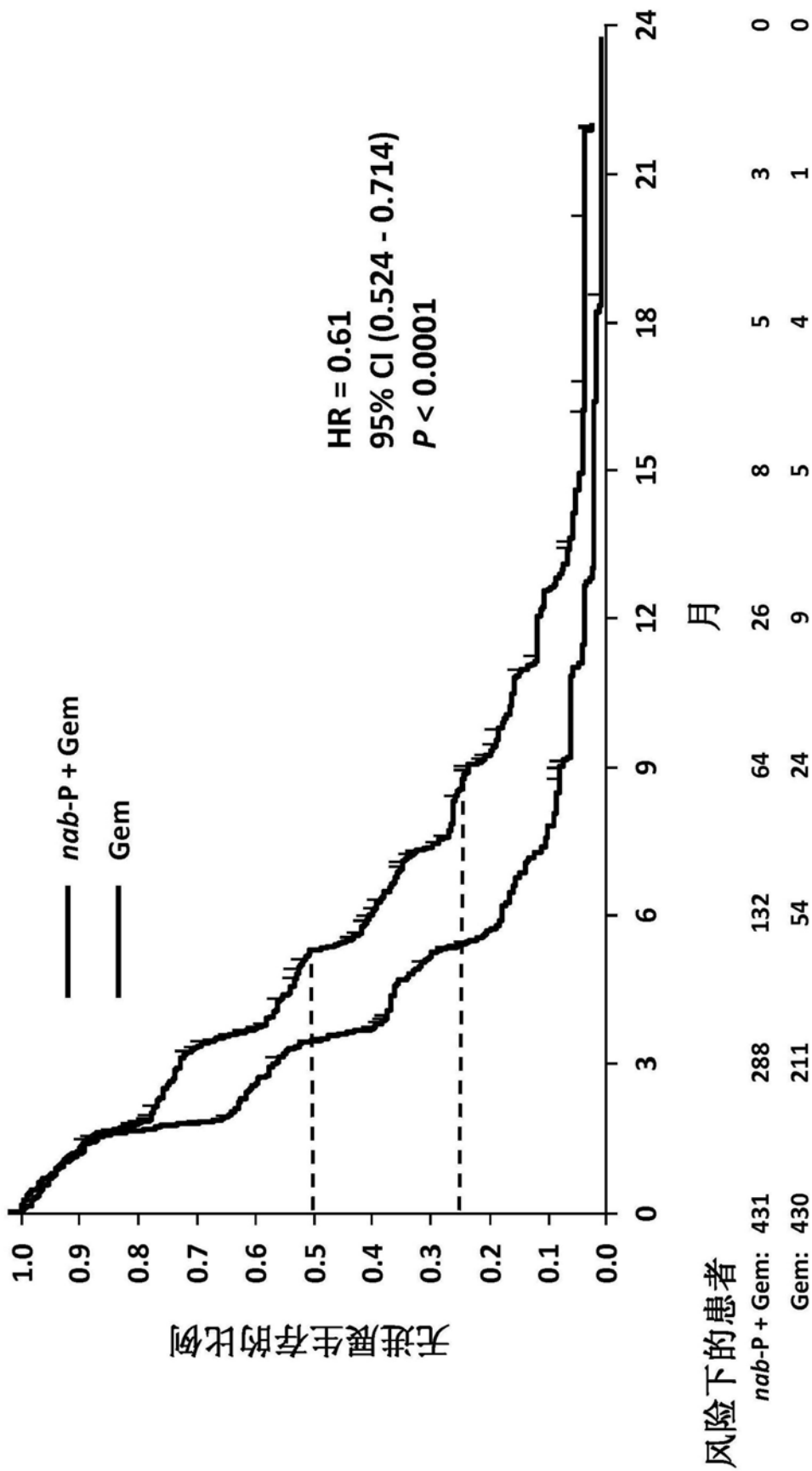


图6

研究CA046

图14.2.3.1

通过独立放射检查意向治疗人群的最佳总应答率的森林图

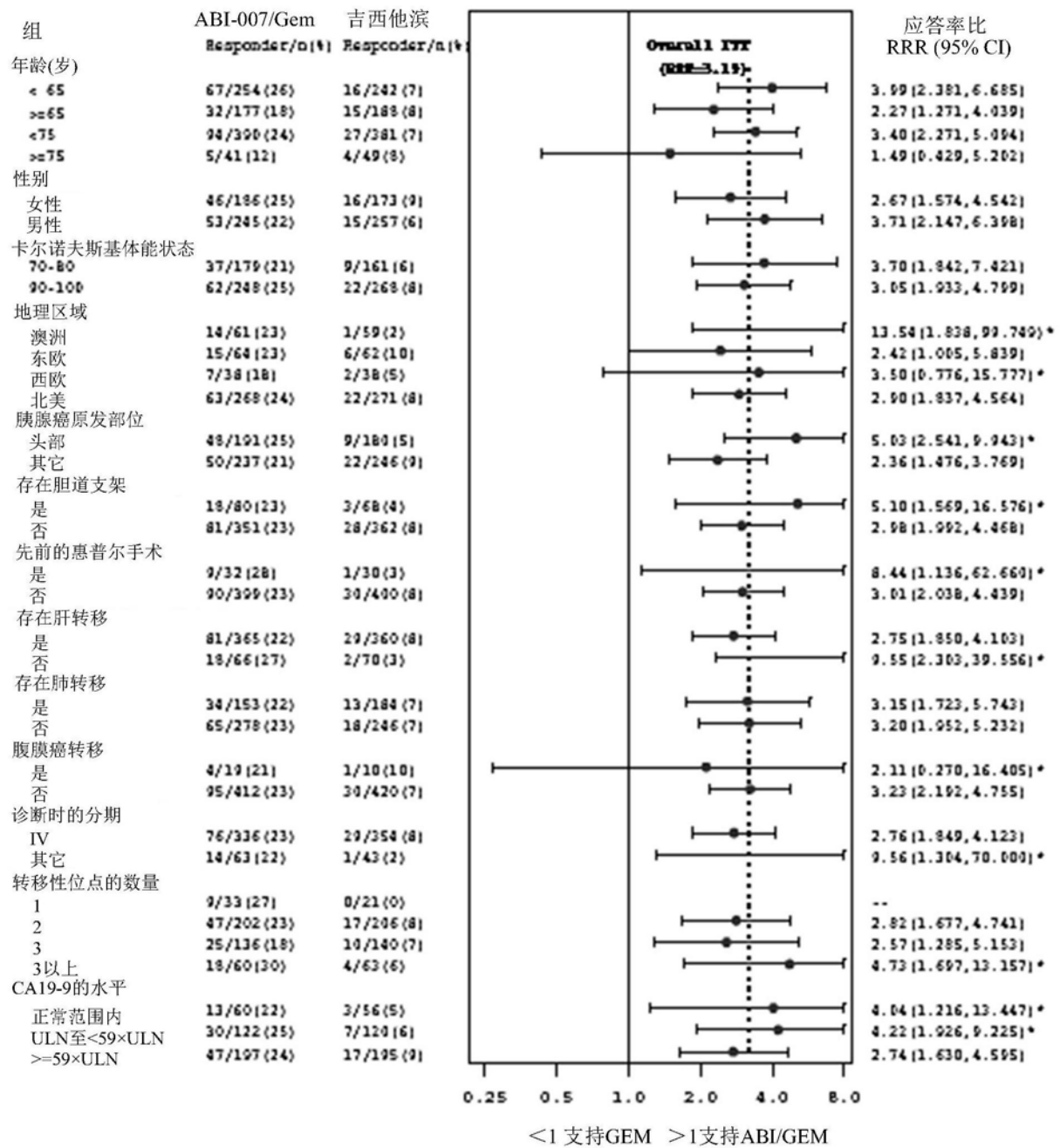


图7

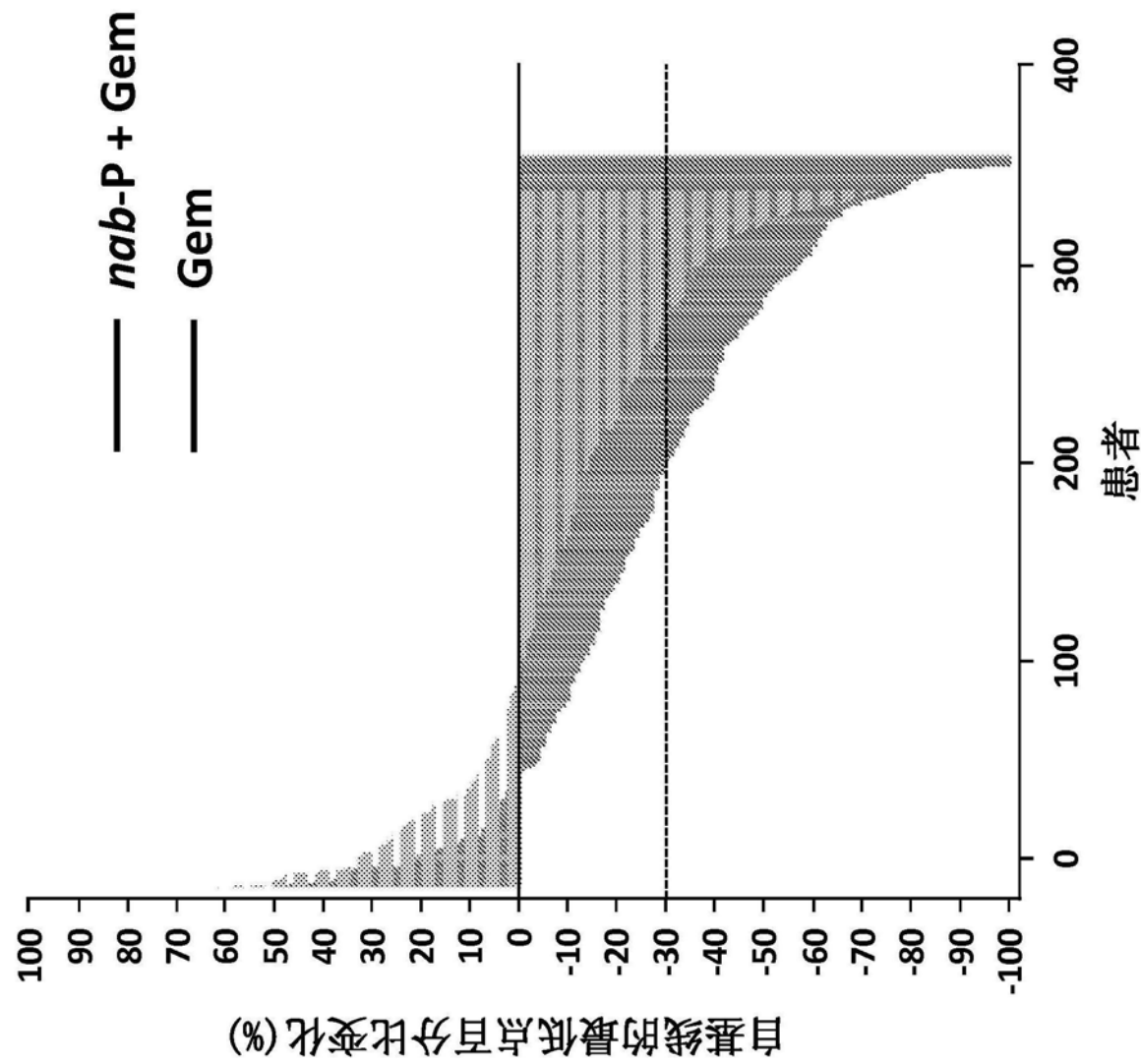


图8

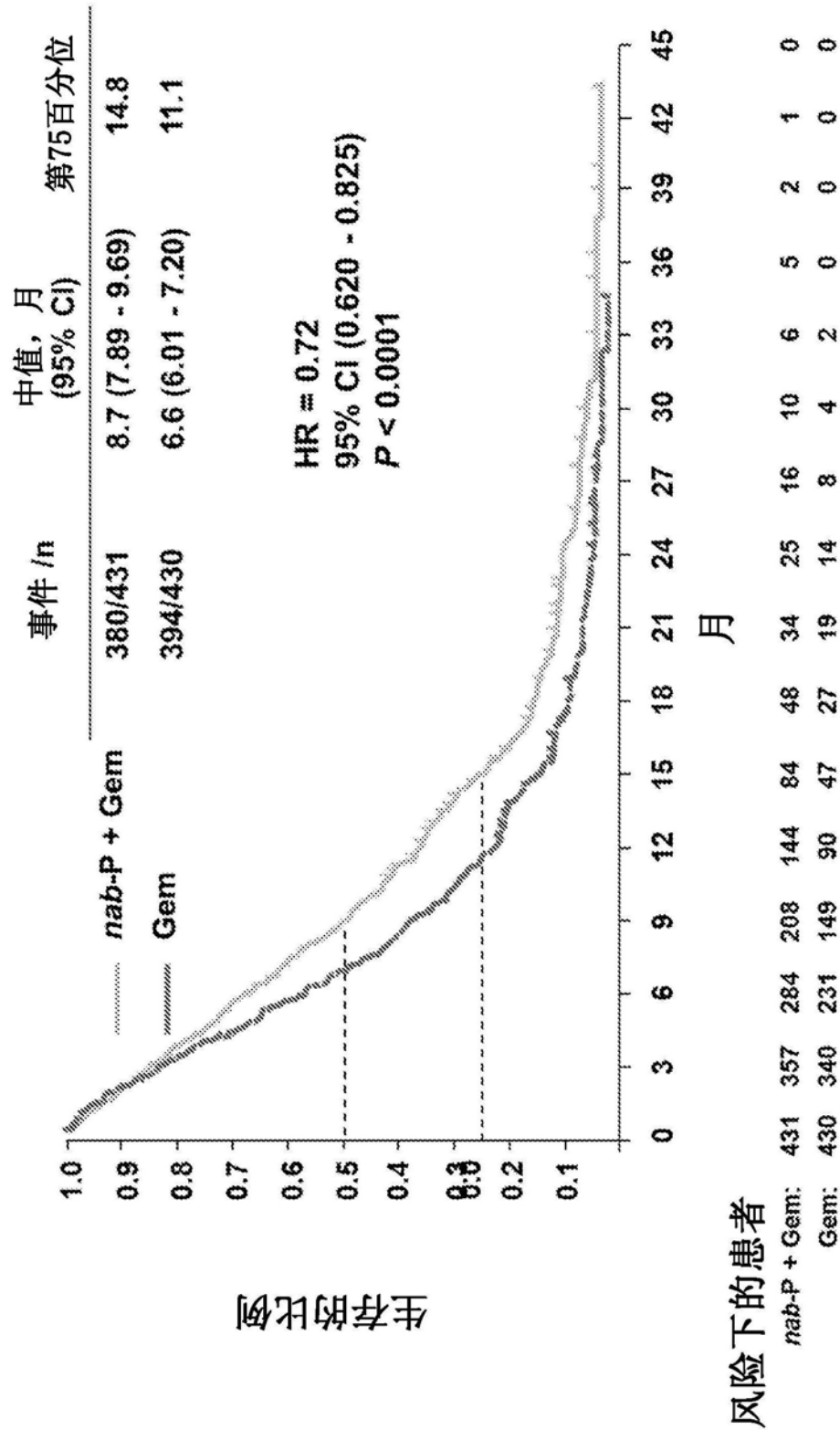


图9

* *nab*-P+Gem组群中4%的患者生存3年或大于3年(表1)

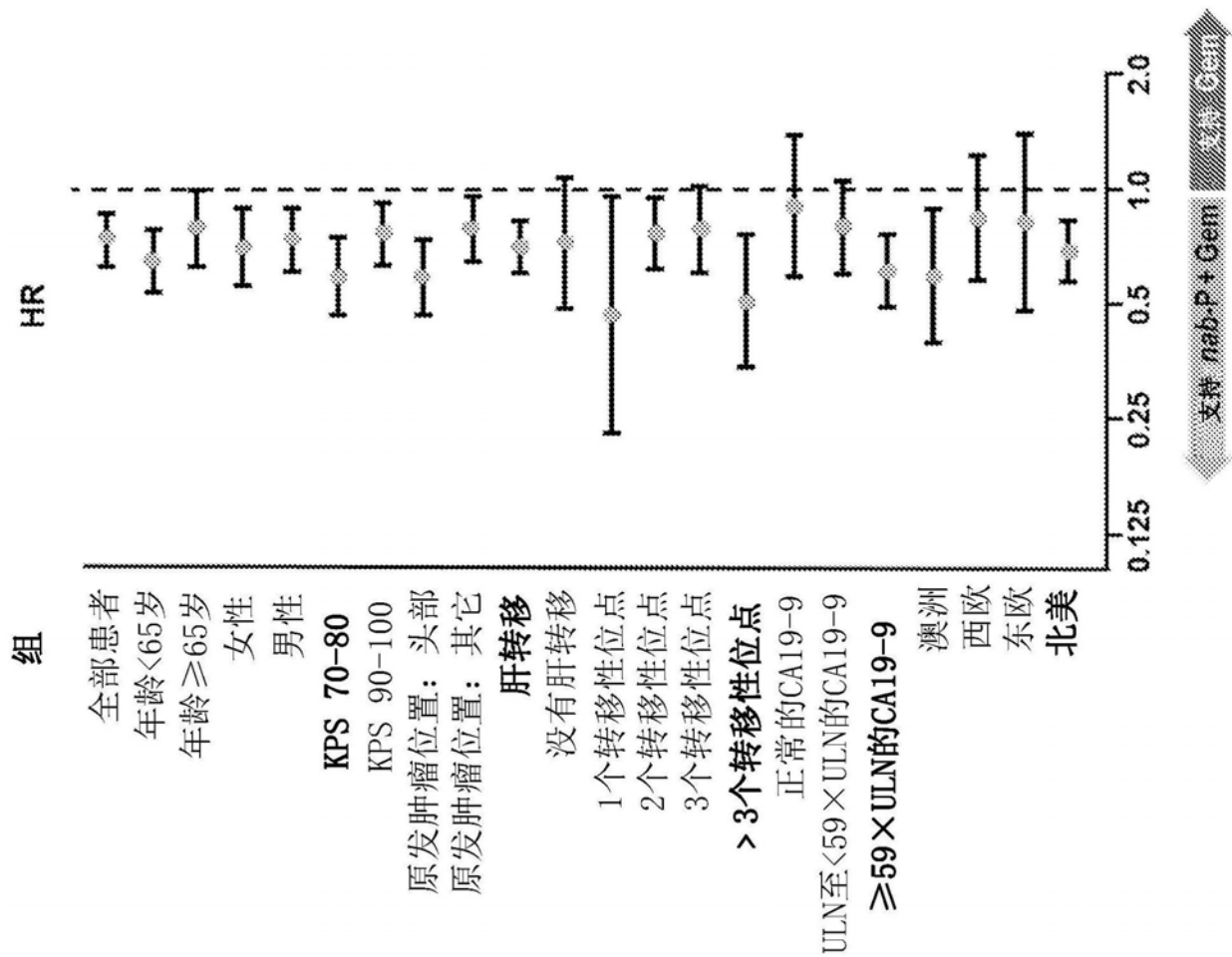


图10

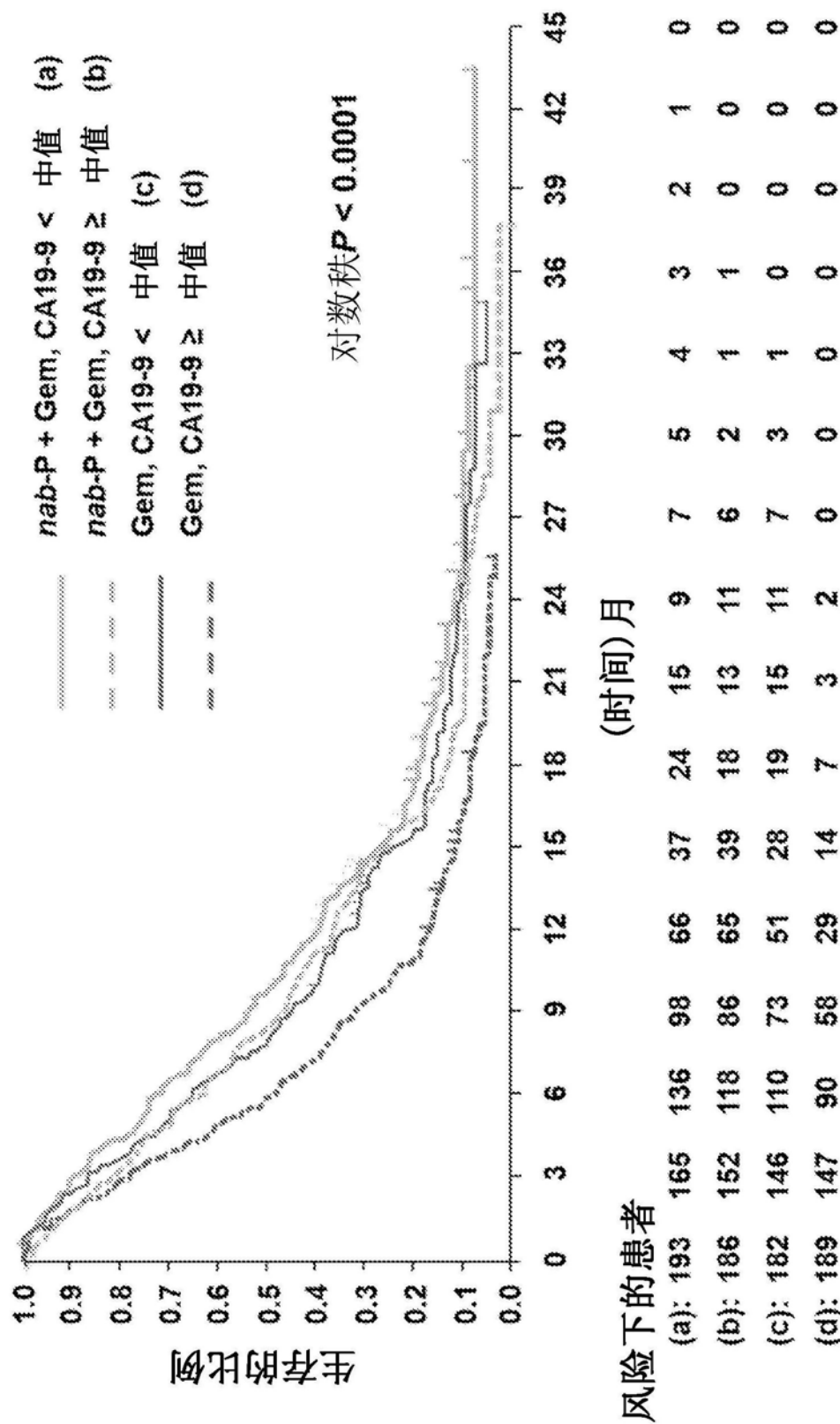


图11

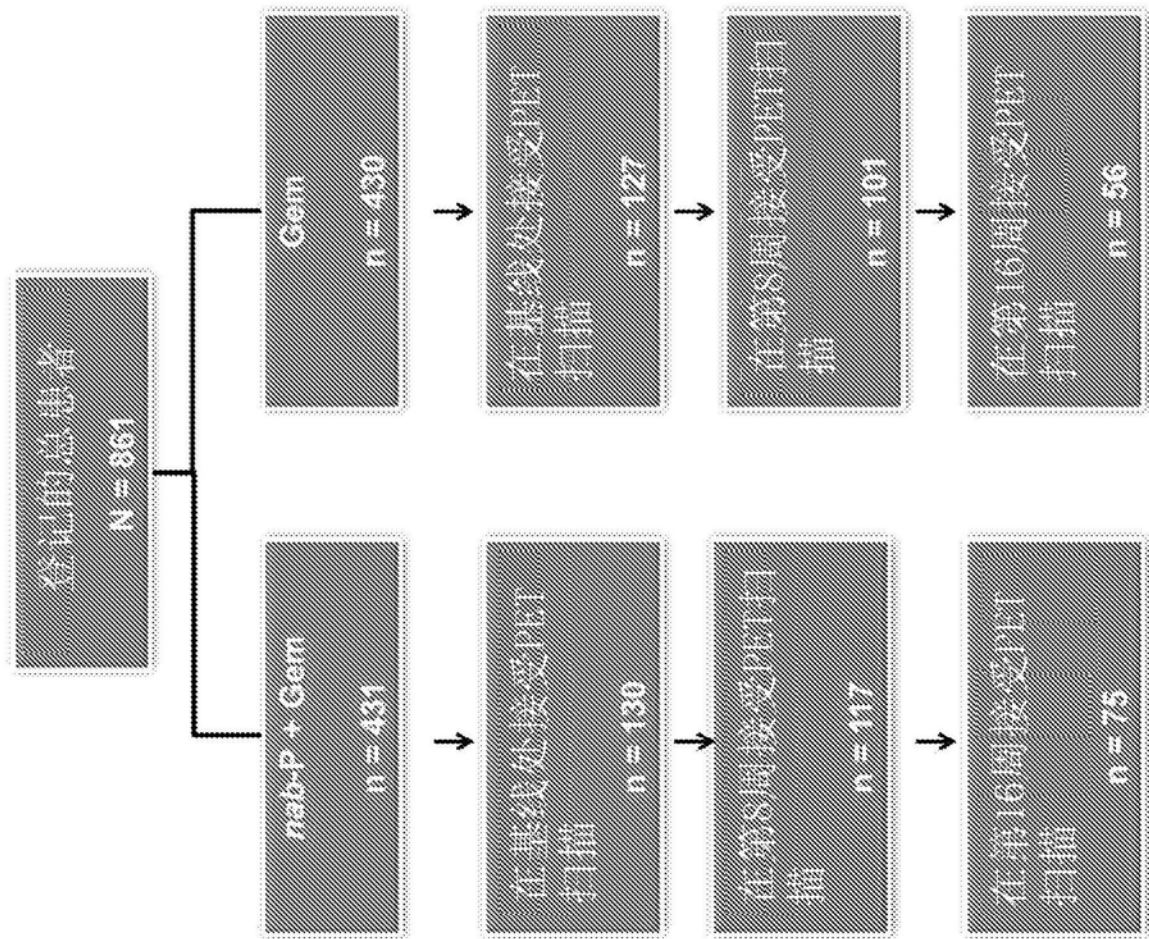


图12