

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 009 356**

51 Int. Cl.:

A61K 31/436	(2006.01)	G01N 33/574	(2006.01)
A61K 38/38	(2006.01)	A61K 47/42	(2007.01)
A61K 9/00	(2006.01)		
A61K 9/08	(2006.01)		
A61K 9/10	(2006.01)		
A61K 9/19	(2006.01)		
A61K 9/14	(2006.01)		
A61K 9/51	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		
A61P 35/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2016** **E 21200495 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2024** **EP 3998069**

54 Título: **Nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina para uso en el tratamiento de tumores de células epiteloides**

30 Prioridad:

29.06.2015 US 201562186252 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2025

73 Titular/es:

ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC (100.00%)
86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901, US

72 Inventor/es:

DESAI, NEIL P.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 3 009 356 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina para uso en el tratamiento de tumores de células epitelioides

CAMPO TÉCNICO

- 5 La presente divulgación se refiere a métodos y a composiciones para el tratamiento de enfermedades proliferativas pertenecientes a la familia de tumores de células epitelioides, tales como tumores de células epitelioides perivasculares (PEComas, por sus siglas en inglés), mediante la administración de composiciones que comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR, tal como un fármaco limus, y una albúmina.
- 10 La invención se refiere a una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina para uso en un método de tratamiento de un PEComa maligno en un individuo mediante administración intravenosa, en donde el sirolimus se administra al individuo en una dosis de 10 mg/m² a 150 mg/m².

ANTECEDENTES

- 15 Los tumores de células epitelioides perivasculares (PEComas) son una familia de neoplasias mesenquimales raras compuestas de células epitelioides distintivas desde el punto de vista histológico e inmunohistoquímico. La familia de tumores PEComa incluye, por ejemplo, linfangioleiomiomatosis (LAM), angiomiolipoma (AML), tumores pulmonares de células claras ‘de azúcar’ y PEComa no especificado de otra manera (PEComa-NOS; un término que se refiere a los PEComas menos bien caracterizados de una diversidad de otros orígenes anatómicos). Los PEComas comparten un tipo de célula distintivo, a saber, la célula epiteloide perivascular, y a menudo están estructurados como nidos y láminas, o en ocasiones como células fusiformes, con una asociación focal con las
- 20 paredes de los vasos sanguíneos. Véase, Homick, J. L. et al., *Histopathology*, 48:75-82 (2006); Wildgruber, M. et al., *World J Surg Oncol*, 12:1-4 (2014).

- Si bien la mayoría de los PEComas son benignos, un subconjunto de PEComas agresivos exhiben un comportamiento maligno y desarrollan, por ejemplo, metástasis localmente invasivas o distantes. Véase, Gennatas, C. et al., *World J Surg Oncol*, 10:1-4 (2012); Wagner, A. J. et al., *J Clin Oncol*, 28:835-840 (2010); Koenig, A. M et al., *J Med Case Reports*, 3: 1-5 (2009).
- 25

- El tratamiento de primera línea de los PEComas es la resección quirúrgica. Véase, Martignoni, G. et al., *Virchows Arch*, 452:119-132 (2008). El régimen de tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia sigue siendo controvertido. La rareza de los PEComas documentados ha impedido el uso de ensayos terapéuticos diseñados para investigar un régimen novedoso para el tratamiento de los PEComas. Véase, Selvaggi, F. et al., *BMC Surg*, 11 (2011); Waters, P. S. et al., *IntJ Surg Case Reports*, 3:89-91 (2012). Actualmente no existe un tratamiento de segunda línea para los PEComas inoperables, agresivos, avanzados, localmente avanzados, metastásicos o malignos. Por consiguiente, estos subgrupos de PEComas siguen siendo muy difíciles de tratar. El pronóstico para los pacientes dentro de estos subgrupos de pacientes es malo, con una supervivencia mediana estimada de 12-17 meses después del diagnóstico de enfermedad avanzada. Además, por ejemplo, la tasa de supervivencia a 5 años del PEComa uterino metastásico es de aproximadamente el 16 %. Véase, Khaja, F. et al., *Case Reports in Medicine*, 2013:1-4 (2013).
- 30
- 35

- El documento WO-A-2008/109163 describe nanopartículas que comprenden rapamicina y albúmina como proteína transportadora para uso en el tratamiento del cáncer. Dickson et al. informan en *Int. J. Cancer*, 132(7), 2012, 1711-1717 sobre el tratamiento del PEComa maligno con sirolimus mediante administración oral. Benson et al. describen en *Anticancer Research*, 2014, 3663-3668 que los inhibidores de mTOR, tales como sirolimus y temsirolimus, deberían ser el tratamiento de primera línea recomendado en el PEComa.
- 40

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

- La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier divulgación que caiga fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines informativos. La presente solicitud, en algunas realizaciones, proporciona un método para tratar un tumor epiteloide en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR y una albúmina. En el marco de la invención, la referencia a un método de tratamiento debe entenderse como una referencia a la composición de la invención para uso en un método de este tipo. No se reivindican métodos de tratamiento como tales. De acuerdo con la invención, el tumor epiteloide es un tumor de células epitelioides perivasculares (PEComa). En algunas realizaciones, el PEComa se selecciona del grupo que consiste en un tumor de ‘azúcar’ de células claras pulmonares, un PEComa no especificado de otra manera (PEComa-NOS), angiomiolipoma y linfangioleiomiomatosis. De acuerdo con la invención, el PEComa es maligno. En algunas realizaciones, el PEComa está localmente avanzado. En algunas realizaciones, el PEComa es metastásico. En algunas realizaciones, el PEComa es irresecable o irresecable localizado. En algunas realizaciones, el PEComa es recurrente.
- 45
- 50
- 55

De acuerdo con la invención, en cualquiera de los métodos arriba descritos, el inhibidor de mTOR es el fármaco limus sirolimus.

- De acuerdo con la invención, la cantidad eficaz de sirolimus en la composición de nanopartículas está entre 10 mg/m² y 150 mg/m². En algunas realizaciones de acuerdo con cualquiera de los métodos arriba descritos, la cantidad eficaz de sirolimus en la composición de nanopartículas es de 10 mg/m² a 100 mg/m² (incluyendo, por ejemplo, 45-100 mg/m², 75-100 mg/m² o 45, 50, 75, o 100 mg/m²). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra semanalmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra 2 de cada 3 semanas. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra 3 de cada 4 semanas. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días
- Una composición de nanopartículas puede administrarse por vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intravesicular, subcutánea, intratecal, intrapulmonar, intramuscular, intratraqueal, intraocular, transdérmica, oral, intraportal, intrahepática, por infusión arterial hepática o por inhalación. De acuerdo con la invención, la composición de nanopartículas se administra por vía intravenosa.
- En algunas realizaciones de acuerdo con cualquiera de los métodos arriba descritos, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm, tal como no mayor que aproximadamente 120 nm.
- En algunas realizaciones de acuerdo con cualquiera de los métodos arriba descritos, el inhibidor de mTOR en las nanopartículas está asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina.
- En algunas realizaciones de acuerdo con cualquiera de los métodos arriba descritos, el individuo es humano.
- En algunas realizaciones de acuerdo con cualquiera de los métodos arriba descritos, el individuo se selecciona para el tratamiento en función de un nivel (p. ej., un nivel alto) de un marcador melanocítico (incluyendo, por ejemplo, HMB45, MelanA y el factor de transcripción de microftalmia) y un marcador de músculo liso (incluyendo, por ejemplo, actina de músculo liso, actina pan-muscular, h-caldesmon y calponina). En algunas realizaciones, el nivel del marcador melanocítico y del marcador de músculo liso se determina mediante inmunohistoquímica.
- En algunas realizaciones de acuerdo con cualquiera de los métodos arriba descritos, el individuo se selecciona para el tratamiento en función del estado de mutación de un gen seleccionado del grupo que consiste en TSC1, TSC2, TFE3, RHEB, MTOR, AKT, PIK3CA y PTEN. En algunas realizaciones, el individuo se selecciona para el tratamiento si el individuo tiene una mutación en el gen, p. ej., según se determina por la secuenciación del gen. En algunas realizaciones, la secuenciación del gen se basa en la secuenciación de un ADN circulante o libre de células en una muestra de sangre. En algunas realizaciones, la secuenciación del gen se basa en la secuenciación del ADN en una muestra de tumor.
- En algunas realizaciones de acuerdo con cualquiera de los métodos arriba descritos, el individuo se selecciona para el tratamiento en función del estado de fosforilación de una proteína seleccionado del grupo que consiste en AKT, S6, S6K y 4EBP1. En algunas realizaciones, el individuo se selecciona para el tratamiento si la proteína en el individuo está fosforilada. En algunas realizaciones, el individuo se selecciona para el tratamiento si la proteína en el individuo no está fosforilada. En algunas realizaciones, el estado de fosforilación de la proteína se determina mediante inmunohistoquímica.
- En algunas realizaciones de acuerdo con cualquiera de los métodos arriba descritos, el individuo se selecciona para el tratamiento en función de un nivel de un marcador de proliferación o un marcador de apoptosis tal como, por ejemplo, el marcador de proliferación, Ki-67, o el marcador de la apoptosis, PARP o un fragmento del mismo. En algunas realizaciones, el individuo se selecciona para el tratamiento en función del nivel del marcador de proliferación y el marcador de la apoptosis, p. ej., según se determina mediante inmunohistoquímica.
- En algunas realizaciones de acuerdo con cualquiera de los métodos arriba descritos, el individuo no ha sido tratado previamente con un inhibidor de mTOR.
- En algunas realizaciones de acuerdo con cualquiera de los métodos arriba descritos, el individuo ha sido tratado previamente con quimioterapia, radiación o cirugía.
- Estos y otros aspectos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones adjuntas. Se debe entender que una, algunas o todas las propiedades de las diversas realizaciones descritas en este documento pueden combinarse para formar otras realizaciones de la presente divulgación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- En el presente documento se describen métodos y composiciones para tratar tumores de células epiteloides, tales como tumores de células epiteloides perivasculares (PEComas), en un individuo que lo necesite, que comprenden administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (en adelante también denominada "composición de nanopartículas de mTOR") y una

albúmina. En algunos casos, la composición comprende un fármaco limus y una albúmina (en adelante en esta memoria también denominada "composición de nanopartículas de limus").

De acuerdo con la invención, se proporciona una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina para uso en un método para tratar un tumor de células epitelioides perivasculares maligno (PEComa) en un individuo, en donde el método comprende administrar la composición de nanopartículas por vía intravenosa, y en el que el sirolimus se administra al individuo en una dosis de 10 mg/m² a 150 mg/m². En algunas realizaciones, la albúmina es albúmina humana (tal como albúmina sérica humana). En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina. En algunas realizaciones, el tamaño de partícula promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende la formulación de nanopartículas estabilizadas con albúmina de sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es *Nab*-sirolimus.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde el fármaco limus está asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde el tamaño de partícula promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 150 nm (tal como menor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde el fármaco limus está recubierto con la albúmina, y en donde el tamaño de partícula promedio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de *Nab*-sirolimus.

De acuerdo con la invención, la composición se administra por vía intravenosa. En general, la composición puede administrarse por vía intraportal, intraarterial, intraperitoneal, intrahepática, por infusión arterial hepática, por vía intravascular, subcutánea, intratecal, intrapulmonar, intramuscular, intratraqueal, intraocular, transdérmica, oral o por inhalación.

Los PEComas que se pueden tratar con los métodos descritos en esta memoria incluyen, pero no se limitan a linfangioleiomiomatosis (LAM), angiomiolipoma (AML), tumores pulmonares de células claras de 'azúcar', un PEComa no especificado de otra manera (PEComa-NOS) y formas malignas de los mismos. En algunas realizaciones, el PEComa es cualquiera de los siguientes: PEComa en fase temprana, PEComa no metastásico, PEComa primario, PEComa avanzado, PEComa localmente avanzado, PEComa metastásico, PEComa en remisión, PEComa recurrente, PEComa en un entorno adyuvante o PEComa en un entorno neoadyuvante. En algunas realizaciones, el PEComa es resistente al tratamiento con una formulación sin nanopartículas de un agente quimioterapéutico (tal como una formulación sin nanopartículas de un fármaco limus). De acuerdo con la invención, el PEComa es maligno.

Los métodos descritos en esta memoria se pueden utilizar para uno o más de los siguientes propósitos: aliviar uno o más síntomas de un PEComa, retrasar la progresión de un PEComa, reducir el tamaño del tumor en un paciente con PEComa, inhibir el crecimiento del tumor de un PEComa, prolongar la supervivencia general, prolongar la supervivencia libre de enfermedades, prolongar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad de un PEComa, prevenir o retrasar la metástasis de un tumor de PEComa, reducir la metástasis de un tumor de PEComa preexistente, reducir la incidencia o carga de una metástasis de un tumor de PEComa preexistente y prevenir la recurrencia de un PEComa.

También se proporcionan composiciones (tales como composiciones farmacéuticas), medicamentos, kits y dosificaciones unitarias útiles para los métodos descritos en esta memoria.

Además, se proporcionan métodos para tratar PEComas de acuerdo con uno cualquiera de los métodos arriba descritos, en donde el tratamiento se basa en un nivel de expresión o actividad o estado de mutación de uno o más biomarcadores. Biomarcadores incluyen, pero no se limitan a genes de la vía mTOR, incluyendo, pero no limitados a PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR, RHEB y TFE3, fosfoproteínas que incluyen, pero no se limitan a p-AKT, p-S6, p-S6K, p-4EBP1 y p-SPARC, marcadores de proliferación que incluyen, pero no se limitan a Ki-67, y marcadores de la apoptosis que incluyen, pero no se limitan a PARP.

Definiciones

Tal como se utiliza en esta memoria, "tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo los resultados clínicos. Para los fines de esta invención, resultados clínicos beneficiosos o

deseados incluyen, pero no se limitan a uno o más de los siguientes: aliviar uno o más síntomas resultantes de la enfermedad, disminuir la extensión de la enfermedad, estabilizar la enfermedad (p. ej., prevenir o retrasar el empeoramiento de la enfermedad), prevenir o retrasar la propagación (p. ej., metástasis) de la enfermedad, prevenir o retrasar la recurrencia de la enfermedad, retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar una remisión (parcial o total) de la enfermedad, disminuir la dosis de uno o más de otros medicamentos necesarios para tratar la enfermedad, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia. También queda abarcado por el término "tratamiento" una reducción de una consecuencia patológica de un PEComa. Los métodos descritos en esta memoria contemplan uno o más de estos aspectos del tratamiento.

El término "individuo" se refiere a un mamífero e incluye, pero no se limita a seres humanos, bovinos, caballos, felinos, caninos, roedores o primates. En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano.

Tal como se utiliza en esta memoria, un individuo "en riesgo" es un individuo que está en riesgo de desarrollar un PEComa. Un individuo "en riesgo" puede tener o no una enfermedad detectable, y puede o no haber presentado una enfermedad detectable antes de los métodos de tratamiento descritos en esta memoria. "En riesgo" designa que un individuo tiene uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros mensurables que se correlacionan con el desarrollo de un PEComa, que se describen en esta memoria. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar cáncer que un individuo sin estos factores de riesgo.

"Entorno adyuvante" se refiere a un entorno clínico en el que un individuo ha tenido antecedentes de un PEComa y, en general (pero no necesariamente), ha respondido a la terapia, que incluye, pero no se limita a cirugía (p. ej., resección quirúrgica), radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, debido a sus antecedentes de un PEComa, se considera que estos individuos están en riesgo de desarrollar la enfermedad. El tratamiento o la administración en el "entorno adyuvante" se refiere a un modo posterior de tratamiento. El grado de riesgo (p. ej., cuando un individuo en el entorno adyuvante se considera de "alto riesgo" o "bajo riesgo") depende de varios factores, generalmente la extensión de la enfermedad cuando se trata por primera vez.

"Entorno neoadyuvante" se refiere a un entorno clínico en el que el método se lleva a cabo antes de la terapia primaria/definitiva.

Tal como se utiliza en esta memoria, "retrasar" el desarrollo de un PEComa significa diferir, obstaculizar, ralentizar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad. Este retraso puede tener una duración variable, dependiendo del historial de la enfermedad y/o del individuo que esté siendo tratado. Como es evidente para un experto en la técnica, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, abarcar la prevención, en el sentido de que el individuo no desarrolle la enfermedad. Un método que "retrasa" el desarrollo de un PEComa es un método que reduce la probabilidad de desarrollar la enfermedad en un período de tiempo dado y/o reduce la extensión de la enfermedad en un período de tiempo dado, en comparación con no utilizar el método. Comparaciones de este tipo se basan típicamente en estudios clínicos, utilizando un número estadísticamente significativo de sujetos. El desarrollo de un PEComa puede detectarse utilizando métodos estándares, que incluyen, pero no se limitan a tomografía axial computarizada (exploración por CAT (por sus siglas en inglés)), formación de imágenes por resonancia magnética (MRI (por sus siglas en inglés)), ecografía abdominal, pruebas de coagulación, arteriografía o biopsia. El desarrollo también puede referirse a la progresión del PEComa, que puede ser inicialmente indetectable e incluye aparición, recurrencia y comienzo.

La expresión "cantidad eficaz" utilizada en esta memoria se refiere a una cantidad de un compuesto o composición suficiente para tratar un trastorno, afección o enfermedad específicos, tales como mejorar, paliar, disminuir y/o retrasar uno o más de sus síntomas. En referencia a un PEComa, una cantidad eficaz comprende una cantidad suficiente para hacer que un tumor se contraiga y/o para disminuir la tasa de crecimiento del tumor (tal como para suprimir el crecimiento del tumor) o para prevenir o retrasar otra proliferación celular no deseada en un PEComa. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para retrasar el desarrollo de un PEComa. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para prevenir o retrasar la recurrencia. Una cantidad eficaz se puede administrar en una o más administraciones. En el caso de los PEComas, la cantidad eficaz del fármaco o la composición puede: (i) reducir el número de células epitelioides; (ii) reducir el tamaño del tumor; (iii) inhibir, retardar, ralentizar hasta cierto punto y, preferiblemente, detener una infiltración de células cancerosas de un PEComa en órganos periféricos; (iv) inhibir (p. ej., retardar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la metástasis del tumor; (v) inhibir el crecimiento del tumor; (vi) prevenir o retrasar la aparición y/o recurrencia del tumor; y/o (vii) aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con un PEComa.

Tal como se utiliza en esta memoria, por "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente compatible" se entiende un material que no es biológicamente o de otro modo indeseable, p. ej., el material puede incorporarse a una composición farmacéutica administrada a un paciente sin provocar efecto biológico indeseable significativo alguno ni interactuar de manera perjudicial con ninguno de los otros componentes de la composición en la que está contenido. Soportes o excipientes farmacéuticamente aceptables han cumplido preferentemente con los estándares requeridos de pruebas toxicológicas y de fabricación y/o están incluidos en la Guía de Ingredientes Inactivos preparada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "*Nab*" representa nanopartículas unidas a albúmina. Por ejemplo, *Nab-sirolimus* es una formulación de sirolimus unida a albúmina en nanopartículas. *Nab-sirolimus* también se conoce como *Nab-rapamicina*, que ha sido descrito anteriormente, por ejemplo, véanse, los documentos WO2008109163A1, WO2014151853, WO2008137148A2 y WO2012149451A1.

- 5 Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "estado de mutación" se refiere al estado de una secuencia génica (p. ej., que contiene una mutación) en relación con una secuencia génica de tipo salvaje o de referencia.

Se entiende que los aspectos y las realizaciones de la divulgación descritos en esta memoria incluyen aspectos y realizaciones que "consisten" y/o que "consisten esencialmente en".

- 10 La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en esta memoria incluye (y describe) variaciones que se dirigen a ese valor o parámetro per se. Por ejemplo, la descripción que hace referencia a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".

Tal como se utiliza en esta memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "o" y "el", "la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Métodos de Tratamiento de PEComas

- 15 La presente invención proporciona una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina para uso en un método para tratar un tumor de células epiteliales perivasculares maligno (PEComa) en un individuo, en donde el método comprende administrar la composición de nanopartículas por vía intravenosa, y en el que el sirolimus se administra al individuo en una dosis de 10 mg/m² a 150 mg/m².

- 20 En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde el fármaco limus está asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas es de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas es de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 120 nm. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab-sirolimus*. En algunas realizaciones, la composición es *Nab-sirolimus*.

- 40 "Inhibidor de mTOR" utilizado en esta memoria se refiere a inhibidores de mTOR. mTOR es una proteína quinasa específica para serina/treonina dependiente de la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)/Akt (proteína quinasa B), y un regulador clave de la supervivencia, proliferación, estrés y metabolismo celular. Se ha encontrado una desregulación de la vía mTOR en muchos carcinomas humanos, y la inhibición de mTOR produjo efectos inhibidores sustanciales sobre la progresión del tumor. Inhibidores de mTOR descritos en esta memoria incluyen, pero no se limitan a BEZ235 (NVP-BEZ235), everolimus (también conocido como RAD001, Zortress, Certican y Afinitor), rapamicina (también conocida como sirolimus o Rapamune), AZD8055, temsirolimus (también conocido como CCI-779 y Torisel), PI-103, Ku-0063794, INK 128, AZD2014, NVP-BGT226, PF-04691502, CH5132799, GDC-0980 (RG7422), Torin 1, WAY-600, WYE-125132, WYE-687, GSK2126458, PF-05212384 (PKI-587), PP-121, OSI-027, Palomid 529, PP242, XI,765, GSK1059615, WYE-354 y eforolimus (también conocido como ridaforolimus o deforolimus).

- 50 El inhibidor de mTOR puede ser un fármaco limus, que incluye sirolimus y sus análogos. Ejemplos de fármacos limus incluyen, pero no se limitan a temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), ridaforolimus (AP-23573), deforolimus (MK-8669), zotarolimus (ABT-578), pimecrolimus y tacrolimus (FK-506). En algunas realizaciones, el fármaco limus se selecciona del grupo que consiste en temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), ridaforolimus (AP-23573), deforolimus (MK-8669), zotarolimus (ABT-578), pimecrolimus y tacrolimus (FK-506). De acuerdo con la invención, el inhibidor de mTOR es sirolimus.

- 55 En algunas realizaciones, el PEComa es linfangioleiomiomatosis. En algunas realizaciones, el PEComa es angiomilipoma. En algunas realizaciones, el PEComa es un tumor pulmonar de células claras de 'azúcar'. En algunas realizaciones, el PEComa es un tumor extrapulmonar de células claras de 'azúcar'. En algunas realizaciones, el PEComa es un PEComa-NOS. De acuerdo con la invención, el PEComa es maligno.

En algunas realizaciones, el PEComa es: PEComa en fase temprana, PEComa no metastásico, PEComa no invasivo, PEComa invasivo, PEComa primario, PEComa avanzado, PEComa localmente avanzado, PEComa metastásico, PEComa recurrente o PEComa en remisión. En algunas realizaciones, el PEComa ha sido refractario a la terapia previa. En algunas realizaciones, el PEComa es resistente al tratamiento con una formulación sin nanopartículas de un agente quimioterapéutico (tal como una formulación sin nanopartículas de un inhibidor de mTOR, tal como un fármaco limus).

En algunas realizaciones, el PEComa es resecable localizado (p. ej., tumores que pueden extirparse por completo quirúrgicamente), irresecable localizado (p. ej., los tumores localizados pueden ser irresecables porque están implicadas estructuras cruciales de los vasos sanguíneos) o irresecable (p. ej., las características del tumor o las condiciones del paciente impiden la extirpación quirúrgica).

En algunas realizaciones, el PEComa está ubicado en o está estrechamente asociado con un riñón, vejiga, próstata, útero, ovario, vulva, vagina, pulmón, páncreas, hígado, ganglio linfático y/o piel.

En algunas realizaciones, el PEComa es, de acuerdo con las clasificaciones TNM, un tumor en fase I (tumor único sin invasión vascular), un tumor en fase II (tumor único con invasión vascular o múltiples tumores, ninguno mayor que 5 cm), un tumor en fase III (múltiples tumores, cualquiera mayor que 5 cm), un tumor en fase IV (tumores con invasión directa de órganos adyacentes distintos de la vesícula biliar o perforación del peritoneo visceral), un tumor N1 (metástasis de ganglio linfático regional) o un tumor M1 (metástasis a distancia). En algunas realizaciones, el PEComa es, de acuerdo con los criterios de estadificación de la AJCC (American Joint Commission on Cancer), un PEComa en fase T1, T2, T3 o T4. En algunas realizaciones, el individuo se encuentra en una fase clínica de Ta, Tis, T1, T2, T3a, T3b o T4. En algunas realizaciones, el individuo se encuentra en una fase clínica de Tis, CIS, Ta o T1.

En algunas realizaciones, el PEComa se caracteriza con una expresión inmunohistoquímicamente positiva de un marcador melanocítico y un marcador de músculo liso. En algunas realizaciones, el marcador melanocítico se selecciona del grupo que consiste en HMB45, MelanA y factor de transcripción de microftalmia. En algunas realizaciones, el marcador de músculo liso se selecciona del grupo que consiste en actina de músculo liso, actina pan-muscular, h-caldesmon y calponina. En algunas realizaciones, la caracterización del PEComa se realiza en la biopsia del tumor primario. En algunas realizaciones, la caracterización del PEComa se realiza en la biopsia del tumor metastásico. En algunas realizaciones, al individuo se le diagnostica un PEComa mediante la caracterización de un tumor con una expresión inmunohistoquímicamente positiva de un marcador melanocítico y un marcador de músculo liso. En algunas realizaciones, el marcador melanocítico se selecciona del grupo que consiste en HMB45, MelanA y factor de transcripción de microftalmia. En algunas realizaciones, el marcador de músculo liso se selecciona del grupo que consiste en actina de músculo liso, actina pan-muscular, h-caldesmon y calponina. En algunas realizaciones, el diagnóstico se realiza en la biopsia del tumor primario. En algunas realizaciones, el diagnóstico se realiza en la biopsia del tumor metastásico.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa resecable localizado en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en una cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para tratar un PEComa resecable localizado en un individuo (p. ej., un ser humano) que comprenden administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde el fármaco limus está asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde las nanopartículas comprenden el fármaco sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, el PEComa es resecable con múltiples resecciones.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa irresecable localizado en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m²

humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es *Nab*-sirolimus.

Por lo tanto, por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa metastásico en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para tratar un PEComa metastásico en un individuo (p. ej., un ser humano) que comprenden administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde el fármaco limus está asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde las nanopartículas comprenden el fármaco limus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es *Nab*-sirolimus.

Por lo tanto, por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa recurrente en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para tratar un PEComa recurrente en un individuo (p. ej., un ser humano) que comprenden administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde el fármaco limus está asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es *Nab*-sirolimus.

Por lo tanto, por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa localmente avanzado en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para tratar un PEComa localmente avanzado en un individuo (p. ej., un ser humano) que comprenden administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde el fármaco limus está asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones,

el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde las nanopartículas comprenden el fármaco limus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es Nab-sirolimus.

Los métodos de la invención contribuyen a estabilizar PEComa (p. ej., previniendo o retrasando el empeoramiento de la enfermedad) en un individuo (p. ej., un ser humano). Por consiguiente, en esta memoria se describe un método para estabilizar PEComas, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus) y una albúmina. En algunos casos, los métodos para estabilizar PEComa (p. ej., previniendo o retrasando el empeoramiento de la enfermedad) en un individuo (p. ej., un ser humano) comprenden administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus y una albúmina. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus una albúmina, en donde el fármaco limus en las nanopartículas está asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus y una albúmina, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunos casos, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus y una albúmina, en donde las nanopartículas comprenden el fármaco limus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunos casos, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y albúmina humana, en donde las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es Nab-sirolimus.

Los métodos proporcionados en esta memoria se pueden utilizar para tratar a un individuo (p. ej., un ser humano) al que se le ha diagnosticado o se sospecha que tiene un PEComa. En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano. En algunas realizaciones, el individuo tiene al menos aproximadamente 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 u 85 años. En algunas realizaciones, el individuo es hombre. En algunas realizaciones, el individuo es mujer. En algunas realizaciones, el individuo se ha sometido a una resección tumoral. En algunas realizaciones, el individuo ha rechazado la cirugía. En algunas realizaciones, el individuo es médicamente inoperable.

En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano que exhibe uno o más síntomas asociados con un PEComa maligno. En algunas realizaciones, el individuo se encuentra en una fase temprana de un PEComa. En algunas realizaciones, el individuo se encuentra en una fase avanzada de un PEComa. En algunas realizaciones, el individuo está genéticamente o de otra manera predispuesto (p. ej., tiene un factor de riesgo) a desarrollar un PEComa. Los individuos en riesgo de PEComa incluyen, p. ej., aquellos cuyo riesgo se determina mediante el análisis de marcadores genéticos o bioquímicos. Estos factores de riesgo incluyen, pero no se limitan a edad, sexo, raza, dieta, historial de enfermedad previa, presencia de enfermedad precursora, consideraciones genéticas (p. ej., estado de mutación del complejo de esclerosis tuberosa (TSC, por sus siglas en inglés)) y exposición ambiental. En algunas realizaciones, los individuos en riesgo de PEComa incluyen, p. ej., aquellos que tienen familiares que han experimentado PEComa y aquellos cuyo riesgo se determina mediante el análisis de marcadores genéticos o bioquímicos (p. ej., nivel de expresión y actividad o estado de mutación). Biomarcadores incluyen, pero no se limitan a genes de la vía MTOR, incluyendo, pero no limitados a PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR, RHEB y TFE3, fosfoproteínas que incluyen, pero no se limitan a p-AKT, p-S6, p-S6K, p-4EBP1 y p-SPARC, marcadores de proliferación que incluyen, pero no se limitan a Ki67, y marcadores de la apoptosis que incluyen, pero no se limitan a PARP o fragmentos de los mismos. En algunas realizaciones, se utiliza una muestra de sangre o una biopsia del tumor de un individuo para evaluar los biomarcadores.

Los métodos proporcionados en esta memoria pueden practicarse en un entorno adyuvante. En algunas realizaciones, el método se practica en un entorno neoadyuvante, es decir, el método puede llevarse a cabo antes de la terapia primaria/definitiva. En algunas realizaciones, el método se utiliza para tratar a un individuo que ha sido tratado previamente. En algunas realizaciones, el individuo no ha sido tratado previamente. En algunas realizaciones, el método se utiliza como terapia de primera línea. En algunas realizaciones, el método se utiliza

como terapia de segunda línea. En algunas realizaciones, el individuo no ha sido tratado previamente con un inhibidor de mTOR. En algunas realizaciones, el individuo no ha sido tratado previamente con un fármaco limus.

En algunas realizaciones, los métodos de la invención prolongan el tiempo hasta la progresión de la enfermedad de un PEComa en un individuo. En algunas realizaciones, el método prolonga el tiempo hasta la progresión de la enfermedad al menos en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas.

En algunas realizaciones, los métodos de la invención prolongan la supervivencia de un individuo que tiene un PEComa. En algunas realizaciones, el método prolonga la supervivencia del individuo al menos durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 o 24 meses.

En algunas realizaciones, los métodos de la invención alivian uno o más síntomas en un individuo que tiene un PEComa.

En algunas realizaciones, los métodos de la invención mejoran la calidad de vida de un individuo que tiene un PEComa.

En algunas realizaciones, el individuo ha sido tratado previamente por un PEComa (a lo que también se alude como "terapia previa"). En algunas realizaciones, el individuo es resistente al tratamiento de PEComa con otros agentes (tales como formulaciones sin nanopartículas de inhibidores de mTOR). En algunas realizaciones, el individuo responde inicialmente al tratamiento de PEComa con otros agentes, pero ha progresado después del tratamiento. Los tratamientos previos incluyen, pero no se limitan a quimioterapia, radiación y cirugía. En algunas realizaciones, la terapia previa se ha detenido durante más de 28 días antes del inicio de los métodos descritos en esta memoria. En algunas realizaciones, la terapia previa se ha detenido durante más de 5 semividas de los agentes de la terapia previa antes del inicio de los métodos descritos en esta memoria.

En algunas realizaciones, el individuo presenta un PEComa recurrente después de una terapia previa. Por ejemplo, el individuo puede responder inicialmente al tratamiento con la terapia previa, pero desarrolla PEComa después de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48 o 60 meses tras el cese de la terapia previa.

En algunas realizaciones, el individuo es refractario a una terapia previa.

En algunas realizaciones, el individuo ha progresado con la terapia previa en el momento del tratamiento. Por ejemplo, el individuo ha progresado en cualquiera de los siguientes 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses después del tratamiento con la terapia previa.

En algunas realizaciones, el individuo es resistente a la terapia previa.

En algunas realizaciones, el individuo no es apto para continuar con la terapia previa, por ejemplo, debido a falta de respuesta y/o debido a toxicidad.

En algunas realizaciones, el individuo no responde a la terapia previa.

En algunas realizaciones, el individuo responde parcialmente a la terapia previa o muestra un grado de respuesta menos deseable.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar la linfangioleiomiomatosis en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina. En algunas realizaciones, el fármaco limus en las nanopartículas está asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden un fármaco limus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina, y en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo, aproximadamente 100 nm), en donde la relación de peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar la linfangioleiomiomatosis en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar la linfangioleiomiomatosis en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de *Nab*-sirolimus. De acuerdo con la invención, un fármaco limus sirolimus se administra en una dosis de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m², incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m² y aproximadamente 75 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 75 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra

en una dosis de aproximadamente 56 mg/m². En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra semanalmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra dos de cada tres semanas (p. ej., los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra tres de cada cuatro semanas (p. ej., los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra mediante infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar la angiomiolipoma en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina. En algunas realizaciones, el fármaco limus en las nanopartículas está asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden un fármaco limus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina, y en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo, aproximadamente 100 nm), en donde la relación de peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar la angiomiolipoma en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar la angiomiolipoma en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m², incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m² y aproximadamente 75 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 100 mg/m². En algunos casos, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 75 mg/m². En algunos casos, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 56 mg/m². En algunos casos, la composición de nanopartículas de limus se administra semanalmente. En algunos casos, la composición de nanopartículas de limus se administra dos de cada tres semanas (p. ej., los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días). En algunos casos, la composición de nanopartículas de limus se administra tres de cada cuatro semanas (p. ej., los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunos casos, la composición de nanopartículas de limus se administra mediante infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar tumores de 'azúcar' de células claras pulmonares en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina. En algunas realizaciones, el fármaco limus en las nanopartículas está asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden un fármaco limus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina, y en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo, aproximadamente 100 nm), en donde la relación de peso de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar tumores de 'azúcar' de células claras pulmonares en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar tumores de 'azúcar' de células claras pulmonares en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m², incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m² y aproximadamente 75 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco de limus se administra en una dosis de aproximadamente 100 mg/m². En algunos casos, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 75 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 56 mg/m². En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra semanalmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra dos de cada tres semanas (p. ej., los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra tres de cada cuatro semanas (p. ej., los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra mediante infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar PEComa-NOS en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende

nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina. En algunas realizaciones, la invención proporciona un método para tratar PEComa-NOS en un individuo (p. ej., un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar PEComa-NOS en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde el fármaco limus está asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar PEComa-NOS en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar PEComa-NOS en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden el fármaco limus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina, y en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar PEComa en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y albúmina humana, en donde las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar PEComa-NOS en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa-NOS en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m², incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m² y aproximadamente 75 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 75 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 56 mg/m². En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra semanalmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra dos de cada tres semanas (p. ej., los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra tres de cada cuatro semanas (p. ej., los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra mediante infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa metastásico en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa metastásico en un individuo (p. ej., un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa metastásico en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde el fármaco limus está asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa metastásico en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa metastásico en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa metastásico en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y albúmina humana, en donde las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9: 1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa metastásico en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz

de una composición que comprende *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa metastásico en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m², incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m² y aproximadamente 75 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 75 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 56 mg/m². En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra semanalmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra dos de cada tres semanas (p. ej., los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra tres de cada cuatro semanas (p. ej., los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra mediante infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa localmente avanzado en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa localmente avanzado en un individuo (p. ej., un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa localmente avanzado en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde el fármaco limus está asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa localmente avanzado en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa localmente avanzado en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde las nanopartículas comprenden el fármaco limus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina, y en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa localmente avanzado en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y albúmina humana, en donde las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa localmente avanzado en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa localmente avanzado en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m², incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m² y aproximadamente 75 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 75 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 56 mg/m². En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra semanalmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra dos de cada tres semanas (p. ej., los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra tres de cada cuatro semanas (p. ej., los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra mediante infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno avanzado en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno avanzado en un individuo (p. ej., un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno avanzado en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde el fármaco limus está asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un

PEComa maligno avanzado en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno avanzado en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde las nanopartículas comprenden el fármaco limus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina, y en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno avanzado en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y albúmina humana, en donde las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno avanzado en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno avanzado en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m², incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m² y aproximadamente 75 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 75 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 56 mg/m². En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra semanalmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra dos de cada tres semanas (p. ej., los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra tres de cada cuatro semanas (p. ej., los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra mediante infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa recurrente en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa recurrente en un individuo (p. ej., un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa recurrente en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde el fármaco limus está asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa recurrente en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa recurrente en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y una albúmina, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa recurrente en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y albúmina humana, en donde las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9: 1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa recurrente en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa recurrente en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m², incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m² y aproximadamente 75 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 75 mg/m². En algunas

realizaciones, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 56 mg/m². En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra semanalmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra dos de cada tres semanas (p. ej., los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra tres de cada cuatro semanas (p. ej., los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de limus se administra mediante infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos.

Los métodos de la invención son eficaces para estabilizar PEComa (p. ej., previniendo o retrasando el empeoramiento de la enfermedad) en un individuo (p. ej., un ser humano). Por consiguiente, en esta memoria se describe un método para estabilizar PEComas, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus) y una albúmina. En algunos casos, se proporciona un método para estabilizar PEComa (p. ej., previniendo o retrasando el empeoramiento de la enfermedad) en un individuo (p. ej., un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus y una albúmina. En algunos casos, se proporciona un método para estabilizar PEComa (p. ej., previniendo o retrasando el empeoramiento de la enfermedad) en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus y una albúmina, en donde el fármaco limus en las nanopartículas está asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina. En algunos casos, se proporciona un método para estabilizar PEComa (p. ej., previniendo o retrasando el empeoramiento de la enfermedad) en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus y una albúmina, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunos casos, se proporciona un método para estabilizar PEComa (p. ej., previniendo o retrasando el empeoramiento de la enfermedad) en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus y una albúmina, en donde las nanopartículas comprenden un fármaco limus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina, y en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunos casos, se proporciona un método para estabilizar PEComa (p. ej., previniendo o retrasando el empeoramiento de la enfermedad) en un individuo (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y albúmina humana, en donde las nanopartículas comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunos casos, se proporciona un método para estabilizar PEComa (p. ej., previniendo o retrasando el empeoramiento de la enfermedad) en un individuo (p. ej., un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende *Nab*-sirolimus. En algunos casos, se proporciona un método para estabilizar PEComa (p. ej., previniendo o retrasando el empeoramiento de la enfermedad) en un individuo (p. ej., un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de *Nab*-sirolimus. En algunos casos, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m², incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m² y aproximadamente 75 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m². En algunos casos, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 100 mg/m². En algunos casos, el fármaco limus se administra en una dosis de aproximadamente 56 mg/m². En algunos casos, la composición de nanopartículas de limus se administra semanalmente. En algunos casos, la composición de nanopartículas de limus se administra dos de cada tres semanas (p. ej., los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días). En algunos casos, la composición de nanopartículas de limus se administra tres de cada cuatro semanas (p. ej., los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunos casos, la composición de nanopartículas de limus se administra mediante infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos.

Los métodos descritos en esta memoria son útiles para diversos aspectos del tratamiento de un PEComa. En algunas realizaciones, se proporciona un método para inhibir la proliferación de células epiteloideas perivasculares (tales como el crecimiento de un tumor PEComa) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en una cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina. En algunas realizaciones, se inhibe al menos aproximadamente el 10 % (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente cualquiera de 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %) de la proliferación celular. El sirolimus en la nanopartícula de la composición se administra por administración intravenosa. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina, en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un

diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo, aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de sirolimus se administra tres de cada cuatro semanas (p. ej., los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es *Nab*-sirolimus.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para prevenir la recurrencia local (p. ej., la recurrencia de un tumor después de una resección) en un individuo que tiene un PEComa, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina. En algunas realizaciones, se inhibe al menos aproximadamente el 10 % (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente cualquiera de 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %) de la metástasis. El fármaco limus en la composición de nanopartículas se administra por administración intravenosa. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina, en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo, aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es *Nab*-sirolimus.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para inhibir la metástasis de un tumor PEComa en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en una cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina. En algunas realizaciones, se inhibe al menos aproximadamente el 10 % (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente cualquiera de 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %) de la metástasis. En algunas realizaciones, se proporciona un método para inhibir la metástasis en el ganglio linfático. En algunas realizaciones, se proporciona un método para inhibir la metástasis en el pulmón. El fármaco limus en la composición de nanopartículas se administra por administración intravenosa. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina, en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo, aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es *Nab*-sirolimus.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para reducir (tal como erradicar) una metástasis de tumor de PEComa preexistente (tal como metástasis pulmonar o metástasis en el ganglio linfático) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina. En algunas realizaciones, se inhibe al menos aproximadamente el 10 % (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente cualquiera de 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %) de la metástasis. En algunas realizaciones, se proporciona un método para reducir la metástasis en el ganglio linfático. En algunas realizaciones, se proporciona un método para reducir la metástasis en el pulmón. El fármaco limus en la composición de nanopartículas se administra por administración intravenosa. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina, en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo, aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es *Nab*-sirolimus.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para reducir la incidencia o la carga de una metástasis de un tumor preexistente de PEComa (tal como metástasis pulmonar o metástasis en el ganglio linfático) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en una cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina. El fármaco limus en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina, en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo, aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es *Nab*-sirolimus.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para reducir el tamaño de un PEComa en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en una cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina. En algunas realizaciones, se reduce al menos aproximadamente el 10 % (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente cualquiera de 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %) el tamaño del tumor. El fármaco limus en la composición de nanopartículas se administra por administración intravenosa. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina, en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo, aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es *Nab*-sirolimus.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para prolongar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad de un PEComa en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en una cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina. En algunas realizaciones, el método prolonga el tiempo hasta la progresión de la enfermedad al menos en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas. El fármaco limus en la composición de nanopartículas se administra por administración intravenosa. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina, en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo, aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es *Nab*-sirolimus.

El método de la invención contribuye a prolongar la supervivencia de un individuo que tiene un PEComa. Por consiguiente, en esta memoria se describe un método para prolongar la supervivencia de un individuo que tiene un PEComa, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR y una albúmina. En algunos casos, el método prolonga la supervivencia del individuo al menos durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 o 24 meses. En algunos casos, el inhibidor de mTOR es un fármaco limus. En algunos casos, el fármaco limus es sirolimus. En algunos casos, el fármaco limus en la composición de nanopartículas se administra por administración intravenosa. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina. En algunos casos, la composición comprende nanopartículas que tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm. En algunos casos, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina, en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm. En algunos casos, la composición comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina humana, en donde las

nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo, aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunos casos, la composición comprende *Nab*-sirolimus. En algunos casos, la

El método de la invención contribuye a aliviar uno o más síntomas en un individuo que tiene un PEComa. Por consiguiente, en esta memoria se describe un método para aliviar uno o más síntomas en un individuo que tiene un PEComa, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR y una albúmina. En algunos casos, el inhibidor de mTOR es un fármaco limus. En algunos casos, el fármaco limus es sirolimus. En algunos casos, el fármaco limus en la nanopartícula en la composición de nanopartículas se administra por administración intravenosa. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina. En algunos casos, la composición comprende nanopartículas que tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm. En algunos casos, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina, en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm. En algunos casos, la composición comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo, aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunos casos, la composición comprende *Nab*-sirolimus. En algunos casos, la composición es *Nab*-sirolimus.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para suprimir la progresión de lesiones de CIS (carcinoma in situ) en un individuo que tiene un PEComa, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en una cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina. El fármaco limus en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con albúmina, en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden sirolimus asociado (p. ej., recubierto) con la albúmina humana, en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm, por ejemplo, aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina humana y sirolimus en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas es de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas es de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 120 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición es *Nab*-sirolimus.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno en un individuo (por ejemplo, un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, *Nab*-sirolimus), en donde la composición se administra a una dosis de 100 mg/m². En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa en un individuo (por ejemplo, un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, *Nab*-sirolimus), en donde la composición se administra a una dosis de 100 mg/m² y en donde la composición se administra semanalmente, 2 de cada 3 semanas (p. ej., los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa en un individuo (p. ej., un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, *Nab*-sirolimus), en donde la composición se administra a una dosis de 100 mg/m², en donde la composición se administra semanalmente, 2 de cada 3 semanas (p. ej., los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días), y en donde la dosis se administra mediante infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno en un individuo (p. ej., un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, *Nab*-sirolimus), en donde la composición se administra a una dosis de 100 mg/m², y en donde la composición se administra semanalmente, 3 de cada 4 semanas (p. ej., los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa en un individuo (por ejemplo, un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por

ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, *Nab-sirolimus*), en donde la composición se administra a una dosis de 100 mg/m², en donde la composición se administra semanalmente, 3 de cada 4 semanas (p. ej., los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días), y en donde la dosis se administra mediante infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos.

5 En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno en un individuo (p. ej., un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, *Nab-sirolimus*), en donde la composición se administra a una dosis de 75 mg/m². En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa en un individuo (por ejemplo, un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, *Nab-sirolimus*), en donde la composición se administra a una dosis de 75 mg/m² y en donde la composición se administra semanalmente, 2 de cada 3 semanas (p. ej., los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa en un individuo (p. ej., un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, *Nab-sirolimus*), en donde la composición se administra a una dosis de 75 mg/m², en donde la composición se administra semanalmente, 2 de cada 3 semanas (p. ej., los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días), y en donde la dosis se administra mediante infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno en un individuo (p. ej., un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, *Nab-sirolimus*), en donde la composición se administra a una dosis de 75 mg/m², y en donde la composición se administra semanalmente, 3 de cada 4 semanas (p. ej., los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa en un individuo (por ejemplo, un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, *Nab-sirolimus*), en donde la composición se administra a una dosis de 75 mg/m², en donde la composición se administra semanalmente, 3 de cada 4 semanas (p. ej., los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días), y en donde la dosis se administra mediante infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno en un individuo (p. ej., un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, *Nab-sirolimus*), en donde la composición se administra a una dosis de 56 mg/m². En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa en un individuo (por ejemplo, un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, *Nab-sirolimus*), en donde la composición se administra a una dosis de 56 mg/m² y en donde la composición se administra semanalmente, 2 de cada 3 semanas (p. ej., los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa en un individuo (p. ej., un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, *Nab-sirolimus*), en donde la composición se administra a una dosis de 56 mg/m², en donde la composición se administra semanalmente, 2 de cada 3 semanas (p. ej., los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días), y en donde la dosis se administra mediante infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno en un individuo (p. ej., un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, *Nab-sirolimus*), en donde la composición se administra a una dosis de 56 mg/m², y en donde la composición se administra semanalmente, 3 de cada 4 semanas (p. ej., los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa en un individuo (por ejemplo, un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina (por ejemplo, nanopartículas que comprenden sirolimus recubiertas con albúmina, por ejemplo, *Nab-sirolimus*), en donde la composición se administra a una dosis de 56 mg/m², en donde la composición se administra semanalmente, 3 de cada 4 semanas (p. ej., los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días), y en donde la dosis se administra mediante infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus y albúmina (tal como albúmina humana) para uso en cualquiera de los métodos de tratamiento de PEComa descritos en esta memoria.

Uso de Biomarcadores

La presente invención, en un aspecto, proporciona métodos para tratar un PEComa maligno, basándose en un nivel de expresión o actividad o un estado de mutación de uno o más biomarcadores, como se define en las reivindicaciones.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en una cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina, en donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función de que el individuo tenga un estado de mutación en un gen. En algunas realizaciones, el gen se selecciona a partir de la prueba ONCOPANEL™ (certificada por CLIA). En algunas realizaciones, el gen es un gen de la vía mTOR. En algunas realizaciones, el gen es un gen de la vía asociada a mTOR. Tal como se utiliza aquí, "gen de la vía asociada a mTOR" se refiere a un gen que codifica una molécula, tal como una proteína, que interactúa directa o indirectamente en o con la vía de señalización de mTOR. En algunas realizaciones, el gen se selecciona del grupo que consiste en PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR y RHEB. En algunas realizaciones, el gen es TFE3. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de la secuenciación de ADN libre de células. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de la secuenciación del exoma. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través del análisis de mutación de biopsia del tumor. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de hibridación in situ con fluorescencia. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de sangre. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene antes del inicio de los métodos de tratamiento descritos en esta memoria. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene después del inicio de los métodos de tratamiento descritos en esta memoria.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en una cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina, en donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función de que el individuo tenga un estado de fosforilación de una proteína asociada con la vía de señalización de mTOR. En algunas realizaciones, la proteína se selecciona del grupo que consiste en AKT, S6, S6K, 4EBP1 y SPARC. En algunas realizaciones, la proteína está fosforilada. En algunas realizaciones, la proteína está fosforilada en un sitio de aminoácido específico. En algunas realizaciones, la proteína no está fosforilada. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en una cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina, en donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función de que el individuo tenga un nivel de expresión de un marcador de proliferación. En algunas realizaciones, el marcador de proliferación es Ki-67. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de proliferación se mide en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en una cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina, en donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función de que el individuo tenga un nivel de expresión de un marcador de la apoptosis. En algunas realizaciones, el marcador de la apoptosis es PARP o un fragmento de la misma. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de la apoptosis se mide en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en una cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina, en donde en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm, y en donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función de que el individuo tenga un estado de mutación en un gen. En algunas realizaciones, el gen se selecciona a partir de la prueba ONCOPANEL™. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de un gen de la vía mTOR. En algunas realizaciones, el gen es un gen de la vía asociada a mTOR. En algunas realizaciones, el gen se selecciona del grupo que consiste en PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR y RHEB. En algunas realizaciones, el gen es TFE3. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de la secuenciación de ADN libre de células. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de la secuenciación del exoma. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través del análisis de mutación de biopsia del tumor. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de hibridación in situ con fluorescencia. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de sangre. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene antes del inicio de los métodos

de tratamiento descritos en esta memoria. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene después del inicio de los métodos de tratamiento descritos en esta memoria.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina, en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm, y en donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función de que el individuo tenga un estado de fosforilación de una proteína asociada con la vía de señalización de mTOR. En algunas realizaciones, la proteína se selecciona del grupo que consiste en AKT, S6, S6K, 4EBP1 y SPARC. En algunas realizaciones, la proteína está fosforilada. En algunas realizaciones, la proteína está fosforilada en un sitio de aminoácido específico. En algunas realizaciones, la proteína no está fosforilada. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en una cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina, en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm, en donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función de que el individuo tenga un nivel de expresión de un marcador de la proliferación. En algunas realizaciones, el marcador de proliferación es Ki-67. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de proliferación se mide en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en una cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina, en donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función de que el individuo tenga un nivel de expresión de un marcador de la apoptosis. En algunas realizaciones, el marcador de la apoptosis es PARP o un fragmento de la misma. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de la apoptosis se mide en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo, que comprende: (a) evaluar un estado de mutación en un gen en el individuo; y (b) administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en una cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina, en donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función de que el individuo tenga un estado de mutación en el gen. En algunas realizaciones, el gen se selecciona a partir de la prueba ONCOPANEL™. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de un gen de la vía mTOR. En algunas realizaciones, el gen es un gen de la vía asociada a mTOR. En algunas realizaciones, el gen se selecciona del grupo que consiste en PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR y RHEB. En algunas realizaciones, el gen es TFE3. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de la secuenciación de ADN libre de células. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de la secuenciación del exoma. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través del análisis de mutación de biopsia del tumor. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de hibridación in situ con fluorescencia. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de sangre. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene antes del inicio de los métodos de tratamiento descritos en esta memoria. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene después del inicio de los métodos de tratamiento descritos en esta memoria.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo, que comprende: (a) evaluar un estado de fosforilación de una proteína en el individuo; y (b) administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina, en donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función de que el individuo tenga el estado de fosforilación de la proteína asociada con la vía de señalización de mTOR asociada con la vía de señalización de mTOR. En algunas realizaciones, la proteína se selecciona del grupo que consiste en AKT, S6, S6K, 4EBP1 y SPARC. En algunas realizaciones, la proteína está fosforilada. En algunas realizaciones, la proteína está fosforilada en un sitio de aminoácido específico. En algunas realizaciones, la proteína no está fosforilada. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo, que comprende: (a) evaluar un nivel de expresión de un marcador de la proliferación en el individuo; y (b) administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150

mg/m² y una albúmina, en donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función de que el individuo tenga el nivel de expresión del marcador de la proliferación. En algunas realizaciones, el marcador de proliferación es Ki-67. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de proliferación se mide en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor.

5 En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa (tal como un PEComa maligno, por ejemplo un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo que tiene un nivel de expresión de un marcador de la proliferación que comprende: (a) evaluar un nivel de expresión de un marcador de la apoptosis en el individuo; y (b) administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina, en donde

10 el individuo se selecciona para el tratamiento en función de que el individuo tenga el nivel de expresión del marcador de la apoptosis. En algunas realizaciones, el marcador de la apoptosis es PARP o un fragmento de la misma. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de la apoptosis se identifica en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo, que comprende: (a) evaluar un estado de mutación en un gen en el individuo; (b) seleccionar (p. ej., identificar o recomendar) al individuo para el tratamiento en función del individuo que tiene el estado de mutación en el gen; y (c) administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina. En algunas realizaciones, el gen se selecciona a partir de la prueba ONCOPANEL™. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de un gen de la vía mTOR. En algunas realizaciones, el gen es un gen de la vía asociada a mTOR. En algunas realizaciones, el gen se selecciona del grupo que consiste en PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR y RHEB. En algunas realizaciones, el gen es TFE3. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de la secuenciación de ADN libre de células. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de la secuenciación del exoma. En algunas realizaciones, el estado de mutación se

15 identifica en una muestra del individuo a través del análisis de mutación de biopsia del tumor. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de hibridación in situ con fluorescencia. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de sangre. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene antes del inicio de los métodos de tratamiento descritos en esta memoria. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene después del inicio de los métodos de tratamiento descritos en esta memoria.

20

25

30

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo, que comprende: (a) evaluar un estado de fosforilación de una proteína en el individuo; (b) seleccionar (p. ej., identificar o recomendar) al individuo para el tratamiento en función del individuo que tiene el estado de fosforilación de la proteína; y (c) administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina. En algunas realizaciones, la proteína se selecciona del grupo que consiste en AKT, S6, S6K, 4EBP1 y SPARC. En algunas realizaciones, la proteína está fosforilada. En algunas realizaciones, la proteína no está fosforilada. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor.

35

40

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo, que comprende: (a) evaluar un nivel de expresión de un marcador de la proliferación en el individuo; (b) seleccionar (p. ej., identificar o recomendar) al individuo para el tratamiento en función del individuo que tiene el nivel de expresión del marcador de la proliferación; y (c) administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina, en donde el individuo se selecciona para el tratamiento en función de que el individuo tenga el nivel de expresión del marcador de la proliferación. En algunas realizaciones, el marcador de proliferación es Ki-67. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de proliferación se mide en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) en un individuo que tiene un nivel de expresión de un marcador de la proliferación, que comprende: (a) evaluar un nivel de expresión de un marcador de la apoptosis en el individuo; (b) seleccionar (p. ej., identificar o recomendar) al individuo para el tratamiento en función del individuo que tiene el nivel de expresión del marcador de proliferación; y (c) administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina. En algunas realizaciones, el marcador de la apoptosis es PARP o un fragmento de la misma. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de la apoptosis se identifica en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor.

45

50

55

60

En algunos de los métodos anteriores se incluye un método para seleccionar (que incluye la identificación o recomendación) a un individuo que tiene un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) para su tratamiento con una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco

limus sirolimus en una cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina, en donde el método comprende: (a) evaluar un estado de mutación en un gen en el individuo; y (b) seleccionar o recomendar al individuo para el tratamiento en función del individuo que tiene el estado de mutación en el gen. En algunas realizaciones, el gen se selecciona a partir de la prueba ONCOPANEL™. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de un gen de la vía mTOR. En algunas realizaciones, el gen es un gen de la vía asociada a mTOR. En algunas realizaciones, el gen se selecciona del grupo que consiste en PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR y RHEB. En algunas realizaciones, el gen es TFE3. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de la secuenciación de ADN libre de células. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de la secuenciación del exoma. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través del análisis de mutación de biopsia del tumor. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de hibridación in situ con fluorescencia. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de sangre. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene antes del inicio de los métodos de tratamiento descritos en esta memoria. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene después del inicio de los métodos de tratamiento descritos en esta memoria.

En algunos de los métodos anteriores se incluye un método para seleccionar (que incluye identificar o recomendar) un individuo que tiene un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) para su tratamiento con una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina, en donde el método comprende: (a) evaluar un estado de fosforilación de una proteína en el individuo; y (b) seleccionar o recomendar al individuo para el tratamiento en función del individuo que tiene el estado de fosforilación de la proteína asociada con la vía de señalización de mTOR. En algunas realizaciones, la proteína se selecciona del grupo que consiste en AKT, S6, S6K, 4EBP1 y SPARC. En algunas realizaciones, la proteína está fosforilada. En algunas realizaciones, la proteína está fosforilada en un sitio de aminoácido específico. En algunas realizaciones, la proteína no está fosforilada. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor.

En algunos de los métodos anteriores se incluye un método para seleccionar (que incluye identificar o recomendar) un individuo que tiene un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) para su tratamiento con una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina, en donde el método comprende: (a) evaluar un nivel de expresión de un marcador de la proliferación en el individuo; y (b) seleccionar o recomendar al individuo para el tratamiento en función del individuo que tiene el nivel de expresión del marcador de la proliferación. En algunas realizaciones, el marcador de proliferación es Ki-67. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de proliferación se mide en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor. En algunos de los métodos anteriores se incluye un método para seleccionar (que incluye identificar o recomendar) un individuo que tiene un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) para su tratamiento con una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina, en donde el método comprende: (a) evaluar un nivel de expresión de un marcador de la apoptosis en el individuo; y (b) seleccionar (p. ej., identificar o recomendar) al individuo para su tratamiento en función del individuo que tiene el nivel de expresión del marcador de la apoptosis. En algunas realizaciones, el marcador de la apoptosis es PARP o un fragmento de la misma. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de la apoptosis se identifica en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor.

En algunos de los métodos anteriores se incluye un método para seleccionar (que incluye identificar o recomendar) un individuo que tiene un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) para su tratamiento con una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina, en donde el método comprende: (a) evaluar un estado de mutación en un gen en el individuo; (b) seleccionar o recomendar al individuo para el tratamiento en función del individuo que tiene el estado de mutación en el gen; y (c) administrar una cantidad eficaz de la composición que comprende nanopartículas que comprenden el fármaco limus y la albúmina al individuo seleccionado. En algunas realizaciones, el gen se selecciona a partir de la prueba ONCOPANEL™. En algunas realizaciones, el gen se selecciona de un gen de la vía mTOR. En algunas realizaciones, el gen es un gen de la vía asociada a mTOR. En algunas realizaciones, el gen se selecciona del grupo que consiste en PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR y RHEB. En algunas realizaciones, el gen es TFE3. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de la secuenciación de ADN libre de células. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de la secuenciación del exoma. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través del análisis de mutación de biopsia del tumor. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de hibridación in situ con fluorescencia. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de sangre. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene antes del inicio de los métodos de tratamiento descritos en esta memoria. En algunas realizaciones, la muestra se obtiene después del inicio de los métodos de tratamiento descritos en esta memoria.

En algunos de los métodos anteriores se incluye un método para seleccionar (que incluye la identificación o recomendación) a un individuo que tiene un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) para su tratamiento con una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en una cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina, en donde el método comprende: (a) evaluar un estado de fosforilación en un gen en el individuo; (b) seleccionar o recomendar al individuo para el tratamiento en función del individuo que tiene el estado de fosforilación en el gen; y (c) administrar una cantidad eficaz de la composición que comprende nanopartículas que comprenden el fármaco limus y la albúmina al individuo seleccionado. En algunas realizaciones, la proteína se selecciona del grupo que consiste en AKT, S6, S6K, 4EBP1 y SPARC. En algunas realizaciones, la proteína está fosforilada. En algunas realizaciones, la proteína está fosforilada en un sitio de aminoácido específico. En algunas realizaciones, la proteína no está fosforilada. En algunas realizaciones, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor.

En algunos de los métodos anteriores se incluye un método para seleccionar (que incluye identificar o recomendar) un individuo que tiene un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) para su tratamiento con una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina, en donde el método comprende: (a) evaluar un nivel de expresión de un marcador de la proliferación en el individuo; (b) seleccionar o recomendar al individuo para el tratamiento en función del individuo que tiene el nivel de expresión del marcador de la proliferación; y (c) administrar una cantidad eficaz de la composición que comprende nanopartículas que comprenden el fármaco limus y la albúmina al individuo seleccionado. En algunas realizaciones, el marcador de proliferación es Ki-67. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de proliferación se mide en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor. En algunos de los métodos anteriores se incluye un método para seleccionar (que incluye la identificación o recomendación) a un individuo que tiene un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) para su tratamiento con una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus sirolimus en una cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina, en donde el método comprende:

(a) evaluar un nivel de expresión de un marcador de la apoptosis en el individuo; (b) seleccionar o recomendar al individuo para el tratamiento en función del individuo que tiene el nivel de expresión del marcador de la apoptosis; y (c) administrar una cantidad eficaz de la composición que comprende nanopartículas que comprenden el fármaco limus y la albúmina al individuo seleccionado. En algunas realizaciones, el marcador de la apoptosis es PARP o un fragmento de la misma. En algunas realizaciones, el nivel de expresión del marcador de la apoptosis se identifica en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, la muestra es una biopsia de un tumor.

También se describen en esta memoria métodos para evaluar si un individuo con un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) tiene más probabilidades de responder o menos probabilidades de responder al tratamiento en función de que el individuo tenga un estado de mutación en un gen, en donde el tratamiento comprende una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus) y una albúmina, y en donde el método comprende evaluar el estado de mutación del gen en el individuo. En algunos casos, el método comprende, además, administrar al individuo una cantidad eficaz de la composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus) y una albúmina al individuo que se determina que es probable que responda al tratamiento. En algunos casos, la presencia de una mutación en el gen indica que el individuo tiene más probabilidades de responder al tratamiento, y la ausencia de una mutación en el gen indica que el individuo tiene menos probabilidades de responder al tratamiento. En algunos casos, el gen se selecciona a partir de la prueba ONCOPANEL™. En algunos casos, el gen se selecciona de un gen de la vía mTOR. En algunos casos, el gen es un gen de la vía asociada a mTOR. En algunos casos, el gen se selecciona del grupo que consiste en PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR y RHEB. En algunos casos, el gen es TFE3. En algunos casos, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de la secuenciación de ADN libre de células. En algunos casos, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de la secuenciación del exoma. En algunos casos, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través del análisis de mutación de biopsia del tumor. En algunos casos, el estado de mutación se identifica en una muestra del individuo a través de hibridación in situ con fluorescencia. En algunos casos, la muestra es una muestra de sangre. En algunos casos, la muestra es una biopsia de un tumor. En algunos casos, la muestra se obtiene antes del inicio de los métodos de tratamiento descritos en esta memoria. En algunos casos, la muestra se obtiene después del inicio de los métodos de tratamiento descritos en esta memoria.

También se describen en esta memoria métodos para evaluar si un individuo con un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) tiene más probabilidades de responder o menos probabilidades de responder al tratamiento en función de que el individuo tenga un estado de fosforilación en una proteína, en donde el tratamiento comprende una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus) y una albúmina, y en donde el método comprende evaluar el estado de fosforilación de la proteína en el individuo. En algunos casos, el método comprende, además, administrar al individuo una cantidad eficaz de la composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus) y una albúmina al individuo que se determina que es probable que responda al tratamiento. En algunos casos, la proteína fosforilada indica que es más probable que el individuo responda al tratamiento. En algunos casos, la proteína no fosforilada indica que es más probable que el individuo responda al tratamiento.

También se describen en esta memoria métodos para evaluar si un individuo con un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) tiene más probabilidades de responder o menos probabilidades de responder al tratamiento en función de que el individuo tenga un nivel de expresión de un marcador de la proliferación, en donde el tratamiento comprende una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus) y una albúmina, y en donde el método comprende evaluar el nivel de expresión del marcador de la proliferación en el individuo. En algunos casos, el método comprende, además, administrar al individuo una cantidad eficaz de la composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus) y una albúmina al individuo que se determina que es probable que responda al tratamiento. En algunos casos, el nivel de expresión del marcador de la proliferación indica que el individuo tiene más probabilidades de responder al tratamiento. En algunos casos, el marcador de la proliferación es Ki-67. En algunos casos, el nivel de expresión del marcador de la proliferación se mide en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunos casos, la muestra es una biopsia de un tumor. Además se proporcionan en esta memoria métodos para evaluar si un individuo con un PEComa maligno (tal como un PEComa metastásico o localmente avanzado) tiene más probabilidades de responder o menos probabilidades de responder al tratamiento en función de que el individuo tenga un nivel de expresión de un marcador de la apoptosis, en donde el tratamiento comprende una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus) y una albúmina, y en donde el método comprende evaluar el nivel de expresión del marcador de la apoptosis en el individuo. En algunos casos, el método comprende, además, administrar al individuo una cantidad eficaz de la composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus) y una albúmina al individuo que se determina que es probable que responda al tratamiento. En algunos casos, el nivel de expresión del marcador de la apoptosis indica que el individuo tiene menos probabilidades de responder al tratamiento. En algunos casos, el marcador de la apoptosis es PARP o un fragmento de la misma. En algunos casos, el nivel de expresión del marcador de la proliferación se mide en una muestra del individuo mediante inmunohistoquímica. En algunos casos, la muestra es una biopsia de un tumor.

El estado de mutación de un gen puede evaluarse a partir de una diversidad de fuentes de muestra. En algunos casos, la muestra es una muestra de sangre. En algunos casos, se aísla ADN libre de células de la muestra de sangre. En algunos casos, la muestra es una biopsia de un tumor. El estado de mutación de un gen puede evaluarse mediante una diversidad de métodos bien conocidos por una persona con conocimientos ordinarios en esa técnica. En algunos casos, el estado de mutación del gen se evalúa utilizando métodos de secuenciación de ADN libre de células. En algunos casos, el estado de mutación del gen se evalúa utilizando secuenciación de próxima generación. En algunos casos, el estado de mutación del gen aislado de una muestra de sangre se evalúa utilizando secuenciación de próxima generación. En algunos casos, el estado de mutación del gen se evalúa utilizando secuenciación del exoma. En algunos casos, el estado de mutación de un gen se evalúa utilizando análisis de hibridación in-situ con fluorescencia. En algunos casos, el estado de mutación se evalúa antes del inicio de los métodos de tratamiento descritos en esta memoria. En algunos casos, el estado de mutación se evalúa después del inicio de los métodos de tratamiento descritos en esta memoria. En algunos casos, el estado de mutación se evalúa antes y después del inicio de los métodos de tratamiento descritos en esta memoria.

El estado de fosforilación de una proteína puede evaluarse a partir de una diversidad de fuentes de muestra. En algunos casos, la muestra es una biopsia de un tumor. El estado de fosforilación de una proteína puede evaluarse mediante una diversidad de métodos bien conocidos por una persona con conocimientos ordinarios en esa técnica. En algunos casos, el estado de fosforilación se evalúa utilizando inmunohistoquímica. El estado de fosforilación de una proteína puede ser específico para el sitio. El estado de fosforilación de una proteína se puede comparar con una muestra de control. En algunos casos, el estado de fosforilación se evalúa antes del inicio de los métodos de tratamiento descritos en esta memoria. En algunos casos, el estado de fosforilación se evalúa después del inicio de los métodos de tratamiento descritos en esta memoria. En algunos casos, el estado de fosforilación se evalúa antes y después del inicio de los métodos de tratamiento descritos en esta memoria. En algunos casos, la proteína está fosforilada. En algunos casos, la proteína no está fosforilada. En algunos casos, el aminoácido específico para el sitio está fosforilado. En algunos casos, el aminoácido específico para el sitio no está fosforilado.

El nivel de expresión de una proteína (tal como un marcador de la proliferación o un marcador de la apoptosis) puede ser un nivel alto o un nivel bajo en comparación con una muestra de control. En algunos casos, el nivel de la proteína en un individuo se compara con el nivel de la proteína en una muestra de control. En algunos casos, el nivel de la proteína en un sujeto se compara con el nivel de la proteína en múltiples muestras de control. En algunos casos, se utilizan múltiples muestras de control para generar una estadística que se utiliza para clasificar el nivel de la proteína en un individuo con PEComa. El estado de fosforilación de una proteína se puede comparar con una muestra de control. En algunos casos, el nivel de expresión se evalúa antes del inicio de los métodos de tratamiento descritos en esta memoria. En algunos casos, el nivel de expresión se evalúa después del inicio de los métodos de tratamiento descritos en esta memoria. En algunos casos, el nivel de expresión se evalúa antes y después del inicio de los métodos de tratamiento descritos en esta memoria.

La clasificación o jerarquización del nivel de proteína (p. ej., alto o bajo) puede determinarse en relación con una distribución estadística de niveles de control. En algunos casos, la clasificación o jerarquización es con relación a una muestra de control obtenida del individuo. En algunas realizaciones, los niveles de la proteína se clasifican o jerarquizan con relación a una distribución estadística de niveles de control. En algunos casos, el nivel de la proteína se clasifica o jerarquiza con relación al nivel de una muestra de control obtenida del sujeto.

- Muestras de control se pueden obtener utilizando las mismas fuentes y métodos que las muestras de no control. En algunos casos, la muestra de control se obtiene de un individuo diferente (por ejemplo, un individuo que no tiene PEComa y/o un individuo que comparte una identidad étnica, de edad y de género similar). En algunos casos, cuando la muestra es una muestra de tejido tumoral, la muestra de control puede ser una muestra no cancerosa del mismo individuo. En algunos casos, se utilizan múltiples muestras de control (por ejemplo, de diferentes individuos) para determinar un intervalo de niveles de biomarcadores en un tejido, órgano o población celular particular. En algunos casos, la muestra de control es un tejido o célula cultivado que se ha determinado que es un control adecuado. En algunos casos, el control es una célula que no expresa el biomarcador. En algunos casos, un nivel normal clínicamente aceptado en una prueba estandarizada se utiliza como un nivel de control para determinar el nivel del biomarcador. En algunos casos, el nivel de referencia del biomarcador en el sujeto se clasifica como alto, medio o bajo de acuerdo con un sistema de puntuación tal como un sistema de puntuación basado en inmunohistoquímica. En algunos casos, el nivel de referencia del biomarcador en el sujeto se clasifica como una muestra baja cuando la puntuación es menor o igual a la puntuación mediana general.
- En algunas realizaciones, el nivel de biomarcador se determina midiendo el nivel de un biomarcador en un individuo y comparándolo con un control o referencia (p. ej., el nivel mediano para la población de pacientes dada o el nivel de un segundo individuo). Por ejemplo, si se determina que el nivel de un biomarcador para el individuo individual está por encima del nivel mediano de la población de pacientes, se determina que ese individuo tiene un nivel alto del biomarcador. Alternativamente, si se determina que el nivel de un biomarcador para el individuo individual está por debajo del nivel mediano de la población de pacientes, se determina que ese individuo tiene un nivel bajo del biomarcador. En algunas realizaciones, el individuo se compara con un segundo individuo y/o una población de pacientes que responde al tratamiento. En algunas realizaciones, el individuo se compara con un segundo individuo y/o una población de pacientes que no responde al tratamiento. En cualquiera de las realizaciones de esta memoria, los niveles se pueden determinar midiendo el nivel de un ácido nucleico que codifica un biomarcador. Por ejemplo, si se determina que el nivel de un ARNm que codifica un biomarcador para un individuo individual está por encima del nivel mediano de la población de pacientes, se determina que ese individuo tiene un nivel alto de un ARNm que codifica el biomarcador. Alternativamente, si se determina que el nivel de ARNm que codifica el biomarcador para un individuo individual está por debajo del nivel mediano de la población de pacientes, se determina que ese individuo tiene un nivel bajo de un ARNm que codifica el biomarcador.
- En algunas realizaciones, el nivel de referencia de un biomarcador se determina obteniendo una distribución estadística de los niveles de biomarcador.
- En algunas realizaciones, se utilizan métodos bioinformáticos para la determinación y clasificación de los niveles del biomarcador. Se han desarrollado numerosos enfoques bioinformáticos alternativos para evaluar los perfiles de expresión del conjunto de genes utilizando datos de perfiles de expresión genética. Los métodos incluyen, pero no se limitan a los descritos en Segal, E. et al. *Nat. Genet.* 34:66-176 (2003); Segal, E. et al. *Nat. Genet.* 36:1090-1098 (2004); Barry, W. T. et al. *Bioinformatics* 21:1943-1949 (2005); Tian, L. et al. *Proc Nat'l Acad Sci USA* 102:13544-13549 (2005); Novak B A y Jain A N. *Bioinformatics* 22:233-41 (2006); Maglietta R et al. *Bioinformatics* 23:2063-72 (2007); Bussemaker H J, *BMC Bioinformatics* 8 Supl 6:S6 (2007).
- En algunas realizaciones, el nivel de expresión de proteínas se determina, por ejemplo, mediante inmunohistoquímica. Por ejemplo, los criterios para niveles bajos o altos se pueden realizar en función del número de células con tinción positiva y/o la intensidad de la tinción, por ejemplo, utilizando un anticuerpo que reconoce específicamente la proteína biomarcadora. En algunas realizaciones, el nivel es bajo si menos de aproximadamente el 1 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 % de células tienen tinción positiva. En algunas realizaciones, el nivel es bajo si la tinción es un 1 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 % menos intensa que una tinción de control positiva.
- En algunas realizaciones, el nivel es alto si más de aproximadamente el 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 % o 90 % de células tienen tinción positiva. En algunas realizaciones, el nivel es alto si la tinción es tan intensa como la tinción de control positiva. En algunas realizaciones, el nivel es alto si la tinción es 80 %, 85 % o 90 % tan intensa como la tinción de control positiva.
- En algunas realizaciones, la tinción fuerte, la tinción moderada y la tinción débil son niveles calibrados de tinción, en los que se establece un intervalo y la intensidad de la tinción se clasifica dentro del intervalo. En algunas realizaciones, la tinción fuerte es la tinción por encima del percentil 75^o del intervalo de intensidades, la tinción moderada es la tinción del percentil 25^o al 75^o del intervalo de intensidades, y la tinción baja es la tinción por debajo del percentil 25^o del intervalo de intensidades. En algunos aspectos, un experto en la técnica y familiarizado con una técnica de tinción particular ajusta el tamaño del intervalo y define las categorías de tinción.
- En algunas realizaciones, se evalúa un biomarcador a partir de una muestra de sangre. En algunas realizaciones, se evalúa un biomarcador a partir de una muestra de ADN libre de células. En algunas realizaciones, se evalúa un biomarcador mediante secuenciación de próxima generación. En algunas realizaciones, se evalúa un biomarcador a partir de la biopsia de un tumor. En algunas realizaciones, se evalúa un biomarcador utilizando inmunohistoquímica.

Además, en esta memoria se proporcionan métodos para dirigir el tratamiento de un PEComa mediante la entrega de una muestra a un laboratorio de diagnóstico para la determinación de los niveles de biomarcadores; proporcionando una muestra de control con un nivel conocido de un biomarcador; proporcionando un anticuerpo para un biomarcador; sometiendo la muestra y la muestra de control a la unión por el anticuerpo, y/o detectando una cantidad relativa de unión del anticuerpo, en donde el nivel de la muestra se utiliza para proporcionar una conclusión de que un paciente debe recibir un tratamiento con uno cualquiera de los métodos descritos en esta memoria.

También se proporcionan en esta memoria métodos para dirigir el tratamiento de una enfermedad, que comprenden, además, revisar o analizar datos relacionados con la presencia (o nivel) de un biomarcador en una muestra; y proporcionar una conclusión a un individuo, tal como un proveedor de atención médica o un administrador de atención médica, sobre la probabilidad o idoneidad del individuo para responder a un tratamiento, basándose la conclusión en la revisión o análisis de datos. En un aspecto de la divulgación, una conclusión es la transmisión de los datos a través de una red.

La prueba ONCOPANEL™ se puede utilizar para examinar secuencias de ADN exónicas de genes relacionados con el cáncer y regiones intrónicas para la detección de aberraciones genéticas, incluyendo mutaciones somáticas, variaciones en el número de copias y reordenamientos estructurales en el ADN de diversas fuentes de muestras (tal como la biopsia de un tumor o una muestra de sangre), proporcionando con ello una lista de candidatos de aberraciones genéticas que pueden ser aberraciones activadoras de mTOR. En algunas realizaciones, la aberración génica asociada a mTOR es una aberración genética o un nivel aberrante (tal como el nivel de expresión o el nivel de actividad) en un gen seleccionado de la prueba ONCOPANEL™. Véase, por ejemplo, Wagle N. et al. Cancer discovery 2.1 (2012): 82-93.

Una versión ejemplar de la prueba ONCOPANEL™ incluye 300 genes de cáncer y 113 intrones en 35 genes. Los 300 genes incluidos en la prueba ejemplar ONCOPANEL™ son: ABL1, AKT1, AKT2, AKT3, ALK, ALOX12B, APC, AR, ARAF, ARID1A, ARID1B, ARID2, ASXL1, ATM, ATRX, AURKA, AURKB, AXL, B2M, BAP1, BCL2, BCL2L1, BCL2L12, BCL6, BCOR, BCORL1, BLM, BMPR1A, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRD4, BRIP1, BUB1B, CADM2, CARD11, CBL, CBLB, CCND1, CCND2, CCND3, CCNE1, CD274, CD58, CD79B, CDC73, CDH1, CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, CDKN1A, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, CEBPA, CHEK2, CIITA, CREBBP, CRKL, CRLF2, CRTCL, CRTCL2, CSF1R, CSF3R, CTNNB1, CUX1, CYLD, DDB2, DDR2, DEPDC5, DICER1, DIS3, DMD, DNMT3A, EED, EGFR, EP300, EPHA3, EPHA5, EPHA7, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ESR1, ETV1, ETV4, ETV5, ETV6, EWSR1, EXT1, EXT2, EZH2, FAM46C, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FAS, FBXW7, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FH, FKBP9, FLCN, FLT1, FLT3, FLT4, FUS, GATA3, GATA4, GATA6, GLI1, GLI2, GLI3, GNA11, GNAQ, GNAS, GNB2L1, GPC3, GSTM5, H3F3A, HNF1A, HRAS, ID3, IDH1, IDH2, IGF1R, IKZF1, IKZF3, INSIG1, JAK2, JAK3, KCNIP1, KDM5C, KDM6A, KDM6B, KDR, KEAP1, KIT, KRAS, LINC00894, LMO1, LMO2, LMO3, MAP2K1, MAP2K4, MAP3K1, MAPK1, MCL1, MDM2, MDM4, MECOM, MEF2B, MEN1, MET, MITF, MLH1, MLL (KMT2A), MLL2 (KTM2D), MPL, MSH2, MSH6, MTOR, MUTHY, MYB, MYBL1, MYC, MYCL1 (MYCL), MYCN, MYD88, NBN, NEGR1, NF1, NF2, NFE2L2, NFKBIA, NFKB1Z, NKX2-1, NOTCH1, NOTCH2, NPM1, NPRL2, NPRL3, NRAS, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PALB2, PARK2, PAX5, PBRM1, PDCD1LG2, PDGFRA, PDGFRB, PHF6, PHOX2B, PIK3C2B, PIK3CA, PIK3R1, PIM1, PMS1, PMS2, PNRC1, PRAME, PRDM1, PRF1, PRKAR1A, PRKCI, PRKCZ, PRKDC, PRPF40B, PRPF8, PSMD13, PTCH1, PTEN, PTK2, PTPN11, PTPRD, QKI, RAD21, RAF1, RARA, RB1, RBL2, RECQL4, REL, RET, RFWD2, RHEB, RHPN2, ROS1, RPL26, RUNX1, SBDS, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SETBP1, SETD2, SF1, SF3B1, SH2B3, SLITRK6, SMAD2, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMC1A, SMC3, SMO, SOCS1, SOX2, SOX9, SQSTM1, SRC, SRSF2, STAG1, STAG2, STAT3, STAT6, STK11, SUFU, SUZ12, SYK, TCF3, TCF7L1, TCF7L2, TERC, TERT, TET2, TLR4, TNFAIP3, TP53, TSC1, TSC2, U2AF1, VHL, WRN, WT1, XPA, XPC, XPO1, ZNF217, ZNF708, ZRSR2. Las regiones intrónicas estudiadas en la prueba ejemplar ONCOPANEL™ están agrupadas en intrones específicos de ABL1, AKT3, ALK, BCL2, BCL6, BRAF, CIITA, EGFR, ERG, ETV1, EWSR1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FUS, IGH, IGL, JAK2, MLL, MYC, NPM1, NTRK1, PAX5, PDGFRA, PDGFRB, PPARG, RAF1, RARA, RET, ROS1, SS18, TRA, TRB, TRG, TMPRSS2. La presente solicitud contempla aberraciones activadoras de mTOR (tales como aberración genética y niveles aberrantes) de cualquiera de los genes incluidos en cualquier realización o versión de la prueba ONCOPANEL™, incluyendo, pero no limitadas a los genes y las regiones intrónicas enumerados anteriormente, para servir como base para seleccionar un individuo para el tratamiento con las composiciones de nanopartículas inhibitoras de mTOR.

Dosificación y Método de administración de las Composiciones de Nanopartículas

La dosis de las nanopartículas de mTOR (tales como composiciones de nanopartículas de limus) administradas a un individuo (tal como un ser humano) puede variar con la composición particular, el modo de administración y el tipo de PEComa que se esté tratando. De acuerdo con la invención, la cantidad de un fármaco de limus sirolimus en la composición es de 10 mg/m² a 150 mg/m². En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es eficaz para dar como resultado una respuesta objetiva (tal como una respuesta parcial o una respuesta completa). En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de mTOR (tal como una composición de nanopartículas de limus) es suficiente para dar como resultado una respuesta completa en el individuo. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de mTOR (como una composición de nanopartículas de limus) es suficiente para dar como resultado una respuesta parcial en el individuo. En algunas

realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de mTOR (tal como una composición de nanopartículas de limus) administrada (por ejemplo, cuando se administra sola) es suficiente para producir una tasa de respuesta global de más de aproximadamente cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 % o 64 % entre una población de individuos tratados con la composición de nanopartículas de mTOR (tal como una composición de nanopartículas de limus). Las respuestas de un individuo al tratamiento de los métodos descritos en esta memoria se pueden determinar, por ejemplo, en función de los niveles RECIST, cistoscopia (con o sin biopsia), biopsia, citología y formación de imágenes por TC.

En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de mTOR (tal como una composición de nanopartículas de limus) es suficiente para producir una biopsia negativa en el individuo.

En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es suficiente para prolongar la supervivencia sin progresión del individuo. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es suficiente para prolongar la supervivencia global del individuo. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición (por ejemplo, cuando se administra sola) es suficiente para producir un beneficio clínico de más de aproximadamente cualquiera del 50 %, 60 %, 70 % o 77 % entre una población de individuos tratados con la composición de nanopartículas de mTOR (tal como una composición de nanopartículas de limus).

En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es una cantidad suficiente para disminuir el tamaño de un tumor, disminuir el número de células cancerosas o disminuir la tasa de crecimiento de un tumor en al menos aproximadamente cualquiera de un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 100 % en comparación con el tamaño del tumor o la tasa de crecimiento del tumor correspondientes en el mismo sujeto antes del tratamiento o en comparación con la actividad correspondiente en otros sujetos que no reciben el tratamiento. Se pueden utilizar métodos estándares para medir la magnitud de este efecto, tales como ensayos in vitro con enzima purificada, ensayos basados en células, modelos animales o pruebas en seres humanos.

En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, por ejemplo, sirolimus) en la composición está por debajo del nivel que induce un efecto toxicológico (es decir, un efecto por encima de un nivel de toxicidad clínicamente aceptable) o está en un nivel en el que un potencial efecto secundario puede controlarse o tolerarse cuando la composición se administra al individuo.

En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es cercana a una dosis máxima tolerada (MTD, por sus siglas en inglés) de la composición siguiendo el mismo régimen de dosificación. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es mayor que aproximadamente cualquiera del 80 %, 90 %, 95 % o 98 % de la MTD.

En algunas realizaciones, las cantidades efectivas de un inhibidor de mTOR (p. ej., un fármaco limus) en la composición de nanopartículas incluyen, pero no se limitan a al menos aproximadamente cualquiera de 25 mg/m², 30 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 125 mg/m² o 150 mg/m² de sirolimus. Otras cantidades efectivas descritas son al menos aproximadamente cualquiera de 160 mg/m², 175 mg/m², 180 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 250 mg/m², 260 mg/m², 300 mg/m², 350 mg/m², 400 mg/m², 500 mg/m², 540 mg/m², 750 mg/m², 1000 mg/m² o 1080 mg/m² de un inhibidor de mTOR (p. ej., sirolimus). En diversas realizaciones, la composición incluye menos de aproximadamente cualquiera de 150 mg/m², 120 mg/m², 100 mg/m², 90 mg/m², 50 mg/m² o 30 mg/m² de un inhibidor de mTOR (p. ej., sirolimus). Otras cantidades efectivas descritas son menores que aproximadamente cualquiera de 350 mg/m², 300 mg/m², 250 mg/m² o 200 mg/m². En algunas realizaciones, la cantidad de sirolimus por administración es menor que aproximadamente cualquiera de 25 mg/m², 22 mg/m², 20 mg/m², 18 mg/m², 15 mg/m², 14 mg/m², 13 mg/m², 12 mg/m², 11 mg/m² o 10 mg/m². Otras cantidades descritas de inhibidor de mTOR (p. ej., sirolimus) por administración son menores que 9 mg/m², 8 mg/m², 7 mg/m², 6 mg/m², 5 mg/m², 4 mg/m², 3 mg/m², 2 mg/m² o 1 mg/m². En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de sirolimus en la composición está incluida en cualquiera de los siguientes intervalos: 10 a 25 mg/m², 25 a 50 mg/m², 50 a 75 mg/m², 75 a 100 mg/m², 100 a 125 mg/m², 125 a 150 mg/m². Otros intervalos descritos de un inhibidor de mTOR tal como sirolimus por administración son de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/m², de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/m², de aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg/m², de aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg/m², de aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg/m², de aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg/m², de aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg/m², de aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg/m² o de aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg/m². En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de sirolimus en la composición es de 10 a 150 mg/m², tal como 100 a 150 mg/m², 120 mg/m², 130 mg/m² o 140 mg/m².

En algunos casos de cualquiera de los aspectos anteriores, la cantidad efectiva de un inhibidor de mTOR (p. ej., sirolimus) en la composición incluye al menos aproximadamente cualquiera de 1 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3,5 mg/kg, 5 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg o 60 mg/kg. En diversas realizaciones, la cantidad efectiva de un inhibidor de mTOR (p. ej., sirolimus) en la composición incluye menos de aproximadamente cualquiera de 350 mg/kg, 300 mg/kg, 250 mg/kg, 200 mg/kg, 150 mg/kg, 100 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg, 20 mg/kg, 10 mg/kg, 7,5 mg/kg, 6,5 mg/kg, 5 mg/kg, 3,5 mg/kg, 2,5 mg/kg o 1 mg/kg de un inhibidor de mTOR (p. ej., sirolimus).

En algunas realizaciones, las frecuencias de dosificación para la administración de las composiciones de

- nanopartículas incluyen, pero no se limitan a diariamente, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, semanalmente sin interrupción, tres de cada cuatro semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada dos semanas o dos de cada tres semanas. En algunas realizaciones, la composición se administra aproximadamente una vez cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas, una vez cada 4 semanas, una vez cada 6 semanas o una vez cada 8 semanas. En algunas realizaciones, la composición se administra al menos aproximadamente cualquiera de 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces o 7 veces (es decir, diariamente) a la semana. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada una de las administraciones son menores que aproximadamente cualquiera de 6 meses, 3 meses, 1 mes, 20 días, 15 días, 14 días, 13 días, 12 días, 11 días, 10 días, 9 días, 8 días, 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días o 1 día. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada una de las administraciones son mayores que aproximadamente cualquiera de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses o 12 meses. En algunas realizaciones, no hay interrupción en el programa de dosificación. En algunas realizaciones, el intervalo entre cada una de las administraciones no es mayor que aproximadamente una semana.
- En algunas realizaciones, la frecuencia de dosificación es una vez cada dos días durante una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, siete veces, ocho veces, nueve veces, diez veces y once veces. En algunas realizaciones, la frecuencia de dosificación es una vez cada dos días durante cinco veces. En algunos casos, el inhibidor de mTOR (p. ej., sirolimus) se administra a lo largo de un período de al menos diez días, en donde el intervalo entre cada una de las administraciones no es más de aproximadamente dos días, y en donde la dosis del inhibidor de mTOR (p. ej., sirolimus) en cada una de las administraciones es de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 250 mg/m², aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m², aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 75 mg/m², tal como aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m² o aproximadamente 25 mg/m² a aproximadamente 50 mg/m².
- La administración de la composición puede extenderse a lo largo de un período de tiempo prolongado tal como desde aproximadamente un mes hasta aproximadamente siete años. En algunas realizaciones, la composición se administra a lo largo de un período de al menos aproximadamente cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72 u 84 meses.
- En algunos casos, la dosificación de un inhibidor de mTOR (p. ej., sirolimus) en una composición de nanopartículas puede estar en el intervalo de 5-400 mg/m² cuando se administra en un programa de 3 semanas, o 5-250 mg/m² (tal como 80-150 mg/m², por ejemplo 100-120 mg/m²) cuando se administra en un programa semanal. Por ejemplo, la cantidad de un inhibidor de mTOR (p. ej., sirolimus) es de aproximadamente 60 a aproximadamente 300 mg/m² (p. ej., aproximadamente 260 mg/m²) en un programa de tres semanas.
- En algunas realizaciones, los programas de dosificación ejemplares para la administración de la composición de nanopartículas (p. ej., la composición de nanopartículas de sirolimus/albúmina) incluyen, pero no se limitan a 100 mg/m², semanalmente, sin interrupción; 100 mg/m², semanalmente, 2 de cada 3 semanas; 100 mg/m², semanalmente, 3 de cada 4 semanas; 75 mg/m², semanalmente, sin interrupción; 75 mg/m², semanalmente, 2 de cada 3 semanas; 75 mg/m², semanalmente, 3 de cada 4 semanas; 56 mg/m², semanalmente, sin interrupción; 56 mg/m², semanalmente, 2 de cada 3 semanas; 56 mg/m², semanalmente, 3 de cada 4 semanas. La frecuencia de dosificación de la composición se puede ajustar a lo largo del tratamiento en base al criterio del médico que la administra.
- En algunas realizaciones, el individuo es tratado durante al menos aproximadamente uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez ciclos de tratamiento.
- Las composiciones descritas en esta memoria permiten la infusión de la composición a un individuo a lo largo de un tiempo de infusión que es más corto que aproximadamente 24 horas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición se administra a lo largo de un período de infusión de menos de cualquiera de aproximadamente 24 horas, 12 horas, 8 horas, 5 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 30 minutos, 20 minutos o 10 minutos. En algunas realizaciones, la composición se administra durante un período de infusión de aproximadamente 30 minutos.
- En algunas realizaciones, la dosis ejemplar de sirolimus en la composición de nanopartículas incluye, pero no se limita a cualquiera de 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m² y 120 mg/m². Otras dosis descritas del inhibidor de mTOR (en algunas realizaciones, un fármaco de limus, por ejemplo, sirolimus) en la composición de nanopartículas incluyen, pero no se limitan a aproximadamente cualquiera de 160 mg/m², 175 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 260 mg/m² y 300 mg/m². Por ejemplo, la dosificación de un inhibidor de mTOR en una composición de nanopartículas puede estar en el intervalo de aproximadamente 100-400 mg/m² cuando se administra en un programa de 3 semanas, o de aproximadamente 50-250 mg/m² cuando se administra en un programa semanal.
- La composición de nanopartículas de mTOR (tal como una composición de nanopartículas de limus) se puede administrar a un individuo (tal como un ser humano) por diversas vías, incluyendo, por ejemplo, la intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, por inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, transmucosa y transdérmica. De acuerdo con la invención, la composición de nanopartículas de limus se administra por vía intravenosa. En algunas realizaciones, se puede utilizar una formulación de liberación continua sostenida de la composición.

En general, cuando la composición de nanopartículas de limus se administra por vía intravesicular, la dosis de un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, p. ej., sirolimus) en una composición de nanopartículas puede estar en el intervalo de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 400 mg en un volumen de aproximadamente 20 a aproximadamente 150 ml, por ejemplo, retenida en la vejiga durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se retiene en la vejiga durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas, o aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas.

En general, la dosis de un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, p. ej., sirolimus) puede ser de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 mg, por ejemplo, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg o aproximadamente 400 mg. En algunas realizaciones, el fármaco limus se administra en aproximadamente 100 mg semanalmente, aproximadamente 200 mg semanalmente, aproximadamente 300 mg semanalmente, aproximadamente 100 mg dos veces por semana o aproximadamente 200 mg dos veces por semana. En algunas realizaciones, la administración es seguida, además, por una dosis de mantenimiento mensual (que puede ser la misma o diferente de las dosis semanales).

En general, cuando la composición de nanopartículas de limus se administra por vía intravenosa, la dosis de un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco de limus, p. ej., sirolimus) en una composición de nanopartículas puede estar en el intervalo de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 400 mg. De acuerdo con la invención, sirolimus se administra a un individuo en una dosis de 10 mg/m² a 150 mg/m². Las composiciones descritas en esta memoria permiten la infusión de la composición a un individuo a lo largo de un tiempo de infusión que es más corto que aproximadamente 24 horas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición se administra a lo largo de un período de infusión de menos de cualquiera de aproximadamente 24 horas, 12 horas, 8 horas, 5 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 30 minutos, 20 minutos o 10 minutos. En algunas realizaciones, la composición se administra a lo largo de un período de infusión de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 40 minutos.

Composiciones de Nanopartículas

Las composiciones de nanopartículas descritas en esta memoria comprenden nanopartículas que comprenden (en diversas realizaciones que consisten esencialmente en) un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, por ejemplo, sirolimus). Las nanopartículas pueden comprender, además, una albúmina (tal como albúmina sérica humana o albúmina humana). Las nanopartículas de fármacos poco solubles en agua se han descrito, por ejemplo, en las Pat. de EE.UU. N°s 5.916.596; 6.506.405; 6.749.868, 6.537.579, 7.820.788, y también en las Pub. de Pat. de EE.UU. N°s 2006/0263434 y 2007/0082838; Solicitud de Patente PCT WO08/137148.

En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas con un diámetro promedio o medio no mayor que aproximadamente 1000 nanómetros (nm), tal como no mayor que aproximadamente (o menor que aproximadamente) cualquiera de 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 150, 120 y 100 nm. En algunas realizaciones, los diámetros promedio o medio de las nanopartículas no es mayor que aproximadamente 150 nm (tal como no mayor que aproximadamente 120 nm). En algunas realizaciones, los diámetros promedio o medio de las nanopartículas no es mayor que aproximadamente 120 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas es de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas es de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 120 nm. En algunas realizaciones, las nanopartículas se pueden filtrar de forma estéril.

En algunas realizaciones, las nanopartículas en la composición descrita en esta memoria tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm, incluyendo, por ejemplo, no mayor que aproximadamente uno cualquiera de 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 o 60 nm. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 50 % (por ejemplo, al menos aproximadamente uno cualquiera de 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 %) de las nanopartículas en la composición tienen un diámetro no mayor que aproximadamente 150 nm, incluyendo, por ejemplo, no mayor que aproximadamente uno cualquiera de 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 o 60 nm. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 50 % (por ejemplo, al menos uno cualquiera de 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 %) de las nanopartículas en la composición caen dentro del intervalo de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 150 nm, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 40 nm a aproximadamente 120 nm.

En algunas realizaciones, la albúmina tiene grupos sulfhidrilo que pueden formar enlaces disulfuro. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 5 % (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente uno cualquiera de 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %) de la albúmina en la porción de nanopartículas de la composición está reticulada (por ejemplo, reticulada a través de uno o más enlaces disulfuro).

En algunas realizaciones, las nanopartículas que comprenden el inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, p. ej., sirolimus) están asociadas (p. ej., recubiertas) con una albúmina (p. ej., albúmina humana o albúmina sérica humana). En algunas realizaciones, la composición comprende un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, por ejemplo, sirolimus) tanto en formas de nanopartículas como de no nanopartícula (p. ej., en forma de soluciones o en forma de complejos solubles de albúmina/nanopartículas), en donde al menos aproximadamente uno

cualquiera de 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % del inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, p. ej., sirolimus) en la composición está en forma de nanopartículas. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, p. ej., sirolimus) en las nanopartículas constituye más de aproximadamente cualquiera de 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % de las nanopartículas en peso. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen una matriz no polimérica. En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden un núcleo de un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, por ejemplo, sirolimus) que está sustancialmente libre de materiales poliméricos (tal como matriz polimérica).

En algunas realizaciones, la composición comprende una albúmina tanto en porciones de nanopartícula como de no nanopartícula de la composición, en donde al menos aproximadamente uno cualquiera de 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % de la albúmina en la composición está en la porción no nanopartícula de la composición.

En algunas realizaciones, la relación ponderal de una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina sérica humana) y un inhibidor de mTOR en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 18:1 o menos, tal como aproximadamente 15:1 o menos, por ejemplo, aproximadamente 10:1 o menos. En algunas realizaciones, la relación ponderal de una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina sérica humana) y un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, por ejemplo sirolimus) en la composición cae dentro del intervalo de una cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 13:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la relación ponderal de una albúmina y un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, por ejemplo sirolimus) en la porción de nanopartícula de la composición es aproximadamente una cualquiera de 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:9, 1:10, 1:15 o menos. En algunas realizaciones, la relación ponderal de la albúmina (tal como albúmina humana o albúmina sérica humana) y el inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, p. ej., sirolimus) en la composición es una cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 9:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 8:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 7:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 6:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1.

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas comprende una o más de las características anteriores.

Las nanopartículas descritas en esta memoria pueden estar presentes en una formulación seca (tal como una composición liofilizada) o suspendidas en un medio biocompatible. Medios biocompatibles adecuados incluyen, pero no se limitan a agua, medios acuosos tamponados, solución salina, solución salina tamponada, soluciones opcionalmente tamponadas de aminoácidos, soluciones opcionalmente tamponadas de proteínas, soluciones opcionalmente tamponadas de azúcares, soluciones opcionalmente tamponadas de vitaminas, soluciones opcionalmente tamponadas de polímeros sintéticos, emulsiones que contienen lípidos, y similares.

La albúmina sérica humana (HSA) es una proteína globular altamente soluble de M_r 65K y consiste en 585 aminoácidos. La HSA es la proteína más abundante en el plasma y representa el 70-80 % de la presión osmótica coloidal del plasma humano. La secuencia de aminoácidos de la HSA contiene un total de 17 puentes disulfuro, un tiol libre (Cys 34) y un solo triptófano (Trp 214). El uso intravenoso de la solución de HSA se ha indicado para la prevención y el tratamiento del choque hipovolumétrico (véase, p. ej., Tullis, JAMA, 237: 355-360, 460-463, (1977)) y Houser et al., Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150: 811-816 (1980)) y en unión con la transfusión de intercambio en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal (véase, p. ej., Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980)). Se contemplan otras albúminas tales como la albúmina sérica bovina. El uso de albúminas no humanas de este tipo podría ser apropiado, por ejemplo, en el contexto del uso de estas composiciones en mamíferos no humanos, tales como el ámbito veterinario (incluyendo los animales domésticos y el contexto agrícola). La albúmina sérica humana (HSA) tiene múltiples sitios de unión hidrófobos (un total de ocho para los ácidos grasos, un ligando endógeno de HSA) y se une a un conjunto diverso de fármacos, especialmente compuestos hidrófobos con carga neutra y negativa (Goodman et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª ed, McGraw-Hill Nueva York (1996)). Se han propuesto dos sitios de unión de alta afinidad en los subdominios IIA y IIIA de HSA, que son bolsillos hidrófobos altamente alargados con residuos lisina y arginina cargados cerca de la superficie que funcionan como puntos de fijación para las características del ligando polar (véase, p. ej., Fehske et al., Biochem. Pharmacol., 30, 687-92 (198a), Vorum, Dan. Med. Bull., 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, Dan. Med. Bull., 1441, 131-40 (1990), Curry et al., Nat. Struct. Biol., 5, 827-35 (1998), Sugio et al., Protein. Eng., 12, 439-46 (1999), He et al., Nature, 358, 209-15 (199b) y Carter et al., Adv. Protein. Chem., 45, 153-203 (1994)). Se ha demostrado que sirolimus y propofol se unen a HSA (véase, p. ej., Paal et al., Eur. J. Biochem., 268(7), 2187-91 (200a), Purcell et al., Biochim. Biophys. Acta, 1478(a), 61-8 (2000), Altmayer et al., Arzneimittelforschung, 45, 1053-6 (1995) y Garrido et al., Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación, 41, 308-12 (1994)). Además, se ha demostrado que docetaxel se une a las proteínas plasmáticas humanas (véase, p. ej., Urien et al., Invest. New Drugs, 14(b), 147-51 (1996)).

La albúmina (p. ej., albúmina humana o albúmina sérica humana) en la composición sirve generalmente como un soporte para el inhibidor de mTOR, es decir, la albúmina en la composición hace que el inhibidor de mTOR (tal

como un fármaco limus, p. ej., sirolimus) se pueda suspender más fácilmente en un medio acuoso o ayude a mantener la suspensión en comparación con las composiciones que no comprenden una albúmina. Esto puede evitar el uso de disolventes tóxicos (o tensioactivos) para solubilizar el inhibidor de mTOR y, por lo tanto, puede reducir uno o más efectos secundarios de la administración del inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, p. ej., sirolimus) en un individuo (tal como un ser humano). Por lo tanto, en algunas realizaciones, la composición descrita en esta memoria está sustancialmente libre (tal como libre) de tensioactivos, tales como Cremophor (o aceite de ricino polioxietilado, incluyendo Cremophor EL® (BASF)). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas está sustancialmente libre (tal como libre) de tensioactivos. Una composición está "sustancialmente libre de Cremophor" o "sustancialmente libre de tensioactivo" si la cantidad de Cremophor o tensioactivo en la composición no es suficiente para provocar uno o más efectos secundarios en un individuo cuando la composición de nanopartículas se administra al individuo. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas contiene menos de aproximadamente uno cualquiera de 20 %, 15 %, 10 %, 7,5 %, 5 %, 2,5 % o 1 % de disolvente orgánico o tensioactivo. En algunas realizaciones, la albúmina es albúmina humana o albúmina sérica humana. En algunas realizaciones, la albúmina es albúmina recombinante.

La cantidad de albúmina en la composición descrita en esta memoria variará en función de otros componentes de la composición. En algunas realizaciones, la composición comprende una albúmina en una cantidad que es suficiente para estabilizar el inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, p. ej., sirolimus) en una suspensión acuosa, por ejemplo, en forma de una suspensión coloidal estable (tal como una suspensión estable de nanopartículas). En algunas realizaciones, la albúmina se encuentra en una cantidad que reduce la velocidad de sedimentación del inhibidor de mTOR (como un fármaco limus, p. ej., sirolimus) en un medio acuoso. Para las composiciones que contienen partículas, la cantidad de albúmina también depende del tamaño y la densidad de las nanopartículas del inhibidor de mTOR.

Un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, por ejemplo, sirolimus) se "estabiliza" en una suspensión acuosa si permanece suspendido en un medio acuoso (como sin precipitación o sedimentación visibles) durante un período de tiempo prolongado tal como durante al menos aproximadamente cualquiera de 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60 o 72 horas. La suspensión es generalmente, pero no necesariamente, adecuada para la administración a un individuo (tal como un ser humano). La estabilidad de la suspensión se evalúa generalmente (pero no necesariamente) a una temperatura de almacenamiento (tal como temperatura ambiente (tal como 20-25 °C) o condiciones refrigeradas (tal como 4 °C)). Por ejemplo, una suspensión es estable a una temperatura de almacenamiento si no exhibe floculación ni aglomeración de partículas visibles a simple vista o cuando se observa con un microscopio óptico 1000 veces, aproximadamente quince minutos después de la preparación de la suspensión. La estabilidad también se puede evaluar en condiciones de ensayo aceleradas tal como a una temperatura superior a aproximadamente 40 °C.

En algunas realizaciones, la albúmina está presente en una cantidad que es suficiente para estabilizar el inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, p. ej., sirolimus) en una suspensión acuosa a una determinada concentración. Por ejemplo, la concentración del inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, p. ej., sirolimus) en la composición es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/ml, incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml o aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración del inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, p. ej., sirolimus) es al menos aproximadamente cualquiera de 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml y 50 mg/ml. En algunas realizaciones, la albúmina está presente en una cantidad que evita el uso de tensioactivos (tal como Cremophor), de modo que la composición está libre o sustancialmente libre de tensioactivo (tal como Cremophor).

En algunas realizaciones, la composición, en forma líquida, comprende de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 50 % (p/v) (p. ej., aproximadamente 0,5 % (p/v), aproximadamente 5 % (p/v), aproximadamente 10 % (p/v), aproximadamente 15 % (p/v), aproximadamente 20 % (p/v), aproximadamente 30 % (p/v), aproximadamente 40 % (p/v) o aproximadamente 50 % (p/v)) de una albúmina. En algunas realizaciones, la composición, en forma líquida, comprende aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % (p/v) de una albúmina.

En algunas realizaciones, la relación ponderal de albúmina al inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, p. ej., sirolimus) en la composición de nanopartículas es tal que una cantidad suficiente de inhibidor de mTOR se une a la célula o se transporta hacia la célula. Si bien la relación ponderal de una albúmina a un inhibidor de mTOR tendrá que optimizarse para diferentes combinaciones de albúminas e inhibidores de mTOR, generalmente la relación ponderal de una albúmina a un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, p. ej., sirolimus) (p/p) es aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 50:1, aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1 o aproximadamente 9:1. En algunas realizaciones, la relación ponderal de albúmina a inhibidor de mTOR es aproximadamente cualquiera de 18:1 o menos, 15:1 o menos, 14:1 o menos, 13:1 o menos, 12:1 o menos, 11:1 o menos, 10:1 o menos, 9:1 o menos, 8:1 o menos, 7:1 o menos, 6:1

o menos, 5:1 o menos, 4:1 o menos y 3:1 o menos. En algunas realizaciones, la relación ponderal de la albúmina (tal como albúmina humana o albúmina sérica humana) al inhibidor de mTOR en la composición es una cualquiera de las siguientes: aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 9:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 8:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 7:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 6:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1.

En algunas realizaciones, la albúmina permite que la composición se administre a un individuo (tal como un ser humano) sin efectos secundarios significativos. En algunas realizaciones, la albúmina (tal como albúmina sérica humana o albúmina humana) está en una cantidad que es eficaz para reducir uno o más efectos secundarios de la administración del inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, p. ej., sirolimus) a un ser humano. La expresión "reducir uno o más efectos secundarios" de la administración del inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, p. ej., sirolimus) se refiere a la reducción, el alivio, la eliminación o la evitación de uno o más efectos indeseables causados por el inhibidor de mTOR, así como los efectos secundarios provocados por los vehículos de administración (tales como los disolventes que hacen que los fármacos limus sean adecuados para inyección) utilizados para administrar el inhibidor de mTOR. Efectos secundarios de este tipo incluyen, por ejemplo, mielosupresión, neurotoxicidad, hipersensibilidad, inflamación, irritación venosa, flebitis, dolor, irritación cutánea, neuropatía periférica, fiebre neutropénica, reacción anafiláctica, trombosis venosa, extravasación y combinaciones de las mismas. Sin embargo, estos efectos secundarios son meramente ejemplares y se pueden reducir otros efectos secundarios o combinaciones de efectos secundarios asociados con fármacos limus (tal como sirolimus).

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta memoria comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, por ejemplo, sirolimus) y una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina sérica humana), en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta memoria comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, por ejemplo, sirolimus) y una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina sérica humana), en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta memoria comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, por ejemplo, sirolimus) y una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina sérica humana), en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (por ejemplo, aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta memoria comprenden nanopartículas que comprenden sirolimus y albúmina humana (tal como albúmina sérica humana), en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (por ejemplo, aproximadamente 100 nm).

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta memoria comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, por ejemplo sirolimus) y una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina sérica humana), en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm, en donde la relación ponderal de la albúmina y el inhibidor de mTOR en la composición no es mayor que aproximadamente 9:1 (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta memoria comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, por ejemplo sirolimus) y una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina sérica humana), en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm, en donde la relación ponderal de la albúmina y el inhibidor de mTOR en la composición no es mayor que aproximadamente 9:1 (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta memoria comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, por ejemplo sirolimus) y una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina sérica humana), en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de aproximadamente 150 nm, en donde la relación ponderal de la albúmina y el inhibidor de mTOR en la composición no es mayor que aproximadamente 9:1 (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta memoria comprenden nanopartículas que comprenden sirolimus y albúmina humana (tal como albúmina sérica humana), en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (por ejemplo, aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina e inhibidor de mTOR en la composición es aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta memoria comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, por ejemplo, sirolimus) asociado (p. ej., recubierto) con una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina sérica humana). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta memoria comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, por ejemplo, sirolimus) asociado (p. ej. recubierto) con una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina sérica humana), en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, las composiciones de

aproximadamente 150 nm, en donde la relación ponderal de la albúmina y el inhibidor de mTOR en la composición no es mayor que aproximadamente 9:1 (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta memoria comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, por ejemplo sirolimus) estabilizado con una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina sérica humana), en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm, en donde la relación ponderal de la albúmina y el inhibidor de mTOR en la composición no es mayor que aproximadamente 9:1 (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta memoria comprenden nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, por ejemplo sirolimus) estabilizado con una albúmina (tal como albúmina humana o albúmina sérica humana), en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio de aproximadamente 150 nm, en donde la relación ponderal de la albúmina y el inhibidor de mTOR en la composición no es mayor que aproximadamente 9:1 (tal como aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas descritas en esta memoria comprenden nanopartículas que comprenden sirolimus estabilizado con albúmina humana (tal como albúmina sérica humana), en donde las nanopartículas tienen un diámetro promedio no mayor que aproximadamente 150 nm (por ejemplo, aproximadamente 100 nm), en donde la relación ponderal de albúmina y el sirolimus en la composición es aproximadamente 9:1 o aproximadamente 8:1.

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas comprende Nab-sirolimus. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas es Nab-sirolimus. *Nab*-sirolimus es una formulación de sirolimus estabilizada con albúmina humana USP, que se puede dispersar en una solución fisiológica directamente inyectable. La relación ponderal de albúmina humana y sirolimus es de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 9:1. Cuando se dispersa en un medio acuoso adecuado, tal como una inyección de cloruro sódico al 0,9 % o una inyección de dextrosa al 5 %, *Nab*-sirolimus forma una suspensión coloidal estable de sirolimus. El tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la suspensión coloidal es de aproximadamente 100 nanómetros. Dado que la HSA es libremente soluble en agua, *Nab*-sirolimus se puede reconstituir en un amplio intervalo de concentraciones que varían desde diluido (0,1 mg/ml de sirolimus) ha concentrado (20 mg/ml de sirolimus), incluyendo por ejemplo aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, o aproximadamente 5 mg/ml.

En la técnica se conocen métodos para elaborar composiciones de nanopartículas. Por ejemplo, las nanopartículas que contienen un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, p. ej., sirolimus) y una albúmina (tal como albúmina sérica humana o albúmina humana) se pueden preparar en condiciones de fuerzas de cizallamiento elevadas (p. ej., sonicación, homogeneización a alta presión o similares). Estos métodos se describen, por ejemplo, en las Pat. de EE.UU. N°s 5.916.596; 6.506.405; 6.749.868, 6.537.579, 7.820.788, y también en las Pub. de Pat. de EE.UU. N°s 2007/0082838 y 2006/0263434 y solicitud PCT WO08/137148.

Brevemente, el inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, p. ej., sirolimus) se disuelve en un disolvente orgánico, y la solución se puede añadir a una solución de albúmina. La mezcla se somete a homogeneización a alta presión. A continuación, el disolvente orgánico se puede eliminar por evaporación. La dispersión obtenida se puede liofilizar adicionalmente. Disolventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, cetonas, ésteres, éteres, disolventes clorados y otros disolventes conocidos en la técnica. Por ejemplo, el disolvente orgánico puede ser cloruro de metileno o cloroformo/etanol (por ejemplo, con una relación de 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 o 9:1).

Inhibidor de mTOR

Los métodos descritos en esta memoria comprenden la administración de composiciones de nanopartículas de inhibidores de mTOR. "Inhibidor de mTOR" utilizado en esta memoria se refiere a un inhibidor de mTOR. mTOR es una proteína quinasa específica para serina/treonina que se encuentra aguas abajo de la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)/Akt (proteína quinasa B) y un regulador clave de la supervivencia, proliferación, estrés y metabolismo celular. Se ha encontrado una desregulación de la vía de mTOR en muchos carcinomas humanos y la inhibición de mTOR produjo efectos inhibidores sustanciales sobre la progresión tumoral. En algunos casos, el inhibidor de mTOR es un inhibidor de la quinasa de mTOR.

La diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR, por sus siglas en inglés) (también conocida como diana mecanicista de la rapamicina o proteína 12 de unión a FK506-proteína asociada a la rapamicina 1 (FRAP1)) es una proteína quinasa serina/treonina atípica que está presente en dos complejos distintos, el Complejo mTOR 1 (mTORC1) y el Complejo mTOR 2 (mTORC2). mTORC1 está compuesto por mTOR, proteína asociada a la regulación de mTOR (Raptor), proteína 8 letal para mamíferos con SEC13 (MLST8), PRAS40 y DEPTOR (Kim et al. (2002). Cell 110: 163-75; Fang et al. (2001). Science 294 (5548): 1942-5). mTORC1 integra cuatro entradas de señales principales: nutrientes (tales como aminoácidos y ácido fosfatídico), factores de crecimiento (insulina), energía y estrés (tales como hipoxia y daño del ADN). La disponibilidad de aminoácidos se envía a mTORC1 a través de una vía que involucra a los factores de crecimiento Rag y Ragulator (LAMTOR1-3) y las hormonas (p. ej., la insulina) envían señales a mTORC1 a través de Akt, que inactiva TSC2 para evitar la inhibición de mTORC1. Alternativamente, los niveles bajos de ATP conducen a la activación dependiente de AMPK de TSC2 y la fosforilación de raptor para reducir las proteínas de señalización de mTORC1.

mTORC1 activo tiene un cierto número de efectos biológicos posteriores, incluyendo la traducción del ARNm a través de la fosforilación de dianas aguas abajo (4E-BP1 y p70 S6 quinasa), la supresión de la autofagia (Atg13, ULK1), la biogénesis de ribosomas y la activación de la transcripción que conduce al metabolismo mitocondrial o adipogénesis. Por consiguiente, la actividad de mTORC1 fomenta el crecimiento celular cuando las condiciones son favorables o los procesos catabólicos durante el estrés o cuando las condiciones son desfavorables.

mTORC2 está compuesto por mTOR, el compañero insensible a la rapamicina de mTOR (RICTOR), GβL y la proteína quinasa activada por estrés de mamíferos 1 (mSIN1). A diferencia de mTORC1, para el que se han definido muchas señales aguas arriba y funciones celulares (véase arriba), se sabe relativamente poco sobre la biología de mTORC2. mTORC2 regula la organización del citoesqueleto a través de su estimulación de las fibras de estrés de F-actina, paxilina, RhoA, Rac1, Cdc42 y la proteína quinasa C α (PKCα). Se ha observado que la eliminación de los componentes de mTORC2 afecta la polimerización de actina y perturba la morfología celular (Jacinto et al (2004). Nat. Cell Biol. 6, 1122-1128; Sarbassov et al. (2004). Curr. Biol. 14, 1296-1302). Esto sugiere que mTORC2 controla el citoesqueleto de actina al fomentar la fosforilación de la proteína quinasa Cα (PKCα), la fosforilación de paxilina y su relocalización a adherencias focales, y la carga de GTP de RhoA y Rac1. El mecanismo molecular por el cual mTORC2 regula estos procesos no ha sido determinado.

En algunos casos, el inhibidor de mTOR es un inhibidor de mTORC1. En algunos casos, el inhibidor de mTOR es un inhibidor de mTORC2.

El inhibidor de mTOR puede ser un fármaco limus, que incluye sirolimus y sus análogos. Ejemplos de fármacos limus incluyen, pero no se limitan a temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), ridaforolimus (AP-23573), deforolimus (MK-8669), zotarolimus (ABT-578), pimecrolimus y tacrolimus (FK-506). En algunas realizaciones, el fármaco limus se selecciona del grupo que consiste en temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), ridaforolimus (AP-23573), deforolimus (MK-8669), zotarolimus (ABT-578), pimecrolimus y tacrolimus (FK-506).

De acuerdo con la invención, el inhibidor de mTOR es sirolimus. Sirolimus es un antibiótico macrólido que forma complejos con FKBP-12 e inhibe la vía mTOR uniéndose a mTORC1.

En general, el inhibidor de mTOR puede seleccionarse del grupo que consiste en sirolimus (rapamicina), BEZ235 (NVP-BEZ235), everolimus (también conocido como RAD001, Zortress, Certican y Afinitor), AZD8055, temsirolimus (también conocido como CCI-779 y Torisel), PI-103, KU-0063794, INK 128, AZD2014, NVP-BGT226, PF-04691502, CH5132799, GDC-0980 (RG7422), Torin 1, WAY-600, WYE-125132, WYE-687, GSK2126458, PF-05212384 (PKI-587), PP-121, OSI-027, Palomid 529, PP242, XI,765, GSK1059615, WYE-354 y eforolimus (también conocido como ridaforolimus o deforolimus).

BEZ235 (NVP-BEZ235) es un derivado de imidazoquilonina que es un inhibidor catalítico de mTORC1 (Roper J, et al. PLoS One, 2011, 6(9), e25132). Everolimus es el derivado 40-O-(2-hidroxiethyl) de la rapamicina y se une a la ciclofilina FKBP-12, y este complejo también a mTORC1. AZD8055 es una molécula pequeña que inhibe la fosforilación de mTORC1 (p70S6K y 4E-BP1). Temsirolimus es una molécula pequeña que forma un complejo con la proteína de unión a FK506 e impide la activación de mTOR cuando reside en el complejo mTORC1. PI-103 es una molécula pequeña que inhibe la activación del complejo sensible a la rapamicina (mTORC1) (Knight et al. (2006) Cell. 125: 733-47). KU-0063794 es una molécula pequeña que inhibe la fosforilación de mTORC1 en Ser2448 de manera dependiente de la dosis y dependiente del tiempo. INK 128, AZD2014, NVP-BGT226, CH5132799, WYE-687 y son cada uno inhibidores de moléculas pequeñas de mTORC1. PF-04691502 inhibe la actividad de mTORC1. GDC-0980 es una molécula pequeña biodisponible por vía oral que inhibe la PI3 quinasa de Clase I y TORC1. Torin 1 es un potente inhibidor de moléculas pequeñas de mTOR. WAY-600 es un potente inhibidor selectivo y competitivo de ATP de mTOR. WYE-125132 es un inhibidor de moléculas pequeñas ATP-competitivo de mTORC1. GSK2126458 es un inhibidor de mTORC1. PKI-587 es un inhibidor dual altamente potente de PI3Kα, mTOR asy y mTOR. PP-121 es un inhibidor multi-diana de PDGFR, Hck, mTOR, VEGFR2, Src y Abl. OSI-027 es un inhibidor dual selectivo y potente de mTORC1 y mTORC2 con una CI50 de 22 nM y 65 nM, respectivamente. Palomid 529 es un inhibidor de molécula pequeña de mTORC1 que carece de afinidad por ABCB1/ABCG2 y tiene buena penetración en el cerebro (Lin et al. (2013) Int J Cancer DOI: 10.1002/ijc.28126 (publicado electrónicamente antes de la impresión). PP242 es un inhibidor selectivo de mTOR. XI,765 es un inhibidor dual de mTOR/PI3k para mTOR, p110α, p110β, p110γ y p110δ. GSK1059615 es un inhibidor novedoso y dual de PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kδ, PI3Kγ y mTOR. WYE-354 inhibe mTORC1 en células HEK293 (0,2 μM-5 μM) y en células HUVEC (10 nM-1 μM). WYE-354 es un inhibidor de mTOR, potente, específico y competitivo con ATP. Deforolimus (Ridaforolimus, AP23573, MK-8669) es un inhibidor selectivo de mTOR selectivo.

En algunos casos, el inhibidor de quinasa mTOR se selecciona del grupo que consiste en CC-115 y CC-223.

Otros Componentes en las Composiciones de Nanopartículas

Las nanopartículas descritas en esta memoria pueden estar presentes en una composición que incluya otros agentes, excipientes o estabilizadores. Por ejemplo, para aumentar la estabilidad mediante el aumento del potencial zeta negativo de las nanopartículas, se pueden añadir determinados componentes con carga negativa. Componentes de este tipo con carga negativa incluyen, pero no se limitan a sales biliares de ácidos biliares que

consisten en ácido glicocólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido glicoquenodesoxicólico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido deshidrocólico y otros; fosfolípidos que incluyen fosfolípidos basados en lecitina (yema de huevo) que incluyen las siguientes fosfatidilcolinas: palmitoiloleoilfosfatidilcolina, palmitoil-linoleoilfosfatidilcolina, estearoil-linoleoilfosfatidilcolina, estearoiloleoilfosfatidilcolina, estearoilarquidoilfosfatidilcolina y dipalmitoilfosfatidilcolina. Otros fosfolípidos incluyen L- α -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC) y otros compuestos relacionados. Los tensioactivos o emulsionantes con carga negativa también son adecuados como aditivos, p. ej., colesterilsulfato de sodio y similares

En algunas realizaciones, la composición es adecuada para la administración a un ser humano. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para la administración a un mamífero tal como, en el contexto veterinario, mascotas domésticas y animales agrícolas. Existe una amplia diversidad de formulaciones adecuadas de la composición de nanopartículas (véase, p. ej., las Pat. de EE.UU. N^{os} 5.916.596 y 6.096.331). Las siguientes formulaciones y métodos son meramente ejemplares y no son de modo alguno limitantes. Formulaciones adecuadas para la administración oral pueden consistir en (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz del compuesto disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina o jugo de naranja, (b) cápsulas, sobres o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo tal como sólidos o gránulos, (c) suspensiones en un líquido apropiado y (d) emulsiones adecuadas. Las formas de comprimidos pueden incluir uno o más de lactosa, manitol, almidón de maíz, fécula de patata, celulosa microcristalina, goma arábica, gelatina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tampón, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de pastillas pueden comprender el ingrediente activo en un aroma, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, así como pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica, emulsiones, geles y similares que contienen, además del ingrediente activo, excipientes como los que se conocen en la técnica.

Ejemplos de soportes, excipientes y diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, solución salina, jarabe, metilcelulosa, metilhidroxibenzoatos y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes.

Formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles isotónicas acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea compatible con la sangre del receptor pretendido, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizadores y conservantes. Las formulaciones se pueden presentar en envases sellados de dosis unitarias o multidosis, tales como ampollas y viales, y se pueden almacenar en estado liofilizado, requiriendo únicamente la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Se prefieren las formulaciones inyectables.

En algunas realizaciones, la composición se formula para tener un intervalo de pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 9,0, incluyendo, por ejemplo, intervalos de pH de cualquiera de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0, aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5 y aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,0. En algunas realizaciones, el pH de la composición se formula a no menos de aproximadamente 6, incluyendo, por ejemplo, no menos de aproximadamente cualquiera de 6,5, 7 u 8 (tal como aproximadamente 8). La composición también se puede hacer para que sea isotónica con la sangre mediante la adición de un modificador de tonicidad adecuado, tal como glicerol.

Kits, Medicamentos, Composiciones y Dosificaciones Unitarias

La invención también proporciona composiciones para uso en cualquiera de los métodos descritos y reivindicados en esta memoria. También se describen kits, medicamentos y formas de dosificación unitarias.

Los kits incluyen uno o más recipientes que comprenden composiciones de nanopartículas que contienen fármaco limus (o formas de dosificación unitarias y/o artículos de fabricación), y que comprenden, además, instrucciones para uso de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en esta memoria. El kit puede comprender, además, una descripción de la selección de un tratamiento individual adecuado. Las instrucciones suministradas en los kits de la invención son típicamente instrucciones escritas en una etiqueta o prospecto (p. ej., una hoja de papel incluida en el kit), pero también son aceptables las instrucciones legibles por máquina (p. ej., instrucciones contenidas en un disco de almacenamiento magnético u óptico).

Por ejemplo, en algunos casos, el kit comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus) y una albúmina (tal como albúmina sérica humana),

y b) instrucciones para administrar la composición de nanopartículas para el tratamiento de un PEComa. En algunas realizaciones, el kit comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus) y una albúmina (tal como albúmina sérica humana), y b) instrucciones para administrar (tal como administrar por vía subcutánea o intravenosa) la composición de nanopartículas y los otros agentes para el tratamiento de un PEComa. Las nanopartículas y los otros agentes pueden estar presentes en recipientes separados o en un solo recipiente. Por ejemplo, el kit puede comprender una composición distinta o dos o más composiciones en las que una composición comprende nanopartículas y una composición comprende otro agente.

Los kits de la invención se presentan en envases adecuados. Envases adecuados incluyen, pero no se limitan a viales, botellas, tarros, envases flexibles (p. ej., bolsas de plástico o Mylar selladas) y similares. Los kits pueden proporcionar opcionalmente componentes adicionales, tales como tampones e información interpretativa. La presente solicitud proporciona, por lo tanto, también artículos de fabricación, que incluyen viales (tales como viales sellados), botellas, tarros, envases flexibles y similares.

Las instrucciones relacionadas con el uso de las composiciones de nanopartículas incluyen generalmente información sobre la dosis, el esquema de dosificación y la vía de administración para el tratamiento pretendido. Los recipientes pueden ser dosis unitarias, envases a granel (p. ej., envases multidosis) o dosis subunitarias. Por ejemplo, se pueden proporcionar kits que contengan dosis suficientes del inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus, p. ej., sirolimus) como se describe en esta memoria para proporcionar un tratamiento eficaz de un individuo durante un período prolongado tal como cualquiera de una semana, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses o más. Los kits también pueden incluir múltiples dosis unitarias del inhibidor de mTOR (tal como un fármaco limus) y composiciones farmacéuticas e instrucciones de uso y envasadas en cantidades suficientes para su almacenamiento y uso en farmacias, por ejemplo, farmacias de hospitales y farmacias de preparación magistral.

También se describen medicamentos, composiciones y formas de dosificación unitaria útiles para los métodos descritos en esta memoria. En algunas realizaciones, se proporciona un medicamento en forma de una composición para uso en el tratamiento de un PEComa, que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus en la cantidad de 10 mg/m² a 150 mg/m² y una albúmina (tal como albúmina sérica humana).

A continuación, se describirá la invención con mayor detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitativos. Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1:

Estudio de Fase II Estudio Multicéntrico con Pacientes que Reciben Tratamiento con ABI-009

Pacientes con PEComa maligno avanzado que no habían sido tratados previamente con un inhibidor de mTOR fueron incluidos en un estudio de fase II, de un solo brazo, abierto y multi-institucional para evaluar la eficacia y el perfil de seguridad de ABI-009 intravenoso (al que también se alude en esta memoria como *Nab-sirolimus* o *Nab-rapamicina*). Si no se cumplen los criterios de futilidad, se abrirá la inscripción para la Fase 2.

Se inscribirán al menos 30 pacientes en el estudio. La histología del PEComa maligno se puede evaluar localmente en cada una de las instituciones para la inscripción, pero tendrá que confirmarse retrospectivamente mediante una revisión centralizada para cada paciente después de la inscripción para cumplir con los criterios pre-especificados para el PEComa maligno, como se describe en los criterios de inclusión. Si un paciente no cumple retrospectivamente estos criterios, se considerará un reemplazo.

Un paciente será elegible para su inclusión en este estudio solo si se cumplen todos los siguientes criterios: (i) los pacientes deben tener un diagnóstico confirmado histológicamente de PEComa maligno avanzado; (ii) los pacientes deben tener un bloque tumoral disponible junto con el informe de patología correspondiente (o aproximadamente 30 portaobjetos sin teñir, con un mínimo de 16 portaobjetos es obligatorio) y/o una biopsia reciente para permitir la confirmación centralizada retrospectiva de PEComa maligno y para el análisis de la vía mTOR y el análisis de biomarcadores; (iii) los pacientes deben tener una o más lesiones diana medibles mediante exploración por tomografía computarizada o MRI o enfermedad medible mediante RECIST v1.1; (iv) los pacientes no deben haber sido tratados previamente con un inhibidor de mTOR; (v) se permite el tratamiento previo (en investigación u otro), quimioterapia, radioterapia, cirugía u otros agentes terapéuticos (excepto inhibidores de mTOR), si se completa después de 5 semividas o ≥ 28 días antes de la inscripción, lo que sea más corto; (vi) pacientes elegibles, de 18 años o más, con un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1; (vii) los pacientes deben tener los siguientes niveles de química sanguínea en la selección (obtenidos ≤ 14 días antes de la inscripción (laboratorio local): (a) bilirrubina total $\leq 1,5$ veces límite superior de lo normal (ULN, por sus siglas en inglés) mg/dl, (b) AST $\leq 2,5$ veces ULN ($\leq 5 \times$ ULN si es atribuible a metástasis hepáticas), (c) creatinina sérica $\leq 1,5 \times$ ULN; (viii) parámetros biológicos adecuados demostrados por los siguientes hemogramas en la selección (obtenidos ≤ 14 días antes de la inscripción, laboratorio local): (a) recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) $\geq 1,5 \times 10^9/L$, (b) recuento de plaquetas $\geq 100.000/mm^3$ ($100 \times 10^9/L$), (c)

hemoglobina ≥ 9 g/dL; (ix) proteína en orina < 2 g proteinuria / 24 h; (x) triglicéridos séricos < 300 mg/dL; colesterol sérico < 350 mg/dL; (xi) hombre o mujer no embarazada y no lactante (las mujeres en edad fértil deben aceptar utilizar un método anticonceptivo eficaz sin interrupción desde 28 días antes de comenzar el IP y mientras tomen la medicación del estudio y tener un resultado negativo en la prueba de embarazo en suero (β -hCG) en la selección y aceptar realizar pruebas de embarazo en curso durante el curso del estudio y después de finalizar el tratamiento del estudio y los pacientes varones deben practicar la abstinencia o aceptar utilizar un condón durante el contacto sexual con una mujer embarazada o una mujer en edad fértil mientras participen en el estudio, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa); (xii) expectativa de vida de > 3 meses, de acuerdo con lo que determine el investigador; (xiii) capacidad de comprender y firmar el consentimiento informado; (xiv) voluntad y capacidad para cumplir con las visitas programadas, las pruebas de laboratorio y otros procedimientos del estudio.

Un paciente no será elegible para su inclusión en este estudio si se aplican los siguientes criterios: (i) se excluyen los pacientes con linfangoileiomiomatosis (LAM); (ii) metástasis activas conocidas no controladas o sintomáticas del sistema nervioso central (SNC) (un paciente con metástasis controladas y asintomáticas del SNC puede participar en este estudio. Como tal, el paciente debe haber completado cualquier tratamiento previo para metástasis del SNC ≥ 28 días (incluyendo radioterapia y/o cirugía) antes del inicio del tratamiento en este estudio y no debe estar recibiendo terapia crónica con corticosteroides para las metástasis del SNC); (iii) sangrado gastrointestinal activo, si depende de una transfusión; (iv) se permite una anomalía tiroidea pre-existente siempre que la función tiroidea pueda controlarse con medicación; (v) enfermedad médica o psiquiátrica grave no controlada. Los pacientes con una segunda neoplasia maligna "actualmente activa" distinta de los cánceres de piel no melanoma, carcinoma in situ del cuello uterino, cáncer de próstata incidental resecado (pT2 estadificado con puntuación de Gleason ≤ 6 y PSA posoperatorio $< 0,5$ ng/mL) u otro carcinoma in situ tratado adecuadamente no son elegibles (no se considera que los pacientes tengan una neoplasia maligna "actualmente activa" si han completado la terapia y están libres de enfermedad durante ≥ 1 año); (vi) terapia dirigida al hígado dentro de los 2 meses posteriores a la inscripción (se permite el tratamiento previo con radioterapia (incluyendo esferas radiomarcadas y/o cyberknife, embolización arterial hepática (con o sin quimioterapia o crioterapia/ablación) si estas terapias no afectaron las áreas de enfermedad mensurable que se utilizan para este protocolo); (vii) infección reciente que requiere tratamiento anti-infeccioso sistémico que se completó ≤ 14 días antes del reclutamiento (con la excepción de infección del tracto urinario no complicada o infección del tracto respiratorio superior); (viii) diabetes mellitus no controlada definida por HbA1c $> 8\%$, a pesar de una terapia adecuada, enfermedad coronaria inestable o infarto de miocardio durante los 6 meses anteriores; (ix) recibir cualquier terapia antitumoral concomitante; (x) pacientes con historial de enfermedad pulmonar intersticial y/o neumonitis, o hipertensión pulmonar; (xi) el uso de determinados medicamentos y drogas ilícitas dentro de las 5 semividas o 28 días, lo que sea más corto antes de la primera dosis del fármaco del estudio y durante la duración del estudio no se permitirá (xii) el uso de inhibidores e inductores potentes de CYP3A4 dentro de los 14 días anteriores a recibir la primera dosis de ABI-009. Adicionalmente, el uso de cualquier sustrato conocido del CYP3A4 con ventana terapéutica estrecha (tal como fentanilo, alfentanilo, astemizol, cisaprida, dihidroergotamina, pimozida, quinidina, terfanida) dentro de los 14 días previos a recibir la primera dosis de ABI-009.

Se espera que el estudio dure aproximadamente 32 meses desde la inscripción del primer paciente hasta el seguimiento del último paciente, incluyendo aproximadamente 24 meses de período de inscripción, una estimación de 6 meses de tratamiento (o hasta que el tratamiento ya no se tolere) y una visita de finalización del tratamiento a las 4 semanas (± 7 días) después del último tratamiento.

Las siguientes evaluaciones se realizarán el Día 1 de cada uno de los ciclos, a menos que se especifique lo contrario: (i) examen físico; (ii) evaluación de peso; (iii) cálculo de BSA; (iv) evaluación de procedimientos y medicamentos concomitantes; (v) signos vitales (tales como temperatura, presión arterial sistólica y diastólica y pulso); (vi) estado funcional ECOG; (vii) ECG; (viii) panel de química clínica (que incluye, pero no se limita a sodio, potasio, cloruro, glucosa, fosfatasa alcalina (ALP), AST/SGOT, ALT/SGPT, albúmina sérica); (ix) CBC (siglas inglesas de hemograma completo), recuento diferencial y de plaquetas; (x) función tiroidea; (xi) detección de hepatitis e infección por VIH (comenzando cada uno de los ciclos impares con C3); (xii) lípidos en ayunas (comenzando cada uno de los ciclos pares con C2); (xiii) evaluación de eventos adversos; (xiv) evaluación farmacocinética (solo el Día 1 del Ciclo 1).

Las siguientes evaluaciones se realizarán el Día 8 de cada uno de los ciclos, a menos que se especifique lo contrario: (i) evaluación de medicamentos y procedimientos concomitantes; (ii) signos vitales; (iii) CBC, recuento diferencial y de plaquetas; (iv) función tiroidea; (v) evaluación de eventos adversos; (vi) evaluación farmacocinética (solo el Día 8 del Ciclo 1).

La respuesta del tumor se evaluará mediante exploración por CT o MRI del tórax, el abdomen y la pelvis; la preparación y evaluación de las imágenes se realizarán de acuerdo con las especificaciones proporcionadas en la versión 1.1 de RECIST. Se debe utilizar la misma modalidad (CT o MRI) en la selección y durante todo el estudio.

El final del estudio (EOS, por sus siglas en inglés) se define como la fecha de la última visita del último paciente para completar el estudio o la fecha de recepción del último punto de datos del último paciente que se requiere para el análisis primario, secundario y/o exploratorio, de acuerdo con lo especificado previamente en el protocolo.

El fin del tratamiento (EOT, por sus siglas en inglés) de un paciente se define como la fecha de la última dosis de ABI-009. La Visita de Fin de Tratamiento de un paciente es cuando se realizan evaluaciones y procedimientos de seguridad después del último tratamiento, que debe ocurrir al menos 4 semanas (± 7 días) después de la última dosis de ABI-009.

- 5 El período de seguimiento es el período de estudio posterior a la visita de EOT. Todos los pacientes que interrumpan el tratamiento con el fármaco del estudio y no hayan retirado el consentimiento total para participar en el estudio continuarán en la fase de seguimiento para la supervivencia y el inicio de la terapia contra el cáncer. El seguimiento continuará aproximadamente cada 12 semanas (± 3 semanas), hasta el fallecimiento, la retirada del consentimiento o el cierre del estudio, lo que ocurra primero. Esta evaluación puede realizarse mediante una
10 revisión de registros y/o contacto telefónico.

- Se realizará un estudio farmacocinético de la rapamicina con un muestreo PK (farmacocinético) limitado en todos los pacientes de este estudio de fase 2. Se obtendrán muestras de sangre solo durante el ciclo 1, día 1 (C1D1) y se tomarán inmediatamente antes de la dosis (antes de la infusión), 0,5 h (inmediatamente antes de la finalización de la infusión), 1 hora, 2 horas, 4 horas y a las 168 horas (justo antes de la dosificación en C1D8). Téngase en
15 cuenta que T = 0 se define como el inicio de la infusión, es decir, todos los tiempos de recogida de muestras son relativos al inicio de la infusión. La muestra al final de la infusión (0,5 horas) se recoge inmediatamente antes de que se detenga la infusión. Si se cambia la duración de la infusión, la muestra debe recogerse inmediatamente antes de la finalización de la infusión. Se recogerán muestras de sangre completa en tubos con EDTA para la determinación de rapamicina en un laboratorio central.

- 20 Los pacientes recibirán ABI-009 100 mg/m² durante 2 de cada 3 semanas mediante infusión IV durante 30 minutos. Se permitirán dos niveles de reducción de dosis: 75 mg/m² y 56 mg/m². Los pacientes continuarán con la terapia hasta que la enfermedad progrese, se produzca una toxicidad inaceptable, hasta que, a criterio del investigador, el paciente ya no se beneficie de la terapia o hasta que el paciente lo decida.

- Los pacientes serán evaluados para la respuesta completa (CR, por sus siglas en inglés), respuesta parcial (PR, por sus siglas en inglés), enfermedad estable (SD, por sus siglas en inglés) o enfermedad progresiva (PD, por sus siglas en inglés) mediante formación de imágenes por CT. También se puede utilizar una MRI potenciada con
25 contraste, siempre que se utilice la misma modalidad durante todo el estudio. Se pueden aceptar los resultados de la exploración inicial de instituciones externas, pero deben realizarse dentro de las 4 semanas posteriores al inicio de la terapia y deben incluir (como esté clínicamente indicado), CT o MRI de tórax, abdomen y pelvis. La primera evaluación de la respuesta mediante exploraciones por CT o MRI que documenten las lesiones diana se realizará
30 6 semanas después del primer tratamiento y debe repetirse cada 6 semanas durante el primer año, luego cada 12 semanas a partir de entonces hasta la progresión de la enfermedad. Si se realiza una observación inicial de respuesta objetiva (CR o PR), se debe realizar una exploración de confirmación a las 6 semanas después de la observación inicial.

- 35 El criterio de valoración principal, ORR, será determinado por radiólogos independientes. La revisión radiológica independiente se realizará de acuerdo con un procedimiento de diagnóstico por imágenes independiente.

Después de la progresión de la enfermedad, se hará un seguimiento de la supervivencia de los pacientes cada 12 semanas, o con mayor frecuencia de acuerdo con sea necesario, hasta el fallecimiento, la revocación del consentimiento o el cierre del estudio, lo que ocurra primero.

- 40 Se controlará la seguridad y la tolerabilidad mediante la notificación continua del tratamiento y de los eventos adversos (AEs, por sus siglas en inglés) relacionados con el tratamiento, los AEs de especial interés, las anomalías de laboratorio y la incidencia de pacientes que experimenten modificaciones de dosis, demoras en la administración de la dosis o dosis no administrada, interrupciones de la dosis o suspensión prematura del tratamiento de infusión debido a un AE. El investigador registrará todos los AEs desde el momento en que el paciente firme el
45 consentimiento informado hasta 28 días después de la última dosis del tratamiento de infusión. Los eventos adversos se calificarán de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) v4.03 del Instituto Nacional del Cáncer (NCI).

- Se controlarán el examen físico, los signos vitales, las evaluaciones de laboratorio (p. ej., química sérica, hematología) y el estado funcional del ECOG. Se hará un seguimiento de todos los SAEs (siglas inglesas de
50 eventos adversos graves, independientemente de su relación con el IP) hasta su resolución. Los análisis de laboratorio se realizarán de acuerdo con el cronograma del estudio.

- El análisis abordará primario todos los objetivos del estudio y se realizará cuando todos los pacientes hayan tenido la oportunidad de recibir tratamiento durante al menos 6 meses. Todos los análisis primarios, secundarios y exploratorios de eficacia y seguridad se realizarán en el momento del análisis primario, con excepción de los
55 biomarcadores que se podrán analizar en una fecha posterior.

El criterio de valoración principal es la ORR mediante una revisión radiológica independiente y se define como la proporción de pacientes que logran una PR o CR confirmada de acuerdo con RECIST 1.1.

Este estudio está diseñado para testar si la ORR confirmada en pacientes tratados con ABI-009 es mayor que el 5 % según se determinó con el uso de la prueba binomial unilateral exacta con un error tipo 1 de 0,025. Con aproximadamente 30 pacientes, el estudio proporcionará una potencia mayor que el 95 % para rechazar la hipótesis nula de que la ORR es ≤ 5 % dada una tasa de respuesta real del 30 %. Además de la prueba de hipótesis, se resumirá el número y el porcentaje de pacientes que alcanzaron la ORR y se proporcionará una confianza exacta del 95 %. Suponiendo una ORR observada del 30 %, el límite inferior del intervalo de confianza (CI) del 95 % para la ORR estimada excluirá los valores menores del 14,7 %.

El análisis de los criterios de valoración secundarios de eficacia, la PFS (por sus siglas en inglés), la tasa de PFS a los 6 meses, la DOR y la OS se realizarán por separado para 2 subgrupos de pacientes: 1) aquellos con enfermedad metastásica; y 2) aquellos con enfermedad localmente avanzada irresecable o resecable con múltiples resecciones. Algunos de los pacientes del subgrupo localmente avanzado pueden estar clínicamente indicados para recibir cirugía si hay una contracción suficiente del tumor, lo que introduciría un sesgo en el análisis.

En el caso de pacientes con enfermedad metastásica, la PFS a los 6 meses, la PFS media, la DOR y la OS se resumirán mediante el análisis de Kaplan-Meier (KM). Se resumirán los cuartiles con CIs del 95 %. Se espera que el número de pacientes con enfermedad localmente avanzada no resecable o resecable con múltiples resecciones sea pequeño; por lo tanto, la PFS (mediana y a los 6 meses), la DOR y la OS de estos pacientes se resumirán mediante estadísticas descriptivas.

Un objetivo clave del perfil molecular del tumor es identificar marcadores específicos que predigan la respuesta a ABI-009.

Se obtendrán muestras de sangre para la recogida de ADN plasmático libre de células (muestras previas y posteriores al tratamiento, obligatorias): análisis molecular del ensayo de ADN plasmático libre de células mediante secuenciación de próxima generación para evaluar la prevalencia de mutaciones identificadas en la muestra del tumor primario a lo largo del tiempo como una medida de respuesta a la terapia.

También se completará el análisis de mutaciones o cambios epigenéticos de la biopsia del tumor. Se requieren biopsias de tejido de archivo o reciente de tumores previos al tratamiento de los pacientes en este estudio (obligatorio). Además, se realizarán biopsias durante el tratamiento para evaluar los efectos farmacodinámicos, si están disponibles. Después del último tratamiento y en el momento de la progresión, si se realiza una biopsia, se recogerá una muestra del tumor. Se recogerán biopsias del tumor y se analizarán los cambios farmacodinámicos para determinar el efecto del fármaco en el objetivo o los objetivos en el tumor, así como para analizar potencialmente los mecanismos moleculares asociados con la resistencia adquirida. Se realizará la secuenciación del exoma utilizando la prueba ONCOPANEL™ (Departamento de Patología de BWH, certificado por CLIA) de aproximadamente 300 genes para evaluar las mutaciones en todos los genes conocidos de la vía mTOR, incluyendo, pero no limitados a PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR y RHEB. Se realizará una evaluación de las correlaciones de la respuesta clínica a la terapia, así como también se testará la correlación entre la biopsia y los análisis de ADN circulante. Se completará el análisis de translocaciones en TFE3 mediante FISH (siglas inglesas de hibridación in situ con fluorescencia). Estos estudios se realizarán en el laboratorio del Centro de Diagnóstico Molecular Avanzado del Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, también certificado por CLIA.

Se realizarán pruebas inmunohistoquímicas de los marcadores de la vía de señalización relevantes, incluyendo, pero no limitados a: fosoproteínas p-AKT, p-S6, p-S6K, p-4EBP1 y p-SPARC; marcadores de la proliferación tales como Ki-67; y marcadores de la apoptosis tales como PARP o fragmentos de los mismos. Las muestras posteriores al tratamiento (progresión) se analizarán mediante una secuenciación del exoma similar a la anterior, para buscar causas de resistencia, incluyendo mutaciones secundarias y eventos de amplificación o delección genómica.

Ejemplo 2:

Estudio piloto clínico de Nab-sirolimus en neoplasias malignas aberrantes de la vía mTOR

Se ha diseñado un ensayo clínico de fase II de un solo brazo para evaluar la eficacia de Nab-sirolimus (al que también se alude como ABI-009) en un individuo con un PEComa y un estado de mutación de un gen de la vía mTOR, en particular, individuos con un estado de mutación de un gen que conferiría sensibilidad a los inhibidores de mTOR (tal como una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco limus y una albúmina). El estado de mutación del gen se identifica mediante experimentos de secuenciación de próxima generación de individuos en el estudio clínico. Un objetivo principal del estudio es evaluar la tasa de respuesta de Nab-sirolimus en individuos con un PEComa y un estado de mutación del gen activador de mTOR. Los objetivos secundarios son (1) estimar el tiempo hasta la progresión y la supervivencia general de los individuos seleccionados; y (2) estimar un perfil de eventos adversos de Nab-sirolimus en los individuos seleccionados. Adicionalmente, se realiza una investigación correlativa para evaluar la tasa de estado de mutación del gen activador de mTOR de un individuo y evaluar la asociación entre el estado de mutación del gen activador de mTOR de un individuo y el resultado clínico de los individuos con un PEComa.

Un solo grupo de individuos se inscribe en el estudio clínico. Antes del registro, los individuos son evaluados en un laboratorio certificado por CLIA para detectar mutaciones en el gen activador de mTOR en al menos un gen asociado

a mTOR seleccionado del grupo que consiste en AKT1, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4 y BAP1, por ejemplo. Los individuos que tienen al menos una mutación en el gen activador de mTOR y cumplen con todos los criterios de inclusión son seleccionados para el tratamiento. Opcionalmente, se puede obtener una muestra de tejido archivado embebido en parafina (PPFE) de cada uno de los individuos. A los individuos seleccionados se les administra *Nab-sirolimus* por vía intravenosa en una dosis de aproximadamente 75 mg/m² los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días, o aproximadamente 100 mg/m² los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. El *Nab-sirolimus* se administra por infusión a lo largo de aproximadamente 30 minutos durante cada una de las administraciones. Los individuos continúan recibiendo el tratamiento con *Nab-sirolimus* y se los controla activamente hasta que se produce una progresión de la enfermedad o se producen efectos adversos inaceptables, o hasta que el individuo se niega a recibir el tratamiento. Si se observan múltiples efectos adversos, la dosis de *Nab-sirolimus* puede interrumpirse o reducirse para permitir la gestión de las toxicidades relacionadas con el fármaco. Por ejemplo, la dosis de *Nab-sirolimus* puede reducirse primero a 56 mg/m² IV los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días, y luego, por segunda vez, a 45 mg/m² IV los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días. Solo se permiten dos reducciones de dosis por individuo. Se pueden permitir, a criterio del médico, tratamientos auxiliares, tales como antieméticos, factores de crecimiento (G-CSF), bifosfonatos o denosumab para metástasis óseas dolorosas pre-existentes, sangre y productos sanguíneos, warfarina o LMWH y/o loperamida para la diarrea. Los individuos deben regresar a la institución que dio el consentimiento para el tratamiento y la evaluación al menos cada 28 días (o cada aproximadamente 25 a aproximadamente 31 días) durante el tratamiento. Los biomarcadores (tales como secuencias y niveles de AKT1, MTOR, PIK3CA, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2 y PTEN, y el nivel de 4EBP1 y S6 fosforilados) se evalúan para cada individuo el Día 1 del ciclo 1, el Día 1 ($\pm$ 3 días) del ciclo 2 y el Día 1 ($\pm$ 3 días) del Ciclo 3 y luego cada 2 ciclos a partir de entonces. Se toma una muestra de sangre de cada uno de los individuos para analizar el ADN circulante (p. ej., libre de células) antes y después del tratamiento completo.

Se recogen diversas muestras biológicas de cada uno de los individuos durante el transcurso del estudio (p. ej., antes del tratamiento, durante el tratamiento y después del tratamiento), y las muestras biológicas se utilizan para evaluar el estado mutacional y el nivel de biomarcadores relevantes. Las muestras biológicas durante el tratamiento se pueden recoger del individuo, por ejemplo, el Día 1 del ciclo 1, el Día 1 ($\pm$ 3 días) del ciclo 2 y el Día 1 ($\pm$ 3 días) del ciclo 3 y luego cada 2 ciclos a partir de entonces. Se recoge una muestra de sangre de cada uno de los individuos antes y después del tratamiento. Se prepara una muestra de ADN plasmático libre de células a partir de cada una de las muestras de sangre para evaluar el ADN circulante. Las muestras de ADN plasmático libre de células se analizan utilizando métodos de secuenciación de próxima generación para evaluar la prevalencia de las mutaciones del gen activador de mTOR identificadas en la muestra del tumor primario a lo largo del tiempo como una medida de la respuesta al tratamiento. Adicionalmente, se recogen muestras de la biopsia del tumor recientes o de archivo (tal como PPFE) de cada uno de los individuos antes del tratamiento y, opcionalmente, durante el transcurso del tratamiento (es decir, durante el tratamiento). Las muestras de biopsia del tumor durante el tratamiento se utilizan para evaluar los efectos farmacodinámicos de *Nab-sirolimus* en los individuos. Las muestras de biopsia del tumor posteriores al tratamiento se recogen de cada uno de los individuos en el momento de la progresión de la enfermedad después de la respuesta al tratamiento para evaluar los mecanismos de resistencia, incluyendo las mutaciones secundarias, las amplificaciones genómicas o los eventos de delección de genes. Se realizan experimentos de secuenciación del exoma utilizando la prueba ONCOPANEL™ de aproximadamente 300 genes para evaluar las mutaciones en los genes de la vía mTOR, incluyendo, pero no limitados a PIK3CA, TSC1, TSC2, AKT, PTEN, MTOR y RHEB. Adicionalmente, se evalúan las aberraciones activadoras de mTOR (tales como secuencias y niveles de biomarcadores, incluyendo, pero no limitados a AKT1, MTOR, PIK3CA, PIK3CG, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN, TP53, FGFR4, and BAP1) y el nivel de AKT fosforilado (es decir, p-AKT), 4EBP1 (es decir, p-4EBP1) y S6K (es decir, p-S6K) utilizando las muestras de biopsia del tumor. Los marcadores de la proliferación (tales como Ki-67) y los marcadores de la apoptosis (tales como PARP) pueden evaluarse utilizando métodos de inmunohistoquímica. Se realiza el análisis de translocaciones en TFE3 mediante FISH (hibridación in situ con fluorescencia). Los resultados de la evaluación se utilizan para evaluar la correlación de las mutaciones del gen activador de mTOR con la respuesta clínica al tratamiento y para testar la correlación entre las mutaciones del gen activador de mTOR identificadas en muestras de biopsia tumoral y el ADN circulante.

El criterio de valoración principal de este estudio es la proporción de respuestas confirmadas. En PEComas, una respuesta confirmada se define como una CR o PR, anotada como el estado objetivo en dos evaluaciones consecutivas con al menos 8 semanas de diferencia. La respuesta confirmada se evaluará durante todos los ciclos de tratamiento. Se calcula un intervalo de confianza binomial exacto para la proporción real de respuesta confirmada. Los criterios de valoración secundarios de este estudio incluyen el tiempo de supervivencia, el tiempo hasta la progresión de la enfermedad y los eventos adversos. La distribución del tiempo de supervivencia y la distribución del tiempo hasta la progresión de la enfermedad se estiman utilizando el método de Kaplan-Meier. Para todos los criterios de valoración primarios y secundarios, se lleva a cabo un análisis estadístico para la población general de pacientes y dentro de cada grupo de enfermedad.

Se realiza una investigación correlativa para determinar la asociación del tratamiento con la calidad de vida y un estado de mutación del gen activador de mTOR individual para el grupo global de pacientes. La calidad de vida se evalúa antes de la revisión de la respuesta al tratamiento y las discusiones sobre la salud general del paciente desde la última evaluación del tratamiento. La calidad de vida se mide utilizando el EORTC QLQ-C30, un cuestionario de informe del paciente de 30 preguntas sobre la capacidad del paciente para funcionar, los síntomas

relacionados con el cáncer y su tratamiento, la salud global y la calidad de vida, y el impacto financiero percibido del cáncer y su tratamiento. Las trayectorias de la puntuación de la escala de la calidad de vida a lo largo del tiempo se examinan utilizando gráficos de flujo y gráficos de medias con barras de error de desviación estándar. Los cambios desde el inicio en cada uno de los ciclos se testan estadísticamente utilizando tests-t pareados, y las medias de respuesta estandarizadas se interpretan después de aplicar el ajuste de Middel (2002) utilizando los puntos de corte de Cohen (1988): $< 0,20$ = trivial; $0,20 < 0,50$ = pequeño; $0,5 < 0,8$ = moderado; y $\geq 0,8$ = grande. Se describe la tasa de aberraciones individuales activadoras de mTOR y se investiga la asociación con la respuesta confirmada utilizando una prueba exacta de Fisher. Las asociaciones con el tiempo hasta la progresión y la supervivencia global se investigan utilizando pruebas de rango logarítmico. Los valores p unilaterales $\leq 0,10$ se consideran estadísticamente significativos en todo momento.

Los individuos elegibles deben cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión: (a) tener confirmación histológica de un PEComa (tal como linfangioleiomiomatosis); (b) tener cáncer en fase avanzada; (c) tener al menos una mutación génica de la vía mTOR confirmada en un laboratorio certificado por CLIA, y la mutación de la vía mTOR se selecciona de mutaciones genéticas en AKT1, MTOR, PIK3CA, TSC1, TSC2, RHEB, STK11, NF1, NF2, PTEN (p. ej., delección de PTEN), TP53, FGFR4 y BAP1; (d) no tener ninguno de los siguientes tratamientos (1) quimioterapia dentro de las 4 semanas antes del tratamiento con *Nab*-sirolimus; (2) terapia hormonal dentro de las 4 semanas antes del tratamiento con *Nab*-sirolimus; (3) radioterapia dentro de las 4 semanas antes del tratamiento con *Nab*-sirolimus; (4) tratamiento con nitrosoureas, mitomicina o radioterapia extensiva dentro de las 6 semanas antes del tratamiento con *Nab*-sirolimus; (5) agentes inmunosupresores dentro de las 3 semanas previas al tratamiento con *Nab*-sirolimus (excepto corticosteroides utilizados como antieméticos); (6) uso de terapia previa con inhibidores de la vía mTOR; (d) tener los siguientes valores de laboratorio obtenidos no más de 14 días antes del registro. (1) recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) $\geq 1500/\text{mm}^3$, recuento de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$; (2) Hemoglobina $\geq 9,0$ g/dL; (3) Bilirrubina total $\leq 1,5$ x límite superior normal institucional (ULN); (4) Aspartato transaminasa (AST); Alanina Aminotransferasa (ALT) ≤ 3 x LTLN, o ≤ 5 X LTLN si el sujeto tiene afectación tumoral en el hígado; (5) Colesterol sérico ≤ 350 mg/dL; (6) Triglicéridos séricos ≤ 300 mg/dL; (7) Creatinina sérica $\leq 1,5$ x ULN; (e) previamente han fracasado, no han podido tolerar o han rechazado otras terapias activas disponibles; (f) tienen una función de coagulación adecuada según se define por cualquiera de los siguientes criterios: (1) INR $\leq 1,5$ X ULN; (2) Para los sujetos que reciben warfarina o LMWH, los sujetos deben, en opinión del investigador, estar clínicamente estables sin evidencia de sangrado activo mientras reciben terapia anticoagulante.

Los criterios de exclusión son: (a) mujeres embarazadas o en período de lactancia, o mujeres en edad fértil, que sean biológicamente capaces de concebir, u hombres que sean capaces de engendrar un hijo, que no empleen dos formas de anticoncepción altamente efectiva; (b) pacientes con un historial de enfermedad pulmonar intersticial y/o neumonía; (c) que reciban cualquier terapia antitumoral concomitante o inhibidores de CYP3A4; (d) historial de reacciones alérgicas atribuidas a compuestos de composición química o biológica similar, incluyendo antibióticos macrólidos (p. ej., azitromicina, claritromicina, diritromicina y eritromicina) y cetólidos; (e) cirugía mayor (p. ej., intra-torácica, intra-abdominal o intra-pélvica) ≤ 4 semanas antes del registro o falta de recuperación de los efectos secundarios de una cirugía de este tipo, con excepción de la colocación de puertos, nefrectomía, biopsias tumorales y cirugías menores; (f) uso concurrente de cualquier otro agente anticancerígeno aprobado o en investigación que se consideraría como tratamiento para la neoplasia primaria; (g) diabetes mellitus no controlada definida por HbA1c $> 8\%$ a pesar de una terapia adecuada; (h) enfermedad coronaria inestable o infarto de miocardio durante los 6 meses anteriores; e (i) hipertensión no controlada con medicación.

Ejemplo 3:

Tratamiento del PEComa metastásico con *Nab*-sirolimus

Un paciente con un PEComa pulmonar (tratado previamente con radioterapia adyuvante y luego resección quirúrgica del PEComa pulmonar aproximadamente 5 meses antes) presentó una nueva lesión metastásica sospechosa en una exploración CT. El nuevo ganglio linfático precarinal (mediastínico) tenía aproximadamente 1,5 cm de diámetro. Dado que el tamaño de la nueva lesión estaba en el límite con respecto a los criterios de entrada para el PEC001 (RECIST, que requiere enfermedad mensurable), el paciente fue sometido a otra exploración CT aproximadamente 1 mes más tarde. En ese momento, la lesión era mensurable y el paciente también tenía una nueva lesión pleural de > 2 cm. Dada la presencia de una nueva lesión desde la última exploración CT, el PEComa metastásico se consideró un tumor agresivo que progresaba rápidamente. El paciente recibió el consentimiento para el estudio PEC001 y se inició el tratamiento con *Nab*-sirolimus (también conocido como ABI-009) en una dosis de 100 mg/m^2 administrada por infusión IV a lo largo de 30 minutos y repetida en un programa de 2 de cada 3 semanas. La siguiente exploración CT de seguimiento se programó después de 6 semanas de acuerdo con el protocolo clínico PEC001. Durante ese período, el paciente recibió *Nb*-sirolimus de acuerdo con el protocolo, toleró bien el fármaco y no informó eventos adversos significativos. En la exploración CT de seguimiento de 6 semanas, las lesiones no mostraron cambios con respecto a la exploración anterior y se consideró que la enfermedad se mantuvo estable gracias al tratamiento con *Nab*-sirolimus. El tratamiento y el seguimiento posteriores continúan de acuerdo con el protocolo y el paciente continúa tolerando el tratamiento sin eventos adversos significativos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende nanopartículas que comprenden sirolimus y una albúmina para uso en un método para tratar un tumor de células epiteloides perivasculares maligno (PEComa) en un individuo, en donde el método comprende administrar la composición de nanopartículas por vía intravenosa, y en el que el sirolimus se administra al individuo en una dosis de 10 mg/m² a 150 mg/m².
2. La composición para uso de la reivindicación 1, en donde el PEComa se selecciona del grupo que consiste en un tumor de 'azúcar' de células claras pulmonares, un PEComa no especificado de otra manera (PEComa-NOS) y un PEComa ubicado en el útero o estrechamente asociado con él.
3. La composición para uso de la reivindicación 1 o 2, en donde el PEComa es irresecable, localizado irresecable, avanzado, localmente avanzado, metastásico o recurrente.
4. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la dosis de sirolimus administrada al individuo es de 100 mg/m², 75 mg/m², 56 mg/m² o 45 mg/m².
5. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el método comprende administrar la composición de nanopartículas semanalmente; preferiblemente en donde el método comprende administrar la composición de nanopartículas 2 de cada 3 semanas.
6. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el método comprende administrar la composición de nanopartículas los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días.
7. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde las nanopartículas tienen un diámetro medio no mayor que 150 nm; preferiblemente en donde las nanopartículas tienen un diámetro medio no mayor que 120 nm.
8. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el sirolimus está asociado con la albúmina, preferiblemente en donde la albúmina es albúmina humana, más preferiblemente albúmina sérica humana.
9. La composición para uso de la reivindicación 8, en donde la relación ponderal de albúmina y sirolimus en la composición de nanopartículas es 1:1 a 9:1, preferiblemente 9:1.
10. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 9, en donde el individuo es un ser humano o en donde el individuo tiene al menos 50 años de edad.
11. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el método comprende, además, seleccionar al individuo para el tratamiento basándose en un nivel de un marcador melanocítico y un marcador de músculo liso; preferiblemente en donde el individuo tiene un alto nivel del marcador melanocítico y del marcador de músculo liso; y/o preferiblemente en donde el marcador melanocítico se selecciona del grupo que consiste en HMB45, MelanA y factor de transcripción de microftalmia; y/o preferiblemente en donde el marcador de músculo liso se selecciona del grupo que consiste en actina de músculo liso, actina pan-muscular, h-caldesmon y calponina; y/o preferiblemente en donde el nivel del marcador melanocítico y el marcador de músculo liso se determina mediante inmunohistoquímica.
12. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el método comprende, además, seleccionar el individuo para el tratamiento en función del estado de mutación de un gen seleccionado del grupo que consiste en TSC1, TSC2, TFE3, RHEB, MTOR, AKT, PIK3CA y PTEN; preferiblemente, en donde el individuo se selecciona para el tratamiento si el individuo tiene una mutación en el gen; y/o Preferiblemente, en donde el estado de mutación del gen se determina mediante secuenciación del gen.
13. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el método comprende, además, seleccionar el individuo para el tratamiento en función del estado de fosforilación de una proteína seleccionada del grupo que consiste en AKT, S6, S6K y 4EBP1.
14. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el método comprende, además, seleccionar al individuo para el tratamiento basándose en un nivel de un marcador de la proliferación y/o un marcador de la apoptosis; preferiblemente en donde el marcador de la proliferación es Ki-67; y/o

preferiblemente en donde el marcador de la apoptosis es PARP o un fragmento de la misma; y/o preferiblemente en donde el nivel del marcador de proliferación y el marcador de la apoptosis se determina mediante inmunohistoquímica.

- 5 15. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el individuo no ha sido tratado previamente con un inhibidor de mTOR; o

en donde el individuo es resistente a un tratamiento con una formulación de no nanopartícula de un inhibidor de mTOR.