



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109200031 A

(43)申请公布日 2019.01.15

(21)申请号 201811025229.5 *A61K 47/42*(2017.01)

(22)申请日 2013.12.03 *A61K 47/64*(2017.01)

(30)优先权数据 *A61K 31/337*(2006.01)

61/763,391 2013.02.11 US *A61K 45/06*(2006.01)

13/791,841 2013.03.08 US *A61K 39/395*(2006.01)

(62)分案原申请数据 *A61P 35/00*(2006.01)

201380075292.9 2013.12.03 *A61P 35/04*(2006.01)

(71)申请人 阿布拉科斯生物科学有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 N·P·德赛 M·雷恩施乐

(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
代理人 王永伟 丁秀云

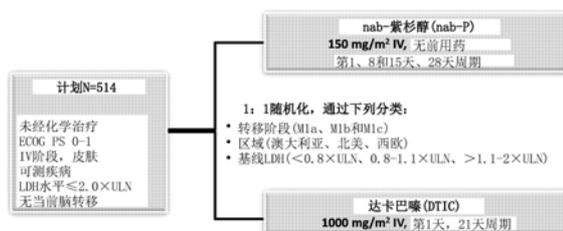
(51)Int.Cl.
A61K 9/51(2006.01)

权利要求书1页 说明书91页 附图4页

(54)发明名称
治疗黑素瘤的方法

(57)摘要

本发明的发明名称是治疗黑素瘤的方法。本文提供治疗黑素瘤的方法,包括给予包括含有紫杉烷和载体蛋白的纳米颗粒的组合物。



• 初级效力终点: PFS, 根据盲法放射学评估, RECIST v1.0
• 次级效力终点: OS
• 其他终点包括: ORR, DCR, 安全性/耐受性

1. 治疗人个体的黑素瘤的方法,包括给予所述个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中基于所述个体具有M1c阶段的转移性黑素瘤,来选择所述个体进行治疗。
3. 根据权利要求1所述的方法,其中基于所述个体具有大于约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times$ ULN之间的血清LDH水平,来选择所述个体进行治疗。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中基于所述个体具有包括野生型BRAF的黑素瘤,来选择所述个体进行治疗。
5. 根据权利要求1所述的方法,其中基于所述个体具有包括BRAF的突变的黑素瘤,来选择所述个体进行治疗。
6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述BRAF的突变是BRAF的V600E突变。
7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述方法进一步包括第二疗法。
8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述方法包括给予至少一种其他治疗剂。
9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述其他治疗剂是BRAF抑制剂。
10. 根据权利要求8所述的方法,其中所述其他治疗剂是伊匹木单抗。

治疗黑素瘤的方法

[0001] 本申请是分案申请,原申请的申请日为2013年12月3日、申请号为20138005292.9、发明名称为“治疗黑素瘤的方法”。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2013年2月11日提交的美国临时专利申请号61/763,391和2013年3月8日提交的美国专利申请号13/791,841的优先权,其全部内容被引入本文作为参考。

技术领域

[0004] 本发明涉及通过给予包括含有紫杉烷和载体蛋白的纳米颗粒的组合物治疗黑素瘤的方法、组合物和试剂盒。

[0005] 发明背景

[0006] 黑素瘤是以色素生成细胞(黑素细胞)不受控生长为特征的癌症。恶性黑素瘤由主要被发现于表皮和眼睛的基底层的黑素细胞的瘤性转化发展而来。Spagnolo F et al., Archives of Dermatology Research,2012,304:177-184;Hurst EA et al.,Archives of Dermatology Research,2003,139:1067-1073。恶性黑素瘤是最具攻击性形式的皮肤癌。估测2012年76,250人被诊断患有黑素瘤,并且9,180人死于其。Spagnolo F et al.,Archives of Dermatology Research,2012,304:177-184;Surveillance Epidemiology and End Results Cancer Statistics Review 2005-2009 (2012年10月6日访问http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/results_single/sect_01_table.01.pdf)。

[0007] 虽然外科移除早期黑素瘤病变导致90%的治愈率,但晚期黑素瘤抵抗化学疗法,并且倾向于迅速转移(Spagnolo F et al.,Archives of Dermatology Research,2012,304:177-184);基于这些原因,晚期黑素瘤的预后不良,其中5年生存率分别为IIIA阶段患者78%,IIIB阶段患者59%,和IIIC阶段患者40%。Balch CM et al.,Journal of Clinical Oncology,2009,27(36):6199-6206。关于远端转移的患者,预后明显更差,其中1年生存率,M1a阶段为62%,M1b阶段为53%,而M1c阶段仅为33%。Balch CM et al.,Journal of Clinical Oncology,2009,27(36):6199-6206。

[0008] 转移性黑素瘤的治疗选择有限。在2011年前,仅两种转移性黑素瘤疗法被FDA批准:达卡巴嗪和高剂量白介素2(“HD IL-2”),其均不增加中位总生存期(median overall survival)。Hill G et al.,Cancer,1984,53:1299-1305;Atkins M et al.,Journal of Clinical Oncology,1999,17(7):2105-2116;Phan G et al.,Journal of Clinical Oncology,2001,19(15):3477-3482。此外,达卡巴嗪受10%至15%的低响应率限制,而HD IL-2甚至具有6%至10%的更低响应率。Finn L et al.,BMC Medicine,2012,10:23。在2011年,FDA又批准两种晚期黑素瘤疗法,维拉非尼(vemurafenib)(Zelboraf™)和伊匹木单抗(ipilimumab)。Finn L et al.,BMC Medicine,2012,10:23。虽然维拉非尼已被证实良好临床活性并且高响应率和低毒性,但其适用性被限制于40%-60%的如下黑素瘤患者:BRF基因具有激活突变,该突变导致分裂素激活蛋白激酶途径(“MAPK”)组成型激活,造成细胞增殖增加以及致瘤活性增加。Finn L et al.,BMC Medicine,2012,10:23。另外,大多数最

初响应BRAF抑制剂治疗的患者复发,表明药物抗性产生和证明仅靶向一种途径根除黑素瘤的限制。Villanueva J et al., *Cancer Cell*, 2010, 18 (6) :683-695; Spagnolo F et al., *Archives of Dermatology Research*, 2012, 304:177-184。伊匹木单抗可在部分患者中引起长期响应,但其可用性受其10%至15%的低响应率和其仅使中位存活时间增加两个月的事实限制。Finn L et al., *BMC Medicine*, 2012, 10:23。因此,仍严重需要其他疗法来治疗黑素瘤。

[0009] 本文引用的所有参考文献,包括专利申请和出版物,其全部内容均被引入作为参考。

[0010] 发明概述

[0011] 本文提供治疗个体(例如,人)黑素瘤的方法,包括给予个体有效量的组合物,该组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包括紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)。在一些实施方式中,黑素瘤是皮肤黑素瘤。在一些实施方式中,黑素瘤是转移性黑素瘤。在一些实施方式中,黑素瘤是转移性恶性黑素瘤。在一些实施方式中,黑素瘤是IV阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体有远端转移。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1a阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1b阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1c阶段。在一些实施方式中,个体患有可测的疾病。在一些实施方式中,个体具有脑转移。在一些实施方式中,个体没有脑转移。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白,如人血清白蛋白或人白蛋白。

[0012] 在本文所述任何方法的一些实施方式中,个体之前未接受过黑素瘤治疗。在一些实施方式中,个体未接受过在前的针对转移性恶性黑素瘤的细胞毒性化学疗法。在一些实施方式中,个体未接受过在前的辅助细胞毒性化学疗法。在一些实施方式中,个体是人。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体约65岁以下。在一些实施方式中,个体为至少约65岁(例如,至少约70、75或80岁中任一种)。在一些实施方式中,个体具有升高的血清乳酸脱氢酶(“LDH”)水平。在一些实施方式中,个体具有正常的LDH水平。在一些实施方式中,个体具有小于约 $0.8 \times$ 正常值上限(“ULN”)的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约 $0.8 \times$ 至约 $1.1 \times$ ULN的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有大于约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times$ ULN之间的血清LDH。在一些实施方式中,黑素瘤包括野生型BRAF。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF的V600E突变。

[0013] 在本文所述任何方法的一些实施方式中,包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物用作治疗黑素瘤的单一疗法。在本文所述任何方法的一些实施方式中,方法进一步包括第二疗法。在一些实施方式中,第二疗法选自化学疗法、免疫疗法、手术、放射疗法、靶向疗法或其组合。在一些实施方式中,方法包括给予至少一种其他治疗剂。在一些实施方式中,一种其他治疗剂是BRAF抑制剂。在一些实施方式中,一种其他治疗剂是伊匹木单抗。在一些实施方式中,该方法用作第一线疗法。在一些实施方式中,该方法用作第二线疗法。

[0014] 在本文所述任何方法的一些实施方式中,包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)纳米颗粒的组合物被静脉内给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中紫杉烷(例如,紫杉醇)的剂量为约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施方式中,纳米颗粒组

合物中紫杉烷(例如,紫杉醇)的剂量为约100mg/m²至约200mg/m²。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中紫杉烷(例如,紫杉醇)的剂量为约150mg/m²。在一些实施方式中,包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒组合物被每周给予。在一些实施方式中,方法包括至少一个28天治疗周期。在一些实施方式中,包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物在28天治疗周期的第1、8和15天被给予。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是人血清白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是人白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是重组白蛋白。在一些实施方式中,组合物中的纳米颗粒的平均直径不大于约200nm。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中白蛋白与紫杉烷(例如,紫杉醇)的重量比为约9:1或更小。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中白蛋白与紫杉烷(例如,紫杉醇)的重量比为约9:1。在一些实施方式中,纳米颗粒中的紫杉烷(例如,紫杉醇)包被有白蛋白。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的黑素瘤的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白(例如,人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒的组合物。

[0015] 在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,基于个体患有M1c阶段转移性黑素瘤来选择个体进行治疗。在一些实施方式中,基于个体具有大于约1.1×至约2.0×ULN之间的血清LDH水平来选择个体进行治疗。在一些实施方式中,基于个体患有包括野生型BRAF的黑素瘤来选择个体进行治疗。在一些实施方式中,基于个体患有包括BRAF的突变(如BRAF的V600E突变)的黑素瘤来选择个体进行治疗。

[0016] 在一些实施方式中,方法进一步包括第二疗法,例如,第二疗法包括给予至少一种其他治疗剂。在一些实施方式中,其他治疗剂是BRAF抑制剂。在一些实施方式中,其他治疗剂是伊匹木单抗。

[0017] 在一些实施方式中,该方法用作第一线疗法。在一些实施方式中,该方法用作第二线疗法。

[0018] 在一些实施方式中,包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物被静脉内给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量为约80mg/m²至约200mg/m²(例如,约150mg/m²)。在一些实施方式中,包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物被每周给予,例如,在28天治疗周期的第1、8和15天给予。

[0019] 在一些实施方式中,白蛋白是人血清白蛋白。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒的平均直径不大于约200nm。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中白蛋白与紫杉醇的重量比为约9:1或更小。在一些实施方式中,纳米颗粒中的紫杉醇包被有白蛋白。

[0020] 在一些实施方式中,提供试剂盒,其包括(i)包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,和(ii)给予纳米颗粒组合物以治疗黑素瘤的说明。

[0021] 要理解,本文所述各种实施方式的性质中的一个、一些或全部性质可组合形成本发明的其他实施方式。本发明的这些和其他方面对于本领域技术人员而言将显而易见。

[0022] 附图简述

[0023] 图1显示Nab-紫杉醇(或Abraxane[®])对比达卡巴嗪在未经化疗的转移性恶性黑色素瘤患者中的III期研究的研究设计。DCR,疾病控制率;ECOG,东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group);LDH,乳酸脱氢酶;ORR,客观响应率;OS,总生存期;PFS,无

进展生存期;RECIST,实体肿瘤的反应评价标准;ULN,正常值上限。

[0024] 图2显示通过独立放射学检查的无进展生存期。Nab-紫杉醇(或Abraxane[®])组的PFS:4.8个月;达卡巴嗪组的PFS:2.5个月(P=0.044)。CI,置信区间;HR,危险比。

[0025] 图3显示研究的总生存期计划中期分析。Nab-紫杉醇(或Abraxane[®])组的中位OS:12.8个月;达卡巴嗪组的中位OS:10.7个月。*表示在PFS分析时,64%患者有事件。

[0026] 图4显示具体亚组的总生存期中期分析。

[0027] 发明详述

[0028] 本文提供利用包括含有紫杉烷和载体蛋白的纳米颗粒的组合物治疗个体的黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法。

[0029] 利用白蛋白稳定化的紫杉醇的纳米颗粒制剂(Nab-紫杉醇或Abraxane[®])对比达卡巴嗪的III期研究在未经化疗的转移性恶性黑素瘤患者中进行。达卡巴嗪是唯一一个自1975年被FDA批准用于转移性黑素瘤的化学疗法。研究显示,Abraxane[®]与达卡巴嗪相比使无进展生存期(“PFS”)几乎翻倍(PFS:Abraxane[®]是4.8个月,而达卡巴嗪是2.5个月,P=0.044)。Abraxane[®]是37年来第一个证实相对于达卡巴嗪统计学显著提高的单药化学疗法。因此本发明提供通过给予包括含有紫杉烷和载体蛋白的纳米颗粒的组合物来治疗个体黑素瘤的方法、组合物和试剂盒。

[0030] 在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷和载体蛋白的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,个体具有IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)。在一些实施方式中,黑素瘤是转移性恶性黑素瘤。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1a阶段、M1b阶段或M1c阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1c阶段。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF V600E突变(例如,黑素瘤包括野生型BRAF)。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,个体具有升高的血清乳酸脱氢酶(“LDH”)水平(例如,与正常水平如本领域已知的正常LDH水平或无黑素瘤或癌症个体的正常LDH水平相比升高的LDH水平)。在一些实施方式中,个体具有正常的血清LDH水平。在一些实施方式中,个体具有小于约0.8×正常值上限(“ULN”)的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约0.8×至约1.1×ULN的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有大于约1.1×至约2.0×ULN之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约1.1×至约2.0×ULN之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体是人(例如,男性或女性)。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。

[0031] 本文还提供可用于本文所述方法的组合物(如药物组合物)、制品、药物、试剂盒和单位剂量。本文还提供用于治疗黑素瘤的某些组合治疗方法、试剂盒和组合物。

[0032] 定义

[0033] 术语“个体”指代哺乳动物,包括人。个体包括但不限于人、牛、马、猫类、犬类、啮齿类或灵长类。在一些实施方式中,个体是人。术语“个体”还包括实施例中描述的人患者。

[0034] 如本文所用,“治疗”是获得有益或期望的临床结果的途径。有益或期望的临床结果可包括但不限于下列中的任意一种或多种:一种或多种症状减轻、疾病程度减小、疾病状态稳定(即,不恶化)、防止或延迟疾病扩散(例如,转移)、防止或延迟疾病发生或反复、疾病进展延迟或减缓、疾病状态改善和缓解(无论部分或全部)。“治疗”还包括增生性疾病如癌症(例如,黑素瘤)的病理后果减少。本文提供的方法考虑这些治疗方面中的任意一个或多个。

[0035] 本文所用的术语“有效量”指代在单独或组合第二疗法应用时足以治疗指定障碍、状况或疾病如改善、缓和、减少和/或延迟其症状的一种或多种的化合物或组合物量。关于癌症或其他不需要的细胞增殖,有效量包括足以导致肿瘤皱缩和/或降低肿瘤生长速率(如抑制肿瘤生长)或防止或延迟其他不需要的细胞增殖的量。有效量可以一次或多次给药被给予。在黑素瘤的情况下,有效量的药物或组合物可:(i)减少黑素瘤细胞数量;(ii)减小黑素瘤的肿瘤尺寸;(iii)在一定程度上抑制、阻碍、减缓和例如,阻止黑素瘤细胞浸润到周围器官中;(iv)抑制(即,在一定程度上减缓和例如阻止)黑素瘤的肿瘤转移;(v)抑制黑素瘤的肿瘤生长;(vi)防止或延迟黑素瘤发生和/或反复;和/或(vii)在一定程度上缓解与黑素瘤相关的症状中的一种或多种。

[0036] 如本文所用,“组合治疗”意为第一剂联合其他剂被给予。“联合”指代在一种治疗方式之外还给予其他治疗方式,如在给予本文所述的纳米颗粒组合物之外还给予相同个体其他剂。因此,“联合”指代给予在一种治疗方式之前、期间或之后向个体递送其他治疗方式。

[0037] 如本文所用,“药学上可接受的”或“药理学可相容的”意为材料不是生物学或其他方式不期望的,例如,材料可被掺入给予个体或患者的药物组合物,而不引起任何显著的不期望的生物学效应或不与组合物包含的其他组分中的任一种以不良方式相互作用。药学上可接受的载体或赋形剂例如符合毒理学和生产测试的规定标准,和/或被包括在美国食品和药物管理局(U.S.Food and Drug administration)制作的非活性成分指南(Inactive Ingredient Guide)中。

[0038] 如本文和所附权利要求书所用,单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数参考,除非上下文明确另外指示。

[0039] 本文“约”数值或参数的参考包括(和描述)针对该数值或参数本身的实施方式。例如,关于“约X”的描述包括“X”的描述。

[0040] 要理解,本文所述的本发明的方面和变型包括“由方面或变型组成”和/或“主要由方面和变型组成”。

[0041] 治疗黑素瘤的方法

[0042] 本发明提供利用包括含有紫杉烷和载体蛋白的纳米颗粒的组合物治疗个体(例如,人)黑素瘤的方法。

[0043] 在一些实施方式中,黑素瘤是皮肤黑素瘤。在一些实施方式中,黑素瘤是转移性黑素瘤。在一些实施方式中,黑素瘤是转移性恶性黑素瘤。在一些实施方式中,黑素瘤是IV阶段黑素瘤(例如,IV阶段皮肤黑素瘤)。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1a阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1b阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1c阶段。在一些实施方式中,个体未接受过在前的针对黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的疗法(例如,在前

的细胞毒性化学疗法)。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF的突变(例如,黑素瘤包括野生型BRAF)。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤不包括组成型活性BRAF突变体。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF V600E突变(例如,黑素瘤包括野生型BRAF)。在一些实施方式中,黑素瘤包括野生型BRAF(例如,黑素瘤细胞具有野生型BRAF)。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤包括组成型活性BRAF突变体。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,个体具有升高的血清乳酸脱氢酶(“LDH”)水平。在一些实施方式中,个体具有小于约 $0.8 \times$ 正常值上限(“ULN”)的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约 $0.8 \times$ 至约 $1.1 \times$ ULN的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有大于约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times$ ULN之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times$ ULN之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体在约65岁以下。在一些实施方式中,个体为至少约65岁(例如,至少约70,75或80岁中的任一个)。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体具有本公开实施例1和2描述的患者特征中的一个或多个。例如,个体可具有下列特征中的至少一个(例如,至少2、3、4、5、6或7中的任一种):(1)组织学或细胞学确认的皮肤恶性黑素瘤,有转移迹象(IV阶段);(2)无在前的针对转移性恶性黑素瘤的细胞毒性化学疗法;(3)无在前的辅助细胞毒性化学疗法;(4)男性或非妊娠期和非哺乳期女性, ≥ 18 岁;(5)过去3年内无其他当前活跃的恶性肿瘤活性;(6)放射影像记录的可测性疾病(例如,存在至少1个放射影像记录的可测病变);和(7)ECOG表现状态0-1。在一些实施方式中,个体没有脑转移病史或当前迹象,包括柔脑膜牵连。在一些实施方式中,个体不患有先存在的 ≥ 2 级的NCI CTCAE的周围神经病。

[0044] 在一些实施方式中,黑素瘤是皮肤黑素瘤。在一些实施方式中,黑素瘤是皮肤黑素瘤。在一些实施方式中,黑素瘤是浅表扩散黑素瘤。在一些实施方式中,黑素瘤是结节黑素瘤。在一些实施方式中,黑素瘤是肢端着色斑性黑素瘤。在一些实施方式中,黑素瘤是恶性小痣黑素瘤。在一些实施方式中,黑素瘤是粘膜黑素瘤(例如,鼻、口、喉或性区的粘膜黑素瘤)。在一些实施方式中,黑素瘤是眼黑素瘤。在一些实施方式中,黑素瘤是葡萄膜黑素瘤。在一些实施方式中,黑素瘤是脉络膜黑素瘤。例如,在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)皮肤黑素瘤(例如,转移性或IV阶段皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,个体具有IV阶段或转移性黑素瘤。在一些实施方式中,黑素瘤是转移性恶性黑素瘤。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1a阶段、M1b阶段或M1c阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1c阶段。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤不包括组成型活性BRAF突变体。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF V600E突变(例如,黑素瘤包括野生型BRAF)。在一些实施方式中,黑素瘤包括野生型BRAF(例如,黑素瘤细胞具有野生型BRAF)。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加

(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,黑素瘤包括组成型活性BRAF突变体。在一些实施方式中,黑素瘤不包括组成型活性BRAF突变体。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法作为单一疗法使用。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法不进一步包括其他治疗剂(如其他化疗剂或免疫治疗剂)。在一些实施方式中,方法不进一步包括细胞毒性化疗剂。

[0045] 本文所述的黑素瘤可以是下列中的任一种:皮肤黑素瘤、皮外黑素瘤、浅表扩散性黑素瘤、恶性黑素瘤、结节恶性黑素瘤、结节黑素瘤、息肉样黑素瘤、肢端着色斑性黑色素瘤、着色斑性恶性黑素瘤、无黑色素性黑素瘤、恶性小痣黑素瘤、粘膜着色斑性黑素瘤、粘膜黑素瘤、软组织黑素瘤、眼黑素瘤、促结缔组织增生性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤。

[0046] 在一些实施方式中,待治疗的黑素瘤是阶段0、阶段I、阶段II、阶段III或阶段IV。在一些实施方式中,待治疗的黑素瘤是阶段0、阶段IA、阶段IB、阶段IIA、阶段IIB、阶段IIC、阶段IIIA、阶段IIIB、阶段IIIC或阶段IV。在一些实施方式中,黑素瘤是转移性黑素瘤。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1a阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1b阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1c阶段。黑素瘤的分期可基于本领域技术人员已知的方法。黑素瘤的分期可按照2009 AJCC黑素瘤分期和分类(2009 AJCC Melanoma Staging and Classification)包括的标准。参见Balch CM et al., J Clin Oncol. 2009, 27(36):6199-206(其中的公开内容全部被引入本文作为参考)。例如,黑素瘤的分期可按照表1和2列出的标准。

[0047] 表1. 皮肤黑素瘤的TNM分期类别

[0048]

分类	厚度 (mm)	溃疡状态/有丝分裂
T		
Tis	NA	NA
T1	≤1.00	a: a: 无溃疡和有丝分裂< 1/mm ² b: b: 有溃疡或有丝分裂≥1/mm ²
T2	1.01-2.00	a: a: 无溃疡 b: b: 有溃疡
T3	2.01-4.00	a: a: 无溃疡 b: b: 有溃疡
T4	> 4.00	a: a: 无溃疡 b: b: 有溃疡
N	转移性结节编号	结 节转移负担
N0	0	N NA
N1	1	a: a: 微量转移* b: b: 大量转移†
N2	2-3	a: a: 微量转移* b: b: 大量转移† c: c: 在途转移/卫星病灶, 无转移性结节
N3	4 4+转移性结节或无光泽结节或在途转移/卫星病灶, 有转移性结节	
M	位点	血 血清 LDH
M0	无远端转移	N NA
M1a	远端皮肤, 皮下或结节转移	正 正常
M1b	肺转移	正 正常
M1c	所有其他内脏转移	正 正常
	任何远端转移	升 增高的

[0049] 缩写词:NA,不适用;LDH,乳酸脱氢酶。

[0050] *微量转移在前哨淋巴结活组织检查后被诊断出来。

[0051] †大量转移被定义为临床可检测的病理学确认的结节转移。

[0052] 表2.皮肤黑素瘤的解剖学阶段分组

[0053]

	临床分期*				病理分期†		
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	任何 T	N > N0	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
				IIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
	任何 T	N3	M0				
IV	任何 T	任何 N	M1	IV	任何 T	任何 N	M1

[0054] *临床分期包括原发性黑素瘤的镜下分期和转移的临床/放射学评价。通过转换，其应与临床评估区域和远端转移一起用于完全切除原发性黑素瘤以后。

[0055] †病理分期包括原发性黑素瘤的镜下分期和关于部分(即,前哨结节活组织检查)或完全淋巴结切除术后的区域淋巴结的病理信息。病理学0阶段或IA阶段患者是例外;其不需要关于其淋巴结的病理评价。

[0056] 在一些实施方式中,黑素瘤是早期阶段黑素瘤(例如,早期阶段皮肤黑素瘤)。在一些实施方式中,黑素瘤是后期黑素瘤(例如,后期皮肤黑素瘤)。在一些实施方式中,黑素瘤是晚期黑素瘤。在一些实施方式中,个体患有可测的疾病。在一些实施方式中,黑素瘤是转移性黑素瘤(例如,转移性皮肤黑素瘤)。在一些实施方式中,黑素瘤是转移性恶性黑素瘤(例如,转移性恶性皮肤黑素瘤)。在一些实施方式中,黑素瘤是IV阶段黑素瘤(例如,IV阶段皮肤黑素瘤)。在一些实施方式中,个体患有可测的疾病。可测的疾病可利用本领域技术人员已知的方法确定。在一些实施方式中,可测的疾病指代存在至少1个放射影像记录的可测的病变。在一些实施方式中,黑素瘤是在脑中具有一个或多个转移性位点的黑素瘤。

[0057] 在一些实施方式中,黑素瘤是非转移性黑素瘤。在一些实施方式中,黑素瘤是转移性黑素瘤。在一些实施方式中,黑素瘤是原发性黑素瘤。在一些实施方式中,原发性黑素瘤已转移。在一些实施方式中,黑素瘤是局部晚期黑素瘤。在一些实施方式中,黑素瘤是反复黑素瘤。在一些实施方式中,黑素瘤在缓解后反复。在一些实施方式中,黑素瘤是进行性黑素瘤。在一些实施方式中,黑素瘤是缓解中的黑素瘤。在一些实施方式中,个体有远端转移。

远端转移可基于本领域已知的方法,并且可指代远端皮肤、皮下或结节转移或远端器官的转移如肺转移。在一些实施方式中,个体不具有远端转移。在一些实施方式中,个体具有局部皮肤转移。在一些实施方式中,个体具有远端皮肤、皮下或结节转移。在一些实施方式中,个体具有内脏转移。在一些实施方式中,个体不具有内脏转移。在一些实施方式中,个体具有黑素瘤的肺、肝、骨或脑转移。在一些实施方式中,个体不具有黑素瘤的脑转移。在一些实施方式中,黑素瘤是局部化可切除的、局部化不可切除的或不可切除的。在一些实施方式中,个体之前已接受过BRAF抑制剂治疗,如,例如,维拉非尼(Zelboraf)或索拉非尼(Nexavar)。

[0058] 例如,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段黑素瘤(例如,IV阶段皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的转移性黑素瘤(例如,转移性皮肤黑素瘤)(如转移性M1a、M1b或M1c阶段的黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,转移性黑素瘤处于M1a阶段、M1b阶段或M1c阶段中的任一种。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的转移性M1c阶段的转移性皮肤黑素瘤的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF V600E突变(例如,黑素瘤包括野生型BRAF)。在一些实施方式中,黑素瘤包括野生型BRAF。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法作为单一疗法使用。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法不进一步包括其他治疗剂(如其他化疗剂或免疫治疗剂)。在一些实施方式中,方法不进一步包括细胞毒性化疗剂。

[0059] 在一些实施方式中,个体具有黑素瘤,其厚度小于约0.5毫米("mm"),1mm、1.5mm、2mm、2.5mm、3mm、3.5mm、4mm、4.5mm、5mm、5.5mm、6mm、6.5mm、7mm、7.5mm或8mm中的任一个。在一些实施方式中,个体具有黑素瘤,其厚度为至少约0.5mm、1mm、1.5mm、2mm、2.5mm、3mm、3.5mm、4mm、4.5mm、5mm、5.5mm、6mm、6.5mm、7mm、7.5mm或8mm中的任一个。在一些实施方式中,个体具有黑素瘤,其厚度为约0.5mm、1mm、1.5mm、2mm、2.5mm、3mm、3.5mm、4mm、4.5mm、5mm、5.5mm、6mm、6.5mm、7mm、7.5mm或8mm中的任一个。在一些实施方式中,个体具有黑素瘤,其厚度为约0-1mm、1-2mm、2-3mm、3-4mm、4-5mm、5-6mm、1-4mm、1-6mm、2-4mm、2-6mm或4-6mm中的任一个。

[0060] 任何具有黑素瘤(例如,转移性黑素瘤,如转移性皮肤黑素瘤)的个体可用本文所述方法来治疗。在一些实施方式中,个体未经化疗或未接受过化学疗法治疗。在一些实施方式中,个体之前未接受过针对黑素瘤的治疗。在一些实施方式中,个体之前未接受过针对转移性黑素瘤的治疗。在一些实施方式中,个体未接受过针对黑素瘤(例如,转移性恶性黑素瘤)的在前疗法或在前化学疗法(如在前的细胞毒性化学疗法)。在一些实施方式中,个体未接受过在前的辅助疗法(例如,辅助细胞毒性化学疗法)。在一些实施方式中,个体之前未接

受过激酶抑制剂治疗。在一些实施方式中,个体之前未接受过细胞因子治疗。在一些实施方式中,个体之前未接受过辅助疗法(例如,干扰素、GM-CSF或疫苗)治疗。例如,提供治疗个体(例如,人)的黑素瘤(例如,转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中个体未接受过针对黑素瘤的在前疗法或在前化学疗法(如在前的细胞毒性化学疗法)。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF V600E突变(例如,黑素瘤包括野生型BRAF)。在一些实施方式中,黑素瘤包括野生型BRAF。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法作为单一疗法使用。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法不进一步包括其他治疗剂(如其他化疗剂或免疫治疗剂)。在一些实施方式中,方法不进一步包括细胞毒性化疗剂。

[0061] 任何具有正常或升高的乳酸脱氢酶(“LDH”)水平(如正常或升高的血清LDH水平)的个体可用本文所述方法治疗。在一些实施方式中,个体具有正常的LDH水平,如正常血清LDH水平(例如,在诊断出黑素瘤时正常的血清LDH基线水平或正常的血清LDH)。在一些实施方式中,个体具有升高的LDH水平,如升高的血清LDH水平(例如,在诊断出黑素瘤时升高的血清LDH基线水平或升高的血清LDH)。在一些实施方式中,个体具有显著升高的血清LDH水平。在一些实施方式中,个体具有与正常血清LDH值或无黑素瘤个体的血清LDH值相比增加至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、120%、140%、150%、175%或200%中任一种的血清LDH水平。血清LDH水平可由本领域技术人员利用本领域已知的方法确定。在一些实施方式中,血清LDH水平可通过免疫测定来确定,例如,ELISA或夹心ELISA。在一些实施方式中,血清LDH水平可通过比色测定来确定,其中通过340nm下吸光度的变化监测NAD⁺的还原(乳酸根氧化成丙酮酸根)或NADH的氧化(丙酮酸根还原成乳酸根)。在一些实施方式中,LDH水平可利用生色LDH活性染色通过电泳来确定。在一些实施方式中,本文所述的LDH水平指代基线LDH水平。在一些实施方式中,本文所述的LDH水平指代在诊断出黑素瘤时的LDH水平。在一些实施方式中,本文所述的LDH水平指代在诊断出IV阶段或转移性黑素瘤时的LDH水平。在一些实施方式中,本文所述的LDH水平与无黑素瘤个体进行比较。在一些实施方式中,LDH水平与本领域已知的正常LDH水平或无黑素瘤或癌症个体的LDH水平相比是升高的。在一些实施方式中,LDH水平与本领域已知的正常LDH水平范围或健康个体的LDH水平相比是升高的。在一些实施方式中,LDH水平指代总LDH水平(LDH同工酶组合在一起)。

[0062] 在一些实施方式中,个体具有至少约0.6×正常值上限(“ULN”)、0.7×ULN、0.8×ULN、0.9×ULN、1.0×ULN、1.1×ULN、1.2×ULN、1.3×ULN、1.4×ULN、1.5×ULN、1.6×ULN、1.7×ULN、1.8×ULN、1.9×ULN、2.0×ULN、2.1×ULN或2.2×ULN中任一个的血清LDH水平。在一些实施方式中,个体具有低于约0.6×ULN、0.7×ULN、0.8×ULN、0.9×ULN、1.0×ULN、1.1×ULN、1.2×ULN、1.3×ULN、1.4×ULN、1.5×ULN、1.6×ULN、1.7×ULN、1.8×ULN、1.9×ULN、2.0×ULN、2.1×ULN、2.2×ULN、2.3×ULN、2.4×ULN、2.5×ULN、2.6×ULN、2.7×ULN、

2.8×ULN或3.0×ULN中任一个的血清LDH水平。在一些实施方式中,个体具有约0.6×ULN、0.7×ULN、0.8×ULN、0.9×ULN、1.0×ULN、1.1×ULN、1.2×ULN、1.3×ULN、1.4×ULN、1.5×ULN、1.6×ULN、1.7×ULN、1.8×ULN、1.9×ULN、2.0×ULN、2.1×ULN或2.2×ULN中任一个的血清LDH水平。在一些实施方式中,个体具有约0.4×ULN-0.8×ULN、0.6×ULN-2.5×ULN、0.8×ULN-2.0×ULN、0.8×ULN-1.5×ULN、0.8×ULN-1.2×ULN、0.8×ULN-1.1×ULN、0.9×ULN-1.1×ULN、0.8×ULN-1.2×ULN、1.0×ULN-2.2×ULN、1.1×ULN-2.0×ULN、>1.1×ULN-2.0×ULN、>1.2×ULN-2.0×ULN、1.2×ULN-2.2×ULN、1.2×ULN-2.0×ULN、1.5×ULN-2.0×ULN、1.2×ULN-5.0×ULN、1.2×ULN-4.0×ULN、2.0×ULN-4.0×ULN、1.2×ULN-3.5×ULN、1.2×ULN-3.0×ULN、1.2×ULN-2.5×ULN、1.1×ULN-1.8×ULN、1.1×ULN-1.5×ULN、1.2×ULN-1.5×ULN、1.2×ULN-1.8×ULN或1.3×ULN-1.8×ULN中任一个的血清LDH水平。在一些实施方式中,个体具有小于约0.8×正常值上限(“ULN”)的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约0.8×至约1.1×ULN的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有大于约1.1×至约2.0×ULN之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约1.1×至约2.0×ULN之间的血清LDH。例如,提供治疗个体(例如,人)的黑素瘤(例如,转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中个体具有正常的血清LDH水平。在一些实施方式中,黑素瘤是转移性恶性黑素瘤。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1a阶段、M1b阶段或M1c阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1c阶段。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF V600E突变(例如,黑素瘤包括野生型BRAF)。在一些实施方式中,黑素瘤包括野生型BRAF。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,个体是人(例如,男性或女性)。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法作为单一疗法使用。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法不进一步包括其他治疗剂(如其他化疗剂或免疫治疗剂)。在一些实施方式中,方法不进一步包括细胞毒性化疗剂。

[0063] 再例如,提供治疗个体(例如,人)的黑素瘤(例如,转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中个体具有升高的血清LDH水平。在一些实施方式中,个体具有下列其中一种的血清LDH:小于约0.8×ULN的血清LDH水平、约0.8×至约1.1×ULN的血清LDH水平或大于约1.1×至约2.0×ULN之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)。在一些实施方式中,黑素瘤是转移性恶性黑素瘤。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1a阶段、M1b阶段或M1c阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1c阶段。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤包括组成型活性BRAF突变体。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,个体是人(例如,男性或女

性)。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法作为单一疗法使用。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法不进一步包括其他治疗剂(如其他化疗剂或免疫治疗剂)。在一些实施方式中,方法不进一步包括细胞毒性化疗剂。

[0064] BRAF是被BRAF基因编码的蛋白质。该基因也可被称为原致癌基因B-Raf和v-Raf鼠肉瘤病毒致癌基因同系物B1。BRAF的突变已被鉴定于黑素瘤,包括密码子600的突变(例如,密码子600处从缬氨酸至谷氨酸突变)。V600E突变之前被称为V599E突变,而基于补充的序列资料被重新命名。参见Davies H et al., Nature 2002, 417: 949-54。在本文所述方法的一些实施方式中,黑素瘤包括野生型BRAF(例如,黑素瘤细胞具有野生型BRAF)。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF中密码子600处的突变(如Val突变成Glu、Asp、Lys或Arg)。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF的V600E突变(例如,黑素瘤细胞是BRAF V600E突变阴性的)。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,黑素瘤细胞以纯合V600E BRAF基因型为特征。在一些实施方式中,黑素瘤细胞以杂合V600E BRAF基因型为特征。在一些实施方式中,BRAF的突变可通过等位基因特异性实时PCR确定。在一些实施方式中,BRAF的突变可通过变换末端试验(shifted termination assay, STA)来确定。在一些实施方式中,BRAF的突变可通过核酸测序确定。在一些实施方式中,BRAF的突变可利用市售试剂盒确定,如购自例如Roche、Neogenomics、Lab 2或其他公司的试剂盒。

[0065] 在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF突变体,如活性增加或升高的BRAF突变体(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤不包括组成型活性BRAF突变体。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF V600E突变(例如,黑素瘤包括野生型BRAF)。在一些实施方式中,黑素瘤包括野生型BRAF。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF组成型活性突变体。在一些实施方式中,突变体BRAF具有升高的活性,如升高的激酶活性。在一些实施方式中,突变体BRAF是功能增强型突变体。在一些实施方式中,BRAF的突变在激酶结构域中。在一些实施方式中,黑素瘤包括下列BRAF突变中的一种或多种:R461I、I462S、G463E、G463V、G465A、G465E、G465V、G468A、G468E、N580S、E585K、D593V、F594L、G595R、L596V、T598I、V599D、V599E、V599K、V599R、K600E或A727V。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF V600E突变。BRAF的突变(一个或多个)可利用本领域已知的方法鉴定。

[0066] 例如,提供治疗个体(例如,人)的黑素瘤(例如,转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤不包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的黑素瘤(例如,转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤不包括BRAF V600E突变(例如,黑素瘤包括野生型BRAF)。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的黑素瘤(例如,转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF。在一些实施方式中,

提供治疗个体(例如,人)的黑素瘤(例如,转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的黑素瘤(例如,转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,个体具有IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)。在一些实施方式中,黑素瘤是转移性恶性黑素瘤。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1a阶段、M1b阶段或M1c阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1c阶段。在一些实施方式中,个体具有升高的血清LDH水平。在一些实施方式中,个体具有大约下列中任一个的血清LDH: $<0.8 \times \text{ULN}$ 、 $0.4-0.8 \times \text{ULN}$ 、 $0.8-1.1 \times \text{ULN}$ 、 $0.9-1.1 \times \text{ULN}$ 、 $0.8-1.2 \times \text{ULN}$ 、 $1.1-1.5 \times \text{ULN}$ 、 $1.2-1.5 \times \text{ULN}$ 、 $1.1-2 \times \text{ULN}$ 或 $1.5-2 \times \text{ULN}$ 。在一些实施方式中,个体具有小于约 $0.8 \times \text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约 $0.8 \times$ 至约 $1.1 \times \text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有大于约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体是人(例如,男性或女性)。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法作为单一疗法使用。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法不进一步包括其他治疗剂(如其他化疗剂或免疫治疗剂)。在一些实施方式中,方法不进一步包括细胞毒性化疗剂。

[0067] 在本文所述任何方法的一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤包括V600E BRAF突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF的突变或是BRAF突变阴性的。在一些实施方式中,黑素瘤包括野生型BRAF。在本文所述任何方法的一些实施方式中,黑素瘤包括成神经细胞瘤RAS病毒(v-ras)致癌基因同系物(“NRAS”)的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括NRAS的突变或是NRAS突变阴性的。在一些实施方式中,黑素瘤包括野生型NRAS。在本文所述任何方法的一些实施方式中,黑素瘤包括磷酸酶和张力蛋白同系物(“PTEN”)的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括PTEN的突变或是PTEN突变阴性的。在一些实施方式中,黑素瘤包括野生型PTEN。在一些实施方式中,黑素瘤包括(i)野生型BRAF或BRAF的突变;(ii)野生型NRAS或NRAS的突变;和/或(iii)野生型PTEN或PTEN的突变。在一些实施方式中,黑素瘤是三阴性黑素瘤,或包括野生型BRAF、野生型NRAS和野生型PTEN。可利用本领域已知的方法确定黑素瘤或患有黑素瘤的个体包括基因或蛋白质野生型还是本文所述的基因或蛋白质突变(一个或多个)。

[0068] 本文所述个体在一些实施方式中是人。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少约25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85或90岁中任一个。在一些实施方式中,个体在约25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85或90岁中任一个以下。在一些实施方式中,个体为约25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85或90岁中任一个。在一些实施方式中,个体在约65岁以下。在一些实施方式中,个体为至少约65岁(例如,至少约70、75或80岁中的任一个)。在一些实施方式中,个体呈现单个病变。在一些实施方式中,个体呈现多个病变。可用本文所述方法治疗的个体可以下列中的任一种:白人族裔或种族、亚洲族裔或种族、非洲或非洲或美国族裔或种族、

西班牙族裔或种族、拉丁族裔或种族或夏威夷或太平洋岛民族裔或种族。

[0069] 在一些实施方式中,个体是呈现与患有黑素瘤(例如,IV阶段或转移性黑素瘤)相关的一种或多种症状的人。在一些实施方式中,个体是在遗传或其他方面易于(例如,具有风险因素)产生黑素瘤。这些风险因素包括但不限于,年龄、性别、种族、饮食、之前的病史、生活方式或习惯、基因(例如,遗传)因素和环境暴露(如暴露于阳光)。在一些实施方式中,个体是SPARC表达阳性的(例如,基于IHC标准)。在一些实施方式中,个体是SPARC表达阴性的。

[0070] 本文提供的方法可在辅助设定(setting)下实践。辅助设定可指代这样的临床设定:个体具有本文所述的癌症的病史,并且通常(但不一定)响应于疗法——包括但不限于,手术(例如,手术切除)、放射疗法和化学疗法;然而,由于其癌症病史,这些个体被认为有产生该疾病的风险。辅助设定下的治疗或给予指代后来的治疗方式。风险程度(例如,在辅助设定下的个体被认为有“高风险”或“低风险”时)取决于若干因素,最通常的是第一次治疗时的疾病程度。

[0071] 在一些实施方式中,该方法在新辅助设定下实践,即,方法可在原始/确定的疗法前进行。在一些实施方式中,该方法用于治疗之前已接受过治疗的个体。本文提供的任何治疗方法可用于治疗之前未接受过治疗的个体。

[0072] 本文所述的方法可用于治疗之前接受过针对黑素瘤的治疗的患有黑素瘤的个体。在前治疗可包括化学治疗剂如达卡巴嗪或DTIC(也被称为DIC、DTIC-Dome或咪唑羧酰胺)。在一些实施方式中,在前治疗包括奥利默森(Oblimersen)(或Genasense,可购自Genta Inc.)。在一些实施方式中,在前治疗包括免疫疗法(如白介素-2(IL-2)或干扰素(IFN))。在一些实施方式中,在前治疗包括BRAF抑制剂,如维拉非尼(或Zelboraf,可购自Genentech USA, Inc.)、GDC-0879(可购自Tocris Bioscience)、PLX-4720(可购自Symansis)、达拉非尼(Dabrafenib)(或GSK2118436)、LGX 818、CEP-32496、UI-152、RAF 265、瑞格非尼(Regorafenib)(BAY 73-4506)、CCT239065或索拉非尼(Sorafenib)(或甲苯磺酸索拉非尼或Nexavar®,可购自Bayer Pharmaceuticals Corp.)。在一些实施方式中,在前治疗包括伊匹木单抗(或MDX-010、MDX-101或Yervoy,可购自Bristol-Myers Squibb)。在一些实施方式中,个体之前接受过针对黑素瘤的治疗,并且个体基本上是在前治疗难治的。在一些实施方式中,个体之前接受过针对黑素瘤的治疗,并且不再响应于或仅部分响应于在前治疗。在一些实施方式中,个体最初响应于在前治疗,但已在在前治疗基础上进展。在一些实施方式中,个体不响应于在前治疗。

[0073] 本文所述的方法可作为第一线疗法使用。本文所述的方法也可在在前的黑素瘤治疗已经失效或基本上失效或第一线疗法基本上难治黑素瘤之后作为第二线或第三线疗法使用。在一些实施方式中,黑素瘤是BRAF抑制剂第一线疗法基本上难治的。在一些实施方式中,个体在接受本文所述治疗前已接受过至少一线的治疗(例如,化学疗法或免疫疗法)来治疗黑素瘤(例如,IV阶段或转移性黑素瘤)。在一些实施方式中,患者已接受1线的疗法或2线的疗法(例如,1线的化学疗法或免疫疗法或2线的化学疗法或免疫疗法)。因此,本文所述的治疗可用作第二线疗法或第三线疗法。本文所述的前线的疗法可以是前线的化学疗法或免疫疗法。第一线的疗法可包括下列中的任一种:达卡巴嗪或DTIC(也被称为DIC、DTIC-Dome或咪唑羧酰胺)、奥利默森(或Genasense)、免疫疗法(如白介素-2(IL-2)或干扰素

(IFN)、BRAF抑制剂(如维拉非尼(或Zelboraf)、GDC-0879、PLX-4720、(可购自Symansis)、达拉非尼(或GSK2118436)、LGX 818、CEP-32496、UI-152、RAF 265、瑞格非尼(BAY 73-4506)、CCT239065或索拉非尼(或甲苯磺酸索拉非尼或Nexavar®))或伊匹木单抗(或MDX-010、MDX-101或Yervoy)。

[0074] 在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中方法作为第二线或第三线疗法使用。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中方法在辅助设定下使用。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中方法在新辅助设定下使用。在一些实施方式中,个体具有IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)。在一些实施方式中,黑素瘤是转移性恶性黑素瘤。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1a阶段、M1b阶段或M1c阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1c阶段。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF V600E突变(例如,黑素瘤包括野生型BRAF)。在一些实施方式中,黑素瘤包括野生型BRAF。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,个体具有升高的血清LDH水平。在一些实施方式中,个体具有约下列任一种的血清LDH: $<0.8 \times \text{ULN}$ 、 $0.4-0.8 \times \text{ULN}$ 、 $0.8-1.1 \times \text{ULN}$ 、 $0.9-1.1 \times \text{ULN}$ 、 $0.8-1.2 \times \text{ULN}$ 、 $1.1-1.5 \times \text{ULN}$ 、 $1.2-1.5 \times \text{ULN}$ 、 $1.1-2 \times \text{ULN}$ 或 $1.5-2 \times \text{ULN}$ 。在一些实施方式中,个体具有小于约 $0.8 \times \text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约 $0.8 \times$ 至约 $1.1 \times \text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有大于约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体是人(例如,男性或女性)。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法作为单一疗法使用。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法不进一步包括其他治疗剂(如其他化疗剂或免疫治疗剂)。在一些实施方式中,方法不进一步包括细胞毒性化疗剂。

[0075] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤不包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,

其中黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,纳米颗粒中的紫杉烷包被有载体蛋白。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒的平均或均值粒径不大于约200nm(如小于约200nm)。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白,如人血清白蛋白或人白蛋白。

[0076] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF,其中纳米颗粒中的紫杉醇包被有白蛋白。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF,其中纳米颗粒中的紫杉醇包被有白蛋白,其中组合物中纳米颗粒的平均或均值粒径不大于约200nm(如小于约200nm)。在一些实施方式中,白蛋白是人白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是人血清白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是重组白蛋白。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法作为单一疗法使用。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法不进一步包括其他治疗剂(如其他化疗剂或免疫治疗剂)。在一些实施方式中,方法不进一步包括细胞毒性化疗剂。

[0077] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括BRAF突变,如BRAF V600E突变。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括BRAF突变,如BRAF V600E突变,其中纳米颗粒中的紫杉醇包被有白蛋白。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括BRAF突变,如BRAF V600E突变,其中纳米颗粒中的紫杉醇包被有白蛋白,其中组合物中纳米颗粒的平均或均值粒径不大于约200nm(如小于约200nm)。在一些实施方式中,白蛋白是人白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是人血清白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是重组白蛋白。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法作为单一疗法使用。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法不进一步包括其他治疗剂(如其他化疗剂或免疫治疗剂)。在一些实施方式中,方法不进一步包括细胞毒性化疗剂。

[0078] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的转移性M1c阶段的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤不包括BRAF突变体,

如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的转移性M1c阶段的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的转移性M1c阶段的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的转移性M1c阶段的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,纳米颗粒中的紫杉烷包被有载体蛋白。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒的平均或均值粒径不大于约200nm(如小于约200nm)。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白,如人血清白蛋白或人白蛋白。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的转移性M1c阶段的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的转移性M1c阶段的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF,其中纳米颗粒中的紫杉醇包被有白蛋白。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的转移性M1c阶段的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF,其中纳米颗粒中的紫杉醇包被有白蛋白,其中组合物中纳米颗粒的平均或均值粒径不大于约200nm(如小于约200nm)。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的转移性M1c阶段的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括BRAF突变,如BRAF V600E突变。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的转移性M1c阶段的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括BRAF突变,如BRAF V600E突变,其中纳米颗粒中的紫杉醇包被有白蛋白。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的转移性M1c阶段的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括BRAF突变,如BRAF V600E突变,其中纳米颗粒中的紫杉醇包被有白蛋白,其中组合物中纳米颗粒的平均或均值粒径不大于约200nm(如小于约200nm)。在一些实施方式中,白蛋白是人白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是人血清白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是重组白蛋白。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法作为单一疗法使用。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法不进一步包括其他治疗剂(如其他化疗剂或免疫治疗剂)。在一些实施方式中,方法不进一步包括细胞毒性化疗剂。

[0079] 在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予

个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中个体之前接受过利用至少一种BRAF抑制剂(如,例如,维拉非尼(Zelboraf)或索拉非尼)的针对黑素瘤的治疗。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量在约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 之间(如,例如,约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $150\text{mg}/\text{m}^2$,例如,约 $100\text{mg}/\text{m}^2$),其中个体之前接受过利用至少一种BRAF抑制剂(如,例如,维拉非尼(Zelboraf)或索拉非尼)的针对黑素瘤的治疗,并且其中个体基本上是在前BRAF抑制剂治疗难治的。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量为约 $100\text{mg}/\text{m}^2$,其中个体之前接受过利用至少一种BRAF抑制剂(如,例如,维拉非尼(Zelboraf)或索拉非尼)的针对黑素瘤的治疗,并且其中个体基本上是在前BRAF抑制剂治疗难治的。

[0080] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤不包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体,其中个体具有下列任一种血清LDH:小于约 $0.8\times\text{ULN}$ 、约 $0.8\times$ 至约 $1.1\times\text{ULN}$ 、大于约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times\text{ULN}$ 之间或约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times\text{ULN}$ 之间。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF,其中个体具有下列任一种血清LDH:小于约 $0.8\times\text{ULN}$ 、约 $0.8\times$ 至约 $1.1\times\text{ULN}$ 、大于约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times\text{ULN}$ 之间或约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times\text{ULN}$ 之间。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体,其中个体具有下列任一种血清LDH:小于约 $0.8\times\text{ULN}$ 、约 $0.8\times$ 至约 $1.1\times\text{ULN}$ 、大于约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times\text{ULN}$ 之间或约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times\text{ULN}$ 之间。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括BRAF V600E突变,其中个体具有下列任一种血清LDH:小于约 $0.8\times\text{ULN}$ 、约 $0.8\times$ 至约 $1.1\times\text{ULN}$ 、大于约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times\text{ULN}$ 之间或约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times\text{ULN}$ 之间。

[0081] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF,其中个体具有小于约 $0.8\times\text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF,其中个体具有约 $0.8\times$ 至约 $1.1\times\text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有

紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF,其中个体具有大于约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times$ ULN之间或约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times$ ULN之间的血清LDH。在一些实施方式中,纳米颗粒中的紫杉烷包被有载体蛋白。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒的平均或均值粒径不大于约200nm(如小于约200nm)。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白,如人血清白蛋白或人白蛋白。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF,其中个体具有下列任一种血清LDH:小于约 $0.8\times$ ULN、约 $0.8\times$ 至约 $1.1\times$ ULN、大于约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times$ ULN之间或约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times$ ULN之间。

[0082] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF,其中纳米颗粒中的紫杉醇包被有白蛋白,其中个体具有下列任一种血清LDH:小于约 $0.8\times$ ULN、约 $0.8\times$ 至约 $1.1\times$ ULN、大于约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times$ ULN之间或约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times$ ULN之间。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF,其中纳米颗粒中的紫杉醇包被有白蛋白,其中组合物中纳米颗粒的平均或均值粒径不大于约200nm(如小于约200nm),其中个体具有下列任一种血清LDH:小于约 $0.8\times$ ULN、约 $0.8\times$ 至约 $1.1\times$ ULN、大于约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times$ ULN之间或约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times$ ULN之间。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括BRAF突变,如BRAF V600E突变,其中个体具有下列任一种血清LDH:小于约 $0.8\times$ ULN、约 $0.8\times$ 至约 $1.1\times$ ULN、大于约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times$ ULN之间或约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times$ ULN之间。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括BRAF突变,如BRAF V600E突变,其中纳米颗粒中的紫杉醇包被有白蛋白,其中个体具有下列任一种血清LDH:小于约 $0.8\times$ ULN、约 $0.8\times$ 至约 $1.1\times$ ULN、大于约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times$ ULN之间或约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times$ ULN之间。

[0083] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括BRAF突变,如BRAF V600E突变,其中纳米颗粒中的紫杉醇包被有白蛋白,其中组合物中纳米颗粒的平均或均值粒径不大于约200nm(如小于约200nm),其中个体具有下列任一种血清LDH:小于约 $0.8\times$ ULN、约 $0.8\times$ 至约 $1.1\times$ ULN、大于约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times$ ULN之间或约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times$ ULN之间。在一些实施方式中,个体具有小于约 $0.8\times$ ULN的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有小于约 $0.8\times$ ULN至约 $1.1\times$ ULN的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有大于约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times$ ULN之间或约 $1.1\times$ 至约 $2.0\times$ ULN之间的血清LDH。在一些实施方式中,白蛋白是人白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是人血清白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是重组白蛋白。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法作为单一疗法使用。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素

瘤的方法不进一步包括其他治疗剂(如其他化疗剂或免疫治疗剂)。在一些实施方式中,方法不进一步包括细胞毒性化疗剂。

[0084] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中个体具有下列任一种血清LDH:小于约 $0.8 \times \text{ULN}$ 、约 $0.8 \times$ 至约 $1.1 \times \text{ULN}$ 、大于约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间或约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中个体具有小于约 $0.8 \times \text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中个体具有约 $0.8 \times$ 至约 $1.1 \times \text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中个体具有大于约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间或约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间的血清LDH。在一些实施方式中,纳米颗粒中的紫杉烷包被有载体蛋白。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒的平均或均值粒径不大于约200nm(如小于约200nm)。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白,如人血清白蛋白或人白蛋白。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中个体具有下列任一种血清LDH:小于约 $0.8 \times \text{ULN}$ 、约 $0.8 \times$ 至约 $1.1 \times \text{ULN}$ 、大于约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间或约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中个体具有下列任一种血清LDH:小于约 $0.8 \times \text{ULN}$ 、约 $0.8 \times$ 至约 $1.1 \times \text{ULN}$ 、大于约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间或约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间,其中纳米颗粒中的紫杉醇包被有白蛋白。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中个体具有下列任一种血清LDH:小于约 $0.8 \times \text{ULN}$ 、约 $0.8 \times$ 至约 $1.1 \times \text{ULN}$ 、大于约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间或约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间,其中纳米颗粒中的紫杉醇包被有白蛋白,其中组合物中纳米颗粒的平均或均值粒径不大于约200nm(如小于约200nm)。在一些实施方式中,个体具有小于约 $0.8 \times \text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有小于约 $0.8 \times \text{ULN}$ 至约 $1.1 \times \text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有大于约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间或约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间的血清LDH。在一些实施方式中,白蛋白是人白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是人血清白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是重组白蛋白。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法作为单一疗法使用。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法不进一步包括其他治疗剂(如其他化疗剂或免疫治疗剂)。在一些实施方式中,方法不进一步包括细胞毒性化疗剂。

[0085] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV

阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤不包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体,其中个体是人(女性或男性)。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括BRAF V600E突变,其中个体是人(女性或男性)。

[0086] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF,其中个体是人(女性或男性)。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体,其中个体是人(女性或男性)。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括BRAF V600E突变,其中个体是人(女性或男性)。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF,其中个体是女人。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF,其中个体是男人。在一些实施方式中,纳米颗粒中的紫杉烷包被有载体蛋白。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒的平均或均值粒径不大于约200nm(如小于约200nm)。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白,如人血清白蛋白或人白蛋白。在一些实施方式中,提供治疗个体IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF,其中个体是人(女性或男性)。在一些实施方式中,提供治疗个体IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF,其中纳米颗粒中的紫杉醇包被有白蛋白,其中个体是人(女性或男性)。在一些实施方式中,提供治疗个体IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF,其中纳米颗粒中的紫杉醇包被有白蛋白,其中组合物中纳米颗粒的平均或均值粒径不大于约200nm(如小于约200nm),其中个体是人(女性或男性)。在一些实施方式中,提供治疗个体IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括BRAF突变,如BRAF V600E突变,其中个体是人(女性或男性)。在一些实施方式中,提供治疗个体IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素

瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括BRAF突变,如BRAF V600E突变,其中纳米颗粒中的紫杉醇包被有白蛋白,其中个体是人(女性或男性)。在一些实施方式中,提供治疗个体IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括BRAF突变,如BRAF V600E突变,其中纳米颗粒中的紫杉醇包被有白蛋白,其中组合物中纳米颗粒的平均或均值粒径不大于约200nm(如小于约200nm),其中个体是人(女性或男性)。在一些实施方式中,白蛋白是人白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是人血清白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是重组白蛋白。在一些实施方式中,个体是男人。在一些实施方式中,个体是女人。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法作为单一疗法使用。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法不进一步包括其他治疗剂(如其他化疗剂或免疫治疗剂)。在一些实施方式中,方法不进一步包括细胞毒性化疗剂。

[0087] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤不包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体,其中个体是人(女性或男性),其中个体在约65岁以下或至少约65岁(例如,至少约70、75或80岁中的任一个)。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF,其中个体是人(女性或男性),其中个体在约65岁以下或至少约65岁(例如,至少约70、75或80岁中的任一个)。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体,其中个体是人(女性或男性),其中个体在约65岁以下或至少约65岁(例如,至少约70、75或80岁中的任一个)。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF,其中个体是人(女性或男性),其中个体在约65岁以下。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中黑素瘤包括野生型BRAF,其中个体是人(女性或男性),其中个体为至少约65岁(例如,至少约70、75或80岁中的任一个)。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒的平均或均值粒径不大于约200nm(如小于约200nm)。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白,如

人血清白蛋白或人白蛋白。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法作为单一疗法使用。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法不进一步包括其他治疗剂(如其他化疗剂或免疫治疗剂)。在一些实施方式中,方法不进一步包括细胞毒性化疗剂。

[0088] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中个体具有下列任一种血清LDH:小于约 $0.8 \times \text{ULN}$ 、约 $0.8 \times$ 至约 $1.1 \times \text{ULN}$ 、大于约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间或约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间,其中个体是人(女性或男性)(例如,在约65岁以下或至少约65岁)。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中个体具有小于约 $0.8 \times \text{ULN}$ 的血清LDH,其中个体是人(女性或男性)(例如,在约65岁以下或至少约65岁)。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中个体具有 $0.8 \times$ 至约 $1.1 \times \text{ULN}$ 之间的血清LDH,其中个体是人(女性或男性)(例如,在约65岁以下或至少约65岁)。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中个体具有大于约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间或约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间的血清LDH,其中个体是人(女性或男性)(例如,在约65岁以下或至少约65岁)。在一些实施方式中,纳米颗粒中的紫杉烷包被有载体蛋白。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒的平均或均值粒径不大于约200nm(如小于约200nm)。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白,如人血清白蛋白或人白蛋白。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法作为单一疗法使用。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法不进一步包括其他治疗剂(如其他化疗剂或免疫治疗剂)。在一些实施方式中,方法不进一步包括细胞毒性化疗剂。

[0089] 本文所述的方法可用于黑素瘤治疗的各个方面。在一些实施方式中,提供利用有效量的包括含有紫杉烷和载体蛋白的纳米颗粒的组合物治疗个体(例如,人)黑素瘤的方法。在一些实施方式中,有效量是足以延迟黑素瘤产生的量。在一些实施方式中,有效量是足以防止或延迟黑素瘤发生和/或反复的量。在一些实施方式中,有效量包括在通过本文所述的任何用于黑素瘤的方法治疗个体时足以产生完全响应的量。在一些实施方式中,有效量包括在通过本文所述的任何用于黑素瘤的方法治疗个体时足以产生部分响应的量。

[0090] 在一些实施方式中,有效量的包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物造成完全响应、部分响应、黑素瘤尺寸缩小、转移减少、疾病稳定和/或整体响应率增加。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。本文所述的效力参数(如完全响应或部分响应)可通过本领域技术人员已知的任何方法确定。例如,效力参数可按照RECIST确定,如RECIST版本1.0或1.1标准。RECIST版本1.1标准被描述于Eisenhauer EA et al.2009, Eur J Cancer., 45(2):228-47,其公开的全部内容被引入本文作为参考。

[0091] 在一些实施方式中,提供抑制个体黑素瘤细胞增殖的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。在一些实施方式中,提供抑制个体黑素瘤细胞增殖的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,至少约10%(包括,例如,至少约20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中任一个)细胞增殖被抑制。在一些实施方式中,个体具有IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)。在一些实施方式中,黑素瘤是转移性恶性黑素瘤。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1a阶段、M1b阶段或M1c阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1c阶段。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF的突变。在一些实施方式中黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF V600E突变(例如,黑素瘤包括野生型BRAF)。在一些实施方式中,黑素瘤包括野生型BRAF。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,个体具有升高的血清LDH水平。在一些实施方式中,个体具有正常的血清LDH水平。在一些实施方式中,个体具有大约下列任一种血清LDH: $<0.8 \times \text{ULN}$ 、 $0.4-0.8 \times \text{ULN}$ 、 $0.8-1.1 \times \text{ULN}$ 、 $0.9-1.1 \times \text{ULN}$ 、 $0.8-1.2 \times \text{ULN}$ 、 $1.1-1.5 \times \text{ULN}$ 、 $1.2-1.5 \times \text{ULN}$ 、 $1.1-2 \times \text{ULN}$ 或 $1.5-2 \times \text{ULN}$ 。在一些实施方式中,个体具有小于约 $0.8 \times \text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约 $0.8 \times$ 至约 $1.1 \times \text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有大于约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体是人(例如,男性或女性)。

[0092] 在一些实施方式中,提供预防或抑制个体黑素瘤转移的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。在一些实施方式中,提供预防或抑制个体黑素瘤转移的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,至少约10%(包括,例如,至少约20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中任一个)转移被抑制。在一些实施方式中,提供延迟或减缓个体黑素瘤转移的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,个体具有IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)。在一些实施方式中,黑素瘤是转移性恶性黑素瘤。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1a阶段、M1b阶段或M1c阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1c阶段。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF V600E突变(例如,黑素瘤包括野生型BRAF)。在一些实施方式中,黑素瘤包括野生型BRAF。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型

BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,个体具有升高的血清LDH水平。在一些实施方式中,个体具有正常的血清LDH水平。在一些实施方式中,个体具有大约下列任一种血清LDH: $<0.8 \times \text{ULN}$ 、 $0.4-0.8 \times \text{ULN}$ 、 $0.8-1.1 \times \text{ULN}$ 、 $0.9-1.1 \times \text{ULN}$ 、 $0.8-1.2 \times \text{ULN}$ 、 $1.1-1.5 \times \text{ULN}$ 、 $1.2-1.5 \times \text{ULN}$ 、 $1.1-2 \times \text{ULN}$ 或 $1.5-2 \times \text{ULN}$ 。在一些实施方式中,个体具有小于约 $0.8 \times \text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约 $0.8 \times$ 至约 $1.1 \times \text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有大于约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体是人(例如,男性或女性)。

[0093] 在一些实施方式中,提供减少个体黑素瘤尺寸或减少黑素瘤体积的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。在一些实施方式中,提供减少个体黑素瘤尺寸或减少黑素瘤体积的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,肿瘤尺寸或肿瘤体积减少至少约10%(包括,例如,至少约20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中任一个)。在一些实施方式中,个体具有IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)。在一些实施方式中,黑素瘤是转移性恶性黑素瘤。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1a阶段、M1b阶段或M1c阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1c阶段。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF V600E突变(例如,黑素瘤包括野生型BRAF)。在一些实施方式中,黑素瘤包括野生型BRAF。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,个体具有升高的血清LDH水平。在一些实施方式中,个体具有正常的血清LDH水平。在一些实施方式中,个体具有大约下列任一种血清LDH: $<0.8 \times \text{ULN}$ 、 $0.4-0.8 \times \text{ULN}$ 、 $0.8-1.1 \times \text{ULN}$ 、 $0.9-1.1 \times \text{ULN}$ 、 $0.8-1.2 \times \text{ULN}$ 、 $1.1-1.5 \times \text{ULN}$ 、 $1.2-1.5 \times \text{ULN}$ 、 $1.1-2 \times \text{ULN}$ 或 $1.5-2 \times \text{ULN}$ 。在一些实施方式中,个体具有小于约 $0.8 \times \text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约 $0.8 \times$ 至约 $1.1 \times \text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有大于约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体是人(例如,男性或女性)。

[0094] 在一些实施方式中,提供延长个体黑素瘤疾病进展时间的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。在一些实施方式中,提供延长个体黑素瘤疾病进展时间的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,方法使疾病进展时间延长至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、22、24、26、28、30、35、40、45或50周中任一个。在一些实施方式中,个体具有IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)。在一些实施方式中,黑素瘤是转移性恶性黑素瘤。在一些实施方式中,转移性黑素

瘤在M1a阶段、M1b阶段或M1c阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1c阶段。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤包括V600E BRAF突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF V600E突变(例如,黑素瘤包括野生型BRAF)。在一些实施方式中,黑素瘤包括野生型BRAF。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,个体具有升高的血清LDH水平。在一些实施方式中,个体具有正常的血清LDH水平。在一些实施方式中,个体具有大约下列任一种血清LDH: $<0.8 \times \text{ULN}$ 、 $0.4-0.8 \times \text{ULN}$ 、 $0.8-1.1 \times \text{ULN}$ 、 $0.9-1.1 \times \text{ULN}$ 、 $0.8-1.2 \times \text{ULN}$ 、 $1.1-1.5 \times \text{ULN}$ 、 $1.2-1.5 \times \text{ULN}$ 、 $1.1-2 \times \text{ULN}$ 或 $1.5-2 \times \text{ULN}$ 。在一些实施方式中,个体具有小于约 $0.8 \times \text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约 $0.8 \times$ 至约 $1.1 \times \text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有大于约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体是人(例如,男性或女性)。

[0095] 在一些实施方式中,提供延长患有黑素瘤的个体的生存期的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。在一些实施方式中,提供延长患有黑素瘤的个体的生存期的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,方法使个体的生存期延长至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18或24个月中任一个。在一些实施方式中,个体具有IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)。在一些实施方式中,黑素瘤是转移性恶性黑素瘤。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1a阶段、M1b阶段或M1c阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1c阶段。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF V600E突变(例如,黑素瘤包括野生型BRAF)。在一些实施方式中,黑素瘤包括野生型BRAF。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,个体具有升高的血清LDH水平。在一些实施方式中,个体具有正常的血清LDH水平。在一些实施方式中,个体具有大约下列任一种血清LDH: $<0.8 \times \text{ULN}$ 、 $0.4-0.8 \times \text{ULN}$ 、 $0.8-1.1 \times \text{ULN}$ 、 $0.9-1.1 \times \text{ULN}$ 、 $0.8-1.2 \times \text{ULN}$ 、 $1.1-1.5 \times \text{ULN}$ 、 $1.2-1.5 \times \text{ULN}$ 、 $1.1-2 \times \text{ULN}$ 或 $1.5-2 \times \text{ULN}$ 。在一些实施方式中,个体具有小于约 $0.8 \times \text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约 $0.8 \times$ 至约 $1.1 \times \text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有大于约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体是人(例如,男性或女性)。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。

[0096] 利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法可作为单一疗法使用。在一些实施方式

中,提供治疗个体(例如,人)黑素瘤的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中方法作为单一疗法使用。在一些实施方式中,本文所述的方法不进一步包括其他治疗剂(如其他化疗剂或免疫治疗剂)。在一些实施方式中,本文所述的方法不进一步包括细胞毒性化疗剂。

[0097] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约90mg/m²至约150mg/m²之间)。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,提供治疗之前接受过针对黑素瘤的治疗的人个体的黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,提供治疗未经化疗的人个体的黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。

[0098] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的转移性黑素瘤(如IV阶段转移性黑素瘤或M1c黑素瘤)的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约90mg/m²至约150mg/m²之间)。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的转移性黑素瘤(如IV阶段黑素瘤或M1c黑素瘤)的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的转移性黑素瘤(如IV阶段转移性黑素瘤或M1c黑素瘤)的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,提供

治疗之前接受过针对黑素瘤的治疗的人个体的转移性黑素瘤(如IV阶段转移性黑素瘤或M1c黑素瘤)的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,提供治疗未经化疗的人个体的转移性黑素瘤(如IV阶段转移性黑素瘤或M1c黑素瘤)的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。

[0099] 在一些实施方式中,提供治疗包括野生型BRAF的个体(例如,人)黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约90mg/m²至约150mg/m²之间)。在一些实施方式中,提供治疗包括野生型BRAF的个体(例如,人)的黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予。在一些实施方式中,提供治疗包括野生型BRAF的个体(例如,人)的黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,提供治疗包括野生型BRAF并且之前接受过针对黑素瘤的治疗的个体(例如,人)的黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,提供治疗包括野生型BRAF并且未经化疗的个体(例如,人)的黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。

[0100] 在一些实施方式中,提供治疗包括BRAF V600E突变的个体(例如,人)的黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在

约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约90mg/m²至约150mg/m²之间)。在一些实施方式中,提供治疗包括BRAF V600E突变的个体(例如,人)的黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予。在一些实施方式中,提供治疗包括BRAF V600E突变的个体(例如,人)的黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间²(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,提供治疗包括BRAF V600E突变并且之前接受过针对黑素瘤的治疗的个体(例如,人)的黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,提供治疗包括BRAF V600E突变并且未经化疗的个体(例如,人)的黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。

[0101] 在一些实施方式中,提供治疗包括野生型BRAF的个体(例如,人)的转移性黑素瘤(如IV阶段转移性黑素瘤或M1c黑素瘤)的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约90mg/m²至约150mg/m²之间)。在一些实施方式中,提供治疗包括野生型BRAF的个体(例如,人)的转移性黑素瘤(如IV阶段转移性黑素瘤或M1c黑素瘤)的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予。在一些实施方式中,提供治疗包括野生型BRAF的个体(例如,人)的转移性黑素瘤(如IV阶段转移性黑素瘤或M1c黑素瘤)的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,提供治疗包括野生型BRAF并且之前接受过针对黑素瘤的治疗的个体(例如,人)的转移性黑素瘤(如IV阶段转移性黑素瘤或M1c黑素瘤)的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约

150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,提供治疗包括野生型BRAF并且未经化疗的个体(例如,人)的转移性黑素瘤(如IV阶段转移性黑素瘤或M1c黑素瘤)的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。

[0102] 在一些实施方式中,提供治疗包括BRAF V600E突变的个体(例如,人)的转移性黑素瘤(如IV阶段转移性黑素瘤或M1c黑素瘤)的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约90mg/m²至约150mg/m²之间)。在一些实施方式中,提供治疗包括BRAF V600E突变的个体(例如,人)的转移性黑素瘤(如IV阶段转移性黑素瘤或M1c黑素瘤)的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予。在一些实施方式中,提供治疗包括BRAF V600E突变的个体(例如,人)的转移性黑素瘤(如IV阶段转移性黑素瘤或M1c黑素瘤)的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,提供治疗包括BRAF V600E突变并且之前接受过针对黑素瘤的治疗的个体(例如,人)的转移性黑素瘤(如IV阶段转移性黑素瘤或M1c黑素瘤)的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,提供治疗包括BRAF V600E突变并且未经化疗的个体(例如,人)的转移性黑素瘤(如IV阶段转移性黑素瘤或M1c黑素瘤)的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约90mg/m²至约150mg/m²之间(例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。

[0103] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的肝中的转移性黑素瘤(如IV阶段转移性黑素瘤或M1c黑素瘤)的方法,包括给予(如通过肝动脉灌注给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约90mg/m²至约

150mg/m²之间)。在一些实施方式中,提供治疗包括野生型BRAF的个体(例如,人)的肝中的转移性黑素瘤(如IV阶段转移性黑素瘤或M1c黑素瘤)的方法,包括给予(如通过肝动脉灌注给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约90mg/m²至约150mg/m²之间)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物被每周给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。

[0104] 在一些实施方式中,提供治疗包括野生型BRAF的个体(例如,人)的肝中的转移性黑素瘤(如IV阶段转移性黑素瘤或M1c黑素瘤)的方法,包括给予(如通过肝动脉灌注给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中Nab-紫杉醇剂量在约130mg/m²至约285mg/m²之间(如,例如,约130mg/m²,约170mg/m²,约220mg/m²或约285mg/m²)。在一些实施方式中,提供治疗包括BRAF V600E突变的个体(例如,人)的肝中的转移性黑素瘤(如IV阶段转移性黑素瘤或M1c黑素瘤)的方法,包括给予(如通过肝动脉灌注给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中Nab-紫杉醇剂量在约130mg/m²至约285mg/m²之间(如,例如,约130mg/m²,约170mg/m²,约220mg/m²或约285mg/m²)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物每三周一天通过肝动脉给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物每三周经30分钟通过肝动脉灌注给予。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。

[0105] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的肝中的转移性黑素瘤(如IV阶段转移性黑素瘤或M1c黑素瘤)的方法,包括给予(如通过肝动脉灌注给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约100mg/m²至约150mg/m²之间)。在一些实施方式中,提供治疗包括BRAF V600E突变的个体(例如,人)的肝中的转移性黑素瘤(如IV阶段转移性黑素瘤或M1c黑素瘤)的方法,包括给予(如通过肝动脉灌注给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约100mg/m²至约150mg/m²之间)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物被每周给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。

[0106] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的葡萄膜黑素瘤(如不可切除的葡萄膜黑素瘤或转移性葡萄膜黑素瘤)的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,葡萄膜黑素瘤是脉络膜黑素瘤、睫状体黑素瘤或虹膜黑素瘤中的任一种。

在一些实施方式中,葡萄膜黑素瘤是后葡萄膜黑素瘤。

[0107] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的葡萄膜黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约100mg/m²至约150mg/m²之间)。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的转移性葡萄膜黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约100mg/m²至约150mg/m²之间)。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)不可切除的葡萄膜黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约100mg/m²至约150mg/m²之间)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物被每周给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物被静脉内给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物每周在150mg/m²的剂量下经30分钟被静脉内给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物在四周中的三周每周在150mg/m²的剂量下经30分钟被静脉内给予。在一些实施方式中,个体包括野生型BRAF。在一些实施方式中,个体包括BRAF突变。在一些实施方式中,个体包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。

[0108] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的葡萄膜黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约100mg/m²至约150mg/m²之间)。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)的转移性葡萄膜黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约100mg/m²至约150mg/m²之间)。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)不可切除的葡萄膜黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约100mg/m²至约150mg/m²之间)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物被每周给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,个体包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。

[0109] 在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约100mg/m²至约150mg/m²之间,例如,150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的

三周。在一些实施方式中,提供治疗人个体的IV阶段皮肤黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约100mg/m²至约150mg/m²之间(例如,150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,提供治疗未经化疗的人个体的IV阶段皮肤黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约100mg/m²至约150mg/m²之间(例如,150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,提供治疗未经化疗的人个体的IV阶段皮肤黑素瘤的方法,其中个体具有放射影像记录的可测性疾病(例如,通过至少一种放射影像记录的可测病变的存在而确定),包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约100mg/m²至约150mg/m²之间(例如,150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,个体具有M1c阶段的转移性黑素瘤。在一些实施方式中,个体具有M1c或M1b阶段的转移性黑素瘤。在一些实施方式中,个体具有M1a、M1b或M1c阶段的转移性黑素瘤。在一些实施方式中,个体具有不大于约2.0×ULN的LDH水平(如LDH<约0.8×ULN、约0.8至约1.1×ULN或>约1.1-2×ULN)。在一些实施方式中,个体包括野生型BRAF。在一些实施方式中,个体具有BRAF突变。在一些实施方式中,个体具有BRAF V600E突变。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。

[0110] 在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约100mg/m²至约150mg/m²之间,例如,150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周,并且其中个体基本上是在前BRAF抑制剂治疗难治的。在一些实施方式中,提供治疗人个体的IV阶段皮肤黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约100mg/m²至约150mg/m²之间(例如,150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周,并且其中个体基本上是在前BRAF抑制剂治疗难治的。

[0111] 在一些实施方式中,提供治疗包括野生型BRAF的人个体的转移性黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约100mg/m²至约150mg/m²之间,例如,150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,提供治疗具有野生型BRAF的人个体的不可切除的IIIc阶段或IV阶段转移性黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约100mg/m²至约150mg/m²之间(例如,150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,提供治疗

具有野生型BRAF的人个体的不可切除的IIIc阶段或IV阶段转移性黑素瘤的方法——其中个体的伊匹木单抗治疗失效,包括给予(如静脉内给予)个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约100mg/m²至约150mg/m²之间(例如,150mg/m²),其中纳米颗粒组合物被每周给予,四周中的三周。在一些实施方式中,个体具有M1c阶段的转移性黑素瘤。在一些实施方式中,个体具有M1c或M1b阶段的转移性黑素瘤。在一些实施方式中,个体具有M1a、M1b或M1c阶段的转移性黑素瘤。在一些实施方式中,个体具有不大于约2.0×ULN的LDH水平(如LDH<约0.8×ULN、约0.8至约1.1×ULN或>约1.1-2×ULN)。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。

[0112] 在一些实施方式中,提供通过表3提供的下列任一用药方案治疗黑素瘤的方法。

[0113] 表3.Nab-紫杉醇单一疗法的临床研究

[0114]

黑素瘤患者设定	治疗线	临床试验标题	研究设计
转移性	第一线	肝动脉灌注 <i>Nab</i> -紫杉醇（或 <i>Abraxane</i> [®] ）在肝转移性黑素瘤患者中的 I/II 期研究	<i>Abraxane</i> [®] 剂量升级：100mg/m ² 、135 mg/m ² 、170 mg/m ² 、260 mg/m ² —周期 q21 天。治疗持续时间：至进展或不可接受的毒性。
转移性	无化疗，之前接受过治疗	<i>Nab</i> -紫杉醇（或 <i>Abraxane</i> [®] ）在之前接受过治疗而未经化疗的转移性黑素瘤患者中的 2 期临床试验	<i>Nab</i> -紫杉醇剂量： 4 周中的 3 周每周，100 mg/m ² （在之前接受过治疗的患者中）或 150 mg/m ² （在未经化疗的患者中）。
转移性	第一线	<i>Nab</i> -紫杉醇（或 <i>Abraxane</i> [®] ）（NP）对比达卡巴嗪（DTIC）在之前未接受过治疗的转移性恶性黑素瘤（MMM）患者（PT）中的开放标记、多中心、III 期试验	用药方案： <i>Nab</i> -紫杉醇，150 mg/m ² ，每周 X 3/4 周；或达卡巴嗪，1000 mg/m ² Q 3 W。允许 <i>Nab</i> -紫杉醇剂量减少至 120 和 90 mg/m ² 和达卡巴嗪剂量减少至 800 和 600 mg/m ² ，和非格司亭（filgrastim）用于中性粒细胞减少性发热。
不可切除的，转移性	无化疗，之前接受过治疗	每周灌注 <i>Nab</i> -紫杉醇（用于可注射悬浮液的紫杉醇蛋白质结合颗粒）（或 <i>Abraxane</i> [®] ）在不可切除且转移性葡萄膜黑素瘤患者中的 2 期研究	<i>Nab</i> -紫杉醇剂量： 每 28 天，4 周中的 3 周每周，150 mg/m ²
不可切除的 III 阶段、不可切除的 IV 阶段	无化疗，之前接受过治疗	<i>NAB</i> -紫杉醇（或 <i>Nab</i> -紫杉醇 或 <i>Abraxane</i> [®] ）（无 <i>Cremophor</i> [®] 的、蛋白质稳定化的、纳米颗粒紫杉醇）在之前接受过治疗的转移性黑素瘤患者中的开放标记、多中心、II 期试验	<i>NAB</i> -紫杉醇剂量： 第 I 组（之前接受过治疗）在第 1、8 和 15 天接受 <i>NAB</i> -紫杉醇。第 II 组（未经化疗）接受高于第 I 组的剂量的 <i>NAB</i> -紫杉醇。 治疗持续时间：在无疾病进展或不可接受的毒性的情况下，每 4 周。

[0115]

转移性恶性黑素瘤；IV阶段	未经化疗	<i>Nab</i> -紫杉醇对比达卡巴嗪在未经化疗的转移性恶性黑素瘤患者中的III期研究	第I组：在28天周期的第1、8和15天， <i>Nab</i> -紫杉醇，150 mg/m ² 第II组：在21天周期的第1天，达卡巴嗪，1000 mg/m ²
第二线转移性黑素瘤不可切除的IIIc & IV阶段	伊匹木单抗治疗失败的野生型BRAF转移性黑素瘤患者	在伊匹木单抗治疗失败的野生型BRAF转移性黑素瘤患者中的Abraxane [®] 对比DTIC	第1组：在第1、8、15天， <i>Nab</i> -紫杉醇，150 mg/m ² 第2组：每3周DTIC 1000 mg/m ²

[0116] 本文所述的方法可进一步包括选择进行治疗的患者(例如,鉴定适于黑素瘤治疗的个体)。因此,例如,在一些实施方式中,本文所述的方法进一步包括鉴定具有本文所述特征其中之一个体,如本文所述的黑素瘤亚型或分期特征、LDH水平或BRAF状态。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)黑素瘤的方法,包括步骤:(a)确定个体是否具有黑素瘤,如本文所述黑素瘤,和(b)给予个体有效量的包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)黑素瘤的方法,包括步骤:(a)确定个体是否具有本文所述的BRAF状态,和(b)给予个体有效量的包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)黑素瘤的方法,包括步骤:(a)确定个体是否具有本文所述的LDH水平,和(b)给予个体有效量的包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物。

[0117] 在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如*Nab*-紫杉醇,例如,约5mg/ml *Nab*-紫杉醇),其中基于黑素瘤亚型或分期特征(如M1a、M1b、M1c阶段)选择个体进行治疗。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括:a)确定个体的黑素瘤亚型或分期特征(如M1a、M1b、M1c阶段);和b)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如*Nab*-紫杉醇,例如,约5mg/ml *Nab*-紫杉醇)。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括:a)基于个体的黑素瘤亚型或分期特征(如M1a、M1b、M1c阶段)选择个体进行治疗;和b)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如*Nab*-紫杉醇,例如,约5mg/ml *Nab*-紫杉醇)。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括:a)确定个体的黑素瘤亚型或分期特征(如M1a、M1b、M1c阶段);b)基于个体的黑素瘤亚型或分期特征(如M1a、M1b、M1c阶段)选择个体进行治疗;和c)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如*Nab*-紫杉醇,例如,约5mg/ml *Nab*-紫杉醇)。在一些实施方式中,治疗具有M1a阶段黑素瘤的个体。在一些实施方式中,治疗具有M1b阶段黑素瘤的个体。在一些实施方式中,治疗具有M1c阶段黑素瘤的个体。在一些实施方式中,治疗具有皮肤转移性黑素瘤的个体。治疗决定还可基于黑素瘤的亚型,如本文所述的任何黑素瘤亚型。在一些实施方式中,方法包括在每28天周期的第1、8、15天静脉内给予(例如,经约30至约40分钟时间)

个体有效量的Nab-紫杉醇(如约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约80至约200mg/m²(包括,例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²)。在一些实施方式中,治疗个体至少约2个月,包括,例如,至少约3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中任一个。

[0118] 在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中基于黑素瘤亚型或分期特征为M1c阶段,选择个体进行治疗。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括:a)确定个体的黑素瘤亚型或分期特征(如M1a、M1b、M1c阶段);和b)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中如果个体具有M1c阶段的黑素瘤,则选择该个体进行治疗。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括:a)基于黑素瘤亚型处于M1c阶段,选择个体进行治疗;和b)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括:a)确定个体的黑素瘤亚型或分期特征(如M1a、M1b、M1c阶段);b)基于黑素瘤亚型处于M1c阶段,选择个体进行治疗;和c)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,治疗具有皮肤转移性黑素瘤的个体。在一些实施方式中,方法包括在每28天周期的第1、8、15天静脉内给予(例如,经约30至约40分钟时间)个体有效量的Nab-紫杉醇(如约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约80至约200mg/m²(包括,例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²)。在一些实施方式中,治疗个体至少约2个月,包括,例如,至少约3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中任一个。

[0119] 在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中基于个体的BRAF状态,选择个体进行治疗。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括:a)确定个体的BRAF状态;和b)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括:a)确定个体的BRAF状态;b)基于个体的BRAF状态,选择个体进行治疗;和c)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括:a)基于个体的BRAF状态,选择个体进行治疗;和b)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,治疗包括野生型BRAF的个体。在一些实施方式中,治疗包括BRAF突变(如BRAF V600E突变)的个体。也考虑基于本文所述任何其他BRAF状态的治疗。在一些实施方式中,方法包括在每28天周期的第1、8、15天静脉内给予(例如,经约30至约40分钟时间)个体有效量的Nab-紫杉醇(如约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约80至约200mg/m²(包括,例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²)。在一些实施方式中,治疗个体至少约2个月,包括,例如,至少约3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中任一个。

[0120] 在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括给予

个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中如果个体包括野生型BRAF,则选择该个体进行治疗。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括:a)确定个体的BRAF状态;和b)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中如果个体包括野生型BRAF,则选择该个体进行治疗。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括:a)基于个体包括野生型BRAF,选择个体进行治疗;和b)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括:a)确定个体的BRAF状态;b)基于个体包括野生型BRAF,选择个体进行治疗;和c)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,方法包括在每28天周期的第1、8、15天静脉内给予(例如,经约30至约40分钟时间)个体有效量的Nab-紫杉醇(如约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量为约80至约200mg/m²(包括,例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²)。在一些实施方式中,治疗个体至少约2个月,包括,例如,至少约3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中任一个。

[0121] 在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中如果个体包括BRAF突变(如BRAFV600E突变),则选择该个体进行治疗。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括:a)确定个体的BRAF状态;和b)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中如果个体包括BRAF突变(如BRAF V600E突变),则选择该个体进行治疗。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括:a)基于个体包括BRAF突变(如BRAF V600E突变),选择个体进行治疗;和b)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括:a)确定个体的BRAF状态;b)基于个体包括BRAF突变(如BRAF V600E突变),选择个体进行治疗;和c)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,方法包括在每28天周期的第1、8、15天静脉内给予(例如,经约30至约40分钟时间)个体有效量的Nab-紫杉醇(如约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量为约80至约200mg/m²(包括,例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²)。在一些实施方式中,治疗个体至少约2个月,包括,例如,至少约3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中任一个。

[0122] 在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中基于个体的LDH水平选择个体进行治疗。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括:a)确定个体的LDH水平;和b)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括:a)基于个体的LDH水平选择个体进行治疗;和b)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白

蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括:a)确定个体的LDH水平;b)基于个体的LDH水平选择个体进行治疗;和c)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,治疗LDH水平大于约1.1至约2.0x ULN的个体。在一些实施方式中,治疗LDH水平在约0.8x至约1.1x ULN之间的个体。在一些实施方式中,治疗LDH水平小于约0.8x ULN的个体。考虑治疗具有本文所述任何其他LDH水平的个体。在一些实施方式中,方法包括在每28天周期的第1、8、15天静脉内给予(例如,经约30至约40分钟时间)个体有效量的Nab-紫杉醇(如约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量为约80至约200mg/m²(包括,例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²)。在一些实施方式中,治疗个体至少约2个月,包括,例如,至少约3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中任一个。

[0123] 在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中基于个体具有升高的LDH水平,选择个体进行治疗。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括:a)确定个体的LDH水平;和b)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中基于具有升高的LDH水平,选择个体进行治疗。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括:a)基于个体具有升高的LDH水平,选择个体进行治疗;和b)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括:a)确定个体的LDH水平;b)基于个体具有升高的LDH水平,选择个体进行治疗;和c)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,治疗LDH水平大于约1.1至约2.0x ULN的个体。在一些实施方式中,方法包括在每28天周期的第1、8、15天静脉内给予(例如,经约30至约40分钟时间)个体有效量的Nab-紫杉醇(如约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量为约80至约200mg/m²(包括,例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²)。在一些实施方式中,治疗个体至少约2个月,包括,例如,至少约3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中任一个。

[0124] 在一些实施方式中,基于下列特征中的两个或更多个确定个体进行治疗:黑素瘤亚型或分期特征、BRAF状态和LDH水平。例如,在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中基于黑素瘤亚型或分期特征(如M1a、M1b、M1c阶段)和BRAF状态,选择个体进行治疗。在一些实施方式中,提供治疗个体黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)的方法,包括:a)确定个体的黑素瘤亚型或分期特征(如M1a、M1b、M1c阶段)和BRAF状态;和b)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,提供治疗个体的黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)和BRAF状态的方法包括:a)基于个体的黑素瘤亚型或分期特征(如M1a、M1b、M1c阶段),选择个体进行治疗;和b)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,提

供治疗个体的黑素瘤(例如,转移性黑素瘤)和BRAF状态的方法包括:a)确定个体的黑素瘤亚型或分期特征(如M1a、M1b、M1c阶段)和BRAF状态;b)基于个体的黑素瘤亚型或分期特征(如M1a、M1b、M1c阶段),选择个体进行治疗;和c)给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,治疗具有M1a阶段黑素瘤并且包括野生型BRAF的个体。在一些实施方式中,治疗具有M1b阶段黑素瘤并且包括野生型BRAF的个体。在一些实施方式中,治疗具有M1c阶段黑素瘤并且包括野生型BRAF的个体。在一些实施方式中,治疗具有皮肤转移性黑素瘤和野生型BRAF的个体。治疗决定还可基于黑素瘤亚型,如本文所述的任何黑素瘤亚型,并且还考虑其他BRAF状态,如本文所述的任何BRAF状态。在一些实施方式中,方法包括在每28天周期的第1、8、15天静脉内给予(例如,经约30至约40分钟时间)个体有效量的Nab-紫杉醇(如约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量为约80至约200mg/m²(包括,例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²)。在一些实施方式中,治疗个体至少约2个月,包括,例如,至少约3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中任一个。

[0125] 在一些实施方式中,本文所述的利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法作为单一疗法使用。在一些实施方式中,利用紫杉烷纳米颗粒治疗黑素瘤的方法不进一步包括其他治疗剂(如其他化疗剂或免疫治疗剂)。在一些实施方式中,方法不进一步包括细胞毒性化疗剂。

[0126] 要理解,本文所述的治疗黑素瘤的方法的参考和描述是示例性的,并且该描述同等适用并且包括利用组合治疗治疗黑素瘤的方法。

[0127] 组合治疗方法

[0128] 本发明进一步提供治疗黑素瘤的组合治疗。本文提供治疗黑素瘤的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物和第二疗法。第二疗法可以是手术、辐射、基因疗法、免疫疗法、骨髓移植、干细胞移植、激素疗法、靶向疗法、冷冻疗法、超声疗法、光动力疗法和/或化学疗法(例如,可用于治疗黑素瘤的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐)。纳米颗粒组合物在给予第二疗法之前或之后给予。

[0129] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)黑素瘤的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物和b)有效量的至少一种其他剂(如化疗剂或免疫治疗剂)。在一些实施方式中,个体具有IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)。在一些实施方式中,黑素瘤是转移性恶性黑素瘤。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1a阶段、M1b阶段或M1c阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1c阶段。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF V600E突变(例如,黑素瘤包括野生型BRAF)。在一些实施方式中,黑素瘤包括野生型BRAF。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,个体具有升高的血清LDH水平。在一些实施方式中,个体具有大约下列任一种血清LDH:

<0.8×ULN、0.4-0.8×ULN、0.8-1.1×ULN、0.9-1.1×ULN、0.8-1.2×ULN、1.1-1.5×ULN、1.2-1.5×ULN、1.1-2×ULN或1.5-2×ULN。在一些实施方式中,个体具有小于约0.8×ULN的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约0.8×至约1.1×ULN的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有大于约1.1×至约2.0×ULN之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约1.1×至约2.0×ULN之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体是人(例如,男性或女性)。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。在一些实施方式中,其他剂是化疗剂或免疫治疗剂。在一些实施方式中,其他剂是铂基剂,如卡铂。

[0130] 本文提供被考虑的示例性和非限制性化疗剂列表。适当的化疗剂包括,例如,铂基剂(如卡铂)、长春花生物碱、中断微管形成的药剂、抗血管生成剂、治疗性抗体、EGFR靶向剂、酪氨酸激酶靶向剂(如酪氨酸激酶抑制剂)、过渡金属络合物、蛋白酶体抑制剂、抗代谢物(如核苷类似物)、烷化剂、蒽环类抗生素、拓扑异构酶抑制剂、大环内酯类、治疗性抗体、维甲酸类;格尔德霉素或其衍生物和本领域公知的其他标准化疗剂。

[0131] 在一些实施方式中,其他剂是下列中的一种:铂基剂(例如,卡铂或顺铂)、抗VEGF抗体(例如,贝伐单抗(bevacizumab))、达卡巴嗪或DTIC(也被称为DIC、DTIC-Dome或咪唑羧酰胺)、奥利默森(或Genasense)、白介素-2(IL-2)、干扰素(IFN)、干扰素 α -2b、BRAF抑制剂(如维拉非尼(或Zelboraf)、GDC-0879(可购自Tocris Bioscience)、PLX-4720(可购自Symansis)或索拉非尼(或甲苯磺酸索拉非尼或蕾莎瓦(Nexavar)(可购自Bayer Pharmaceuticals Corp.))、达拉非尼(GSK2118436)、LGX-818、CEP-32496、UI-152、RAF 265、瑞格非尼(BAY 73-4506)或CCT239065)、抗程序性死亡1(PD-1)受体的抗体(如BMS-936558,可购自Bristol Myers Squibb)、抗PD-1配体的抗体(抗PD-L1抗体)或抗CTLA-4抗体如伊匹木单抗(或MDX-010、MDX-101或Yervoy)或DNA烷化剂,如替莫唑胺(Temozolomide)。

[0132] 程序性死亡受体1(PD-1)是在激活而非休眠的T细胞上表达的CD28/CTLA4家族成员(Nishimura et al. (1996) Int. Immunol. 8:773)。PD-1与其配体的配合介导了抑制信号,导致细胞因子产量减少和T细胞生存率降低(Nishimura et al. (1999) Immunity 11:141; Nishimura et al. (2001) Science 291:319; Chemnitz et al. (2004) J. Immunol. 173: 945)。

[0133] 程序性死亡受体配体1(PD-L1)是在多种细胞类型(包括APC和激活的T细胞)上表达的B7家族成员(Yamazaki et al. (2002) J. Immunol. 169:5538)。PD-L1结合PD-1和B7-1。T细胞表达的B7-1与PD-L1的结合和T细胞表达的PD-L1与B7-1的结合导致T细胞抑制(Butte et al. (2007) Immunity 27:111)。还有证据证明,如同其他B7家族成员,PD-L1也可向T细胞提供共刺激信号(Subudhi et al. (2004) J. Clin. Invest. 113:694; Tamura et al. (2001) Blood 97:1809)。

[0134] 曲美替尼(Trametinib)(GSK1120212)是分裂素激活的蛋白激酶激酶(MEK MAPK/ERK激酶)的可口服地生物利用的抑制剂。国家癌症研究所,药物词典(万维网cancer.gov/drugdictionary?cdrid=599034,访问于02/11/2013)。曲美替尼特异性地结合和抑制MEK 1和2,导致各种癌症中生长因子介导的细胞信号传导和细胞增殖被抑制。出处同上。MEK 1和2是双特异性苏氨酸/酪氨酸激酶,其在各种癌症细胞类型中通常被上调,并且在激活调控细胞生长的RAS/RAF/MEK/ERK信号传导途径中具有重要作用。出处同上。

[0135] TH-302是缺氧激活的前体药物,由具有潜在抗瘤活性的2-硝基咪唑磷酸酯缀合物组成。国家癌症研究所,药物词典(万维网cancer.gov/drugdictionary?CdrID=560194,访问于02/11/2013)。缺氧激活的前体药物TH-302的2-硝基咪唑部分充当缺氧触发器,在肿瘤缺氧区域内释放DNA烷基化二溴异磷酰胺氮芥部分。出处同上。此剂的缺氧特异性活性减少全身毒性。出处同上。

[0136] 因此本申请在一些实施方式中提供组合治疗的方法。在一些实施方式中,提供治疗个体(如人个体)的黑素瘤(如转移性黑素瘤、III阶段黑素瘤或IV阶段黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物和b)有效量的化疗剂。在一些实施方式中,提供治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤、III阶段黑素瘤或IV阶段黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)和b)有效量的化疗剂。

[0137] 因此,例如,在一些实施方式中,提供治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤、III阶段黑素瘤或IV阶段黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)和b)有效量的铂基剂(如卡铂或顺铂)。在一些实施方式中,提供治疗人个体(包括未经化疗的个体和之前接受过针对黑素瘤的治疗的个体)的不可切除的IV阶段黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)和b)有效量的卡铂。在一些实施方式中,提供治疗人个体(包括未经化疗的个体和之前接受过针对黑素瘤的治疗的个体)的不可切除的IV阶段黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约100mg/m²至约150mg/m²之间);和b)有效量的卡铂。在一些实施方式中,提供治疗人个体(包括未经化疗的个体和之前接受过针对黑素瘤的治疗的个体)的不可切除的IV阶段黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约100mg/m²至约150mg/m²之间);和b)有效量的卡铂(例如,AUC2、AUC3、AUC4、AUC5或AUC6剂量的卡铂)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和卡铂在28天周期的第1、8、15天被给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物在28天周期的第1、8、15天被给予,并且卡铂在第1天被给予。在一些实施方式中,方法进一步包括给予个体有效量的索拉非尼(例如,约400mg日剂量的索拉非尼)。在一些实施方式中,方法进一步包括给予个体有效量的贝伐单抗(例如,约5mg/kg至约15mg/kg之间,如约10mg/kg贝伐单抗)。在一些实施方式中,方法进一步包括给予个体下列一种或多种:替莫唑胺、白介素-2、干扰素(如干扰素 α -2b)和奥利默森。在一些实施方式中,个体未经过化疗。在一些实施方式中,个体之前接受过针对黑素瘤的治疗。在一些实施方式中,个体处于IV阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体处于M1c阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体包括野生型BRAF。在一些实施方式中,个体包括BRAF突变(如BRAF V600E突变)。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人

(包括,例如,小于60、50或40岁)。在一些实施方式中,个体具有正常的LDH水平。在一些实施方式中,个体具有升高的LDH水平。

[0138] 在一些实施方式中,提供治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤、III阶段黑素瘤或IV阶段黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)和b)有效量的治疗性抗体(如抗VEGF抗体,例如,贝伐单抗)。在一些实施方式中,提供治疗人个体(包括未经化疗的个体和之前接受过针对黑素瘤的治疗的个体)的III阶段或IV阶段黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)和b)有效量的贝伐单抗。在一些实施方式中,提供治疗人个体(包括未经化疗的个体和之前接受过针对黑素瘤的治疗的个体)的III阶段或IV阶段黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约100mg/m²至约150mg/m²之间);和b)有效量的贝伐单抗(例如,约5mg/kg至约15mg/kg,如约10mg/kg贝伐单抗)。在一些实施方式中,方法进一步包括给予个体有效量的卡铂。在一些实施方式中,个体未经过化疗。在一些实施方式中,个体之前接受过针对黑素瘤的治疗。在一些实施方式中,个体处于IV阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体处于M1c阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体包括野生型BRAF。在一些实施方式中,个体包括BRAF突变(如BRAF V600E突变)。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。在一些实施方式中,个体具有正常的LDH水平。在一些实施方式中,个体具有升高的LDH水平。

[0139] 在一些实施方式中,提供治疗人个体(如具有野生型BRAF的个体)的黑素瘤(如转移性黑素瘤、III阶段黑素瘤或IV阶段黑素瘤)的方法,包括给予(如静脉内给予)个体a)有效量的包括含有紫杉醇、白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约100mg/m²至约150mg/m²之间(如150mg/m²);和b)有效量的贝伐单抗,其中贝伐单抗的剂量在约5mg/kg至约15mg/kg之间(如约10mg/kg)。在一些实施方式中,提供治疗人个体(如具有野生型BRAF的个体)的黑素瘤(如转移性黑素瘤、III阶段黑素瘤或IV阶段黑素瘤)的方法,包括给予(如静脉内给予)个体a)有效量的包括含有紫杉醇、白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约100mg/m²至约150mg/m²之间(如150mg/m²),其中纳米颗粒组合物在28天周期的第1、8、15天被给予;和b)有效量的贝伐单抗,其中贝伐单抗的剂量在约5mg/kg至约15mg/kg之间(如约10mg/kg),其中贝伐单抗在28天周期的第1和15天被给予。在一些实施方式中,提供治疗具有野生型BRAF的人个体的不可切除的IIIc阶段或IV阶段转移性黑素瘤的方法,包括静脉内给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇、白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约100mg/m²至约150mg/m²之间(如150mg/m²),其中纳米颗粒组合物在28天周期的第1、8、15天被给予;和b)有效量的贝伐单抗,其中贝伐单抗的剂量在约5mg/kg至约15mg/kg之间(如约10mg/kg),其中贝伐单抗在28天周期的第1和15天被给予。在一些实施方式中,个体未经过化疗。在一些实施方式中,个体之前接受过针对黑素瘤的治

疗。在一些实施方式中,个体处于IV阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体处于M1c阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体包括野生型BRAF。在一些实施方式中,个体包括BRAF突变(如BRAF V600E突变)。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。在一些实施方式中,个体具有正常的LDH水平。在一些实施方式中,个体具有升高的LDH水平。

[0140] 在一些实施方式中,提供治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤、III阶段黑素瘤或IV阶段黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)和b)有效量的替莫唑胺。在一些实施方式中,提供治疗人个体(包括未经化疗的个体和之前接受过针对黑素瘤的治疗的个体)的转移性黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)和b)有效量的替莫唑胺。在一些实施方式中,提供治疗人个体(包括未经化疗的个体和之前接受过针对黑素瘤的治疗的个体)的转移性黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约100mg/m²至约150mg/m²之间);和b)有效量的替莫唑胺。在一些实施方式中,方法进一步包括给予个体有效量的奥利默森。在一些实施方式中,个体未经过化疗。在一些实施方式中,个体之前接受过针对黑素瘤的治疗。在一些实施方式中,个体处于M1c阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体包括野生型BRAF。在一些实施方式中,个体包括BRAF突变(如BRAF V600E突变)。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。在一些实施方式中,个体具有正常的LDH水平。在一些实施方式中,个体具有升高的LDH水平。

[0141] 在一些实施方式中,提供治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤、III阶段黑素瘤或IV阶段黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)和b)有效量的MEK抑制剂(如曲美替尼(GSK1120212))。在一些实施方式中,提供治疗人个体(包括未经化疗的个体和之前接受过针对黑素瘤的治疗的个体)的III阶段或IV阶段黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)和b)有效量的MEK抑制剂(如曲美替尼(GSK1120212))。在一些实施方式中,提供治疗人个体(包括未经化疗的个体和之前接受过针对黑素瘤的治疗的个体)的III阶段或IV阶段黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约100mg/m²至约150mg/m²之间);和b)有效量的MEK抑制剂(如曲美替尼(GSK1120212))。在一些实施方式中,个体未经过化疗。在一些实施方式中,个体之前接受过针对黑素瘤的治疗。在一些实施方式中,个体处于IV阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体处于M1c阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体包括野生型BRAF。在一些实施方式中,个体包括BRAF突变(如BRAF V600E突变)。在一些实施方

式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。在一些实施方式中,个体具有正常的LDH水平。在一些实施方式中,个体具有升高的LDH水平。

[0142] 在一些实施方式中,提供治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤、III阶段黑素瘤或IV阶段黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)和b)有效量的TH-302。在一些实施方式中,提供治疗人个体(包括未经化疗的个体和之前接受过针对黑素瘤的治疗的个体)的III阶段或IV阶段黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)和b)有效量的TH-302。在一些实施方式中,提供治疗人个体(包括未经化疗的个体和之前接受过针对黑素瘤的治疗的个体)的III阶段或IV阶段黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约100mg/m²至约150mg/m²之间);和b)有效量的TH-302。在一些实施方式中,个体未经过化疗。在一些实施方式中,个体之前接受过针对黑素瘤的治疗。在一些实施方式中,个体处于IV阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体处于M1c阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体包括野生型BRAF。在一些实施方式中,个体包括BRAF突变(如BRAF V600E突变)。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。在一些实施方式中,个体具有正常的LDH水平。在一些实施方式中,个体具有升高的LDH水平。

[0143] 在一些实施方式中,提供治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤、III阶段黑素瘤或IV阶段黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)和b)有效量的奥利默森。在一些实施方式中,提供治疗人个体(包括未经化疗的个体和之前接受过针对黑素瘤的治疗的个体)的转移性黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇)和b)有效量的奥利默森。在一些实施方式中,提供治疗人个体(包括未经化疗的个体和之前接受过针对黑素瘤的治疗的个体)的转移性黑素瘤的方法,包括给予(如静脉内给予)个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物(如Nab-紫杉醇,例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量在约80mg/m²至约175mg/m²之间(如约100mg/m²至约150mg/m²之间);和b)有效量的奥利默森。在一些实施方式中,方法进一步包括给予个体有效量的替莫唑胺。在一些实施方式中,个体未经过化疗。在一些实施方式中,个体之前接受过针对黑素瘤的治疗。在一些实施方式中,个体处于IV阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体处于M1c阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体包括野生型BRAF。在一些实施方式中,个体包括BRAF突变(如BRAF V600E突变)。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。在一些实施方式中,个

体具有正常的LDH水平。在一些实施方式中,个体具有升高的LDH水平。

[0144] 在一些实施方式中,治疗黑素瘤的方法包括表4提供的用药方案中的任一种。

[0145] 表4.Nab-紫杉醇(或Abraxane[®])的临床研究

[0146]

黑素瘤患者设定	治疗线	临床试验标题	研究设计	组合治疗
不可切除的 IV 阶段	无化疗, 之前接受过治疗	卡铂和 Abraxane [®] 在具有不可切除的 IV 阶段黑素瘤的患者中的 II 期试验 (NCCTG 研究 N057E)	用药方案: 28 天周期: 100 mg/m ² 的 Abraxane [®] , 组合曲线下卡铂面积 (AUC ₂), 第 1、8 和 15 天。	卡铂
III 阶段、IV 阶段	第一线	Nab-紫杉醇和贝伐单抗作为第一线疗法在具有不可切除的黑素瘤的患者中的 II 期试验	用药方案: 28 天周期: 150 mg/m ² 的 Nab-紫杉醇, 第 1、8、15 天; 组合 10 mg/kg 的贝伐单抗, 第 1、15 天。 治疗持续时间: 治疗至进展或剂量限制毒性。 如果对象具有 CR, 再用药 2	贝伐单抗

[0147]

			个周期；如果对象具有 PR 或 SD 4 个月，再用药 4 个周期，然后中断 Nab-紫杉醇治疗并继续贝伐单抗。如果对象由于临床得益而在中断 Nab-紫杉醇后具有疾病进展，则重新开始 Nab-紫杉醇并继续组合治疗。	
转移性 IV 阶段，不可切除的 III 阶段	无化疗，之前接受过治疗	ABX、卡铂和索拉非尼在转移性黑素瘤中的 II 期研究	用药方案： 28 天周期：100 mg/m ² 的 Nab-紫杉醇，第 1、8 和 15 天；组合卡铂 AUC=6，第 1 天；和 400 mg 的索拉非尼，每日两次，口服，第 2 天至第 27 天。治疗持续时间：持续直到进展或不可接受的毒性。	卡铂 索拉非尼
IV 阶段，不可切除的	无化疗	替莫唑胺和贝伐单抗或 Nab-紫杉醇、卡铂和贝伐单抗在具有不可切除的 IV 阶段黑素瘤的患者中的随机化 II 期研究：北部中心癌症治疗组研究，N0775 Nab-紫杉醇，卡铂，和贝伐单抗，在 N077 中	用药方案： 28 天周期：(A 组) 200 mg/m ² 的替莫唑胺，第 1 至 5 天；和 10 mg/kg 的贝伐单抗，第 1 至 15 天；vs (B 组) 100mg/m ² [80 mg/m ² , 后增 5] 的 Nab-紫杉醇，第 1、8 和 15 天；组合 AUC 6 的卡铂，第 1 天[AUC 5, 后增 5]；和 10 mg/kg 的贝伐单抗，第 1 和 15 天。	卡铂 贝伐单抗
转移性	无化疗	Abraxane [®] 、替莫唑胺和奥利默森 (ATG 试验)：在具有正常乳酸脱氢酶 (LDH) 的转移性黑素瘤患者中的毒性和临床效力最终报告	用药方案： 56 天周期：(第 1 组) 175 mg/m ² 的 Abraxane [®] ，第 7 和 28 天；组合 7 mg/kg/d 的奥利默森，连续 IV 灌注，第 1 至 7 和 22 至 28 天；和 75/m ² /d 的替莫唑胺，第 1 至 42 天；(第 2 组) 260 mg/m ² 的 Abraxane [®] ，第 7 和 28 天；组合 7 mg/kg/d 的奥利默森，连续 IV 灌注，第 1 至 7 和 22 至 28 天；和 75/m ² /d 的替莫唑胺，第 1 至	替莫唑胺 奥利默森

[0148]

			42 天; (第 3 组) 175 mg/m ² 的 Abraxane [®] , 第 7 和 28 天; 组合 900 mg 固定剂量的奥利默森, 第 1 至 2、4 至 5 周每周两次[第 1、4、8、11、22、25、29、32 天]; 和 75/m ² /d 的替莫唑胺, 第 1 至 42 天。	
转移性	无化疗	Abraxane [®] 、替莫唑胺和奥利默森(ATG 试验): 在具有正常乳酸脱氢酶(LDH)的转移性黑色素瘤患者中的毒性和临床效力的最终报告	用药方案: 56 天周期: (第 1 组) 175 mg/m ² 的 Abraxane [®] , 第 8 和 29 天; 组合 7 mg/kg/d 的奥利默森, 连续 IV 灌注, 第 1 至 7 和 22 至 28 天; 和 75/m ² /d 的替莫唑胺, 第 1 至 42 天; (第 2 组) 260 mg/m ² 的 Abraxane [®] , 第 8 和 29 天; 组合 7 mg/kg/d 的奥利默森, 连续 IV 灌注, 第 1 至 7 和 22 至 28 天; 和 75/m ² /d 的替莫唑胺, 第 1 至 42 天; (第 3 组) 175 mg/m ² 的 Abraxane [®] , 第 8 和 29 天; 组合 900 mg 固定剂量的奥利默森, 第 1 至 2、4 至 5 周每周两次[第 1、4、8、11、22、25、29、32 天]; 和 75/m ² /d 的替莫唑胺, 第 1 至 42 天。	替莫唑胺 奥利默森
IV 阶段, 不可切除的 III 阶段	无化疗, 之前接受过辐射治疗	在转移性黑色素瘤患者中利用顺铂, 替莫唑胺, 利用增加剂量的 Abraxane [®] , 组合白介素-2 和干扰素的 I 期生物化学疗法	用药方案: 21 天周期: Abraxane [®] , 第 1 天 100mg/m ² , 和第 2 天 70 mg/m ² ; 组合 250 mg/m ² 的替莫唑胺, 第 1、2 和 3 天; 20 mg/m ² 的顺铂, 第 1、2、3 和 4 天; 9 MIU/m ² 的白介素-2, 第 1、2、3 和 4 天; 和 5 MIU/m ² 的干扰素 α-2b, 第 1、2、3、4 和 5 天。	顺铂 替莫唑胺 白介素-2 干扰素 α-2b
不可切除的 IIIc & IV 阶段转移性黑色素瘤	第一线疗法	在具有不可切除的野生型 BRAF 转移性黑色素瘤的患者中 Abraxane [®] 组合贝伐单抗对比伊匹木单	第 I 组: 150 mg/m ² 的 Nab-紫杉醇, 28 天周期的第 1、8、15 天, 治疗直到 PD 或不可接受的毒性; 第 II 组: 伊匹木单抗, 21 天	贝伐单抗

[0149]

		抗	周期的每三周第 1 天, 4 个剂量	
转移性, III 阶段, IV 阶段	无化疗	Abraxane®+伊匹木单抗在转移性黑素瘤患者中的安全性、效力和免疫效果	剂量方案: 28 天周期: 150mg/m ² 的 Abraxane®, 第 1、8 和 15 天; 组合 3mg/kg 的伊匹木单抗, 每 21 天, 总共四个剂量。 治疗持续时间: 直到疾病进展。	伊匹木单抗
转移性	之前接受过治疗	Abraxane®+Avastin 在第一线 BRAF 野生型转移性黑素瘤患者中的 II 期试验	剂量方案: (第 1 组) 150mg/m ² 的 Abraxane®, 第 1、8 和 15 天; 组合 10 mg/kg 的贝伐单抗, 每 28 天周期的第 1 和 8 天。 (第 2 组) 3 mg/kg 的伊匹木单抗, 每 3 周第 1 天, 总共四个剂量。 治疗持续时间: Abraxane® 和贝伐单抗治疗直到疾病进展。	
转移性	N/A	Nab-紫杉醇、替莫唑胺和贝伐单抗组合在脑转移的转移性黑素瘤患者中的中试研究	剂量方案: 28 天周期: Abraxane®, 第 1、8 和 15 天; 组合替莫唑胺, 第 1 至 5 天; 和 10 mg/kg 的贝伐单抗, 每 2 周。 治疗持续时间: 直到疾病进展或不耐受。	替莫唑胺 贝伐单抗
	N/A	伊匹木单抗和 Nab-紫杉醇在治疗未经治疗的具有不可切除的或转移性的黑素瘤的患者中的 II 期随机化开放标记试验	剂量方案: (第 1 组) 150mg/m ² 的 Abraxane®, 每三周第 1 和 8 天, 共两个周期, 然后伊匹木单抗, 每三周 10mg/kg, 共四个周期; (第 2 组) 伊匹木单抗, 每三周 10mg/kg, 共两个周期, 然后 150mg/m ² 的 Abraxane®, 第 1 和 8 天, 共两个周期, 然后伊匹木单	伊匹木单抗

[0150]

			抗, 每三周 10mg/kg, 共两个周期。	
IV 阶段	N/A		剂量方案: 28 天周期: 100 mg/m ² 的 Abraxane®, 第 1、8 和 15 天; 组合 960 mg 的维拉非尼, 一日两次。 治疗持续时间: 直到疾病进展。	维拉非尼
IV 阶段	N/A	GSK1120212 和 Nab-紫杉醇在转移性黑素瘤中的 I/II 期试验	剂量方案: Abraxane®组合曲美替尼。	曲美替尼
IV 阶段	N/A	Abraxane® 组合 TH-302 在晚期黑素瘤患者中的 I/II 期试验	剂量方案: Abraxane®组合 TH-302	TH-302
IV 阶段	之前接受过治疗	晚期黑素瘤的靶向纳米颗粒疗法: Nab-紫杉醇 (Abraxane®/贝伐单抗复合物(纳米 AB))	剂量方案: 28 天周期 (+/-3 天): 125 mg/m ² 的 Abraxane®; 组合 50 mg/m ² 的贝伐单抗, 第 1、8 和 15 天。 治疗持续时间: 直到疾病进展, 患者拒绝或不可接受的毒性。 剂量升级方案: 28 天周期 (+/-天): 75、100、125、150 或 175 mg/m ² 的 Abraxane®; 组合 30、40、50、60 或 70 mg/m ² 的贝伐单抗, 分别第 1、8 和 15 天。 治疗持续时间: 直到疾病进展, 患者拒绝或不可接受的毒性。	贝伐单抗

[0151] 在一些实施方式中, 提供治疗个体 (例如, 人) 黑素瘤的方法, 包括给予个体 a) 有效量的包括含有紫杉烷 (例如, 紫杉醇) 和载体蛋白 (例如, 白蛋白) 的纳米颗粒的组合物, 和 b) 手术、\放射疗法、或手术和放射疗法的组合。在一些实施方式中, 个体具有 IV 阶段或转移性黑素瘤 (例如, IV 阶段或转移性皮肤黑素瘤)。在一些实施方式中, 黑素瘤是转移性恶性黑素

瘤。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1a阶段、M1b阶段或M1c阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1c阶段。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF V600E突变(例如,黑素瘤包括野生型BRAF)。在一些实施方式中,黑素瘤包括野生型BRAF。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,个体具有升高的血清LDH水平。在一些实施方式中,个体具有大约下列任一种血清LDH: $<0.8 \times \text{ULN}$ 、 $0.4-0.8 \times \text{ULN}$ 、 $0.8-1.1 \times \text{ULN}$ 、 $0.9-1.1 \times \text{ULN}$ 、 $0.8-1.2 \times \text{ULN}$ 、 $1.1-1.5 \times \text{ULN}$ 、 $1.2-1.5 \times \text{ULN}$ 、 $1.1-2 \times \text{ULN}$ 或 $1.5-2 \times \text{ULN}$ 。在一些实施方式中,个体具有小于约 $0.8 \times \text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约 $0.8 \times$ 至约 $1.1 \times \text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有大于约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体是人(例如,男性或女性)。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。

[0152] 在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物和b)有效量的贝伐单抗。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物和b)有效量的贝伐单抗,其中纳米颗粒组合物的剂量在约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 之间(如,例如,约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 之间,和例如,约 $100\text{mg}/\text{m}^2$),并且其中贝伐单抗的剂量在约 $5\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $15\text{mg}/\text{kg}$ 之间(如,例如,约 $8\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $12\text{mg}/\text{kg}$ 之间,和例如,约 $10\text{mg}/\text{kg}$)。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物和b)有效量的贝伐单抗,其中纳米颗粒组合物的剂量在约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 之间(如,例如,约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 之间,和例如,约 $100\text{mg}/\text{m}^2$),其中纳米颗粒组合物的剂量在28天周期的第1、8和15天被给予,其中贝伐单抗的剂量在约 $5\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $15\text{mg}/\text{kg}$ 之间(如,例如,约 $8\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $12\text{mg}/\text{kg}$ 之间,和例如,约 $10\text{mg}/\text{kg}$),并且其中贝伐单抗的剂量在28天周期的第1和15天被给予。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物和b)有效量的贝伐单抗,其中纳米颗粒组合物的剂量为约 $100\text{mg}/\text{m}^2$,并且在28天周期的第1、8和15天被静脉内给予,并且其中贝伐单抗的剂量为约 $10\text{mg}/\text{kg}$,并且在28天周期的第1和15天被静脉内给予。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物和b)有效量的贝伐单抗,其中纳米颗粒组合物的剂量为约 $100\text{mg}/\text{m}^2$,并且在28天周期的第1、8和15天经30分钟被静脉内给予,其中贝伐单抗的剂量为约 $10\text{mg}/\text{kg}$,并且在28天周期的第1和15天经90分钟被静脉内给予。在一些实施方式中,个体未经过化疗。在一些实施方式中,个体之前接受过针对黑素瘤的治疗。在一些实施方式中,个体处于IV阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体处于M1c阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体包括野生型BRAF。在一些实施方式中,个体包括BRAF突变(如BRAF V600E突变)。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女

性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。在一些实施方式中,个体具有正常的LDH水平。在一些实施方式中,个体具有升高的LDH水平。

[0153] 在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物和b)有效量的BRAF抑制剂。适当的BRAF抑制剂包括,例如,维拉非尼(Zelboraf)、GDC-0879、PLX-4720、达拉非尼(或GSK2118436)、LGX 818、CEP-32496、UI-152、RAF 265、瑞格非尼(BAY 73-4506)、CCT239065或索拉非尼(或甲苯磺酸索拉非尼或蕾莎瓦®)。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量在约50mg/m²至约200mg/m²之间;和b)有效量的BRAF抑制剂(如,例如,维拉非尼(Zelboraf)、达拉非尼、瑞格非尼或索拉非尼)。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量在约100mg/m²至约150mg/m²之间;和b)有效量的BRAF抑制剂(如,例如,维拉非尼(Zelboraf))。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量为约100mg/m²;和b)有效量的BRAF抑制剂(如,例如,维拉非尼)。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量为约100mg/m²,其中纳米颗粒组合物在28天周期的第1、8和15天被给予;和b)有效量的BRAF抑制剂(如,例如,维拉非尼)。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量为约100mg/m²,其中纳米颗粒组合物在28天周期的第1、8和15天经30分钟被静脉内给予;和b)有效量的BRAF抑制剂(如,例如,维拉非尼)。在一些实施方式中,个体未经过化疗。在一些实施方式中,个体之前接受过针对黑素瘤的治疗。在一些实施方式中,个体处于IV阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体处于M1c阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体包括野生型BRAF。在一些实施方式中,个体包括BRAF突变(如BRAF V600E突变)。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。在一些实施方式中,个体具有正常的LDH水平。在一些实施方式中,个体具有升高的LDH水平。

[0154] 在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物和b)有效量的其他化疗剂,其中个体之前接受过利用至少一种BRAF抑制剂(如,例如,维拉非尼(Zelboraf)或索拉非尼)的针对黑素瘤的治疗,并且其中个体基本上是在前BRAF抑制剂治疗难治的。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量在约50mg/m²至约200mg/m²之间;和b)有效量的其他化疗剂,其中个体之前接受过利用至少一种BRAF抑制剂(如,例如,维拉非尼(Zelboraf)或索拉非尼)的针对黑素瘤的治疗,并且其中个体基本上是在前BRAF抑制剂治疗难治的。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素

瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量在约100mg/m²至约150mg/m²之间;和b)有效量的其他化疗剂,其中个体之前接受过利用至少一种BRAF抑制剂(如,例如,维拉非尼(Zelboraf)或索拉非尼)的针对黑素瘤的治疗,并且其中个体基本上是在前BRAF抑制剂治疗难治的。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量为约100mg/m²,和b)有效量的其他化疗剂,其中个体之前接受过利用至少一种BRAF抑制剂(如,例如,维拉非尼(Zelboraf)或索拉非尼)的针对黑素瘤的治疗,并且其中个体基本上是在前BRAF抑制剂治疗难治的。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量为约100mg/m²,其中纳米颗粒组合物在28天周期的第1、8和15天被给予;和b)有效量的其他化疗剂,其中个体之前接受过利用至少一种BRAF抑制剂(如,例如,维拉非尼(Zelboraf)或索拉非尼)的针对黑素瘤的治疗,并且其中个体基本上是在前BRAF抑制剂治疗难治的。在一些实施方式中,个体处于IV阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体处于M1c阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体包括野生型BRAF。在一些实施方式中,个体包括BRAF突变(如BRAF V600E突变)。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。在一些实施方式中,个体具有正常的LDH水平。在一些实施方式中,个体具有升高的LDH水平。

[0155] 在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中个体之前接受过利用至少一种BRAF抑制剂(如,例如,维拉非尼(Zelboraf)或索拉非尼)的针对黑素瘤的治疗,并且其中个体基本上是在前BRAF抑制剂治疗难治的。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量在约50mg/m²至约200mg/m²之间,其中个体之前接受过利用至少一种BRAF抑制剂(如,例如,维拉非尼(Zelboraf)或索拉非尼)的针对黑素瘤的治疗,并且其中个体基本上是在前BRAF抑制剂治疗难治的。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量在约100mg/m²至约150mg/m²之间,其中个体之前接受过利用至少一种BRAF抑制剂(如,例如,维拉非尼(Zelboraf)或索拉非尼)的针对黑素瘤的治疗,并且其中个体基本上是在前BRAF抑制剂治疗难治的。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量为约100mg/m²,其中个体之前接受过利用至少一种BRAF抑制剂(如,例如,维拉非尼(Zelboraf)或索拉非尼)的针对黑素瘤的治疗,并且其中个体基本上是在前BRAF抑制剂治疗难治的。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量为约100mg/m²,其中纳米颗粒组合物在28天周期的第1、8和15天被给予,其中个体之前接受过利用至少一种BRAF抑制剂(如,例如,维拉非尼(Zelboraf)或索拉非尼)的针对黑素瘤的治疗,并且其中个体基本上是在前BRAF

抑制剂治疗难治的。在一些实施方式中,个体处于IV阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体处于M1c阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体包括野生型BRAF。在一些实施方式中,个体包括BRAF突变(如BRAF V600E突变)。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。在一些实施方式中,个体具有正常的LDH水平。在一些实施方式中,个体具有升高的LDH水平。

[0156] 在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的伊匹木单抗。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量在约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 之间;和b)有效量的伊匹木单抗,其中伊匹木单抗的剂量在约 $1\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $5\text{mg}/\text{kg}$ 之间。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量在约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 之间;和b)有效量的伊匹木单抗,其中伊匹木单抗的剂量在约 $2\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $4\text{mg}/\text{kg}$ 之间。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量为约 $100\text{mg}/\text{m}^2$;和b)有效量的伊匹木单抗,其中伊匹木单抗的剂量为约 $3\text{mg}/\text{kg}$ 。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量为约 $100\text{mg}/\text{m}^2$,其中纳米颗粒组合物在28天周期的第1、8和15天被给予;和b)有效量的伊匹木单抗,其中伊匹木单抗的剂量为约 $3\text{mg}/\text{kg}$,并且其中伊匹木单抗在21天周期的第1天被给予。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量为约 $100\text{mg}/\text{m}^2$,其中纳米颗粒组合物在28天周期的第1、8和15天经30分钟被静脉内给予;和b)有效量的伊匹木单抗,其中伊匹木单抗的剂量为约 $3\text{mg}/\text{kg}$,其中伊匹木单抗在21天周期的第1天经30分钟被静脉内给予。在一些实施方式中,个体未经过化疗。在一些实施方式中,个体之前接受过针对黑素瘤的治疗。在一些实施方式中,个体处于IV阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体处于M1c阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体包括野生型BRAF。在一些实施方式中,个体包括BRAF突变(如BRAF V600E突变)。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。在一些实施方式中,个体具有正常的LDH水平。在一些实施方式中,个体具有升高的LDH水平。

[0157] 在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物;和b)有效量的抗PD-1抗体。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量在约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 之间(如,例如,约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 和约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 之间,例如,约 $100\text{mg}/\text{m}^2$);和b)有效量的抗PD-1抗体,其中抗PD-1抗体的剂量在约 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $15\text{mg}/\text{kg}$ 之间(如,例如,约 $2\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $12\text{mg}/\text{kg}$ 之间,例如,约 $10\text{mg}/\text{kg}$)。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤

(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量为约 $100\text{mg}/\text{m}^2$;和b)有效量的抗PD-1抗体,其中抗PD-1抗体的剂量为约 $10\text{mg}/\text{kg}$ 。在一些实施方式中,个体未经过化疗。在一些实施方式中,个体之前接受过针对黑素瘤的治疗。在一些实施方式中,个体处于IV阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体处于M1c阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体包括野生型BRAF。在一些实施方式中,个体包括BRAF突变(如BRAF V600E突变)。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。在一些实施方式中,个体具有正常的LDH水平。在一些实施方式中,个体具有升高的LDH水平。

[0158] 在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物和b)有效量的抗PD-L1抗体。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量在约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 之间(如,例如,约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 和约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 之间,例如,约 $100\text{mg}/\text{m}^2$);和b)有效量的抗PD-L1抗体,其中抗PD-L1抗体的剂量在约 $0.3\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $15\text{mg}/\text{kg}$ 之间(如,例如,约 $2\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $12\text{mg}/\text{kg}$ 之间,例如,约 $10\text{mg}/\text{kg}$)。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,其中纳米颗粒组合物的剂量为约 $100\text{mg}/\text{m}^2$;和b)有效量的抗PD-L1抗体,其中抗PD-L1抗体的剂量为约 $10\text{mg}/\text{kg}$ 。在一些实施方式中,个体未经过化疗。在一些实施方式中,个体之前接受过针对黑素瘤的治疗。在一些实施方式中,个体处于IV阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体处于M1c阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体包括野生型BRAF。在一些实施方式中,个体包括BRAF突变(如BRAF V600E突变)。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。在一些实施方式中,个体具有正常的LDH水平。在一些实施方式中,个体具有升高的LDH水平。

[0159] 在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,b)有效量的伊匹木单抗,和c)有效量的贝伐单抗。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物、b)有效量的伊匹木单抗和c)有效量的贝伐单抗,其中纳米颗粒组合物的剂量在约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 之间,其中伊匹木单抗的剂量在约 $1\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $5\text{mg}/\text{kg}$ 之间,并且其中贝伐单抗的剂量在约 $5\text{mg}/\text{kg}$ 至 $15\text{mg}/\text{kg}$ 之间。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物、b)有效量的伊匹木单抗和c)有效量的贝伐单抗,其中纳米颗粒组合物的剂量在约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 之间,其中伊匹木单抗的剂量在约 $2\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $4\text{mg}/\text{kg}$ 之间,并且其中贝伐单抗的剂量在约 $8\text{mg}/\text{kg}$ 至 $12\text{mg}/\text{kg}$ 之间。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物,b)有效量的伊匹木单抗,和c)有效量的贝伐单抗,其中纳米颗粒组合物的剂量为约 $100\text{mg}/$

m^2 ,其中伊匹木单抗的剂量为约3mg/kg,并且其中贝伐单抗的剂量为约10mg/kg。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物、b)有效量的伊匹木单抗和c)有效量的贝伐单抗,其中纳米颗粒组合物的剂量为约100mg/ m^2 ,并且在28天周期的第1、8和15天被给予,其中伊匹木单抗的剂量为约3mg/kg,并且在21天周期的第1天被给予,并且其中贝伐单抗的剂量为约10mg/kg,并且在28天周期的第1和15天被给予。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物、b)有效量的伊匹木单抗和c)有效量的贝伐单抗,其中纳米颗粒组合物的剂量为约100mg/ m^2 ,并且在28天周期的第1、8和15天被静脉内给予,其中伊匹木单抗的剂量为约3mg/kg,并且在21天周期的第1天和被静脉内给予,并且其中贝伐单抗的剂量为约10mg/kg,并且在28天周期的第1和15天被静脉内给予。在一些实施方式中,个体未经过化疗。在一些实施方式中,个体之前接受过针对黑素瘤的治疗。在一些实施方式中,个体处于IV阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体处于M1c阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体包括野生型BRAF。在一些实施方式中,个体包括BRAF突变(如BRAF V600E突变)。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。在一些实施方式中,个体具有正常的LDH水平。在一些实施方式中,个体具有升高的LDH水平。

[0160] 在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物、b)有效量的伊匹木单抗、c)有效量的贝伐单抗和d)有效量的替莫唑胺。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物、b)有效量的伊匹木单抗、c)有效量的贝伐单抗和d)有效量的替莫唑胺,其中纳米颗粒组合物的剂量在约50mg/ m^2 至约200mg/ m^2 之间,(如,例如,约100mg/ m^2 至约150mg/ m^2 之间,和例如,约100mg/ m^2),其中伊匹木单抗的剂量在约1mg/kg至约5mg/kg之间,(如,例如,约2mg/kg至约4mg/kg之间,和例如,约3mg/kg),其中贝伐单抗的剂量在约5mg/kg至15mg/kg之间(如,例如,约7mg/kg和12mg/kg之间,和例如,约10mg/kg),并且其中替莫唑胺的剂量在约25mg/ m^2 和125mg/ m^2 之间,(如,例如,约50mg/ m^2 至约100mg/ m^2 之间,和例如,约75mg/ m^2)。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物、b)有效量的伊匹木单抗、c)有效量的贝伐单抗和d)有效量的替莫唑胺,其中纳米颗粒组合物的剂量为约100mg/ m^2 ,其中伊匹木单抗的剂量为约3mg/kg,其中贝伐单抗的剂量为约10mg/kg,并且其中替莫唑胺的剂量为约75mg/ m^2 。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物、b)有效量的伊匹木单抗、c)有效量的贝伐单抗和d)有效量的替莫唑胺,其中纳米颗粒组合物的剂量为约100mg/ m^2 ,并且在28天周期的第1、8和15天被给予,其中伊匹木单抗的剂量为约3mg/kg,并且在21天周期的第1天被给予,其中贝伐单抗的剂量为约10mg/kg,并且在28天周期的第1和15天被给予,并且其中替莫唑胺的剂量为约75mg/ m^2 ,并且在第1至42天被给予。在一些实施方式中,提供治疗人个体黑素瘤(如转移性黑素瘤)的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉

醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物、b)有效量的伊匹木单抗、c)有效量的贝伐单抗和d)有效量的替莫唑胺,其中纳米颗粒组合物的剂量为约100mg/m²,并且在28天周期的第1、8和15天被静脉内给予,其中伊匹木单抗的剂量为约3mg/kg,并且在21天周期的第1天和被静脉内给予,其中贝伐单抗的剂量为约10mg/kg,并且在28天周期的第1和15天被静脉内给予,并且其中替莫唑胺的剂量为约75mg/m²,并且在第1至42天被给予。在一些实施方式中,个体未经过化疗。在一些实施方式中,个体之前接受过针对黑素瘤的治疗。在一些实施方式中,个体处于IV阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体处于M1c阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体包括野生型BRAF。在一些实施方式中,个体包括BRAF突变(如BRAF V600E突变)。在一些实施方式中,个体是男性。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体是至少65岁的人(包括,例如,至少70、75或80岁)。在一些实施方式中,个体是小于65岁的人(包括,例如,小于60、50或40岁)。在一些实施方式中,个体具有正常的LDH水平。在一些实施方式中,个体具有升高的LDH水平。

[0161] 在一些实施方式中,个体具有IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)。在一些实施方式中,黑素瘤是转移性恶性黑素瘤。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1a阶段、M1b阶段或M1c阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1c阶段。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤包括下列BRAF突变中的一种或多种:R461I、I462S、G463E、G463V、G465A、G465E、G465V、G468A、G468E、N580S、E585K、D593V、F594L、G595R、L596V、T598I、V599D、V599E、V599K、V599R、K600E或A727V。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF突变体,如活性减少(例如,激酶活性减少和/或与野生型BRAF相比活性减少)的BRAF突变体或BRAF功能减弱型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤包括组成型活性BRAF。在一些实施方式中,黑素瘤不包括组成型活性BRAF。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF V600E突变(例如,黑素瘤包括野生型BRAF)。在一些实施方式中,黑素瘤包括野生型BRAF。

[0162] 给药途径

[0163] 给予个体(如人)的紫杉烷纳米颗粒组合物剂量可随具体组合物、给药途径和本文所述被治疗的黑素瘤类型而改变。给予个体(如人)的紫杉烷纳米颗粒组合物剂量也可基于个体症状(如不良反应)来调节(如减少)。在一些实施方式中,组合物量有效产生响应。在一些实施方式中,组合物量有效产生客观响应(如部分响应或完全响应)。在一些实施方式中,紫杉烷纳米颗粒组合物的给予量(例如,在单独给予时)足以在紫杉烷纳米颗粒组合物治疗的个体群中产生大于约20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、64%、65%、70%、75%、80%、85%或90%中任一个的整体响应率。个体对本文所述治疗方法响应可用本领域已知的方法确定。

[0164] 在一些实施方式中,组合物量足以延长个体的无进展生存期。在一些实施方式中,组合物量足以延长个体的生存期。在一些实施方式中,组合物量足以提高个体的生活质量。在一些实施方式中,组合物量(例如,在单独给予时)足以在紫杉烷纳米颗粒组合物治疗的

个体群中产生大于约50%、60%、70%或77%中任一个的临床得益。

[0165] 在一些实施方式中,组合物、第一疗法、第二疗法或组合疗法的量是足以使黑素瘤尺寸缩小、使黑素瘤细胞数量减少或使黑素瘤生长速率降低至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中任一个的量——与治疗前相同个体的相应肿瘤尺寸、黑素瘤细胞数量或肿瘤生长速率相比或与未接受治疗的其他个体的相应活性相比。可用于测量此效果的量级的方法在本领域已知。

[0166] 在一些实施方式中,组合物中的紫杉烷(例如,紫杉醇)量在引起毒理效应(即,临床可接受的毒性水平以上的效应)的水平以下,或处于在组合物被给予个体时潜在副作用可控或可耐受的水平。

[0167] 在一些实施方式中,组合物量接近遵循相同用药方案的组合物的最大耐受剂量(MTD)。在一些实施方式中,组合物量大于MTD的约80%、90%、95%或98%中的任一个。

[0168] 在一些实施方式中,组合物中包括的紫杉烷(例如,紫杉醇)量(剂量)在任意下列范围内:约0.1mg至约500mg、约0.1mg至约2.5mg、约0.5至约5mg、约5至约10mg、约10至约15mg、约15至约20mg、约20至约25mg、约20至约50mg、约25至约50mg、约50至约75mg、约50至约100mg、约75至约100mg、约100至约125mg、约125至约150mg、约150至约175mg、约175至约200mg、约200至约225mg、约225至约250mg、约250至约300mg、约300至约350mg、约350至约400mg、约400至约450mg或约450至约500mg。在一些实施方式中,有效量的组合物(例如,单位剂型)中的紫杉烷(例如,紫杉醇)量(剂量)在下列范围内:约5mg至约500mg,如约30mg至约300mg或约50mg至约200mg。在一些实施方式中,紫杉烷(例如,紫杉醇)在组合物中的浓度是稀的(约0.1mg/ml)或浓的(约100mg/ml),包括,例如,约0.1至约50mg/ml、约0.1至约20mg/ml、约1至约10mg/ml、约2mg/ml至约8mg/ml、约4至约6mg/ml或约5mg/ml中任一个。在一些实施方式中,紫杉烷(例如,紫杉醇)的浓度至少为约0.5mg/ml、1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/ml或50mg/ml中的任一个。在一些实施方式中,紫杉烷(例如,紫杉醇)的浓度不大于约100mg/ml、90mg/ml、80mg/ml、70mg/ml、60mg/ml、50mg/ml、40mg/ml、30mg/ml、20mg/ml、10mg/ml或5mg/ml中的任一个。

[0169] 纳米颗粒组合物中的示例性紫杉烷(例如,紫杉醇)量(剂量)包括但不限于,至少约25mg/m²、30mg/m²、50mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、80mg/m²、90mg/m²、100mg/m²、120mg/m²、125mg/m²、150mg/m²、160mg/m²、175mg/m²、180mg/m²、200mg/m²、210mg/m²、220mg/m²、250mg/m²、260mg/m²、300mg/m²、350mg/m²、400mg/m²、500mg/m²、540mg/m²、750mg/m²、1000mg/m²或1080mg/m²中任一个的紫杉烷(例如,紫杉醇)。在不同实施方式中,组合物包括小于约350mg/m²、300mg/m²、250mg/m²、200mg/m²、150mg/m²、120mg/m²、100mg/m²、90mg/m²、50mg/m²或30mg/m²中任一个的紫杉烷(例如,紫杉醇)。在一些实施方式中,每次给予的紫杉烷(例如,紫杉醇)量小于约25mg/m²、22mg/m²、20mg/m²、18mg/m²、15mg/m²、14mg/m²、13mg/m²、12mg/m²、11mg/m²、10mg/m²、9mg/m²、8mg/m²、7mg/m²、6mg/m²、5mg/m²、4mg/m²、3mg/m²、2mg/m²或1mg/m²中的任一个。在一些实施方式中,组合物中包括的紫杉烷(例如,紫杉醇)量(剂量)在任意下列范围内:约1至约5mg/m²、约5至约10mg/m²、约10至约25mg/m²、约25至约50mg/m²、约50至约75mg/m²、约75至约100mg/m²、约100至约125mg/m²、约100至约200mg/m²、约125至约150mg/m²、约125至约175mg/m²、约150至约175mg/m²、约175至约200mg/m²、约200至约225mg/m²、约225

至约250mg/m²、约250至约300mg/m²、约300至约350mg/m²或约350至约400mg/m²。在一些实施方式中,组合物中包括的紫杉烷(例如,紫杉醇)量(剂量)在任意下列范围内:约10mg/m²至约400mg/m²、约25mg/m²至约400mg/m²、约50mg/m²至约400mg/m²、约75mg/m²至约350mg/m²、约75mg/m²至约300mg/m²、约75mg/m²至约250mg/m²、约75mg/m²至约200mg/m²、约75mg/m²至约150mg/m²、约75mg/m²至约125mg/m²、约100mg/m²至约260mg/m²、约100mg/m²至约250mg/m²、约100mg/m²至约200mg/m²或约125mg/m²至约175mg/m²。在一些实施方式中,组合物中的紫杉烷(例如,紫杉醇)量(剂量)为约5至约300mg/m²、约100至约200mg/m²、约100至约150mg/m²、约50至约150mg/m²、约75至约150mg/m²、约75至约125mg/m²或约70mg/m²、约80mg/m²、约90mg/m²、约100mg/m²、约110mg/m²、约120mg/m²、约130mg/m²、约140mg/m²、约150mg/m²、约160mg/m²、约170mg/m²、约180mg/m²、约190mg/m²、约200mg/m²、约250mg/m²、约260mg/m²或约300mg/m²。

[0170] 在任意上述方面的一些实施方式中,组合物中的紫杉烷(例如,紫杉醇)量(剂量)包括至少约1mg/kg、2.5mg/kg、3.5mg/kg、5mg/kg、6.5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kg或60mg/kg中的任一个。在不同实施方式中,组合物中的紫杉烷(例如,紫杉醇)量(剂量)包括小于约350mg/kg、300mg/kg、250mg/kg、200mg/kg、150mg/kg、100mg/kg、50mg/kg、25mg/kg、20mg/kg、10mg/kg、7.5mg/kg、6.5mg/kg、5mg/kg、3.5mg/kg、2.5mg/kg或1mg/kg中任一个的紫杉烷(例如,紫杉醇)。

[0171] 给予纳米颗粒组合物的示例性用药频率包括但不限于,每天、每两天、每三天、每四天、每五天、每六天、每周不间断、四周中的三周每周、每三周一次、每两周一次或三周中的两周。在一些实施方式中,给予组合物约每2周一次、每3周一次、每4周一次、每6周一次或每8周一次。在一些实施方式中,给予组合物一周至少约1×、2×、3×、4×、5×、6×或7×(即、每天)中的任一种。在一些实施方式中,每次给予之间的间隔小于约6个月、3个月、1个月、20天、15天、14天、13天、12天、11天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天中的任一个。在一些实施方式中,每次给予之间的间隔大于约1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、8个月或12个月中的任一个。在一些实施方式中,用药安排中无间断。在一些实施方式中,每次给予之间的间隔不大于约一周。

[0172] 在一些实施方式中,用药频率是每两天一次,共一遍、两遍、三遍、四遍、五遍、六遍、七遍、八遍、九遍、十遍和十一遍。在一些实施方式中,用药频率是每两天一次,共五遍。在一些实施方式中,给予紫杉烷(例如,紫杉醇)至少十天时间,其中每次给予之间的间隔不大于约两天,并且其中每次给予的紫杉烷(例如,紫杉醇)剂量为约0.25mg/m²至约250mg/m²、约0.25mg/m²至约150mg/m²、约0.25mg/m²至约75mg/m²,如约0.25mg/m²至约25mg/m²、约25mg/m²至约50mg/m²或约50mg/m²至约100mg/m²。

[0173] 组合物的给予可长期延续,如约一个月上至约七年。在一些实施方式中,给予组合物至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30、36、48、60、72或84个月中任一个的时间。

[0174] 在一些实施方式中,紫杉烷(例如,紫杉醇)在纳米颗粒组合物中的剂量可以在下列范围内:基于3周安排给予时5-400mg/m²或基于每周安排给予时5-250mg/m²(如75-200mg/m²,100-200mg/m²,例如,125-175mg/m²)。例如,基于三周安排的紫杉烷(例如,紫杉醇)量为约60至约300mg/m²(例如,约100mg/m²、125mg/m²、150mg/m²、175mg/m²、200mg/m²、225mg/m²、250mg/m²或260mg/m²)。在一些实施方式中,紫杉烷(例如,紫杉醇)量在每周给予时为约60至

约300mg/m²(例如,约100mg/m²、125mg/m²、150mg/m²、175mg/m²、200mg/m²、225mg/m²、250mg/m²或260mg/m²)。在一些实施方式中,紫杉烷(例如,紫杉醇)量基于四周中三周的安排每周给予时为约60至约300mg/m²(例如,约100mg/m²、125mg/m²、150mg/m²、175mg/m²、200mg/m²、225mg/m²、250mg/m²或260mg/m²)。

[0175] 给予纳米颗粒组合物(例如,紫杉醇/白蛋白纳米颗粒组合物)的其他示例性用药安排包括但不限于,100mg/m²,每周,无间断;75mg/m²,每周,四周中的三周;100mg/m²,每周,四周中的三周;125mg/m²,每周,四周中的三周;150mg/m²,每周,四周中的三周;175mg/m²,每周,四周中的三周;125mg/m²,每周,3周中的2周;130mg/m²,每周,无间断;175mg/m²,每2周一次;260mg/m²,每2周一次;260mg/m²,每3周一次;180-300mg/m²,每三周;60-175mg/m²,每周,无间断;20-150mg/m²,一周两次;和150-250mg/m²,一周两次。组合物的用药频率可在治疗期间基于给药医生的判断来调整。

[0176] 在一些实施方式中,治疗个体至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个治疗周期中的任一个。

[0177] 本文所述的组合物允许将组合物经短于约24小时的灌注时间灌注至个体。例如,在一些实施方式中,组合物经小于约24小时、12小时、8小时、5小时、3小时、2小时、1小时、30分钟、20分钟或10分钟中任一个的灌注时间被给予。在一些实施方式中,组合物经约30分钟的灌注时间被给予。

[0178] 紫杉烷(在一些实施方式中,紫杉醇)在纳米颗粒组合物中的其他示例性剂量包括但不限于,约50mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、80mg/m²、90mg/m²、100mg/m²、120mg/m²、140mg/m²、150mg/m²、160mg/m²、175mg/m²、200mg/m²、210mg/m²、220mg/m²、260mg/m²和300mg/m²中的任一个。例如,紫杉醇在纳米颗粒组合物中的剂量可在下列范围内:基于3周安排给予时约100-400mg/m²,或基于每周安排给予时约50-250mg/m²。

[0179] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)黑素瘤的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白,如人血清白蛋白或人白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中紫杉烷在纳米颗粒组合物中的剂量在约50mg/m²至约400mg/m²之间(包括,例如,约100mg/m²至约300mg/m²、约100mg/m²至约200mg/m²或约125mg/m²至约175mg/m²)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷量(剂量)在约100mg/m²至约300mg/m²之间(例如,约100mg/m²至约200mg/m²)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷量(剂量)在约125mg/m²至约175mg/m²之间(例如,约100mg/m²或约150mg/m²)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物在四周中的三周被每周给予,或被每周给予。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白,如人血清白蛋白或人白蛋白。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。

[0180] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)黑素瘤的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白,如人血清白蛋白或人白蛋白)的纳米颗粒的组合物,其中紫杉烷在纳米颗粒组合物中的剂量在约50mg/m²至约400mg/m²之间(包括,例如,约100mg/m²至约300mg/m²、约100mg/m²至约200mg/m²或约125mg/m²至约175mg/m²)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷量(剂量)在约100mg/m²至约300mg/m²之间(例如,约100mg/m²至约200mg/m²,如约100mg/m²或约150mg/m²)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷量(剂量)在约100mg/m²至约200mg/m²之间(例如,约100mg/m²或约150mg/m²)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物在四周中的三周被每周给予,

或被每周给予。在一些实施方式中,个体具有IV阶段或转移性黑素瘤(例如,IV阶段或转移性皮肤黑素瘤)。在一些实施方式中,黑素瘤是转移性恶性黑素瘤。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1a阶段、M1b阶段或M1c阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1c阶段。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF的突变。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤不包括BRAF V600E突变(例如,黑素瘤包括野生型BRAF)。在一些实施方式中,黑素瘤包括野生型BRAF。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF突变体,如活性增加(例如,激酶活性增加和/或与野生型BRAF相比活性增加)的BRAF突变体或BRAF功能增强型突变体。在一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF V600E突变。在一些实施方式中,个体具有升高的血清LDH水平。在一些实施方式中,个体具有大约下列任一种血清LDH: $<0.8 \times \text{ULN}$ 、 $0.4-0.8 \times \text{ULN}$ 、 $0.8-1.1 \times \text{ULN}$ 、 $0.9-1.1 \times \text{ULN}$ 、 $0.8-1.2 \times \text{ULN}$ 、 $1.1-1.5 \times \text{ULN}$ 、 $1.2-1.5 \times \text{ULN}$ 、 $1.1-2 \times \text{ULN}$ 或 $1.5-2 \times \text{ULN}$ 。在一些实施方式中,个体具有小于约 $0.8 \times \text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约 $0.8 \times$ 至约 $1.1 \times \text{ULN}$ 的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有大于约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times \text{ULN}$ 之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体是人(例如,男性或女性)。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。

[0181] 纳米颗粒组合物可通过多种方式给予个体(如人),包括,例如,胃肠外、静脉内、心室内、动脉内、腹膜内、肺内、口服、吸入、囊内、肌内、气管内、皮下、眼内、鞘内、经粘膜和经皮。在一些实施方式中,可使用组合物的持续连续释放制剂。在一些实施方式中,组合物被静脉内给予。在一些实施方式中,组合物被门静脉给予。在一些实施方式中,组合物被动脉内给予。在一些实施方式中,组合物被腹膜内给予。在一些实施方式中,组合物被鞘内给予。在一些实施方式中,组合物通过带端口导管(ported catheter)被给予至脊液。在一些实施方式中,组合物被心室内给予。在一些实施方式中,组合物被全身性给予。在一些实施方式中,组合物通过灌注给予。在一些实施方式中,组合物通过经由植入泵灌注被给予。在一些实施方式中,组合物通过心室导管给予。在一些实施方式中,组合物通过端口或端口管(portacath)给予。在一些实施方式中,端口或端口管被插入静脉(如颈静脉,锁骨下静脉或上腔静脉)。

[0182] 本文所述的用药方案适用于单一疗法和组合疗法设定。组合治疗方法的给药途径在下文进一步描述。

[0183] 组合疗法的给药途径

[0184] 本文提供利用组合疗法治疗黑素瘤的方式和给药。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)黑素瘤的方法,包括给予个体a)有效量的包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物和b)有效量的至少一种其他剂(如化疗剂或免疫治疗剂)。在此描述利用包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物和其他剂的方式和给予。

[0185] 包括含有紫杉烷的纳米颗粒的组合物(也被称为“纳米颗粒组合物”)和其他剂可同时地(即,同时给予)和/或相继地(即,相继给予)被给予。

[0186] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和其他剂(包括本文所述的具体剂)被同时给

予。术语“同时给予”，如本文所用，意为纳米颗粒组合物和其他剂被给予的时间间隔不大于约15分钟（一个或多个），如不大于约10、5或1分钟中的任一个。当药物被同时给予时，纳米颗粒中的药物和其他剂可被包含在相同的组合物中（例如，组合物包括纳米颗粒和其他剂）或单独的组合物中（例如，纳米颗粒被包含在一种组合物中，而其他剂被包含在另一组合物中）。

[0187] 在一些实施方式中，纳米颗粒组合物和其他剂被相继给予。术语“相继给予”，如本文所用，意为纳米颗粒组合物中的药物和其他剂被给予的时间间隔大于约15分钟，如大于约20、30、40、50、60或更多分钟中的任一个。纳米颗粒组合物或其他剂中任一者可先被给予。纳米颗粒组合物和其他剂被包含在单独的组合物中，该组合物可被包含在相同或不同的包装中。

[0188] 在一些实施方式中，纳米颗粒组合物和其他剂的给予是同步的，即，纳米颗粒组合物的给予时期和其他剂的给予时期彼此重叠。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物在给予其他剂前被给予至少一个周期（例如，至少2、3或4个周期中的任一个）。在一些实施方式中，其他剂被给予至少1、2、3或4周中的任一种。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物和其他剂的给予大约同时（例如，1、2、3、4、5、6或7天中任一个以内）开始。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物和其他剂的给予大约同时（例如，1、2、3、4、5、6或7天中任一个以内）结束。在一些实施方式中，其他剂的给予在纳米颗粒组合物的给予结束后继续（例如，约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中任一个）。在一些实施方式中，其他剂的给予在纳米颗粒组合物的给予开始之后（例如，约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中任一个之后）开始。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物和其他剂的给予大约同时起始和结束。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物和其他剂的给予大约同时开始，并且其他剂的给予在纳米颗粒组合物的给予结束后继续（例如，约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中的任一个）。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物和其他剂的给予大约同时停止，并且其他剂的给予在纳米颗粒组合物的给予开始之后（例如，在约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中任一个之后）开始。

[0189] 在一些实施方式中，纳米颗粒组合物和其他剂（例如，卡铂）的给予是同步的，即，纳米颗粒组合物的给予时期和其他剂的给予时期彼此重叠。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物和其他剂的给予大约同时（例如，在1、2、3、4、5、6或7天中任一个以内）开始。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物和其他剂的给予大约同时（例如，在1、2、3、4、5、6或7天中任一个以内）结束。在一些实施方式中，其他剂的给予在纳米颗粒组合物的给予结束之后继续（例如，约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中的任一个）。在一些实施方式中，其他剂的给予在纳米颗粒组合物的给予之后（例如，在约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中任一个之后）开始。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物和其他剂的给予大约同时开始和结束。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物和其他剂的给予大约同时开始，并且其他剂的给予在纳米颗粒组合物的给予结束之后继续（例如，约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中的任一个）。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物和其他剂的给予大约同时停止，并且其他剂的给予在纳米颗粒组合物的给予之后（例如，在约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中任一个之后）开始。在一些实施方式中，方法包括大于一个治疗周期，其中治疗周期中的至少一个包括给予 (a) 有效量的包括含有紫杉烷（如紫杉醇）和载体蛋白（例如，白蛋白）的纳米颗粒的组合物；和 (b) 有效量的至少一种其他剂。在一些实施方式中，治疗周期包括不小于约

(如约) 21天(例如,4周)。在一些实施方式中,治疗周期包括小于约21天(例如,每周或每天)。在一些实施方式中,治疗周期包括约28天。

[0190] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和其他剂的给予是非同步的。例如,在一些实施方式中,纳米颗粒组合物的给予在给予其他剂之前结束。在一些实施方式中,其他剂的给予在给予纳米颗粒组合物之前结束。这两个非同步的给予之间的时段可在约2至8周范围内,如约4周。

[0191] 包含药物的纳米颗粒组合物和其他剂的用药频率可基于给药医生的判断在治疗期间被调整。当被单独给予时,包含药物的纳米颗粒组合物和其他剂可以不同的用药频率或间隔被给予。例如,包含药物的纳米颗粒组合物可被每周给予,而其他剂可以更高或更低频率被给予。在一些实施方式中,可使用包含药物的纳米颗粒和/或其他剂的持续连续释放制剂。实现持续释放的各种制剂和装置是本领域已知的。本文进一步提供示例性用药频率。

[0192] 纳米颗粒组合物和其他剂可用相同的给药途径或不同的给药途径给予。本文进一步提供示例性给药途径。在一些实施方式中(用于同时和相继给予),纳米颗粒组合物中的紫杉烷和其他剂以预定比给予。例如,在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷与其他剂的重量比为约1比1。在一些实施方式中,该重量比可在约0.001比约1和约1000比约1之间或约0.01比约1和100比约1之间。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷与其他剂的重量比小于约100:1、50:1、30:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1和1:1中的任一个。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷与其他剂的重量比大于约1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、30:1、50:1、100:1中的任一个。考虑其他比例。

[0193] 紫杉烷和/或其他剂的所需剂量可以(但不一定)低于在单独给予各剂时正常需要的剂量。因此,在一些实施方式中,给予亚治疗量的纳米颗粒组合物中的药物和/或其他剂。“亚治疗量”或“亚治疗水平”指代小于治疗量的量,即,小于单独给予纳米颗粒组合物中的药物和/或其他剂时的正常用量。这种减少可反映在给定给药的给予量和/或给定时期的给予量(频率减少)方面。

[0194] 在一些实施方式中,给予足够的其他剂,以使产生相同程度的治疗所需的纳米颗粒组合物的药物正常剂量减少至少约5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%或更多中的任一个。在一些实施方式中,给予纳米颗粒组合物中足够的药物,以使产生相同程度的治疗所需的其他剂的正常剂量减少至少约5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%或更多中的任一个。

[0195] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷和其他剂的剂量与单独给予时各自相应的正常剂量相比都得到减少。在一些实施方式中,以亚治疗水平,即降低的水平,给予纳米颗粒组合物中的紫杉烷和其他剂。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物的剂量和/或其他剂显著小于已确立的最大毒性剂量(MTD)。例如,纳米颗粒组合物和/或其他剂的剂量小于MTD的约50%、40%、30%、20%或10%。

[0196] 在一些实施方式中,紫杉烷的剂量和/或其他剂的剂量高于单独给予各剂时正常需要的剂量。例如,在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和/或其他剂的剂量显著高于已确立的最大毒性剂量(MTD)。例如,纳米颗粒组合物和/或其他剂的剂量大于单独给予药剂时的MTD的约50%、40%、30%、20%或10%。

[0197] 在一些实施方式中,组合物中包括的紫杉烷(例如,紫杉醇)量在任意下列范围内:

约0.5至约5mg、约5至约10mg、约10至约15mg、约15至约20mg、约20至约25mg、约20至约50mg、约25至约50mg、约50至约75mg、约50至约100mg、约75至约100mg、约100至约125mg、约125至约150mg、约150至约175mg、约175至约200mg、约200至约225mg、约225至约250mg、约250至约300mg、约300至约350mg、约350至约400mg、约400至约450mg或约450至约500mg。在一些实施方式中,有效量的组合物(例如,单位剂型)中的紫杉烷(例如,紫杉醇)或其衍生物量(剂量)在下列范围内:约5mg至约500mg,如约30mg至约300mg或约50mg至约200mg。在一些实施方式中,紫杉烷(例如,紫杉醇)在组合物中的浓度是稀的(约0.1mg/ml)或浓的(约100mg/ml),包括,例如,约0.1至约50mg/ml、约0.1至约20mg/ml、约1至约10mg/ml、约2mg/ml至约8mg/ml、约4至约6mg/ml、约5mg/ml中的任一个。在一些实施方式中,紫杉烷(例如,紫杉醇)的浓度为至少约0.5mg/ml、1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/ml或50mg/ml中的任一个。

[0198] 纳米颗粒组合物中的示例性紫杉烷(例如,紫杉醇)量(剂量)包括但不限于,至少约25mg/m²、30mg/m²、50mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、80mg/m²、90mg/m²、100mg/m²、120mg/m²、125mg/m²、150mg/m²、160mg/m²、175mg/m²、180mg/m²、200mg/m²、210mg/m²、220mg/m²、250mg/m²、260mg/m²、300mg/m²、350mg/m²、400mg/m²、500mg/m²、540mg/m²、750mg/m²、1000mg/m²或1080mg/m²中任一个的紫杉烷(例如,紫杉醇)。在不同实施方式中,组合物包括小于约350mg/m²、300mg/m²、250mg/m²、200mg/m²、150mg/m²、120mg/m²、100mg/m²、90mg/m²、50mg/m²或30mg/m²中任一个的紫杉烷(例如,紫杉醇)。在一些实施方式中,每次给予的紫杉烷(例如,紫杉醇)量小于约25mg/m²、22mg/m²、20mg/m²、18mg/m²、15mg/m²、14mg/m²、13mg/m²、12mg/m²、11mg/m²、10mg/m²、9mg/m²、8mg/m²、7mg/m²、6mg/m²、5mg/m²、4mg/m²、3mg/m²、2mg/m²或1mg/m²中的任一个。在一些实施方式中,组合物中包括的紫杉烷(例如,紫杉醇)量(剂量)在任意下列范围内:约1至约5mg/m²、约5至约10mg/m²、约10至约25mg/m²、约25至约50mg/m²、约50至约75mg/m²、约75至约100mg/m²、约100至约125mg/m²、约125至约150mg/m²、约150至约175mg/m²、约175至约200mg/m²、约200至约225mg/m²、约225至约250mg/m²、约250至约300mg/m²、约300至约350mg/m²或约350至约400mg/m²。在一些实施方式中,组合物中的紫杉烷(例如,紫杉醇)量(剂量)为约5至约300mg/m²,如约20至约300mg/m²、约50至约250mg/m²、约100至约150mg/m²、约120mg/m²、约130mg/m²或约140mg/m²或约260mg/m²。

[0199] 在任意上述方面的一些实施方式中,组合物中的紫杉烷(例如,紫杉醇)量(剂量)包括至少约1mg/kg、2.5mg/kg、3.5mg/kg、5mg/kg、6.5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg或20mg/kg中的任一个。在不同实施方式中,组合物中的紫杉烷(例如,紫杉醇)量(剂量)包括小于约350mg/kg、300mg/kg、250mg/kg、200mg/kg、150mg/kg、100mg/kg、50mg/kg、25mg/kg、20mg/kg、10mg/kg、7.5mg/kg、6.5mg/kg、5mg/kg、3.5mg/kg、2.5mg/kg或1mg/kg中任一个的紫杉烷(例如,紫杉醇)。

[0200] 纳米颗粒组合物(以及如下文所述,其他剂)的示例性用药频率包括但不限于,每周不间断;每周,四周中的三周;每三周一次;每两周一次;每周,三周中的两周。在一些实施方式中,给予组合物约每2周一次、每3周一次、每4周一次、每6周一次或每8周一次。在一些实施方式中,给予组合物至少约一周1×、2×、3×、4×、5×、6×或7×(即,每天)中的任一个或每天三次、每天两次。在一些实施方式中,每次给予之间的间隔小于约6个月、3个月、1

个月、20天、15天、12天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天中的任一个。在一些实施方式中，每次给予之间的间隔大于约1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、8个月或12个月中的任一个。在一些实施方式中，用药安排中无间断。在一些实施方式中，每次给予之间的间隔不大于约一周。

[0201] 在一些实施方式中，纳米颗粒组合物中的紫杉烷每周被给予。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物中的紫杉烷每两周被给予。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物中的紫杉烷每三周被给予。在一些实施方式中，其他剂被给予一周 $1\times$ 、 $2\times$ 、 $3\times$ 、 $4\times$ 、 $5\times$ 、 $6\times$ 或7次。在一些实施方式中，其他剂每两周或三周中的两周被给予。在一些实施方式中，紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中，其他剂是铂基剂(如卡铂)。在上述剂量和/或给药的一些实施方式中，紫杉烷是紫杉醇，并且其他剂是卡铂。

[0202] 纳米颗粒组合物(以及其他剂)的给予可长期延续，如约一个月上至约七年。在一些实施方式中，组合物被给予至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30、36、48、60、72或84个月中任一个的时间。在一些实施方式中，紫杉烷(例如，紫杉醇)被给予至少一个月的时间，其中每次给予之间的间隔不大于约一周，并且其中每次给予的紫杉烷(例如，紫杉醇)剂量为约 $0.25\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $75\text{mg}/\text{m}^2$ ，如约 $0.25\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 或约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[0203] 其他剂(例如，铂基剂，如卡铂)的用药频率可与纳米颗粒组合物相同或不同。上文提供了示例性频率。作为进一步实例，可给予其他剂一天三次、一天两次、一天一次(每天)、一周六次、一周五次、一周四次、一周三次、一周两次、一周一次(每周)、三周中的两周一周一次或四周中的三周一周一次。在一些实施方式中，给予其他剂一天两次或一天三次。

[0204] 在一些实施方式中，紫杉烷(例如，紫杉醇)在纳米颗粒组合物中的剂量可在下列范围内：基于3周安排 $5\text{--}400\text{mg}/\text{m}^2$ 或基于每周安排 $5\text{--}250\text{mg}/\text{m}^2$ 。例如，紫杉烷(例如，紫杉醇)量在基于三周安排给予时可以为约60至约 $300\text{mg}/\text{m}^2$ (例如，约 $260\text{mg}/\text{m}^2$)。

[0205] 给予纳米颗粒组合物(例如，紫杉醇/白蛋白纳米颗粒组合物)的其他示例性用药安排包括但不限于， $100\text{mg}/\text{m}^2$ ，每周，无间断； $75\text{mg}/\text{m}^2$ ，每周，四周中的三周； $100\text{mg}/\text{m}^2$ ，每周，四周中的三周； $125\text{mg}/\text{m}^2$ ，每周，四周中的三周； $125\text{mg}/\text{m}^2$ ，每周，3周中的2周； $130\text{mg}/\text{m}^2$ ，每周，无间断； $175\text{mg}/\text{m}^2$ ，每2周一次； $260\text{mg}/\text{m}^2$ ，每2周一次； $260\text{mg}/\text{m}^2$ ，每3周一次； $180\text{--}300\text{mg}/\text{m}^2$ ，每三周； $60\text{--}175\text{mg}/\text{m}^2$ ，每周，无间断； $20\text{--}150\text{mg}/\text{m}^2$ ，一周两次；和 $150\text{--}250\text{mg}/\text{m}^2$ ，一周两次。组合物的用药频率可在治疗期间基于给药医生的判断进行调整。

[0206] 在一些实施方式中，治疗个体至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个治疗周期中的任一个。本文所述的组合物允许经短于约24小时的灌注时间灌注组合物至个体。例如，在一些实施方式中，组合物经小于约24小时、12小时、8小时、5小时、3小时、2小时、1小时、30分钟、20分钟或10分钟中任一个的灌注时间被给予。在一些实施方式中，组合物经约30分钟灌注时间被给予。

[0207] 紫杉烷(在一些实施方式中，紫杉醇)在纳米颗粒组合物中的其他示例性剂量包括但不限于，约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $90\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $120\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $160\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $175\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $210\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $220\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $260\text{mg}/\text{m}^2$ 和 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 中任一个。例如，紫杉醇在纳米颗粒组合物中的剂量可在下列范围内：基于3周安排给予时约 $100\text{--}400\text{mg}/\text{m}^2$ 或基于每周安排给予时约 $50\text{--}250\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[0208] 其他剂(例如，铂基剂，如卡铂)的剂量可利用本领域已知的方法确定。例如，其他

剂的剂量可考虑个体的肌酐清除率,通过本领域已知的方法计算血浆浓度曲线下方面积(AUC)来确定。其他剂的剂量可基于个体的症状(如不良反应)来调整(例如,减少)。在一些实施方式中,与紫杉烷纳米颗粒组合治疗的其他剂的剂量经计算提供如下AUC:约0.1-10mg/ml min、约1-8mg/ml min、约1.5至约7.5mg/ml min、约2至约6mg/ml min或约1、2、3、4、5、6或7mg/ml min中的任一个。其他剂,如卡铂,可被全身给予。其他剂可被静脉内给予。其他剂可经约10至约300分钟、约30至约180分钟、约45至约120分钟或约60分钟的时间被给予。

[0209] 其他剂(例如,铂基剂,如卡铂)的其他示例性含量包括但不限于,下列任意范围:约0.5至约5mg、约5至约10mg、约10至约15mg、约15至约20mg、约20至约25mg、约20至约50mg、约25至约50mg、约50至约75mg、约50至约100mg、约75至约100mg、约100至约125mg、约125至约150mg、约150至约175mg、约175至约200mg、约200至约225mg、约225至约250mg、约250至约300mg、约300至约350mg、约350至约400mg、约400至约450mg或约450至约500mg。例如,可给予下列剂量的其他剂:约1mg/kg至约200mg/kg(包括,例如,约1mg/kg至约20mg/kg、约20mg/kg至约40mg/kg、约40mg/kg至约60mg/kg、约60mg/kg至约80mg/kg、约80mg/kg至约100mg/kg、约100mg/kg至约120mg/kg、约120mg/kg至约140mg/kg、约140mg/kg至约200mg/kg)。

[0210] 其他剂(例如,卡铂)的剂量可考虑个体的肌酐清除率,通过本领域已知的方法计算血浆浓度曲线下方面积(AUC)来确定。其他剂的剂量可基于个体的症状(如不良反应)进行调整(例如,减少)。在一些实施方式中,其他剂(如与紫杉烷纳米颗粒组合治疗的卡铂)的剂量经计算提供如下AUC:约0.1-10mg/ml min、约1-8mg/ml min、约1.5至约7.5mg/ml min、约2至约6mg/ml min或约1、2、3、4、5、6或7mg/ml min中的任一个。其他剂,如卡铂,可被全身给予。其他剂,如卡铂,可被静脉内给予。其他剂,如卡铂,可经由端口管被给予。其他剂,如卡铂可经约10至约300分钟、约30至约180分钟、约45至约120分钟或约60分钟的时间被给予。

[0211] 其他剂的用药频率可与纳米颗粒组合物相同或不同。上文提供了示例性频率。作为进一步实例,其他剂可被给予一天三次、一天两次、一天一次(每天)、一周六次、一周五次、一周四次、一周三次、一周两次、一周一次(每周)。在一些实施方式中,其他剂被给予一天两次或一天三次。

[0212] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷量(剂量)在约45mg/m²至约350mg/m²之间,而其他剂的量(剂量)为约1mg/kg至约200mg/kg(包括,例如,约1mg/kg至约20mg/kg、约20mg/kg至约40mg/kg、约40mg/kg至约60mg/kg、约60mg/kg至约80mg/kg、约80mg/kg至约100mg/kg、约100mg/kg至约120mg/kg、约120mg/kg至约140mg/kg、约140mg/kg至约200mg/kg)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷量(剂量)在约80mg/m²至约350mg/m²之间,而其他剂的量(剂量)为约1mg/kg至约200mg/kg(包括,例如,约1mg/kg至约20mg/kg、约20mg/kg至约40mg/kg、约40mg/kg至约60mg/kg、约60mg/kg至约80mg/kg、约80mg/kg至约100mg/kg、约100mg/kg至约120mg/kg、约120mg/kg至约140mg/kg、约140mg/kg至约200mg/kg)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷量(剂量)在约80mg/m²至约300mg/m²之间,而其他剂的量(剂量)为约1mg/kg至约200mg/kg(包括,例如,约1mg/kg至约20mg/kg、约20mg/kg至约40mg/kg、约40mg/kg至约60mg/kg、约60mg/kg至约80mg/kg、约80mg/kg至约100mg/kg、约100mg/kg至约120mg/kg、约120mg/kg至约140mg/kg、约140mg/kg

至约200mg/kg)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷量(剂量)在约150mg/m²至约350mg/m²之间,而其他剂的量(剂量)为约1mg/kg至约200mg/kg(包括,例如,约1mg/kg至约20mg/kg、约20mg/kg至约40mg/kg、约40mg/kg至约60mg/kg、约60mg/kg至约80mg/kg、约80mg/kg至约100mg/kg、约100mg/kg至约120mg/kg、约120mg/kg至约140mg/kg、约140mg/kg至约200mg/kg)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷量(剂量)在约80mg/m²至约150mg/m²之间,而其他剂的量(剂量)为约1mg/kg至约200mg/kg(包括,例如,约1mg/kg至约20mg/kg、约20mg/kg至约40mg/kg、约40mg/kg至约60mg/kg、约60mg/kg至约80mg/kg、约80mg/kg至约100mg/kg、约100mg/kg至约120mg/kg、约120mg/kg至约140mg/kg、约140mg/kg至约200mg/kg)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷(例如,紫杉醇)量(剂量)为约100mg/m²。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷量(剂量)在约170mg/m²至约200mg/m²之间,而其他剂的量(剂量)为约1mg/kg至约200mg/kg(包括,例如,约1mg/kg至约20mg/kg、约20mg/kg至约40mg/kg、约40mg/kg至约60mg/kg、约60mg/kg至约80mg/kg、约80mg/kg至约100mg/kg、约100mg/kg至约120mg/kg、约120mg/kg至约140mg/kg、约140mg/kg至约200mg/kg)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷量(剂量)在约200mg/m²至约350mg/m²之间,而其他剂的量(剂量)为约1mg/kg至约200mg/kg(包括,例如,约1mg/kg至约20mg/kg、约20mg/kg至约40mg/kg、约40mg/kg至约60mg/kg、约60mg/kg至约80mg/kg、约80mg/kg至约100mg/kg、约100mg/kg至约120mg/kg、约120mg/kg至约140mg/kg、约140mg/kg至约200mg/kg)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷(例如,紫杉醇)量(剂量)为约260mg/m²。在上述任意方法的一些实施方式中,其他剂的量(剂量)为约20-30mg/kg、约30-40mg/kg、约40-50mg/kg、约50-60mg/kg、约60-70mg/kg、约70-80mg/kg、约80-100mg/kg或约100-120mg/kg。

[0213] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷量(剂量)在约45mg/m²至约350mg/m²之间,而其他剂的量(剂量)为约80mg至约1000mg(包括,例如,约80至约100mg、约100至约200mg、约200至约300mg、约300至约400mg、约400至约500mg、约500至约600mg、约600至约700mg、约700至约800mg、约800至约900mg、约900mg至约1000mg)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷量(剂量)在约80mg/m²至约350mg/m²之间,而其他剂的量(剂量)为约80mg至约1000mg(包括,例如,约80至约100mg、约100至约200mg、约200至约300mg、约300至约400mg、约400至约500mg、约500至约600mg、约600至约700mg、约700至约800mg、约800至约900mg、约900mg至约1000mg)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷量(剂量)在约80mg/m²至约300mg/m²之间,而其他剂的量(剂量)为约80mg至约1000mg(包括,例如,约80至约100mg、约100至约200mg、约200至约300mg、约300至约400mg、约400至约500mg、约500至约600mg、约600至约700mg、约700至约800mg、约800至约900mg、约900mg至约1000mg)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷量(剂量)在约150mg/m²至约350mg/m²之间,而其他剂的量(剂量)为约80mg至约1000mg(包括,例如,约80至约100mg、约100至约200mg、约200至约300mg、约300至约400mg、约400至约500mg、约500至约600mg、约600至约700mg、约700至约800mg、约800至约900mg、约900mg至约1000mg)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷量(剂量)在约80mg/m²至约150mg/m²之间,而其他剂的量(剂量)为约80mg至约1000mg(包括,例如,约80至约100mg、约100至约200mg、约200至约300mg、约300至约400mg、约400至约500mg、约500至约600mg、约600至约700mg、约700至约800mg、约

800至约900mg、约900mg至约1000mg)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷量(剂量)在约170mg/m²至约200mg/m²之间,而其他剂的量(剂量)为约80mg至约1000mg(包括,例如,约80至约100mg、约100至约200mg、约200至约300mg、约300至约400mg、约400至约500mg、约500至约600mg、约600至约700mg、约700至约800mg、约800至约900mg、约900mg至约1000mg)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷量(剂量)在约200mg/m²至约350mg/m²之间,而其他剂的量(剂量)为约80mg至约1000mg(包括,例如,约80至约100mg、约100至约200mg、约200至约300mg、约300至约400mg、约400至约500mg、约500至约600mg、约600至约700mg、约700至约800mg、约800至约900mg、约900mg至约1000mg)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷(例如,紫杉醇)量(剂量)为约100mg/m²。在上述任意方法的一些实施方式中,其他剂的量(剂量)为约100-200mg、约200-300mg、约300-400mg、约400-500mg。

[0214] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷量(剂量)在约50mg/m²至约400mg/m²之间(包括,例如,约100mg/m²至约300mg/m²、约75mg/m²至约150mg/m²或约100mg/m²至约150mg/m²),而其他剂(例如,卡铂)的量(剂量)为约AUC1至约AUC7(包括,例如,约AUC2至约AUC6或约AUC1、AUC2、AUC3、AUC4、AUC5或AUC6中的任一个)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷量(剂量)在约100mg/m²至约300mg/m²之间(例如,约100mg/m²至约150mg/m²),而其他剂的量(剂量)为约AUC2至约AUC6(例如,约AUC2、AUC3、AUC4、AUC5或AUC6中的任一个)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷量(剂量)在约100mg/m²至约150mg/m²之间,而其他剂的量(剂量)为约AUC4至约AUC6(例如,约AUC4、AUC5或AUC6中的任一个)。

[0215] 在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)黑素瘤的方法,包括给予个体(a)有效量的包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白,如人血清白蛋白或人白蛋白)的纳米颗粒的组合物和(b)有效量的至少一种其他剂(例如,卡铂),其中紫杉烷在纳米颗粒组合物中的剂量在约50mg/m²至约400mg/m²之间(包括,例如,约100mg/m²至约300mg/m²、约100mg/m²至约200mg/m²或约100mg/m²至约150mg/m²或约100mg/m²或约150mg/m²),而其他剂(例如,卡铂)的剂量为约AUC1至约AUC7(包括,例如,约AUC2至约AUC6或约AUC1、AUC2、AUC3、AUC4、AUC5或AUC6中的任一个)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物在四周中的三周被每周给予,或被每周给予。在一些实施方式中,其他剂在四周中的三周被每周给予,或被每周给予。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白,如人血清白蛋白或人白蛋白。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,其他剂是铂基剂。在一些实施方式中,其他剂是卡铂。

[0216] 本文所述的纳米颗粒组合物(和其他剂)可经由多种途径给予个体(如人),包括,例如,静脉内、动脉内、腹膜内、肺内、口服、吸入、囊内、肌内、气管内、皮下、眼内、鞘内、经粘膜和经皮。在一些实施方式中,可使用组合物的持续连续释放制剂。在本发明的一种变型中,纳米颗粒(如白蛋白纳米颗粒)可通过任何可接受的途径被给予:包括但不限于,口服、肌内、经皮、静脉内、通过吸入器或其他空气携带的递送系统及类似途径。任何可用于给予本文所述的纳米颗粒组合物的途径可用于给予其他剂。本文所述的其他剂可经由多种途径被给予个体(如人),如胃肠外,包括静脉内、心室内、动脉内、腹膜内、肺内、口服、吸入、囊内、肌内、气管内、皮下、眼内、鞘内或经皮。在一些实施方式中,其他剂被全身给予。在一些

实施方式中,其他剂被静脉内给予。在一些实施方式中,其他剂通过灌注被给予。在一些实施方式中,其他剂通过端口或端口管被给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物被口服给予。

[0217] 本领域技术人员理解,其他剂的适当剂量大约是已经用于临床疗法的剂量,其中其他剂被单独或组合另外的剂给予。剂量变化将可能根据治疗状况而存在。如上所述,在一些实施方式中,其他剂可在减少的水平下被给予。

[0218] 可使用本文所述给药配置的组合物。本文所述的组合治疗方法可单独进行或联合另外的疗法,如化学疗法、放射疗法(例如,全脑放射疗法)、手术、激素疗法、基因疗法、免疫疗法、化学免疫疗法、冷冻疗法、超声疗法、肝移植、局部消融疗法、射频消融疗法、光动力疗法和类似疗法。发生增生性疾病风险较大的人可接受治疗以抑制和/或延迟疾病的发生。

[0219] 纳米颗粒组合物

[0220] 本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包括(在不同实施方式中,主要由下列组成):紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白,如人血清白蛋白或人白蛋白)。弱水溶性的药物(如紫杉烷)的纳米颗粒已被公开于,例如,美国专利号5,916,596;6,506,405;6,749,868,6,537,579,7,820,788,和美国专利公开号2006/0263434和2007/0082838;PCT专利申请W008/137148,其全部内容均被引入本文作为参考。

[0221] 在一些实施方式中,组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒的平均或均值直径不大于约1000纳米(nm),如不大于约(或小于约)900、800、700、600、500、400、300、200和100nm中的任一个。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径不大于约200nm(如小于约200nm)。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径不大于约150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径不大于约100nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约20至约400nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均或均值直径为约40至约200nm。在一些实施方式中,纳米颗粒是可无菌过滤的。

[0222] 在一些实施方式中,本文所述的组合物的纳米颗粒具有如下平均直径:不大于约200nm,包括,例如,不大于约190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70或60nm中的任一个。在一些实施方式中,组合物中至少约50%(例如,至少约60%、70%、80%、90%、95%或99%中的任一个)的纳米颗粒具有如下直径:不大于约200nm,包括,例如,不大于约190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70或60nm中的任一个。在一些实施方式中,组合物中至少约50%(例如,至少约60%、70%、80%、90%、95%或99%中的任一个)的纳米颗粒落入下列范围内:约20至约400nm,包括,例如,约20至约200nm、约40至约200nm、约30至约180nm,和约40至约150、约50至约120和约60至约100nm中的任一个。

[0223] 在一些实施方式中,载体蛋白(例如,白蛋白)具有可形成二硫键的巯基(sulfhydryl)。在一些实施方式中,组合物的纳米颗粒部分中至少约5%(包括,例如,至少约10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%中的任一个)的载体蛋白(例如,白蛋白)交联(例如,通过一个或多个二硫键交联)。

[0224] 在一些实施方式中,纳米颗粒包括包被有载体蛋白(例如,白蛋白,如人白蛋白或人血清白蛋白)的紫杉烷(如紫杉醇)。在一些实施方式中,组合物包括纳米颗粒和非纳米颗粒形式的紫杉烷(例如,紫杉醇溶液形式或可溶性载体蛋白/纳米颗粒复合物形式),其中组合物中至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%中任一个的紫杉烷是纳米颗粒形

式。在一些实施方式中,纳米颗粒中的紫杉烷按重量计构成大于约50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%中任一个的纳米颗粒。在一些实施方式中,纳米颗粒具有非聚合物基质。在一些实施方式中,纳米颗粒包括基本上无聚合物材料(如聚合物基质)的紫杉烷内核。

[0225] 在一些实施方式中,组合物包括组合物纳米颗粒和非纳米颗粒部分中的载体蛋白(例如,白蛋白),其中组合物中至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%中任一个的载体蛋白(例如,白蛋白)处于组合物非纳米颗粒部分中。

[0226] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)与紫杉烷的重量比为约18:1或更小,如约15:1或更小,例如,约10:1或更小。在一些实施方式中,组合物中白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)与紫杉烷的重量比落入下列任一范围内:约1:1至约18:1、约2:1至约15:1、约3:1至约13:1、约4:1至约12:1、约5:1至约10:1。在一些实施方式中,组合物纳米颗粒部分中白蛋白与紫杉烷的重量比为约1:2、1:3、1:4、1:5、1:9、1:10、1:15或更小中的任一个。在一些实施方式中,组合物中白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)与紫杉烷的重量比为下列任一个:约1:1至约18:1、约1:1至约15:1、约1:1至约12:1、约1:1至约10:1、约1:1至约9:1、约1:1至约8:1、约1:1至约7:1、约1:1至约6:1、约1:1至约5:1、约1:1至约4:1、约1:1至约3:1、约1:1至约2:1、约1:1至约1:1。

[0227] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包括上述特征中的一个或多个。

[0228] 本文所述的纳米颗粒可存在于干燥制剂(如冻干组合物)中或悬浮于生物相容性介质中。适当的生物相容性介质包括但不限于,水、水性缓冲介质、盐水、缓冲盐水、任选地氨基酸缓冲溶液、任选地蛋白质缓冲溶液、任选地糖缓冲溶液、任选地维生素缓冲溶液、任选地合成聚合物缓冲溶液、含脂质乳液和类似物。

[0229] 在一些实施方式中,药学上可接受的载体包括载体蛋白(例如,白蛋白,如人白蛋白或人血清白蛋白)。适当的载体蛋白的实例包括通常发现于血液或血浆中的蛋白质,包括但不限于,白蛋白、免疫球蛋白——包括IgA、脂蛋白、载脂蛋白B、 α -酸性糖蛋白、 β -2-巨球蛋白、甲状腺球蛋白、转铁蛋白、纤连蛋白、VII因子、VIII因子、IX因子、X因子和类似物。在一些实施方式中,载体蛋白是非血液蛋白质,如酪蛋白、 α -乳白蛋白、 β -乳球蛋白。蛋白质可以是天然来源的或合成制备的。在一些实施方式中,蛋白质是白蛋白,如人白蛋白或人血清白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是重组白蛋白。

[0230] 人血清白蛋白(HSA)是易溶的球状蛋白质Mr 65K,由585个氨基酸组成。HAS是血浆中最丰富的蛋白质,并且在人血浆中占据胶体渗透压的70-80%。HAS的氨基酸序列包含共17个二硫桥、一个自由巯基(Cys 34)和单个色氨酸(Trp 214)。静脉内应用HSA溶液已被显示用于预防和治疗低血容量休克(参见,例如,Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977))和Houser et al., Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980))和联合交换输血用于治疗新生儿(内)胆红素过多症(参见,例如,Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980))。考虑其他白蛋白,如牛血清白蛋白。这种非人白蛋白的应用可以是适当的,例如,在这些组合物用于非人哺乳动物如兽医(包括家养宠物和农业情况)的情况下。人血清白蛋白(HSA)具有多个疏水结合位点(共八个用于脂肪酸, HAS的内源配体)并且结合多种紫杉烷,特别是中性和带负电的疏水化合物(Goodman et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996))。已提出HAS的子域IIA和IIIA中的两个高亲和力结合位点,其是高度延长的疏水

袋,并且表面附近具有带电的赖氨酸和精氨酸残基,充当极性配体特征的附着点(参见,例如,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)和Carter et al.,*Adv.Protein.Chem.*,45,153-203(1994))。已证实紫杉醇和异丙酚(propofol)结合HSA(参见,例如,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)和Garrido et al.,*Rev.Esp.Anestesiol.Reanim.*,41,308-12(1994))。另外,已证实多西他奇(docetaxel)结合至人血浆蛋白质(参见,例如,Urien et al.,*Invest.New Drugs*,14(b),147-51(1996))。

[0231] 组合物中的载体蛋白(例如,白蛋白,如人白蛋白或人血清白蛋白)通常充当紫杉烷的载体,即,组合物中的白蛋白使紫杉烷与不包括载体蛋白的组合物相比更容易悬浮于水性介质或有助于保持悬浮。这可避免使用有毒溶剂(或表面活性剂)以溶解紫杉烷,从而可减少紫杉烷给予个体(如人)的一种或多种副作用。因此,在一些实施方式中,本文所述的组合物基本上无(如无)表面活性剂,如Cremophor(或聚氧乙基化蓖麻油)(包括Cremophor EL®(BASF))。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物基本上无(如无)表面活性剂。如果在纳米颗粒组合物被给予个体时组合物中的Cremophor或表面活性剂量不足以引起个体中的一种或多种副作用,则组合物“基本上无Cremophor”或“基本上无表面活性剂”。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包含小于约20%、15%、10%、7.5%、5%、2.5%或1%中的任一个的有机溶剂或表面活性剂。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是人白蛋白或人血清白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是重组白蛋白。

[0232] 本文所述的组合物中的载体蛋白(如白蛋白)量将根据组合物中的其他组分而变化。在一些实施方式中,组合物包括的载体蛋白如白蛋白的量足以稳定水悬浮液(例如,稳定胶体悬浮液形式(如纳米颗粒的稳定悬浮液))中的紫杉烷。在一些实施方式中,载体蛋白如白蛋白的量降低紫杉烷在水性介质中的沉降率。关于包含颗粒的组合物,载体蛋白如白蛋白的量还取决于紫杉烷纳米颗粒的尺寸和密度。

[0233] 如果紫杉烷长期(如至少约0.1、0.2、0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、24、36、48、60或72小时中的任一个)保持悬浮在水性介质中(如,无可见沉淀或或沉降),则紫杉烷被“稳定”在水性悬浮液中。悬浮液通常但不一定适于给予个体(如人)。通常(但不一定)在储存温度(如室温(如20-25°C)或冷藏条件(如4°C))下评价悬浮液的稳定性。例如,如果悬浮液在悬浮液制成后约15分钟不呈现肉眼或1000倍光学显微镜下观察时可见的絮凝或颗粒团聚,则悬浮液在储存温度下稳定。稳定性还可在加速测试条件下进行评价,如在高于约40°C的温度。

[0234] 在一些实施方式中,载体蛋白(例如,白蛋白)的存在量足以稳定水性悬浮液中某个浓度的紫杉烷。例如,组合物中的紫杉烷浓度为约0.1至约100mg/ml,包括,例如,约0.1至约50mg/ml、约0.1至约20mg/ml、约1至约10mg/ml、约2mg/ml至约8mg/ml、约4至约6mg/ml或约5mg/ml中的任一个。在一些实施方式中,紫杉烷的浓度为至少约1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml

ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/ml和50mg/ml中的任一个。在一些实施方式中,载体蛋白(例如,白蛋白)的存在量避免使用表面活性剂(如Cremophor),使得组合物无或基本上无表面活性剂(如Cremophor)。

[0235] 在一些实施方式中,液体形式的组合物包括约0.1%至约50% (w/v) (例如约0.5% (w/v)、约5% (w/v)、约10% (w/v)、约15% (w/v)、约20% (w/v)、约30% (w/v)、约40% (w/v)或约50% (w/v))的载体蛋白(例如,白蛋白)。在一些实施方式中,液体形式的组合物包括约0.5%至约5% (w/v)的载体蛋白(例如,白蛋白)。

[0236] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中载体蛋白(例如,白蛋白)与紫杉烷的重量比使得足量紫杉烷结合于细胞或被细胞输送。虽然载体蛋白(例如,白蛋白)与紫杉烷的重量比必须针对不同的载体蛋白(例如,白蛋白)和紫杉烷组合进行优化,但通常载体蛋白(例如,白蛋白)与紫杉烷的重量比(w/w)为约0.01:1至约100:1、约0.02:1至约50:1、约0.05:1至约20:1、约0.1:1至约20:1、约1:1至约18:1、约2:1至约15:1、约3:1至约12:1、约4:1至约10:1、约5:1至约9:1或约9:1。在一些实施方式中,载体蛋白(例如,白蛋白)与紫杉烷的重量比为约18:1或更小、15:1或更小、14:1或更小、13:1或更小、12:1或更小、11:1或更小、10:1或更小、9:1或更小、8:1或更小、7:1或更小、6:1或更小、5:1或更小、4:1或更小、和3:1或更小中的任一个。在一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。在一些实施方式中,组合物中白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)与紫杉烷的重量比为下列中的任一个:约1:1至约18:1、约1:1至约15:1、约1:1至约12:1、约1:1至约10:1、约1:1至约9:1、约1:1至约8:1、约1:1至约7:1、约1:1至约6:1、约1:1至约5:1、约1:1至约4:1、约1:1至约3:1、约1:1至约2:1、约1:1至约1:1。

[0237] 在一些实施方式中,载体蛋白(例如,白蛋白)允许组合物在无显著副作用的情况下被给予个体(如人)。在一些实施方式中,载体蛋白(例如,白蛋白,如人血清白蛋白或人白蛋白)的量有效减少紫杉烷给予人的一种或多种副作用。术语“减少紫杉烷给予的一种或多种副作用”指代减少、减轻、消除或避免紫杉烷导致的一种或多种不期望的作用,以及用于递送紫杉烷的递送载体(如使紫杉烷适于注射的溶剂)导致的副作用。这种副作用包括,例如,骨髓抑制、神经毒性、高敏性、炎症、静脉刺激、静脉炎、疼痛、皮肤刺激、周围神经病、中性粒细胞减少性发热、过敏反应、静脉血栓、外渗、及其组合。然而,这些副作用只是示例性的,并且可减少与紫杉烷相关的其他副作用或副作用组合。

[0238] 在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)和白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有不大于约200nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)和白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有不大于约150nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)和白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有约130nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有紫杉醇和人白蛋白(如人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有约130nm的平均直径。

[0239] 在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)和白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有不大于约200nm的平均直径,其中组合物中白蛋白与紫杉烷的重量比不大于约9:1(如约9:1)。在一些实施方式中,

本文所述的纳米颗粒组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)和白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有不大于约150nm的平均直径,其中组合物中白蛋白与紫杉烷的重量比不大于约9:1(如约9:1)。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有紫杉烷(如紫杉醇)和白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有约150nm的平均直径,其中组合物中白蛋白与紫杉烷的重量比不大于约9:1(如约9:1)。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括含有紫杉醇和人白蛋白(如人血清白蛋白)的纳米颗粒,其中纳米颗粒具有约130nm的平均直径,其中组合物中白蛋白与紫杉烷的重量比为约9:1。

[0240] 在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包括包被有白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)的紫杉烷(如紫杉醇)。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包括包被有白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)的紫杉烷(如紫杉醇),其中纳米颗粒具有不大于约200nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包括包被有白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)的紫杉烷(如紫杉醇),其中纳米颗粒具有不大于约150nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包括包被有白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)的紫杉烷(如紫杉醇),其中纳米颗粒具有约130nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包括包被有人白蛋白(如人血清白蛋白)的紫杉醇,其中纳米颗粒具有约130nm的平均直径。

[0241] 在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包括包被有白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)的紫杉烷(如紫杉醇),其中组合物中白蛋白与紫杉烷的重量比不大于约9:1(如约9:1)。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包括包被有白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)的紫杉烷(如紫杉醇),其中纳米颗粒具有不大于约200nm的平均直径,其中组合物中白蛋白与紫杉烷的重量比不大于约9:1(如约9:1)。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包括包被有白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)的紫杉烷(如紫杉醇),其中纳米颗粒具有不大于约150nm的平均直径,其中组合物中白蛋白与紫杉烷的重量比不大于约9:1(如约9:1)。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包括包被有白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)的紫杉烷(如紫杉醇),其中纳米颗粒具有约150nm的平均直径,其中组合物中白蛋白与紫杉烷的重量比不大于约9:1(如约9:1)。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包括包被有人白蛋白(如人血清白蛋白)的紫杉醇,其中纳米颗粒具有约130nm的平均直径,其中组合物中白蛋白与紫杉烷的重量比为约9:1。

[0242] 在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包括由白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的紫杉烷(如紫杉醇)。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包括由白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的紫杉烷(如紫杉醇),其中纳米颗粒具有不大于约200nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包括由白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的紫杉烷(如紫杉醇),其中纳米颗粒具有不大于约150nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包括由白

蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的紫杉烷(如紫杉醇),其中纳米颗粒具有约130nm的平均直径。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包括由人白蛋白(如人血清白蛋白)稳定的紫杉醇,其中纳米颗粒具有约130nm的平均直径。

[0243] 在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包括由白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的紫杉烷(如紫杉醇),其中组合物中白蛋白与紫杉烷的重量比不大于约9:1(如约9:1)。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包括由白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的紫杉烷(如紫杉醇),其中纳米颗粒具有不大于约200nm的平均直径,其中组合物中白蛋白与紫杉烷的重量比不大于约9:1(如约9:1)。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包括由白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的紫杉烷(如紫杉醇),其中纳米颗粒具有不大于约150nm的平均直径,其中组合物中白蛋白与紫杉烷的重量比不大于约9:1(如约9:1)。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包括由白蛋白(如人白蛋白或人血清白蛋白)稳定的紫杉烷(如紫杉醇),其中纳米颗粒具有约150nm的平均直径,其中组合物中白蛋白与紫杉烷的重量比不大于约9:1(如约9:1)。在一些实施方式中,本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包括由人白蛋白(如人血清白蛋白)稳定的紫杉醇,其中纳米颗粒具有约130nm的平均直径,其中组合物中白蛋白与紫杉烷的重量比为约9:1。

[0244] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包括Nab-紫杉醇(或Abraxane[®])。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是Nab-紫杉醇(或Abraxane[®])。Abraxane[®]是由人白蛋白USP稳定的紫杉醇的制剂,其可分散在可直接注射的生理溶液中。人白蛋白与紫杉醇的重量比为约9:1。当分散在适当的水性介质如0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液中时,Nab-紫杉醇(或Abraxane[®])形成紫杉醇的稳定胶体悬浮液。胶体悬浮液中纳米颗粒的平均颗粒尺寸为约130纳米。由于HAS易溶于水,Nab-紫杉醇(或Abraxane[®])可以在稀(0.1mg/ml紫杉醇)至浓(20mg/ml紫杉醇)的宽范围浓度下重构,包括,例如,约2mg/ml至约8mg/ml、或约5mg/ml。

[0245] 制备纳米颗粒组合物的方法在本领域已知。例如,包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白,如人血清白蛋白或人白蛋白)的纳米颗粒可在高剪切力条件(例如,声处理、高压均质或类似条件)下制备。这些方法被公开于,例如,美国专利号5,916,596;6,506,405;6,749,868,6,537,579和7,820,788;和美国专利公开号2007/0082838、2006/0263434和PCT申请W008/137148。

[0246] 简而言之,将紫杉烷(如紫杉醇)溶解于有机溶剂,并可将溶液加入载体蛋白溶液,如白蛋白溶液。将混合物进行高压均质。然后可通过蒸发去除有机溶剂。获得的分散液可被进一步冻干。适当的有机溶剂包括,例如,酮、酯、醚、含氯溶剂和本领域已知的其他溶剂。例如,有机溶剂可以是二氯甲烷或氯仿/乙醇(例如,比例为1:9,1:8,1:7,1:6,1:5,1:4,1:3,1:2,1:1,2:1,3:1,4:1,5:1,6:1,7:1,8:1或9:1)。

[0247] 纳米颗粒组合物中的其他组分

[0248] 本文所述的纳米颗粒可存在于包括其他剂、赋形剂或稳定剂的组合物。例如,为通过增加纳米颗粒的阴性 ζ 电势来增加稳定性,可添加一种或多种带负电组分。这种带负电组分包括但不限于由甘氨酸、胆酸、鹅去氧胆酸、牛磺胆酸、甘氨酸去氧胆酸、牛磺去氧胆酸、石胆酸、熊去氧胆酸、脱氢胆酸和其他组成的胆汁酸的胆汁酸盐;磷脂,包括卵磷脂(卵

黄)系磷脂,包括下列磷脂酰胆碱:棕榈酰油酰基磷脂酰胆碱、棕榈酰亚油酰基磷脂酰胆碱、硬脂酰亚油酰基磷脂酰胆碱、硬脂酰油酰基磷脂酰胆碱、硬脂酰花生酰基磷脂酰胆碱和二棕榈酰磷脂酰胆碱。其他磷脂包括L- α -二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)、二油酰基磷脂酰胆碱(DOPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)、氢化大豆磷脂酰胆碱(HSPC)和其他相关化合物。带负电表面活性剂或乳化剂也适合作为添加剂,例如,胆固醇基硫酸钠和类似物。

[0249] 在一些实施方式中,组合物适于给予人。在一些实施方式中,组合物适于给予哺乳动物,如,在兽医情况下,家养宠物和农业动物。有多种适当的纳米颗粒组合物制剂(参见,例如,美国专利号5,916,596、6,096,331和7,820,788)。下列制剂和方法只是示例性的,绝非限制性。适于口服给予的制剂可由下列组成:(a)液体溶液,如溶解在稀释剂如水、盐水或橙汁中的有效量的化合物;(b)胶囊、囊剂或片剂,均包含预定量的活性成分,作为固体或颗粒;(c)适当液体中的悬浮液;和(d)适当的乳液。片剂形式可包括下列一种或多种:乳糖、甘露醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、微晶纤维素、阿拉伯胶、明胶、胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸和其他赋形剂、着色剂、稀释剂、缓冲剂、增湿剂、防腐剂、调味剂和药理学可相容的赋形剂。锭剂形式可包括在调味剂(通常蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)中的活性成分,以及在惰性基体(如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶)中包括活性成分的软锭剂、乳液、凝胶和除活性成分外还包含本领域已知的赋形剂的类似物。

[0250] 适当的载体、赋形剂和稀释剂的实例包括但不限于,乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、海藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、盐水溶液、糖浆、甲基纤维素、甲基和丙基羟基苯甲酸酯、滑石、硬脂酸镁和矿物油。制剂可另外包括润滑剂、润湿剂、乳化和悬浮剂、防腐剂、甜味剂或调味剂。

[0251] 适于胃肠外给予的制剂包括水性和非水性等渗无菌注射溶液,其可包含抗氧化剂、缓冲剂、杀菌剂和使制剂可与目标接受者的血液相容的溶质;和水性和非水性无菌悬浮液,其可包括悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂。制剂可以单位剂量或多剂量密封容器如安瓿瓶和小瓶为单位制备,并且可储存在冻干(freeze-dried/lyophilized)条件下,只需在使用前夕添加注射用无菌液体赋形剂,例如,水。临时注射溶液和悬浮液可由前述类型的无菌粉末、颗粒和片剂制备。优选可注射制剂。

[0252] 在一些实施方式中,组合物被配制具有约4.5至约9.0的pH范围,包括,例如,下列任一pH范围:约5.0至约8.0、约6.5至约7.5和约6.5至约7.0。在一些实施方式中,组合物的pH被配制为不小于约6,包括,例如,不小于约6.5、7或8中的任一个(如约8)。也可通过添加适当的张力调节剂(tonicity modifier)如甘油,使组合物与血液等渗。

[0253] 制品、试剂盒、组合物和药物

[0254] 本发明还提供用于本文所述的任何方法的试剂盒、药物、组合物、单位剂型和制品。

[0255] 本发明的试剂盒包括一个或多个容器,该容器包括含紫杉烷的纳米颗粒组合物(或单位剂型和/或制品)和/或其他剂(如至少一种本文所述的其他剂),和在一些实施方式中,进一步包括按照本文所述的任何方法的使用说明。试剂盒可进一步包括适于治疗的个体的选择描述。本发明的试剂盒提供的说明一般是标签或包装插入物(例如,试剂盒包括的纸页)上的书面说明,但机器可读的说明(例如,储存磁盘或光盘上承载的说明)也是可接受的。

[0256] 例如,在一些实施方式中,试剂盒包括组合物,该组合物包括含有紫杉烷和载体蛋白的纳米颗粒(例如,白蛋白,如人血清白蛋白或人白蛋白)。在一些实施方式中,试剂盒进一步包括给予纳米颗粒组合物以治疗个体黑素瘤的说明。再例如,在一些实施方式中,试剂盒包括a)组合物,其包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白,如人血清白蛋白或人白蛋白)的纳米颗粒;b)有效量的至少一种本文所述的其他剂。在一些实施方式中,试剂盒进一步包括给予纳米颗粒组合物和至少一种其他剂以治疗个体黑素瘤的说明。纳米颗粒和其他剂可存在于分别的容器中或单一的容器中。例如,试剂盒可包括一种明确的组合物,或两种或更多种组合物——其中一种组合物包括纳米颗粒,一种组合物包括其他剂。说明可处于包装插入物或包装标签上。治疗可按照本文所述的任一方法。

[0257] 本发明的试剂盒处于适当的包装中。适当的包装包括但不限于,小瓶、瓶子、罐、柔性包装(例如,密封的Mylar或塑料袋)和类似物。试剂盒可任选地提供另外的组分,如缓冲剂和说明信息。因此本申请还提供制品,其包括小瓶(如密封小瓶)、单位剂量或单位剂型、瓶子、罐、柔性包装和类似物。

[0258] 关于纳米颗粒组合物使用的说明通常包括关于目标治疗的剂量、用药安排和给药途径的信息。容器可以是单位剂量、整装包装(例如,多剂量包装)或亚单位剂量。例如,可提供包含本文公开的足以长期(如一周、8天、9天、10天、11天、12天、13天、2周、3周、4周、6周、8周、3个月、4个月、5个月、7个月、8个月、9个月或更长中的任一个)提供个体有效治疗的剂量的紫杉烷(如紫杉烷)的试剂盒。试剂盒还可包括多单位剂量的紫杉烷和药物组合物和使用说明,并且以足以在药房(例如,医院药房和合成药房)中储存和使用的量包装。

[0259] 还提供可用于本文所述方法的药物、组合物和单位剂型。在一些实施方式中,提供用于治疗个体黑素瘤的药物(或组合物或单位剂型),其包括有效量的含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白,如人血清白蛋白或人白蛋白)的纳米颗粒。在一些实施方式中,提供包括含有紫杉烷和载体蛋白(例如,白蛋白,如人血清白蛋白)的纳米颗粒的用于联合其他剂治疗个体黑素瘤的药物(或组合物或单位剂型)。

[0260] 另外的示例性实施方式

[0261] 在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒(如具有不大于约200nm的平均颗粒尺寸的纳米颗粒)的组合物。在一些实施方式中,有治疗人个体皮肤黑素瘤(如转移性皮肤黑素瘤如转移性恶性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒(如具有不大于约200nm的平均颗粒尺寸的纳米颗粒)的组合物。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,包括给予个体有效量的组合物,该组合物包括含有包被有白蛋白的紫杉醇的纳米颗粒(如具有不大于约200nm的平均颗粒尺寸的纳米颗粒,例如,Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,有治疗人个体皮肤黑素瘤(如转移性皮肤黑素瘤如转移性恶性皮肤黑素瘤)的方法,包括给予个体有效量的组合物,该组合物包括含有包被有白蛋白的紫杉醇的纳米颗粒(如具有不大于约200nm的平均颗粒尺寸的纳米颗粒,例如,Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,有治疗人个体皮肤黑素瘤(如转移性皮肤黑素瘤如转移性恶性皮肤黑素瘤)的方法,包括静脉内给予(例如,经约30-40分钟灌注)个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量为约80至约200mg/m²(包括,例如,约90mg/m²、约

120mg/m²或约150mg/m²)。在一些实施方式中,有治疗人个体皮肤黑素瘤(如转移性皮肤黑素瘤如转移性恶性皮肤黑素瘤)的方法,包括在每28天周期的第1、8、15天静脉内给予——通过经约30-40分钟灌注——一个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约150mg/m²。在一些实施方式中,有治疗人个体皮肤黑素瘤(如转移性皮肤黑素瘤如转移性恶性皮肤黑素瘤)的方法,包括在每28天周期的第1、8、15天静脉内给予——通过经约30-40分钟灌注——一个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约120mg/m²。在一些实施方式中,有治疗人个体皮肤黑素瘤(如转移性皮肤黑素瘤如转移性恶性皮肤黑素瘤)的方法,包括在每28天周期的第1、8、15天静脉内给予——通过经约30-40分钟灌注——一个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约90mg/m²。在一些实施方式中,治疗个体至少约2个月,包括,例如,至少约3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中任一个。在一些实施方式中,个体未经过化疗。在一些实施方式中,黑素瘤是IV阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体有远端转移。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1a阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1b阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1c阶段。在一些实施方式中,个体患有可测的疾病。在一些实施方式中,个体有脑转移的黑素瘤。在一些实施方式中,个体没有脑转移。在一些实施方式中,个体包括野生型BRAF。在一些实施方式中,个体包括突变体BRAF(如具有V600E突变的BRAF)。在一些实施方式中,个体具有升高的LDH水平。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体在约65岁以下。在一些实施方式中,个体为至少约65岁(例如,至少约70、75或80岁中的任一个)。

[0262] 在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体之前未接受过针对黑素瘤的治疗或未接受过在前的细胞毒性化学疗法,如在前的辅助细胞毒性疗法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒(如具有不大于约200nm的平均颗粒尺寸的纳米颗粒)的组合物。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体之前未接受过针对黑素瘤的治疗或未接受过在前的细胞毒性化学疗法,如在前的辅助细胞毒性疗法,包括给予个体有效量的组合物,该组合物包括含有包被有白蛋白的紫杉醇的纳米颗粒(如具有不大于约200nm的平均颗粒尺寸的纳米颗粒,例如,Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体之前未接受过针对黑素瘤的治疗或未接受过在前的细胞毒性化学疗法,如在前的辅助细胞毒性疗法,包括静脉内给予(例如,经约30-40分钟灌注)个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约80至约200mg/m²(包括,例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²)。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体之前未接受过针对黑素瘤的治疗或未接受过在前的细胞毒性化学疗法,如在前的辅助细胞毒性疗法,包括在每28天周期的第1、8、15天通过静脉内给予(如灌注经约30-40分钟),静脉内给予个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约80至约200mg/m²(包括,例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²)。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体之前未接受过针对黑素瘤的治疗或未接受过在前的细胞毒性化学疗法,如在前的辅助细胞毒性疗法,

包括在每28天周期的第1、8、15天静脉内给予——通过经约30-40分钟灌注——一个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约150mg/m²。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体之前未接受过针对黑素瘤的治疗或未接受过在前的细胞毒性化学疗法,如在前的辅助细胞毒性疗法,包括在每28天周期的第1、8、15天静脉内给予——通过经约30-40分钟灌注——一个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约120mg/m²。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体之前未接受过针对黑素瘤的治疗或未接受过在前的细胞毒性化学疗法,如在前的辅助细胞毒性疗法,包括在每28天周期的第1、8、15天静脉内给予——通过经约30-40分钟灌注——一个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约90mg/m²。在一些实施方式中,治疗个体至少约2个月,包括,例如,至少约3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中任一个。在一些实施方式中,黑素瘤是IV阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体有远端转移。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1a阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1b阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1c阶段。在一些实施方式中,个体患有可测的疾病。在一些实施方式中,个体有脑转移的黑素瘤。在一些实施方式中,个体没有脑转移。在一些实施方式中,个体包括野生型BRAF。在一些实施方式中,个体包括突变体BRAF(如具有V600E突变的BRAF)。在一些实施方式中,个体具有升高的LDH水平。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体在约65岁以下。在一些实施方式中,个体为至少约65岁(例如,至少约70、75或80岁中的任一个)。

[0263] 在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体之前接受过针对黑素瘤的治疗或接受过在前的细胞毒性化学疗法,如在前的辅助细胞毒性疗法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒(如具有不大于约200nm的平均颗粒尺寸的纳米颗粒)的组合物。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体之前接受过针对黑素瘤的治疗或接受过在前的细胞毒性化学疗法,如在前的辅助细胞毒性疗法,包括给予个体有效量的组合物,该组合物包括含有包被有白蛋白的紫杉醇的纳米颗粒(如具有不大于约200nm的平均颗粒尺寸的纳米颗粒,例如,Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体之前接受过针对黑素瘤的治疗或接受过在前的细胞毒性化学疗法,如在前的辅助细胞毒性疗法,包括静脉内给予(例如,经约30-40分钟灌注)个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约80至约200mg/m²(包括,例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²)。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体之前接受过针对黑素瘤的治疗或接受过在前的细胞毒性化学疗法,如在前的辅助细胞毒性疗法,包括在每28天周期的第1、8、15天静脉内给予(例如,经约30-40分钟灌注)个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约80至约200mg/m²(包括,例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²)。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体之前接受过针对黑素瘤的治疗或接受过在

前的细胞毒性化学疗法,如在前的辅助细胞毒性疗法,包括在每28天周期的第1、8、15天经约30-40分钟灌注给个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约150mg/m²。在一些实施方式中,治疗个体至少约2个月,包括,例如,至少约3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中任一个。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体之前接受过针对黑素瘤的治疗或接受过在前的细胞毒性化学疗法,如在前的辅助细胞毒性疗法,包括在每28天周期的第1、8、15天经约30-40分钟灌注给个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约120mg/m²。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体之前接受过针对黑素瘤的治疗或接受过在前的细胞毒性化学疗法,如在前的辅助细胞毒性疗法,包括在每28天周期的第1、8、15天经约30-40分钟灌注给个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约90mg/m²。在一些实施方式中,治疗个体至少约2个月,包括,例如,至少约3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中任一个。在一些实施方式中,黑素瘤是IV阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体有远端转移。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1a阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1b阶段。在一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1c阶段。在一些实施方式中,个体患有可测的疾病。在一些实施方式中,个体有脑转移的黑素瘤。在一些实施方式中,个体没有脑转移。在一些实施方式中,个体包括野生型BRAF。在一些实施方式中,个体包括突变体BRAF(如具有V600E突变的BRAF)。在一些实施方式中,个体具有升高的LDH水平。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体在约65岁以下。在一些实施方式中,个体为至少约65岁(例如,至少约70、75或80岁中的任一个)。

[0264] 在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体具有升高的LDH水平,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒(如具有不大于约200nm的平均颗粒尺寸的纳米颗粒)的组合物。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体具有升高的LDH水平,包括给予个体有效量的组合物,该组合物包括含有包被有白蛋白的紫杉醇的纳米颗粒(如具有不大于约200nm的平均颗粒尺寸的纳米颗粒,例如,Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体具有升高的LDH水平,包括静脉内给予(例如,经约30-40分钟灌注)个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约80至约200mg/m²(包括,例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²)。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体具有升高的LDH水平,包括在每28天周期的第1、8、15天静脉内给予(例如,经约30-40分钟灌注)个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约80至约200mg/m²(包括,例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²)。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体具有升高的LDH水平,包括在每28天周期的第1、8、15天经约30-40分钟灌注给个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约150mg/m²。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或

转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体具有升高的LDH水平,包括在每28天周期的第1、8、15天经约30-40分钟灌注给个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约120mg/m²。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体具有升高的LDH水平,包括在每28天周期的第1、8、15天经约30-40分钟灌注给个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约90mg/m²。在一些实施方式中,治疗个体至少约2个月,包括,例如,至少约3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中任一个。在一些实施方式中,个体具有约0.8×至约1.1×ULN的血清LDH。在一些实施方式中,个体具有大于约1.1×至约2.0×ULN之间的血清LDH。在一些实施方式中,个体包括野生型BRAF。在一些实施方式中,个体包括突变体BRAF(如具有V600E突变的BRAF)。在一些实施方式中,个体具有M1c阶段转移性黑素瘤。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体在约65岁以下。在一些实施方式中,个体为至少约65岁(例如,至少约70、75或80岁中的任一个)。

[0265] 在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体包括野生型BRAF,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒(如具有不大于约200nm的平均颗粒尺寸的纳米颗粒)的组合物。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体包括野生型BRAF,包括给予个体有效量的组合物,该组合物包括含有包被有白蛋白的紫杉醇的纳米颗粒(如具有不大于约200nm的平均颗粒尺寸的纳米颗粒,例如,Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体包括野生型BRAF,包括静脉内给予(例如,经约30-40分钟灌注)个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约80至约200mg/m²(包括,例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²)。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体包括野生型BRAF,包括在每28天周期的第1、8、15天静脉内给予(例如,经约30-40分钟灌注)个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约80至约200mg/m²(包括,例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²)。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体包括野生型BRAF,包括在每28天周期的第1、8、15天经约30-40分钟灌注给个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约150mg/m²。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体包括野生型BRAF,包括在每28天周期的第1、8、15天经约30-40分钟灌注给个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约120mg/m²。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体包括野生型BRAF,包括在每28天周期的第1、8、15天经约30-40分钟灌注给个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合中紫杉醇的剂量为约90mg/m²。在一些实施方式中,治疗个体至少约2个月,包括,例如,至少约3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中任一个。在一些实施方式中,个体具有M1c阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体具有升高的LDH水平。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体在约65岁以下。在一些实施方式中,个体为至少约65岁(例

如,至少约70、75或80岁中的任一个)。

[0266] 在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体包括BRAF的突变(如V600E突变),包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒(如具有不大于约200nm的平均颗粒尺寸的纳米颗粒)的组合物。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体包括BRAF的突变(如V600E突变),包括给予个体有效量的组合物,该组合物包括含有包被有白蛋白的紫杉醇的纳米颗粒(如具有不大于约200nm的平均颗粒尺寸的纳米颗粒,例如,Nab-紫杉醇)。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体包括BRAF的突变(如V600E突变),包括静脉内给予(例如,经约30-40分钟灌注)个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量为约80至约200mg/m²(包括,例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²)。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体包括BRAF的突变(如V600E突变),包括在每28天周期的第1、8、15天静脉内给予(例如,经约30-40分钟灌注)个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量为约80至约200mg/m²(包括,例如,约90mg/m²、约120mg/m²或约150mg/m²)。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体包括BRAF的突变(如V600E突变),包括在每28天周期的第1、8、15天经约30-40分钟灌注给个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量为约150mg/m²。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体包括BRAF的突变(如V600E突变),包括在每28天周期的第1、8、15天经约30-40分钟灌注给个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量为约120mg/m²。在一些实施方式中,有治疗人个体的黑素瘤(如转移性黑素瘤或转移性恶性黑素瘤)的方法,其中所述个体包括BRAF的突变(如V600E突变),包括在每28天周期的第1、8、15天经约30-40分钟灌注给个体有效量的Nab-紫杉醇(例如,约5mg/ml Nab-紫杉醇),其中纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量为约90mg/m²。在一些实施方式中,治疗个体至少约2个月,包括,例如,至少约3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中任一个。在一些实施方式中,个体具有M1c阶段黑素瘤。在一些实施方式中,个体具有升高的LDH水平。在一些实施方式中,个体是女性。在一些实施方式中,个体在约65岁以下。在一些实施方式中,个体为至少约65岁(例如,至少约70、75或80岁中的任一个)。

[0267] 在本文所述任何方法的一些实施方式中,包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物作为单一疗法用于治疗黑素瘤。

[0268] 本文还提供组合治疗方法,包括下列:包括给予本文所述的纳米颗粒组合物的疗法和第二疗法。在一些实施方式中,第二疗法选自化学疗法、免疫疗法、手术、放射疗法、靶向疗法或其组合。在一些实施方式中,方法包括给予至少一种其他治疗剂。在一些实施方式中,其他治疗剂是BRAF抑制剂。在一些实施方式中,其他治疗剂是伊匹木单抗。在一些实施方式中,该方法用作第一线疗法。在一些实施方式中,该方法用作第二线疗法。在本文所述任何方法的一些实施方式中,包括含有紫杉醇(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物被静脉内给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉醇(例如,

紫杉醇)量(剂量)为约50mg/m²至约400mg/m²。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷(例如,紫杉醇)量(剂量)为约100mg/m²至约200mg/m²。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷(例如,紫杉醇)量(剂量)为约150mg/m²。在一些实施方式中,包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物被每周给予。在一些实施方式中,方法包括至少一个28天治疗周期。在一些实施方式中,包括含有紫杉烷(例如,紫杉醇)和载体蛋白(例如,白蛋白)的纳米颗粒的组合物在28天治疗周期的第1、8和15天被给予。

[0269] 在一些实施方式中,白蛋白是人血清白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是人白蛋白。在一些实施方式中,白蛋白是重组白蛋白。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒的平均直径不大于约200nm。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中白蛋白与紫杉烷(例如,紫杉醇)的重量比为约9:1或更小。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中白蛋白与紫杉烷(例如,紫杉醇)的重量比为约9:1。在一些实施方式中,纳米颗粒中的紫杉烷(例如,紫杉醇)包被有白蛋白。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,提供治疗个体(例如,人)黑素瘤的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白(例如,人白蛋白或人血清白蛋白)的纳米颗粒的组合物。

[0270] 本申请在一些实施方式中提供治疗人个体黑素瘤的方法,包括给予个体有效量的包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物。

[0271] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,黑素瘤是皮肤黑素瘤。

[0272] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,黑素瘤是转移性黑素瘤。

[0273] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,黑素瘤是转移性恶性黑素瘤。

[0274] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,黑素瘤是IV阶段黑素瘤。

[0275] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,个体有远端转移。

[0276] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1a阶段。

[0277] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1b阶段。

[0278] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,转移性黑素瘤在M1c阶段。

[0279] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,个体患有可测的疾病。

[0280] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,个体没有脑转移。

[0281] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,个体之前未接受过针对黑素瘤的治疗。

[0282] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,个体未接受过在前的针对转移性恶性黑素瘤的细胞毒性化学疗法。

[0283] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,个体未接受过在前的辅助细胞毒性化学疗法。

[0284] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,个体是男性。

[0285] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,个体是女性。

[0286] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,个体在约65岁以下。

[0287] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,个体为至少约65岁(例如,至少约70、75或80岁中的任一个)。

- [0288] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,个体具有升高的血清乳酸脱氢酶(“LDH”)水平。
- [0289] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,个体具有小于约 $0.8 \times$ 正常值下限(“ULN”)的血清LDH。
- [0290] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,个体具有约 $0.8 \times$ 至约 $1.1 \times$ ULN的血清LDH。
- [0291] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,个体具有大于约 $1.1 \times$ 至约 $2.0 \times$ ULN之间的血清LDH。
- [0292] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,黑素瘤包括野生型BRAF。
- [0293] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF的突变。
- [0294] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,黑素瘤包括BRAF中的V600E突变。
- [0295] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物作为单一疗法用于治疗黑素瘤。
- [0296] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,方法进一步包括第二疗法。
- [0297] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,第二疗法选自化学疗法、免疫疗法、手术、放射疗法、靶向疗法或其组合。
- [0298] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,方法进一步包括给予至少一种其他治疗剂。
- [0299] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,其他治疗剂是BRAF抑制剂。
- [0300] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,其他治疗剂是伊匹木单抗。
- [0301] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,该方法用作第一线疗法。
- [0302] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,该方法用作第二线疗法。
- [0303] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物被静脉内给予。
- [0304] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量为约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 。
- [0305] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量为约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 。
- [0306] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,纳米颗粒组合物中紫杉醇的剂量为约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 。
- [0307] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,包括含有紫杉醇和白蛋白的纳米颗粒的组合物被每周给予。
- [0308] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,方法包括至少一个28天治疗周期。
- [0309] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,包括含有紫杉醇和白蛋白

的纳米颗粒的组合物在28天治疗周期的第1、8和15天被给予。

[0310] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,白蛋白是人血清白蛋白。

[0311] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,白蛋白是人白蛋白。

[0312] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,白蛋白是重组白蛋白。

[0313] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,组合物中纳米颗粒的平均直径不大于约200nm。

[0314] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,纳米颗粒组合物中白蛋白与紫杉醇的重量比为约9:1或更小。

[0315] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,纳米颗粒组合物中白蛋白与紫杉醇的重量比为约9:1。

[0316] 在根据(或适用)上述任何实施方式的一些实施方式中,纳米颗粒中的紫杉醇包被有白蛋白。

[0317] 本领域技术人员将理解,多个实施方式可以包括在本发明的范围和精神内。现参考下列非限制性实施例对本发明进行更详细的描述。下列实施例进一步示例本发明,但当然不应以任何方式被解释为限制其范围。

实施例

[0318] 实施例1:Nab-紫杉醇对比达卡巴嗪在未经化疗的转移性恶性黑素瘤患者中的3期研究

[0319] 未经化疗的IV阶段皮肤转移性恶性黑素瘤患者入选。患者具有东部肿瘤协作组(ECOG)PS 0-1、可测的疾病和 $\leq 2.0 \times$ 正常值下限(ULN)的乳酸脱氢酶(LDH)水平,并且不具有当前的脑转移。患者基线特征显示在表5中。患者被分成两组:(1)Nab-紫杉醇("Nab-P", Abraxane[®]), 150mg/m², 静脉内, 无前用药, 在28天周期的第1、8和15天;(2)达卡巴嗪(DTIC), 1000mg/m², 静脉内, 在21天周期的第1天。图1显示3期研究设计。

[0320] 表5. 基线特征

[0321]

变量		Nab-紫杉醇 (n=264)	达卡巴嗪 (n=265)	所有患者 (N=529)
年龄	中位岁数 (最小, 最大)	62 (21, 85)	64 (28, 87)	63 (21, 87)
性别	男性, %	66	66	66
	北美, %	44	44	44
	西欧, %	43	43	43
区域	澳大利亚, %	13	13	13
	ECOG PS			
	0, %	74	68	71
	1, %	26	31	28
转移性阶段	M1a, %	10	8	9
	M1b, %	25	26	26

[0322]

	Mlc, %	65	66	65
	<0.8 x ULN, %	52	52	52
LDH 类别	0.8 - 1.1 x ULN, %	27	26	27
	>1.1 - 2 x ULN, %	19	21	20
	已知, %	69	66	67
BRAF 状态	V600E, %	36	38	37
	野生型	64	62	63
在前的疗法	转移性	7	9	8

[0323] 初级效力终点是基于盲法放射学评估(根据实体肿瘤的响应评价标准(“RECIST”)v1.0)的无进展生存期(“PFS”)。次级效力终点是总生存期(“OS”)。其他终点包括客观响应率(“ORR”)、疾病控制率(“DCR”)和安全性/耐受性。

[0324] 图2显示研究的PFS结果(PFS通过独立放射学检查进行)。图3显示研究的计划中期分析的OS结果。研究的其他效力终点显示在表6中。

[0325] 表6.其他效力终点

[0326]

盲法放射学评估	Nab-紫杉醇 (n=264)	达卡巴嗪 (n=265)	响应率比 (P_{Nab-P}/P_{DTIC})	P 值
ORR, % (95% CI)	15 (10.5, 19.1)	11 (7.5, 15.1)	1.305 (0.837, 2.035)	0.239
DCR, % (95% CI)	39 (32.8, 44.5)	27 (21.5, 32.1)	1.442 (1.123, 1.852)	0.004
PR, %	15	11		
SD \geq 16 周, %	24	15		
最佳响应				0.0017*
PR, %	15	11		
SD, %	25	16		
PD, %	35	48		
不可评价, %	25	25		

[0327] *包括确认的PR+SD+PD

[0328] P:改善患者的比例;PD:进行性疾病;PR:部分响应;SD:稳定疾病

[0329] 通过BRAF状态进行的研究PFS和中期OS分析显示在表7中。

[0330] 表7.通过BRAF状态的PFS和中期OS

[0331]

BRAF 状态		Nab-紫杉醇 (n=264)	达卡巴嗪 (n=265)	HR (Nab-P/DTIC)	P 值
野生型	N	116	108		
	中位 PFS, 月	5.4	2.5	0.715	0.088

[0332]

	中位 OS, 月	12.7	11.1	0.845	0.330
V600E 突变	N	65	67		
	中位 PFS, 月	5.3	3.5	0.883	0.656
	中位 OS, 月	16.9	11.2	0.688	0.132
未知	N	83	90		
	中位 PFS, 月	3.7	2.2	0.684	0.066
	中位 OS, 月	11.1	9.9	0.837	0.381

[0333] 图4显示基于各种患者特征的亚组的OS中期分析。图4显示某个亚组是否有利于Nab-紫杉醇治疗(对比DTIC治疗)和其程度。

[0334] 研究的不良事件显示在表8中。

[0335] 表8. $\geq 5\%$ 患者的 ≥ 3 级治疗相关的不良事件 (TRAE)

[0336]

优选方面	Nab-紫杉醇 (n=257)	达卡巴嗪 (n=258)
具有至少 1 个 TRAE 的患者, %	50	28
具有至少 1 个严重 TRAE 的患者, %	9	7
非血液学不良事件, %*		
周围神经病**	25	0
疲劳	8	2
脱发	5	0
血液学不良事件, %*		
中性粒细胞减少	20	10
白细胞减少	12	7
淋巴细胞减少	8	11
血小板减少	0	6
贫血	2	5
神经病, 中位天数		
发作的时间	101	-
改善至 1 级的时间	28	-
改善至 ≤ 1 级的时间	67	-

[0337] *淋巴细胞减少除外, 所有事件 $P < 0.05$

[0338] **除了 2 个神经病事件外全部是 3 级

[0339] 结果显示, 这个研究到达其 PFS 初级终点: 4.8 对 2.5 个月 ($P = 0.044$, Nab-紫杉醇 vs 达卡巴嗪)。中期 OS 分析显示支持 Nab-紫杉醇组的趋势。其他终点 (ORR、DCR) 和亚组显示一致的偏重 Nab-紫杉醇组的得益。最显著的 AE 是 Nab-紫杉醇组中的 ≥ 3 级神经病, 其在一个月得到改善。这个研究证实, Nab-紫杉醇优于标准达卡巴嗪化学疗法。

[0340] 实施例 2: Nab-紫杉醇对比达卡巴嗪在之前未接受过治疗的转移性恶性黑素瘤患

者中的3期研究

[0341] 这个研究的主要目的是比较考察药物Nab-紫杉醇(Abraxane®)对比达卡巴嗪在之前未接受过化学疗法的转移性黑素瘤患者中的安全性、耐受性和抗肿瘤活性。

[0342] 治疗组A:接受Nab-紫杉醇的患者经约30分钟被静脉内用药,无类固醇前用药并且无G-CSF预防(除非如下文描述变更);150mg/m²,在每4周的第1、8和15天。治疗组B:接受达卡巴嗪的患者在第1天以1000mg/m²静脉内用药,有类固醇和止吐药前用药;治疗每21天重复。

[0343] 初级效力终点是利用RECIST响应指南的基于响应的盲法放射学评估的无进展生存期(PFS)。次级结果测量包括下列:(1)作为次级效力终点的患者生存期;(2)基于研究人员评估的无进展生存期;(3)实现客观确认的全部或部分响应的患者数量(%);(4)疾病稳定≥16周或全部或部分响应(即,全响应)被确认的患者数量(%);(5)响应患者的响应持续时间;(6)SPARC和其他分子生物标记物与效力结果的关系;(7)治疗紧急和治疗相关的不良事件(AE)和严重不良事件(SAE)的发生率;(8)实验室异常现象;(9)研究药物用药期间的骨髓抑制最低点;(10)患者经历研究药物剂量变更、剂量中断和/或过早停止的发生率;(11)药物代谢动力学参数——最高血浆药物浓度(C_{max})、血浆浓度vs时间曲线下方面积(AUC和AUC_{inf})、浓度vs时间曲线明显末期部分的半衰期(T_{1/2})、总全身清除率(CL)和分布体积(V_z)。

[0344] 入选研究的患者必须是18岁或以上。男性和女性均适宜于研究。

[0345] 入选标准包括:(1)组织学或细胞学确认的皮肤恶性黑素瘤,有转移迹象(IV阶段);(2)无在前的针对转移性恶性黑素瘤的细胞毒性化学疗法(允许在前的激酶抑制剂或细胞因子治疗);(3)无在前的辅助细胞毒性化学疗法(允许在前的干扰素、GM-CSF和/或疫苗辅助疗法);(4)男性或非妊娠期和非哺乳期女性≥18岁;(5)在过去3年内无其他当前的活性恶性肿瘤;(6)放射影像记录的可测性疾病(例如,可测的疾病可意指存在至少1个放射影像记录的可测病变.);(7)患者具有下列基线血液计数:(a)ANC≥1.5x 10⁹细胞/L;(b)血小板≥100x 10⁹细胞/L;(c)Hgb≥9g/dL;(8)患者具有下列基线血液化学水平:(a)AST(SGOT)、ALT(SGPT)≤2.5x正常范围下限(ULN)(≤5.0x ULN,如果存在肝转移);(b)总胆红素≤ULN;(c)肌酐≤1.5mg/dL;(d)LDH≤2.0ULN;(9)患者具有>12周的预期生存期;(10)患者具有0-1的表现状态;(11)患者或他/她的合法授权代表或监护人了解研究的本质,同意参与研究,并在参与任何研究相关活动前签署知情同意书。

[0346] 出选标准包括:(1)脑转移的病史或当前迹象,包括柔脑膜牵连;(2)患者具有先存在的NCI CTCAE规模≥2级的周围神经病;(3)只有在辐射完成后病变有明确进展的情况下,允许在前的对目标病变的辐射;(4)临床上显著的不同步疾病;(4)不能够完成研究直到研究结束(EOS)访问;(5)当前入选不同的临床研究,其中在参与本研究时进行考察性治疗程序或给予考察性疗法;(6)涉及任何主要器官系统,使得研究人员认为患者接受实验性研究药物是不安全的严重医学因素。

[0347] 实施例3:Nab-紫杉醇(Abraxane®)在肝转移性黑素瘤患者中的肝动脉灌注的I期研究

[0348] 这是开放标记的I期剂量升级研究,以确定在通过每三周一肝动脉给予的Abraxane®治疗时肝转移性黑素瘤的响应率。次级目的是确定肝中的响应持续时间、生存期

(总生存期或无进展生存期)和安全性。

[0349] 符合全部入选/出选标准的患者进入3至6个组,每21天一次接受Abraxane®灌注。在两个研究治疗周期后确定最高耐受剂量。剂量限制性毒性被定义为:≥3级非血液学毒性(或接受>3级恶心、呕吐或腹泻的最佳症状性治疗)、任何4级转氨酶升高(transaminitis)、3级中性粒细胞减少伴有发烧——需要入院肠胃外用抗生素、4级中性粒细胞减少持续≥7天或并发感染、或血小板计数 $<25,000/\text{mm}^3$ 。利用NCI通用毒性标准(CTC)3.0版分级治疗毒性。利用RECIST测量治疗响应。考察四种剂量水平:130mg/m²、170mg/m²、220mg/m²和285mg/m²;这些每三周经30分钟通过肝动脉灌注。

[0350] 实施例4:每周灌注式Nab-紫杉醇(Abraxane®)在有不可切除的和转移性的葡萄膜黑素瘤患者中的II期研究

[0351] 这是II期研究,确定在转移性葡萄膜黑素瘤治疗中对单一药剂Nab-紫杉醇(Abraxane®)的整体响应率。次级目的是确定中位无进展生存期和总生存期。入选标准是:(1)组织学或细胞学确认的转移性/不可切除的葡萄膜黑素瘤迹象;(2)可测的疾病——被定义为至少一个尺寸可被精确测量并且通过螺旋CT扫描≥10mm的至少一种病变;(3)年龄≥18岁或以上;(4)ECOG表现状态为0或1;(5)无已知的HIV或乙型肝炎或丙型肝炎;(6)正常器官/骨髓功能——通过下列限定:(a)绝对中性粒细胞计数≥ $1.5 \times 10^9/\text{L}$;(b)血小板≥ $100,000 \times 10^9/\text{L}$;(c)血红蛋白≥9.0gm/100mL;(d)总胆红素≤1.5;(e)AST和ALT≤2.5X ULN;(f)肌酐≤1.8mg/mL;(g)在血清白蛋白水平校正时钙≤12mg/dL;(h)上至一种在前的全身疗法。出选标准是:(1)在进入研究前4周内化学疗法或放射疗法;(2)同时接受其他研究药剂;(3)在前的恶性肿瘤(基底细胞癌或其他癌症被适当治疗,其患者已脱离疾病两年除外);(4)严重感染或其他不受控的医学疾病;(5)显著精神疾病;(5)妊娠;(6)>2级的周围神经病。Abraxane®每28天4周中的3周每周以150mg/m²的剂量通过静脉内弹丸注射经30分钟被给予。

[0352] 实施例5:不可切除的IV阶段转移性恶性黑素瘤(BRAF V600E阴性)的第一线疗法的AB(Abraxane®加贝伐单抗)对比伊匹木单抗的随机化II期研究

[0353] 这是与当前医疗标准品伊匹木单抗进行比较的Abraxane®加贝伐单抗(AB)组合方案在进行转移性黑素瘤(BRAF V600E阴性)的第一线疗法的患者中的效力的随机化两组式II期研究。这个研究的初级目的是评估作为第一线疗法的Abraxane®加贝伐单抗的组合是否相对于伊匹木单抗延长不可切除的IV阶段黑素瘤患者中的无进展状态。初级终点是无进展生存期,其被定义为从随机化到RECIST标准(版本1.1)限定的最早进展记录或在无进展记录的情况下任何原因造成的死亡的时间。次级终点包括总生存期(从随机化到任何原因造成的死亡的时间)以及肿瘤响应(利用RECIST标准v.1.1)。

[0354] 相关的目的是考察下列的变化:血管生成的生物标记物(A组)和免疫的生物标记物(A组和B组),以及考察与贝伐单抗疗法组合时紫杉醇的药物代谢动力学。确定下列血管生成中介物的血浆水平:血管生成素-2、BMP-9、EGF、内皮糖蛋白、内皮素-1、FGF-1、FGF-2、滤泡素抑制素、G-CSF、HB-EGF、HGF、IL-8、瘦蛋白、PLGF、VEGF-A、VEGF-C和VEGF-D。分析周围血液样品(所有周期治疗前)的T细胞、B细胞、NK细胞和树突细胞的数量和激活状态,并且还分析周围血液样品的CD3、CD4、CD8、CD20、CD69、CD4/25、CD8/25、CD16/56、CD80、CD86和HLA-DR。

[0355] 入选标准是：(1) 不可外科切除的IV阶段恶性黑素瘤的组织学证据；(2) 无针对转移性黑素瘤的在前全身疗法；(3) 转移性肿瘤样本中未检测到BRAFV600E野生型突变；(4) 可测的疾病——被定义为其最长直径可通过胸部X射线精确测量为 ≥ 2.0 cm或通过CT扫描、MRI扫描或PET/CT扫描的CT部分 ≥ 1.0 cm的至少一种病变；(5) 预期寿命 ≥ 4 个月；(6) 年龄 ≥ 18 岁；(7) ECOG表现值为0或1；(8) 在登记或随机化前 ≤ 14 天获得的下列实验室数值：(a) ANC ≥ 1500 mL；(b) 血小板计数 $\geq 100,000 \times 10^9/L$ ；(c) 血红蛋白 ≥ 9 g/dL；(d) 肌酐 ≤ 1.5 X ULN；(e) 总胆红素 ≤ 1.5 mg/dL；(f) SGOT (AST) ≤ 2.5 X ULN；(g) 筛选时不存在蛋白尿；(h) 有生育能力的女性的血清妊娠测试阴性；(i) 试验期间和研究药物最后一剂后12周适当采取避孕；和(j) 签署知情同意书。

[0356] 出选标准是：(1) 根据MRI或CT鉴定为脑转移；(2) 登记前 ≤ 4 周使用其他考察型药剂；(3) 登记前 ≤ 4 周采用任何抗癌疗法；(4) 之前利用伊匹木单抗或紫杉烷系化学治疗方案或中断VEGF活性或靶向VEGFR的药剂治疗；(5) 登记前 ≤ 4 周主要外科程序、开放型活组织检查或显著外伤性损伤；(6) 其他医学状况；(7) 存在周围感觉性神经病 ≥ 2 (任何原因导致)；(8) 随机化前 ≤ 2 周治标放射疗法；(9) 登记前 ≤ 30 天咯血行为或近史；(10) 已知对伊匹木单抗、贝伐单抗或Abraxane®的任意组分有高敏性；(11) 炎性肠道疾病史(例如, 克罗恩溃疡性结肠炎)；(12) 诊断患有自身免疫性疾病的患者, 无论其在登记当时是否正在接受治疗；(13) ; 登记前 ≤ 2 周全身使用皮质类固醇, 无论什么适应症。

[0357] 表5和6描述本研究的两个组。

[0358] 表5.A组: Abraxane®/贝伐单抗

[0359]

药剂*	剂量	安排	途径	再治疗
贝伐单抗	10 mg/kg	第 1 和 15 天	IV, 经 90 分钟**	每 28 天 (± 2 天), 直到有进展
Abraxane®	150 mg/m ²	第 1、8、15 天	IV, 经 30 分钟	
*药物以上列顺序被给予。贝伐单抗总是先被灌注。				
**贝伐单抗的后续灌注经 60 或 30 分钟被给予, 若耐受。 一个治疗周期 = 28 天±2 天.				

[0360] 表6.B组: 伊匹木单抗

[0361]

药物	剂量	安排	途径	再治疗
伊匹木单抗	3 mg/kg	第 1 天	IV, 经 90 分钟	每 21 天, 最多 4 个周期
一个治疗周期 = 21 天±2 天.				

[0362] 实施例6: Abraxane®加伊匹木单抗在转移性黑素瘤患者中的II期研究

[0363] 这是开放标记的单组II期研究, 确定被静脉内给予有未经化疗的转移性恶性黑素瘤的患者的Abraxane®-伊匹木单抗组合的效力和安全性。初级目的是确定Abraxane®和伊匹木单抗的组合是否可延迟转移性黑素瘤患者的疾病进展, 和确定6个月时Abraxane®加伊匹木单抗组合的无进展生存率。次级目的是：(1) 确定Abraxane®加伊匹木单抗组合在有转移性不可切除的III/IV阶段黑素瘤的患者中的效力——通过全部和部分响应率、响应持续

时间和总生存期测量；(2) 确定Abraxane®加伊匹木单抗的组合在被静脉内给予以治疗转移性黑素瘤患者时的安全性；和(3) 研究接受此疗法的患者的免疫学变化。

[0364] 本试验的Abraxane®的起始剂量为 $150\text{mg}/\text{m}^2$ ，在每28天的第1、8和15天被给予。Abraxane®经约30分钟被静脉内给予，无类固醇前用药并且无G-CSF预防。本试验的伊匹木单抗剂量为每3周静脉内 $3\text{mg}/\text{kg}$ ，仅4剂；此剂量的伊匹木单抗不会被增加。

[0365] 入选标准是：(1) 有晚期IV阶段或不可切除的III阶段粘膜或皮肤黑素瘤的组织学记录的诊断；(2) 反复(复发)的黑素瘤，其疾病位点可测或可估， 1.0cm 或更长，以通过免疫相关的响应标准(irRC)评估治疗响应；(3) 无在前的利用细胞毒性药物和免疫治疗剂针对不可切除的III阶段或IV阶段疾病的治疗；(4) 患者在12和70岁之间，并且ECOG表现状态为0或1；(5) 正常血液计数，其中血液白细胞计数大于或等于 $3000/\text{mm}^3$ ，绝对中性粒细胞计数大于或等于 $1500/\text{mm}^3$ ，并且血小板计数大于 $100,000/\text{mm}^3$ ，血红蛋白 $>9.0\text{g}/\text{dL}$ ，无肾功能损伤(女性血清肌酐小于 $1.1\text{mg}/\text{dL}$ ，男性小于 $1.4\text{mg}/\text{dL}$)，无肝功能损伤(血清胆红素水平小于 $1.5\text{mg}/\text{dL}$ ，AST和ALT $\leq 2.5\text{X ULN}$ ，除非有肝转移，这种情况下AST和ALT $\leq 5\text{ULN}$ 是可接受的)，并且无显著心脏或肺功能障碍迹象；(6) 无显著同步疾病，如与发热持续大于24小时相关的需要抗生素的活跃感染，不受控的精神疾病，高钙血症(钙大于 11mg)或活跃的胃肠道出血；(7) 有生育能力的女性必须采取可接受的避孕，并且在开始基于本试验的治疗前72小时内血清或尿液妊娠测试呈阴性，和性活跃男性也必须在研究期间采取避孕方法；(8) 签署知情同意书。

[0366] 出选标准是：(1) 转移性葡萄膜黑素瘤；(2) 仅骨转移；(3) 症状性脑或脊髓转移、类固醇治疗或柔脑膜(柔脊膜)疾病；(4) 显著心脏疾病；(5) 慢性支气管炎、气肿或慢性阻塞性肺疾病导致的显著肺功能损害——导致FEV1的肺活量削弱至小于预期正常值的75%；(6) 黑素瘤的胸膜、心包或腹膜转移导致的症状性渗出；(7) 过去3年内非普通皮肤癌——基底和鳞状细胞癌——的第二恶性肿瘤史；(8) 基线时 ≥ 2 级感觉性神经病。

[0367] 虽然为清楚理解已通过示例和实例对上述发明的一些细节进行了描述，但该描述和实施例不应被解释为限制本发明的范围。

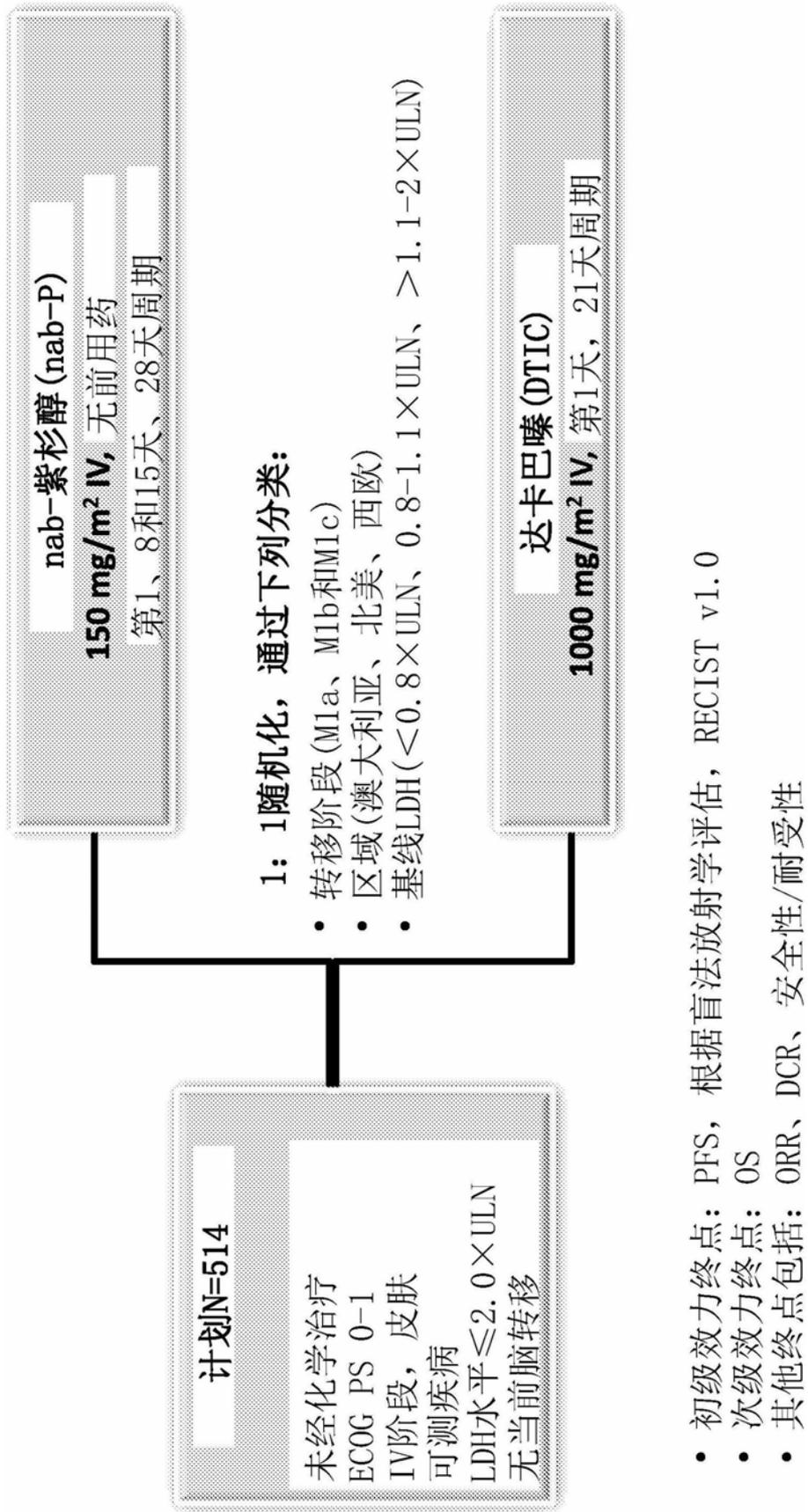


图1

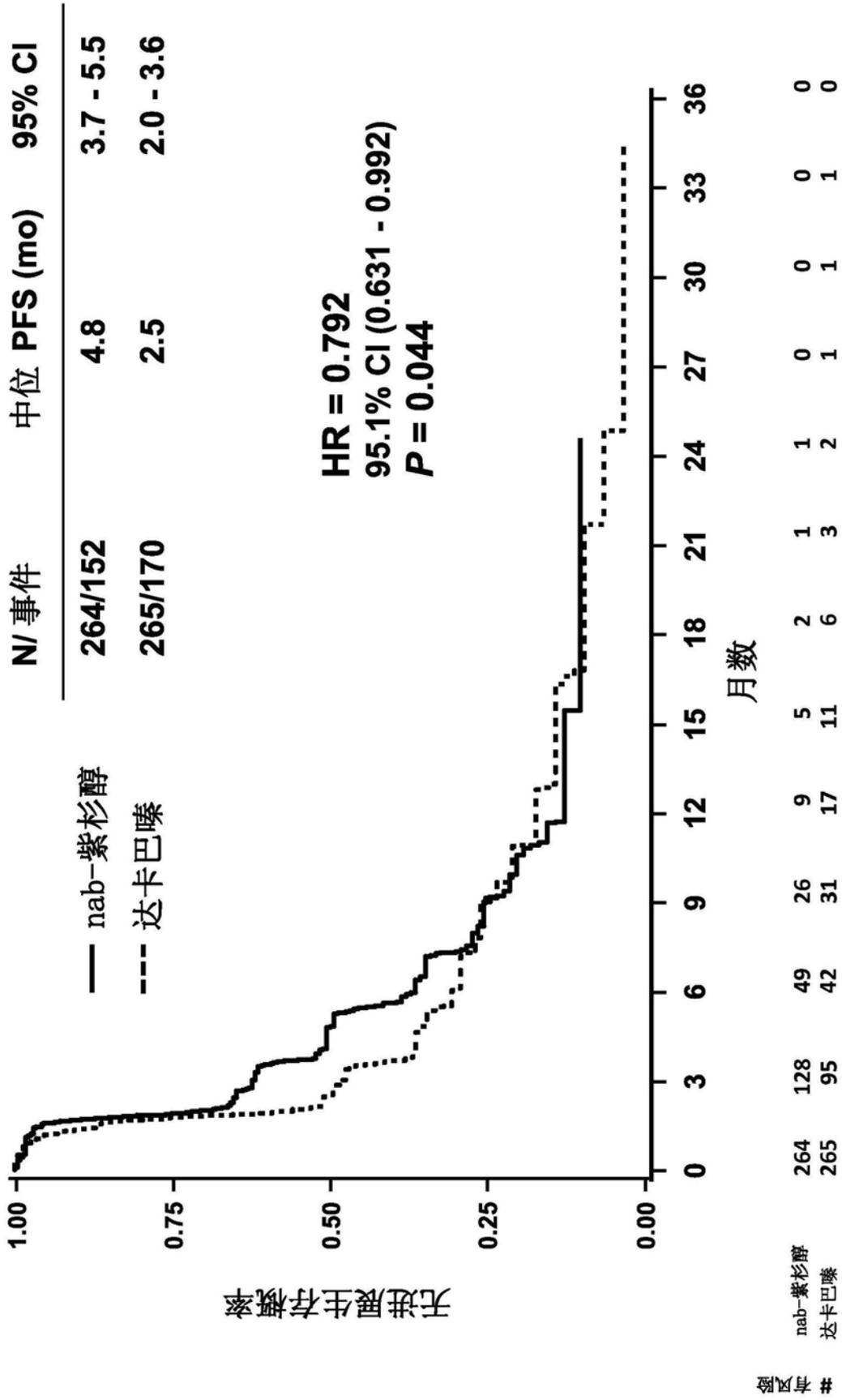


图2

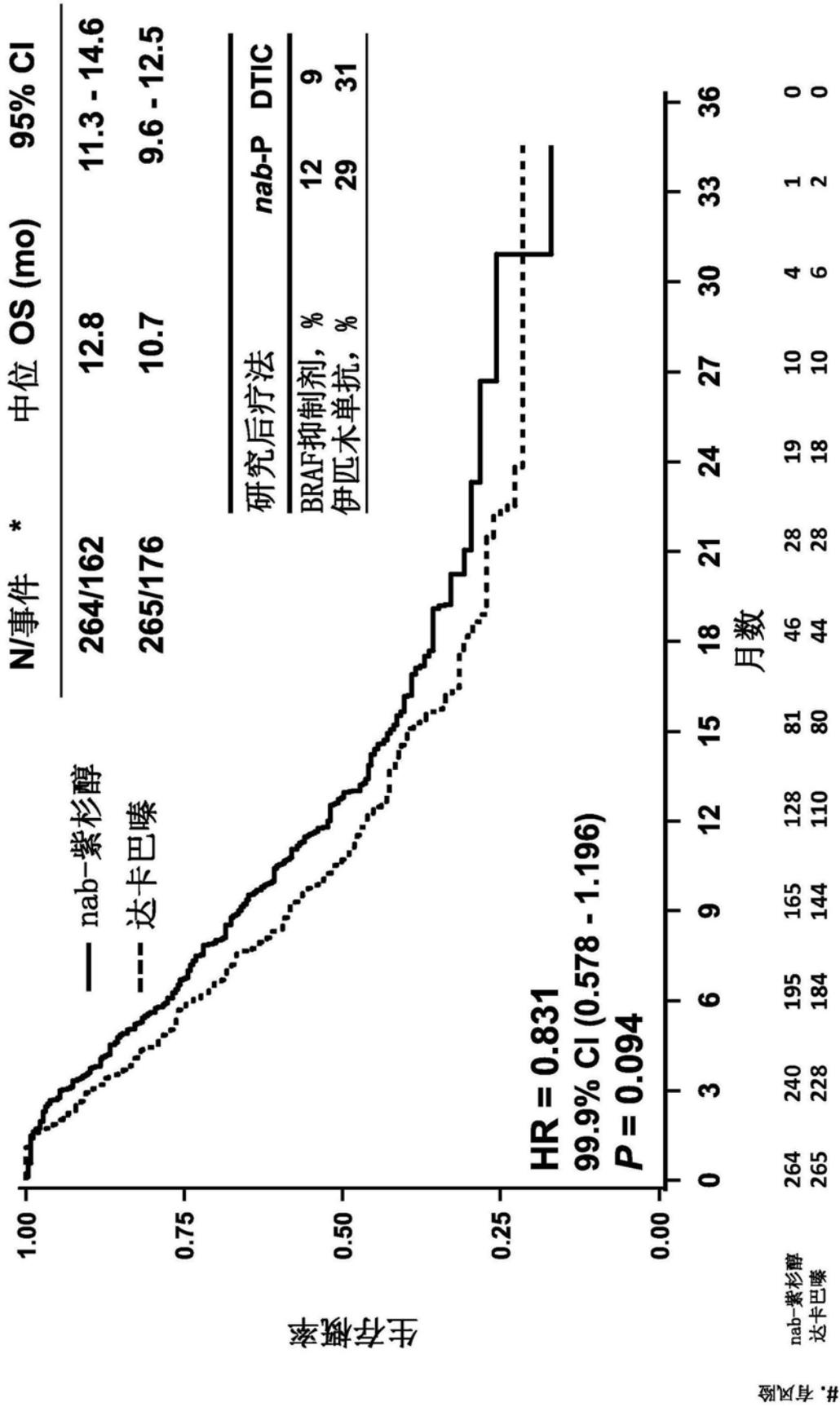


图3

<i>nab</i> -P 事件 / N	DTIC 事件 / N	HR
162 / 264	176 / 265	0.831
90 / 154	90 / 135	0.832
72 / 110	86 / 130	0.905
107 / 173	112 / 174	0.891
55 / 91	64 / 91	0.699
76 / 115	78 / 116	0.947
63 / 114	70 / 114	0.779
23 / 35	28 / 35	0.649
13 / 27	9 / 21	0.773
35 / 66	42 / 69	0.867
114 / 171	125 / 175	0.818
80 / 138	77 / 139	0.974
46 / 72	52 / 69	0.659
35 / 51	46 / 56	0.812
73 / 116	73 / 108	0.845
34 / 65	47 / 67	0.688
55 / 83	56 / 90	0.837

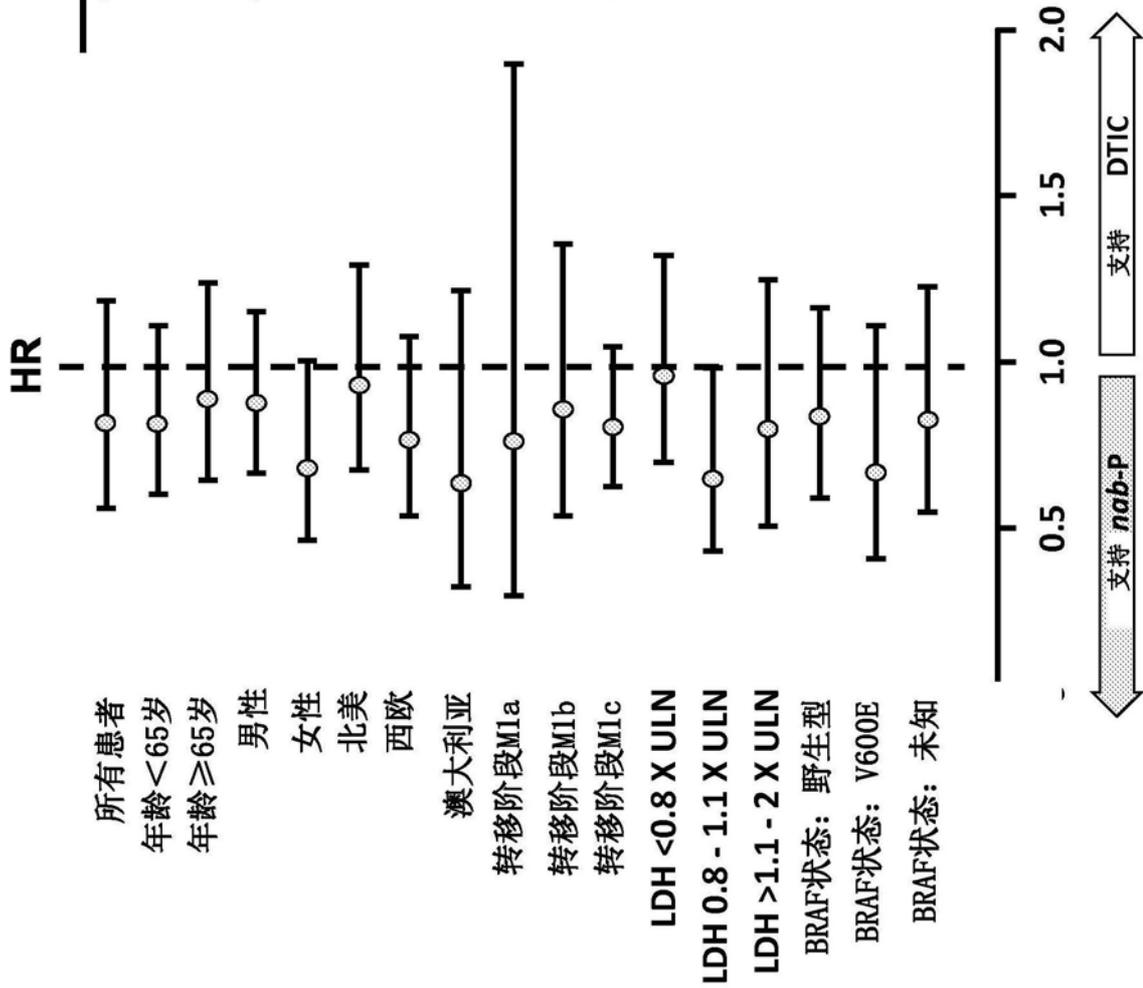


图4