(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118159262 A
(43)申请公布日 2024.06.07

(21)申请号 202280069063.5
(22)申请日 2022.09.15
(30)优先权数据
63/244,412 2021.09.15 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.04.12
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/043601 2022.09.15
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/043883 EN 2023.03.23
(71)申请人 细胞疗法公司
地址 美国
(72)发明人 拉里·维森塔尔 威廉·格雷斯
(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司 11219
专利代理师 刘慧 金海霞
(51)Int.Cl.
A61K 31/138(2006.01)
A61K 31/407(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/498(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书4页 说明书20页

(54)发明名称

用于癌症治疗的三剂疗法

(57)摘要

公开了用三剂疗法治疗癌症的方法。这些方法包括使用两种或三种不同抗肿瘤药物的癌症治疗方案,包括它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨(TGV)。该癌症治疗方案可包括依次和/或同时施用它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨。该癌症治疗方案可包括依次和/或同时施用作为处方治疗的佐剂的它莫昔芬和吉非替尼。该癌症治疗方案可为周期的,或可为具有节拍给药的连续节拍治疗。该癌症治疗方案可为周期的,然后可随后通过具有节拍给药的连续节拍治疗进行。

CN 118159262 A

1.一种治疗人类受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用包括以下的方案:依次和/或同时施用它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述方案包括每日两次同时施用它莫昔芬和吉非替尼以及每日一次施用长春瑞滨,持续三天。

3.根据权利要求1所述的方法,其中所述方案包括每日两次同时施用它莫昔芬和吉非替尼,持续连续三天,并且在所述连续三天的第二天每日一次施用长春瑞滨。

4.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中每周、每两周、每三周、每四周或更低频率地重复所述方案。

5.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中吉非替尼以每施用10mg/m^2至500mg/m^2的剂量施用。

6.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中它莫昔芬以每施用10mg/m^2至500mg/m^2的剂量施用。

7.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中长春瑞滨以每施用5mg/m^2至250mg/m^2的剂量施用。

8.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述方案在一天内、连续两天内、连续三天内、连续四天内、连续五天内、连续六天内、连续七天内、连续八天内、连续九天内或连续十天内进行。

9.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述方案包括:

在所述方案的第1天、第2天和第3天,每日两次向所述受试者口服施用在150mg/m^2至225mg/m^2之间的吉非替尼,

在所述方案的第1天、第2天和第3天,每日两次向所述受试者口服施用64mg/m^2至96mg/m^2的它莫昔芬,以及

在所述方案的第2天向所述受试者口服或静脉内施用有效量的长春瑞滨。

10.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在所述方案的第2天向所述受试者静脉内施用所述长春瑞滨。

11.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在所述方案的第2天向所述受试者口服施用所述长春瑞滨。

12.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在所述方案的第2天向所述受试者施用10mg/m^2至96mg/m^2的长春瑞滨。

13.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在所述方案的第1天、第2天和第3天每日两次口服施用187.5mg/m^2的吉非替尼。

14.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在所述方案的第1天、第2天和第3天每日两次口服施用80mg/m^2的它莫昔芬。

15.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在所述方案的第2天口服或静脉内施用80mg/m^2的长春瑞滨。

16.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在所述方案的第2天口服或静脉内施用30mg/m^2的长春瑞滨。

17.一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用依次和/或同时施用它莫昔芬、吉非替尼和处方化学治疗剂的方案。

18.根据权利要求17所述的方法,其中它莫昔芬以每施用10mg/m^2至500mg/m^2的剂量施用,吉非替尼以每施用10mg/m^2至500mg/m^2的剂量施用,并且所述处方化学治疗剂以处方的剂量施用。

19.根据权利要求17或18所述的方法,其中所述处方化学治疗剂是所述患者已经变得具有抗性的化学治疗剂。

20.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者具有0.5m^2至3.6m^2的体表面积。

21.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述方案约每2周重复一次。

22.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述方案约每3周重复一次。

23.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述癌症为实体癌或血癌。

24.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述癌症为I期癌症、II期癌症、III期癌症或IV期癌症。

25.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述癌症选自:急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、肾上腺皮质癌卡波西肉瘤(软组织肉瘤)、AIDS相关淋巴瘤(淋巴瘤)、原发性CNS淋巴瘤(淋巴瘤)、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎样/横纹肌样瘤、皮肤基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌(包括尤文肉瘤和骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤)、脑肿瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、类癌瘤、原发性不明癌、心脏肿瘤、髓母细胞瘤和其他CNS胚胎肿瘤、生殖细胞瘤、原发性CNS淋巴瘤、宫颈癌、儿童癌症、胆管癌、脊索瘤、儿童骨癌、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性肿瘤、结直肠癌、颅咽管瘤、蕈样肉芽肿和塞扎里氏综合征、导管原位癌(DCIS)、胚胎性肿瘤、髓母细胞瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、鼻腔神经胶质瘤、尤文肉瘤、颅外生殖细胞瘤、性腺外生殖细胞瘤、眼癌、眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤、输卵管癌、骨纤维组织细胞瘤、骨肉瘤、胆囊癌、胃(胃部)癌、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道间质瘤、生殖细胞瘤、儿童中枢神经系统生殖细胞瘤、卵巢生殖细胞瘤、睾丸癌、妊娠滋养细胞病、毛细胞白血病、头颈癌、心脏肿瘤、儿童、肝细胞(肝)癌、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、霍奇金淋巴瘤、下咽癌(头颈癌)、眼内黑色素瘤、胰岛细胞瘤、胰腺神经内分泌瘤、卡波西肉瘤(软组织肉瘤)、肾(肾细胞)癌、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、喉癌(头颈癌)、白血病、唇及口腔癌(头颈癌)、肝癌、肺癌(非小细胞、小细胞、胸膜肺母细胞瘤和气管支气管肿瘤)、淋巴瘤、男性乳腺癌、骨和骨肉瘤的恶性纤维组织细胞瘤、黑色素瘤、眼内(眼)黑色素瘤、梅克尔细胞癌(皮肤癌)、恶性间皮瘤、转移性癌症、伴有隐匿原发性的转移性鳞状颈部癌(头颈癌)、伴NUT基因改变的中线束癌、口腔癌(头颈癌)、多发性内分泌瘤综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞赘生物、蕈样肉芽肿(淋巴瘤)、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤、骨髓性白血病、慢性CML、髓性白血病、急性AML、慢性骨髓增生性肿瘤、鼻腔和鼻窦癌(头颈癌)、鼻咽癌(头颈癌)、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、口腔癌、唇及口腔癌以及口咽癌(头颈癌)、骨肉瘤和骨治疗的未分化多形性肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、胰腺神经内分泌肿瘤(胰岛细胞瘤)、副神经节瘤、鼻窦和鼻腔癌(头颈癌)、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌(头颈癌)、嗜铬细胞瘤、垂体瘤、浆细胞肿瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤(肺癌)、妊娠和乳腺癌、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、原发性腹膜癌、前列腺癌、罕见的儿童癌症、直肠癌、复发性癌症、肾细胞(肾)癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤(儿童软组织肉瘤)、唾液腺癌(头颈癌)、肉瘤、儿童横纹肌肉瘤

(软组织肉瘤)、儿童血管肿瘤(软组织肉瘤)、尤文肉瘤(骨癌)、卡波西肉瘤(软组织肉瘤)、骨肉瘤(骨癌)、软组织肉瘤、子宫肉瘤、塞扎里氏综合征(淋巴瘤)、皮肤癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、皮肤鳞状细胞癌、伴有隐匿原发性的转移性鳞状颈部癌(头颈癌)、胃(胃部)癌、皮肤T细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、鼻咽癌、口咽癌、下咽癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、气管支气管肿瘤(肺癌)、肾盂和输尿管的移行细胞癌(肾(肾细胞)癌)、不明原发性输尿管和肾盂癌、移行细胞癌(肾(肾细胞)癌)、尿道癌、子宫内膜癌、子宫肉瘤、阴道癌、血管肿瘤、外阴癌、威尔姆氏瘤和其他儿童肾脏肿瘤。

26.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述癌症选自:乳腺癌、肠(结肠)癌、胰腺癌、食道癌、皮肤(黑色素瘤和鳞状细胞)癌、前列腺癌、神经内分泌癌、肺(小细胞和大细胞)癌、脑(GBM)癌、急性髓性白血病、非霍奇金淋巴瘤和脑膜癌。

27.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中与所述方法之前癌瘤的大小相比,所述方法导致所述癌瘤的大小减小。

28.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中与所述方法之前循环癌症标志物的水平相比,所述方法导致循环癌症标志物的水平降低。

29.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中与所述方法之前所述受试者的记忆比较自我评估(ACSA)相比,所述方法导致所述受试者的ACSA改善。

30.一种治疗人类受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用包括以下的方案:以节拍给药方式依次和/或同时施用它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨。

31.根据权利要求30所述的方法,其中所述方案包括以每施用5mg/m^2至500mg/m^2剂量施用它莫昔芬、吉非替尼以每施用5mg/m^2至500mg/m^2的剂量施用,并且长春瑞滨以每施用5mg/m^2至500mg/m^2的剂量施用。

32.根据权利要求30或31所述的方法,其中所述方案任选地在根据权利要求1至31中任一项所述的治疗癌症的方法之后施用数月或数年的时间。

33.一种试剂盒,所述试剂盒在泡罩包装中任选地包含它莫昔芬和吉非替尼,每个泡罩包装包含一剂量的它莫昔芬和吉非替尼以供日常使用。

34.一种试剂盒,所述试剂盒包含它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨。

35.根据权利要求33或34所述的试剂盒,其中所述吉非替尼以约5mg至500mg的固体单位剂型提供。

36.根据权利要求33至35中任一项所述的试剂盒,其中所述吉非替尼以约37.5mg的固体单位剂型提供。

37.根据权利要求33至36中任一项所述的试剂盒,其中所述它莫昔芬以约5mg至500mg的固体单位剂型提供。

38.根据权利要求33至37中任一项所述的试剂盒,其中所述它莫昔芬以约20mg的固体单位剂型提供。

39.根据权利要求33至36中任一项所述的试剂盒,其中所述它莫昔芬和所述吉非替尼以单一剂型提供。

40.根据权利要求33至39中任一项所述的试剂盒,其中所述它莫昔芬和所述吉非替尼以包含约20mg它莫昔芬和约37.5mg吉非替尼的单一剂型提供。

41.根据权利要求33至40中任一项所述的试剂盒,其中所述长春瑞滨以约5mg至500mg

的液体单位剂型提供。

42.根据权利要求33至41中任一项所述的试剂盒,其中所述长春瑞滨以约5mg至500mg的固体单位剂型提供。

43.一种方法,所述方法包括在受试者的癌细胞上体外测试药物组合以用于癌细胞存活,其中所述药物组合包含它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨。

44.根据权利要求43所述的方法,其中体外测试包括在施用长春瑞滨之前、同时和/或之后施用它莫昔芬和吉非替尼。

45.根据权利要求43或44所述的方法,其中体外测试包括测量所述癌细胞存活。

46.根据权利要求43至45中任一项所述的方法,所述方法还包括当所述体外测试提供从所述受试者获得的细胞的所述癌细胞存活的显著减少时,治疗根据权利要求1至16和20至32中任一项所述的受试者癌症。

47.根据权利要求46所述的方法,其中所述癌细胞存活的显著减少包括所述癌细胞存活中的在50%至100%之间的减少。

48.一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括在所述受试者的癌细胞上测试药物组合以用于癌细胞存活,其中所述药物组合包含它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨;以及向所述受试者施用根据权利要求1至16和20至32中任一项所述的方法。

用于癌症治疗的三剂疗法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年9月15日提交的美国临时专利申请第63/244,412号的优先权和权益,该临时申请的全文以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及用于癌症全身治疗的三剂疗法,具体地涉及用于治疗广泛范围的癌症的它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨("TGV")的组合。

背景技术

[0004] 已经开发了许多类型的癌症治疗以对抗癌症。治疗可因患者而异,并且可包括生物标志物测试以确定哪种癌症治疗将对患者最有用。可用的癌症治疗包括全身治疗,诸如化学疗法、靶向疗法、激素疗法、免疫疗法、干细胞移植和嵌合抗原受体(CAR)T细胞疗法。其还包括区域性疗法,诸如放射疗法;和局部疗法,诸如外科手术。

[0005] 癌症患者接受的治疗类型通常取决于癌症本身及其进展程度。一些癌症患者将仅具有一种治疗,诸如局部癌症的外科手术或区域性癌症的区域性疗法。但大多数人会采取综合治疗,诸如具有化学疗法的外科手术和/或放射疗法。

[0006] 即使最精确地确定了待使用的治疗类型,患者癌症也可对所选择的治疗产生抗性。需要对许多类型的癌症具有广谱活性的改善的癌症治疗,并且需要对标准全身疗法已经具有抗性的癌症具有活性的疗法。

发明内容

[0007] 本公开涉及治疗人类受试者的癌症的方法,这些方法包括向该受试者施用包括以下的方案:依次和/或同时施用它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨。

[0008] 本公开还涉及治疗受试者的癌症的方法,这些方法包括向该受试者施用依次和/或同时施用它莫昔芬、吉非替尼和处方化学治疗剂的方案。

[0009] 本公开还涉及治疗人类受试者的癌症的方法,这些方法包括向该受试者施用包括以下的方案:以节拍给药方式依次和/或同时施用它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨。

[0010] 本公开还涉及试剂盒,这些试剂盒在泡罩包装中任选地包含它莫昔芬和吉非替尼,每个泡罩包装包含一剂量的它莫昔芬和吉非替尼以供日常使用。本公开的其他试剂盒包括那些包含它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨的试剂盒。

具体实施方式

[0011] 通过参考以下对期望实施方案的详细描述和其中所包括的实施例,可更容易地理解本公开。

[0012] 贯穿本文,描述是指使用抗癌疗法的方法。

[0013] 应当理解,本文中出于清楚起见而在单独实施方案的上下文中描述的所公开的方

法的某些特征还可在单个实施方案中组合提供。相反地，为简洁起见而在单个实施方案的上下文中描述的所公开的方法的各种特征还可单独地或以任何子组合形式提供。

[0014] 贯穿说明书和权利要求书使用了与描述的各方面相关的各种术语。除非另外指出，否则此类术语将被给予其在本领域中的普通含义。其他具体定义的术语将以与本文所提供的定义一致的方式解释。

[0015] “显著”是指与已知值相比的相似性、差异、增加或降低。与已知值相比，显著可包括至少约50％、至少约55％、至少约60％、至少约65％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约91％、至少约92％、至少约93％、至少约94％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％或至少约99％的相似性、差异、增加或降低。

[0016] 术语“治疗”是指癌症减轻或改善中的任何成功或成功标记，包括任何客观或主观参数，诸如癌症的一种或多种症状的减轻、缓解、减少，或使受试者更能耐受损伤、病理或病症，改善受试者的身体健康，或延长存活时间。一种或多种症状的治疗或改善可基于客观或主观参数；包括体检、实验室测试、非侵入性影像学测试和/或受试者自我报告的结果。

[0017] 术语“缓解”、“癌症缓解中”和“完全缓解”是指疾病过程期间的改善状态，其中没有物理、实验室、影像学和/或临床评估标识了疾病的迹象。

[0018] 术语“部分缓解”是指疾病过程期间的改善状态，其中物理、实验室、影像学和/或临床评估标识了疾病的残留迹象。

[0019] 术语“有效量”和“治疗有效量”在本文中可互换使用，并且是指有效实现特定生物学或治疗结果的药物量，该结果诸如但不限于改善一种或多种癌症症状。药物的治疗有效量可根据因素而变化，诸如个体的疾病状态、年龄、性别、体表面积以及体重，以及药物在个体中引发期望应答的能力。此类结果可包括但不限于癌症的治疗，如通过本领域任何合适的方法所确定的。

[0020] 如本文所用的术语“受试者”旨在意指任何动物，具体地为哺乳动物。本文所描述的方法适用于人类和非人类动物，尽管优选地与宠物和人类一起使用，并且最优选地与人类一起使用。“受试者”和“患者”在本文中可互换使用。在一些实施方案中，受试者是人类。

[0021] 术语“节拍剂量”或“节拍给药”是指其中以连续或频繁、规律的时间表(诸如每日或每周)通常长期给予相对低剂量抗癌药物的治疗。不希望受任何特定理论的束缚，根据本公开的节拍给药的化学疗法对于治疗癌症是有效且安全的。

[0022] 除非另有定义，否则本文所使用的所有技术术语和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的含义相同的含义。在有冲突的情况下，将以本文件，包含定义为准。虽然以下描述了优选的方法和材料，但是与本文所述的那些类似或相当的方法和材料可用于实施或测试中。本文公开的材料、方法和实施例仅是说明性的而不旨在是限制性的。

[0023] 应理解、量、大小、调配物、参数和其他数量和特性不是并且不必是精确的，而是根据需要可为近似的和/或更大或更小，从而反映公差、转换因子、舍入、测量误差等以及本领域技术人员已知的其他因素。一般来说，量、大小、调配物、参数或其他数量或特性为“约”或“近似”，无论是否明确地陈述如此。应理解，在定量值之前使用“约”的情况下，除非另外具体地陈述，否则参数还包括具体定量值自身。当提及，诸如量、持续时间等可测量值时，如本文所用的术语“约”意味着涵盖偏离指定值、±10％、±5％、±1％或±0.1％的变化，因为这些变化适合于执行所公开的方法。

[0024] 如本文所用,在不导致与其相关的基本功能改变的情况下,可应用近似语言来修饰可能变化的任何定量表示。因此,在一些情况下,由“约”修饰的值可不限于所指定的精确值。在至少一些情况下,近似语言可对应于用于测量该值的仪器的精度。修饰语“约”还应被视为公开了由两个端点的绝对值限定的范围。例如,表述“约2至约4”也公开了“2至4”的范围。术语“约”可指所指示的数加或减10%。例如,“约10%”可指示9%至11%的范围,并且“约1”可表示0.9-1.1。“约”的其他含义从上下文中可能是显而易见的,诸如舍入,因此,例如“约1”也可表示0.5至1.4。

[0025] 除非相反指出,数值应被理解为包括与当减少到有效数字的相同数量时相同的数值以及与所述值的差异小于属于在本申请中被描述为用于确定值的类型的常规测量技术的实验误差的数值。

[0026] 本文所公开的所有范围都包含所述端点,并且与端点无关(例如,“在2克至10克之间,并且所有中间值包括2克、10克和所有中间值”)。本文所公开的范围和任何值的端点不限于精确的范围或值;其不足够精确以不能包括接近这些范围和/或值的值。所有范围都是可组合的。

[0027] 此外,术语“包括”包括理解为具有“包”的开放式含义,但是该术语也包括术语“包含”的封闭式含义。例如,包含组分A和B的组合物可为包含A、B和其他组分的组合物,但也可为仅由A和B制成的组合物。

[0028] 如本说明书和所附权利要求书中所用,单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“该(the)”包括多个指代物,除非内容明确指明并非如此。因此,例如,提及“细胞”包括两种或更多种细胞的组合等。

[0029] 用于治疗癌症的三剂疗法

[0030] 公开了治疗受试者(优选地人类受试者)癌症的方法,这些方法包括向该受试者施用依次和/或同时施用它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨的方案。

[0031] 在本公开的一些方面,依次施用它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨。对于依次施用,每剂量的它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨在每次施用剂量的离散时间间隔内施用,诸如间隔30分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时或更多小时。在其他方面,它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨同时施用,诸如每次施用剂量没有离散时间间隔。在其他方面,它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨中的一者或多者与它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨中的另一者依次或同时施用。

[0032] 在一些方面,这些方法包括每日两次同时施用它莫昔芬和吉非替尼以及每日一次施用长春瑞滨,持续三天的方案。这些方法可包括每日两次同时施用它莫昔芬和吉非替尼,持续连续三天,并且在这些连续三天的第二天每日一次施用长春瑞滨的方案。

[0033] 在一些方面,该方案是约每周、约每两周、约每三周、约每四周或更低频率地重复的三天方案。

[0034] 该方案可为在一天内、连续两天内、连续三天内、连续四天内、连续五天内、连续六天内、连续七天内、连续八天内、连续九天内或连续十天内进行的一天方案。例如,该方案可为每日方案。该方案也可持续数月或数年的时间。

[0035] 在一些实施方案中,吉非替尼以每施用约10mg/m^2至500mg/m^2的剂量施用。例如,吉非替尼可以每施用约10mg/m^2至500mg/m^2的剂量、以每施用约50mg/m^2至400mg/m^2的剂量、以

每施用约100mg/m^2至300mg/m^2的剂量、或以每施用约100mg/m^2至200mg/m^2的剂量施用。在其他实施例中，吉非替尼可以每施用约10mg/m^2至300mg/m^2的剂量、以每施用约10mg/m^2至200mg/m^2的剂量、以每施用约10mg/m^2至190mg/m^2的剂量、或以每施用约10mg/m^2至180mg/m^2的剂量施用。在其他实施例中，吉非替尼可以每施用约10mg/m^2、约20mg/m^2、约30mg/m^2、约40mg/m^2、约50mg/m^2、约60mg/m^2、约70mg/m^2、约80mg/m^2、约90mg/m^2、约100mg/m^2、约125mg/m^2、约150mg/m^2、约175mg/m^2、约187.5mg/m^2、约200mg/m^2、约225mg/m^2、约250mg/m^2、约275mg/m^2、约300mg/m^2、约325mg/m^2、约350mg/m^2、约375mg/m^2、约400mg/m^2、约425mg/m^2、约450mg/m^2、约475mg/m^2、或约500mg/m^2的剂量施用。

[0036] 在一些实施方案中，它莫昔芬以每施用约10mg/m^2至500mg/m^2的剂量施用。例如，它莫昔芬可以每施用约10mg/m^2至500mg/m^2的剂量、以每施用约10mg/m^2至400mg/m^2的剂量、以每施用约10mg/m^2至300mg/m^2的剂量、以每施用约10mg/m^2至200mg/m^2的剂量、或以每施用约10mg/m^2至100mg/m^2的剂量施用。在其他实施例中，它莫昔芬可以每施用约10mg/m^2至90mg/m^2的剂量、以每施用约10mg/m^2至80mg/m^2的剂量、以每施用约10mg/m^2至70mg/m^2的剂量、以每施用约10mg/m^2至60mg/m^2的剂量、以每施用约10mg/m^2至50mg/m^2的剂量、以每施用约10mg/m^2至40mg/m^2的剂量、以每施用约10mg/m^2至30mg/m^2的剂量、或以每施用约10mg/m^2至20mg/m^2的剂量施用。在其他实施例中，它莫昔芬可以每施用约10mg/m^2、约20mg/m^2、约30mg/m^2、约40mg/m^2、约50mg/m^2、约60mg/m^2、约70mg/m^2、约80mg/m^2、约90mg/m^2、约100mg/m^2、约125mg/m^2、约150mg/m^2、约175mg/m^2、约200mg/m^2、约225mg/m^2、约250mg/m^2、约275mg/m^2、约300mg/m^2、约325mg/m^2、约350mg/m^2、约375mg/m^2、约400mg/m^2、约425mg/m^2、约450mg/m^2、约475mg/m^2、或约500mg/m^2的剂量施用。

[0037] 在一些实施方案中，长春瑞滨以每施用约5mg/m^2至250mg/m^2的剂量施用。例如，长春瑞滨可以每施用约50mg/m^2至250mg/m^2的剂量、以每施用约50mg/m^2至200mg/m^2的剂量、以每施用约50mg/m^2至150mg/m^2的剂量、以每施用约50mg/m^2至100mg/m^2的剂量、或以每施用约50mg/m^2至90mg/m^2的剂量施用。在其他实施例中，长春瑞滨可以每施用约5mg/m^2至100mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至90mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至80mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至70mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至60mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至50mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至40mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至30mg/m^2的剂量、或以每施用约5mg/m^2至20mg/m^2的剂量施用。在其他实施例中，长春瑞滨可以每施用约5mg/m^2、约10mg/m^2、约20mg/m^2、约30mg/m^2、约40mg/m^2、约50mg/m^2、约60mg/m^2、约70mg/m^2、约80mg/m^2、约90mg/m^2、约100mg/m^2、约125mg/m^2、约150mg/m^2、约175mg/m^2、约200mg/m^2、约225mg/m^2、约250mg/m^2的剂量施用。

[0038] 在一个实施方案中，该方案包括在该方案的第1天、第2天和第3天向受试者每日两次口服施用150mg/m^2至225mg/m^2的吉非替尼；在该方案的第1天、第2天和第3天向受试者每日两次口服施用64mg/m^2至96mg/m^2的它莫昔芬；以及在该方案的第2天向受试者口服或静脉内施用有效量的长春瑞滨。

[0039] 在一个实施方案中，该方案包括在该方案的第1天、第2天和第3天向受试者每日两次口服施用150mg/m^2至225mg/m^2的吉非替尼；在该方案的第1天、第2天和第3天向受试者每日两次口服施用64mg/m^2至96mg/m^2的它莫昔芬；在该方案的第2天向受试者静脉内施用长春瑞滨。在另一个实施方案中，该方案包括在该方案的第1天、第2天和第3天向受试者每日两

次口服施用150mg/m^{2}至225mg/m^{2}的吉非替尼;在该方案的第1天、第2天和第3天向受试者每日两次口服施用64mg/m^{2}至96mg/m^{2}的它莫昔芬;以及在该方案的第2天向受试者口服长春瑞滨。

[0040] 本公开的方法可包括在该方案的第2天向受试者每施用在约10mg/m^{2}至约96mg/m^{2}之间的长春瑞滨。

[0041] 该方法还可包括在该方案的第1天、第2天和第3天口服施用约187.5mg/m^{2}的吉非替尼,每日两次。

[0042] 该方法还可包括在该方案的第1天、第2天和第3天口服施用约80mg/m^{2}的它莫昔芬,每日两次。

[0043] 在这些方法的一些实施方案中,在该方案的第2天口服或静脉内施用约80mg/m^{2}的长春瑞滨。在这些方法的一些实施方案中,在该方案的第2天口服或静脉内施用约30mg/m^{2}的长春瑞滨。

[0044] 表1和表2列出了口服或静脉内长春瑞滨的示例性方案。

[0045] 表1.每m^{2}表面积口服剂量单位的示例性治疗方案。

[0046]

	一天中的上半天		中午		一天中的下半天	
	药物	口服剂量	药物	口服剂量	药物	口服剂量
第 1 天	它莫昔芬 吉非替尼	80mg/ m^2 187.5mg/ m^2			它莫昔芬 吉非替尼	80mg/ m^2 187.5mg/ m^2
第 2 天	它莫昔芬 吉非替尼	80mg/ m^2 187.5mg/ m^2	长春瑞滨	80mg/ m^2	它莫昔芬 吉非替尼	80mg/ m^2 187.5mg/ m^2
第 3 天	它莫昔芬 吉非替尼	80mg/ m^2 187.5mg/ m^2			它莫昔芬 吉非替尼	80mg/ m^2 187.5mg/ m^2

[0047] 表2.每m^{2}表面积口服和可注射剂量单位的示例性治疗方案。

[0048]

	一天中的上半天		中午		一天中的下半天	
	药物	口服剂量	药物	可注射剂量	药物	口服剂量
第 1 天	它莫昔芬 吉非替尼	80mg/ m^2 187.5mg/ m^2			它莫昔芬 吉非替尼	80mg/ m^2 187.5mg/ m^2
第 2 天	它莫昔芬 吉非替尼	80mg/ m^2 187.5mg/ m^2	长春瑞滨	30mg/ m^2	它莫昔芬 吉非替尼	80mg/ m^2 187.5mg/ m^2
第 3 天	它莫昔芬 吉非替尼	80mg/ m^2 187.5mg/ m^2			它莫昔芬 吉非替尼	80mg/ m^2 187.5mg/ m^2

[0049] 根据本公开治疗的受试者可具有在约0.5m^{2}至约3.6m^{2}之间的体表面积。在一些实施方案中,受试者具有约0.243m^2、约0.563m^2、约0.787m^2、约1.236m^2、约1.603m^2、约1.92m^2、约1.98m^2、约2.06m^2、约2.5m^2、约3m^{2}或约3.6m^{2}的表面积。

[0050] 在这些方法的一些实施方案中,可基于受试者的体表面积调整每受试者的吉非替尼、它莫昔芬和长春瑞滨剂量。在这些方法的具体实施方案中,其中吉非替尼以每施用约187.5mg/m^{2}口服施用;它莫昔芬以每施用约80mg/m^{2}口服施用;以及长春瑞滨以每施用约80mg/m^{2}口服施用,则可基于受试者的体表面积调整每受试者的它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨中的每一者的每施用剂量,如表3所示。

[0051] 表3.每体表面积剂量单位换算表

[0052]

受试者	体表面积（m^2）	每施用剂量（mg）		
		它莫昔芬	吉非替尼	长春瑞滨
婴儿（新生儿）	0.243	19.44	45.5625	19.44
2年	0.563	45.04	105.5625	45.04
5年	0.787	62.96	147.5625	62.96
10年	1.236	98.88	231.75	98.88
13年	1.603	128.24	300.5625	128.24
18年	1.98	158.4	371.25	158.4
20年至79年	2.06	164.8	386.25	164.8
80+年	1.92	153.6	360	153.6
下限	0.2	16	37.5	16
上限	3.6	288	675	288

[0053] 作为佐剂的两种药物组合

[0054] 还公开了治疗受试者(优选地人类受试者)癌症的方法,这些方法包括向受试者施用依次和/或同时施用它莫昔芬、吉非替尼和患者已经变得具有抗性的处方治疗的方案。在这些方法中,两种药物组合-它莫昔芬和吉非替尼(TG)组合-被用作佐剂。TG组合增强了处方治疗的效果。处方治疗可为患者已经产生抗性的处方化学治疗剂药物或处方化学治疗剂药物组合。在处方治疗中添加TG后,即使癌症已变得对处方治疗无应答,患者也能够继续进行处方治疗。

[0055] 在包括向受试者依次和/或同时施用它莫昔芬、吉非替尼和患者已经变得具有抗性的处方治疗的方案的方法中,TG的施用可包括以每施用约10mg/m^2至500mg/m^2的剂量施用它莫昔芬的每日方案和每施用约10mg/m^2至500mg/m^2的剂量施用吉非替尼的每日方案。

[0056] 例如,施用它莫昔芬、吉非替尼和患者已经变得具有抗性的处方治疗可包括以每施用约10mg/m^2至500mg/m^2的剂量、以每施用约10mg/m^2至400mg/m^2的剂量、以每施用约10mg/m^2至300mg/m^2的剂量、以每施用约10mg/m^2至200mg/m^2的剂量、或以每施用约10mg/m^2至100mg/m^2的剂量施用它莫昔芬。在其他实施例中,它莫昔芬可以每施用约10mg/m^2至90mg/m^2的剂量、以每施用约10mg/m^2至80mg/m^2的剂量、以每施用约10mg/m^2至70mg/m^2的剂量、以每施用约10mg/m^2至60mg/m^2的剂量、以每施用约10mg/m^2至50mg/m^2的剂量、以每施用约10mg/m^2至40mg/m^2的剂量、以每施用约10mg/m^2至30mg/m^2的剂量、或以每施用约10mg/m^2至20mg/m^2的剂量施用。在其他实施例中,它莫昔芬可以每施用约10mg/m^2、约20mg/m^2、约30mg/m^2、约40mg/m^2、约50mg/m^2、约60mg/m^2、约70mg/m^2、约80mg/m^2、约90mg/m^2、约100mg/m^2、约125mg/m^2、约150mg/m^2、约175mg/m^2、约200mg/m^2、约225mg/m^2、约250mg/m^2、约275mg/m^2、约300mg/m^2、约325mg/m^2、约350mg/m^2、约375mg/m^2、约400mg/m^2、约425mg/m^2、约450mg/m^2、约475mg/m^2、或约500mg/m^2的剂量施用。

[0057] 它莫昔芬、吉非替尼和患者已经变得具有抗性的处方治疗的施用可包括以每施用约10mg/m^2至500mg/m^2的剂量、以每施用约50mg/m^2至400mg/m^2的剂量、以每施用约100mg/m^2至300mg/m^2的剂量、或以每施用约100mg/m^2至200mg/m^2的剂量施用吉非替尼。在其他实施例中,吉非替尼可以每施用约10mg/m^2至300mg/m^2的剂量、以每施用约10mg/m^2至200mg/m^2的剂量、以每施用约10mg/m^2至190mg/m^2的剂量、或以每施用约10mg/m^2至180mg/m^2的剂量施用。在其他实施例中,吉非替尼可以每施用约10mg/m^2、约20mg/m^2、约30mg/m^2、约40mg/m^2、约50mg/m^2、约60mg/m^2、约70mg/m^2、约80mg/m^2、约90mg/m^2、约100mg/m^2、约125mg/m^2、约150mg/

m^2、约175mg/m^2、约187.5mg/m^2、约200mg/m^2、约225mg/m^2、约250mg/m^2、约275mg/m^2、约300mg/m^2、约325mg/m^2、约350mg/m^2、约375mg/m^2、约400mg/m^2、约425mg/m^2、约450mg/m^2、约475mg/m^2、或约500mg/m^2的剂量施用。

[0058] 所公开的方法可包括与长春瑞滨一起使用和/或与处方治疗一起使用的双药物组合TG组合。处方治疗可包括用以下中的任一种或组合进行治疗:化学治疗剂药物醋酸阿比特龙、白蛋白结合型(nab)紫杉醇、阿仑单抗、六甲蜜胺、贝利司他、苯达莫司汀、贝伐单抗、博纳吐单抗、博来霉素、硼替佐米、本妥昔单抗、白消安、卡巴他赛、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、色瑞替尼、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、克唑替尼、环磷酰胺、阿糖胞苷(Ara-C)、达拉非尼、达卡巴嗪、放线菌素、达沙替尼、柔红霉素、柔红霉素(脂质体柔红霉素)、阿糖胞苷(脂质体阿糖胞苷)、多柔比星(脂质体多柔比星)、多柔比星、表柔比星、甲磺酸艾日布林、甲磺酸埃立布林、埃洛替尼、雌氮芥、依托泊苷、依维莫司、氟尿苷、氟达拉滨、吉西他滨、卡莫司汀植入物、羟基脲、替伊莫单抗、依鲁替尼、伊达比星、艾代拉里斯、异环磷酰胺、伊马替尼、易普利姆玛、伊立替康、伊沙匹隆、兰瑞肽、拉帕替尼、来那度胺、乐伐替尼、洛莫司汀、氮芥、美法仑、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托蒽醌、尼罗替尼、纳武单抗、奥法木单抗、奥拉帕尼、奥沙利铂、紫杉醇、帕博西尼、帕尼单抗、帕唑帕尼、帕比司他、PEG-天冬酰胺酶、聚乙二醇干扰素α-2b、派姆单抗,培美曲塞,喷司他丁,普拉曲沙、丙卡巴嗪、雷莫芦单抗、利妥昔单抗、罗米地辛、西普鲁塞-T、索拉非尼、链脲菌素、舒尼替尼、替莫唑胺、替西罗莫司、替尼泊苷、沙利度胺、硫鸟嘌呤、噻替派、拓扑替康、托西莫单抗、曲美替尼、曲妥单抗、戊柔比星、凡德他尼、维罗非尼、长春碱、长春新碱和长春瑞滨。

[0059] 所公开的方法可包括与处方治疗一起使用的双药物组合TG组合,其中处方治疗的化学治疗剂药物按照处方治疗方案施用。

[0060] 待治疗的癌症

[0061] 这些方法可包括约每周、约每2周、约每3周、约每4周或更低频率地重复该方案。这些方法可包括在患有癌症的受试者或癌症缓解的受试者中重复该方案。癌症可为实体癌或血癌。癌症可为I期癌症、II期癌症、III期癌症或IV期癌症。合适的癌症包括但不限于:急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、肾上腺皮质癌卡波西肉瘤(软组织肉瘤)、AIDS相关淋巴瘤(淋巴瘤)、原发性CNS淋巴瘤(淋巴瘤)、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎样/横纹肌样瘤、皮肤基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌(包括尤文肉瘤和骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤)、脑肿瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、类癌瘤、原发性不明癌、心脏肿瘤、髓母细胞瘤和其他CNS胚胎肿瘤、生殖细胞瘤、原发性CNS淋巴瘤、宫颈癌、儿童癌症、胆管癌、脊索瘤、儿童骨癌、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性肿瘤、结直肠癌、颅咽管瘤、蕈样肉芽肿和塞扎里氏综合征、导管原位癌(DCIS)、胚胎性肿瘤、髓母细胞瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、鼻腔神经胶质瘤、尤文肉瘤、颅外生殖细胞瘤、性腺外生殖细胞瘤、眼癌、眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤、输卵管癌、骨纤维组织细胞瘤、骨肉瘤、胆囊癌、胃(胃部)癌、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道间质瘤、生殖细胞瘤、儿童中枢神经系统生殖细胞瘤、卵巢生殖细胞瘤、睾丸癌、妊娠滋养细胞病、毛细胞白血病、头颈癌、心脏肿瘤、儿童、肝细胞(肝)癌、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、霍奇金淋巴瘤、下咽癌(头颈癌)、眼内黑色素瘤、胰岛细胞瘤、胰腺神经内分泌瘤、卡波西肉瘤(软组织肉瘤)、肾(肾细胞)癌、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、喉癌(头颈癌)、白血病、唇及口腔癌

(头颈癌)、肝癌、肺癌(非小细胞、小细胞、胸膜肺母细胞瘤和气管支气管肿瘤)、淋巴瘤、男性乳腺癌、骨和骨肉瘤的恶性纤维组织细胞瘤、黑色素瘤、眼内(眼)黑色素瘤、梅克尔细胞癌(皮肤癌)、恶性间皮瘤、转移性癌症、伴有隐匿原发性的转移性鳞状颈部癌(头颈癌)、伴NUT基因改变的中线束癌、口腔癌(头颈癌)、多发性内分泌瘤综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞赘生物、蕈样肉芽肿(淋巴瘤)、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤、骨髓性白血病、慢性(CML)、髓性白血病、急性(AML)、慢性骨髓增生性肿瘤、鼻腔和鼻窦癌(头颈癌)、鼻咽癌(头颈癌)、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、口腔癌、唇及口腔癌以及口咽癌(头颈癌)、骨肉瘤和骨治疗的未分化多形性肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、胰腺神经内分泌肿瘤(胰岛细胞瘤)、副神经节瘤、鼻窦和鼻腔癌(头颈癌)、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌(头颈癌)、嗜铬细胞瘤、垂体瘤、浆细胞肿瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤(肺癌)、妊娠和乳腺癌、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、原发性腹膜癌、前列腺癌、罕见的儿童癌症、直肠癌、复发性癌症、肾细胞(肾)癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤(儿童软组织肉瘤)、唾液腺癌(头颈癌)、肉瘤、儿童横纹肌肉瘤(软组织肉瘤)、儿童血管肿瘤(软组织肉瘤)、尤文肉瘤(骨癌)、卡波西肉瘤(软组织肉瘤)、骨肉瘤(骨癌)、软组织肉瘤、子宫肉瘤、塞扎里氏综合征(淋巴瘤)、皮肤癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、皮肤鳞状细胞癌、伴有隐匿原发性的转移性鳞状颈部癌(头颈癌)、胃(胃部)癌、皮肤T细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、鼻咽癌、口咽癌、下咽癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、气管支气管肿瘤(肺癌)、肾盂和输尿管的移行细胞癌((肾)肾细胞癌)不明原发性输尿管和肾盂癌、移行细胞癌((肾)肾细胞癌)、尿道癌、子宫内膜癌、子宫肉瘤、阴道癌、血管肿瘤、外阴癌、威尔姆氏瘤和其他儿童肾脏肿瘤。

[0062] 在一些实施方案中,癌症为:乳腺癌、肠(结肠)癌、胰腺癌、食道癌、皮肤(黑色素瘤和鳞状细胞)癌、前列腺癌、神经内分泌癌、肺(小细胞和大细胞)癌、脑癌(GBM)、急性髓性白血病、非霍奇金淋巴瘤或脑膜癌。

[0063] 与在相同受试者中应用这些方法之前癌症肿瘤的大小相比,所公开的方法可导致癌症肿瘤的大小的减小。相对于将所公开的方法应用于受试者之前癌症肿瘤的大小,癌症肿瘤的大小的减小可为显著减小,诸如减小至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或约100%。

[0064] 在一些方面,与方法之前循环癌症标志物的水平相比,所公开的方法可导致循环癌症标志物的水平降低。相对于将所公开的方法应用于受试者之前的循环癌症标志物的水平,循环癌症标志物的水平降低可为显著降低,诸如降低至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或约100%。与方法之前受试者的记忆比较自我评估(ACSA)相比,这些方法导致受试者的ACSA改善。

[0065] 还公开了用于在受试者的癌细胞上体外测试药物组合以用于癌细胞存活的方法,其中药物组合包含它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨。体外测试可包括在施用长春瑞滨之前、同时和/或之后施用它莫昔芬和吉非替尼。体外测试可包括测量癌细胞存活。用于测量癌细胞存活的合适的体外测试和方法包括差异染色细胞毒性测定(DiSC)、MTT测定、ATP测定和

二乙酸荧光素测定(FDA)。MTT测定是用于评估细胞代谢活性的比色测定。细胞酶能够将四唑染料MTT 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑溴化物还原成其不溶性的紫色甲臜。ATP测定是可基于ATP检测来测量细胞活力的程序。所有活细胞,包括细菌,都可用ATP测定检测。可使用若干检测方法,诸如比色、荧光和生物发光。FDA使用细胞渗透酯酶底物二乙酸荧光素,该底物可用作活力探针,并测量激活其荧光所需的酶活性和其荧光产物在细胞内滞留所需的细胞膜完整性两者。

[0066] 体外测试可提供从使用药物组合的受试者获得的细胞的癌细胞存活的显著减少。相对于在不存在药物组合的情况下的癌细胞存活,使用药物组合的癌细胞存活的显著减少可为在约50%至约100%之间的减少。相对于在不存在药物组合的情况下的癌细胞存活,癌细胞存活的显著减少可为减小至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或约100%。

[0067] 还公开了治疗受试者的癌症的方法,这些方法包括首先在受试者的癌细胞上体外测试药物组合以用于癌细胞存活,其中药物组合包含它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨;然后对受试者施用所公开的治疗方案中的任何所公开的治疗方案。

[0068] 使用三药物它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨(TGV)方案

[0069] 它莫昔芬用于和被批准用于乳腺癌的暂时非治愈性治疗。吉非替尼用于EGFR阳性非小细胞肺癌的暂时非治愈性治疗。长春瑞滨用于两种类型的人类癌症,非小细胞肺癌和乳腺癌的姑息疗法(暂时和非治愈性治疗)。

[0070] 公开了所有这三种药物它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨的组合的治疗方案。该治疗方案证明了广谱人类癌症的缓解。三药物TGV组合示出已经扩散或开始进入血脑屏障内部的癌症的缓解。这是在癌症疗法中极其罕见的观察结果。TGV的应用远远超出了这些药物中的每个药物已单独地进行批准的有限癌症。它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨都没有在血脑屏障内部证明治疗有效性,在该血脑屏障内外科手术或放疗是唯一的治疗干预手段。

[0071] 所公开的治疗方案以每治疗每施用的宽范围剂量(亚治疗剂量到美国食品药品监督管理局批准的治疗剂量的数倍)使用它莫昔芬、吉非替尼和/或长春瑞滨的组合。它莫昔芬可以其标准剂量的近八倍治疗剂量使用,并且吉非替尼以标准剂量的两倍使用。

[0072] 这三种药物可以其相应批准的治疗剂量或更高剂量使用。根据所公开的方案对其进行使用不会导致比相应批准的治疗剂量预期将更大的毒性。在批准的治疗剂量下,化学疗法最严重的毒性包括恶心、呕吐、脱发、甲床脱落、皮疹、危及生命的中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血和神经病。相对于在批准的治疗剂量下化学疗法的最严重的毒性,所公开的方案具有显著减少的毒性。所述方案具有低毒性,其特征在于相对于在批准的治疗剂量下化学疗法的最严重的毒性,无显著恶心、无显著呕吐、无显著脱发、无显著甲床脱落、无显著皮疹、无显著危及生命的中性粒细胞减少、无显著血小板减少、最小贫血和/或最小神经病变。

[0073] 尽管不希望受任何特定理论的束缚,但是以相对高的浓度使用的两种药物它莫昔芬和吉非替尼可加速第三种药物(例如长春瑞滨)几乎完全地进入到癌细胞中的转运,和/或可防止第三种药物(例如长春瑞滨)排出。由于长春瑞滨的这种癌症特异性转移和/或长

春瑞滨的癌症特异性滞留,所有三种药物的组合的治疗毒性都是轻微的,例如轻度骨髓抑制、偶尔腹泻,通常随后是轻度便秘,两者均容易地用非处方止泻药和泻药控制。

[0074] 三种仿制药中的两种仿制药的所述浓度会影响三种药物的独特协同作用。这使该方案在对所公开的三疗法产生应答的观察到的许多癌症中具有三种仿制药的该组合的广谱应用。如实施例所证明的,已经在转移性皮肤鳞状细胞癌、转移性乳腺癌、转移性前列腺癌、血脑屏障内部的多形性胶质母细胞瘤(GBM)和软脑膜乳腺癌、转移性胰腺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌和许多其他癌症中看到缓解。

[0075] 这三种药物可口服施用。这三种药物可提供在丸剂的泡罩包装中,在3天内给予。这三种药物剂量可根据将自行施用药物的患者的体表面积进行调整。该方案的施用频率可为一次、每周一次、每两周一次、每三周一次、每四周一次或更低频率的。

[0076] 在一个实施方案中,它莫昔芬和吉非替尼可以一定浓度分六粒丸剂给予,可在口服施用长春瑞滨前一天一天给予两次,当天一天给予两次,之后的一天一天给予两次。在一些方面,长春瑞滨可为在三天治疗的第二天的中午施用的第七粒丸剂。在一个实施方案中,可给体表面积为1.5平方米的患者给予五粒丸剂的泡罩包装,可在施用五粒丸剂的长春瑞滨丸剂的前一天一天服用两次、当天一天服用两次和之后的一天一天服用两次,后者在第二天的中间给予。在一个实施方案中,体表面积为1.75平方米的患者可在服用六粒长春瑞滨丸剂的前一天一天服用两次、当天一天服用两次和之后的一天一天服用两次六粒丸剂的组合。因此,随着体表面积的增加,丸剂的数量也成比例增加。

[0077] 节拍治疗

[0078] 根据常规化学疗法方案,抗癌药物以接近或等于最大耐受剂量(MDT)的周期施用,并且其与长时间的无药期交替进行,以使患者从不良药物反应中恢复。这种策略成功地控制了大量患者(成年人和儿科两者)的疾病过程。

[0079] 与常规化疗疗法方案相反,节拍化学疗法的主要特性(如在Mross等人,J Cancer Ther Res.2012;1:32;Maiiti,J Pharmacol Pharmacother.2014年7月至9月;5(3):186-192)中描述的是:

[0080] • 在没有任何显著中断的情况下频繁(剂量密集)施用化学疗法;

[0081] • 使用生物优化剂量代替MTD

[0082] • 不应用造血生长因子;

[0083] • 偏爱口服药物;

[0084] • 治疗相关副作用的低发生率;并且

[0085] • 抗性延迟发展的可能性。

[0086] 公开了治疗受试者的癌症的方法,这些方法包括向受试者施用包括以下的方案:以节拍给药方案依次和/或同时施用它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨。节拍给药方案可包括以每施用5mg/m^2至500mg/m^2的剂量施用它莫昔芬、以每施用5mg/m^2至500mg/m^2剂量施用吉非替尼和以每施用5mg/m^2至500mg/m^2剂量施用长春瑞滨。

[0087] 节拍治疗可包括以每施用约5mg/m^2至500mg/m^2的剂量施用它莫昔芬。例如,节拍治疗可包括以每施用约5mg/m^2至500mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至400mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至300mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至200mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至175mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至150mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至125mg/m^2剂

量或、或以每施用约5mg/m^2至100mg/m^2的剂量施用它莫昔芬。在其他实施例中，节拍治疗可包括以每施用约5mg/m^2至100mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至90mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至80mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至70mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至60mg/m^2的剂量或以每施用约5mg/m^2至50mg/m^2的剂量施用它莫昔芬。在其他实施例中，节拍治疗可包括以每施用约5mg/m^2、约10mg/m^2、约20mg/m^2、约30mg/m^2、约40mg/m^2、约50mg/m^2、约60mg/m^2、约70mg/m^2、约80mg/m^2、约90mg/m^2、约100mg/m^2、约125mg/m^2、约150mg/m^2、约175mg/m^2、约200mg/m^2、约300mg/m^2、约400mg/m^2、或约500mg/m^2的剂量施用它莫昔芬。

[0088] 节拍治疗可包括以每施用约5mg/m^2至500mg/m^2的剂量施用吉非替尼。例如，节拍治疗可包括以每施用约5mg/m^2至500mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至400mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至300mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至200mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至175mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至150mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至125mg/m^2剂量或、或以每施用约5mg/m^2至100mg/m^2的剂量施用吉非替尼。在其他实施例中，节拍治疗可包括以每施用约5mg/m^2至100mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至90mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至80mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至70mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至60mg/m^2的剂量或以每施用约5mg/m^2至50mg/m^2的剂量施用吉非替尼。在其他实施例中，节拍治疗可包括以每施用约5mg/m^2、约10mg/m^2、约20mg/m^2、约30mg/m^2、约40mg/m^2、约50mg/m^2、约60mg/m^2、约70mg/m^2、约80mg/m^2、约90mg/m^2、约100mg/m^2、约125mg/m^2、约150mg/m^2、约175mg/m^2、约200mg/m^2、约300mg/m^2、约400mg/m^2、或约500mg/m^2的剂量施用吉非替尼。

[0089] 节拍治疗可包括以每施用约5mg/m^2至500mg/m^2剂量施用长春瑞滨。例如，节拍治疗可包括以每施用约5mg/m^2至500mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至400mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至300mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至200mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至175mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至150mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至125mg/m^2剂量或、或以每施用约5mg/m^2至100mg/m^2剂量施用长春瑞滨。在其他实施方案中，节拍治疗可包括以每施用约5mg/m^2至100mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至90mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至80mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至70mg/m^2的剂量、以每施用约5mg/m^2至60mg/m^2的剂量或以每施用约5mg/m^2至50mg/m^2剂量施用长春瑞滨。在其他实施方案中，节拍治疗可包括以每施用约5mg/m^2、约10mg/m^2、约20mg/m^2、约30mg/m^2、约40mg/m^2、约50mg/m^2、约60mg/m^2、约70mg/m^2、约80mg/m^2、约90mg/m^2、约100mg/m^2、约125mg/m^2、约150mg/m^2、约175mg/m^2、约200mg/m^2、约300mg/m^2、约400mg/m^2、或约500mg/m^2剂量施用长春瑞滨。

[0090] 节拍给药方案可包括在一天、两天、三天、四天、五天、六天或七天的时间内依次和/或同时施用药物，并且可每周、每两周、每三周、每四周或以更低频率地重复。节拍给药方案可包括在数月或数年的时间内的一天内、连续两天内、连续三天内、连续四天内、连续五天内、连续六天内、连续七天内、连续八天内、连续九天内或连续十天内依次和/或同时施用药物。

[0091] 采用节拍给药方案的节拍治疗可在三剂疗法之前进行。

[0092] 试剂盒

[0093] 还公开了包含它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨的试剂盒。这些试剂盒在泡罩包装中可任选地包含它莫昔芬和吉非替尼，每个泡罩包装包含一剂量的它莫昔芬和吉非替尼以供日常使用。这些试剂盒在泡罩包装中可任选地包含它莫昔芬和吉非替尼，每个泡罩包装

包含一剂量的它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨以供日常使用。

[0094] 这些试剂盒可包含约10mg至100mg的固体单位剂型的吉非替尼。这些试剂盒可包含约37.5mg固体单位剂型的吉非替尼。这些试剂盒可包含约10mg至30mg的固体单位剂型的它莫昔芬。这些试剂盒可包含约20mg的固体单位剂型的它莫昔芬。这些试剂盒可包含单一剂型的它莫昔芬和吉非替尼。这些试剂盒可包含单一剂型的它莫昔芬和吉非替尼,该单一剂型包含约20mg它莫昔芬和约37.5mg吉非替尼。试剂盒还可包含约5mg至60mg的液体单位剂型的长春瑞滨。试剂盒还可包含约5mg至60mg的固体单位剂型的长春瑞滨。这些试剂盒可提供使用说明书。试剂盒中提供的示例性剂量单位可包括表4中列出剂量单位。

[0095] 表4.用于试剂盒剂量单位。

[0096]

	它莫昔芬	吉非替尼	长春瑞滨	它莫昔芬/吉非替尼组合单位
口服剂量单位	10mg 片剂 20mg 片剂	250mg 片剂	20mg 胶囊，液体填充 30mg 胶囊，液体填充	20mg/37.5mg 片剂
可注射剂量单位			10mg/ml	

[0097] 试剂盒组分可通过按照处方剂量的需要提供若干它莫昔芬片剂和吉非替尼片剂来为患者提供自行施用处方剂量的能力。用于长春瑞滨口服施用的试剂盒可提供20mg胶囊或30mg胶囊的长春瑞滨。用于长春瑞滨静脉内施用的试剂盒可提供10mg/ml的长春瑞滨,可在医生办公室以30mg/m^2静脉内施用。例如,用于如表1或表2所示的示例性治疗方案的泡罩包装可包括用于治疗方案第1天、第2天和第3天的若干行它莫昔芬剂量单位、若干行吉非替尼剂量单位或若干行它莫昔芬/吉非替尼组合剂量单位。泡罩包装还可包括用于治疗方案第2天的一行或多行长春瑞滨剂量单位。在治疗方案的第1天、第2天和第3天,患者可按照处方剂量的需要服用若干它莫昔芬和吉非替尼剂量单位,每天两次。在第二天中午,患者可根据剂量需要每次服用若干长春瑞滨胶囊。

[0098] 应理解,本文所描述的实施方案不限于特定方法、试剂、化合物、组合物或生物系统,当然,这些特定方法、试剂、化合物、组合物或生物系统可变化。还应理解,本文所使用的术语是为了描述抗体及其抗原结合片段,以及检测和/或诊断和/或治疗的方法的目的,而不旨在是限制性的。

[0099] 说明性实施方案

[0100] 实施方案1.一种治疗人类受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用包括以下的方案:依次和/或同时施用它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨。

[0101] 实施方案2.根据实施方案1所述的方法,其中所述方案包括每日两次同时施用它莫昔芬和吉非替尼以及每日一次施用长春瑞滨,持续三天。

[0102] 实施方案3.根据实施方案1所述的方法,其中所述方案包括每日两次同时施用它莫昔芬和吉非替尼,持续连续三天,并且在所述连续三天的第二天每日一次施用长春瑞滨。

[0103] 实施方案4.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中每周、每两周、每三周、每四周或更低频率地重复所述方案。

[0104] 实施方案5.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中吉非替尼以每施用10mg/m^2至500mg/m^2的剂量施用。

[0105] 实施方案6.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中它莫昔芬以每施用

10mg/m^2至500mg/m^2的剂量施用。

[0106] 实施方案7.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中长春瑞滨以每施用5mg/m^2至250mg/m^2的剂量施用。

[0107] 实施方案8.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述方案在一天内、连续两天内、连续三天内、连续四天内、连续五天内、连续六天内、连续七天内、连续八天内、连续九天内或连续十天内进行。

[0108] 实施方案9.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述方案包括

[0109] 在所述方案的第1天、第2天和第3天,每日两次向所述受试者口服施用在150mg/m^2至225mg/m^2之间的吉非替尼,

[0110] 在所述方案的第1天、第2天和第3天,每日两次向所述受试者口服施用64mg/m^2至96mg/m^2的它莫昔芬,以及

[0111] 在所述方案的第2天向所述受试者口服或静脉内施用有效量的长春瑞滨。

[0112] 实施方案10.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中在所述方案的第2天向所述受试者静脉内施用所述长春瑞滨。

[0113] 实施方案11.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中在所述方案的第2天向所述受试者口服施用所述长春瑞滨。

[0114] 实施方案12.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中在所述方案的第2天向所述受试者施用10mg/m^2至96mg/m^2的长春瑞滨。

[0115] 实施方案13.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中在所述方案的第1天、第2天和第3天每日两次口服施用187.5mg/m^2的吉非替尼。

[0116] 实施方案14.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中在所述方案的第1天、第2天和第3天每日两次口服施用80mg/m^2的它莫昔芬。

[0117] 实施方案15.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中在所述方案的第2天口服或静脉内施用80mg/m^2的长春瑞滨。

[0118] 实施方案16.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中在所述方案的第2天口服或静脉内施用30mg/m^2的长春瑞滨。

[0119] 实施方案17.一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用依次和/或同时施用它莫昔芬、吉非替尼和处方化学治疗剂的方案。

[0120] 实施方案18.根据实施方案17所述的方法,其中它莫昔芬以每施用10mg/m^2至500mg/m^2的剂量施用,吉非替尼以每施用10mg/m^2至500mg/m^2的剂量施用,并且所述处方化学治疗剂以处方的剂量施用。

[0121] 实施方案19.根据实施方案17或18所述的方法,其中所述处方化学治疗剂是所述患者已经变得具有抗性的化学治疗剂。

[0122] 实施方案20.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述受试者具有0.5m^2至3.6m^2的体表面积。

[0123] 实施方案21.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述方案约每2周重复一次。

[0124] 实施方案22.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述方案约每3周重复一次。

[0125] 实施方案23.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述癌症为实体癌或血癌。

[0126] 实施方案24.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述癌症为I期癌症、II期癌症、III期癌症或IV期癌症。

[0127] 实施方案25.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述癌症选自:急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、肾上腺皮质癌卡波西肉瘤(软组织肉瘤)、AIDS相关淋巴瘤(淋巴瘤)、原发性CNS淋巴瘤(淋巴瘤)、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎样/横纹肌样瘤、皮肤基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌(包括尤文肉瘤和骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤)、脑肿瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、类癌瘤、原发性不明癌、心脏肿瘤、髓母细胞瘤和其他CNS胚胎肿瘤、生殖细胞瘤、原发性CNS淋巴瘤、宫颈癌、儿童癌症、胆管癌、脊索瘤、儿童骨癌、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性肿瘤、结直肠癌、颅咽管瘤、蕈样肉芽肿和塞扎里氏综合征、导管原位癌(DCIS)、胚胎性肿瘤、髓母细胞瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、鼻腔神经胶质瘤、尤文肉瘤、颅外生殖细胞瘤、性腺外生殖细胞瘤、眼癌、眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤、输卵管癌、骨纤维组织细胞瘤、骨肉瘤、胆囊癌、胃(胃部)癌、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道间质瘤、生殖细胞瘤、儿童中枢神经系统生殖细胞瘤、卵巢生殖细胞瘤、睾丸癌、妊娠滋养细胞病、毛细胞白血病、头颈癌、心脏肿瘤、儿童、肝细胞(肝)癌、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、霍奇金淋巴瘤、下咽癌(头颈癌)、眼内黑色素瘤、胰岛细胞瘤、胰腺神经内分泌瘤、卡波西肉瘤(软组织肉瘤)、肾(肾细胞)癌、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、喉癌(头颈癌)、白血病、唇及口腔癌(头颈癌)、肝癌、肺癌(非小细胞、小细胞、胸膜肺母细胞瘤和气管支气管肿瘤)、淋巴瘤、男性乳腺癌、骨和骨肉瘤的恶性纤维组织细胞瘤、黑色素瘤、眼内(眼)黑色素瘤、梅克尔细胞癌(皮肤癌)、恶性间皮瘤、转移性癌症、伴有隐匿原发性的转移性鳞状颈部癌、伴NUT基因改变的中线束癌、口腔癌(头颈癌)、多发性内分泌瘤综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞赘生物、蕈样肉芽肿(淋巴瘤)、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤、骨髓性白血病、慢性CML、髓性白血病、急性AML、慢性骨髓增生性肿瘤、鼻腔和鼻窦癌(头颈癌)、鼻咽癌(头颈癌)、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、口腔癌、唇及口腔癌以及口咽癌(头颈癌)、骨肉瘤和骨治疗的未分化多形性肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、胰腺神经内分泌肿瘤(胰岛细胞瘤)、副神经节瘤、鼻窦和鼻腔癌(头颈癌)、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌(头颈癌)、嗜铬细胞瘤、垂体瘤、浆细胞肿瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤(肺癌)、妊娠和乳腺癌、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、原发性腹膜癌、前列腺癌、罕见的儿童癌症、直肠癌、复发性癌症、肾细胞(肾)癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤(儿童软组织肉瘤)、唾液腺癌(头颈癌)、肉瘤、儿童横纹肌肉瘤(软组织肉瘤)、儿童血管肉瘤(软组织肉瘤)、尤文肉瘤(骨癌)、卡波西肉瘤(软组织肉瘤)、骨肉瘤(骨癌)、软组织肉瘤、子宫肉瘤、塞扎里氏综合征(淋巴瘤)、皮肤癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、皮肤鳞状细胞癌、伴有隐匿原发性的转移性鳞状颈部癌(头颈癌)、胃(胃部)癌、皮肤T细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、鼻咽癌、口咽癌、下咽癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、气管支气管肿瘤(肺癌)、肾盂和输尿管的移行细胞癌(肾(肾细胞)癌)、不明原发性输尿管和肾盂癌、移行细胞癌(肾(肾细胞)癌)、尿道癌、子宫内膜癌、子宫肉瘤、阴道癌、血管肿瘤、外阴癌、威尔姆氏瘤和其他儿童肾脏肿瘤。

[0128] 实施方案26.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述癌症选自:乳腺

癌、肠(结肠)癌、胰腺癌、食道癌、皮肤(黑色素瘤和鳞状细胞)癌、前列腺癌、神经内分泌癌、肺(小细胞和大细胞)癌、脑(GBM)癌、急性髓性白血病、非霍奇金淋巴瘤和脑膜癌。

[0129] 实施方案27.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中与所述方法之前癌瘤的大小相比,所述方法导致所述癌瘤的大小减小。

[0130] 实施方案28.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中与所述方法之前循环癌症标志物的水平相比,所述方法导致循环癌症标志物的水平降低。

[0131] 实施方案29.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中与所述方法之前所述受试者的记忆比较自我评估ACSA相比,所述方法导致所述受试者的ACSA改善。

[0132] 实施方案30.一种治疗人类受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用包括以下的方案:以节拍给药方式依次和/或同时施用它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨。

[0133] 实施方案31.根据实施方案30所述的方法,其中所述方案包括以每施用5mg/m^2至500mg/m^2的剂量施用它莫昔芬、吉非替尼以每施用5mg/m^2至500mg/m^2的剂量施用,并且长春瑞滨以每施用5mg/m^2至500mg/m^2的剂量施用。

[0134] 实施方案32.根据实施方案30或31所述的方法,其中所述方案任选地在根据实施方案1至31中任一项所述的治疗癌症的方法之后施用数月或数年的时间。

[0135] 实施方案33.一种试剂盒,所述试剂盒在泡罩包装中任选地包含它莫昔芬和吉非替尼,每个泡罩包装包含一剂量的它莫昔芬和吉非替尼以供日常使用。

[0136] 实施方案34.一种试剂盒,所述试剂盒包含它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨。

[0137] 实施方案35.根据实施方案33或34所述的试剂盒,其中所述吉非替尼以约5mg至500mg的固体单位剂型提供。

[0138] 实施方案36.根据实施方案33至35中任一项所述的试剂盒,其中所述吉非替尼以约37.5mg的固体单位剂型提供。

[0139] 实施方案37.根据实施方案33至36中任一项所述的试剂盒,其中所述它莫昔芬以约5mg至500mg的固体单位剂型提供。

[0140] 实施方案38.根据实施方案33至37中任一项所述的试剂盒,其中所述它莫昔芬以约20mg的固体单位剂型提供。

[0141] 实施方案39.根据实施方案33至36中任一项所述的试剂盒,其中所述它莫昔芬和所述吉非替尼以单一剂型提供。

[0142] 实施方案40.根据实施方案33至39中任一项所述的试剂盒,其中所述它莫昔芬和所述吉非替尼以包含约20mg它莫昔芬和约37.5mg吉非替尼的单一剂型提供。

[0143] 实施方案41.根据实施方案33至40中任一项所述的试剂盒,其中所述长春瑞滨以约5mg至500mg的液体单位剂型提供。

[0144] 实施方案42.根据实施方案33至41中任一项所述的试剂盒,其中所述长春瑞滨以约5mg至500mg的固体单位剂型提供。

[0145] 实施方案43.一种方法,所述方法包括在受试者的癌细胞上体外测试药物组合以用于癌细胞存活,其中所述药物组合包含它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨。

[0146] 实施方案44.根据实施方案43所述的方法,其中体外测试包括在施用长春瑞滨之前、同时和/或之后施用它莫昔芬和吉非替尼。

[0147] 实施方案45.根据实施方案43或44所述的方法,其中体外测试包括测量所述癌细

胞存活。

[0148] 实施方案46.根据实施方案43至45中任一项所述的方法,所述方法还包括当所述体外测试提供从所述受试者获得的细胞的所述癌细胞存活的显著减少时,治疗根据实施方案1至16和20至32中任一项所述的受试者癌症。

[0149] 实施方案47.根据实施方案46所述的方法,其中所述癌细胞存活的显著减少包括所述癌细胞存活中的在50%至100%之间的减少。

[0150] 实施方案48.一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括在所述受试者的癌细胞上测试药物组合以用于癌细胞存活,其中所述药物组合包含它莫昔芬、吉非替尼和长春瑞滨;以及向所述受试者施用根据实施方案1至16和20至32中任一项所述的方法。

[0151] 实施例

[0152] TGV治疗方案的示例性实施方案包括口服给予它莫昔芬80毫克/平方米,每日两次,持续三天;口服给予吉非替尼187.5毫克/每平方米,每日两次,持续三天;以及在三天周期的第二天中午口服服用长春瑞滨80毫克/每平方米。

[0153] 剂量为37.5mg的吉非替尼和剂量为20mg的它莫昔芬可组合成丸剂或胶囊,以便不同体表面积的患者可摄入,例如,如果丸剂的大小为1.2方米至1.3平方米,则一天两次,持续三天摄入五粒丸剂;如果其为1.4平方米至1.6平方米,则一天两次,每次摄入六粒丸剂;如果其为1.7平方米至1.8平方米,则每天7粒丸剂;以及如果其为1.9平方米至2.1平方米,则8粒丸剂等。

[0154] 可开泡罩包装的处方,以便患者可以容易地测量每个三天周期的合适剂量,并且药物将在泡罩包装上测序,以便患者可以容易地自行施用适当的剂量。

[0155] 已经在使用活癌细胞培养物将长春瑞滨转运至癌细胞的细胞计数测试中发现,使用每平方米80毫克的高剂量它莫昔芬(常规癌症治疗中的典型剂量为每日20mg)和高剂量吉非替尼(每平方米187毫克,每日两次,持续3天-常规癌症治疗中的典型剂量为每日250mg),在引起癌细胞中程序性凋亡(程序性癌细胞死亡)方面产生非凡的协同作用,同时保留大量正常组织并产生显著的临床结果。

[0156] 已发现TGV治疗方案可透过血脑屏障,因为其在原发性脑癌中作为三线或四线药物疗法以及在肺癌和乳腺癌(包括软脑膜乳腺癌)的脑转移中表现出优异的临床活性。

[0157] 存在广谱活性,从较为常见的乳腺癌、肠癌和肺癌延伸,并且延伸到胰腺癌、胃癌、转移性皮肤鳞状细胞癌、黑色素瘤、成神经细胞瘤、脐尿管癌和许多其他癌症。所有这些癌症中对该方案有应答的比例非常高,示出三剂治疗方案在癌症治疗中的广泛适用性。所有癌症病例中约48%的癌症病例是乳腺癌、肺癌、结肠癌、胰腺癌和前列腺癌。这些病例中约89%是腺癌。在实验研究中,发现来自任何原发性部位的所有腺癌中大约36%的腺癌在体外有应答,并且所有腺癌中约33%的腺癌将在体内有应答。然而,三阴性乳腺癌是突出的。这种众所周知的难治性疾病的所有病例中有80%的病例在体内有应答。

[0158] 当进行体外测试时,94%的体外测试预测对TGV有应答的癌症实际上在体内有应答。

[0159] 以下是从TGV疗法中获益的17名癌症患者的17个病例研究。表1和表2描述了TGV疗法的治疗方案。这17个病例研究表示患有转移性食管癌、转移性皮肤癌、转移性乳腺癌、软脑膜乳腺癌、转移性前列腺癌、多形性胶质母细胞瘤、肺癌、肠癌、急性髓性白血病、嗅神经

母细胞瘤和尿路上皮癌的患者。病例研究证明TGV疗法曾在不同癌症中具有广谱应用,疗效显著。TGV疗法对先前进行大量癌症预治疗的患者也有显著疗效。TGV疗法对患者而言具有显著的耐受性,且毒性极低。

[0160] 实施例18证明了两种药物组合-它莫昔芬和吉非替尼-作为佐剂的用途。TG组合增强了患者已经产生抗性的化学治疗剂药物组合的效果。在处方治疗中添加TG后,患者能够继续进行处方治疗(一种化学治疗剂药物组合),并对该治疗有应答。

[0161] 实施例1.转移性食管癌的TGV疗法

[0162] 患者(一名66岁女性),产生了无法吞咽固体食物。在上部内窥镜检查证明食管腺癌后,患者被转诊到癌症治疗机构,该机构发现广泛的肝、骨、肺和其他转移以及肝功能衰竭。她被告知她不适合接受任何治疗。在进行PET-CT扫描后,她还被告知不适合接受任何治疗。她稍后从第二家治疗机构收到了同样的答复。绝望之下,患者被允许接受TGV疗法。将支架置于她的食道中。从她的肝中采集肿瘤样本进行分析。

[0163] 患者被给予肝内动脉化学疗法以用于肝疾病。两周后,肝功能恢复正常,但剩余的疾病继续增长。然后,患者接受了TGV方案,该方案带来了完全缓解。在TGV治疗后六年,患者仍存活且无疾病。

[0164] 实施例2.皮肤癌(鳞状细胞癌)的TGV疗法

[0165] 患者(一名71岁男性),产生了皮肤癌(鳞状细胞癌)。癌被切除,但然后在患者的头皮上复发,迅速发展成850cm^3的肿块。这转移到胸部和腹膜后腔淋巴结。

[0166] 进行组织活检并送去进行细胞计数检测试。测试示出,仅TGV疗法将对他的疾病有效。根据本公开,患者开始使用TGV,进入完全缓解期,并且在TGV治疗后四年仍存活且完全无疾病。

[0167] 实施例3.乳腺癌转移到脑的TGV疗法

[0168] 患者是一名65岁女性,她成功地治疗了乳腺癌,但12年后产生了头痛。

[0169] MRI示出她的脑有31处转移,并且肺、骨和肝也有广泛转移性癌。神经外科医生移除了小脑31个病灶中的3个病灶,并将其送去进行细胞计数测试。测试示出TGV疗法将是有效的。施用TGV疗法长达六个多月。她进入了完全缓解期。根据本公开,在TGV治疗后四年,她仍活着且无疾病。在治疗期间没有使用放疗(其为这种疾病的标准治疗)。

[0170] 实施例4.多形性胶质母细胞瘤的TGV疗法

[0171] 患者是一名具有多年复发性多形性胶质母细胞瘤(GBM)切除史的53岁女性。她用标准的GBM疗法,即放疗和Temodar® (Schering Corporation,Kenilworth,NJ)进行治疗,但疾病恶化,并且她未能通过实验方案,导致她被轮椅束缚,左臂瘫痪。她被送到神经外科部进行TGV疗法。她开始使用TGV方案,并且目前没有任何疾病症状—她不再坐轮椅,她的左臂已经恢复使用,并且在根据本文所公开的方法进行TGV治疗后接近完全缓解。

[0172] 实施例5.转移性前列腺癌的TGV疗法

[0173] 患者是一名71岁男性,在用用于治疗转移性前列腺癌的所有标准激素疗法和化学疗疗以及一项失败的实验性疗法进行治疗后,转诊TGV疗法。患者接受了TGV方案,并且他的PSA从600进入16,其中所有骨痛完全消失。治疗每两周给予一次,患者根据本文所公开的方法继续TGV治疗。

[0174] 实施例6.软脑膜乳腺癌的TGV疗法

[0175] 患者是一名患有左侧乳房粘液腺癌的51岁女性。其已经转移到她的骨、脑和软脑膜。软脑膜乳腺癌具有约31天的存活率。患者接受了TGV,并且仅仅四个月后,她就进入了完全缓解期,持续了三年半才死于肝转移性癌症。

[0176] 实施例7.多形性胶质母细胞瘤的TGV疗法

[0177] 患者是一名患有多形性胶质母细胞瘤的61岁女性。大约两年前,她经历了大部分肿瘤的原发性切除术,之后开始接受TGV疗法。她接受了放射疗法和替莫唑胺治疗,这使她在两年内处于缓解期。复发时,她经历了另一次切除术。对她的肿瘤进行了TGV疗法测试,并且证明对TGV的敏感性。她接受了TGV方案。她进入了持续三年的完全缓解期。

[0178] 实施例8.广泛转移性乳腺癌的TGV疗法

[0179] 患者是一名患有被忽视的乳腺癌和广泛转移到骨、脑、脊髓、肺和肝的疾病的41岁的女性。她最终同意在左侧乳房进行区域化学疗法以控制气味和感染之前对其14cm的真菌性乳房肿块进行细胞计数测试。细胞计数测试证明TGV是最有效的药剂,并且其被施用。患者进入疾病缓解期,其中在血脑屏障内外均有大约相等的应答。缓解期已经持续了两年半。

[0180] 实施例9.肺癌的TGV疗法

[0181] 患者是一名患有肺右下叶腺癌多发性脑转移瘤并伴有多处积液的71岁男性。该患者用TGV进行治疗长达四个月,处于接近完全缓解期,并根据本文所公开的方法继续TGV治疗,其中在血脑屏障内外均有相同的应答。胸腔积液和大约90%的癌症迹象都得到了治疗,并且患者具有非常少的副作用。

[0182] 实施例10.复发性、转移性肠癌的TGV疗法

[0183] 患者为一名患有转移性、复发性大肠癌的75岁男性。大约10年前,他曾用5-氟尿嘧啶和奥沙利铂进行治疗。他的下骨盆复发了。尽管在腹膜腔中存在明显的残留疾病,但肿瘤还是被切除了。根据本公开,该患者用TGV进行治疗,并在接受了六个月的TGV治疗后进入了为期两年的缓解期。

[0184] 实施例11.三阴性乳房鳞状细胞癌的TGV疗法

[0185] 一名患乳房鳞状细胞癌的44岁女性,对环磷酰胺、阿霉素和紫杉特尔无效。细胞计数测试证明最有效的药剂是TGV。患者用六个周期的TGV进行治疗。她的肿瘤已经测量超过8cm,但在治疗结束时没有可触知的疾病。她的戏剧性的完全缓解通过开放性活检得到了证实。患者还被给予了针对乳房的放射疗法,并在根据本文所公开的方法进行TGV治疗后2年半保持完全临床缓解。

[0186] 实施例12.三阴性、小叶和延展性乳腺癌的TGV疗法

[0187] 一名38岁女性面临哑铃形,巨大的三阴性左乳房混合小叶和延展性癌。对这种癌症的导管组分和小叶组分两者进行了细胞计数测试,并且两者均对TGV非常敏感。患者用TGV疗法进行治疗,并且根据本文所公开的方法进行了超过八个周期的TGV治疗(四个月),所有的癌症都消失了,并且患者继续接受对其乳房的放射疗法,因为她的缓解在重新活检时病理上是完全的。

[0188] 实施例13.小细胞肺癌的TGV疗法

[0189] 一名患有执行了细胞计数测试的肺小细胞癌导致肝巨大肿大的72岁女性。证明了她的小细胞肺癌对任何标准药物都不敏感,但对TGV敏感。根据本文所公开的方法,用TGV治疗进行治疗可存活约1个月的患者,并且进入缓解期,并且存活18个月。

[0190] 实施例14.胰腺癌的TGV疗法

[0191] 一名患有胰腺癌的51岁患者。对未完全切除的癌症进行了细胞计数测试。根据该分析,该患者最有效的治疗是TGV,没有证据表明对5-氟尿嘧啶、吉西他滨、奥沙利铂或紫杉特尔有应答,这些药物是该疾病的标准药剂。该患者接受TGV治疗6个月,并在根据本文所公开的方法进行TGV治疗后3年半无疾病证据。

[0192] 实施例15.急性髓性白血病的TGV疗法

[0193] 54岁男性在具有不良分子标志物的急性髓性白血病标准诱导化学疗法中失败,并且另外两种实验性疗法失败,在临终关怀时白细胞计数为每立方毫米234,000(cmm)。进行了细胞计数测试,证明他对TGV敏感,并开始了TGV治疗。在根据本文所公开的方法用TGV治疗对患者进行治疗的一周内,其表示白血病细胞的白细胞计数从234,000下降至1000。

[0194] 实施例16.鼻腔神经胶质瘤的TGV疗法

[0195] 患者是一名58岁的前职业曲棍球运动员,产生缓慢生长的鼻腔神经胶质瘤。该疾病对12年的治疗没有应答:外科手术、放射疗法和多次化学疗法。患者前来接受TGV疗法,并且经过细胞计数测试,指示为TGV。患者根据本文所公开的方法继续进行TGV治疗,并且在MRI上示出部分缓解。患者继续感到他明显好转,并能耐受治疗,且无显著毒性。

[0196] 实施例17.尿路上皮癌的TGV疗法。

[0197] 一名患有局部晚期膀胱癌的76岁男性在其膀胱的三角区出现尿路上皮癌。患者用放射疗法并且用高剂量MVAC进行治疗(M-甲氨蝶呤、V-长春碱、A-多柔比星、C-顺铂)。直到六个月后发现呈淋巴结病形式的腹膜后疾病,患者才进入了完全缓解期。患者然后用吉西他滨和顺铂进行治疗,但没有任何应答。然后,患者使腹膜后淋巴结放射到完全应答。每月对患者进行随访,并且当发现肺和纵隔复发疾病时,该患者开始使用Padcev®(恩弗妥单抗贝多汀(Enfortumab vedotin)),但患者对此无应答。然后为患者提供TGV。由于患者已经进行了大量预治疗,因此给予了Neulasta®(培非格司亭)TGV。患者在五天内出现中性粒细胞减少症并入院。重复的PET-CT扫描证明没有任何疾病的证据。得出的结论是,在患者的骨髓恢复之前,不应对其进行重复化学疗法。

[0198] 实施例18.TG作为处方治疗的佐剂。

[0199] 一名38岁女性出现了一年的脐尿管转移性癌病史。她用FOLFIRINOX(FOL-亚叶酸钙(叶酸)、F-氟尿嘧啶、IRIN-盐酸伊立替康和OX-奥沙利铂)进行治疗,但没有应答。患者然后被转诊以进行姑息治疗。

[0200] 她有大量腹水,被去除并送去做细胞计数测试。测试显示患者对5-氟尿嘧啶敏感,并且对吉西他滨和奥沙利铂过敏。患者开始使用口服卡培他滨,吉西他滨和奥沙利铂,以剂量密集方式每两周给予一次。

[0201] 她的初始癌胚抗原(CEA)抗原为350。在8个月的时间内,这下降到21的CEA,并且患者感到尽管所有癌症症状都消失了,但她难以耐受化学疗法的进一步剂量。对患者进行了外科手术评估。患者的外科手术干预导致仅切除了坏死碎片,这些碎片在显微镜下或流式细胞术下均不可行。

[0202] 患者停止了化学疗法。她的CEA上升到600,并且症状加重。她再次用卡培他滨、吉西他滨和奥沙利铂进行治疗。尽管进行了化学疗法,她的CEA从600升至121,然后再次飙升至236。患者对卡培他滨、吉西他滨和奥沙利铂治疗已经变得具有抗性。由于细胞计数分析

没有其他治疗选项,患者开始使用它莫昔芬和吉非替尼治疗以抑制P糖蛋白,并且她的CEA在相同疗法下降至62。