



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105832703 A

(43)申请公布日 2016.08.10

(21)申请号 201610059985.4

A61K 31/706(2006.01)

(22)申请日 2011.05.20

A61K 31/337(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 47/42(2006.01)

61/352,333 2010.06.07 US

A61P 35/00(2006.01)

61/446,909 2011.02.25 US

(62)分案原申请数据

201180038243.9 2011.05.20

(71)申请人 阿布拉克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·德塞 P·孙雄

(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

公司 11245

代理人 王永伟 丁秀云

(51)Int.Cl.

A61K 9/51(2006.01)

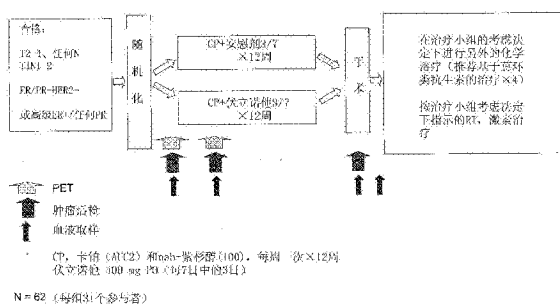
权利要求书1页 说明书72页 附图7页

(54)发明名称

治疗增殖性疾病的联合治疗方法

(57)摘要

本发明提供用于治疗增殖性疾病(如癌症)的联合治疗方法,包括第一治疗,包括给予个体在纳米颗粒组合物中的有效量的紫杉烷;和第二治疗,可包括给予有效量的至少一种其他剂,该其他剂改变细胞的外因遗传学。



1. 包括纳米颗粒的组合物和至少一种其它剂在制备用于治疗对其有需要的个体的增殖性疾病的药物组合中的应用,所述纳米颗粒包含紫杉醇和载体蛋白,所述至少一种其它剂为DNA甲基转移酶的抑制剂。

2. 权利要求1所述的应用,其中所述其它剂是阿扎胞苷。

3. 权利要求2所述的应用,其中所述阿扎胞苷适于口服给予。

4. 权利要求1所述的应用,其中所述组合物中的纳米颗粒适于静脉内给予。

5. 权利要求1所述的应用,其中所述组合物中的纳米颗粒适于静脉内给予,并且其中所述阿扎胞苷适于口服给予。

6. 根据权利要求1-5任一项所述的应用,其中所述增殖性疾病是癌症。

7. 权利要求6所述的应用,其中所述癌症是乳腺癌。

8. 权利要求7所述的应用,其中所述个体的ER、PR或HER2呈阴性。

9. 权利要求8所述的应用,其中所述个体的ER、PR和HER2呈阴性。

10. 根据权利要求6所述的应用,其中所述癌症是卵巢癌。

治疗增殖性疾病的联合治疗方法

[0001] 本申请是申请日为2011年5月20日、申请号为201180038243.9、题为“治疗增殖性疾病的联合治疗方法”的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉参考

[0003] 本申请要求保护2010年6月7日提交的美国临时专利申请号61/352,333和2011年2月25日提交的61/446,909的优先权,其中每一个的全部内容在此被引入本文作为参考。

技术领域

[0004] 本发明涉及用于治疗增殖性疾病的方法和组合物,包括给予紫杉烷和至少一种可用于治疗增殖性疾病的其他治疗剂的组合。

[0005] 背景

[0006] 癌症是世界范围内最主要的死因。尽管在化学治疗领域取得显著进步,但多种最普遍的癌症形式仍抵抗化学治疗性干预。

[0007] 乳腺癌是女性中最普遍的癌症形式。2009年,美国女性被预期诊断出估计192,370个侵入性乳腺癌新病例和62,280个非侵入性(原位)乳腺癌新病例。2009年,美国约40,170位美国女性被预期死于乳腺癌。

[0008] 三阴性乳腺癌是雌激素受体(ER)、黄体酮受体(PR)和HER2蛋白的表达在临床上呈阴性的乳腺癌亚型。由于三阴性乳腺癌细胞不表达这些受体中的任一种,它们通常对标准受体介导的治疗无响应。对于三阴性乳腺癌患者,化学治疗是当前最有效的治疗。但是,尽管进行积极治疗,许多患者仍继续遭受复发和死亡,这加重了对新治疗策略的需求。

[0009] 基因组的外遗传改变引起癌症发生和进展。例如,重要基因的启动子区域中的组蛋白低度乙酰化和异常DNA甲基化可导致基因沉默。乳腺癌中多种基因被甲基化,并因而沉默。Pu RT.Mod.Path.,2003。外遗传修饰剂在治疗多种癌症中的作用已得到研究。Cooper et al.,Gynecol.Oncol.2007,104(3):596-601;Ramalingam et al.,J.Clin.Oncology,2006ASCO Annual Meeting Proceedings,Part I.,Vol.24(18S);和Kim MS,Cancer Res 2003。

[0010] 紫杉烷(如紫杉醇和多西紫杉醇)已在多种癌症中显示出具有显著的抗肿瘤和抗癌作用。例如,紫杉醇通过干扰微管破裂的正常功能起作用。紫杉醇结合微管蛋白——微管的构建区块——的 β 亚基,导致微管结构超稳定化。所得紫杉醇/微管结构不能拆解,从而阻止有丝分裂和抑制血管生成。但是,紫杉烷的弱水溶性呈现出对开发有效紫杉烷基癌症治疗剂的重大挑战。此外,在联合治疗情况下不同紫杉烷制剂与其他治疗剂的相互作用仍待研究。

[0011] 基于白蛋白的纳米颗粒组合物已被开发作为用于递送基本上不溶于水的药物如紫杉烷的药物递送系统。参见,例如,美国专利号5,916,596;6,506,405;6,749,868和6,537,579以及7,820,788,还有美国专利公开号2007/0082838。基于白蛋白的纳米颗粒技术利用了蛋白质——白蛋白——的自然属性来将基本上不溶于水的药物运输和递送至疾病位点。这些纳米颗粒容易并入到机体自身的运输过程中,并且能够利用肿瘤对于白蛋白的

吸引,致使纳米颗粒中封装的较高浓度的活性药物被递送至目标位点。此外,基于白蛋白的纳米颗粒技术提供通过避免有毒化学剂如溶剂在给药过程中的需要而提高药物溶解性的能力,因此通过消除溶剂相关的副作用而潜在地提高了安全性。

[0012] 其他参考文献包括PCT申请号W008/057562、W02009126938A1、W02009126401A1、W02009126175A1。

[0013] 本文引用的所有出版物、专利、专利申请和公开的专利申请的全部公开内容在此被引入本文作为参考。

[0014] 发明概述

[0015] 本发明提供用于治疗增殖性疾病(如癌症)的联合治疗方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学(在本文中也称为“外遗传修饰剂”或“其他剂”)。在一些实施方式中,本发明提供治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]或“nab-紫杉醇”);和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。在一些实施方式中,其他剂改变(如抑制)DNA甲基化。在一些实施方式中,其他剂改变组蛋白修饰,其包括但不限于,组蛋白乙酰化、组蛋白甲基化、组蛋白苏素化和组蛋白磷酸化。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如阿扎胞苷)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如地西他滨(decitabine))。在一些实施方式中,其他剂是组蛋白脱乙酰酶的抑制剂(如伏立诺他(vorinostat))。

[0016] 在一些实施方式中,当单独或结合除外遗传修饰剂以外的剂给药时,增殖性疾病抵抗或耐受(refractory)紫杉烷的治疗。在一些实施方式中,当单独或结合除纳米颗粒组合物以外的剂(如紫杉烷——包括紫杉醇——的非纳米颗粒组合物)给予外遗传修饰剂时,增殖性疾病抵抗或耐受治疗。

[0017] 在一些实施方式中,包括纳米颗粒的组合物(也被称为“纳米颗粒组合物”)和其他剂被同时给予——以同一组合物或以单独的组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和其他剂被相继给予,即,纳米颗粒组合物在给予其他剂之前或之后被给予。

[0018] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和其他剂的给予是并行的,即,纳米颗粒组合物的给予时间段和其他剂的给予时间段相互重叠。在一些实施方式中,在给予其他剂前给予纳米颗粒组合物至少一个周期(cycle)(例如,至少2、3或4个周期中的任一个)。在一些实施方式中,在纳米颗粒组合物停止后给予其他剂至少一、二、三或四周中的任一个。在一些实施方式中,在同一治疗周期给予纳米颗粒组合物和外遗传修饰剂。

[0019] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和其他剂的给予是非并行的。例如,在一些实施方式中,在给予其他剂前停止给予纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,在给予纳米颗粒组合物前停止给予其他剂。

[0020] 在一些实施方式中,其他剂是组蛋白脱乙酰酶抑制剂,包括但不限于,伏立诺他、罗米地辛(romidepsin)、帕比司他(panobinostat)、比利司他(belinostat)和恩替司他(entinostat)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂,包括但不限于,5-氮杂胞苷(阿扎胞苷或Vidaza)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷(地西他滨或Dacogen)、1-β-D-阿拉伯呋喃糖基-5-氮杂胞嘧啶、二氢-5-氮杂胞苷、反义寡核苷酸MG98和zebularine。

[0021] 因此,例如,在一些实施方式中,提供了用于治疗增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的伏立诺他。在一些实施方式中,提供了用于治疗增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了用于治疗增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的地西他滨。

[0022] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的乳腺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。在一些实施方式中,提供了治疗个体的乳腺癌的方法,其中个体的ER、PR和HER2呈阴性,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。在一些实施方式中,该方法进一步包括在术前治疗后约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10内实施确定性手术。

[0023] 本发明的方法一般包括给予包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包含紫杉醇和白蛋白。在一些实施方式中,本文所述组合物中的纳米颗粒的平均直径不大于约200nm,包括例如不大于大约190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70或60nm中的任一个。在一些实施方式中,组合物中的所有纳米颗粒中至少约50%(例如至少约60%、70%、80%、90%、95%或99%中的任一个)的直径不大于约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,组合物中的所有纳米颗粒中至少约50%(例如,至少60%、70%、80%、90%、95%或99%中的任一个)落入如下范围内:约20至约400,包括例如约20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。

[0024] 在一些实施方式中,载体蛋白具有巯基,其可形成二硫键。在一些实施方式中,组合物纳米颗粒部分中的载体蛋白中至少约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)是交联的(例如通过一个或多个二硫键交联)。

[0025] 在一些实施方式中,纳米颗粒包括以载体蛋白如白蛋白(例如,人血清白蛋白)包被的紫杉烷(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,其中组合物中的紫杉烷中至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%中的任一个是纳米颗粒形式。在一些实施方式中,纳米颗粒中的紫杉烷按重量计占纳米颗粒的约50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%中的任一个以上。在一些实施方式中,纳米颗粒包括紫杉烷核,该紫杉烷核基本上不含聚合物材料(如聚合物基质)。

[0026] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物基本上不含(如不含)表面活性剂(如Cremophor®、Tween 80或用于给予紫杉烷的其他有机溶剂)。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。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中载体蛋白(如白蛋白)与紫杉烷的重量比为约18:1或更少,如约15:1或更少,例如,约9:1或更少。在一些实施方式中,组合物中载体蛋白(如白蛋

白)与紫杉烷的重量比落入如下任一个范围内: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、约9:1。在一些实施方式中,组合物纳米颗粒部分中载体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或更少中的任一种。

[0027] 在一些实施方式中,颗粒组合物包括一个或多个上述特征。

[0028] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是 Abraxane®。包括其他紫杉烷(如多西紫杉醇和沃塔紫杉醇(ortataxel))的纳米颗粒组合物也可包括一个或多个上述特征。

[0029] 因此,例如,在一些实施方式中,提供了治疗乳腺癌(如三阴性乳腺癌)的方法,包括给予所述个体:a)有效量的 Abraxane®;和b)有效量的组蛋白脱乙酰酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗乳腺癌(如三阴性乳腺癌)的方法,包括给予所述个体:a)有效量的 Abraxane®;和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗乳腺癌(如三阴性乳腺癌)的方法,包括给予所述个体:a)有效量的 Abraxane®;和b)有效量的伏立诺他。在一些实施方式中,该方法进一步包括给予个体有效量的铂基剂。

[0030] 在一些实施方式中,提供了治疗乳腺癌(如三阴性乳腺癌)的方法,包括:a)静脉内给予个体有效量的 Abraxane®;和b)口服给予个体有效量的伏立诺他。在一些实施方式中,该方法进一步包括静脉内给予个体有效量的铂基剂(如卡铂)。在一些实施方式中,提供了治疗乳腺癌(如三阴性乳腺癌)的方法,包括:a)静脉内给予个体约80至约200mg/m²(如约100mg/m²)的 Abraxane®;和b)口服给予个体约200至约500mg(如约400mg)的伏立诺他。在一些实施方式中,该方法进一步包括以AUC2的剂量静脉内给予个体有效量的铂基剂(如卡铂)。

[0031] 在一些实施方式中,提供了治疗乳腺癌(如三阴性乳腺癌)的方法,包括:a)每周静脉内给予个体约80至约200mg/m²(如约100mg/m²)的 Abraxane®;和b)每七日中的三日口服给予个体约200至约500mg(如约400mg)的伏立诺他。在一些实施方式中,该方法进一步包括每周以AUC2的剂量静脉内给予个体有效量的卡铂。在一些实施方式中,在每周第一天给予纳米颗粒组合物(和卡铂),和在每周第1-3天给予伏立诺他。

[0032] 在一些实施方式中,提供了治疗肺癌(如非小细胞肺癌(NSCLC))的方法,包括给予所述个体:a)有效量的 Abraxane®;和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗肺癌(如NSCLC)的方法,包括给予所述个体:a)有效量的 Abraxane®;和b)有效量的地西他滨。

[0033] 在一些实施方式中,提供了治疗肺癌(如NSCLC)的方法,包括:a)静脉内给予个体有效量的 Abraxane®;和b)静脉内给予个体有效量的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗肺癌(如NSCLC)的方法,包括:a)静脉内给予个体约80至约200mg/m²(如约90或100mg/m²)的 Abraxane®;和b)静脉内给予个体约1mg/m²至约15mg/m²(如4.5mg/m²)的地西他滨。

[0034] 在一些实施方式中,提供了治疗肺癌(如NSCLC)的方法,包括:a)静脉内给予个体约80至约200mg/m²(如约100mg/m²)的 Abraxane®;和b)静脉内给予个体约5mg/m²至约100mg/m²(如15mg/m²)的地西他滨。

[0035] 在一些实施方式中,提供了治疗肺癌(如NSCLC)的方法,包括:a)连续五日静脉内给予个体约80至约200mg/m²(如约90或100mg/m²)的 Abraxane®;和b)连续五日每日两次腹膜内给予个体约1mg/m²/日至约15mg/m²/日(如4.5mg/m²/日)的地西他滨。

[0036] 在一些实施方式中,提供了治疗肺癌(如NSCLC)的方法,包括:a)每周静脉内给予

个体约80至约200mg/m²(如约100mg/m²)的Abraxane®;和b)连续三日每八小时静脉内给予个体约5mg/m²至约100mg/m²(如约15mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,每六周重复地西他滨治疗四个或更多个周期。

[0037] 在一些实施方式中,提供了治疗肺癌(如NSCLC)的方法,包括:a)每周静脉内给予个体约80至约200mg/m²(如约100mg/m²)的Abraxane®;和b)连续五日每日静脉内给予个体约5mg/m²至约100mg/m²(如约20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,每四周重复地西他滨治疗,重复四个或更多个周期。

[0038] 还提供了可用于本文所述方法的试剂盒和组合物。

[0039] 本申请的方法可用于治疗多种疾病,包括,例如,乳腺癌、肺癌(如小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、肾癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、脑癌、结直肠癌、白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,增殖性疾病是实体肿瘤。在一些实施方式中,增殖性疾病是液体肿瘤。

[0040] 本发明的这些和其他方面和优势将由于后面的详细描述和所附权利要求而变得明显。要理解的是,本文所述的多个实施方式的一个、一些或全部性质可组合,形成本发明的其他实施方式。

[0041] 附图简述

[0042] 图1显示对HER2阴性原发性可手术性乳腺癌患者用卡铂和nab-紫杉醇连同或不连同伏立诺他进行治疗的研究设计。

[0043] 图2显示2个患者在新辅助治疗前和新辅助治疗后D7的FDG-PET结果。患者1(上图)显示FDG-PET,其在新辅助治疗前(左图)证实右侧乳腺肿块(SUV为12.4),其在新辅助治疗后D7(右图)显示SUV减至6.7。患者1对治疗具有部分响应。患者2(下图)显示FDG-PET,其在新辅助治疗(左图)前证实左侧乳腺肿块(SUV为31),而在新辅助治疗后D7(右图)显示SUV减至9.9。患者2对治疗具有完全响应。

[0044] 图3显示NSCLC细胞系和NSCLC异种移植物中的SPARC的甲基化特异性PCR分析的代表性实例。H460细胞经地西他滨(5μM)体外治疗3日(H460w/DEC)。PCR产物被可视化在1.5%琼脂糖凝胶上。Me表示甲基化,UM表示未甲基化。

[0045] 图4显示蛋白质印迹分析,证明异种移植物和NSCLC细胞系中的SPARC表达在用地西他滨治疗时被上调。A图显示经5μM地西他滨体外治疗3日然后收集用于RT-PCR的NSCLC细胞系A549、H460和H157的蛋白质印迹。B图显示经地西他滨以1.5mg/kg/d治疗或不经地西他滨治疗的PD NSCLC异种移植物和H460异种移植物。异种移植物被收集用于SPARC表达分析。GAPDH被用作内源对照。GAPDH是甘油醛-3-磷酸脱氢酶。

[0046] 图5显示Abraxane®相对于红豆杉醇在PD NSCLC异种移植物中的效力。SCID小鼠携带SPARC阳性异种移植物(NSCLC_16372)(A图)、SPARC中性异种移植物(NSCLC_15946)(B图)或SPARC阴性异种移植物NSCLC_16465(C图)和NSCLC_16591(D图)。细胞经载体(vehicle)、同等毒性剂量的红豆杉醇(紫杉醇, taxol)(13.4mg/kg)或Abraxane®(30mg/kg)(ABX)治疗。每2至3日以肿瘤体积测量药物的抗肿瘤总效力。误差条(error bar)表示平均值的标准误差。

[0047] 图6显示通过用地西他滨进行预处理,红豆杉醇和Abraxane®在SPARC阴性异种移植物中的抗肿瘤效力得到提高。A-C图,携带SPARC阴性异种移植物NSCLC_16325(A图)、

NSCLC_16384(B图)或H460(C图)的SCID小鼠被单独给予地西他滨(1.5mg/kg)(DEC)、红豆杉醇(13.4mg/kg)或Abraxane®(30mg/kg)(ABX),或给予地西他滨和红豆杉醇的组合,或地西他滨和Abraxane®的组合。每2至3日以肿瘤体积测量药物的抗肿瘤总效力。误差条表示平均值的标准误差。

[0048] 图7显示NSCLC细胞系A549和H460的体外细胞死亡率分析,显示通过用地西他滨进行预治疗 Abraxane®(ABX)或红豆杉醇的累加抗肿瘤活性。A和C图显示在地西他滨5 μ M预治疗后经渐增浓度的 Abraxane®或红豆杉醇治疗的H460细胞的结果。B和D图显示在地西他滨5 μ M预治疗后经0至50nM渐增浓度的 Abraxane®或0至50nM渐增浓度的红豆杉醇治疗的A549细胞的结果。收集治疗后的细胞用于细胞死亡率分析(* $p < 0.05$,相比起单独的Abraxane®或红豆杉醇治疗)。数据表示三个独立实验的平均值 $\pm$ 标准偏差。

[0049] 发明详述

[0050] 本发明提供联合治疗方法,包括第一治疗,包括给予包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒结合改变细胞的外因遗传学的第二剂(也被称为“外遗传修饰剂”)。

[0051] 我们假设包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒组合物与外遗传修饰剂的联合治疗将显著提高基于紫杉烷的纳米颗粒形式的治疗的效力和/或外遗传修饰剂的效力。

[0052] 因此,本申请提供联合治疗方法。本领域技术人员要理解的是,本文所述的联合治疗方法需要结合另一种剂给予一种剂或组合物。“结合(in conjunction with)”是指给予一种治疗方式此外还有另一治疗方式,如给予本文所述的纳米颗粒组合物,此外还向同一个体给予其他剂。因此,“结合”是指给予一种治疗方式,该治疗方式在向个体递送其他治疗方式之前、之中或之后给予。

[0053] 本文所述的方法总体上可用于治疗增殖性疾病。如本文所用,“治疗”是获得有益或预期临床结果的方法。对于本发明的目的,有益或预期临床结果包括但不限于,如下中的任意一种或多种:减轻一个或多个症状、降低疾病程度、防止或延迟疾病扩散(例如,转移,例如,转移至肺或淋巴结)、防止或延迟疾病复发、延迟或减缓疾病进展、改善疾病状态和缓解(部分或全部)。“治疗”还包括减少增殖性疾病的病理结果。本发明的方法考虑这些治疗方面中的任意一个或多个。

[0054] “改变细胞的外因遗传学的剂”或“外遗传修饰剂”是指改变细胞外遗传状态——即,除DNA序列变化外的机制引起的细胞表型或基因表达——的剂。细胞的外遗传状态包括,例如,DNA甲基化、组蛋白修饰(一种或多种)和RNA相关的沉默。

[0055] 本文所用的患有“三阴性乳腺癌”的个体是指雌激素受体(ER)、黄体酮受体(PR)和HER2蛋白的表达在临床上呈阴性的个体。

[0056] 本文所用的术语“有效量”是指足以治疗指定紊乱、病症或疾病如改善、缓和、减轻和/或延迟其一个或多个症状的化合物或组合物的量。关于癌症或其他不需的细胞增殖,有效量包括足以使肿瘤收缩和/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的细胞增殖的量。

[0057] 术语“个体”是哺乳动物,包括人。个体包括但不限于,人、牛、马、猫、犬、啮齿类或灵长类。在一些实施方式中,个体是人。

[0058] 本方法可以辅助调整实践。“辅助调整(adjutant setting)”是指这样的临床调整：其中个体已经具有增殖性疾病史——特别是癌症，并且通常(但非必要)已经对治疗响应，该治疗包括但不限于，手术(如手术切除)、放射治疗和化学治疗。但是，由于其增殖性疾病(如癌症)病史，这些个体被认为具有发展疾病的危险。“辅助调整”中的治疗或给药是指治疗的后续方式。危险程度(即，此时辅助调整中的个体被认为是“高风险”或“低风险”)取决于若干因素，最普遍的是第一次治疗时的疾病程度。

[0059] 本文提供的方法还可以“新辅助调整(neoadjuvant setting)”实践，即，本方法可在主要的/决定性的治疗前实施。在一些实施方式中，个体此前已被治疗。在一些实施方式中，个体此前未被治疗。在一些实施方式中，治疗是第一线治疗。

[0060] 要理解的是，本文所述的本发明的方面和实施方式包括由方面和实施方式“组成”和/或“基本上由方面和实施方式由组成”。

[0061] 本文对“约”值或参数的指代包括(和描述)针对该值或参数本身的变化。例如，涉及“约X”的描述包括“X”的描述。

[0062] 如本文和所附权利要求所用，单数形式“一(a)”、“或(or)”和“所述(the)”包括复数指代，除非上下文明确另外表示。要理解的是，本文所述的本发明的方面和变化包括由方面和变化“组成”和/或“基本上由方面和变化组成”。

[0063] 联合治疗方法

[0064] 本发明提供治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法，包括给予个体：a)有效量的组合物，包括纳米颗粒(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白)；和b)有效量的至少一种其他剂，其改变细胞的外因遗传学。

[0065] 在一些实施方式中，提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法，包括给予个体：a)有效量的包括纳米颗粒的组合物，该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白)；和b)有效量的至少一种其他剂，其改变细胞的外因遗传学，其中纳米颗粒组合物和其他剂被并行给予。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(例如，在1、2、3、4、5、6或7日中的任一个内)。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(例如，在1、2、3、4、5、6或7日中的任一个内)。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停止后继续(例如，约0.5、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开始后(例如在约0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中的任一个后)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停止。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停止后继续(例如，约0.5、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，而其他剂的给予在纳米颗粒组合物的给予开始后(例如，在约0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中的任一个后)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停止，而纳米颗粒组合物的给予在其他剂的给予开始后(例如，在约0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月中的任一个后)开始。

[0066] 在一些实施方式中，紫杉烷是以下中的任一种(并且在一些实施方式中基本上由以下组成)：紫杉醇、多西紫杉醇和沃塔紫杉醇。在一些实施方式中，紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中，紫杉烷是多西紫杉醇。在一些实施方式中，纳米颗粒组合物包括 Abraxane®。

在一些实施方式中,纳米颗粒组合物是Abraxane[®]。

[0067] 因此,例如,在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇),该紫杉烷包被有载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均尺寸为20-400nm,如40-200nm。在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的Abraxane[®];和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物(如Abraxane[®])和其他剂被并行给予。在一些实施方式中,增殖性疾病是癌症,选自乳腺癌、肺癌(如小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、肾癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、脑癌、结直肠癌、白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤。

[0068] 在一些实施方式中,其他剂改变DNA甲基化或组蛋白修饰。在一些实施方式中,其他剂改变(如抑制)DNA甲基化。在一些实施方式中,其他剂改变组蛋白修饰,包括但不限于,组蛋白乙酰化、组蛋白甲基化、组蛋白苏素化和组蛋白磷酸化。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如阿扎胞苷)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如地西他滨)。在一些实施方式中,其他剂是组蛋白脱乙酰酶的抑制剂(如伏立诺他)。

[0069] 因此,例如,在一些实施方式中,提供了用于治疗增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的至少一种抑制DNA甲基化的其他剂。在一些实施方式中,提供了用于治疗增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的DNA甲基转移酶的抑制剂。改变DNA甲基化的适当剂包括但不限于,5-氮杂胞苷(阿扎胞苷或Vidaza)/5-氮杂-2'-脱氧胞苷、1-β-D-阿拉伯呋喃糖基-5-氮胞嘧啶,二氢-5-氮杂胞苷/反义寡核苷酸MG98和zebularine。

[0070] 在一些实施方式中,提供了用于治疗增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的至少一种改变组蛋白的改性其他剂。在一些实施方式中,提供了用于治疗增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的至少一种改变组蛋白乙酰化的其他剂。在一些实施方式中,提供了用于治疗增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的至少一种改变组蛋白甲基化的其他剂。在一些实施方式中,提供了用于治疗增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的至少一种改变组蛋白苏素化的其他剂。在一些实施方式中,提供了用于治疗增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的至少一种改变组蛋白磷酸化的其他剂。

[0071] 在一些实施方式中,提供了用于治疗增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:

a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的组蛋白脱乙酰酶的抑制剂(“HDAC”)。HDAC基于其与酵母组蛋白脱乙酰酶的同源性被分成四类。第I类包括HDAC1、-2、-3和-8,其与酵母RPD3基因相关。第II类包括HDAC4、-5、-6、-7、-9和-10,其与酵母Hda1基因相关。第III类,也被称为sirtuins,与Sir2基因相关,并且包括SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6和SIRT7。第IV类,仅包括HDAC11,具有第I和II类的特征。在一些实施方式中,本文所述的组蛋白脱乙酰酶抑制剂仅针对一种特定的HDAC。在一些实施方式中,组蛋白脱乙酰酶抑制剂针对一个特定的HDAC种类。在一些实施方式中,组蛋白脱乙酰酶抑制剂是两种或更多种HDAC或两个或更多个HDAC种类的抑制剂。在一些实施方式中,组蛋白脱乙酰酶抑制剂抑制第I和II类HDAC。在一些实施方式中,组蛋白脱乙酰酶抑制剂抑制第III类HDAC。

[0072] 在一些实施方式中,其他剂是异羟肟酸,包括但不限于,伏立诺他(辛二酰苯胺异羟肟酸或“SAHA”)、曲古抑菌素A(“TSA”)、LBH589(帕比司他)、PXD101(比利司他)、oxamflatin、tubacin、scriptaid、NVP-LAQ824、肉桂酸异羟肟酸(CBHA)、CBHA衍生物和ITF2357。

[0073] 伏立诺他(rINN)或辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)是组蛋白脱乙酰酶(HDAC)的抑制剂。其以商标Zolinza出售,在用其他药物治疗之中或之后疾病持续存在、恶化或反复时用于治疗皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)。

[0074] 曲古抑菌素A(TSA,7-[4-(二甲基氨基)苯基]-N-羟基-4,6-二甲基-7-氧庚-2,4-二烯酰胺)是选择性抑制酶的第I和II类哺乳动物组蛋白脱乙酰酶(HDAC)家族但非第III类HDAC(即,Sirtuins)的有机化合物。TSA在生长阶段开始期间抑制真核细胞周期。

[0075] 在一些实施方式中,其他剂是环肽,包括但不限于,trapoxin B FK228(罗米地辛)、trapoxin A、apicidin、缩酚酸肽和CHAP。

[0076] 在一些实施方式中,其他剂是苯酰胺,包括但不限于,mocetinostat(MGCD0103)、苯酰胺M344、BML-210、恩替诺特(恩替司他)(SNDX-275或MS-275)、庚二酸二苯基酰胺4b、庚二酸二苯基酰胺106、MS-994、CI-994(乙酰地那林(acetyldinaline)、PD 123654和4-乙酰基氨基-N-(U氨基苯基)-苯酰胺。Mocetinostat(N-(2-氨基苯基)-4-[[4-吡啶-3-基嘧啶-2-基]氨基]甲基]苯酰胺)通过主要抑制组蛋白脱乙酰酶1(HDAC1)发挥作用。其还抑制HDAC2、HDAC3和HDAC11。

[0077] 在一些实施方式中,其他剂是亲电子酮,包括但不限于,三氟甲基酮和酮酰胺。

[0078] 在一些实施方式中,其他剂是脂肪酸化合物,包括但不限于,丁酸酯、苯基丁酸酯、丙戊酸(vpa)和乙酸苯酯。

[0079] 在一些实施方式中,其他剂选自伏立诺他(SAHA)、比利司他(PXD101)、LAQ824、帕比司他(LBH589);恩替诺特(MS275)、CI994和mocetinostat(MGCD0103)。在一些实施方式中,其他剂选自伏立诺他、罗米地辛、帕比司他、丙戊酸和mocetinostat。

[0080] 本文所述的其他剂可以是剂本身、其药学上可接受的盐和其药学上可接受的酯以及立体异构体、对映体、外消旋混合物及类似物。所述其他剂(一种或多种)也可以以包含剂(一种或多种)的药物组合物被给予,其中药物组合物包括药学可接受的载体、媒介或类似物。

[0081] 对于本文剂的指代适用于其他剂或其衍生物,因此本发明考虑并且包括这些实施

方式中的任一种(剂;剂或衍生物(一种或多种))。剂或其他化学部分的“衍生物”或“类似物”包括但不限于,在结构上类似于其他剂或部分与其他剂或部分属于同一总化学种类的化合物。在一些实施方式中,其他剂或部分的衍生物或类似物保持与其他剂或部分相似的化学和/或物理性质(包括,例如,功能性)。

[0082] 在一些实施方式中,其他剂是伏立诺他。因此,例如,在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的伏立诺他。在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的伏立诺他。在一些实施方式中,增殖性疾病是癌症,选自乳腺癌、肺癌(如小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、肾癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、脑癌、结直肠癌、白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,癌症是乳腺癌,如三阴性乳腺癌。在一些实施方式中,癌症是管腔B型(luminal B type)乳腺癌。

[0083] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的伏立诺他,其中纳米颗粒组合物被静脉内给予,其中伏立诺他被口服给予。在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的伏立诺他,其中纳米颗粒组合物被静脉内给予,并且其中伏立诺他被口服给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和伏立诺他被并行给予。在一些实施方式中,增殖性疾病是癌症,选自乳腺癌、肺癌(如小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、肾癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、脑癌、结直肠癌、白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,癌症是乳腺癌,如三阴性乳腺癌。在一些实施方式中,癌症是管腔B型乳腺癌。

[0084] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白),其中紫杉烷的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,例如,约100mg/m²);和b)约50-1000mg/日(包括,例如,约200-500,如400mg/日)的伏立诺他。在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²例如,约100mg/m²);和b)约50-1000mg/日(包括,例如,约200-500,如400mg/日)的伏立诺他。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,伏立诺他被口服给予。在一些实施方式中,增殖性疾病是癌症,选自乳腺癌、肺癌(如小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、肾癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、脑癌、结直肠癌、白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,癌症是乳腺癌,如三阴性乳腺癌。在一些实施方式中,癌症是管腔B型乳腺癌。

[0085] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的癌症

(如乳腺癌,包括三阴性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的癌症(如乳腺癌,包括三阴性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇和白蛋白;和b)有效量的阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了治疗个体的癌症(如乳腺癌,包括三阴性乳腺癌)的方法,包括:a)静脉内给予有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇和白蛋白;b)静脉内或皮下给予有效量的阿扎胞苷。

[0086] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的阿扎胞苷。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和阿扎胞苷被并行给予。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,阿扎胞苷被静脉内或皮下给予。在一些实施方式中,增殖性疾病是癌症,选自乳腺癌、肺癌(如小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、肾癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、脑癌、结直肠癌、白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,癌症是乳腺癌,如三阴性乳腺癌。在一些实施方式中,癌症是管腔B型乳腺癌。

[0087] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的阿扎胞苷,其中纳米颗粒组合物和阿扎胞苷被静脉内给予。在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的阿扎胞苷。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,阿扎胞苷被静脉内或皮下给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和阿扎胞苷被并行给予。在一些实施方式中,增殖性疾病是癌症,选自乳腺癌、肺癌(如小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、肾癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、脑癌、结直肠癌、白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,癌症是乳腺癌,如三阴性乳腺癌。在一些实施方式中,癌症是管腔B型乳腺癌。

[0088] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白),其中紫杉烷的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,例如,约100mg/m²);和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,例如,约50-100mg/m²,或例如,约75mg/m²)的阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,例如,约100mg/m²);和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,例如,约50-100mg/m²,例如,约75mg/m²)的阿扎胞苷。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,阿扎胞苷被静脉内或皮下给予。在一些实施方式中,增殖性疾病是癌症,选

自乳腺癌、肺癌(如小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、肾癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、脑癌、结直肠癌、白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,癌症是乳腺癌,如三阴性乳腺癌。在一些实施方式中,癌症是管腔B型乳腺癌。

[0089] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的癌症(如乳腺癌,包括三阴性乳腺癌)的方法,包括:a)静脉内给予包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇和白蛋白,其剂量为约80至约200mg/m²(如约100mg/m²);b)静脉内或皮下给予约20至约200mg/m²(如约50-100mg/m²,或例如,约75mg/m²)的阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了治疗个体的癌症(如乳腺癌,包括三阴性乳腺癌)的方法,包括:a)每周静脉内给予包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇和白蛋白,其剂量为约80至约200mg/m²(如约100mg/m²);b)每日静脉内或皮下给予约20至约200mg/m²(如约50-100mg/m²,例如,约75mg/m²)的阿扎胞苷。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和阿扎胞苷的给予是并行的。在一些实施方式中,在四周中的三周给予纳米颗粒组合物,在四周周期的第1-5日给予阿扎胞苷。

[0090] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的癌症(如乳腺癌,包括三阴性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的癌症(如乳腺癌,包括三阴性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇和白蛋白;和b)有效量的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的癌症(如乳腺癌,包括三阴性乳腺癌)的方法,包括:a)静脉内给予有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇和白蛋白;b)静脉内或腹膜内给予有效量的阿扎胞苷。

[0091] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的地西他滨。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和地西他滨被并行给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物被静脉内或腹膜内给予。在一些实施方式中,地西他滨被静脉内或腹膜内给予。在一些实施方式中,增殖性疾病是癌症,选自乳腺癌、肺癌(如小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、肾癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、脑癌、结直肠癌、白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,癌症是乳腺癌,如三阴性乳腺癌。在一些实施方式中,癌症是管腔B型乳腺癌。

[0092] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的地西他滨,其中纳米颗粒组合物和地西他滨被静脉内给予。在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的地西他滨。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,地西他滨被静脉内或腹膜内给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和地西他滨被并行给予。

在一些实施方式中,增殖性疾病是癌症,选自乳腺癌、肺癌(如小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、肾癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、脑癌、结直肠癌、白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,癌症是乳腺癌,如三阴性乳腺癌。在一些实施方式中,癌症是管腔B型乳腺癌。

[0093] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白),其中紫杉烷的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,例如,约100mg/m²);和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,例如,约50-100mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,例如,约100mg/m²),和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,例如,约50-100mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白),其中紫杉烷的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,例如,约100mg/m²);和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,例如,约15-20mg/m²)的地西他滨。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,地西他滨被静脉内或腹膜内给予。在一些实施方式中,增殖性疾病是癌症,选自乳腺癌、肺癌(如小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、肾癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、脑癌、结直肠癌、白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,癌症是乳腺癌,如三阴性乳腺癌。在一些实施方式中,癌症是管腔B型乳腺癌。在一些实施方式中,癌症是卵巢癌。

[0094] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的癌症(如乳腺癌,包括三阴性乳腺癌)的方法,包括:a)静脉内给予包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇和白蛋白,其剂量为约80至约200mg/m²(如约100mg/m²);b)静脉内或腹膜内给予约5至约200mg/m²(如约15-20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的癌症(如乳腺癌,包括三阴性乳腺癌)的方法,包括:a)每周静脉内给予包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇和白蛋白,其剂量为约80至约200mg/m²(如约100mg/m²);b)每日静脉内或腹膜内给予约5至约200mg/m²(如约15-20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的癌症(如乳腺癌,包括三阴性乳腺癌)的方法,包括:a)每周静脉内给予包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇和白蛋白,其剂量为约80至约200mg/m²(如约100mg/m²);b)三日每八小时静脉内或腹膜内给予约5至约200mg/m²(如约15-20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,在四周中的三周给予纳米颗粒组合物,以六周周期在第1-3日给予地西他滨。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和地西他滨的给予是并行的。在一些实施方式中,提供了治疗个体的癌症(如乳腺癌,包括三阴性乳腺癌)的方法,包括:a)每周静脉内给予包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇和白蛋白,其剂量为约80至约200mg/m²(如约100mg/m²);b)五日每日静脉内或腹膜内给予约5至约200mg/m²(如约15-20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和地西他滨的给予是并行的。在一些实施方式中,在四周中的三周给予纳米颗粒组合物,在四周周期的第1-5日给予地西他滨。

[0095] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的癌症(如卵巢癌)的方法,包括:a)静脉内或

腹膜内给予包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇和白蛋白,其剂量为约13-30mg/kg;b)静脉内或腹膜内给予约0.5mg/kg至约4mg/kg(如2mg/kg)的地西他滨。

[0096] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的癌症(如肺癌)的方法,包括:a)静脉内或腹膜内给予包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇和白蛋白,其剂量为约13-30mg/kg;b)静脉内或腹膜内给予约1.5mg/kg 0.5mg/kg至约4.0mg/kg(如1.5mg/kg)的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肺癌(如NSCLC)的方法,包括:a)连续五日静脉内或腹膜内给予包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇和白蛋白,其剂量为约13-30mg/kg/日;b)连续五日每日两次静脉内或腹膜内给予约0.5mg/kg/日至约4.0mg/kg/日(如1.5mg/kg/日)的地西他滨。

[0097] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的癌症(如肺癌)的方法,包括:a)静脉内或腹膜内给予包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇和白蛋白,其剂量为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,例如,约100mg/m²);b)静脉内或腹膜内给予约5mg/m²至约100mg/m²(如15mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肺癌(如NSCLC)的方法,包括:a)连续五日静脉内或腹膜内给予包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇和白蛋白,其剂量为约60-300mg/m²/日;b)连续三日每日三次静脉内或腹膜内给予约5mg/m²至约100mg/m²(如15mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,地西他滨的给予每六周进行重复。在一些实施方式中,地西他滨的给予每六周进行重复,重复至少四个周期。

[0098] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的癌症(如肺癌)的方法,包括:a)静脉内或腹膜内给予包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇和白蛋白,其剂量为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,例如,约100mg/m²);b)静脉内或腹膜内给予约5mg/m²至约100mg/m²(如20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,地西他滨的给予每日重复,进行五日。在一些实施方式中,地西他滨的给予每日进行,进行五日,重复四个周期。

[0099] 本文所述的方法适于治疗多种癌症,如本文所述的癌症,包括选自淋巴样瘤、卵巢癌、子宫内膜癌、肺癌、肉瘤、胰腺癌和乳腺癌的癌症。

[0100] 因此,例如,在一些实施方式中,提供了治疗个体的淋巴样瘤(例如,慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性白血病(CLL/SLL)或淋巴瘤,如顽固性弥漫性大B细胞(DLBC)淋巴瘤)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了治疗个体的淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的阿扎胞苷。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,阿扎胞苷被静脉内或皮下给予。在一些实施方式中,淋巴瘤样是慢性淋巴细胞性白血病或小淋巴细胞性淋巴瘤。

[0101] 在一些实施方式中,淋巴样瘤是B细胞瘤。B细胞瘤的实例包括但不限于,前体B细

胞瘤(例如,前体B-成淋巴细胞白血病/淋巴瘤)和外周B细胞瘤(例如,B细胞慢性淋巴细胞性白血病/幼淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤(小淋巴细胞性(SL)NHL)、淋巴浆细胞性淋巴瘤/免疫细胞瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡中心淋巴瘤、滤泡淋巴瘤(例如,细胞学等级:I(小细胞)、II(混合的小细胞和大细胞)、III(大细胞)和/或亚型:弥漫性并且主要是小细胞型)、低级/滤泡非何杰金淋巴瘤(NHL)、中级/滤泡NHL、边缘区B细胞淋巴瘤(例如,结外性(例如,MALT型+/-单核细胞样B细胞)和/或结节性(例如,+/-单核细胞样B细胞))、脾边缘区淋巴瘤(例如,+/-绒毛淋巴细胞)、毛细胞白血病、浆细胞瘤/浆细胞骨髓瘤(例如,骨髓瘤和多发性骨髓瘤)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(例如,原发性纵隔(胸腺)B细胞淋巴瘤)、顽固性弥漫性大B细胞淋巴瘤、中级弥漫性NHL、伯基特淋巴瘤、高级B细胞淋巴瘤、伯基特样、高级免疫母细胞NHL、高级成淋巴细胞NHL、高级小无裂(non-cleaved)细胞NHL、肿块性病变(bulky disease)NHL、AIDS相关淋巴瘤和沃尔登斯特伦巨球蛋白血症)。

[0102] 在一些实施方式中,淋巴样瘤是T细胞和/或假设的NK细胞瘤。T细胞和/或假设的NK细胞瘤的实例包括但不限于,前体T细胞瘤(前体T-成淋巴细胞淋巴瘤/白血病)以及外周T细胞和NK细胞瘤(例如,T细胞慢性淋巴细胞性白血病/幼淋巴细胞性白血病和大颗粒淋巴细胞白血病(LGL)(例如,T细胞型和/或NK细胞型)、皮肤T细胞淋巴瘤(例如,蕈样霉菌病/赛塞利综合征)、未确定的原发性T细胞淋巴瘤(例如,细胞学分类(例如,中等尺寸细胞、混合的中等细胞和大细胞)、大细胞、淋巴上皮样细胞、亚型肝脾 γ .. δ .T细胞淋巴瘤和皮下脂膜炎性T细胞淋巴瘤)、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AILD)、血管中心性淋巴瘤、肠T细胞淋巴瘤(例如,+/-肠病相关的)、成人T细胞淋巴瘤/白血病(ATL)、多形性大细胞淋巴瘤(ALCL)(例如,CD30+、T-和空-细胞型)、多形性大-细胞淋巴瘤和何杰金样)。

[0103] 在一些实施方式中,淋巴样瘤(例如,淋巴瘤)是何杰金病。例如,何杰金病可以是淋巴细胞为主型(lymphocyte predominance)、结节性硬化型、混合细胞型、淋巴细胞消减型和/或富于淋巴细胞型。

[0104] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白),其中紫杉烷的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,或例如,约50-100mg/m²,或例如,约75mg/m²)的阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了治疗个体的淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®])和载体蛋白(如白蛋白),其中白蛋白包被的紫杉醇的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,或例如,约50-100mg/m²,或例如,约75mg/m²)阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了治疗个体的淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约75mg/m²的阿扎胞苷。在一些实施方式中,先给予纳米颗粒组合物,然后给予阿扎胞苷。在一些实施方式中,先给予阿扎胞苷,然后给予纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和阿扎胞苷的给予是并行的。在一些实施方式中,在四周中的三周给予纳米颗粒组合物,在四周周期的第1-5日给

予阿扎胞苷。在一些实施方式中,在28日周期的第1-5日给予阿扎胞苷,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。

[0105] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉醇的剂量范围为约100mg/m²;和b)约50mg/m²至约100mg/m²(如75mg/m²)的阿扎胞苷,其中在28日周期的第1-5日给予阿扎胞苷,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的方法,包括:a)静脉内给予个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉醇的剂量范围为约100-150mg/m²(如100mg/m²);和b)皮下给予个体约50-100mg/m²(如75mg/m²)的阿扎胞苷,其中在28日周期的第1-5日皮下给予阿扎胞苷,然后在第8、15和22日静脉内给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,患有淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的个体未接受过在前的细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的个体已接受过2个以下的在前细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有淋巴样瘤(例如,淋巴瘤,或例如,顽固性弥漫性大B细胞淋巴瘤)的个体已接受过2个以上的在前细胞毒性方案。

[0106] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的卵巢癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的卵巢癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了治疗个体的卵巢癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的卵巢癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的阿扎胞苷。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,阿扎胞苷被静脉内或皮下给予。

[0107] 在一些实施方式中,卵巢癌是卵巢上皮癌。示例性卵巢上皮癌组织学分类包括:浆液性囊瘤(例如,浆液性良性囊腺瘤、具有上皮细胞增殖活性和核异常但不具有浸润性破坏性生长的浆液性囊腺瘤、或浆液性囊腺癌)、粘蛋白性囊瘤(例如,粘蛋白性良性囊腺瘤、具有上皮细胞增殖活性和核异常但不具有浸润性破坏性生长的粘蛋白性囊腺瘤、或粘蛋白性囊腺癌)、子宫内膜样肿瘤(例如,子宫内膜样良性囊肿、具有上皮细胞增殖活性和核异常但不具有浸润性破坏性生长的子宫内膜样肿瘤或子宫内膜样腺癌)、透明细胞(中肾样)肿瘤(例如,良性透明细胞肿瘤、具有上皮细胞增殖活性和核异常但不具有浸润性破坏性生长的透明细胞肿瘤或透明细胞囊腺癌)、不可归类为上述其中一组的未分类肿瘤或其他恶性肿瘤。在多个实施方式中,卵巢上皮癌为I期(例如,IA、IB或IC期)、II期(例如,IIA、IIB或IIC期)、III期(例如,IIIA、IIIB或IIIC期)或IV期。在一些实施方式中,个体可以是具有与卵巢癌有关的基因、遗传突变或多态性(例如,BRCA1或BRCA2)或具有与卵巢癌有关的一个或多个额外的基因拷贝(例如,一个或多个额外的HER2基因拷贝)的人。

[0108] 在一些实施方式中, 卵巢癌是卵巢生殖细胞肿瘤。示例性组织学亚型包括无性细胞瘤或其他生殖细胞肿瘤(例如, 内胚窦瘤如肝样或肠肿瘤、胚胎性癌、多胚瘤、绒毛膜癌、畸胎瘤或混合形式肿瘤)。示例性畸胎瘤是未成熟畸胎瘤、成熟畸胎瘤、实体畸胎瘤和囊性畸胎瘤(例如, 皮样囊肿, 如成熟囊性畸胎瘤和具有恶性转化的皮样囊肿)。一些畸胎瘤是单胚叶(monodermal)和高度特异化的, 如卵巢甲状腺肿瘤、类癌瘤、卵巢甲状腺肿瘤和类癌瘤或其他(例如, 恶性神经外胚层和室管膜瘤)。在一些实施方式中, 卵巢生殖细胞肿瘤为I期(例如, IA、IB或IC期)、II期(例如, IIA、IIB或IIC期)、III期(例如, IIIA、IIIB或IIIC期)或IV期。

[0109] 在一些实施方式中, 提供了治疗个体的卵巢癌的方法, 包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物, 该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白), 其中紫杉烷的剂量范围为约60–300mg/m²(包括, 例如, 约80–200mg/m², 或例如, 约100mg/m²); 和b)约5–500mg/m²(包括, 例如, 约10–200mg/m², 或例如, 约50–100mg/m², 或例如, 约75mg/m²)的阿扎胞苷。在一些实施方式中, 提供了治疗个体的卵巢癌的方法, 包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物, 该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®])和载体蛋白(如白蛋白), 其中白蛋白包被的紫杉醇的剂量范围为约60–300mg/m²(包括, 例如, 约80–200mg/m², 或例如, 约100mg/m²); 和b)约5–500mg/m²(包括, 例如, 约10–200mg/m², 或例如, 约50–100mg/m², 或例如, 约75mg/m²)的阿扎胞苷。在一些实施方式中, 提供了治疗个体的卵巢癌的方法, 包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物, 该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]), 其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²; 和b)约50mg/m²至约100mg/m²(如75mg/m²)的阿扎胞苷。在一些实施方式中, 先给予纳米颗粒组合物, 然后给予阿扎胞苷。在一些实施方式中, 先给予阿扎胞苷, 然后给予纳米颗粒组合物。在一些实施方式中, 纳米颗粒组合物和阿扎胞苷的给予是并行的。在一些实施方式中, 在四周中的三周给予纳米颗粒组合物, 在四周周期的第1、2、3、4、5或6日(如在第1–5日)给予阿扎胞苷。在一些实施方式中, 在28日周期的第1–5日给予阿扎胞苷, 然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物, 共给予6个周期。

[0110] 在一些实施方式中, 提供了治疗个体的卵巢癌的方法, 包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物, 该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]), 其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²; 和b)约50mg/m²至约100mg/m²(如75mg/m²)的阿扎胞苷, 其中在28日周期的第1–5日给予阿扎胞苷, 然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物, 共给予6个周期。在一些实施方式中, 提供了治疗个体的卵巢癌的方法, 包括:a)静脉内给予个体有效量的包括纳米颗粒的组合物, 该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]), 其中紫杉烷的剂量范围为约100–150mg/m²(如100mg/m²); 和b)皮下给予个体约50–100mg/m²(如75mg/m²)的阿扎胞苷, 其中在28日周期的第1–5日皮下给予阿扎胞苷, 然后在第8、15和22日静脉内给予纳米颗粒组合物, 共给予6个周期。在一些实施方式中, 患有卵巢癌的个体未接受过在前的细胞毒性方案。在一些实施方式中, 患有卵巢癌的个体已接受过2个以下在前的细胞毒性方案。在一些实施方式中, 患有卵巢癌的个体已接受过2个以上在前的细胞毒性方案。

[0111] 在一些实施方式中, 提供了治疗个体的子宫内膜癌(例如, 子宫癌)的方法, 包括给

予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的子宫内膜癌(例如,子宫癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了治疗个体的子宫内膜癌(例如,子宫癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®]);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的子宫内膜癌(例如,子宫癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®]);和b)有效量的阿扎胞苷。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,阿扎胞苷被静脉内或皮下给予。

[0112] 在一些实施方式中,子宫内膜癌是子宫乳头状浆液性癌或子宫浆液性腺癌。在一些实施方式中,子宫内膜癌是子宫内膜基质肉瘤。在一些实施方式中,子宫内膜癌包括但不限于,子宫内膜上皮内瘤形成、子宫内膜上皮内瘤或子宫内膜腺癌。

[0113] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的子宫内膜癌(例如,子宫癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白),其中紫杉烷的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,或例如,约50-100mg/m²,或例如,约75mg/m²)的阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了治疗个体的子宫内膜癌(例如,子宫癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®])和载体蛋白(如白蛋白),其中白蛋白包被的紫杉醇的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,或例如,约50-100mg/m²,或例如,约75mg/m²)的阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了治疗个体的子宫内膜癌(例如,子宫癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约50mg/m²至约100mg/m²(如75mg/m²)。在一些实施方式中,先给予纳米颗粒组合物,然后给予阿扎胞苷。在一些实施方式中,先给予阿扎胞苷,然后给予纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和阿扎胞苷的给予是并行的。在一些实施方式中,在四周中的三周给予纳米颗粒组合物,在四周周期的第1、2、3、4、5或6日(如在第1-5日)给予阿扎胞苷。在一些实施方式中,在28日周期的第1-5日给予阿扎胞苷,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。

[0114] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的子宫内膜癌(例如,子宫癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约50mg/m²至约100mg/m²(如75mg/m²)的阿扎胞苷,其中在28日周期的第1-5日给予阿扎胞苷,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的子宫内膜癌(例如,子宫癌)的方法,包括:a)静脉内给予个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100-150mg/m²(如100mg/m²);和b)皮下给予个体约50-100mg/m²(如75mg/m²)的阿扎胞苷,其中在28日周期的

第1-5日皮下给予阿扎胞苷,然后在第8、15和22日静脉内给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,患有子宫内膜癌(例如,子宫癌)的个体未接受过在前的细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有子宫内膜癌(例如,子宫癌)的个体已接受过2个以下的在前细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有子宫内膜癌(例如,子宫癌)的个体已接受过2个以上的在前细胞毒性方案。

[0115] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的肺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®]);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®]);和b)有效量的阿扎胞苷。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,阿扎胞苷被静脉内或皮下给予。

[0116] 在一些实施方式中,肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC)。NSCLC的实例包括但不限于,大细胞癌(例如,大-细胞神经内分泌癌、组合型大细胞神经内分泌癌、类基底细胞癌、淋巴上皮瘤样癌、透明细胞癌和具有杆状表型的大细胞癌)、腺癌(例如,腺泡状、乳头状(例如,细支气管肺泡癌、非粘蛋白性、粘蛋白性、混合粘蛋白性和非粘蛋白性以及不确定的细胞型)、粘蛋白相关的实体腺癌、混合亚型的腺癌、分化良好的胎儿型腺癌、粘蛋白性(胶样)腺癌、粘蛋白性囊腺癌、印戒腺癌和透明细胞腺癌)、神经内分泌肺肿瘤和鳞状细胞癌(例如,乳头状、透明细胞、小细胞和类基底细胞)。在一些实施方式中,根据TNM分类,NSCLC可以是T期肿瘤(原发性肿瘤)、N期肿瘤(区域性淋巴结)或M期肿瘤(远程转移)。

[0117] 在一些实施方式中,肺癌是类癌瘤(典型或非典型)、腺鳞癌、圆柱瘤或唾液腺癌(例如,腺样囊性癌或粘液表皮样癌)。在一些实施方式中,肺癌是具有多形性、肉瘤样或肉瘤要素的癌(例如,梭形细胞和/或巨细胞相关的癌、梭形细胞癌、巨细胞癌、癌肉瘤或肺胚细胞瘤)。在一些实施方式中,肺癌是小细胞肺癌(SCLC;也被称为燕麦细胞癌)。小细胞肺癌可以是限制期、外延期或复发小细胞肺癌。在一些实施方式中,个体可以是这样的人:具有被怀疑或显示与肺癌有关的基因、遗传突变或多态性(例如,SASH1、LATS1、IGF2R、PARK2、KRAS、PTEN、Kras2、Krag、Pas1、ERCC1、XPD、IL8RA、EGFR、 α_1 -AD、EPHX、MMP1、MMP2、MMP3、MMP12、IL1 β 、RAS和/或AKT)或具有与肺癌有关的一个或多个额外的基因拷贝。

[0118] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的肺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白),其中紫杉烷的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,或例如,约50-100mg/m²,或例如,约75mg/m²)的阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®])和载体蛋白(如白蛋白),其中白蛋白包被的紫杉醇的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-

200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,或例如,约50-100mg/m²,或例如,约75mg/m²)的阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约50mg/m²至约100mg/m²(如75mg/m²)的阿扎胞苷。在一些实施方式中,先给予纳米颗粒组合物,然后给予阿扎胞苷。在一些实施方式中,先给予阿扎胞苷,然后给予纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和阿扎胞苷的给予是并行的。在一些实施方式中,在四周中的三周给予纳米颗粒组合物,在四周周期的第1、2、3、4、5或6日(如在第1-5日)给予阿扎胞苷。在一些实施方式中,在28日周期的第1-5日给予阿扎胞苷,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。

[0119] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的肺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约50mg/m²至约100mg/m²(如75mg/m²)的阿扎胞苷,其中在28日周期的第1-5日给予阿扎胞苷,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肺癌的方法,包括:a)静脉内给予个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100-150mg/m²(如100mg/m²);和b)皮下给予个体约50-100mg/m²(如75mg/m²)的阿扎胞苷,其中在28日周期的第1-5日皮下给予阿扎胞苷,然后在第8、15和22日静脉内给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,患有肺癌的个体未接受过在前的细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有肺癌的个体已接受过2个以下的在前细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有肺癌的个体已接受过2个以上的在前细胞毒性方案。

[0120] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的肉瘤的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肉瘤的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肉瘤的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肉瘤的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的阿扎胞苷。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,阿扎胞苷被静脉内或皮下给予。

[0121] 在一些实施方式中,肉瘤包括但不限于如下肉瘤:纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、卡波西肉瘤、软组织肉瘤、子宫sarcomasynovioma、间皮瘤、尤因瘤、平滑肌肉瘤或横纹肌肉瘤。

[0122] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的肉瘤的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白),其中紫杉烷的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,或例如,约50-100mg/m²,或例如,约75mg/m²)的

阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肉瘤的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®])和载体蛋白(如白蛋白),其中白蛋白包被的紫杉醇的剂量范围为约60–300mg/m²(包括,例如,约80–200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5–500mg/m²(包括,例如,约10–200mg/m²,或例如,约50–100mg/m²,或例如,约75mg/m²)的阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肉瘤的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®]),其中紫杉醇的剂量范围为约100mg/m²;和b)约50mg/m²至约100mg/m²(如75mg/m²)的阿扎胞苷。在一些实施方式中,先给予纳米颗粒组合物,然后给予阿扎胞苷。在一些实施方式中,先给予阿扎胞苷,然后给予纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和阿扎胞苷的给予是并行的。在一些实施方式中,在四周中的三周给予纳米颗粒组合物,在四周周期的第1、2、3、4、5或6日(如在第1–5日)给予阿扎胞苷。在一些实施方式中,在28日周期的第1–5日给予阿扎胞苷,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。

[0123] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的肉瘤的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®]),其中紫杉醇的剂量范围为约100mg/m²;和b)约50mg/m²至约100mg/m²(如75mg/m²)的阿扎胞苷,其中在28日周期的第1–5日给予阿扎胞苷,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肉瘤的方法,包括:a)静脉内给予个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®]),其中紫杉醇的剂量范围为约100–150mg/m²(如100mg/m²);和b)皮下给予个体约50–100mg/m²(如75mg/m²)的阿扎胞苷,其中在28日周期的第1–5日皮下给予阿扎胞苷,然后在第8、15和22日静脉内给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,患有肉瘤的个体未接受过在前的细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有肉瘤的个体已接受过2个以下的在前细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有肉瘤的个体已接受过2个以上的在前细胞毒性方案。

[0124] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的胰腺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的胰腺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了治疗个体的胰腺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®]);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的胰腺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®]);和b)有效量的阿扎胞苷。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,阿扎胞苷被静脉内或皮下给予。

[0125] 在一些实施方式中,胰腺癌包括但不限于,浆液性微囊性腺瘤、导管内乳头状粘蛋白性瘤、粘蛋白性囊性瘤、实体假乳头状瘤、胰腺腺癌、胰腺导管癌或胰腺胚细胞瘤。

[0126] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的胰腺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白),其中

紫杉烷的剂量范围为约60–300mg/m²(包括,例如,约80–200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5–500mg/m²(包括,例如,约10–200mg/m²,或例如,约50–100mg/m²)的阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了治疗个体的胰腺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®])和载体蛋白(如白蛋白),其中白蛋白包被的紫杉醇的剂量范围为约60–300mg/m²(包括,例如,约80–200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5–500mg/m²(包括,例如,约10–200mg/m²,或例如,约50–100mg/m²,或例如,约75mg/m²)的阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了治疗个体的胰腺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约50mg/m²至约100mg/m²(如75mg/m²)的阿扎胞苷。在一些实施方式中,先给予纳米颗粒组合物,然后给予阿扎胞苷。在一些实施方式中,先给予阿扎胞苷,然后给予纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和阿扎胞苷的给予是并行的。在一些实施方式中,在四周中的三周给予纳米颗粒组合物,在四周周期的第1、2、3、4、5或6日(如在第1–5日)给予阿扎胞苷。在一些实施方式中,在28日周期的第1–5日给予阿扎胞苷,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。

[0127] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的胰腺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约50mg/m²至约100mg/m²(如75mg/m²)的阿扎胞苷,其中在28日周期的第1–5日给予阿扎胞苷,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的胰腺癌的方法,包括:a)静脉内给予个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100–150mg/m²(如100mg/m²);和b)皮下给予个体约50–100mg/m²(如75mg/m²)的阿扎胞苷,其中在28日周期的第1–5日皮下给予阿扎胞苷,然后在第8、15和22日静脉内给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,患有胰腺癌的个体未接受过在前的细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有胰腺癌的个体已接受过2个以下的在前细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有胰腺癌的个体已接受过2个以上的在前细胞毒性方案。

[0128] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了治疗个体的乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的阿扎胞苷。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,阿扎胞苷被静脉内或皮下给予。

[0129] 在一些实施方式中,乳腺癌是早期乳腺癌、非转移性乳腺癌、IV期乳腺癌、局部晚期乳腺癌、转移性乳腺癌、激素受体阳性转移性乳腺癌、缓解中的乳腺癌、辅助调整中的乳腺癌,原位导管癌(DCIS),侵入性导管癌(IDC)或新辅助调整中的乳腺癌。在一些实施方式中,乳腺癌是激素受体阳性转移性乳腺癌。在一些实施方式中,乳腺癌(可以是HER2阳性或HER2阴性)是晚期乳腺癌。在一些实施方式中,乳腺癌是原位导管癌。在一些实施方式中,个体可以是这样的人:具有与乳腺癌有关的基因、遗传突变或多态性(例如,BRCA1、BRCA2、ATM、CHEK2、RAD51、AR、DIRAS3、ERBB2、TP53、AKT、PTEN和/或PI3K)或具有与乳腺癌有关的一个或多个额外的基因拷贝(例如,一个或多个额外的HER2基因拷贝)。

[0130] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和白蛋白,其中紫杉烷的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,或例如,约50-100mg/m²)的阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了治疗个体的乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®])和载体蛋白(如白蛋白),其中白蛋白包被的紫杉醇的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,或例如,约50-100mg/m²,或例如,约75mg/m²)的阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了治疗个体的乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约50mg/m²至约100mg/m²(如75mg/m²)的阿扎胞苷。在一些实施方式中,先给予纳米颗粒组合物,然后给予阿扎胞苷。在一些实施方式中,先给予阿扎胞苷,然后给予纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和阿扎胞苷的给予是并行的。在一些实施方式中,在四周中的三周给予纳米颗粒组合物,在四周周期的第1、2、3、4、5或6日(如在第1-5日)给予阿扎胞苷。在一些实施方式中,在28日周期的第1-5日给予阿扎胞苷,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。

[0131] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约50mg/m²至约100mg/m²(如75mg/m²)的阿扎胞苷,其中在28日周期的第1-5日给予阿扎胞苷,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的方法,包括:a)静脉内给予个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100-150mg/m²(如100mg/m²);和b)皮下给予个体约50-100mg/m²(如75mg/m²)的阿扎胞苷,其中在28日周期的第1-5日皮下给予阿扎胞苷,然后在第8、15和22日静脉内给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,患有乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的个体未接受过在前的细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的个体已接受过2个以下的在

前细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的个体已接受过2个以上的在前细胞毒性方案。

[0132] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的淋巴样瘤(例如,慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性白血病(CLL/SLL)或淋巴瘤如顽固性弥漫性大B细胞(DLBC)淋巴瘤)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®]);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®]);和b)有效量的地西他滨。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,地西他滨被静脉内或腹膜内给予。在一些实施方式中,淋巴样瘤是慢性淋巴细胞性白血病或小淋巴细胞性淋巴瘤。

[0133] 在一些实施方式中,淋巴样瘤是B细胞瘤。B细胞瘤的实例包括但不限于,前体B细胞瘤(例如,前体B-成淋巴细胞白血病/淋巴瘤)和外周B细胞瘤(例如,B细胞慢性淋巴细胞性白血病/幼淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤(小淋巴细胞性(SL)NHL)、淋巴浆细胞性淋巴瘤/免疫细胞瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡中心淋巴瘤、滤泡淋巴瘤(例如,细胞学等级:I(小细胞)、II(混合的小细胞和大细胞)、III(大细胞)和/或亚型:弥漫性并且主要是小细胞型)、低滤泡非何杰金淋巴瘤(NHL)、中级滤泡NHL、边缘区B细胞淋巴瘤(例如,结外(例如,MALT型+/-单核细胞样B细胞)和/或结节(Nodal)(例如,+/-单核细胞样B细胞))、脾边缘区淋巴瘤(例如,+/-绒毛淋巴细胞)、毛细胞白血病、浆细胞瘤/浆细胞骨髓瘤(例如,骨髓瘤和多发性骨髓瘤)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(例如,原发性纵隔(胸腺)B细胞淋巴瘤)、顽固性弥漫性大B细胞淋巴瘤、中级弥漫性NHL、伯基特淋巴瘤、高级B细胞淋巴瘤、伯基特样、高级免疫母细胞NHL、高级成淋巴细胞NHL、高级小无裂细胞NHL、肿块性病变NHL、AIDS相关淋巴瘤和沃尔登斯特伦巨球蛋白血症)。

[0134] 在一些实施方式中,淋巴样瘤是T细胞和/或假设的NK细胞瘤。T细胞和/或假设的NK细胞瘤的实例包括但不限于,前体T细胞瘤(前体T-成淋巴细胞淋巴瘤/白血病)和外周T细胞和NK细胞瘤(例如,T细胞慢性淋巴细胞性白血病/幼淋巴细胞性白血病和大颗粒淋巴细胞白血病(LGL)(例如,T细胞型和/或NK细胞型)、皮肤T细胞淋巴瘤(例如,蕈样霉菌病/赛塞利综合征)、未确定的原发性T细胞淋巴瘤(例如,细胞学分类(例如,中等尺寸细胞、混合的中等细胞和大细胞)、大细胞、淋巴上皮样细胞、亚型肝脾 γ .. δ .T细胞淋巴瘤和皮下脂膜炎性T细胞淋巴瘤)、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AILD)、血管中心性淋巴瘤、肠T细胞淋巴瘤(例如,+/-肠病相关的)、成人T细胞淋巴瘤/白血病(ATL)、多形性大细胞淋巴瘤(ALCL)(例如,CD30+、T细胞型和空细胞型)、多形性大细胞淋巴瘤和何杰金类)。

[0135] 在一些实施方式中,淋巴样瘤(例如,淋巴瘤)是何杰金病。例如,何杰金病可以是淋巴细胞为主型、结节性硬化型、混合细胞型、淋巴细胞消减型和/或富于淋巴细胞型。

[0136] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白),其中紫杉烷的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,或例如,约15-20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®])和载体蛋白(如白蛋白),其中白蛋白包被的紫杉醇的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,或例如,约15-20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约5mg/m²至约100mg/m²(如15-20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,先给予纳米颗粒组合物,然后给予地西他滨。在一些实施方式中,先给予地西他滨,然后给予纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和地西他滨的给予是并行的。在一些实施方式中,在四周中的三周给予纳米颗粒组合物,在六周周期的第1-3日每日三次给予地西他滨。在一些实施方式中,四周中的三周给予纳米颗粒组合物,在四周周期的第1-5日给予地西他滨。在一些实施方式中,在28日周期的第1-3日每日三次给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,在28日周期的第1-5日给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。

[0137] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约5mg/m²至约100mg/m²(如15mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1-3日每八小时给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约5mg/m²至约100mg/m²(如20mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1-5日给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的方法,包括:a)静脉内给予个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100-150mg/m²(如100mg/m²);和b)静脉内或腹膜内给予个体约5mg/m²至约100mg/m²(如15mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1-3日每八小时静脉内给予地西他滨,然后在第8、15和22日静脉内给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的方法,包括:a)静脉内给予个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100-150mg/m²(如100mg/m²);和b)静脉内或腹膜

内给予个体约 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ (如 $20\text{mg}/\text{m}^2$)的地西他滨,其中在28日周期的第1-5日静脉内给予地西他滨,然后在第8、15和22日静脉内给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,患有淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的个体未接受过在前的细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的个体已接受过2个以下的在前细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有淋巴样瘤(例如,淋巴瘤,或例如,顽固性弥漫性大B细胞淋巴瘤)的个体已接受过2个以上的在前细胞毒性方案。

[0138] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的卵巢癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的卵巢癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的卵巢癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的卵巢癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的地西他滨。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,地西他滨被静脉内或腹膜内给予。

[0139] 在一些实施方式中,卵巢癌是卵巢上皮癌。示例性卵巢上皮癌的组织学分类包括:浆液性囊瘤(例如,浆液性良性囊腺瘤、具有上皮细胞增殖活性和核异常但不具有浸润性破坏性生长的浆液性囊腺瘤、或浆液性囊腺癌)、粘蛋白性囊瘤(例如,粘蛋白性良性囊腺瘤、具有上皮细胞增殖活性和核异常但不具有浸润性破坏性生长的粘蛋白性囊腺瘤、或粘蛋白性囊腺癌)、子宫内膜样肿瘤(例如,子宫内膜样良性囊肿、具有上皮细胞增殖活性和核异常但不具有浸润性破坏性生长的子宫内膜样肿瘤或子宫内膜样腺癌)、透明细胞(中肾样)肿瘤(例如,良性透明细胞肿瘤、具有上皮细胞增殖活性和核异常但不具有浸润性破坏性生长的透明细胞肿瘤或透明细胞囊腺癌)、不可归类为上述其中一组的未分类肿瘤或其他恶性肿瘤。在多个实施方式中,卵巢上皮癌为I期(例如,IA、IB或IC期)、II期(例如,IIA、IIB或IIC期)、III期(例如,IIIA、IIIB或IIIC期)或IV期。在一些实施方式中,个体可以是这样的人:具有与卵巢癌有关的基因、遗传突变或多态性(例如,BRCA1或BRCA2)或具有与卵巢癌有关的一个或多个额外的基因拷贝(例如,一个或多个额外的HER2基因拷贝)。

[0140] 在一些实施方式中,卵巢癌是卵巢生殖细胞肿瘤。示例性组织学亚型包括无性细胞瘤或其他生殖细胞肿瘤(例如,内胚窦瘤,如肝样或肠肿瘤、胚胎性癌、多胚瘤(olyembryomas)、绒毛膜癌、畸胎瘤或混合形式肿瘤)。示例性畸胎瘤是未成熟畸胎瘤、成熟畸胎瘤、实体畸胎瘤和囊性畸胎瘤(例如,皮样囊肿如成熟囊性畸胎瘤,和具有恶性转化的皮样囊肿)。一些畸胎瘤为单胚叶和高度特化的,如卵巢甲状腺肿、类癌瘤、卵巢甲状腺肿和类癌瘤或其他(例如,恶性神经外胚层和室管膜瘤)。在一些实施方式中,卵巢生殖细胞肿瘤为I期(例如,IA、IB或IC期)、II期(例如,IIA、IIB或IIC期)、III期(例如,IIIA、IIIB或IIIC期)或IV期。

[0141] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的卵巢癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白),其中

紫杉烷的剂量范围为约60–300mg/m²(包括,例如,约80–200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5–500mg/m²(包括,例如,约10–200mg/m²,或例如,约15–20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的卵巢癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®])和载体蛋白(如白蛋白),其中白蛋白包被的紫杉醇的剂量范围为约60–300mg/m²(包括,例如,约80–200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5–500mg/m²(包括,例如,约10–200mg/m²,或例如,约15–20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的卵巢癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约5mg/m²至约100mg/m²(如20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,先给予纳米颗粒组合物,然后给予地西他滨。在一些实施方式中,先给予地西他滨,然后给予纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和地西他滨的给予是并行的。在一些实施方式中,在四周中的三周给予纳米颗粒组合物,六周周期的第1、2和3日每日三次给予地西他滨。在一些实施方式中,在四周中的三周给予纳米颗粒组合物,在六周周期的第1、2、3、4和5日给予地西他滨。在一些实施方式中,在28日周期的第1–3日每日三次给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,在28日周期的第1–5日给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。

[0142] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的卵巢癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约5mg/m²至约100mg/m²(如15mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1–3日每日三次给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的卵巢癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约5mg/m²至约100mg/m²(如20mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1–5日给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的卵巢癌的方法,包括:a)静脉内给予个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100–150mg/m²(如100mg/m²);和b)血管内或腹膜内给予个体约5–100mg/m²(如15mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1–3日每日三次静脉内或腹膜内给予地西他滨,然后在第8、15和22日静脉内给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的卵巢癌的方法,包括:a)静脉内给予个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100–150mg/m²(如100mg/m²);和b)血管内或腹膜内给予个体约5–100mg/m²(如20mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1–5日静脉内或腹膜内给予地西他滨,然后在第8、15和22日静脉内给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,患有卵巢癌的个体未接受过在前的细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有卵巢癌的个体已接受过2个以下的在前细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有卵巢癌的个体已接受过2个以上的在前细胞毒性方案。

[0143] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的子宫内膜癌(例如,子宫癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的子宫内膜癌(例如,子宫癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的子宫内膜癌(例如,子宫癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®]);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的子宫内膜癌(例如,子宫癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®]);和b)有效量的地西他滨。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,地西他滨被静脉内或腹膜内给予。

[0144] 在一些实施方式中,子宫内膜癌是子宫乳头状浆液性癌或子宫浆液性腺癌。在一些实施方式中,子宫内膜癌是子宫内膜基质肉瘤。在一些实施方式中,子宫内膜癌包括但不限于,子宫内膜上皮内瘤形成、子宫内膜上皮内瘤或子宫内膜腺癌。

[0145] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的子宫内膜癌(例如,子宫癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白),其中紫杉烷的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,或例如,约15-20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的子宫内膜癌(例如,子宫癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®])和载体蛋白(如白蛋白),其中白蛋白包被的紫杉醇的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,或例如,约15-20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的子宫内膜癌(例如,子宫癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约15-100mg/m²地西他滨。在一些实施方式中,先给予纳米颗粒组合物,然后给予地西他滨。在一些实施方式中,先给予地西他滨,然后给予纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和地西他滨的给予是并行的。在一些实施方式中,在四周中的三周给予纳米颗粒组合物,在四周周期的在第1、2、3、4、5或6日(如在第1-3日)每八小时给予地西他滨。在一些实施方式中,在四周中的三周给予纳米颗粒组合物,在四周周期的第1、2、3、4和5日(如在第1-5日)每八小时给予地西他滨。在一些实施方式中,在28日周期的第1-3日每八小时给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,在28日周期的第1-5日给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。

[0146] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的子宫内膜癌(例如,子宫癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约5mg/m²至约100mg/m²(如15mg/

m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1-3日每八小时给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的子宫内膜癌(例如,子宫癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约5mg/m²至约100mg/m²(如20mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1-5日给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的子宫内膜癌(例如,子宫癌)的方法,包括:a)静脉内给予个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100-150mg/m²(如100mg/m²);和b)静脉内或腹膜内给予个体约5-100mg/m²(如20mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1-5日静脉内或腹膜内给予地西他滨,然后在第8、15和22日静脉内给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,患有子宫内膜癌(例如,子宫癌)的个体未接受过在前的细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有子宫内膜癌(例如,子宫癌)的个体已接受过2个以下的在前细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有子宫内膜癌(例如,子宫癌)的个体已接受过2个以上的在前细胞毒性方案。

[0147] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的肺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的地西他滨。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,地西他滨被静脉内或腹膜内给予。

[0148] 在一些实施方式中,肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC)。NSCLC的实例包括但不限于,大细胞癌(例如,大细胞神经内分泌癌、组合型大细胞神经内分泌癌、类基底细胞癌、淋巴上皮瘤样癌、透明细胞癌、和具有杆状表型的大细胞癌)、腺癌(例如,腺泡状、乳头状(例如,细支气管肺泡癌、非粘蛋白性、粘蛋白性、混合粘蛋白性和非粘蛋白性以及不确定的细胞型)、粘蛋白相关的实体腺癌、混合亚型的腺癌、分化良好的胎儿型腺癌、粘蛋白性(胶样)腺癌、粘蛋白性囊腺癌、印戒腺癌和透明细胞腺癌)、神经内分泌肺肿瘤和鳞状细胞癌(例如,乳头状、透明细胞、小细胞和类基底细胞)。在一些实施方式中,根据TNM分类,NSCLC可以是T期肿瘤(原发性肿瘤)、N期肿瘤(区域性淋巴结)或M期肿瘤(远程转移)。

[0149] 在一些实施方式中,肺癌是类癌瘤(典型或非典型)、腺鳞癌、圆柱瘤或唾液腺癌(例如,腺样囊性癌或粘液表皮样癌)。在一些实施方式中,肺癌是具有多形性、肉瘤样或肉瘤要素的癌(例如,梭形细胞和/或巨细胞相关的癌、梭形细胞癌、巨细胞癌、癌肉瘤或肺胚细胞瘤)。在一些实施方式中,肺癌是小细胞肺癌(SCLC;也被称为燕麦细胞癌)。小细胞肺癌可以为限制期、外延期或复发小细胞肺癌。在一些实施方式中,个体可以是这样的人:具有被怀疑或显示与肺癌有关的基因、遗传突变或多态性(例如SASH1、LATS1、IGF2R、PARK2、

KRAS、PTEN、Kras2、Krag、Pas1、ERCC1、XPD、IL8RA、EGFR、 α_1 -AD、EPHX、MMP1、MMP2、MMP3、MMP12、IL1 β 、RAS和/或AKT)或具有一个或多个额外的与肺癌有关的基因拷贝。

[0150] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的肺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白),其中紫杉烷的剂量范围为约60–300mg/m²(包括,例如,约80–200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5–500mg/m²(包括,例如,约10–200mg/m²,或例如,约15–20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®])和载体蛋白(如白蛋白),其中白蛋白包被的紫杉醇的剂量范围为约60–300mg/m²(包括,例如,约80–200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5–500mg/m²(包括,例如,约10–200mg/m²,或例如,约15–20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约5mg/m²至约100mg/m²(如15至20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,先给予纳米颗粒组合物,然后给予地西他滨。在一些实施方式中,先给予地西他滨,然后给予纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和地西他滨的给予是并行的。在一些实施方式中,在四周中的三周给予纳米颗粒组合物,在四周周期的在第1、2、3、4、5或6日(如在第1–3日)每八小时给予地西他滨。在一些实施方式中,在四周中的三周给予纳米颗粒组合物,在四周周期的第1、2、3、4和5日(如在第1–5日)每八小时给予地西他滨。在一些实施方式中,在28日周期的第1–3日每八小时给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,在28日周期的第1–5日给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。

[0151] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的肺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约5mg/m²至约100mg/m²(如15mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1–3日每日三次给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约5mg/m²至约100mg/m²(如20mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1–5日给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肺癌的方法,包括:a)静脉内给予个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100–150mg/m²(如100mg/m²);和b)静脉内或腹膜内给予个体约5mg/m²至约100mg/m²(如15mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1–3日每日三次静脉内或腹膜内给予地西他滨,然后在第8、15和22日静脉内给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肺癌的方法,包括:a)静脉内给予个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100–150mg/m²(如20mg/m²);和b)静脉内或腹膜内给予个体约5–100mg/m²(如20mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1–5日静脉内或腹膜内给予地西他滨,然后在第8、15

和22日静脉内给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,患有肺癌的个体未接受过在前的细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有肺癌的个体已接受过2个以下的在前细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有肺癌的个体已接受过2个以上的在前细胞毒性方案。

[0152] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的肉瘤的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肉瘤的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肉瘤的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®]);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肉瘤的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®]);和b)有效量的地西他滨。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,地西他滨被静脉内或腹膜内给予。

[0153] 在一些实施方式中,肉瘤包括但不限于如下肉瘤:纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、卡波西肉瘤、软组织肉瘤、uterine sacronomasynovioma、间皮瘤、尤因瘤、平滑肌肉瘤或横纹肌肉瘤。

[0154] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的肉瘤的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白),其中紫杉烷的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,或例如,约15-20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肉瘤的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®])和载体蛋白(如白蛋白),其中白蛋白包被的紫杉醇的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,或例如,约15-20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肉瘤的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如 Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约5mg/m²至约100mg/m²(如15-20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,先给予纳米颗粒组合物,然后给予地西他滨。在一些实施方式中,先给予地西他滨,然后给予纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和地西他滨的给予是并行的。在一些实施方式中,在四周中的三周给予纳米颗粒组合物,在四周周期的第1、2、3、4、5或6日(如在第1-3日)给予地西他滨。在一些实施方式中,在四周中的三周给予纳米颗粒组合物,在四周周期的第1、2、3、4、5或6日(如在第1-5日)给予地西他滨。在一些实施方式中,在28日周期的第1-3日每日三次给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,在28日周期的第1-5日给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。

[0155] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的肉瘤的方法,包括给予个体:a)有效量的包

括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约5mg/m²至约100mg/m²(如15mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1-3日每日三次给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肉瘤的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约5mg/m²至约100mg/m²(如20mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1-5日给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肉瘤的方法,包括:a)静脉内给予个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100-150mg/m²(如100mg/m²);和b)静脉内或腹膜内给予个体约5mg/m²至约100mg/m²(如15mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1-3日每日三次静脉内或腹膜内给予地西他滨,然后在第8、15和22日静脉内给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的肉瘤的方法,包括:a)静脉内给予个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100-150mg/m²(如100mg/m²);和b)静脉内或腹膜内给予个体约5-100mg/m²(如20mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1-5日静脉内或腹膜内给予地西他滨,然后在第8、15和22日静脉内给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,患有肉瘤的个体未接受过在前的细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有肉瘤的个体已接受过2个以下的在前细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有肉瘤的个体已接受过2个以上的在前细胞毒性方案。

[0156] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的胰腺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的胰腺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的胰腺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的胰腺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的地西他滨。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,地西他滨被静脉内或腹膜内给予。

[0157] 在一些实施方式中,胰腺癌包括但不限于,浆液性微囊性腺瘤、导管内乳头状粘蛋白性瘤、粘蛋白性囊性瘤、实体假乳头状瘤、胰腺腺癌、胰腺导管癌或胰腺胚细胞瘤。

[0158] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的胰腺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白),其中紫杉烷的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,或例如,约15-20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的胰腺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®])和载体蛋白(如白蛋白),其中

白蛋白包被的紫杉醇的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,或例如,约5-100mg/m²,或例如,约15-20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的胰腺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约5mg/m²至约100mg/m²(如15mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的胰腺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约5mg/m²至约100mg/m²(如20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,先给予纳米颗粒组合物,然后给予地西他滨。在一些实施方式中,先给予地西他滨,然后给予纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和地西他滨的给予是并行的。在一些实施方式中,在四周中的三周给予纳米颗粒组合物,在四周周期的第1、2、3、4、5或6日(如在第1-3日)每日三次给予地西他滨。在一些实施方式中,在四周中的三周给予纳米颗粒组合物,在四周周期的第1、2、3、4、5或6日(如在第1-5日)给予地西他滨。在一些实施方式中,在28日周期的第1-3日每日三次给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,在28日周期的第1-5日给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。

[0159] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的胰腺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约5mg/m²至约100mg/m²(如15mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1-3日每日三次给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的胰腺癌的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约5mg/m²至约100mg/m²(如20mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1-5日给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的胰腺癌的方法,包括:a)静脉内给予个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100-150mg/m²(如100mg/m²);和b)静脉内或腹膜内给予个体约5mg/m²至约100mg/m²(如15mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1-3日每日三次静脉内或腹膜内给予地西他滨,然后在第8、15和22日静脉内给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的胰腺癌的方法,包括:a)静脉内给予个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100-150mg/m²(如100mg/m²);和b)静脉内或腹膜内给予个体约5-100mg/m²(如20mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1-5日静脉内或腹膜内给予地西他滨,然后在第8、15和22日静脉内给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,患有胰腺癌的个体未接受过在前的细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有胰腺癌的个体已接受过2个以下的在前细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有胰腺癌的个体已接受过2个以上的在前细胞毒性方案。

[0160] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴

性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的DNA甲基转移酶抑制剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的地西他滨。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,地西他滨被静脉内或腹膜内给予。

[0161] 在一些实施方式中,乳腺癌是早期乳腺癌、非转移性乳腺癌、IV期乳腺癌、局部晚期乳腺癌、转移性乳腺癌、激素受体阳性转移性乳腺癌、缓解中的乳腺癌、辅助调整中的乳腺癌、原位导管癌(DCIS)、侵入性导管癌(IDC)或新辅助调整中的乳腺癌。在一些实施方式中,乳腺癌是激素受体阳性转移性乳腺癌。在一些实施方式中,乳腺癌(其可以是HER2阳性或HER2阴性)是晚期乳腺癌。在一些实施方式中,乳腺癌是原位导管癌。在一些实施方式中,个体可以是这样的人:具有与乳腺癌有关的基因、遗传突变或多态性(例如,BRCA1、BRCA2、ATM、CHEK2、RAD51、AR、DIRAS3、ERBB2、TP53、AKT、PTEN和/或PI3K)或具有一个或多个额外的与乳腺癌有关的基因拷贝(例如,一个或多个额外的HER2基因拷贝)。

[0162] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和白蛋白,其中紫杉烷的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,或例如,约15-20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®])和载体蛋白(如白蛋白),其中白蛋白包被的紫杉醇的剂量范围为约60-300mg/m²(包括,例如,约80-200mg/m²,或例如,约100mg/m²);和b)约5-500mg/m²(包括,例如,约10-200mg/m²,或例如,约15-20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约5mg/m²至约100mg/m²(如15mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,提供了治疗个体的乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约5mg/m²至约100mg/m²(如20mg/m²)的地西他滨。在一些实施方式中,先给予纳米颗粒组合物,然后给予地西他滨。在一些实施方式中,先给予地西他滨,然后给予纳米颗粒组合物。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和地西他滨的给予是并行的。在一些实施方式中,在四周中的三周给予纳米颗粒组合物,在四周周期的第1、2、3、4、5或6日(如在第1-

3日)每日三次给予地西他滨。在一些实施方式中,在四周中的三周给予纳米颗粒组合物,在四周周期的第1、2、3、4、5或6日(如在第1-5日)给予地西他滨。在一些实施方式中,在28日周期的第1-3日每日三次给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,在28日周期的第1-5日给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。

[0163] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约5mg/m²至约100mg/m²(如15mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1-3日每日三次给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100mg/m²;和b)约5mg/m²至约100mg/m²(如20mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1-5日给予地西他滨,然后在第8、15和22日给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的方法,包括:a)静脉内给予个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100-150mg/m²(如100mg/m²);和b)静脉内或腹膜内给予个体约5mg/m²至约100mg/m²(如15mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1-3日每日三次静脉内或腹膜内给予地西他滨,然后在第8、15和22日静脉内给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,提供了治疗个体的乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的方法,包括:a)静脉内给予个体有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]),其中紫杉烷的剂量范围为约100-150mg/m²(如100mg/m²);和b)静脉内或腹膜内给予个体约5-100mg/m²(如20mg/m²)的地西他滨,其中在28日周期的第1-5日静脉内或腹膜内给予地西他滨,然后在第8、15和22日静脉内给予纳米颗粒组合物,共给予6个周期。在一些实施方式中,患有乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的个体未接受过在前的细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的个体已接受过2个以下的在前细胞毒性方案。在一些实施方式中,患有乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的个体已接受过2个以上的在前细胞毒性方案。

[0164] 在一些实施方式中,本方法进一步包括给予一种或多种另外的剂。在一些实施方式中,该另外的剂是改变细胞的外因遗传学的其他剂,如本文所述剂。在一些实施方式中,另外的剂是化学治疗剂,如美国专利申请号2006/0263434所述的化学治疗剂,在此引入其全部内容。在一些实施方式中,另外的剂是地塞米松(dexamethasone)、硼替佐米(bortezomib)、伊马替尼(imatinib)、索拉非尼(sorafenib)、吉西他滨(gemcitabine)、卡培他滨(capecitabine)、来那度胺(lenalidomide)、舒尼替尼(sunitinib)、紫杉醇和多西紫杉醇中的任一种。例如,在一些实施方式中,提供了治疗增殖性疾病的方法,包括:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);b)有效量的伏立诺他;和c)有效量的另外的剂,选自地塞米松、硼替佐米、伊马替尼、索拉非

尼、吉西他滨、卡培他滨、来那度胺、舒尼替尼、紫杉醇和多西紫杉醇。在一些实施方式中,提供了治疗增殖性疾病的方法,包括:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);b)有效量的伏立诺他;和c)有效量的卡培他滨。在一些实施方式中,提供了治疗增殖性疾病的方法,包括:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);b)有效量的伏立诺他;和c)有效量的阿扎胞苷。

[0165] 在一些实施方式中,该方法进一步包括给予铂基剂,包括,例如,卡铂和顺铂。例如,在一些实施方式中,提供了治疗个体的增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的组蛋白脱乙酰酶抑制剂;和c)有效量的铂基剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的癌症(如乳腺癌、包括三阴性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的组蛋白脱乙酰酶抑制剂;和c)有效量的铂基剂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的癌症(如乳腺癌、包括三阴性乳腺癌)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇和白蛋白;和b)有效量的伏立诺他;和c)有效量的卡铂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的癌症(如乳腺癌、包括三阴性乳腺癌)的方法,包括:a)静脉内给予有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇和白蛋白;b)口服给予有效量的伏立诺他;和c)静脉内给予有效量的卡铂。

[0166] 在一些实施方式中,提供了治疗个体的癌症(如乳腺癌、包括三阴性乳腺癌)的方法,包括:a)静脉内给予包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇和白蛋白,其剂量为约80至约200mg/m²(如约100mg/m²);b)口服给予约200至约500(如约400mg)的伏立诺他;和c)以AUC 2-6(如AUC2)的剂量静脉内给予卡铂。在一些实施方式中,提供了治疗个体的癌症(如乳腺癌、包括三阴性乳腺癌)的方法,包括:a)每周静脉内给予包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉醇和白蛋白,其剂量为约80至约200mg/m²(如约100mg/m²);b)在七日中的三日口服给予约200至约500(如约400mg)的伏立诺他;和c)每周以AUC 2-6(如AUC2)的剂量静脉内给予卡铂。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物、伏立诺他和卡铂的给予是并行的。在一些实施方式中,在每周第一天给予纳米颗粒组合物和卡铂,和在每周第1-3天给予伏立诺他。

[0167] 本发明在一些实施方式中提供治疗个体的增殖性疾病的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白;和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。其他剂可以是组蛋白脱乙酰酶的抑制剂(如伏立诺他)或DNA甲基转移酶的抑制剂(如阿扎胞苷或地西他滨)。在一些实施方式中,该方法进一步包括给予所述个体铂基剂。在本文所述任何方法的一些实施方式中,增殖性疾病是癌症,如乳腺癌。在一些实施方式中,个体的ER、PR或HER2呈阴性。在一些实施方式中,个体的ER、PR和HER2呈阴性。在一些实施方式中,增殖性疾病是卵巢癌。在一些实施方式中,增殖性疾病是肺癌(如非小细胞肺癌)。在上述任一种方法的一些实施方式中,包括纳米颗粒的组合物——该纳米颗粒包含紫杉烷和白蛋白——和其他剂被同时给予。在上述任一种方法的一些实施方式中,包括纳米颗粒的组合物——该纳米颗粒包含紫杉烷和白蛋白——和其他剂被相继给予。在上述任一种方法的一些实施方式中,包括纳米颗粒的组合物

物——该纳米颗粒包含紫杉烷和白蛋白——和其他剂被并行给予。

[0168] 在上述任一种方法的一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在上述任一种方法的一些实施方式中,组合物中纳米颗粒的平均直径不大于约200nm。在上述任一种方法的一些实施方式中,载体蛋白是白蛋白。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中白蛋白与紫杉烷的重量比小于约1:1至约18:1。在上述任一种方法的一些实施方式中,个体是人。

[0169] 本申请还提供包括纳米颗粒的药物组合物——该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白),用于治疗增殖性疾病(如癌症)的应用,其中所述应用包括同时、相继和/或并行给予改变细胞外因遗传学的剂。在一些实施方式中,本发明提供药物组合物——其包括改变细胞外因遗传学的剂,用于治疗增殖性疾病(如癌症)的应用,其中所述应用包括同时、相继和/或并行给予包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白)。在一些实施方式中,本发明提供包含紫杉烷的纳米颗粒组合物和包括抑制促生存和/或炎症信号的剂的组合物,同时、相继和/或并行应用于治疗增殖性疾病(如癌症)。

[0170] 在一些实施方式中,提供了试剂盒包括:a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白;和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。在一些实施方式中,提供了药物,包括:a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白;和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。

[0171] 治疗增殖性疾病的方法

[0172] 本文所述的联合治疗方法可用于治疗增殖性疾病。本方法需要给予有效量的纳米颗粒组合物和其他剂。在一些实施方式中,有效量是足以延迟罹患的量。在一些实施方式中,有效量是足以防止或延迟复发的量。有效量可以一次或多次给药被给予。在癌症的情况下,有效量的药物或组合物可:(i)减少癌细胞的数量;(ii)减少肿瘤尺寸;(iii)在一定程度上抑制、阻碍、减缓并且优选阻止癌细胞浸润到周围器官中;(iv)抑制(即,在一定程度上减缓并优选阻止)肿瘤转移;(v)抑制肿瘤生长;(vi)防止或延迟肿瘤发生和/或复发;和/或(vii)在一定程度上减轻与癌症有关的一个或多个症状。

[0173] 因此,在一些实施方式中,提供了抑制个体的细胞增殖(如肿瘤生长)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包括紫杉烷和载体蛋白;和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。在一些实施方式中,有效量的紫杉烷纳米颗粒组合物和其他剂协同抑制细胞增殖(如肿瘤细胞生长)。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%或100%中的任一个)的细胞增殖得到抑制。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,其他剂是组蛋白脱乙酰酶的抑制剂(如伏立诺他)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如阿扎胞苷)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如地西他滨)。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒中的紫杉烷通过静脉内给药被给予。在一些实施方式中,其他剂通过口服给药被给予。在一些实施方式中,其他剂被静脉内或皮下给予。

[0174] 在一些实施方式中,提供了抑制个体的肿瘤转移(如乳腺癌转移、肺转移或向淋巴结转移)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包括紫杉烷和载体蛋白;和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。在一些实施方式中,有效量的紫杉烷纳米颗粒组合物和其他剂协同抑制肿瘤转移。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%或100%中任一个)的转移被抑制。在一些实施方式中,提供了抑制向淋巴结转移的方法。在一些实施方式中,提供了抑制向肺转移的方法。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,其他剂是组蛋白脱乙酰酶的抑制剂(如伏立诺他)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如阿扎胞苷)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如地西他滨)。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒中的紫杉烷通过静脉内给药被给予。在一些实施方式中,其他剂通过口服给药被给予。在一些实施方式中,其他剂被静脉内或皮下给予。

[0175] 在一些实施方式中,提供了减少(如消除)个体中预先存在的肿瘤转移(如肺转移或向淋巴结转移)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包括紫杉烷和载体蛋白;和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。在一些实施方式中,有效量的紫杉烷纳米颗粒组合物和其他剂协同减少(如消除)肿瘤转移。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%或100%中的任一个)的转移被减少。在一些实施方式中,提供了减少向淋巴结转移的方法。在一些实施方式中,提供了减少向肺转移的方法。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,其他剂是组蛋白脱乙酰酶的抑制剂(如伏立诺他)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如阿扎胞苷)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如地西他滨)。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒中的紫杉烷通过静脉内给药被给予。在一些实施方式中,其他剂通过口服给药被给予。在一些实施方式中,其他剂被静脉内或皮下给予。

[0176] 在一些实施方式中,提供了减少个体中预先存在的肿瘤转移(如肺转移或向淋巴结转移)的发作或负荷的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包括紫杉烷和载体蛋白;和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,其他剂是组蛋白脱乙酰酶的抑制剂(如伏立诺他)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如阿扎胞苷)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如地西他滨)。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒中的紫杉烷通过静脉内给药被给予。在一些实施方式中,其他剂通过口服给药被给予。在一些实施方式中,其他剂被静脉内或皮下给予。

[0177] 在一些实施方式中,提供了减少个体的肿瘤尺寸的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包括紫杉烷和载体蛋白;和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。在一些实施方式中,有效量的紫杉烷纳米颗粒组合物和其他剂协同减少肿瘤尺寸。在一些实施方式中,肿瘤尺寸减少至少约10%(包括,例如,至少约20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%或100%中的任一个)。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,其他剂是组蛋白脱乙酰酶的抑制剂(如伏立诺他)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如阿扎胞苷)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如地西他滨)。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒中的紫杉烷通过静脉内给药被给予。在一些实施方式中,其他剂通过腹膜内给药被给予。在一些实施方式中,其他剂通过口服给药被给予。在一些实施方式中,其他剂被静脉内或皮下给予。

[0178] 在一些实施方式中,提供了延长个体的增殖性疾病(如癌症)的疾病进展时间的方

法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包括紫杉烷和载体蛋白;和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。在一些实施方式中,本方法使疾病进展时间延长至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12周中的任一个。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,其他剂是组蛋白脱乙酰酶的抑制剂(如伏立诺他)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如阿扎胞苷)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如地西他滨)。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒中的紫杉烷通过静脉内给药被给予。在一些实施方式中,其他剂通过腹膜内给药被给予。在一些实施方式中,其他剂通过口服给药被给予。在一些实施方式中,其他剂被静脉内或皮下给予。

[0179] 在一些实施方式中,提供了延长患有增殖性疾病(如癌症)的个体的生存的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包括紫杉烷和载体蛋白;和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。在一些实施方式中,本方法使个体的生存延长至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18或24个月中的任一个。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,其他剂是组蛋白脱乙酰酶的抑制剂(如伏立诺他)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如阿扎胞苷)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如地西他滨)。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒中的紫杉烷通过静脉内给药被给予。在一些实施方式中,其他剂通过腹膜内给药被给予。在一些实施方式中,其他剂通过口服给药被给予。在一些实施方式中,其他剂被静脉内或皮下给予。

[0180] 要理解的是,本章节的任意实施方式适用于“联合治疗方法”章节提供的实施方式。例如,在一些实施方式中,提供了减少(如消除)个体中预先存在的肿瘤转移(如肺转移或向淋巴结转移)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包括紫杉烷和载体蛋白;和b)有效量的伏立诺他,其中纳米颗粒组合物和伏立诺他被并行给予。在一些实施方式中,提供了减少(如消除)个体中预先存在的肿瘤转移(如肺转移或向淋巴结转移)的方法,包括给予个体:a)有效量的纳米颗粒,其包含白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的伏立诺他,其中纳米颗粒组合物和伏立诺他被并行给予。在一些实施方式中,提供了减少(如消除)个体中预先存在的肿瘤转移(如肺转移或向淋巴结转移)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包括紫杉烷和载体蛋白;和b)有效量的组蛋白脱乙酰酶抑制剂,其中纳米颗粒组合物和组蛋白脱乙酰酶抑制剂被并行给予。在一些实施方式中,提供了减少(如消除)个体中预先存在的肿瘤转移(如肺转移或向淋巴结转移)的方法,包括给予个体:a)有效量的纳米颗粒,其包含白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)有效量的组蛋白脱乙酰酶抑制剂,其中纳米颗粒组合物和bcl-2被并行给予。

[0181] 本发明方法的有效性可通过一个或多个标准评估,该标准包括但不限于,增殖和/或凋亡标记、基因甲基化、基因表达概况和组织组蛋白乙酰化。在一些实施方式中,方法的有效性可通过功能性成像评估,如PET/CT扫描和/或氟脱氧葡萄糖F18-正电子发射体层摄影术(fludeoxyglucose F 18-position emission tomography,FDG-PET)(Sun,X.et al.J.Nucl.Med.(2011)52(1):140-146)。

[0182] 因此,例如,在一些实施方式中,提供了用于治疗增殖性疾病(如癌症)的方法,包

括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学,其中在个体的FDG-PET扫描中确定的标准摄取值(SUV)减少至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%中的任一个。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,其他剂是组蛋白脱乙酰酶的抑制剂(如伏立诺他)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如阿扎胞苷)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如地西他滨)。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒中的紫杉烷通过静脉内给药被给予。在一些实施方式中,其他剂通过腹膜内给药被给予。在一些实施方式中,其他剂通过口服给药被给予。在一些实施方式中,该方法进一步包括确定治疗前个体的基线SUV值。在一些实施方式中,该方法进一步包括确定治疗后个体的SUV值。

[0183] 在一些实施方式中,提供了用于治疗增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学,其中C1D15的水平减少至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%中的任一个。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,其他剂是组蛋白脱乙酰酶的抑制剂(如伏立诺他)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如阿扎胞苷)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如地西他滨)。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒中的紫杉烷通过静脉内给药被给予。在一些实施方式中,其他剂通过腹膜内给药被给予。在一些实施方式中,其他剂通过口服给药被给予。在一些实施方式中,该方法进一步包括确定治疗前个体的基线C1D15水平。在一些实施方式中,该方法进一步包括确定治疗后个体的C1D15水平。

[0184] 在一些实施方式中,提供了用于治疗增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学,其中个体的一个或多个基因的DNA甲基化水平减少至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%中的任一个。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,其他剂是组蛋白脱乙酰酶的抑制剂(如伏立诺他)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如阿扎胞苷)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如地西他滨)。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒中的紫杉烷通过静脉内给药被给予。在一些实施方式中,其他剂通过腹膜内给药被给予。在一些实施方式中,其他剂通过口服给药被给予。在一些实施方式中,该方法进一步包括确定治疗前个体的基线DNA甲基化水平。在一些实施方式中,该方法进一步包括确定治疗后个体的DNA甲基化水平。在一些实施方式中,DNA甲基化水平基于一个或多个目标基因——如ER- α 、APC-1、RAR- β 、细胞周期蛋白D2、Twist、RASSF1A和HIN-1——的甲基化而得到确定。甲基化水平可例如通过定量多重甲基化特定PCR(quantitative multiplex methylation-specific PCR)而得到确定。

[0185] 在一些实施方式中,方法的响应性通过基因表达概况得到确定。例如,在一些实施方式中,提供了用于治疗增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予*个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学,其中个体中一个或多个基因的表达水平改

变至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%中的任一种。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,其他剂是组蛋白脱乙酰酶的抑制剂(如伏立诺他)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如阿扎胞苷)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如地西他滨)。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒中的紫杉烷通过静脉内给药被给予。在一些实施方式中,其他剂通过腹膜内给药被给予。在一些实施方式中,其他剂通过口服给药被给予。在一些实施方式中,该方法进一步包括确定治疗前个体的基线基因表达概况。在一些实施方式中,该方法进一步包括确定治疗后个体的基因表达概况。基因表达的改变可例如通过RT-PCR或免疫组织化学而得到确定。

[0186] 在一些实施方式中,方法的响应性通过组蛋白的脱乙酰化水平而得到确定。例如,在一些实施方式中,提供了用于治疗增殖性疾病(如癌症)的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学,其中个体中组蛋白的脱乙酰化水平减少至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%中的任一个。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,其他剂是组蛋白脱乙酰酶的抑制剂(如伏立诺他)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如阿扎胞苷)。在一些实施方式中,其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂(如地西他滨)。在一些实施方式中,组合物中纳米颗粒中的紫杉烷通过静脉内给药被给予。在一些实施方式中,其他剂通过腹膜内给药被给予。在一些实施方式中,其他剂通过口服给药被给予。在一些实施方式中,该方法进一步包括确定治疗前个体的基线组蛋白乙酰化水平。在一些实施方式中,该方法进一步包括确定治疗后个体的组蛋白乙酰化水平。组蛋白的乙酰化水平可例如通过确定组织中的组蛋白乙酰化水平和/或外周血单核细胞而得到确定。

[0187] 也可例如基于NCI CTCAE分析而评价治疗方法的安全性和毒性。

[0188] 本文所述的方法可用于治疗多种疾病。在一些实施方式中,增殖性疾病是非癌症疾病,包括但不限于,纤维化(特别是肺部,还有其他类型的纤维化,如肾纤维化)、血管生成、银屑病、动脉粥样硬化和血管中的平滑肌增生,如血管成形术后的狭窄或再狭窄。在一些实施方式中,提供了治疗下列任何疾病的方法:再狭窄、狭窄、纤维化、血管生成、银屑病、动脉粥样硬化和平滑肌细胞增殖。

[0189] 在一些实施方式中,增殖性疾病是癌症。在一些实施方式中,增殖性疾病是良性或恶性肿瘤。在上文和下文提到肿瘤、肿瘤疾病、癌或癌症时,还可选地或另外地暗示了在原器官或组织和/或任何其他部位的转移,无论该肿瘤和/或转移的位置在哪。

[0190] 在一些实施方式中,本方法用于治疗原发性肿瘤。在一些实施方式中,提供了治疗转移性癌症(即,已从原发性肿瘤转移的癌症)的方法。在一些实施方式中,本方法用于治疗晚期疾病或程度较轻的疾病,如低肿瘤负荷。在一些实施方式中,提供了治疗晚期癌症的方法。在一些实施方式中,本方法用于治疗早期乳腺癌。本方法可以辅助调整进行实践。本文提供的方法还可以新辅助调整进行实践,即,本方法可在主要的/决定性的治疗前实施。在一些实施方式中,本方法进一步包括在完成治疗后对个体实施手术。例如,在一些实施方式中,当癌症是乳腺癌时,乳房保留手术或乳房切除术可在新辅助化学治疗完成后约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12周内实施。

[0191] 在一些实施方式中,个体之前已进行过治疗。在一些实施方式中,个体之前未进行过治疗。在一些实施方式中,该治疗是第一线治疗。在一些实施方式中,乳腺癌在缓解后复发。

[0192] 在一些实施方式中,癌症是乳腺癌。这些方法可用于,例如治疗、稳定、防止和/或延迟任何类型或期的乳腺癌,如早期乳腺癌、非转移性乳腺癌、晚期乳腺癌、IV期乳腺癌、局部晚期乳腺癌、转移性乳腺癌、缓解中的乳腺癌、辅助调整中的乳腺癌或新辅助调整中的乳腺癌。在一些实施方式中,本方法可用于术前全身性治疗(PST)。

[0193] 在一些实施方式中,提供了治疗乳腺癌(其可以是HER2阳性或HER2阴性)的方法,该乳腺癌包括,例如,晚期乳腺癌、IV期乳腺癌、局部晚期乳腺癌和转移性乳腺癌。在一些实施方式中,乳腺癌是管腔B型乳腺癌。在一些实施方式中,乳腺癌是基底细胞乳腺癌。在一些实施方式中,个体被诊断为T2、T3或T4病变或N、M0或T1c、N1-3和M0期。在一些实施方式中,个体具有0-1的ECOG表现状态。在一些实施方式中,个体具有向同侧乳腺的皮肤转移。在一些实施方式中,个体已经历过在前治疗(如激素治疗)。在一些实施方式中,个体未经历过在前治疗(如激素治疗)。在一些实施方式中,个体正在等待确定性手术。在一些实施方式中,乳腺癌是切除后的乳腺癌。在一些实施方式中,乳腺癌是未切除的乳腺癌、如未切除II或III期乳腺癌。

[0194] 在一些实施方式中,本方法用于治疗具有这些危险因素中一种或多种的个体,具有这些危险因素中一种或多种的个体比不具这些危险因素(一种或多种)的个体罹患乳腺癌的概率高。这些危险因素包括但不限于,年龄、性别、种族、饮食、前病史、前体疾病的存在、遗传(即,遗传性)考虑和环境暴露。在一些实施方式中,个体可以是在遗传上或以其他方式容易罹患乳腺癌,其已被诊断或未被诊断患有乳腺癌的人。处于乳腺癌危险中的个体包括,例如,其亲属已患有该疾病的个体和其危险通过遗传或生物化学标记分析被确定的个体。例如,个体可以是这样的人:具有与乳腺癌有关的基因、遗传突变或多态性(例如,BRCA1、BRCA2、ATM、CHEK2、RAD51、AR、DIRAS3、ERBB2和/或TP53)或具有一个或多个额外的与乳腺癌有关的基因拷贝(例如,一个或多个额外的HER2基因拷贝)。在一些实施方式中,乳腺癌为HER2阴性。在一些实施方式中,乳腺癌为ER阴性。在一些实施方式中,乳腺癌为PR阴性。在一些实施方式中,乳腺癌为EP阴性和HER2阴性。在一些实施方式中,乳腺癌为PR阴性和HER2阴性。在一些实施方式中,乳腺癌为ER阴性和PR阴性。在一些实施方式中,乳腺癌为ER阴性、PR阴性和HER2阴性。

[0195] 本文所述方法还可用于治疗其他实体肿瘤(如晚期实体肿瘤)。在一些实施方式中,提供了治疗肺癌的方法,该肺癌包括,例如,非小细胞肺癌(NSCLC,如晚期NSCLC)、小细胞肺癌(SCLC,如晚期SCLC)和肺中的晚期实体恶性肿瘤。在一些实施方式中,提供了治疗卵巢癌、头部和颈部癌症、胃恶性肿瘤、黑素瘤(包括转移性黑素瘤和恶性黑素瘤)、卵巢癌、结直肠癌和胰腺癌中任一种的方法。

[0196] 在一些实施方式中,本方法可用于治疗下列中的一种或多种:皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)、白血病、滤泡淋巴瘤、何杰金淋巴瘤和急性髓细胞性白血病。

[0197] 在一些实施方式中,疾病是下列中任一种癌症:基底细胞癌、成神经管细胞瘤、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤、慢性骨髓性白血病(CML)、急性骨髓性白血病、胰腺癌、肺癌(小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、食管癌、胃癌(stomach cancer)、胆道癌、前列腺癌、肝癌、肝细

胞癌、胃肠癌、胃癌(gastric cancer)和卵巢和膀胱癌。在一些实施方式中,癌症选自胰腺导管腺癌、结肠腺癌和卵巢囊腺癌。在一些实施方式中,癌症是胰腺导管腺癌。在一些实施方式中,癌症是灌注不良的和/或血管化不良的肿瘤。

[0198] 在一些实施方式中,癌症是胰腺癌,包括,例如,胰腺腺癌、胰腺腺鳞癌、胰腺鳞状细胞癌和胰腺巨细胞癌。在一些实施方式中,胰腺癌是外分泌胰腺癌。在一些实施方式中,胰腺癌是内分泌胰腺癌(如胰岛细胞癌)。在一些实施方式中,胰腺癌是晚期转移性胰腺癌。

[0199] 可通过本发明的方法治疗的其他癌症实例包括但不限于,肾上腺皮质癌、病因不明的骨髓样组织转化、AIDS相关的癌症(例如,AIDS相关的淋巴瘤)、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤(例如,小脑和大脑)、基底细胞癌、胆管癌(例如,肝外)、膀胱癌、骨癌、(骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤)、脑瘤(例如,神经胶质瘤、脑干神经胶质瘤、小脑或大脑星形细胞瘤(例如,毛细胞性星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、多形性(恶性)星形细胞瘤)、恶性神经胶质瘤、室管膜瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、颅咽管瘤、成血管细胞瘤、成神经管细胞瘤、幕上原始神经外胚层肿瘤、视觉通路和下丘脑神经胶质瘤、和成胶质细胞瘤)、乳腺癌、支气管腺瘤/类癌瘤、类癌瘤肿瘤(例如,胃肠类癌瘤肿瘤)、原发灶不明的癌、中枢神经系统淋巴瘤、子宫颈癌、结肠癌、结直肠癌、慢性骨髓增生性疾病、子宫内膜癌(例如,子宫癌)、室管膜瘤、食管癌、尤因家族肿瘤、眼癌(例如,眼内黑素瘤和视网膜母细胞瘤)、胆囊癌、胃(gastric/stomach)癌、胃肠类癌瘤肿瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤、(例如,颅外、性腺外、卵巢)、妊娠滋养细胞肿瘤、头部和颈部癌症、肝细胞(肝)癌症(例如,肝癌和肝肿瘤)、下咽癌、胰岛细胞癌(内分泌胰腺)、喉癌、喉癌、白血病、唇和口腔癌(oral cavity cancer)、口腔癌(oral cancer)、肝癌、肺癌(例如,小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌、和肺鳞状细胞癌)、淋巴样瘤(例如,淋巴瘤)、成神经管细胞瘤、卵巢癌、间皮瘤、转移性鳞状颈部癌症、口癌(mouth cancer)、多种内分泌瘤形成综合征、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性疾病、鼻腔和鼻窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、神经内分泌癌症、口咽癌、卵巢癌(例如,卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞肿瘤、卵巢低恶性潜在肿瘤)、胰腺癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、腹膜癌、咽癌(pharyngeal cancer)、嗜铬细胞瘤、成松果体细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体肿瘤、胸膜肺胚细胞瘤、淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤(微神经胶质瘤)、肺淋巴管肌瘤病、直肠癌、肾癌、肾盂和输尿管癌(移行细胞癌)、横纹肌肉瘤、唾液腺癌症、皮肤癌(例如,非黑素瘤(例如,鳞状细胞癌)、黑素瘤、和默克尔细胞癌)、小肠癌、鳞状细胞癌、睾丸癌、咽喉癌(throat cancer)、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、结节性硬化症、尿道癌、阴道癌、外阴癌、威尔姆斯肿瘤和移植后淋巴增殖性疾病(PTLD)、与母斑细胞病有关的异常血管增生、浮肿(如与脑瘤有关的浮肿)和梅格斯综合征。

[0200] 在一些实施方式中,癌症是实体肿瘤(如晚期实体肿瘤)。实体肿瘤包括但不限于如下肉瘤和癌:纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、卡波西肉瘤、软组织肉瘤、uterine sacronomasynovioma、间皮瘤、尤因瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌(包括,例如,腺癌、透明细胞肾细胞癌、乳头状肾细胞癌、嫌色细胞肾细胞癌、集合管肾细胞癌、粒状肾细胞癌、混合粒状肾细胞癌、肾血管肌脂瘤或梭形肾细胞癌)、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌癌、威尔姆斯肿瘤、子

宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤和视网膜母细胞瘤。

[0201] 在一些实施方式中,淋巴样瘤(例如,淋巴瘤)是B细胞瘤。B细胞瘤的实例包括但不限于,前体B细胞瘤(例如,前体B成淋巴细胞白血病/淋巴瘤)和外周B细胞瘤(例如,B细胞慢性淋巴细胞性白血病/幼淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤(小淋巴细胞性(SL) NHL)、淋巴浆细胞性淋巴瘤/免疫细胞瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡中心淋巴瘤、滤泡淋巴瘤(例如,细胞学等级:I(小细胞)、II(混合的小细胞和大细胞)、III(大细胞)和/或亚型:弥漫性并且主要是小细胞型)、低級/滤泡非何杰金淋巴瘤(NHL)、中级/滤泡NHL、边缘区B细胞淋巴瘤(例如,结外(例如,MALT型+/-单核细胞样B细胞)和/或结节(例如,+/-单核细胞样B细胞))、脾边缘区淋巴瘤(例如,+/-绒毛淋巴细胞)、毛细胞白血病、浆细胞瘤/浆细胞骨髓瘤(例如,骨髓瘤和多发性骨髓瘤)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(例如,原发性纵隔(胸腺)B细胞淋巴瘤)、中级弥漫性NHL、伯基特淋巴瘤、高级B细胞淋巴瘤、伯基特样、高级免疫母细胞NHL、高级成淋巴细胞NHL、高级小无裂细胞NHL、肿块性病变NHL、AIDS相关的淋巴瘤和沃尔登斯特伦巨球蛋白血症)。

[0202] 在一些实施方式中,淋巴样瘤(例如,淋巴瘤)是T细胞和/或假设的NK细胞瘤。T细胞和/或假设的NK细胞瘤的实例包括但不限于,前体T细胞瘤(前体T-成淋巴细胞淋巴瘤/白血病)和外周T细胞和NK细胞瘤(例如,T细胞慢性淋巴细胞性白血病/幼淋巴细胞性白血病和大颗粒淋巴细胞白血病(LGL)(例如,T细胞型和/或NK细胞型)、皮肤T细胞淋巴瘤(例如,蕈样霉菌病/赛塞利综合征)、未确定的原发性T细胞淋巴瘤(例如,细胞学分类(例如,中等尺寸细胞、混合的中等细胞和大细胞)、大细胞、淋巴上皮样细胞、亚型肝脾 $\gamma\delta$ T细胞淋巴瘤和皮下脂膜炎性T细胞淋巴瘤)、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AILD)、血管中心性淋巴瘤、肠T细胞淋巴瘤(例如,+/-肠病相关的)、成人T细胞淋巴瘤/白血病(ATL)、多形性大细胞淋巴瘤(ALCL)(例如,CD30+、T细胞型和空细胞型)、多形性大细胞淋巴瘤和何杰金样)。

[0203] 在一些实施方式中,淋巴样瘤(例如,淋巴瘤)是何杰金病。例如,何杰金病可以是淋巴细胞为主型、结节性硬化型、混合细胞型、淋巴细胞消减型和/或富于淋巴细胞型。

[0204] 在一些实施方式中,癌症是白血病。在一些实施方式中,白血病是慢性白血病。慢性白血病的实例包括但不限于,慢性髓细胞性I(粒细胞性)白血病、慢性骨髓性和慢性淋巴细胞性白血病(CLL)。在一些实施方式中,白血病是急性白血病。急性白血病的实例包括但不限于,急性成淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病和急性髓细胞性白血病(例如,成髓细胞性、前髓细胞性、骨髓单核细胞性、单核细胞性和红白血病)。

[0205] 在一些实施方式中,癌症是液体肿瘤或浆细胞瘤。浆细胞瘤包括但不限于,骨髓瘤。骨髓瘤包括但不限于,骨髓外浆细胞瘤、孤立性骨髓瘤和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,浆细胞瘤是多发性骨髓瘤。

[0206] 在一些实施方式中,癌症是多发性骨髓瘤。多发性骨髓瘤的实例包括但不限于,IgG多发性骨髓瘤、IgA多发性骨髓瘤、IgD多发性骨髓瘤、IgE多发性骨髓瘤和非分泌型多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,多发性骨髓瘤是IgG多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,多发性骨髓瘤是IgA多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,多发性骨髓瘤是慢性(smoldering)或惰

性(indolent)多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,多发性骨髓瘤是进行性多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,多发性骨髓瘤可抗药物,如,但不限于,硼替佐米、地塞米松(Dex-)、多柔比星(doxorubicin,Dox-)和美法仑(melphalan,LR)。

[0207] 给药方式

[0208] 包括纳米颗粒的组合物——该纳米颗粒包含紫杉烷(也被称为“纳米颗粒组合物”)——和其他剂可被同时给予(即,同时给药)和/或相继给予(即,相继给药)。

[0209] 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“同时给药”如本文所用意为以不大于约15分钟如不大于约10、5或1分钟中任一种的时间间隔给予纳米颗粒组合物和其他剂。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同一组合物中(例如,包括纳米颗粒和其他剂的组合物)或分别的组合物中(例如,纳米颗粒被包含在一种组合物中,其他剂被包含在另一组合物中)。

[0210] 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“相继给药”如本文所用意为以大于约15分钟如大于约20、30、40、50、60或更多分钟中任一种的时间间隔给予纳米颗粒组合物中的药物和其他剂。纳米颗粒组合物或其他剂均可先被给予。纳米颗粒组合物和其他剂被包含在分别的组合物中,该组合物可被包含在相同或不同的包装中。

[0211] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和其他剂的给予是并行的,即,纳米颗粒组合物的给予时间段和其他剂的给予时间段相互重叠。在一些实施方式中,在给予其他剂前,纳米颗粒组合物被给予至少一周期(例如,至少2、3或4周期中的任一个)。在一些实施方式中,其他剂被给予至少一、二、三或四周中的任一个。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开始(例如,在1、2、3、4、5、6或7日中的任一个内)。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(例如,在1、2、3、4、5、6或7日中的任一个内)。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停止后继续(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开始后(例如,在约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11个月或we个月中的任一个后)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停止。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停止后继续(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后(例如,在约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11个月或we个月中的任一个后)开始。

[0212] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和其他剂的给予是非并行的。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前停止。在一些实施方式中,其他剂的给予在给予纳米颗粒组合物前停止。这两次非并行给药之间的时间段的范围可以为约2至8周,如约4周。

[0213] 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师的判断在治疗过程中进行调整。当被分别给予时,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,可每周给予包含药物的纳米颗粒组合物,但可更频繁或更不频繁地给予其他剂。在一些实施方式中,可使用包含药物的纳米颗粒和/或其他剂的持续缓释制剂。多种用于实现缓释的制剂和装置在本领域已知。本文进一步提供了示例性用药频率。

[0214] 可采用相同的给药途径或不同的给药途径给予纳米颗粒组合物和其他剂。本文进一步提供了示例性给药途径。在一些实施方式中(对于同时和相继给药),以预先确定的比例给予纳米颗粒组合物中的紫杉烷和其他剂。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与约1000比约1之间,或在约0.01比约1与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中的任一种。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中的任一种。考虑其他比例。

[0215] 紫杉烷和/或其他剂的需求剂量可(但非必要)低于各剂被单独给予时通常所需的剂量。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”是指小于治疗量的量,即,该量小于单独给予纳米颗粒组合物中的药物和/或其他剂时通常采用的量。减少可反映在给定给药时的给予量和/或给定时间段内的给予量(频率减少)方面。

[0216] 在一些实施方式中,给予足量的其他剂,以使纳米颗粒组合物中的药物产生相同治疗程度所需的正常剂量减少至少约5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%或更多中的任一种。在一些实施方式中,给予足量的纳米颗粒组合物中的药物,以使其他剂产生相同治疗程度所需的正常剂量减少至少约5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%或更多中的任一种。

[0217] 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相对于各自被单独给予时的相应正常剂量均减少。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中的紫杉烷和其他剂均被以亚治疗水平,即减少的水平给予。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和/或其他剂的剂量明显小于已建立的最大毒性剂量(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%。

[0218] 在一些实施方式中,紫杉烷的剂量和/或其他剂的剂量高于各剂被单独给予时通常所需的剂量。例如,在一些实施方式中,纳米颗粒组合物和/或其他剂的剂量明显高于已建立的最大毒性剂量(MTD)。例如,纳米颗粒组合物和/或其他剂的剂量大于剂被单独给予时的MTD的约50%、40%、30%、20%或10%。

[0219] 在一些实施方式中,组合物中紫杉烷(例如,紫杉醇)的量被包括在下列范围中的任一个内: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,有效量组合物(例如,单位剂型)中紫杉烷(例如,紫杉醇)或其衍生物的量在如下范围内: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,组合物中紫杉烷(例如,紫杉醇)的浓度是稀释的(约0.1mg/ml)或浓缩的(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中的任一种。在一些实施方式中,紫杉烷(例如,紫杉醇)的浓度至少约为如下中的任一种: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。

[0220] 纳米颗粒组合物中示例性有效量的紫杉烷(例如,紫杉醇)包括但不限于,至少约如下中的任一种:25mg/m²、30mg/m²、50mg/m²、60mg/m²、75mg/m²、80mg/m²、90mg/m²、100mg/m²、120mg/m²、125mg/m²、150mg/m²、160mg/m²、175mg/m²、180mg/m²、200mg/m²、210mg/m²、220mg/m²、250mg/m²、260mg/m²、300mg/m²、350mg/m²、400mg/m²、500mg/m²、540mg/m²、750mg/m²、1000mg/m²或1080mg/m²的紫杉烷(例如,紫杉醇)。在多个实施方式中,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中任一种的紫杉烷(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中的任一种。在一些实施方式中,组合物中有效量的紫杉烷(例如,紫杉醇)包括下列范围中的任一种: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,组合物中有效量的紫杉烷(例如,紫杉醇)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。

[0221] 在上述任意方面的一些实施方式中,组合物中有效量的紫杉烷(例如,紫杉醇)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。在多个实施方式中,组合物中有效量的紫杉烷(例如,紫杉醇)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紫杉烷(例如,紫杉醇)中的任一个。

[0222] 纳米颗粒组合物的示例性用药频率(并且如下文关于其他剂所示)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,约每2周一次、每3周一次、每4周一次、每6周一次或每8周一次给予组合物。在一些实施方式中,以至少约一周1次、2次、3次、4次、5次、6次或7次即,每日)或每日三次、每日两次中的任一种给予组合物。在一些实施方式中,每次给药之间的间隔小于约6个月、3个月、1个月、20日、15日、12日、10日、9日、8日、7日、6日、5日、4日、3日、2日或1日中的任一种。在一些实施方式中,每次给药之间的间隔大于约1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、8个月或12个月中的任一种。在一些实施方式中,给药安排中无间断。在一些实施方式中,每次给药之间的间隔不大于约一周。

[0223] 在一些实施方式中,每周给予纳米颗粒组合物中的紫杉烷。在一些实施方式中,每两周给予纳米颗粒组合物中的紫杉烷。在一些实施方式中,每三周给予纳米颗粒组合物中的紫杉烷。在一些实施方式中,一周1次、2次、3次、4次、5次、6次或7次给予其他剂。在一些实施方式中,每两周或三周中的两周给予其他剂。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。在一些实施方式中,其他剂是伏立诺他。在上述剂量和/或给药的一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇,其他剂是伏立诺他。

[0224] 纳米颗粒组合物(和其他剂)的给予可延续延长的时期,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个月中的任一个的时间段。在一些实施方式中,给予紫杉烷(例如,紫杉醇)至少一个月,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0.25mg/m²至约75mg/m²,如约0.25mg/m²至约25mg/m²或约25mg/m²至约50mg/m²。

[0225] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中紫杉烷(例如,紫杉醇)的剂量可以在如下范围内:按3周安排给予时5-400mg/m²,或按每周安排给予时5-250mg/m²。例如,以三周安排给予时,紫杉烷(例如,紫杉醇)的量可以为约60至约300mg/m²(例如,约260mg/m²)。

[0226] 纳米颗粒组合物(例如,紫杉醇/白蛋白纳米颗粒组合物)给药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,4周中的3周;100mg/m²,每周,4周中的3周;125mg/m²,每周,4周中的3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3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基于给药医师的判断在治疗过程中进行调整。

[0227] 在一些实施方式中,个体被治疗至少约一、两、三、四、五、六、七、八、九或十个治疗周期中的任一个。本文所述的组合物允许组合物在少于约24小时的输注时间内被输入个体。例如,在一些实施方式中,在小于约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分钟中任一个的输注时间中给予组合物。在一些实施方式中,在约30分钟的输注时间中给予组合物。

[0228] 纳米颗粒组合物中紫杉烷(在一些实施方式中,紫杉醇)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、160mg/m²、175mg/m²、200mg/m²、210mg/m²、220mg/m²、260mg/m²和300mg/m²中的任一个。例如,纳米颗粒组合物中的紫杉醇的剂量可以在如下范围内:以3周安排给予时约100-400mg/m²,或以每周安排给予时约50-250mg/m²。

[0229] 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,可每日3次、每日2次、每日、每周6次、每周5次、每周4次、每周3次、每周2次、每周给予其他剂。在一些实施方式中,每日2次或每日3次给予其他剂。其他剂的示例量包括但不限于下列范围中的任一个: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、约500至约550mg、约550至约600mg、约600至约650mg、约650至约700mg、约700mg至约800mg、约800mg至约850mg、约850mg至约900mg、约900mg至约950mg、约950mg至约1000mg。例如,可以以如下剂量给予其他剂: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)。例如,在一些实施方式中,每周三次以约20-100mg/kg(包括,例如,30mg/kg、40mg/kg、50mg/kg、60mg/kg、70mg/kg、80mg/kg)给予伏立诺他(例如,通过口服给予)。在一些实施方式中,以约20-200mg/kg/日(包括,例如,50mg/kg/日、80mg/kg/日、

100mg/kg/日、120mg/kg/日、140mg/kg/日、180mg/kg/日)给予阿扎胞苷(例如,通过腹膜内给予)。在一些实施方式中,以约0.75-4mg/kg/日(包括,例如,1.0mg/kg/日、1.5mg/kg/日、2.00mg/kg/日、2.5mg/kg/日、3.0mg/kg/日、3.5mg/kg/日)给予地西他滨(例如,通过腹膜内给予)。

[0230] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合中紫杉烷的有效量在约45mg/m²至约350mg/m²之间,并且其他剂的有效量为约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,纳米颗粒组合中紫杉烷的有效量在约80mg/m²至约350mg/m²之间,并且其他剂的有效量为约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,纳米颗粒组合中紫杉烷的有效量为150mg/m²至约350mg/m²,并且其他剂的有效量为约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,纳米颗粒组合中紫杉烷的有效量为80mg/m²至约150mg/m²,并且其他剂的有效量为约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,纳米颗粒组合中紫杉烷(例如,紫杉醇)的有效量为约100mg/m²。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中紫杉烷的有效量为170mg/m²至约200mg/m²之间,并且其他剂的有效量为约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,纳米颗粒组合中紫杉烷的有效量为200mg/m²至约350mg/m²之间,并且其他剂的有效量为约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,纳米颗粒组合中紫杉烷(例如,紫杉醇)的有效量为约260mg/m²。在上述任意方法的一些实施方式中,其他剂的有效量为约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。

[0231] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合中紫杉烷的有效量为45mg/m²至约350mg/m²之间,并且其他剂的有效量为约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,纳米颗粒组合中紫杉烷的有效量为 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $350\text{mg}/\text{m}^2$ 之间,并且其他剂的有效量为约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,纳米颗粒组合中紫杉烷的有效量为 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 之间,并且其他剂的有效量为约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,纳米颗粒组合中紫杉烷的有效量为 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $350\text{mg}/\text{m}^2$ 之间,并且其他剂的有效量为约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,纳米颗粒组合中紫杉烷的有效量为 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 之间,并且其他剂的有效量为约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,纳米颗粒组合中紫杉烷的有效量为 $170\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 之间,并且其他剂的有效量为约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,纳米颗粒组合中紫杉烷的有效量为 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $350\text{mg}/\text{m}^2$ 之间,并且其他剂的有效量为约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,纳米颗粒组合中紫杉醇(例如,紫杉醇)的有效量为约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 。在上述任意方法的一些实施方式中,其他剂的有效量为约100-200mg、约200-300mg、约300-400mg、约400-500mg。

[0232] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合中紫杉醇的有效量为约 $100\text{mg}/\text{m}^2$,并且其他剂(如伏立诺他)的有效量为约400mg。

[0233] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合中紫杉醇的有效量为约50-300mg/ m^2 (包括,例如,约 $100\text{mg}/\text{m}^2$),并且其他剂(如阿扎胞苷)的有效量为约10-200mg/mw(包括,例如,约50-100mg/ m^2 ,或例如,约75mg/ m^2)。在一些实施方式中,纳米颗粒组合中紫杉醇的有效量为约50-300mg/ m^2 (包括,例如,约 $100\text{mg}/\text{m}^2$),并且其他剂(如地西他滨)的有效量为约10-200mg/ m^2 (包括,例如,约50-100mg/ m^2 ,或例如,约75mg/ m^2)。

[0234] 本文所述的纳米颗粒组合(和其他剂)可通过多种途径被给予个体(如人),包括,例如,静脉内、动脉内、腹膜内、肺内、口腔、吸入、囊内、肌内、气管内、皮下、眼内、鞘内、经粘膜和经皮途径。在一些实施方式中,可使用组合物的持续缓释制剂。在本发明的变型中,可通过任何可接受的途径给予纳米颗粒(如白蛋白纳米颗粒),该途径包括但不限于,口腔、肌内、经皮、静脉内、通过吸入器或其他空气传播递送系统及类似途径。

[0235] 可应用本文所述的给药配置的组合。本文所述的联合治疗方法可单独进行或结合其他治疗如手术、放射、化学治疗、免疫治疗、基因治疗及类似治疗进行。此外,具有较大罹

患增殖性疾病危险的人可接受治疗以抑制或和/或延迟疾病的发生。

[0236] 如本领域普通技术人员将理解,其他剂的适当剂量大约是已用于临床治疗的剂量,其中其他剂被单独给予或组合另外的剂给予。可能发生剂量变化,这取决于所治疗的病症。如上所述,在一些实施方式中,可以以减少的水平给予其他剂。

[0237] 纳米颗粒组合物

[0238] 本文所述的纳米颗粒组合物包括纳米颗粒,该纳米颗粒包含(在多个实施方式中,基本上由如下组成)紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白)。弱水溶性药物(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和7,820,788,以及美国专利公开号2006/0263434和2007/0082838;PCT专利申请W008/137148。

[0239] 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(average或mean)直径不大于约1000纳米(nm),如不大于约900、800、700、600、500、400、300、200和100nm中的任一个。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径不大于约200nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径不大于约150nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径不大于约100nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径为约20至约400nm。在一些实施方式中,纳米颗粒的平均直径为约40至约200nm。在一些实施方式中,纳米颗粒被无菌过滤。

[0240] 在一些实施方式中,本文所述组合物中的纳米颗粒的平均直径不大于约200nm,包括,例如不大于约190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70或60nm中的任一种。在一些实施方式中,组合物中的全部纳米颗粒中至少约50%(例如,至少约60%、70%、80%、90%、95%或99%中的任一个)的直径不大于约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,组合物中的全部纳米颗粒中至少约50%(例如,至少约60%、70%、80%、90%、95%或99%中的任一个)落入如下范围内: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。

[0241] 在一些实施方式中,载体蛋白具有巯基,该巯基可形成二硫键。在一些实施方式中,组合物纳米颗粒部分中的载体蛋白中至少约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)被交联(例如,通过一个或多个二硫键交联)。

[0242] 在一些实施方式中,纳米颗粒包括紫杉烷(如紫杉醇),该紫杉烷(如紫杉醇)以载体蛋白,如白蛋白(例如,人血清白蛋白)包被。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,其中组合物中的紫杉烷的至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%中任一个是纳米颗粒形式。在一些实施方式中,纳米颗粒形式的紫杉烷构成大于纳米颗粒的按重量计约50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%中任一个。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,纳米颗粒包括紫杉烷核,其基本上不含聚合物材料(如聚合物基质)。

[0243] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物基本上不含(如无)表面活性剂(如Cremophor®, Tween 80或其他用于给予紫杉烷的有机溶剂)。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%中任一个的有机溶剂。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物中载体蛋白(如白蛋白)与紫杉烷的重量比为约18:1或更少,

如约15:1或更少,例如,约10:1或更少。在一些实施方式中,组合物中载体蛋白(如白蛋白)与紫杉烷的重量比落入如下任一个范围内: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,组合物的纳米颗粒部分中载体蛋白与紫杉烷的重量比为约1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:15或更少中的任一个。在一些实施方式中,组合物中载体蛋白(如白蛋白)与紫杉烷重量比是下列中的任一个: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。

[0244] 在一些实施方式中,纳米颗粒组合物包括一个或多个上述特征。

[0245] 本文所述的纳米颗粒可存在于干燥制剂(如冻干的组合物)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、缓冲水性介质、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、含脂质乳液及类似物。

[0246] 本文所述的纳米颗粒包括紫杉烷和载体蛋白。术语“蛋白质”是指多肽或任意长度(包括全长或片段)氨基酸的聚合物,其可以是直链或分支的,包括改性氨基酸,和/或被非氨基酸中断。该术语还包括已经过天然改性或通过干预改性的氨基酸聚合物;该干预为例如,二硫键形成、糖基化、脂化、乙酰化、磷酸化或任意其他处理或改性。该术语还包括,例如,包含一个或多个氨基酸类似物(包括,例如,非天然氨基酸等)和本领域已知的其他改性的多肽。本文所述的蛋白质可以是天然存在的,即,获得或衍生自天然来源(如血液),或是合成的(如化学合成或通过重组DNA技术合成)。

[0247] 适当的载体蛋白的实例包括通常在血液或血浆中找到的蛋白质,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因子及类似物。在一些实施方式中,载体蛋白为非血液蛋白质,如酪蛋白、 α -乳白蛋白和 β -乳球蛋白。载体蛋白可是天然来源或合成制备的。在一些实施方式中,药学可接受的载体包括白蛋白,如人血清白蛋白。人血清白蛋白(HSA)是 M_r 65K的高度可溶性球形蛋白质,并由585个氨基酸组成。HSA是血浆中最丰富的蛋白质,占人血浆胶体渗透压的70-80%。HAS的氨基酸序列包含共计17个二硫桥,1个游离硫醇基(Cys 34)和单个色氨酸(Trp 214)。已显示静脉内应用HSA溶液用于预防和治疗低血容量性休克(参见,例如,Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977))和Houser et al., Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980))和与交换输血结合用于治疗新生儿胆红素过多症(参见,例如,Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980))。考虑其他白蛋白,如牛血清白蛋白。此类非人白蛋白的应用可能是适当的——例如,将这些组合物用于非人哺乳动物如兽医学的情况下(包括家养宠物和农业方面)。

[0248] 人血清白蛋白(HSA)具有多个疏水性结合位点(对于脂肪酸——HAS的内源性配体,共8个)并结合多组(a diverse set of)紫杉烷,特别是中性和带负电荷的疏水性化合物(Goodman et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第九版, McGraw-Hill New York (1996))。已提出两个高亲和力结合位点在HAS的子结构域IIA和IIIA中, HAS为高度拉长的疏水袋(pocket),并且带电的赖氨酸和精氨酸残基在表面附近,充当极性配

体特征的连接点(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))。已显示紫杉醇和丙泊酚(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.Anestestiol.Reanim.*,41,308-12(1994))。此外,已显示多西紫杉醇结合人血浆蛋白(参见,例如,Urien et al.,*Invest.New Drugs*,14(b),147-51(1996))。

[0249] 组合物中的载体蛋白(如白蛋白)一般充当紫杉烷的载体,即,相对于不包含载体蛋白的组合物,组合物中的载体蛋白使紫杉烷可更容易悬浮于水性介质中或有助于保持悬浮。这可避免使用有毒溶剂(或表面活性剂)以使紫杉烷溶解,从而可减少将紫杉烷给予个体(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不含(如无)表面活性剂,如Cremophor(包括Cremophor EL[®](BASF))。在一些实施方式中,纳米颗粒组合物基本上不含(如无)表面活性剂。如果向个体给予纳米颗粒组合物时组合物中Cremophor或表面活性剂的量不足以引起个体的一种或多种副作用,则组合物“基本上不含Cremophor”或“基本上不含表面活性剂”。

[0250] 本文所述组合物中载体蛋白的量将取决于组合物中的其他组分而变化。在一些实施方式中,组合物包括载体蛋白,其量足以使紫杉烷稳定在水悬浮液中,例如,以稳定胶体悬浮液的形式(如纳米颗粒的稳定悬浮液)。在一些实施方式中,载体蛋白的量使紫杉烷在水性介质中的沉降速率降低。对于含颗粒的组合物,载体蛋白的量还取决于紫杉烷纳米颗粒的尺寸和密度。

[0251] 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小时中任一个——保持悬浮于水性介质中(如无可见的沉淀或沉降),则其“稳定”在水悬浮液中。悬浮液通常但非必须,适于给予个体(如人)。通常(但非必须)在储存温度(如室温(如20-25℃)或冷藏条件(如4℃))评价悬浮液的稳定性。例如,如果其在悬浮液制备完成后约15分钟不呈现肉眼或在1000倍的光学显微镜下观察时可见的絮凝或颗粒凝聚,则悬浮液在储存温度是稳定的。还可在加速测试条件如高于约40℃的温度下评价稳定性。

[0252] 在一些实施方式中,存在载体蛋白,其量足以使特定浓度的紫杉烷稳定在水悬浮液中。例如,组合物中紫杉烷的浓度为约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、约5mg/ml中的任一个。在一些实施方式中,紫杉烷的浓度至少为约1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/ml、和50mg/ml中的任一个。在一些实施方式中,存在载体蛋白,其量避免使用表面活性剂(如Cremophor),使得组合物不含或基本上不含表面活性剂(如Cremophor)。

[0253] 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。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。

[0254] 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细胞或被细胞运输。虽然载体蛋白与紫杉烷的重量比必须针对不同的载体蛋白和紫杉烷组合而进行优化,但一般载体蛋白——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,载体蛋白与紫杉烷的重量比为约18:1或更少、15:1或更少、14:1或更少、13:1或更少、12:1或更少、11:1或更少、10:1或更少、9:1或更少、8:1或更少、7:1或更少、6:1或更少、5:1或更少、4:1或更少和3:1或更少中的任一个。在一些实施方式中,组合物中载体蛋白(如白蛋白)与紫杉烷的重量比是下列中的任一个: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。

[0255] 在一些实施方式中,载体蛋白使组合物被给予个体(如人)而没有明显的副作用。在一些实施方式中,载体蛋白(如白蛋白)的量有效减少向人给予紫杉烷的一种或多种副作用。术语“减少给予紫杉烷的一种或多种副作用”是指减少、减轻、消除或避免一个或多个由紫杉烷引起的不利作用以及由用于递送紫杉烷的递送载体(如使紫杉烷适用于注射的溶剂)引起的副作用。这类副作用包括,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、周围神经病变、中性白细胞减少发热、过敏反应、静脉血栓症、外渗及其组合。但是,这些副作用仅是示例性的,其他与紫杉烷有关的副作用或副作用组合也可被减少。

[0256] 在一些实施方式中,组合物包括Abraxane[®](nab-紫杉醇)。Abraxane[®]是通过人白蛋白USP稳定化的紫杉醇制剂,其可分散在可直接注射的生理溶液中。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,Abraxane[®]形成稳定的紫杉醇胶体悬浮液。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自由溶于水,Abraxane[®]可在由稀(0.1mg/ml紫杉醇)至浓(20mg/ml紫杉醇)的宽浓度范围内重新构成,该浓度范围包括,例如,约2mg/ml至约8mg/ml、约5mg/ml。

[0257] 制备纳米颗粒组合物的方法在本领域已知。例如,可在高剪切力的条件(例如,超声,高压均质化或类似条件)下制备包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白)的纳米颗粒。这些方法被公开于,例如,美国专利号5,916,596;6,506,405;6,749,868,6,537,579,7,820,788,以及美国专利公开号2007/0082838、2006/0263434和PCT申请W008/137148。

[0258] 简而言之,将紫杉烷(如紫杉醇)溶于有机溶剂,并可将该溶液添加至人血清白蛋白溶液。对该混合物进行高压均质化。然后可通过蒸发去除有机溶剂。可将所得分散液进一步冻干。适当的有机溶剂包括,例如,酮、酯、醚、氯化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,其比例为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)。

[0259] 纳米颗粒组合物中的其他组分

[0260] 本文描述的纳米颗粒可以存在于组合物中,所述组合物包括其它药剂、赋形剂或

稳定剂。例如,为了通过增加纳米颗粒的负 ζ 电势来增加稳定性,可以加入一些负电荷组分。这样的负电荷组分包括、但不限于:胆汁酸的胆汁酸盐,其由甘氨酸、胆酸、鹅脱氧胆酸、牛磺胆酸、甘氨酸鹅脱氧胆酸、牛磺鹅脱氧胆酸、石胆酸(lithocholic acid)、熊脱氧胆酸、脱氢胆酸和其它组成;磷脂——包括卵磷脂(蛋黄)基磷脂,其包括下列磷脂酰胆碱:棕榈酰油酰磷脂酰胆碱、棕榈酰亚油酰(linoleoyl)磷脂酰胆碱、硬脂酰亚油酰磷脂酰胆碱、硬脂酰油酰磷脂酰胆碱、硬脂酰花生四烯酰磷脂酰胆碱和二棕榈酰磷脂酰胆碱。其它磷脂——包括L- α -二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)、二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(distearoylphosphatidylcholine)(DSPC)、氢化大豆卵磷脂(HSPC)和其它相关化合物。带负电荷的表面活性剂或乳化剂也适于作为添加剂,例如胆固醇硫酸酯钠盐(sodium cholesteryl sulfate)和类似物。

[0261] 在一些实施方式中,组合物适于施用给人类。在一些实施方式中,组合物适于施用给哺乳动物,如在兽用背景下,家养宠物和农业动物。有各种各样的合适的纳米颗粒组合物制剂(参考,例如美国专利号5,916,596、6,096,331和7,820,788)。以下制剂和方法仅是示例性的而决不是限制性的。适于口服施用的制剂可以由以下组成:(a)液体溶液,如有效量的溶解于稀释剂,如水、盐水或橙汁中的化合物,(b)胶囊、囊剂(sachets)或片剂,各自含有预定量的活性成分,为固体或颗粒,(c)在合适液体中的悬浮剂,和(d)合适的乳剂。片剂形式可以包括一种或多种乳糖、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、硬脂酸和其它赋形剂、着色剂、稀释剂、缓冲剂、湿润剂、防腐剂、调味剂和药学上相容的赋形剂。锭剂形式可以包括通常为蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶的香料中的活性成分以及软锭剂(pastille)和类似物,所述软锭剂在惰性基质,如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯、乳液、凝胶中包含活性成分,所述类似物除活性成分外还含有如本领域中已知的赋形剂。

[0262] 合适的载体、赋形剂和稀释剂的例子包括、但不限于:乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、西黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、盐水溶液、糖浆、甲基纤维素、甲基-和丙基羟基苯甲酸、滑石、硬脂酸镁和矿物油。制剂可另外包括润滑剂、润湿剂、乳化剂和悬浮剂、防腐剂、甜味剂或调味剂。

[0263] 适于肠胃外施用的制剂包括含水的和非含水的等渗无菌注射液,其可以含有抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂和使得制剂与目标接受者的血液可相容的溶质;和含水的和非含水的无菌悬浮液,其可以含有悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂。制剂可以存在于单位剂量或多剂量密封的容器如安瓿和小瓶中,并且可以储存在冷冻干燥(冻干)条件下,其仅需要在应用之前即刻加入无菌液体赋形剂,例如水用于注射。即时注射溶液和悬浮液可以由无菌粉末、颗粒和前述类型的片剂制备。优选可注射制剂。

[0264] 在一些实施方式中,组合物被配制成pH范围为约4.5到约9.0——包括,例如约5.0到约8.0、约6.5到约7.5和约6.5到约7.0任意之一的pH范围。在一些实施方式中,组合物的pH被配制成不小于约6——包括,例如,不小于约6.5、7或8(如,约8)任意之一。通过加入合适的张力改进剂,如甘油,也可以使组合物与血液等渗。

[0265] 试剂盒、药物和组合物

[0266] 本发明还提供了可用于本文所述的方法的组合物(如药物组合物)、药物、试剂盒和单位剂量。还提供了本文所述的任何应用——在用作药物和/或用于制备药物的情况下。

[0267] 本发明的试剂盒包括一个或多个容器,其容纳包含紫杉烷的纳米颗粒组合物(或单位剂型和/或制品)和/或至少一种改变细胞外因遗传学的其他剂,并且在一些实施方式中,进一步包括根据本文所述任何方法应用的说明书。试剂盒可进一步包括适当个体或治疗的选择说明。本发明的试剂盒中提供的说明书一般是在标签或包装插件(例如,试剂盒中包括的纸张)上书面说明书,但机器可读的说明书(例如,在磁存储盘或光存储盘上携带的说明书)也是可接受的。

[0268] 在一些实施方式中,试剂盒包括a)包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。在一些实施方式中,试剂盒包括a)包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学;和c)同时、相继或并行给予纳米颗粒和其他剂用于治疗增殖性疾病(如癌症)的说明书。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇、多西紫杉醇和沃塔紫杉醇中的任意种。在一些实施方式中,试剂盒包括纳米颗粒,其包括a)包含纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学;和c)同时、相继和/或并行给予纳米颗粒和其他剂以用于有效治疗增殖性疾病(如癌症)的说明书。

[0269] 在一些实施方式中,试剂盒包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇),该紫杉烷以载体蛋白(如白蛋白)包被;b)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含至少一种改变细胞的外因遗传学的其他剂和载体蛋白(如白蛋白);和c)同时、相继和/或并行给予纳米颗粒组合物以用于治疗增殖性疾病(如癌症)的说明书。在一些实施方式中,试剂盒包括纳米颗粒,其包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);b)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含至少一种改变细胞的外因遗传学的其他剂和载体蛋白(如白蛋白);和c)同时、相继和/或并行给予纳米颗粒组合物以用于有效治疗增殖性疾病(如癌症)的说明书。

[0270] 纳米颗粒和其他剂可存在于独立的容器中或单个容器中。要理解的是,试剂盒可包括唯一一种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,和一种组合物包括其他剂。

[0271] 本发明的试剂盒处于合适的包装中。合适的包装包括、但不限于小瓶、瓶、罐、柔性包装(例如,密封聚酯薄膜或塑料袋)等。试剂盒可以任选地提供其它组分,如缓冲剂和说明性信息。因此,本申请还提供制品,包括小瓶(如密封的小瓶)、瓶、罐、柔性包装及类似物。

[0272] 涉及纳米颗粒紫杉烷组合物应用的说明书一般包括有关目的治疗的剂量、给药方案和给药途径的信息。容器可以是单位剂量、大包装(例如,多剂量包装)或亚单位剂量。例如,也可提供这样的试剂盒,其含有如本文所公开的足够剂量的紫杉烷(如,紫杉烷),以提供对个体延长时期的有效治疗,所述延长时期,如1周、2周、3周、4周、6周、8周、3月、4月、5月、7月、8月、9月或更长时间中的任意时间。试剂盒也可以包括多单位剂量的紫杉烷和药物组合物以及使用说明书,并且以足够储存和药房,例如医院药房和配药药房应用的量被包装。

[0273] 还提供了治疗增殖性疾病的药物。在一些实施方式中,该药物包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)至少一种其

他剂,其改变细胞的外因遗传学。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇、多西紫杉醇和沃塔紫杉醇中的任意种。在一些实施方式中,试剂盒包括纳米颗粒,其包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学;和c)同时、相继和/或并行给予纳米颗粒和其他剂以用于有效治疗增殖性疾病(如癌症)的说明书。

[0274] 还提供了治疗淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的药物。在一些实施方式中,该药物包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇、多西紫杉醇和沃塔紫杉醇中的任意种。在一些实施方式中,至少一种改变细胞的外因遗传学的其他剂是阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供了试剂盒,包括纳米颗粒,其包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)阿扎胞苷;和c)同时、相继和/或并行给予纳米颗粒和阿扎胞苷以用于有效治疗淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的说明书。在一些实施方式中,至少一种改变细胞的外因遗传学的其他剂是地西他滨。在一些实施方式中,提供了试剂盒,包括纳米颗粒,其包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)地西他滨;和c)同时、相继和/或并行给予纳米颗粒和地西他滨以用于有效治疗淋巴样瘤(例如,CLL/SLL或淋巴瘤,如顽固性DLBC淋巴瘤)的说明书。

[0275] 还提供了治疗卵巢癌的药物。在一些实施方式中,该药物包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇、多西紫杉醇和沃塔紫杉醇中的任意种。在一些实施方式中,至少一种改变细胞的外因遗传学的其他剂是阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供试剂盒,包括纳米颗粒,其包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)阿扎胞苷;和c)同时、相继和/或并行给予纳米颗粒和阿扎胞苷以用于有效治疗卵巢癌的说明书。在一些实施方式中,至少一种改变细胞的外因遗传学的其他剂是地西他滨。在一些实施方式中,提供试剂盒,包括纳米颗粒,其包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)地西他滨;和c)同时、相继和/或并行给予纳米颗粒和地西他滨以用于有效治疗卵巢癌的说明书。

[0276] 还提供了治疗子宫内膜癌(例如,子宫癌)的药物。在一些实施方式中,该药物包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇、多西紫杉醇和沃塔紫杉醇中的任意种。在一些实施方式中,至少一种改变细胞的外因遗传学的其他剂是阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供试剂盒,包括纳米颗粒,其包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)阿扎胞苷;和c)同时、相继和/或并行给予纳米颗粒和阿扎胞苷以用于有效治疗子宫内膜癌(例如,子宫癌)的说明书。在一些实施方式中,至少一种改变细胞的外因遗传学的其他剂是地西他滨。在一些实施方式中,提供试剂盒,包括纳米颗粒,其包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)地西他滨;和c)同时、相继和/或并行给予

纳米颗粒和地西他滨以用于有效治疗子宫内膜癌(例如,子宫癌)的说明书。

[0277] 还提供了治疗肺癌的药物。在一些实施方式中,该药物包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇、多西紫杉醇和沃塔紫杉醇中的任意种。在一些实施方式中,至少一种改变细胞的外因遗传学的其他剂是阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供试剂盒,包括纳米颗粒,其包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)阿扎胞苷;和c)同时、相继和/或并行给予纳米颗粒和阿扎胞苷以用于有效治疗肺癌的说明书。在一些实施方式中,至少一种改变细胞的外因遗传学的其他剂是地西他滨。在一些实施方式中,提供试剂盒,包括纳米颗粒,其包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)地西他滨;和c)同时、相继和/或并行给予纳米颗粒和地西他滨以用于有效治疗肺癌的说明书。

[0278] 还提供了治疗肉瘤的药物。在一些实施方式中,该药物包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇、多西紫杉醇和沃塔紫杉醇中的任意种。在一些实施方式中,至少一种改变细胞的外因遗传学的其他剂是阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供试剂盒,包括纳米颗粒,其包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)阿扎胞苷;和c)同时、相继和/或并行给予纳米颗粒和阿扎胞苷以用于有效治疗肉瘤的说明书。在一些实施方式中,至少一种改变细胞的外因遗传学的其他剂是地西他滨。在一些实施方式中,提供试剂盒,包括纳米颗粒,其包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)地西他滨;和c)同时、相继和/或并行给予纳米颗粒和地西他滨以用于有效治疗肉瘤的说明书。

[0279] 还提供了治疗胰腺癌的药物。在一些实施方式中,该药物包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇、多西紫杉醇和沃塔紫杉醇中的任意种。在一些实施方式中,至少一种改变细胞的外因遗传学的其他剂是阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供试剂盒,包括纳米颗粒,其包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)阿扎胞苷;和c)同时、相继和/或并行给予纳米颗粒和阿扎胞苷以用于有效治疗胰腺癌的说明书。在一些实施方式中,至少一种改变细胞的外因遗传学的其他剂是地西他滨。在一些实施方式中,提供试剂盒,包括纳米颗粒,其包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)地西他滨;和c)同时、相继和/或并行给予纳米颗粒和地西他滨以用于有效治疗胰腺癌的说明书。

[0280] 还提供了治疗乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的药物。在一些实施方式中,该药物包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷(如紫杉醇)和载体蛋白(如白蛋白);和b)至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。在一些实施方式中,紫杉烷是紫杉醇、多西紫杉醇和沃塔紫杉醇中的任意种。在一些实施方式中,至少一种

改变细胞的外因遗传学的其他剂是阿扎胞苷。在一些实施方式中,提供试剂盒,包括纳米颗粒,其包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)阿扎胞苷;和c)同时、相继和/或并行给予纳米颗粒和阿扎胞苷以用于有效治疗乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的说明书。在一些实施方式中,至少一种改变细胞的外因遗传学的其他剂是地西他滨。在一些实施方式中,提供试剂盒,包括纳米颗粒,其包括a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含以白蛋白包被的紫杉醇(如Abraxane[®]);和b)地西他滨;和c)同时、相继和/或并行给予纳米颗粒和地西他滨以用于有效治疗乳腺癌(例如,HER2阴性乳腺癌或例如三阴性乳腺癌)的说明书。

[0281] 纳米颗粒和其他剂可存在于分开的容器中或单个容器中。要理解的是,药物可包括唯一一种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。

[0282] 本发明的试剂盒、药物和组合物可包括本文所述的任意一个或多个方面或参数。

[0283] 示例性实施方式

[0284] 一方面,本发明提供治疗个体的增殖性疾病的方法,包括给予个体:a)有效量的包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷和载体蛋白;和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。

[0285] 在上述方面的实施方式中,所述其他剂是组蛋白脱乙酰酶的抑制剂。

[0286] 在上述方面的实施方式中,所述其他剂是伏立诺他。

[0287] 在进一步的实施方式中,该方法进一步包括给予所述个体铂基剂。

[0288] 在上述方面的实施方式中,所述其他剂是DNA甲基转移酶的抑制剂。

[0289] 在进一步的实施方式中,其他剂是阿扎胞苷。在另外的进一步实施方式中,其他剂是地西他滨。

[0290] 在上述实施方式的进一步实施方式中,增殖性疾病是癌症。在进一步的实施方式中,癌症是乳腺癌。在另外的进一步的实施方式中,个体ER、PR或HER2呈阴性。在另外的进一步的实施方式中,个体的ER、PR和HER2呈阴性。

[0291] 在上述实施方式的进一步实施方式中,癌症是卵巢癌。

[0292] 在上述实施方式的进一步实施方式中,癌症是非小细胞肺癌。

[0293] 在上述实施方式中任一种的实施方式中,同时给予包括纳米颗粒的组合物——该纳米颗粒包含紫杉烷和白蛋白——和其他剂。

[0294] 在上述实施方式中任一种的实施方式中,相继给予包括紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物和其他剂。

[0295] 在上述实施方式中任一种的另外的实施方式中,并行给予包括紫杉烷和白蛋白的纳米颗粒的组合物和其他剂。

[0296] 在上述实施方式中任一种的实施方式中,紫杉烷是紫杉醇。

[0297] 在上述实施方式中任一种的实施方式中,组合物中纳米颗粒的平均直径不大于约200nm。

[0298] 在上述实施方式中任一种的实施方式中,载体蛋白是白蛋白。在进一步的实施方式中,纳米颗粒组合物中白蛋白与紫杉烷的重量比小于约1:1至约18:1。在进一步的实施方式中,纳米颗粒组合物中白蛋白与紫杉烷的重量比小于约1:1至约9:1。

[0299] 在上述实施方式中任一种的实施方式中,个体是人。

[0300] 另一方面,本发明提供试剂盒,该试剂盒包括:a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷和载体蛋白;和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。

[0301] 另一方面,本发明提供药物,该药物包括:a)包括纳米颗粒的组合物,该纳米颗粒包含紫杉烷和载体蛋白;和b)有效量的至少一种其他剂,其改变细胞的外因遗传学。

[0302] 本领域技术人员将会理解,多个实施方式在本发明的范围和精神内是可能的。现将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,但显然不应以任何方式被解释为限制其范围。

实施例

[0303] 实施例1.卡铂和nab-紫杉醇(CP)以及伏立诺他或无伏立诺他在HER2阴性原发性可手术性乳腺癌中的治疗。

[0304] 本研究包括两个阶段:试验阶段(run-in phase),研究卡铂(“C”)(AUC 2)和nab-紫杉醇(“P”)(100mg/m²)的12次每周剂量与每日口服(“po”)400mg(每7日的前3日)伏立诺他在患有未切除II-III期HER2阴性乳腺癌的女性中的安全性;和随机化阶段II部分。随机双盲II期研究的目的是评价在HER2阴性原发性可手术性乳腺癌中对卡铂和nab-紫杉醇(CP)以及伏立诺他或无伏立诺他作为术前全身性治疗(PST)的响应和替代性生物标记。

[0305] 本研究的首要目的是评价主要病理完全响应率(pCR)。本研究的第二目的是评价这些方案在这些患者中的安全性;评价临床响应率;将FDG PET上SUV中的基线和变化(C1D15)与对CP+/-伏立诺他的临床和病理响应;和将增殖和凋亡的基线和C1D15标记关联于对CP+/-伏立诺他的临床和病理响应相关联。本研究的探索目标是比较患有基底样(basal-like)肿瘤与非基底样肿瘤的女性对方案的临床和病理响应;评价基因甲基化和表达概况的基线和变化;和评价组织组蛋白乙酰化的基线和变化。

[0306] 非随机化试验阶段发生在主要研究前,在该主要研究中招募6-12个对象以确认所要研究的伏立诺他剂量。主要研究是随机化的、双盲II期研究,其中化学治疗和安慰剂或化学治疗和伏立诺他均是1:1随机。通过激素受体状态将合格的患者分类。两个治疗组(arm)之间没有对响应率进行正式的比较。每组31个患者的样本大小将能够利用Simon双阶段设计检测自10%的空响应率的25%pCR率,其具有80%的功率和10%的I型误差率。

[0307] 研究设计显示在图1中。使合格的患者随机化,以接受(i)卡铂(“C”)(AUC2)和nab-紫杉醇(“P”)(100mg/m²)的12次每周用药;或(ii)卡铂(“C”)(AUC 2)和nab-紫杉醇(“P”)(100mg/m²)的12次每周剂量以及每日口服(“po”)伏立诺他400mg(每7日中的前3日)。N=62(各组31名参与者)。

[0308] 合格的女性为18岁或更大,等候确定性手术或术前全身性治疗。研究的合格标准包括:组织学确诊的侵入性乳腺癌;任何EP或PR状态;HER2-阴性;T2、T3或T4病变,任何N、M0或T1c、N1-3、M0;ECOG表现状态0-1;足够的血液计数和器官功能(包括ANC ≥ 1,500/mm³;血小板计数 ≥ 150,000/mm³;血红蛋白 ≥ 9g/dL;肌酸 ≤ 正常上限值(ULN)1.5倍,并且肌酸清除率 ≥ 50mL/min;正常限值的胆红素;和天冬氨酸氨基转移酶(“AST”)和丙氨酸氨基转移酶(“ALT”) ≤ 2.5倍(ULN));当前癌症无在前化学治疗、放射治疗或激素治疗。

[0309] 6名女性完成试验阶段,而无剂量限制性毒性。6名患者在阶段II部分已被随机化,

2名女性完成阶段II部分。患者特征显示在表1中。

[0310] 表1。

特征	试验阶段	阶段 2
数量	6	6
年龄中值 (范围)	48 (34 - 72)	48 (39-63)
肿瘤尺寸中值, cm (范围)	6.5 cm (1.5 - 13)	6.5cm (3.5-11.5)
结节状态 -阴性	1 (17%)	0 (0%)
-阳性	5 (83%)	6 (100%)
受体状态		
- ER-/PR-	4 (67%)	2 (33%)
- ER+/PR+	2 (33%)	4 (66%)
- ER-/PR+	0 (0%)	0 (0%)

[0313] 实施例2. 评价在HER2阴性原发性可手术性乳腺癌中对卡铂和nab-紫杉醇(CP)以及伏立诺他或无伏立诺他治疗作为术前化学治疗的响应和替代性生物标记。

[0314] 此随机双盲II期试验研究了卡铂和紫杉醇白蛋白稳定化的纳米颗粒制剂(nab-紫杉醇)以及伏立诺他或无伏立诺他的治疗在具有可通过手术移除的乳腺癌的女性中的作用。此外,本研究评价了对卡铂和nab-P(CP)以及伏立诺他或无伏立诺他治疗的响应和替代性生物标记。

[0315] 本研究为两组。第I组是活性比较组:患者在第1日接受血管内(“IV”)卡铂和IV紫杉醇白蛋白稳定化的纳米颗粒制剂,并在第1-3日接受口服安慰剂。在无疾病进展或无不可接受的毒性的情况下,治疗每周重复,进行12周。用于第I组的药物是:IV给予的卡铂;IV给予的紫杉醇白蛋白稳定化的纳米颗粒制剂;和口服给予的安慰剂。第II组是实验组:患者如第I组接受卡铂和紫杉醇白蛋白稳定化的纳米颗粒制剂和在第1-3日口服伏立诺他。在无疾病进展或无不可接受的毒性的情况下,治疗每周重复,进行12周。用于第II组的药物是:IV给予的卡铂;IV给予的紫杉醇白蛋白稳定化的纳米颗粒制剂;口服给予的伏立诺他。

[0316] 本研究的第一目的是确定患有HER2阴性原发性可手术性乳腺癌的患者的病理完全响应(pCR)率,该HER2阴性原发性可手术性乳腺癌经新辅助治疗进行治疗,该新辅助治疗包括卡铂和紫杉醇白蛋白稳定化的纳米颗粒制剂(CP)以及伏立诺他和相反无伏立诺他。本研究的第二目的是:评价这些方案在这些患者中的安全性;评估经这些方案治疗的患者的临床完全响应(cCR)率;将FDG-PET中的替代摄取值(SUV)的基线和变化(第15日)与经这些方案治疗的患者的病理和临床响应相关联;和确定多少百分比的在第15日SUV减少 $\geq 25\%$ 或 $\geq 50\%$ 的女性实现对于CP以及伏立诺他和相反无伏立诺他的pCR和cCR;将增殖标记的基线和变化与经这些方案治疗的患者的病理和临床响应相关联;和评价经这些方案治疗的患者的长期结果(例如,乳腺癌复发、新癌症产生或死亡)。第三目的是:评价候选基因甲基化和表达概况的基线和变化;评价组织和外周血单核细胞组蛋白乙酰化的基线和变化;比较

具有基底细胞样特征的女性与具有其他亚型的女性的cCR和pCR。

[0317] 研究中的患者资格包括:18岁和更大;女性;非健康志愿者。疾病特征的标准包括:通过核针活检组织学确诊的浸润性导管乳腺癌(允许混合性导管小叶病;仅在试验部分允许浸润性小叶癌);未切除的、可临床测量的疾病,符合下列临床分期标准其中之一:(i)T2、T3或T4病变,任何N、M0(ii)T1c、N1-3、M0;在确定性手术前计划进行化学治疗、具有皮肤转移至同侧乳腺的患者适合主要研究部分;HER2阴性疾病;激素受体状态符合下列标准其中之一:(i)雌激素受体(ER)阴性和黄体酮受体(PR)阴性(ii)ER阳性(II或III级)和PR阳性或PR阴性(注意:试验部分的任何ER或PR状态)。

[0318] 患者特征包括:ECOG表现状态0-1;绝经状态未指定;ANC $\geq 1,500/\text{mm}^3$;血小板计数 $\geq 150,000/\text{mm}^3$;血红蛋白 $\geq 9\text{g/dL}$;肌酸 $\leq$ 正常值上限(ULN)的1.5倍;肌酸清除率 $\geq 50\text{mL/min}$;总体胆红素正常值;AST(SGOT)和ALT(SGPT) ≤ 2.5 倍(ULN);碱性磷酸酶 ≤ 2.5 倍ULN;PT使得INR ≤ 1.5 (或范围内的INR,通常在2至3之间,如果患者处于治疗剂华法林(warfarin)稳定剂量)和PTT $\leq$ ULN;足够的心脏功能,被定义为基线心电图(ECG)上无PR延长迹象或AV阻滞;在治疗及其后至少3个月期间愿意施用有效的非激素避孕措施;未怀孕或进行养育;之前存在的周围神经病变 ≥ 2 级;对任何由聚山梨酯80配制的药物或任何由大肠杆菌(E.coli)生成的产物无严重高敏性反应史;无归因于与伏立诺他具有相似化学或生物组成的化合物的过敏反应史;在研究者看来,在进行本治疗时,没有将患者置于潜在严重并发症危险的医学症状。

[0319] 患者在前的并行治疗标准包括:自在前的丙戊酸或其他组蛋白脱乙酰酶抑制剂至少4周;对此癌症无在前的化学治疗、放射治疗或内分泌治疗(允许在前的他莫昔芬(tamoxifen)或雷洛昔芬(raloxifene)或其他剂,用于预防乳腺癌,只要患者在基线研究活检前已停止该治疗 ≥ 1 个月);在过去5年内无针对在前癌症的全身性治疗(主要研究部分);对此癌症无在前或正在进行的全身性治疗(主要研究部分);对于HIV阳性患者无并行的联合抗逆转录病毒治疗;无其他并行的组蛋白脱乙酰酶抑制剂;无其他并行的化学治疗、抗雌激素治疗、放射治疗或其他研究性全身治疗;无其他并行的生物治疗;无其他并行的研究性药物。

[0320] 本研究包括随机化阶段II研究(主要研究部分)和6-12名患者试验部分。关于试验部分,患者在第1日接受IV卡铂和IV紫杉醇白蛋白稳定化的纳米颗粒制剂,并在第1-3日接受口服伏立诺他。在无疾病进展或无不可接受的毒性的情况下,治疗每周重复,进行12周。确认化学治疗和伏立诺他组合的安全性后,则接着使招募的患者进入主要研究部分。

[0321] 关于主要研究部分,通过激素受体状态(雌激素受体(ER)阴性和黄体酮受体(PR)阴性对比ER阳性和/或PR阳性)将患者分组。患者被随机分组到2个治疗组其中1个。第I组:患者在第1日接受IV卡铂和IV紫杉醇白蛋白稳定化的纳米颗粒制剂,并在第1-3日接受口服安慰剂。在无疾病进展或无不可接受的毒性的情况下,治疗每周重复,进行12周。第II组:患者如第I组接受卡铂和紫杉醇白蛋白稳定化的纳米颗粒制剂,并在第1-3日接受口服伏立诺他。在无疾病进展或无不可接受的毒性的情况下,治疗每周重复,进行12周。

[0322] 在新辅助化学治疗完成后2-4周内,患者在治疗医师的决定下进行乳房保留手术或乳房切除术。

[0323] 患者在基线、第15日和在确定性手术时进行肿瘤组织活检。通过免疫组织化学

(IHC)、RNA提取和基因表达分析利用RT-PCR分析样本,以确定候选标记的响应和可与对药物机制的了解关联的分子图谱。通过定量多重甲基化特定PCR来评价相关基因(例如,ER α 、APC-1、RAR β 、细胞周期蛋白D2、Twist、RASSF1A和HIN-1)的甲基化。通过IHC或定量RT-PCR确定由治疗导致的基因表达变化。在基线、第15日、在确定性手术时,和手术后4周收集血液样本,用于DNA甲基化研究、药物基因组研究和组蛋白乙酰化分析。患者还在基线和第15日接受氟脱氧葡萄糖F18-正电子发射体层摄影术(FDG-PET)或PET/CT,从而评估治疗响应,如通过标准化摄取值所测。

[0324] 实施例3. 在新辅助治疗前和新辅助治疗后利用FDG-PET预期乳腺癌患者对治疗的响应。

[0325] 本研究利用功能性成像,FDG-PET,来预期早期乳腺癌患者对新辅助治疗的响应。对于早期乳腺癌患者,在患有早期乳腺癌的女性中在基线和新辅助治疗开始后7日进行FDG-PET。图2显示2名患者的FDG-PET结果。基于FDG-PET,患者1(上侧,图2)在新辅助治疗前具有右侧乳腺肿块(标准化摄取值(“SUV”)为12.4),并且SUV减少至6.7。患者1对治疗具有部分响应。基于FDG-PET,患者2(下侧,图2)在新辅助治疗前具有左侧乳腺肿块(SUV为31),并且SUV减少至9.9。患者2对治疗具有完全响应。

[0326] 实施例4. 阿扎胞苷(Vidaza)和 **Abraxane®** 用于晚期或转移性实体肿瘤和乳腺癌的I/II期临床试验

[0327] 本研究评价了 **Abraxane®** 和阿扎胞苷对于治疗实体肿瘤的作用。

[0328] 本研究招募晚期或转移性实体肿瘤患者,包括晚期和实体乳腺癌患者。招募HER2和neu呈阴性的乳腺癌患者。

[0329] 皮下或静脉内给予阿扎胞苷,其剂量水平为50、75和100mg/m²。连续五日每日进行给药。在四周周期的第8、15和22日静脉内给予 **Abraxane®**,其剂量为100mg/m²。治疗实施6个周期。

[0330] 用于评价患者的第一终点包括总响应率、安全性和不利事件。评价患者的第二终点包括无进展存活率和临床响应。

[0331] 实施例5. 经 **Abraxane** 和DNA甲基转移酶抑制剂组合治疗的NSCLC患者的SPARC表达的相关性研究

[0332] 本研究评价经 **Abraxane®** 和阿扎胞苷或地西他滨组合治疗的非小细胞肺癌患者的SPARC表达水平。

[0333] 招募非小细胞肺癌患者,并将其分成三组。第I组患者被单独给予 **Abraxane®**。第II组患者被给予 **Abraxane®** 和阿扎胞苷组合。第III组患者被给予 **Abraxane®** 和地西他滨。

[0334] 皮下或静脉内给予阿扎胞苷,其剂量水平为50、75和100mg/m²。每周连续五日每日进行给药。

[0335] 静脉内或皮下给予地西他滨,每周连续五日每日20-45mg/m²。

[0336] 在四周周期的第8、15和22日静脉内给予 **Abraxane®**,其剂量为100mg/m²。

[0337] 治疗实施6个周期。分析SPARC表达与治疗响应之间的相关性。

[0338] 实施例6. 评价腹膜内和静脉内 **Abraxane®** 以及地西他滨和无地西他滨在无胸腺小鼠腹膜内卵巢癌模型中的效力。

[0339] 本研究的目的是评价和比较单独的 **Abraxane®** 或 **Abraxane®** 及地西他滨(“DAC”)

的腹膜内治疗与静脉内的单独Abraxane®或Abraxane®及地西他滨在无胸腺小鼠人卵巢癌(OVCAR-3)腹膜内模型中的效力。

[0340] 将Abraxane用无菌0.9%盐水重新构成,然后稀释至适当的浓度。将50mg冻干的地西他滨/Dacogen在20ml无菌盐水中重新构成。储备1.5ml的等份试样,其被冷冻在-80℃下。在用药前,将原液等份试样用盐水以1:10稀释(稀释至总体积15ml),获得0.25mg/ml,用于以2mg/kg(约50ml/小鼠)IP或IV用药。

[0341] 共99个动物(每个测试组至少9个动物)用于本研究,评价腹膜内和静脉内给予Abraxane®和DAC在腹膜内卵巢癌模型中的作用。来自Taconic的雌性NCR裸鼠用于研究。重量:在植入日为20-30克。年龄:在随机分组日为至少6周龄;btc-x8014ovcar/2。

[0342] 肿瘤注射程序:将各动物称重,然后腹膜内注射以 $1-4 \times 10^6$ OVCAR-3细胞。将细胞重新悬浮在0.5ml磷酸盐缓冲液(PBS)中。

[0343] 测试品用药(IP):将动物腹膜内(IP)注射以10ml/kg Abraxane或DAC或二者,在植入后1周开始。给予对照动物10ml/kg IP。Abraxane被给予qdx5,在细胞植入(用药第1日)后第8日开始。在第-4、-3、-2日和第8、9和10日给予DAC。

[0344] 测试品用药(IV):将动物通过尾静脉静脉内(IV)注射以10ml/kg Abraxane或DAC或二者,在植入后1周开始。给予对照动物10ml/kg IP。Abraxane被给予qdx5,在细胞植入(用药第1日)后第8日开始。在第-4、-3、-2日和第8、9和10日给予DAC。

[0345] 肿瘤生长评估:在将动物称重时全面检查动物。进行明显腹胀观察和腹内物触诊,并记录发现结果。

[0346] 体重:在肿瘤细胞注射前,然后每周2-3次将动物称重,直到处死。

[0347] 临床观察:每日一次观察动物的总体表现、恶病质和其他异常。

[0348] 死亡率/发病率:每日2次检查所有动物的死亡率/发病率。将被研究主管判断为垂死的任何动物实施安乐死。在研究主管和赞助代表(Sponsor Representative)的决定下,对被实施安乐死的动物和在尸僵前被发现死亡的任何动物进行尸体剖检。

[0349] 尸体剖检:在实施安乐死后,收集腹水液——如有。将大肿瘤切离,并等分成3部分。将三分之一肿瘤置于10%中性福尔马林缓冲液中过夜,转移至95%乙醇,并在室温下储存,用于IHC分析。将另2部分分散到2个分别的管中,在液氮中快速冷冻,用于基因阵列和甲基化分析。冷冻带用于用黑色永久标记标注各容器。

[0350] 不同的治疗组的总结提供在表2中。

[0351] 表2

[0352] 表1治疗组

[0353]

组	编号	治疗	Abraxane 剂 量	DAC 剂量	频率	途径
A	9	盐水对照			Qdx5	IP
B	9	Abraxane	13.4 mg/kg		Qdx5 (第 1、2、3、4、5 日)	IP
C	9	Abraxane	30.0 mg/kg		Qdx5 (第 1、2、3、4、5 日)	IP
D	9	DAC		2 mg/kg	第-4、-3、-2、8、9、10 日	IP
E	9	DAC + Abraxane	13.4 mg/kg	2 mg/kg	Qdx5 (第 1、2、3、4、5 日) + 第-4、-3、-2、8、9、10 日	IP
F	9	DAC + Abraxane	30.0 mg/kg	2 mg/kg	Qdx5 (第 1、2、3、4、5 日) + 第-4、-3、-2、8、9、10 日	IP
G	9	Abraxane	13.4 mg/kg		Qdx5 (第 1、2、3、4、5 日)	IV
H	9	Abraxane	30.0 mg/kg		Qdx5 (第 1、2、3、4、5 日)	IV
I	9	DAC		2 mg/kg	第-4、-3、-2、8、9、10 日	IV
J	9	DAC + Abraxane	13.4 mg/kg	2 mg/kg	Qdx5 (第 1、2、3、4、5 日) + 第-4、-3、-2、8、9、10 日	IV
K	9	DAC + Abraxane	30.0 mg/kg	2 mg/kg	Qdx5 (第 1、2、3、4、5 日) + 第-4、-3、-2、8、9、10 日	IV

[0354] 实施例7.低甲基化剂阿扎胞苷及纳米颗粒白蛋白结合的紫杉醇在治疗晚期或转移性实体肿瘤和乳腺癌患者中的I/II期研究

[0355] 本研究评价紫杉醇和阿扎胞苷对于治疗顽固性晚期或转移性实体肿瘤——包括淋巴瘤、肉瘤、卵巢癌、肺癌、子宫内膜癌、胰腺癌和乳腺癌——的作用。

[0356] 如下患者是合格的:具有可评价的晚期或转移性实体肿瘤,包括淋巴瘤、足够的器官功能、PS 0-2和不限的在前细胞毒性化学治疗,包括紫杉烷。招募并治疗3-6名患者的组。

[0357] 患者在28日周期的第1-5日被皮下给予渐增剂量的阿扎胞苷($75-100\text{mg}/\text{m}^2$),然后在第8、15和22日被皮下给予固定剂量的紫杉醇($100\text{mg}/\text{mg}/\text{m}^2$),共给予6个周期。在适当时,收集血清和/或组织样本,用于相关性研究。

[0358] 最初允许患者具有不限量的在前化学治疗。但在前5名患者中的2名经历剂量限制毒性并且3名患者出现紫杉醇剂量减少后,方案被修改,以允许不超过2种在前的细胞毒性方案。所有感染患者均具有4或更多种在前的细胞毒性方案。第2组以相同的剂量水平(阿扎胞苷 $75\text{mg}/\text{m}^2$)进行治疗,无剂量限制毒性。第3组以下一个剂量水平(阿扎胞苷 $100\text{mg}/\text{m}^2$)进行治疗。4名中的2名具有长期4级中性白细胞减少症的剂量限制毒性。因此,本方案中阿扎胞苷的最大耐受剂量(MTD)是 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 。另外三个患者在MTD剂量下进行治疗,在第1个周期中无4级毒性。到此为止,阶段I部分已招募16名患者。两名患者在完成第1个周期前由于疾病进展而被除名。一名患者在第4个周期后由于违规被除名。

[0359] 临床活性包括1个在顽固性弥漫性大B细胞淋巴瘤中的持久完全响应、6个在卵巢癌和子宫内膜癌中的部分响应、4个稳定的肺病、肉瘤和胰腺癌、1个在乳腺癌中的不确定部

分响应和1个在慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤中的进行性疾病。阶段II部分的两名乳腺癌患者具有不确定的部分响应,并仍然接受治疗。

[0360] 本研究的结果表明,75mg/m²的阿扎胞苷剂量,然后100mg/m²的紫杉醇周剂量被良好耐受,并似乎导致重预治疗的不同组织学癌症患者的剧烈响应。

[0361] 实施例8.NSCLC细胞系和PD NSCLC原发性肿瘤的SPARC表达和甲基化状态。

[0362] 本研究评价了SPARC在NSCLC细胞系和患者源(PD)NSCLC样本中的表达。通过RT PCR检查13NSCLC细胞系和22PD NSCLC肿瘤异种移植物中的SPARC表达。当SPARC表达相对于内源对照GAPDH的表达为75%或更多时,认为样本是SPARC阳性。如果SPARC表达相对于GAPDH表达小于25%,则认为样本是SPARC阴性。中间水平被认为是SPARC中性。如表3所示,13个NSCLC细胞系中的8个(62%)相对于内部对照GAPDH的表达是SPARC阴性。13个(31%)NSCLC细胞系中的4个是SPARC阳性。对于22PD NSCLC异种移植物,其中15个(68%)是SPARC阴性;2个是SPARC中性。其余是SPARC阳性。这些结果与此前的报告一致(Suzuki,M.et al.Br J Cancer 200592:942-948)。

[0363] 材料和方法

[0364] 细胞系和最少传代(少于10传代)原发性患者源肿瘤样本

[0365] NSCLC细胞系(H226、H358、H441、H522、H661、H727、H1299、H1650、H1703、H2935、H460、H157和A549)购自美国模式培养物保藏中心(American Type Culture Collection)(Manassas,VA),并在37℃,5%CO₂下,保持于Roswell Park Memorial Institute培养基1640,具有10%胎牛血清(Sigma,St Louis,MO)、100单位/ml青霉素,和100μg/ml链霉素(Cellgro,Manassas,VA)。

[0366] 所有患者源(PD)NSCLC肿瘤样本来自手术在Roswell Park Cancer Institute(RPCI;Buffalo,NY)进行的患者。通过Tissue Procurement Facility处理样本,用于病理评估。在患者知情同意下和RPCI机构审查委员会和研究伦理委员会批准的研究方案下,获得手术样本。在移植到动物前,检查样本的恶性/正常区域的存在。动物实验得到动物保护和利用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee)的批准。

[0367] 实时聚合酶链反应

[0368] 用Trizol试剂(Invitrogen;Carlsbad,CA)从样本提取总RNA,并用SuperScript III第一链合成系统(Invitrogen)生成第一链互补DNA。SPARC的正向聚合酶链反应(PCR)扩增引物是5'-AAGATCCATGAGAATGAGAAG-3'(Ex8-S),反向引物是5'-AAAAGCGGTGGTGCAATG-3'(Ex9-AS)。半定量PCR在95℃进行4分钟以进行初始变性,然后94℃25秒,56℃25秒和68℃40秒,进行33个周期。甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)被用作内源对照。定量实时(RT)PCR利用ABI 7300RT PCR系统(Invitrogen)以ABI PRISM的SYBR GreenER qPCR superMix(Invitrogen)进行,并且GAPDH被用作持家基因,以用于标准化。

[0369] 表3.NSCLC细胞系和患者源原发性NSCLC异种移植物中的SPARC表达状态分析

[0370]

样本	检测物 (detector)	任务	平均 Ct	dCt (目标-ENDO)	相对表达 (1/2) ^{dCt}	SPARC 状态
H157	SPARC GADPH	目标 ENDO	21.85 22.52	-0.67	1.591073	阳性
H226	SPARC GADPH	目标 ENDO	19.56 21.72	-2.16	4.469149	阳性
H358	SPARC GADPH	目标 ENDO	33.03 22.75	10.28	0.000804	阴性
H441	SPARC	目标	35.43	11.79	0.000282	阴性

[0371]

样本	检测物 (detector)	任务	平均 Ct	dCt (目标-ENDO)	相对表达 (1/2) ^{dCt}	SPARC 状态
	GADPH	ENDO	23.64			
H460	SPARC GADPH	目标 ENDO	34.21 23.14	11.07	0.000465	阴性
H522	SPARC GADPH	目标 ENDO	32.11 25.51	6.6	0.010309	阴性
H661	SPARC GADPH	目标 ENDO	22.79 24.08	-1.29	2.445281	阳性
H727	SPARC GADPH	目标 ENDO	31.39 23.57	7.82	0.004425	阴性
H1299	SPARC GADPH	目标 ENDO	29.06 21.23	7.83	0.004395	阴性
H1650	SPARC GADPH	目标 ENDO	21.6 21.85	-0.25	1.189207	阳性
H1703	SPARC GADPH	目标 ENDO	33.11 21.11	12	0.000244	阴性
H2935	SPARC GADPH	目标 ENDO	26.22 24.45	1.77	0.293209	中性
A549	SPARC GADPH	目标 ENDO	33.41 21.06	12.36	0.00019	阴性
NSCLC_16384	SPARC GADPH	目标 ENDO	n/a 26.69	n/d	n/d	阴性
NSCLC_16325	SPARC GADPH	目标 ENDO	n/a 25.17	n/d	n/d	阴性
NSCLC_17265	SPARC GADPH	目标 ENDO	31.45 30.96	0.49	0.712025	中性
NSCLC_16947	SPARC GADPH	目标 ENDO	n/a 27.36	n/d	n/d	阴性
NSCLC_17228	SPARC GADPH	目标 ENDO	22.58 26.05	-3.46	11.00433	阳性
NSCLC_17291	SPARC GADPH	目标 ENDO	23.43 23.05	0.38	0.768438	阳性
NSCLC_17246	SPARC GADPH	目标 ENDO	24.45 27.08	-2.64	6.233317	阳性
NSCLC_16898	SPARC GADPH	目标 ENDO	31.2 26.31	4.89	0.033726	阴性
NSCLC_17531	SPARC GADPH	目标 ENDO	24.54 24.73	-0.19	1.140764	阳性
NSCLC_16591	SPARC GADPH	目标 ENDO	40 36.25	3.75	0.074325	阴性
NSCLC_16372	SPARC GADPH	目标 ENDO	30.84 30.8	0.04	0.972655	阳性

[0372]

样本	检测物 (detector)	任务	平均 Ct	dCt (目标-ENDO)	相对表达 (1/2) ^{dCt}	SPARC 状态
NSCLC_15848	SPARC GADPH	目标 ENDO	40 32.4	7.6	0.005154	阴性
NSCLC_16465	SPARC GADPH	目标 ENDO	40 30.81	9.19	0.001712	阴性
NSCLC_15946	SPARC GADPH	目标 ENDO	34.82 32.94	1.88	0.271684	中性
NSCLC 异种移植植物 1	SPARC GADPH	目标 ENDO	40 31.16	8.84	0.002182	阴性
NSCLC 异种移植植物 2	SPARC GADPH	目标 ENDO	38.87 32.33	6.54	0.010746	阴性
NSCLC 异种移植植物 3	SPARC GADPH	目标 ENDO	40 31.64	8.36	0.003044	阴性
NSCLC 异种移植植物 4	SPARC GADPH	目标 ENDO	40 33.8	6.2	0.013602	阴性
NSCLC 异种移植植物 5	SPARC GADPH	目标 ENDO	40 30.12	9.88	0.001061	阴性
NSCLC 异种移植植物 6	SPARC GADPH	目标 ENDO	40 32.36	7.64	0.005013	阴性
NSCLC 异种移植植物 7	SPARC GADPH	目标 ENDO	40 34.27	5.73	0.018841	阴性
NSCLC 异种移植植物 8	SPARC GADPH	目标 ENDO	40 31.61	8.39	0.002981	阴性

[0373] ENDO,内源对照;n/a,不可用

[0374] 实施例9. 用去甲基化剂进行的肿瘤SPARC重新表达

[0375] 本研究的目的是确定SPARC基因启动子区域的去甲基化是否导致癌细胞中SPARC基因的重新表达。基因启动子区域的DNA甲基化是使基因表达沉默的机制。大部分NSCLC样本中SPARC表达的失去可源于所研究的SPARC基因启动子区域的甲基化。在体外用地西他滨(5 μ M)处理NSCLC细胞系或PD异种移植物的代表性样本三天,并分析启动子的甲基化。

[0376] 根据制造商手册通过利用DNeasy血液和组织试剂盒(Qiagen;Valencia,CA)从细胞系和原发性肿瘤得到基因组DNA。利用甲基化特定PCR方法(MSP)并用EZ DNA甲基化试剂盒(Zymo research,Irvine,CA)确定SPARC的CpG岛的DNA甲基化模式。甲基化反应的引物是Sparc-unmsp-F:5'-TTTTTTAGATTGTTTGAGAGTG-3'(正义),Sparcunmsp-R:5'-AACTAACACATAAACAATAATATC-3'(反义),sparc-msp-F:5'-GAGAGCGCGTTTGTGTTGTC-3'(正义),和sparc-msp-R:5'-AACGACGTAAACGAAATATCG-3'(反义)。用亚硫酸氢盐处理后的DNA作为模板,以特定引物序列进行PCR扩增,获取基因的甲基化和未甲基化状态。各分析包括水空白样。PCR扩增在94℃下进行12分钟以进行初始变性,然后94℃以30秒,58℃以25秒,和68℃以45秒,进行40周期。通过对所有样本重复亚硫酸氢盐处理和MSP而确定结果。使PCR产物在1.5%琼脂糖凝胶上可视化。

[0377] 利用标准方法进行蛋白质印迹分析。多克隆抗人SPARC抗体购自R&D System(Minneapolis,MN)。NSCLC细胞系A549、H460和H157经5 μ M地西他滨在体外处理3日,然后被

收集用于RT-PCR和蛋白质印迹分析。PD NSCLC异种移植物和H460异种移植物经或不经1.5mg/kg/d的地西他滨处理。收集异种移植物用于SPARC表达分析。GAPDH被用作内源对照。制备异种移植物的溶解产物,并利用50 μ g前述细胞蛋白进行免疫印迹分析(Yu, C. et al. Blood 2003 102:3765-3774)。测量 β -肌动蛋白(Sigma)的水平作为同等加载量的对照。用增强的化学发光进行免疫印迹(Amersham Bioscience, Golden Valley, MN)。

[0378] H226, SPARC阳性细胞系,相对于内源对照GAPDH(4.469,表3)具有最高的相对SPARC表达比例。甲基化特异PCT(MSP)的结果显示,在其启动子中没有检测到甲基化(图3)。H460, SPARC阴性细胞系(表3),在SPARC启动子区域被甲基化,并且未甲基化的启动子区域存在弱PCR信号。在用地西他滨处理时,SPARC表达被上调。这显示为H460中SPARC的未甲基化启动子增加(图3),其表明SPARC蛋白被上调(图4A)。体外NSCLC细胞系(A549、H460和H157)以及体内PD异种移植物(NSCLC_16325和NSCLC_16384)和H460异种移植物(图3和4)被观察到类似的结果。NSCLC样本中SPARC表达的失去很大程度上归因于SPARC基因启动子区域的甲基化。这些结果表明,SPARC表达可通过在体外或体内暴露于地西他滨被上调。

[0379] 实施例10. 体内内源肿瘤SPARC表达和对Abraxane®的响应。

[0380] 本研究比较了Abraxane®与同等毒性剂量的红豆杉醇在一系列具有不同SPARC表达状态的PD NSCLC异种移植物中的抗肿瘤效力。肿瘤中的SPARC表达已显示出促进白蛋白结合药物的运输(Trieu V et al. Proc. Ann. AACR 2007摘要3480)。Abraxane®是白蛋白结合的紫杉醇。NSCLC_16372是SPARC阳性肿瘤,如图5A所示,通过用红豆杉醇或Abraxane®治疗,NSCLC_16372异种移植物的生长相对于载体对照得到抑制。Abraxane®比红豆杉醇更有效抑制异种移植物生长($p=0.0239$)。在NSCLC_15946——SPARC中性样本——中观察到类似的结果。相对于载体对照,肿瘤生长被红豆杉醇($p=0.0004$)或Abraxane®明显抑制($p<0.0001$)。再次,暴露于Abraxane®比红豆杉醇呈现更显著的生长抑制($p<0.0001$;图5B)。NSCLC_16465和NSCLC_16591是SPARC阴性肿瘤。相对于载体对照,给予红豆杉醇或给予Abraxane®对NSCLC_16,591的肿瘤生长均不显示任何作用(红豆杉醇相对于为载体 $p=0.3628$; Abraxane®相对于载体为 $p=0.1826$;图5D)。令人感兴趣的是,在NSCLC_16465异种移植物中, Abraxane®显示抗肿瘤作用相对于红豆杉醇显著增加($p<0.0001$),其显示出与载体对照相比无差别。因此,在同等毒性剂量下Abraxane®总体上比红豆杉醇更有效抑制PD NSCLC异种移植物的生长,并且该作用与肿瘤SPARC表达状态不正相关。

[0381] 剂(药剂, agent)

[0382] Abraxane®由Abraxis BioScience提供。红豆杉醇购自Ben Venue Labs (Bedford, OH)。地西他滨购自Sigma-Aldrich(St. Louis, MO)。所有药物均被制备和等分,并储存在-80℃下,于1周内使用。关于NSCLC细胞系的体外地西他滨实验,将细胞在具有DEC(5 μ M)的培养基中培养5日,并且在第1和3日更换培养基。在第3日将Abraxane®或红豆杉醇加至更换的培养基中。对照细胞仅用载体——1%DMSO在1ml培养基中——处理。收集细胞用于在第5日RNA提取、SPARC表达分析或细胞死亡率评估。

[0383] 关于肿瘤异种移植物的体内实验

[0384] 实验研究利用6至8周龄的CB.17严重联合免疫缺陷(SCID)/SCID和平均体重~25g进行。将H460(5×10^6 个细胞)或分成小片段(2-3mm大小)的PD NSCLC异种移植物(小鼠-至-

小鼠传代)皮下植入侧部区域。通过在植入位点定期视觉观察来监测肿瘤生长,并且每2至3日测量异种移植物的尺寸。利用下列公式计算肿瘤体积: $V=LD \times (SD)^2/2$,在此V是肿瘤体积,LD是最长肿瘤直径,SD是最短肿瘤直径。

[0385] 为建立将用于涉及地西他滨预治疗的实验的最大耐受剂量,在四个地西他滨剂量水平上测试植入H460细胞系的小鼠组,即,0.75、1.5、2和4mg/kg,以单个剂量腹膜内给予,并监测其生活力(失重和死亡)。在单独地西他滨治疗完成后48小时处死各组两只小鼠,并收集肿瘤异种移植物以确定SPARC的表达状态。关于联合药物治疗,通过尾静脉注射以30mg/kg/d给予Abraxane®连续5日。分别以13.4mg/kg/d和1.5mg/kg/d施用红豆杉醇和地西他滨。Abraxane®和红豆杉醇的剂量此前已被证明在这些水平上具有同等毒性(equitoxic)at(Desai N et al.Clin Cancer Res 200612:1317-1324)。在药物治疗结束时,处死小鼠。收集并分析异种移植物,以确定SPARC的状态。

[0386] 实施例11.肿瘤SPARC的重新表达/上调和对Abraxane®或红豆杉醇的响应。

[0387] 本研究评价了在用地西他滨体外和体内治疗时的肿瘤SPARC表达上调。为建立将用于体内实验的耐受剂量,在四个地西他滨剂量水平上测试植入H460细胞系的小鼠组,即,分别是0.75、1.5、2和4mg/kg。这基于此前的公开,显示:每日2次腹膜内给予地西他滨持续5日,10mg/kg/剂量具有毒性,2mg/kg剂量与轻微毒性相关(Guo,ZS et al Cancer Res 200622:1105-1113)。在地西他滨治疗时,H460异种移植物中存在SPARC剂量依赖性重新表达。然而,2和4mg/kg的地西他滨具有毒性,在仅仅一次地西他滨剂量(无Abraxane®治疗)后8至12日之间6/8(75%)的小鼠死亡。1.5mg/kg的地西他滨剂量随后被用于联合实验。

[0388] 为进一步阐明SPARC表达状态对Abraxane®相对于体内同等毒性剂量的红豆杉醇的差异抗肿瘤效力的作用,在两种SPARC阴性PD NSCLC原发性异种移植物(NSCLC_16325或NSCLC_16384)和一种SPARC阴性的、已建立的NSCLC细胞系(H460)中进行实验。首先,在暴露于地西他滨时,异种移植物的SPARC表达被上调(1.5mg/kg;图4B)。其次,相对于载体,在单独用Abraxane®或红豆杉醇治疗时,在NSCLC_16325中仅给予Abraxane®显示显著的抗肿瘤效力($p=0.0065$)。但是,Abraxane®相对于红豆杉醇在抑制这些SPARC阴性PD异种移植物生长方面没有显著差异(在NSCLC_16325中为 $p=0.4577$,在NSCLC_16384中为 $p=0.9897$;图6A;b)。第三,发现通过DEC预治疗,红豆杉醇和Abraxane®的抗肿瘤活性增强相似的程度;但是,该活性没有达到统计学显著性(16,325中Abraxane®+地西他滨相对于Abraxane®的 $p=0.1374$ 和红豆杉醇+地西他滨相对于红豆杉醇的 $p=0.4713$;NSCLC_16,384中Abraxane®+地西他滨相对于Abraxane®的 $p=0.8844$ 和红豆杉醇+地西他滨相对于红豆杉醇的 $p=0.7410$;图6A;b)。最后,在H460异种移植物中,Abraxane®相对于载体或红豆杉醇显示优异的生长抑制活性($p=0.0002$)。然而,地西他滨预治疗导致相对于Abraxane®抗肿瘤活性最小限度的变化,但与红豆杉醇的组合中看到协同作用($p=0.0097$)。但是,通过单独的Abraxane®实现的肿瘤生长抑制似乎强于地西他滨和同等毒性剂量的红豆杉醇,尽管在统计学上是不显著的(Abraxane®的84%相对于地西他滨+红豆杉醇的66%, $p=0.5402$)(图6C)。

[0389] 用地西他滨预治疗增强红豆杉醇或Abraxane®的抗肿瘤效力也在体外SPARC阴性NSCLC细胞系A549和H460中得到验证。如图7所示,地西他滨增强宽剂量范围(2.5、5、10、20

和50nM)的红豆杉醇和 Abraxane®的细胞毒性。等摩尔剂量的红豆杉醇与Abraxane®之间抗肿瘤活性没有差异。

[0390] 方法

[0391] 细胞死亡率分析:将NSCLC细胞接种于24孔板中,并用DMSO或剂处理。然后收集细胞并用台盼蓝染色,并在光显微镜下观察。将处理后的细胞收集并重悬于台盼蓝/磷酸盐缓冲盐溶液中。计数随机选择的代表性区域中死亡/非活细胞(蓝色细胞)和活细胞(白色细胞)的数量,并计算蓝色细胞与白色细胞的比例,作为细胞死亡率(%)。各实验一式三份进行至少三次。

[0392] 统计学分析:体外研究的数据被表述为平均值和标准偏差,表示利用得自分开的培养批次的细胞的至少三个独立实验的结果。为描述在体内数据中观察到的差异和测试组间的差异,多变量线性模型适用于各因变量(肿瘤体积)。所有测试均是双面的,并且在0.05的标称显著性水平上进行测试。SAS 9.2版统计软件(Cary,NC)用于所有统计学分析。当计算得到的p值小于0.05时,认为差异在统计学上是显著的。

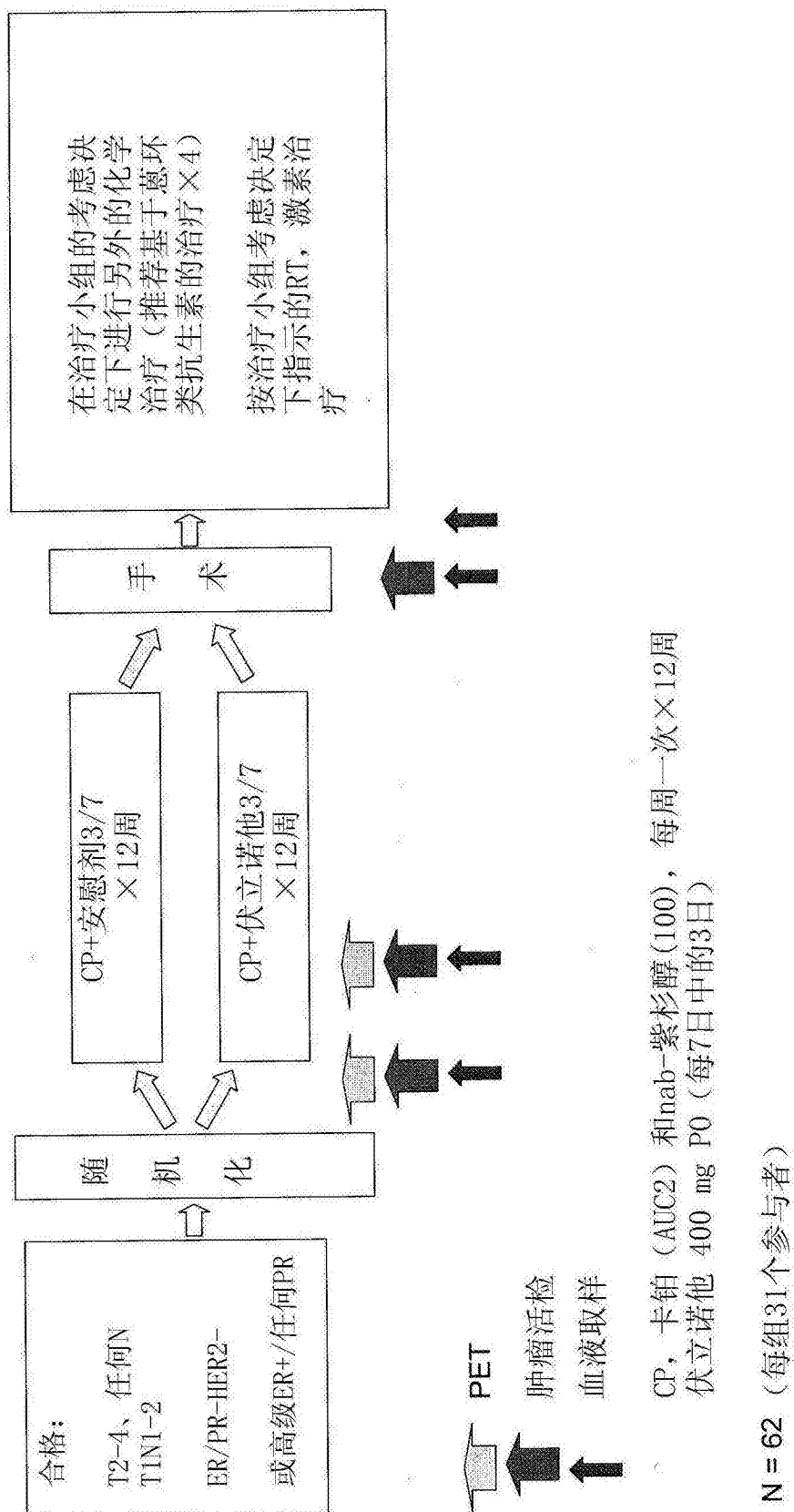


图1

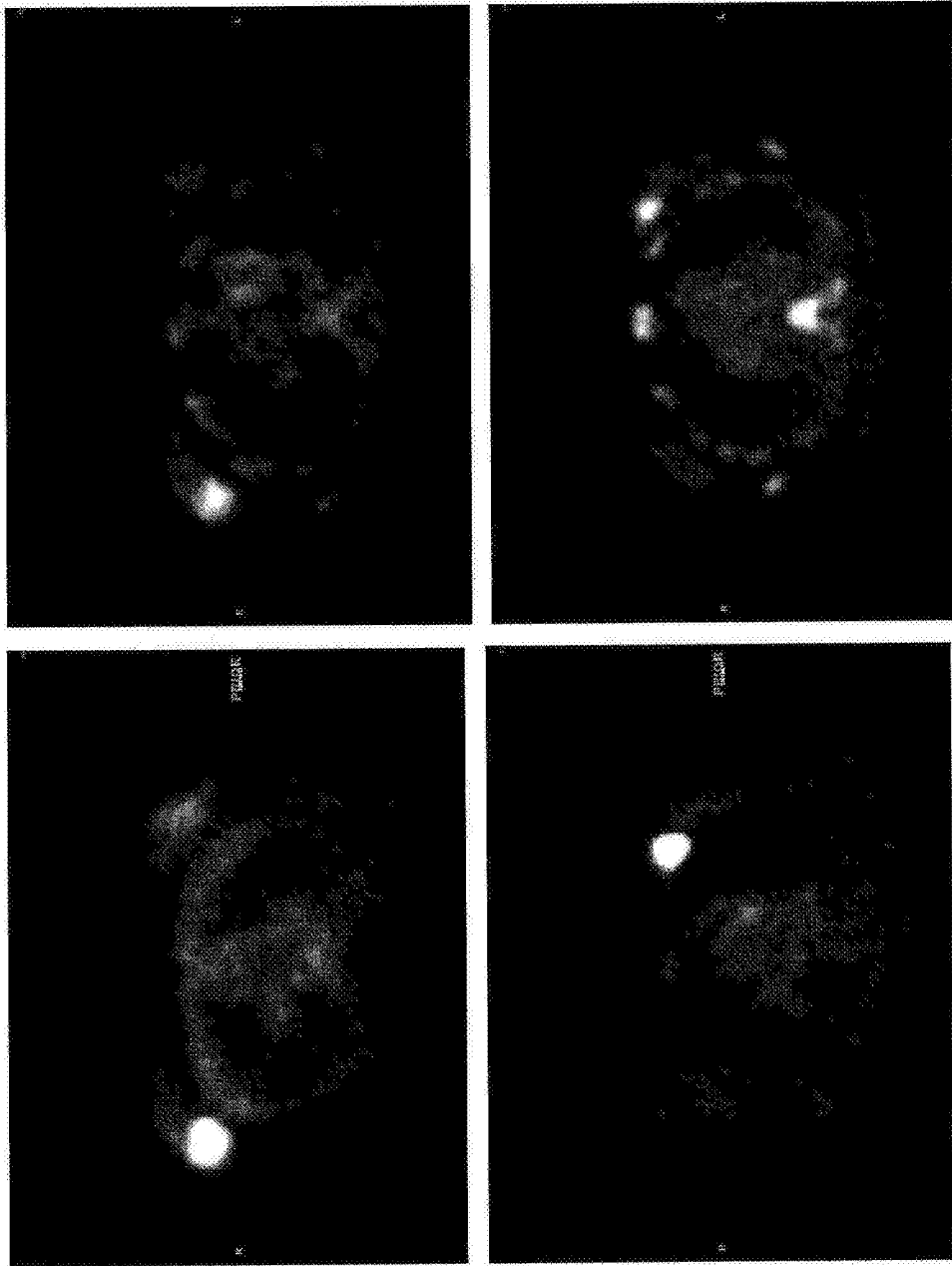


图2

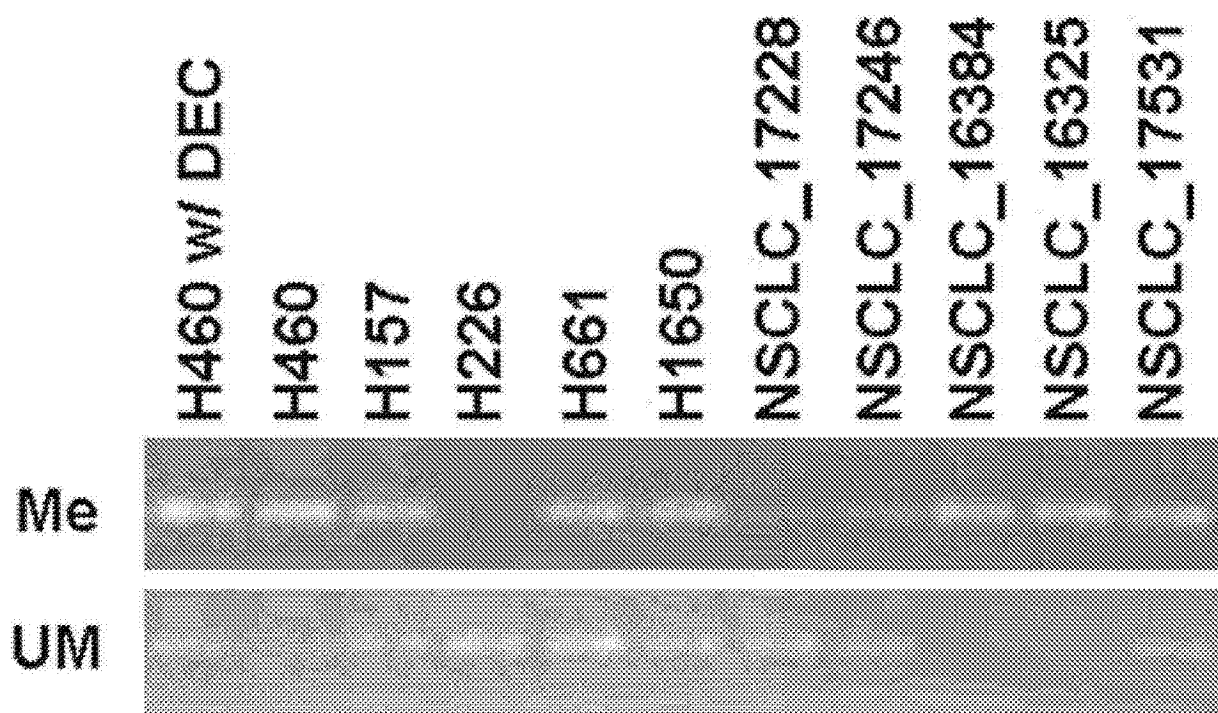
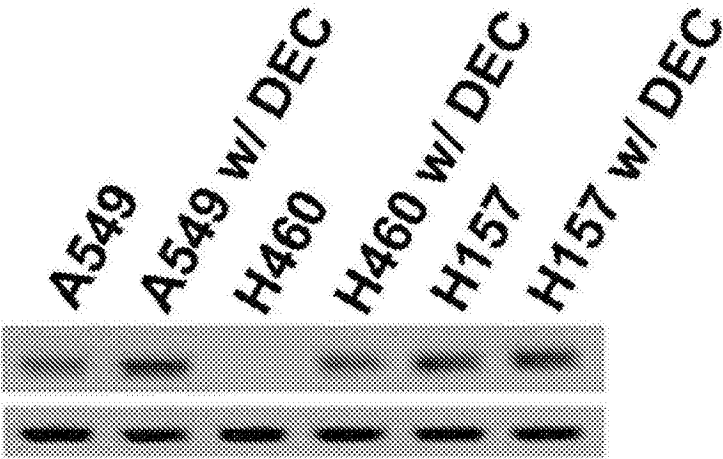


图3

A



B

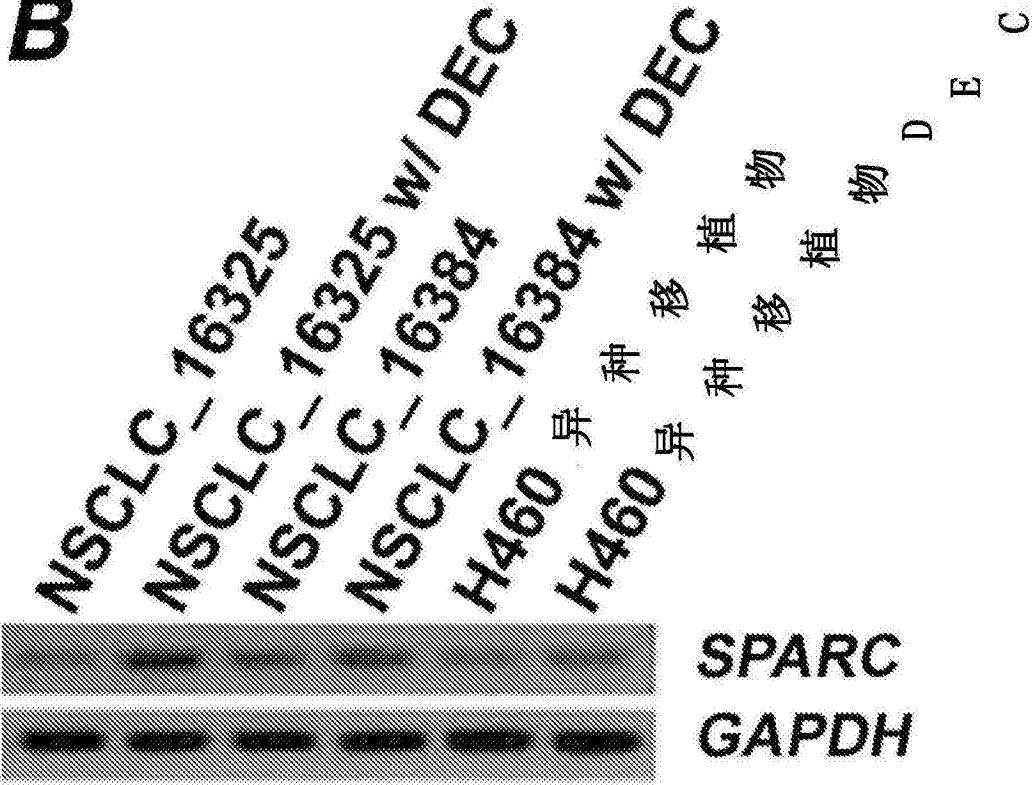


图4

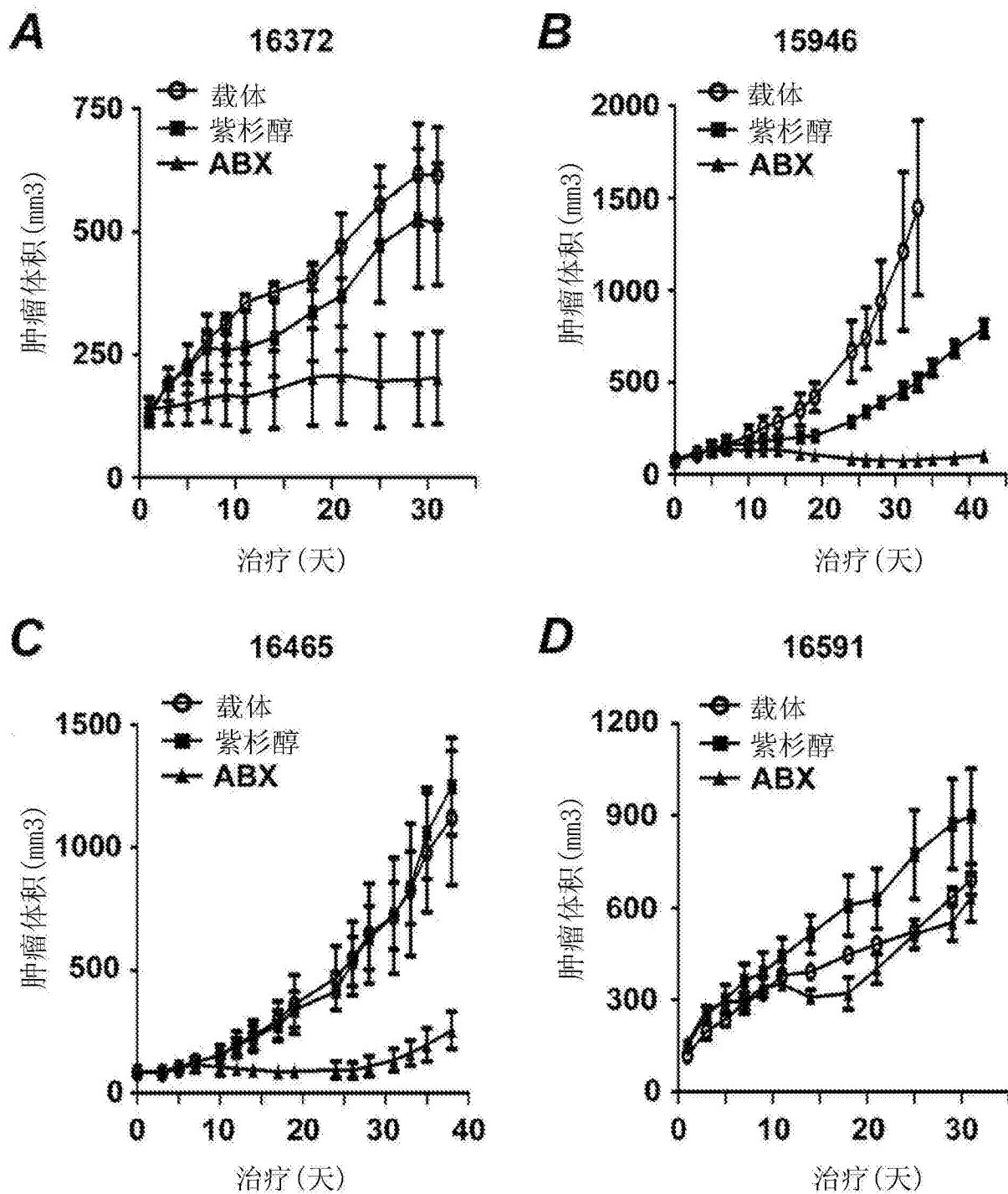


图5

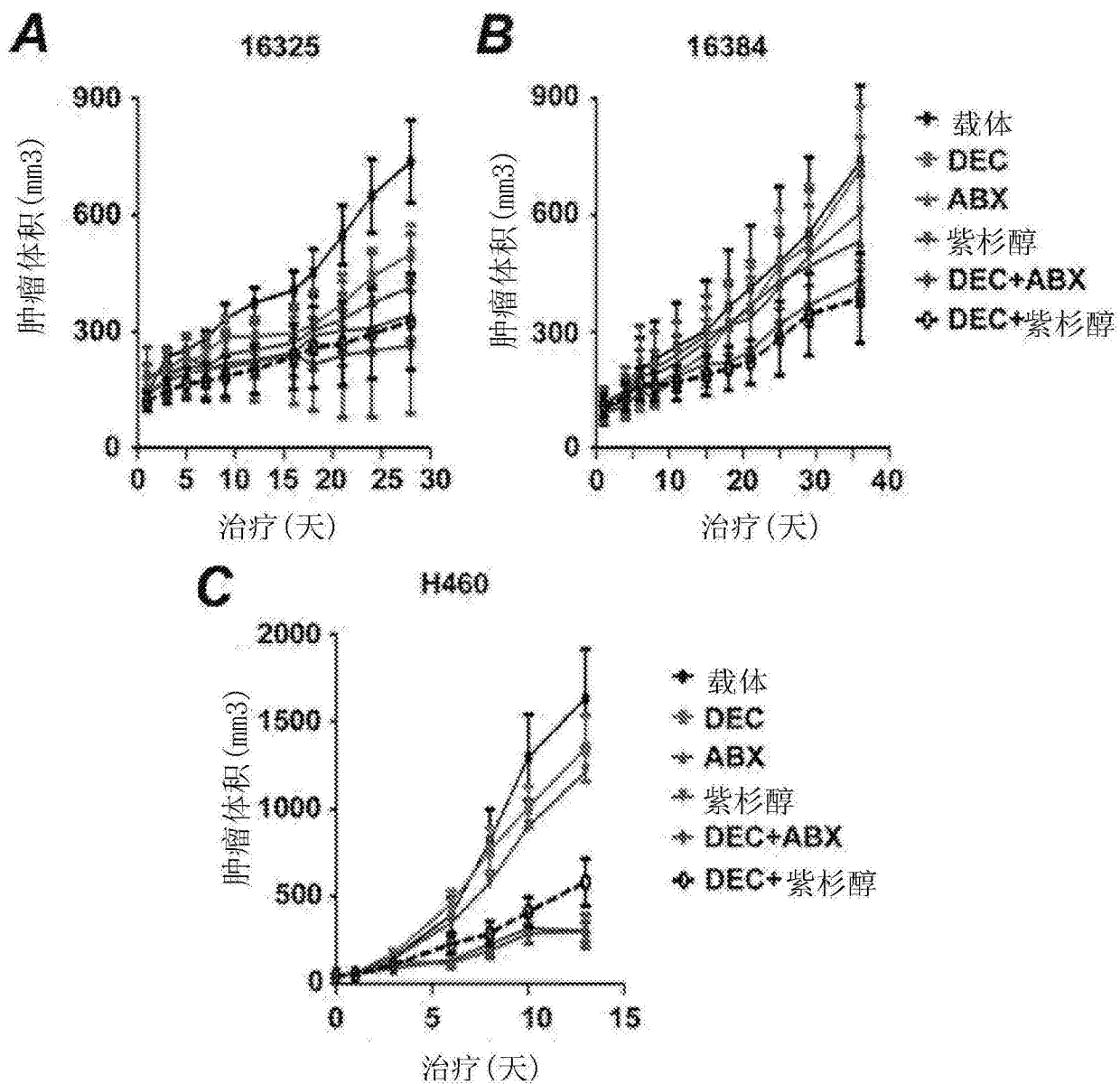


图6

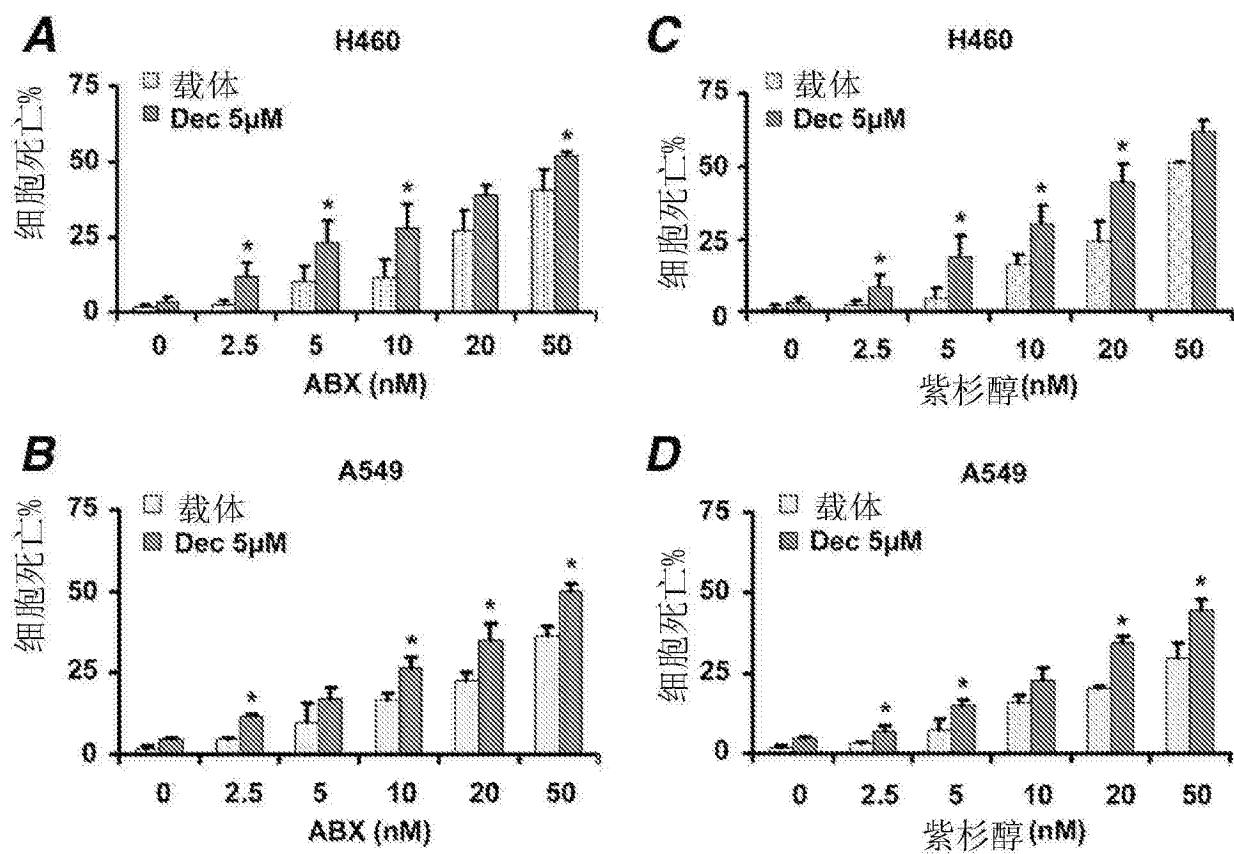


图7