

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61P 35/00

A61K 31/4545



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02823920.2

[43] 公开日 2005 年 5 月 18 日

[11] 公开号 CN 1617755A

[22] 申请日 2002.11.25 [21] 申请号 02823920.2

[30] 优先权

[32] 2001.11.30 [33] US [31] 60/334,411

[86] 国际申请 PCT/US2002/037954 2002.11.25

[87] 国际公布 WO2003/047697 英 2003.6.12

[85] 进入国家阶段日期 2004.5.31

[71] 申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 D·L·库特勒尔 M·L·迈尔斯

C·鲍姆 S·L·扎克诺恩

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘维升 王景朝

权利要求书 12 页 说明书 35 页

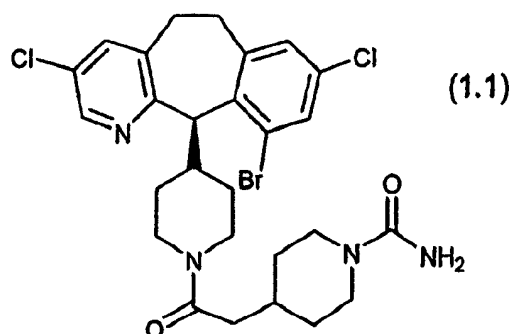
[54] 发明名称 法尼基蛋白转移酶抑制剂和其它抗肿瘤剂联合使用在制备抗癌症的药物中的应用

[57] 摘要

公开了 FPT 抑制剂在制备治疗癌症的药物中的应用。此治疗包括给予治疗有效量的药物和治疗有效量的一种或多种抗肿瘤剂。被治疗的癌症包括非小细胞肺癌、CML、AML、非何杰金(氏)淋巴瘤和多发性骨髓瘤。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. FPT 抑制剂



5 在制备治疗癌症的药物中的应用，所述治疗包括给予治疗有效量的所述药物和至少两种不同的选自如下的抗肿瘤剂：

- (1) 紫杉烷类；
- (2) 铂配合物化合物；
- (3) 是抗体的 EGF 抑制剂；
- 10 (4) 小分子 EGF 抑制剂；
- (5) 是抗体的 VEGF 抑制剂；
- (6) 小分子 VEGF 激酶抑制剂；
- (7) 雌激素受体拮抗剂或选择性雌激素受体调节剂；
- (8) 抗肿瘤核苷衍生物；
- 15 (9) epothilones；
- (10) 拓扑异构酶抑制剂；
- (11) 长春花生物碱；
- (12) 为 $\alpha V \beta 3$ 整联蛋白抑制剂的抗体；
- (13) $\alpha V \beta 3$ 整联蛋白的小分子抑制剂；
- 20 (14) 叶酸盐拮抗剂；
- (15) 核糖核苷酸还原酶抑制剂；
- (16) 蒽环类抗生素；
- (17) 生物制剂；
- (18) 沙利度胺（或相关的亚胺）；和
- 25 (19) Gleevec。

2. 权利要求 1 的应用, 其中使用两种抗肿瘤剂, 其中一种抗肿瘤剂是紫杉烷, 另一种抗肿瘤剂是铂配合物化合物。

3. 权利要求 2 的应用, 其中所述紫杉烷选自紫杉醇或多西紫杉醇, 且所述铂配合物化合物选自卡铂或顺铂。

5 4. 权利要求 2 的应用, 其中所述紫杉烷是紫杉醇, 且所述铂配合物化合物是卡铂。

5. 权利要求 2 的应用, 其中所述紫杉烷是紫杉醇, 且所述铂配合物化合物是顺铂。

10 6. 权利要求 2 的应用, 其中所述紫杉烷是多西紫杉醇, 且所述铂配合物化合物是顺铂。

7. 权利要求 2 的应用, 其中所述紫杉烷是多西紫杉醇, 且所述铂配合物化合物是卡铂。

8. 权利要求 2 的应用, 其中: 所述紫杉烷是紫杉醇, 以约 150mg - 约 300mg/m² 的量每周期每三星期给药一次, 且所述铂配合物化合物是卡铂, 以提供约 5 - 约 8 的 AUC 的量每周期每三星期给药一次。

9. 权利要求 2 的应用, 其中: 所述紫杉烷是多西紫杉醇, 以约 50mg - 约 100mg/m² 的量每周期每三星期给药一次, 且所述铂配合物化合物是顺铂, 以约 60mg - 约 100mg/m² 的量每周期每三星期给药一次。

20 10. 权利要求 2 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 的量一天给药两次。

11. 权利要求 10 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次。

12. 权利要求 2 的应用, 其中每周期给予治疗一至四星期。

13. 权利要求 2 的应用, 其中治疗非小细胞肺癌。

25 14. 权利要求 1 的应用, 其中使用两种抗肿瘤剂, 其中一种抗肿瘤剂是紫杉烷, 另一种抗肿瘤剂为是抗体的 EGF 抑制剂。

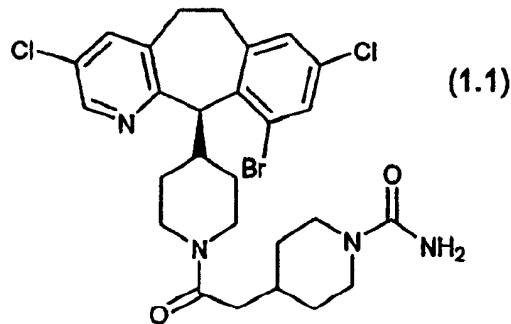
15. 权利要求 14 的应用, 其中所述紫杉烷是紫杉醇且所述 EGF 抑制剂是赫赛汀。

30 16. 权利要求 1 的应用, 其中使用两种抗肿瘤剂, 其中一种抗肿瘤剂是抗核苷衍生物, 且另一种抗肿瘤剂是铂配合物化合物。

17. 权利要求 16 的应用, 其中所述抗腺苷衍生物是吉西他滨, 且所述铂配合物化合物是顺铂。

18. 权利要求 16 的应用, 其中所述抗腺苷衍生物是吉西他滨, 且所述铂配合物化合物是卡铂。

19. FPT 抑制剂



5

在制备治疗非小细胞肺癌的药物中的应用, 所述治疗包括给予治疗有效量的:

- (1) 所述药物; 和
- (2) 卡铂; 和
- 10 (3) 紫杉醇。

20. 权利要求 19 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂一天给药两次, 所述卡铂每周期每三星期给药一次, 且所述紫杉醇每周期每三星期给药一次, 每周期给予所述治疗一至四星期。

21. 权利要求 20 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 15 的量一天给药两次, 所述卡铂以提供约 5 - 约 8 的 AUC 的量每周期每三星期给药一次, 且所述紫杉醇以约 150mg - 约 300mg/m² 的量每周期每三星期给药一次, 并且其中所述卡铂和所述紫杉醇在同一天给药。

22. 权利要求 21 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次。

20 23. 权利要求 22 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 100mg 的量一天给药两次。

24. 权利要求 19 的应用, 其中:

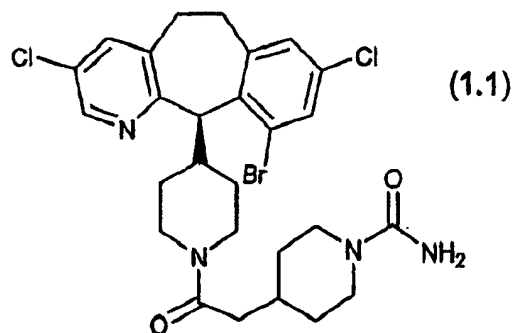
- (1) 所述 FPT 抑制剂以约 100mg 的量一天给药两次;
- (2) 所述卡铂以提供约 6 的 AUC 的量每周期每三星期给药一 25 次;
- (3) 所述紫杉醇以约 175mg/m² 的量每周期每三星期给药一

次。

25. 权利要求 24 的应用, 其中所述卡铂和所述紫杉醇在同一天给药。

26. FPT 抑制剂

5



在制备治疗非小细胞肺癌的药物中的应用, 所述治疗包括给予治疗有效量的:

- (a) 所述药物; 和
10 (b) 顺铂; 和
(c) 吉西他滨。

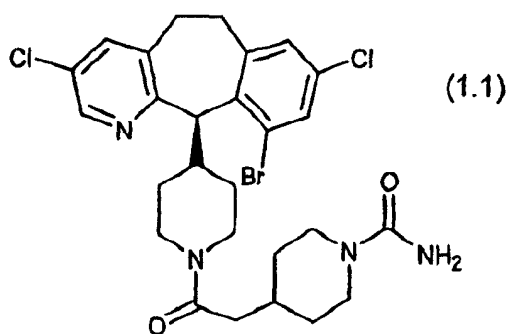
27. 权利要求 26 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂一天给药两次, 所述顺铂每周期每三星期或四星期给药一次, 且所述吉西他滨每周期一星期给药一次, 每周期给予所述治疗一至七星期。

- 15 28. 权利要求 27 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 的量一天给药两次, 所述顺铂以约 60 - 约 100mg/m² 的量每周期每三或四星期给药一次, 且所述吉西他滨以约 750mg - 约 1250mg/m² 的量每周期一星期给药一次。

- 20 29. 权利要求 28 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次。

30. 权利要求 29 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 100mg 的量一天给药两次。

31. FPT 抑制剂



在制备治疗非小细胞肺癌的药物中的应用，所述治疗包括给予治疗有效量的：

- 5 (a) 所述药物；和
 (b) 卡铂；和
 (c) 吉西他滨。

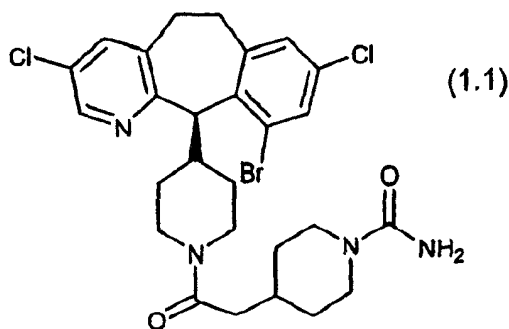
32. 权利要求 31 的应用，其中所述 FPT 抑制剂一天给药两次，所述卡铂每周期每三星期给药一次，且所述吉西他滨每周期一星期给药一次，每周期给予所述治疗一至七星期。

33. 权利要求 32 的应用，其中所述 FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 的量一天给药两次，所述卡铂以提供约 5 - 约 8 的 AUC 的量每周期每三星期给药一次，且所述吉西他滨以约 750mg - 约 1250mg/m² 的量每周期一星期给药一次。

15 34. 权利要求 33 的应用，其中所述 FPT 抑制剂以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次。

35. 权利要求 34 的应用，其中所述 FPT 抑制剂以约 100mg 的量一天给药两次。

36. FPT 抑制剂



在制备治疗癌症的药物中的应用，所述治疗包括给予治疗有效量的：

(a) 所述药物；和

(b) 抗肿瘤剂，选自：

- 5 (1) 是抗体的 EGF 抑制剂；
 (2) 小分子 EGF 抑制剂；
 (3) 是抗体的 VEGF 抑制剂；或
 (4) 小分子 VEGF 激酶抑制剂。

37. 权利要求 36 的应用，其中所述抗肿瘤剂选自：赫赛汀、西
10 妥昔单抗、Tarceva、Iressa、贝伐单抗、IMC-1C11、SU5416 或
SU6688。

38. 权利要求 37 的应用，其中所述 FPT 抑制剂一天给药两次，
所述是抗体的抗肿瘤剂每周期一星期给药一次，且所述小分子抗肿瘤
剂每天给药，每周期给予所述治疗一至四星期。

15 39. 权利要求 38 的应用，其中所述 FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg
的量一天给药两次，所述是抗体的抗肿瘤剂以约 2 - 约 10mg/m² 的量
每周期一星期给药一次，且所述小分子抗肿瘤剂以约 50 - 约 2400mg/m²
的量给药。

40. 权利要求 39 的应用，其中所述 FPT 抑制剂以约 75mg - 约 125mg
20 的量一天给药两次。

41. 权利要求 40 的应用，其中所述 FPT 抑制剂以约 100mg 的量
一天给药两次。

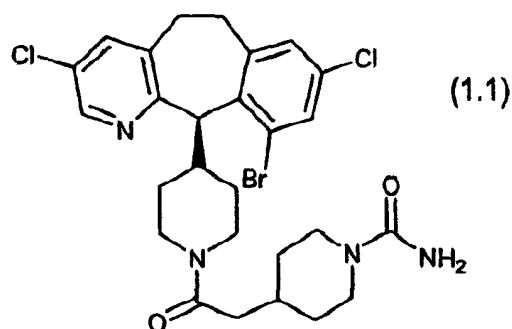
42. 权利要求 2 的应用，其中：所述紫杉烷是紫杉醇，以约 150mg
- 约 300mg/m² 的量每周期一星期给药一次，且所述铂配合物化合物是
25 卡铂，以提供约 5 - 约 8 的 AUC 的量每周期一星期给药一次。

43. 权利要求 2 的应用，其中：所述紫杉烷是多西紫杉醇，以约
50mg - 约 100mg/m² 的量每周期一星期给药一次，且所述铂配合物化合
物是顺铂，以约 60mg - 约 100mg/m² 的量每周期一星期给药一次。

44. 权利要求 1 的应用，其中所述被治疗的癌症是 CML，且抗肿
30 瘤剂是 Gleevec 和干扰素。

45. 权利要求 1 的应用，其中所述被治疗的癌症是 CML，且抗肿
瘤剂是 Gleevec 和 pegylated 干扰素。

46. FPT 抑制剂



在制备治疗 AML 的药物中的应用，所述治疗包括给予治疗有效量
5 的：

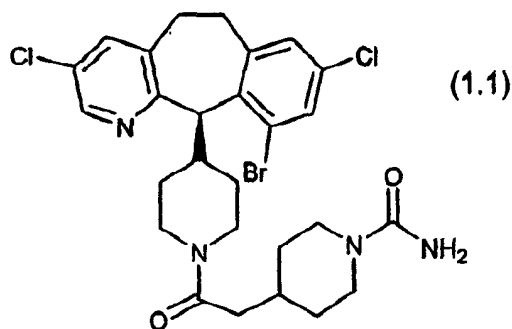
- (a) 所述药物；和
- (b) 抗肿瘤核苷。

47. 权利要求 46 的应用，其中所述抗核苷衍生物是阿糖胞苷。

48. 权利要求 46 的应用，进一步包含给予治疗有效量的蒽环类
10 抗生素。

49. 权利要求 47 的应用，进一步包含给予治疗有效量的蒽环类
抗生素。

50. FPT 抑制剂



在制备治疗非何杰金（氏）淋巴瘤的药物中的应用，所述治疗包
括给予治疗有效量的：

- (a) 所述药物；和
- (b) 美罗华。

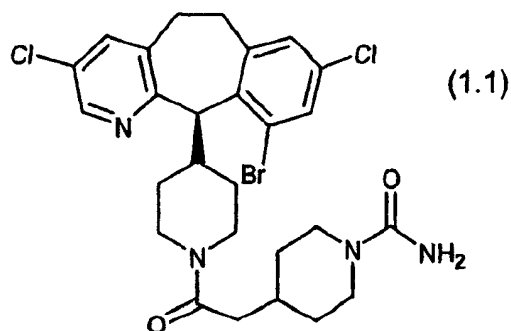
51. 权利要求 50 的应用，进一步包含给予治疗有效量的抗肿瘤
20

核苷衍生物。

52. 权利要求 51 的应用，其中所述抗肿瘤核苷衍生物是氟达拉滨。

53. FPT 抑制剂

5



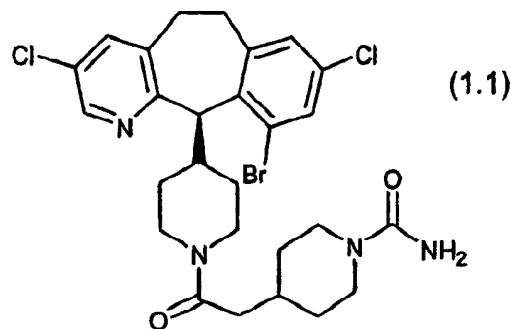
在制备治疗非何杰金（氏）淋巴瘤的药物中的应用，所述治疗包括给予治疗有效量的：

(a) 所述药物；和

10

(b) Genasense。

54. FPT 抑制剂

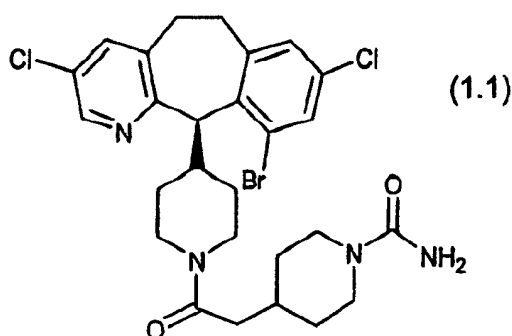


15 在制备治疗多发性骨髓瘤的药物中的应用，所述治疗包括给予治疗有效量的：

(a) 所述药物；和

(b) 蛋白体抑制剂。

55. FPT 抑制剂



在制备治疗多发性骨髓瘤的药物中的应用，所述治疗包括给予治疗有效量的：

5 (a) 所述药物；和

(b) 沙利度胺或相关的亚胺。

56. 权利要求 55 的应用，其中给予沙利度胺。

57. 权利要求 44 的应用，其中所述 FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 的量一天给药两次。

10 58. 权利要求 57 的应用，其中所述 FPT 抑制剂以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次。

59. 权利要求 58 的应用，其中所述 FPT 抑制剂以约 100mg 的量一天给药两次。

15 60. 权利要求 45 的应用，其中所述 FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 的量一天给药两次。

61. 权利要求 60 的应用，其中所述 FPT 抑制剂以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次。

62. 权利要求 61 的应用，其中所述 FPT 抑制剂以约 100mg 的量一天给药两次。

20 63. 权利要求 47 的应用，其中所述 FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 的量一天给药两次。

64. 权利要求 63 的应用，其中所述 FPT 抑制剂以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次。

25 65. 权利要求 64 的应用，其中所述 FPT 抑制剂以约 100mg 的量一天给药两次。

66. 权利要求 49 的应用，其中所述 FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg

的量一天给药两次。

67. 权利要求 66 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次。

5 68. 权利要求 67 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 100mg 的量一天给药两次。

69. 权利要求 52 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 的量一天给药两次。

70. 权利要求 69 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次。

10 71. 权利要求 70 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 100mg 的量一天给药两次。

72. 权利要求 53 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 的量一天给药两次。

15 73. 权利要求 72 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次。

74. 权利要求 73 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 100mg 的量一天给药两次。

75. 权利要求 54 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 的量一天给药两次。

20 76. 权利要求 75 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次。

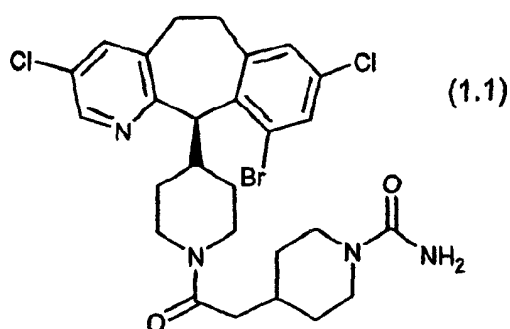
77. 权利要求 76 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 100mg 的量一天给药两次。

25 78. 权利要求 56 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 的量一天给药两次。

79. 权利要求 78 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次。

80. 权利要求 79 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 100mg 的量一天给药两次。

30 81. 下式 FPT 抑制剂



； 和

在制备治疗头和颈鳞状上皮细胞癌的药物中的应用，所述治疗包括给予治疗有效量的：

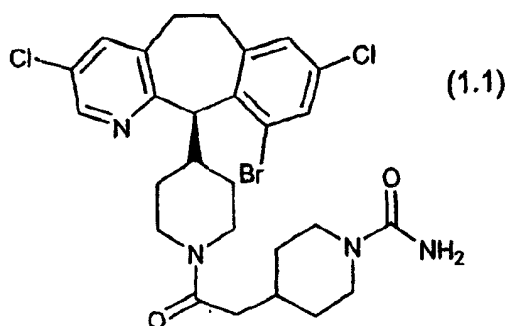
- 5 (a) 所述药物； 和
 (b) 至少两种不同的抗肿瘤剂，选自：
 (1) 紫杉烷类；
 (2) 铂配合物化合物； 和
 (3) 抗肿瘤核苷衍生物。

10 82. 权利要求 81 的应用，其中所述 FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 的量一天给药两次。

83. 权利要求 82 的应用，其中所述 FPT 抑制剂以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次。

15 84. 权利要求 83 的应用，其中所述 FPT 抑制剂以约 100mg 的量一天给药两次。

85. 下式 FPT 抑制剂



； 和

在制备治疗非小细胞肺癌的药物中的应用，所述治疗包括给予治

疗有效量的:

- (a) 所述药物;
- (b) 卡铂; 和
- (c) 多西紫杉醇。

5 86. 权利要求 85 的应用, 其中:

- (1) 所述 FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 的量一天给药两次;
- (2) 所述多西紫杉醇以约 50 - 约 100mg/m² 的量每三星期给药一

次; 和

- (3) 所述卡铂以提供约 5 - 约 8 的 AUC 的量每三星期给药一次。

10 87. 权利要求 86 的应用, 其中所述多西紫杉醇以约 75mg/m² 的量每三星期给药一次, 且所述卡铂以提供约 6 的 AUC 的量每三星期给药一次。

88. 权利要求 87 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次。

15 89. 权利要求 87 的应用, 其中所述 FPT 抑制剂以约 100mg 的量一天给药两次。

法尼基蛋白转移酶抑制剂和其它抗肿瘤剂联合使用
在制备抗癌症的药物中的应用

5

背景

公开于 1998 年 12 月 10 日的 W098/54966 公开了通过给予至少两种治疗剂来治疗癌症的方法，其中治疗剂选自抗肿瘤剂化合物和异戊二烯基-蛋白质转移酶抑制剂化合物（例如法尼基蛋白质转移酶抑制剂）。

10

法尼基蛋白质转移酶（FPT）抑制剂在本领域是已知的，例如见出版于 1999 年 2 月 23 日的 U.S. 5,874,442。通过联合给予 FPT 抑制剂和抗肿瘤剂和 / 或放射疗法来治疗增殖性疾病（例如癌症）的方法也是已知的，例如见出版于 2000 年 8 月 1 日的 U.S. 6,096,757。

15

Shih 等，“The farnesyl protein transferase inhibitor SCH66336 synergizes with taxanes in vitro and enhances their antitumor activity in vivo”，Cancer Chemother. Pharmacol. (2000) 46 : 387 - 393 公开了在某些癌细胞系上 SCH 66336 与紫杉醇（paclitaxel）的结合以及 SCH 66336 与多西紫杉醇（docetaxel）的结合的研究。

20

公开于 2001 年 6 月 28 日的 W001/45740 公开了治疗癌症（乳腺癌）的方法，包括给予选择性雌激素受体调节剂（SERM）和至少一种法尼基转移酶抑制剂（FTI）。FTI - 277 是 FTI 的例子。

25

网址 <http://www.osip.com/press/pr/07-25-01> 公开了 OSI 药品的声明文。声明文宣布了评价表皮生长因子抑制剂 Tarceva (TM) (OSI-774) 与卡铂 (Paraplatin®) 和紫杉醇 (Taxol®) 联合应用来治疗非小细胞肺癌的 III 期临床试验的开始。

30

网址 <http://cancertrials.nci.nih.gov/types/lung/iressa12100.html> 在 00 年 12 月 14 日粘帖的公开文中公开了晚期 (IIIB 和 IV 期) 非小细胞肺癌的公开临床试验的下列名单，来自 NCI 's 临床试验数据库：

(1) 与吉西他滨和顺铂联用的 ZD 1839 (IRESSA, 表皮生长因子抑制剂) 对于患有 IIIB 或 IV 期非小细胞肺癌的首次化学治疗的患者

的第 III 阶段随机研究；和

(2) 与紫杉醇和卡铂联用的 ZD 1839 (IRESSA, 抑制剂表皮生长因子) 对于患有 IIIB 或 IV 期非小细胞肺癌的首次化学治疗的患者的第 III 阶段随机研究。

5 公开于 2001 年 8 月 9 日的 W001/56552 公开了 FPT 抑制剂在制备治疗晚期乳腺癌的药物组合物中的应用。FPT 抑制剂可以与一种或多种治疗晚期乳腺癌的其它疗法联合使用, 特别是内分泌疗法, 例如抗雌激素剂, 例如雌激素受体拮抗剂 (e. g. 他莫昔芬) 或选择性的雌激素受体调节剂或芳香酶抑制剂。其它可以使用的抗癌剂包括铂配合物化合物 (例如顺铂或卡铂)、紫杉烷类 (例如紫杉醇或多西紫杉醇)、
10 抗肿瘤核苷衍生物 (例如吉西他滨) 和 HER2 抗体 (例如 trastuzumab)。

公开于 2001 年 8 月 30 日的 W001/62234 公开了治疗哺乳动物肿瘤的治疗方法以及给药方案, 通过在缩短的一到五天的给药方案期间间歇地给予法尼基转移酶抑制剂。公开的给药方案是, 其中在一到五天期间给予法尼基蛋白质转移酶抑制剂, 接下来至少两星期不治疗。
15 在先前的研究中公开了, 法尼基蛋白质转移酶抑制剂当以每天两次的给药方案给药时, 已经显示了抑制哺乳动物肿瘤的生长。其进一步地公开了, 以每日单剂量给予法尼基蛋白质转移酶抑制剂一到五天, 产生了持续一到至少二十一天的显著的肿瘤生长的抑制。其也公开了 FTI
20 可与一种或多种其它抗癌剂联合使用, 例如铂配合物化合物 (例如顺铂或卡铂)、紫杉烷化合物 (例如紫杉醇或多西紫杉醇)、抗肿瘤核苷衍生物 (例如吉西他滨)、HER2 抗体 (例如 trastuzumab) 和雌激素受体拮抗剂或选择性雌激素受体调节剂 (例如他莫昔芬)。

公开于 2001 年 9 月 7 日的 W001/64199 公开了特定的 FPT 抑制剂
25 与紫杉烷化合物 (例如紫杉醇或多西紫杉醇) 联合使用治疗癌症。

本领域技术人员在发现能提供更有效的癌症治疗的化合物的特定联合方面具有持续的兴趣。对于本领域, 受欢迎的贡献是利用化合物的特定联合来治疗癌症的方法, 其结果是癌症患者的生存率增加。本发明提供这种贡献。

30

发明概要

本发明对于需要此治疗的患者提供治疗癌症的方法, 包括给予治疗有效量的 FPT 抑制剂以及治疗有效量的至少两种不同的选自如下的

抗肿瘤剂: (1) 紫杉烷类 (2) 铂配合物化合物, (3) 是抗体的表皮生长因子 (EGF) 抑制剂, (4) 小分子 EGF 抑制剂, (5) 是抗体的血管内皮生长因子 (VEGF) 抑制剂, (6) 小分子 VEGF 激酶抑制剂, (7) 雌激素受体拮抗剂或选择性雌激素受体调节剂 (SERMs), (8) 抗肿瘤核苷衍生物, (9) epothilones, (10) 拓扑异构酶抑制剂, (11) 长春花生物碱, (12) 为 $\alpha V \beta 3$ 整联蛋白抑制剂的抗体, (13) $\alpha V \beta 3$ 整联蛋白的小分子抑制剂, (14) 叶酸盐拮抗剂, (15) 核糖核苷酸还原酶抑制剂, (16) 蒽环类抗生素 (anthracyclines), (17) 生物制剂, (18) 沙利度胺 (或相关的亚胺); 和 (19) Gleevec.

10 本发明也对需要此治疗的患者提供治疗癌症的方法, 包括给予治疗有效量的 FPT 抑制剂和选自如下的抗肿瘤剂: (1) 是抗体的 EGF 抑制剂, (2) 小分子 EGF 抑制剂, (3) 是抗体的 VEGF 抑制剂, 和 (4) 小分子 VEGF 抑制剂. 放射疗法也可以与上述联合治疗联合使用, 即利用 FPT 抑制剂与抗肿瘤剂的联合的上述方法也可以包括给予治疗有效量的放射。

15 本发明也对于需要此治疗的患者提供治疗白血病的的方法 (例如急性髓细胞样白血病 (AML) 和慢性髓细胞样白血病 (CML)), 包括给予治疗有效量的 FPT 抑制剂和: (1) Gleevec 和干扰素来治疗 CML; (2) Gleevec 和 pegylated 干扰素来治疗 CML; (3) 抗肿瘤核苷衍生物 (例如 Ara-C) 来治疗 AML; 或 (4) 抗肿瘤核苷衍生物与蒽环类抗生素联合来治疗 AML。

20 本发明也对于需要此治疗的患者提供治疗非何杰金 (氏) 淋巴瘤的方法, 包括给予治疗有效量的 FPT 抑制剂和: (1) 生物制剂 (例如 B 细胞单克隆抗体); (2) 生物制剂 (例如 B 细胞单克隆抗体 (Rituxan)) 和抗肿瘤核苷衍生物 (例如氟达拉滨); 或 (3) Genasense (BCL-2 的反义链)。

25 本发明也对于需要此治疗的患者提供治疗多发性骨髓瘤的方法, 包括给予治疗有效量的 FPT 抑制剂和: (1) 蛋白体抑制剂 (例如来自 Millenium 的 PS-341); 或 (2) 沙利度胺 (或相关的亚胺)。

30 发明详细说明

当在这里使用时, 除非另外说明, 术语 “AUC” 指 “曲线下面积”。
当在这里使用时, 除非另外说明, 术语 “有效量” 指治疗有效量。

例如，化合物（或药物）或放射的量，其结果是：（a）由癌症引起的一种或多种症状减轻、缓解或消失，（b）肿瘤尺寸缩小，（c）肿瘤消失，和/或（d）肿瘤的长期疾病稳定（生长停滞）。例如，在肺癌（例如非小细胞肺癌）的治疗中，治疗有效量指缓解或根除咳嗽、呼吸短促和/或疼痛的量。例如，FPT 抑制剂的治疗有效量也指导致法尼基化作用减少的量。利用本领域公知的技术通过分析药效学标记物（例如 Prelamin A 和 HDJ-2（DNAJ-2））能测定法尼基化作用的减少。

当在这里使用时，除非另外说明，在短语“不同的抗肿瘤剂”中使用的术语“不同的”指非相同化合物或结构的药剂。优选的，“不同的”当在短语“不同的抗肿瘤剂”中使用时指不属于相同类的抗肿瘤剂。例如，一种抗肿瘤剂是紫杉烷，另一种抗肿瘤剂是铂配合物化合物。

当在这里使用时，除非另外说明，涉及抗肿瘤剂的术语“化合物”包括是抗体的药剂。

当在这里使用时，除非另外说明，术语“连续地”指一个接一个。

当在这里使用时，除非另外说明，术语“同时地”指在同时。

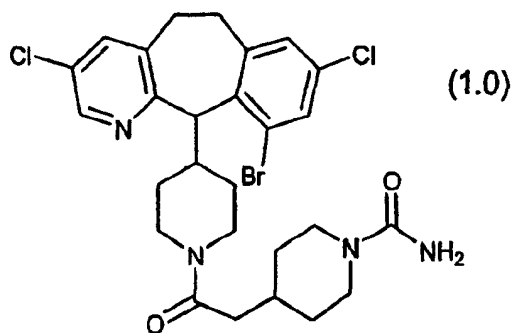
当在这里使用时，除非另外说明，药物或化合物在特定周期（例如一周一次或每三周一次等）中的使用是每治疗周期。

本发明的方法涉及用来治疗癌症的药物（化合物）的联合应用，即本发明涉及治疗癌症的联合疗法。本领域技术人员应该理解药物通常作为药物组合物个别地给药。包含多于一种药物的药物组合物的应用包含在本发明范围内。

抗肿瘤剂通常以熟练的临床医生容易得到的剂型给药，并通常以它们的常规的处方量给药（例如，在 Physician's Desk Reference，第 55 版，2001 年中描述的量或在关于药剂使用的产品文献中描述的量）。

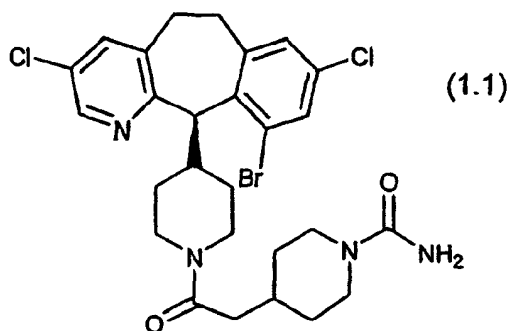
例如，FPT 抑制剂可以作为胶囊口服给药，并且抗肿瘤剂可以静脉内给药，通常作为 IV 溶液。包含多于一种药物的药物组合物的应用在本发明的范围内。

在本发明中使用的 FPT 抑制剂是化合物：



(+)-对映异构体

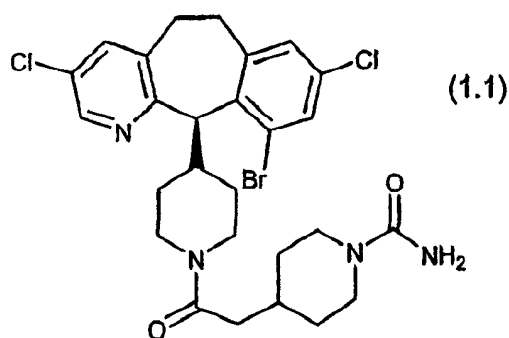
5 此化合物也可以由下式表示:



即 ((11R) 4[2[4-(3,10-二溴-8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚烷[1,2-b]吡啶-11基)-1-哌嗪基]-2-氧乙基]-1-哌啶胺甲酰胺)).
 10 这一化合物在出版于 1999 年 2 月 23 日的 U.S. 5,874,442 中以及公开于 1999 年 7 月 1 日的 W099/32118 中有描述, 这些公开文献在这里被引入作为参考。

本发明提供了治疗癌症的方法, 包括向需要此治疗的患者给予治疗有效量的:

15 (a) FPT 抑制剂



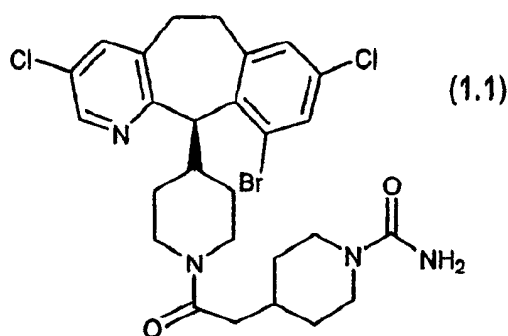
; 和

(b) 至少两种不同的选自如下的抗肿瘤剂:

- (1) 紫杉烷类;
- (2) 铂配合物化合物;
- (3) 是抗体的 EGF 抑制剂;
- (4) 小分子 EGF 抑制剂;
- (5) 是抗体的 VEGF 抑制剂;
- (6) 小分子 VEGF 激酶抑制剂;
- (7) 雌激素受体拮抗剂或选择性雌激素受体调节剂;
- (8) 抗肿瘤核苷衍生物;
- (9) epothilones;
- (10) 拓扑异构酶抑制剂;
- (11) 长春花生物碱;
- (12) 为 $\alpha V \beta 3$ 整联蛋白抑制剂的抗体;
- (13) $\alpha V \beta 3$ 整联蛋白的小分子抑制剂;
- (14) 叶酸盐拮抗剂;
- (15) 核糖核苷酸还原酶抑制剂;
- (16) 蒽环类抗生素;
- (17) 生物制剂;
- (18) 沙利度胺 (或相关的亚胺); 和
- (19) Gleevec.

本发明也提供治疗癌症的方法, 包括向需要此治疗的患者给予治疗有效量的:

(a) FPT 抑制剂



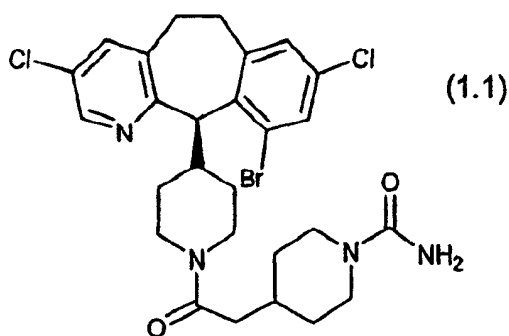
； 和

(b) 至少两种不同的选自如下的抗肿瘤剂：

- (1) 紫杉烷类；
- (2) 铂配合物化合物；
- (3) 是抗体的 EGF 抑制剂；
- (4) 小分子 EGF 抑制剂；
- (5) 是抗体的 VEGF 抑制剂；
- (6) 小分子 VEGF 激酶抑制剂；
- (7) 雌激素受体拮抗剂或选择性雌激素受体调节剂；
- (8) 抗肿瘤核苷衍生物；
- (9) epothilones；
- (10) 拓扑异构酶抑制剂；
- (11) 长春花生物碱；
- (12) 为 $\alpha V \beta 3$ 整联蛋白抑制剂的抗体；
- (13) $\alpha V \beta 3$ 整联蛋白的小分子抑制剂； 和
- (14) 叶酸盐拮抗剂；
- (15) 核糖核苷酸还原酶抑制剂；
- (16) 蒽环类抗生素；
- (17) 生物制剂； 和
- (18) 沙利度胺（或相关的亚胺）。

本发明也提供了治疗癌症的方法，包括向需要此治疗的患者给予治疗有效量的：

(a) FPT 抑制剂



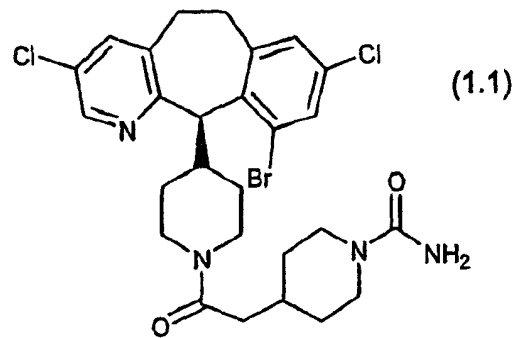
; 和

(b) 至少两种不同的选自如下的抗肿瘤剂:

- (1) 紫杉烷类;
- (2) 铂配合物化合物;
- (3) 是抗体的 EGF 抑制剂;
- (4) 小分子 EGF 抑制剂;
- (5) 是抗体的 VEGF 抑制剂;
- (6) 小分子 VEGF 激酶抑制剂;
- (7) 雌激素受体拮抗剂或选择性雌激素受体调节剂;
- (8) 抗肿瘤核苷衍生物;
- (9) epothilones;
- (10) 拓扑异构酶抑制剂;
- (11) 长春花生物碱;
- (12) 为 $\alpha V \beta 3$ 整联蛋白抑制剂的抗体;
- (13) $\alpha V \beta 3$ 整联蛋白的小分子抑制剂;
- (14) 叶酸盐拮抗剂;
- (15) 核糖核苷酸还原酶抑制剂;
- (16) 蒽环类抗生素; 和
- (17) 生物制剂

本发明也提供了治疗癌症的方法, 包括向需要此治疗的患者给予治疗有效量的:

(a) FPT 抑制剂



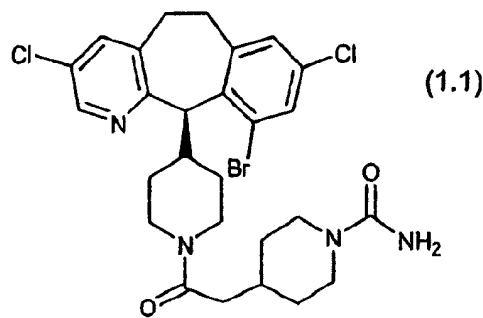
; 和

(b) 至少两种不同的选自如下的抗肿瘤剂:

- (1) 紫杉烷类;
- (2) 铂配合物化合物;
- (3) 是抗体的 EGF 抑制剂;
- (4) 小分子 EGF 抑制剂;
- (5) 是抗体的 VEGF 抑制剂;
- (6) 小分子 VEGF 激酶抑制剂;
- (7) 雌激素受体拮抗剂或选择性雌激素受体调节剂;
- (8) 抗肿瘤核苷衍生物;
- (9) epothilones;
- (10) 拓扑异构酶抑制剂;
- (11) 长春花生物碱;
- (12) 为 $\alpha V \beta 3$ 整联蛋白抑制剂的抗体;
- (13) $\alpha V \beta 3$ 整联蛋白的小分子抑制剂。

本发明也提供了治疗非小细胞肺癌的方法, 包括向需要此治疗的患者给予治疗有效量的:

(a) FPT 抑制剂



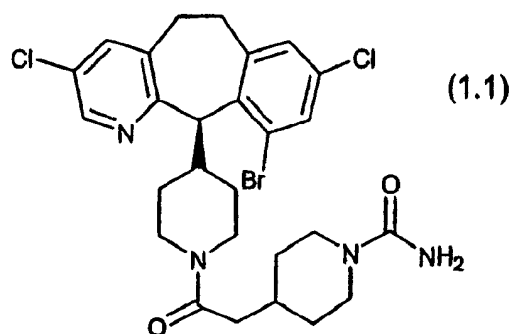
; 和

(b) 至少两种不同的选自如下的抗肿瘤剂:

- (1) 紫杉烷类;
- (2) 铂配合物化合物;
- (3) 是抗体的 EGF 抑制剂;
- (4) 小分子 EGF 抑制剂;
- (5) 是抗体的 VEGF 抑制剂;
- (6) 小分子 VEGF 激酶抑制剂;
- (7) 雌激素受体拮抗剂或选择性雌激素受体调节剂;
- (8) 抗肿瘤核苷衍生物;
- (9) epothilones;
- (10) 拓扑异构酶抑制剂;
- (11) 长春花生物碱;
- (12) 为 $\alpha V \beta 3$ 整联蛋白抑制剂的抗体; 和
- (13) $\alpha V \beta 3$ 整联蛋白的小分子抑制剂。

本发明也提供了治疗非小细胞肺癌的方法, 包括向需要此治疗的患者给予治疗有效量的:

(a) FPT 抑制剂



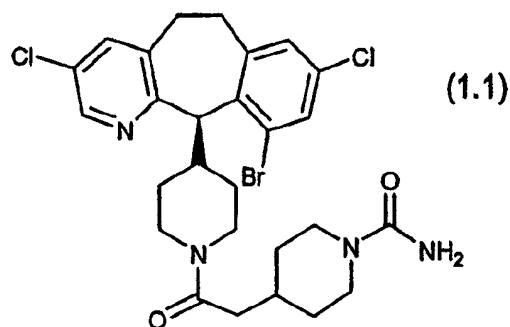
; 和

(b) 至少两种不同的选自如下的抗肿瘤剂:

- (1) 紫杉烷类;
- (2) 铂配合物化合物;
- (3) 抗肿瘤核苷衍生物;
- (4) 拓扑异构酶抑制剂;
- (5) 长春花生物碱。

本发明也对需要此治疗的患者提供治疗非小细胞肺癌的方法, 包括给予治疗有效量的:

(a) 下式的 FPT 抑制剂:



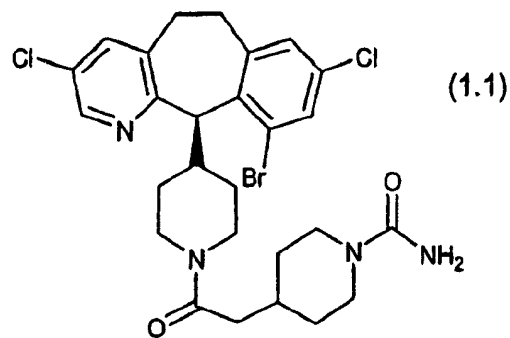
; 和

(b) 卡铂; 和

(c) 紫杉醇。

本发明也对需要此治疗的患者提供治疗非小细胞肺癌的方法, 包括给予治疗有效量的:

(a) 下式的 FPT 抑制剂:



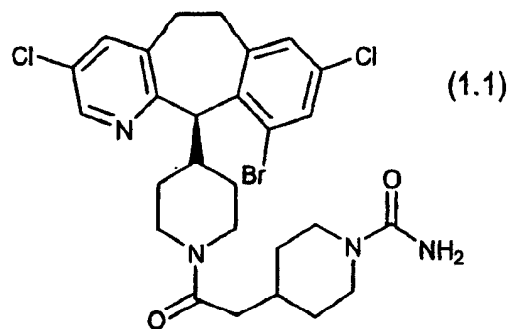
; 和

(b) 顺铂; 和

(c) 吉西他滨。

5 本发明也对需要此治疗的患者提供治疗非小细胞肺癌的方法, 包括给予治疗有效量的:

(a) 下式的 FPT 抑制剂:



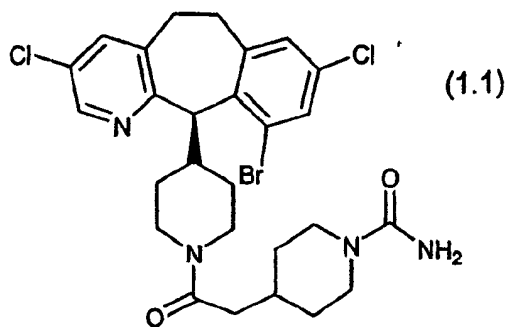
; 和

10 (b) 卡铂; 和

(c) 多西紫杉醇。

本发明也对需要此治疗的患者提供治疗非小细胞肺癌的方法, 包括给予治疗有效量的:

(a) 下式的 FPT 抑制剂:



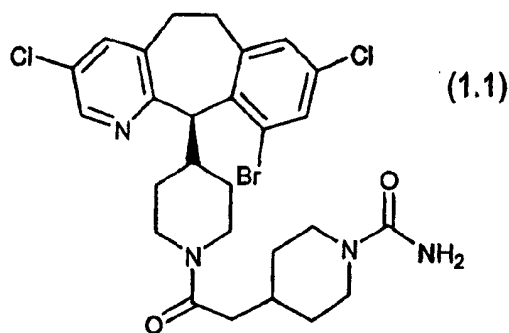
； 和

(b) 卡铂； 和

(c) 吉西他滨。

5 本发明也对需要此治疗的患者提供治疗癌症的方法，包括给予治疗有效量的：

(a) 下式的 FPT 抑制剂：



； 和

10 (b) 选自如下的抗肿瘤剂：

(1) 是抗体的 EGF 抑制剂；

(2) 小分子 EGF 抑制剂；

(3) 是抗体的 VEGF 抑制剂； 和

(4) 小分子 VEGF 激酶抑制剂。

15 本发明也对需要此治疗的患者提供治疗头和颈鳞状上皮细胞癌的方法，包括给予治疗有效量的：

(a) 下式的 FPT 抑制剂：

(1.1)

; 和

(b) 选自如下的一种或多种抗肿瘤剂:

(1) 紫杉烷类; 和

5 (2) 铂配合物化合物。

本发明也对需要此治疗的患者提供治疗头和颈鳞状上皮细胞癌的方法，包括给予治疗有效量的：

(a) 下式的 FPT 抑制剂:

(1.1)

；和

(b) 选自如下的至少两种不同的抗肿瘤剂:

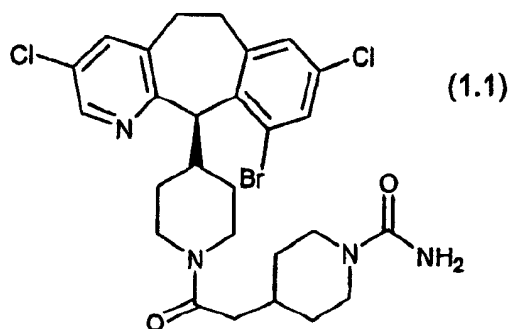
(1) 紫杉烷类:

(2) 铂配合物化合物; 和

(3) 抗肿瘤核苷衍生物 (例如 5-氟尿嘧啶)。

15 本发明也对需要此治疗的患者提供治疗 CML 的方法，包括给予治疗有效量的：

(a) 下式的 FPT 抑制剂:



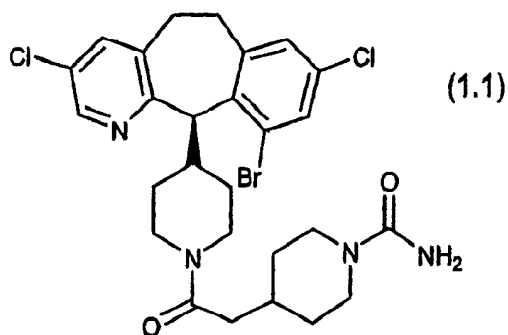
; 和

(b) Gleevec; 和

(c) 干扰素 (例如 Intron-A)。

5 本发明也对需要此治疗的患者提供治疗 CML 的方法, 包括给予治疗有效量的:

(a) 下式的 FPT 抑制剂:



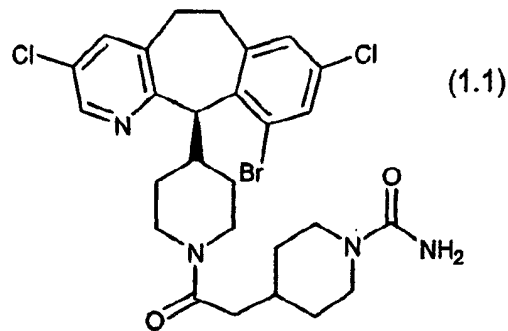
; 和

10 (b) Gleevec; 和

(c) pegylated 干扰素 (例如 Peg-Intron 和 Pegasys)。

本发明也对需要此治疗的患者提供治疗 AML 的方法, 包括给予治疗有效量的:

(a) 下式的 FPT 抑制剂:

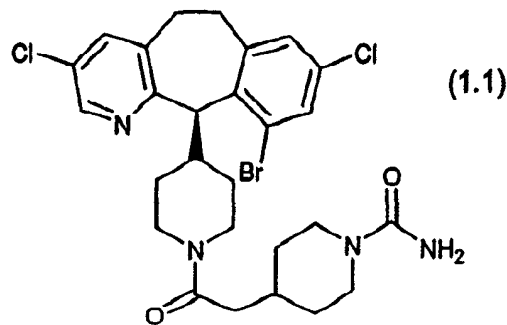


; 和

(b) 抗肿瘤核苷衍生物 (例如阿糖胞苷 (即 Ara-C)).

本发明也对需要此治疗的患者提供治疗 AML 的方法, 包括给予治
5 疗有效量的:

(a) 下式的 FPT 抑制剂:



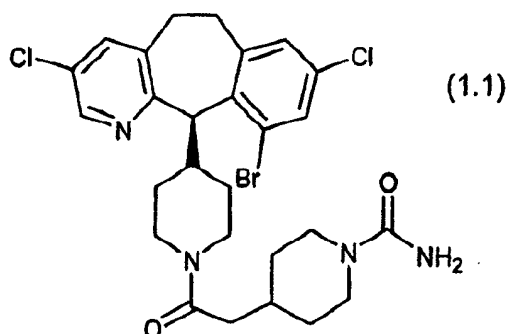
; 和

(b) 抗肿瘤核苷衍生物 (例如阿糖胞苷 (即 Ara-C)); 和

10 (c) 蒽环类抗生素。

本发明也对需要此治疗的患者提供治疗非何杰金 (氏) 淋巴瘤的
方法, 包括给予治疗有效量的:

(a) 下式的 FPT 抑制剂:

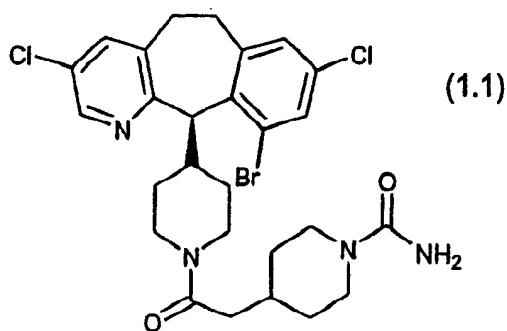


; 和

(b) 美罗华 (Rituximab) (B 细胞单克隆抗体)。

本发明也对需要此治疗的患者提供治疗非何杰金 (氏) 淋巴瘤的
5 方法, 包括给予治疗有效量的:

(a) 下式的 FPT 抑制剂:



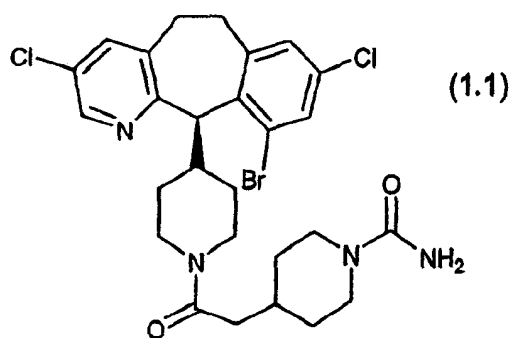
; 和

(b) 美罗华 (B 细胞单克隆抗体); 和

10 (c) 抗肿瘤核苷衍生物 (例如氟达拉滨 (即 F-ara-A))。

本发明也对需要此治疗的患者提供治疗非何杰金 (氏) 淋巴瘤的
方法, 包括给予治疗有效量的:

(a) 下式的 FPT 抑制剂:

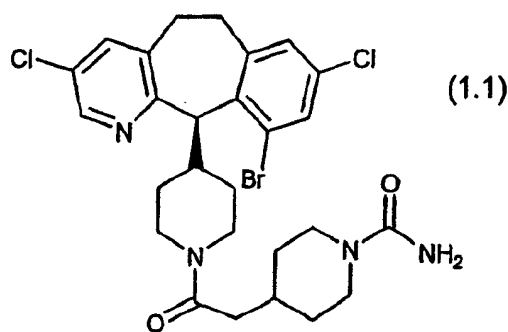


; 和

(b) Genasense (反义于 BCL - 2).

5 本发明也对需要此治疗的患者提供治疗多发性骨髓瘤的方法，包括给予治疗有效量的：

(a) 下式的 FPT 抑制剂：

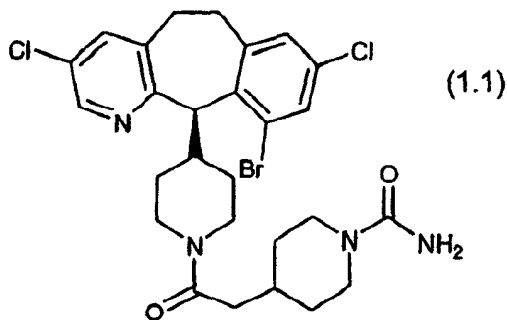


; 和

(b) 蛋白体抑制剂 (例如 PS - 341 (Millenium)).

10 本发明也对需要此治疗的患者提供治疗多发性骨髓瘤的方法，包括给予治疗有效量的：

(a) 下式的 FPT 抑制剂：



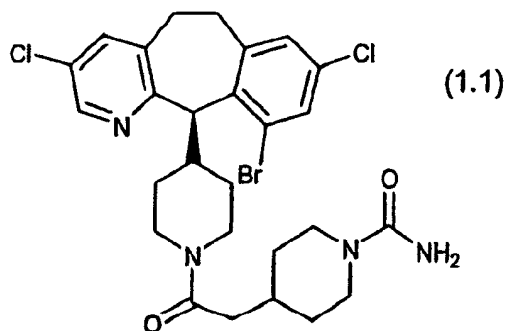
; 和

(b) 沙利度胺或相关的亚胺。

本发明也对需要此治疗的患者提供治疗多发性骨髓瘤的方法，包括给予治疗有效量的：

(a) 下式的 FPT 抑制剂：

5



； 和

(b) 沙利度胺。

本发明也涉及治疗在这里描述的癌症的方法，尤其是在上述的那些，其中除了给予 FPT 抑制剂和抗肿瘤剂外，也在治疗周期前、中或后给予放射治疗。

以治疗有效量给予 FPT 抑制剂和抗肿瘤剂来获得临床可接受的结果，例如肿瘤的减轻或根除或症状的减轻或根除。因此，FPT 抑制剂和抗肿瘤剂可以在治疗方案中同时地或连续地给药。抗肿瘤剂的给药可以按照本领域已知的治疗方案进行。

在治疗方案中，FPT 抑制剂和抗肿瘤剂的给药通常持续一至七星期，并且典型地重复 6-12 次。通常治疗方案持续一至四星期。也可以使用治疗一至三星期的治疗方案。也可以使用治疗一至两星期的治疗方案。在这一治疗方案或周期中，FPT 抑制剂每天给药，而抗肿瘤剂一星期给药一次或数次。通常，FPT 抑制剂可以每天给药（即每天一次），优选每天两次，抗肿瘤剂一星期给药一次或每三星期给药一次。例如，紫杉烷类（例如紫杉醇（即 Taxol®）或多西紫杉醇（即 Taxotere®））可以一星期给药一次或每三星期给药一次。

然而，本领域技术人员应理解，治疗方案会按照患者的需求变化。因此，在本发明方法中使用的化合物（药物）的联合可以以上述变化的方案给药。例如，在治疗周期中 FPT 抑制剂可以间断地给药，而不

是连续地给药。因此，例如，在治疗周期中，FPT 抑制剂可以每天给药持续一个星期，然后间断一星期，在治疗周期中重复这种给药。或者 FPT 抑制剂可以每天给药持续两个星期，然后间断一星期，在治疗周期中重复这种给药。因此，FPT 抑制剂可以在周期中每天给药持续一个或多个星期，并在周期中间断一个或多个星期，在治疗周期中重复这种给药模式。这种间断的治疗也可以基于天数，而不是基于整个星期。例如，每天给药持续 1-6 天，不给药持续 1-6 天，在治疗方

5 案中重复这种模式。其中 FPT 抑制剂不给药的天数（或星期数）不等于其中 FPT 抑制剂给药的天数（或星期数）。通常，如果使用间断的

10 给药方案，FPT 抑制剂给药的天数或星期数至少等于或大于 FPT 抑制剂不给药的天数或星期数。

抗肿瘤剂可以通过大丸剂或连续输注给药。在治疗周期中，抗肿瘤剂可以每天给药至每星期给药一次，或每两星期给药一次，或每三星期给药一次，或每四星期给药一次。如果在治疗周期中每天给

15 药，则在治疗周期的数星期期间这一每天给药可以是间断的。例如给药一星期（或数天），不给药一星期（或数天），在治疗周期中重复这一模式。

FPT 抑制剂是口服给药，优选作为固体剂型，更优选是胶囊，并且总治疗有效日剂量可以以每天一至四次，或一至两次的分剂量给

20 药，通常，治疗有效量是一天给药一次或两次，优选一天两次。FPT 抑制剂可以以约 50-约 400mg 的量每天给药一次，并且可以以约 50-约 300mg 的量每天给药一次。FPT 抑制剂通常以约 50-约 350mg 的量一天给药两次，通常以 50mg-约 200mg 的量一天给药两次，优选地，以约 75-约 125mg 的量一天给药两次，并且最优选的以约 100mg 的量

25 一天给药两次。

在治疗周期结束后，如果患者有反应，或是稳定的，则按照熟练临床医生的判断重复治疗周期。治疗周期结束后，可以按照与治疗方案中给药的相同的剂量继续给予患者 FPT 抑制剂，或者，如果剂量低于 200mg 一天两次，则剂量可以升高至 200mg 一天两次。可以继续这一维持剂量直到患者好转或不再能耐受此剂量（在此情况下，剂量可以

30 缩减并且可以继续以缩减的剂量对患者给药）。

在治疗周期中，与 FPT 抑制剂一起使用的抗肿瘤剂以它们常规的

处方量给药（即抗肿瘤剂按照这些药物给药的标准实践给药）。例如：

（a）对于紫杉烷，约 30 - 约 300mg/m²；（b）对于顺铂，约 30 - 约 100mg/m²；（c）对于卡铂，为约 2 - 约 8 的 AUC；（d）对于是抗体的 EGF 抑制剂，约 2 - 约 4mg/m²；（e）对于小分子 EGF 抑制剂，约 50 - 约 500mg/m²；（f）对于是抗体的 VEGF 激酶抑制剂，约 1 - 约 10mg/m²；（g）对于小分子 VEGF 抑制剂，约 50 - 约 2400mg/m²；（h）对于 SERMs，约 1 - 约 20mg；（i）对于抗肿瘤核苷 5 - 氟尿嘧啶、吉西他滨和卡培他滨，约 500 - 约 1250mg/m²；（j）对于抗肿瘤核苷阿糖胞苷（Ara-C），每 3 - 4 星期以 100 - 200mg/m²/天的量给药 7 - 10 天，并且对于难治的白血病和淋巴瘤是高剂量，即每 12 小时以 1 - 3mg/m² 的量给药 1 小时，每 3 - 4 星期给 4 - 8 剂量；（k）对于抗肿瘤核苷氟达拉滨（Fluara-A），每 3 - 4 星期以 10 - 25mg/m²/天的量给药；（l）对于抗肿瘤核苷地西他滨，每 6 星期以 30 - 75mg/m² 的量给药 3 天，最多 8 个周期；（m）对于抗肿瘤核苷氯脱氧腺苷（CdA，2-CdA），每 3 - 4 星期以 0.05 - 0.1 mg/kg/天的量持续灌注直到 7 天；（n）对于 epothilones，约 1 - 约 100mg/m²；（o）对于拓扑异构酶抑制剂，约 1 - 约 350mg/m²；（p）对于长春花生物碱，约 1 - 约 50mg/m²；（q）对于叶酸盐拮抗剂氨甲喋呤（MTX）口服 20 - 60mg/m²，每 3 - 4 星期 IV 或 IM，中等剂量给药方案是每 3 - 4 星期 80 - 250mg/m² IV 60 分钟，高剂量给药方案是每 3 - 4 星期以 250 - 1000mg/m² IV 的量与甲酰四氢叶酸一同给予；（r）对于叶酸盐拮抗剂 Premetrexed (Alimta)，每 3 星期 300 - 600mg/m²（10 分钟 IV 输注 1 天）；（s）对于核糖核苷酸还原酶抑制剂羟基脲（HU），20 - 50mg/kg/天（需要使血细胞计数降低）；（t）铂配合物化合物奥沙利铂（Eloxatin），每 3 - 4 星期 50 - 100mg/m²（优选用于实体瘤，例如非小细胞肺癌、结肠直肠癌和卵巢癌）；（u）对于蒽环类抗生素柔红霉素，每 3 - 4 星期以 10 - 50mg/m²/天的量 IV 给 3 - 5 天；（v）对于蒽环类抗生素多柔比星（Adriamycin），每 3 - 4 星期以 50 - 100mg/m² 的量 IV 持续输注 1 - 4 天，或每星期 10 - 40mg/m² IV；（w）对于蒽环类抗生素伊达比星，每 3 - 4 星期每天以 10 - 30mg/m² 的量缓慢 IV 输注 10 - 20 分钟 1 - 3 天；（x）对于生物制剂干扰素（Intron-A, Roferon），5 - 20 百万 IU，每星期三次；（y）对于生物制剂 pegylated 干扰素（Peg-intron, Pegasys），长期皮下给药 3 - 4 微克/kg/天（直

到复发或活性丧失); 和 (z) 对于生物制剂美罗华 (B 细胞单克隆抗体) (用于非何杰金 (氏) 淋巴瘤的抗体), 每星期 200-400mg/m² IV 4-8 星期 6 个月。

Gleevec 可以以约 200-约 800mg/天的量口服使用。

- 5 沙利度胺 (和相关的亚胺) 可以以约 200-约 800mg/天的量口服使用, 并且可以持续的给药或使用, 直到复发或毒性。例如见 Mitsiades 等, “Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells; therapeutic implications”, Blood, 99 (12): 4525-30, 2002 年 6 月 15 日, 此公开文献在这里被引入作为参考。

例如, 紫杉醇 (例如 Taxol®) 可以以约 50-约 100mg/m² 的量每星期给药一次, 约 60-约 80mg/m² 是优选的。在另一个例子中, 紫杉醇 (例如 Taxol®) 可以以约 150-约 250mg/m² 的量每三星期给药一次, 约 175-约 225mg/m² 是优选的。

- 15 在另一个实施例中, 多西紫杉醇 (例如 Taxotere®) 可以以约 10-约 45mg/m² 的量每星期给药一次。在另一个实施例中, 多西紫杉醇 (例如 Taxotere®) 可以以约 50-约 100mg/m² 的量每三星期给药一次。

- 20 在另一个实施例中, 顺铂可以以约 20-约 40mg/m² 的量每星期给药一次。在另一个实施例中, 顺铂可以以约 60-约 100mg/m² 的量每三星期给药一次。

在另一个实施例中, 卡铂可以提供约 2-约 3 的 AUC 的量每星期给药一次。在另一个实施例中, 卡铂可以提供约 5-约 8 的 AUC 的量每三星期给药一次。

- 25 因此, 在一个实施例中 (例如治疗非小细胞肺癌):

(1) FPT 抑制剂以约 50mg-约 200mg 的量一天给药两次, 优选的, 以约 75mg-约 125mg 的量一天给药两次, 最优选以约 100mg 的量一天给药两次;

- 30 (2) 紫杉醇 (例如 Taxol®) 以约 50-约 100mg/m² 的量每星期给药一次, 约 60-约 80mg/m² 的量是优选的; 和

(3) 卡铂以提供约 2-约 3 的 AUC 的量每星期给药一次。

在另一个实施例中 (例如治疗非小细胞肺癌):

(1) FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 的量一天给药两次, 优选的, 以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次, 最优选约 100mg 的量一天给药两次;

(2) 紫杉醇 (例如 Taxol®) 以约 50 - 约 100mg/m² 的量每星期
5 给药一次, 约 60 - 约 80mg/m² 的量是优选的; 和

(3) 顺铂以约 20 - 约 40mg/m² 的量每星期给药一次。

在另一个实施例中 (例如治疗非小细胞肺癌):

(1) FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 的量一天给药两次, 优选
10 的, 以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次, 最优选约 100mg 的量一天给药两次;

(2) 多西紫杉醇 (例如 Taxotere®) 以约 10 - 约 45mg/m² 的量
每星期给药一次; 和

(3) 卡铂以提供约 2 - 约 3 AUC 的量每星期给药一次。

在另一个实施例中 (例如治疗非小细胞肺癌):

(1) FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 的量一天给药两次, 优选
15 的, 以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次, 最优选约 100mg 的量一天给药两次;

(2) 多西紫杉醇 (例如 Taxotere®) 以约 10 - 约 45mg/m² 的量
每星期给药一次; 和

(3) 顺铂以约 20 - 约 40mg/m² 的量每星期给药一次。
20

因此, 在一个实施例中 (例如治疗非小细胞肺癌):

(1) FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 的量一天给药两次, 优选
25 的, 以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次, 最优选约 100mg 的量一天给药两次;

(2) 紫杉醇 (例如 Taxol®) 以约 150 - 约 250mg/m² 的量每三星期
25 给药一次, 约 175 - 约 225mg/m² 的量是优选的, 且 175mg/m² 是最优选的; 和

(3) 卡铂以提供约 5 - 约 8 的 AUC 的量每三星期给药一次, 并且
优选 6。

30 在治疗非小细胞肺癌的优选的实施例中:

(1) FPT 抑制剂以 100mg 的量一天给药两次;

(2) 紫杉醇 (例如 Taxol®) 以 175mg/m² 的量每三星期给药一次;

和

(3) 卡铂以提供 AUC 为 6 的量每三星期给药一次。

在另一个实施例中 (例如治疗非小细胞肺癌):

(1) FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 的量一天给药两次, 优选的, 以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次, 且最优选约 100mg 的量一天给药两次;

(2) 紫杉醇 (例如 Taxol®) 以约 150 - 约 250mg/m² 的量每三星期给药一次, 约 175 - 约 225mg/m² 的量是优选的; 和

(3) 顺铂以约 60 - 约 100mg/m² 的量每三星期给药一次。

10 在另一个实施例中 (例如治疗非小细胞肺癌):

(1) FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 的量一天给药两次, 优选的, 以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次, 最优选以约 100mg 的量一天给药两次;

(2) 多西紫杉醇 (例如 Taxotere®) 以约 50 - 约 100mg/m² 的量每三星期给药一次; 和

(3) 卡铂以提供约 5 - 约 8 的 AUC 的量每三星期给药一次。

在另一个实施例中 (例如治疗非小细胞肺癌):

(1) FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 的量一天给药两次, 优选的, 以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次, 最优选以约 100mg 的量一天给药两次;

(2) 多西紫杉醇 (例如 Taxotere®) 以约 50 - 约 100mg/m² 的量每三星期给药一次; 和

(3) 顺铂以约 60 - 约 100mg/m² 的量每三星期给药一次。

25 在利用 FPT 抑制剂、多西紫杉醇和卡铂治疗非小细胞肺癌的优选的实施例中:

(1) FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 的量一天给药两次, 优选的, 以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次, 最优选以约 100mg 的量一天给药两次;

(2) 多西紫杉醇 (例如 Taxotere®) 以约 75mg/m² 的量每三星期给药一次; 和

(3) 卡铂以提供约 6 的 AUC 的量每三星期给药一次。

在上述实施例中, 多西紫杉醇 (例如 Taxotere®) 和顺铂, 多西

紫杉醇（例如 Taxotere®）和卡铂，紫杉醇（例如 Taxol®）和卡铂，或紫杉醇（例如 Taxol®）和顺铂优选在同一天给药。

在另一个实施例（例如 CML）中：

- （1）FPT 抑制剂以约 100mg - 约 200mg 的量一天给药两次；
- 5 （2）Gleevec 以约 400 - 约 800mg/天的量口服给药；和
- （3）干扰素（Intron-A）以约 5 - 约 20 百万 IU 的量每星期给药三次。

在另一个实施例（例如 CML）中：

- （1）FPT 抑制剂以约 100mg - 约 200mg 的量一天给药两次；
- 10 （2）Gleevec 以约 400 - 约 800mg/天的量口服给药；和
- （3）pegylated 干扰素（Peg-Intron 或 Pegasys）以约 3 - 约 6 微克/kg/天的量给药。

在另一个实施例（例如非何杰金（氏）淋巴瘤）中：

- （1）FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 的量一天给药两次，优选的，以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次，最优选以约 100mg 的量一天给药两次；和
- 15 （2）Genasense(反义于 BCL-2)，每 3 - 4 星期以约 2 - 约 5mg/kg/天（例如 3mg/kg/天）的剂量持续 IV 输注 5 - 7 天。

在另一个实施例（例如多发性骨髓瘤）中：

- 20 （1）FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 的量一天给药两次，优选的，以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次，最优选以约 100mg 的量一天给药两次；和
- （2）蛋白体抑制剂（例如 PS-341-Millennium），以约 1.5mg/m² 的量每星期两次给药两个连续的星期，有一个星期的休息期。

25 在另一个实施例（例如多发性骨髓瘤）中：

- （1）FPT 抑制剂以约 50mg - 约 200mg 的量一天给药两次，优选的，以约 75mg - 约 125mg 的量一天给药两次，最优选以约 100mg 的量一天给药两次；和
- 30 （2）沙立度胺（或相关的亚胺），以约 200 - 约 800mg/天的量口服给药，连续给药直到复发或毒性。

在治疗周期结束后，如果患者有反应，或是稳定的，则按照熟练临床医生的判断重复治疗周期。治疗周期结束后，可以按照与治疗方

案中给药的相同的剂量继续给患者 FPT 抑制剂, 或者, 如果剂量低于 200mg 一天两次, 则剂量可以升高至 200mg 一天两次。可以继续这一维持剂量直到患者好转或不再能耐受此剂量(在此情况下, 剂量可以缩减并且可以继续以缩减的剂量对患者给药)。

- 5 在本发明方法中可以被治疗的癌症包括, 但不限于: 肺癌(例如非小细胞肺癌)、头和/或颈癌(头或颈的鳞状上皮细胞癌)、卵巢癌、乳腺癌、膀胱癌和前列腺癌。

可以用本发明方法治疗的癌症是: 结肠直肠癌、胰腺癌、甲状腺小囊(follicular)癌、退行发育性甲状腺癌、非何杰金(氏)淋巴瘤、骨髓增生异常综合症(MDS), CMML(慢性骨髓单核细胞性白血病)、AML、ALL(急性淋巴系白血病, 例如 ALL PH+), CML、骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤)、间质起源的癌症(例如纤维肉瘤和横纹肌肉瘤)、黑素瘤、畸胎瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、肾癌和肝癌。

可以与 FPT 抑制剂联合使用的抗肿瘤剂是:

- 15 (1) 紫杉烷类, 例如紫杉醇(Taxol®)和/或多西紫杉醇(Taxotere®);
- (2) 铂配合物化合物, 例如卡铂、顺铂和奥沙利铂(例如 Eloxatin);
- (3) 是抗体的 EGF 抑制剂, 例如 HER2 抗体(例如曲妥单抗(trastuzumab)(Herceptin®)、Genentech, Inc.)、西妥昔单抗(cetuximab)(铈(Erbitux), IMC-C225, ImClone Systems)、EMD 72000 (Merck KGaA)、抗-EGFR 单克隆抗体 ABX (Abgenix)、TheraCIM-h-R3 (分子免疫学中心)、单克隆抗体 425 (Merck KGaA)、单克隆抗体 ICR-62
- 20 (ICR, Sutton, England)、Herzyme (Elan Pharmaceutical Technologies 和 Ribozyme Pharmaceuticals)、PKI 166 (Novartis)、EKB 569 (Wyeth-Ayerst)、GW 572016 (GlaxoSmithKline)、CI 1033 (Pfizer Global Research and Development)、曲妥单抗-美登醇(maytansinoid)结
- 25 合物(Genentech, Inc.)、米妥莫单抗(mitumomab) (Imclone Systems 和 Merck KGaA)和 MelvaxII (Imclone Systems 和 Merck KGaA);
- 30

- (4) 小分子 EGF 抑制剂, 例如 Tarceva (TM) (OSI- 774, OSI Pharmaceuticals, Inc.), 和 Iressa (ZD 1839, Astra Zeneca);
- 5 (5) 是抗体的 VEGF 抑制剂, 例如: 贝伐单抗 (Bevacizumab) (Genentech, Inc.) 和 IMC-1 C11 (ImClone Systems), DC 101 (来自 ImClone Systems 的 KDR VEGF 受体 2);
- (6) 小分子 VEGF 激酶抑制剂, 例如 SU 5416 和 SU 6688 (都来自 Sugen, Inc.);
- 10 (7) 雌激素受体拮抗剂或选择性雌激素受体调节剂 (SERMs), 例如他莫昔芬、艾多昔芬、雷洛昔芬、反式-2, 3-二氢雷洛昔芬、左美洛昔芬 (levormeloxifene)、屈洛昔芬 (Droloxifene)、MDL 103, 323 和 Acolbifene (Schering Corp.);
- 15 (8) 抗肿瘤核苷衍生物, 例如 5-氟尿嘧啶、吉西他滨、卡培他滨、阿糖胞苷 (Ara-C)、氟达拉滨 (F-Ara-A)、地西他滨和氟脱氧腺苷 (CdA, 2-CdA);
- (9) epothilones, 例如 BMS-247550 (Bristol-Myers Squibb) 和 EP0906 (Novartis Pharmaceuticals);
- 20 (10) 拓扑异构酶抑制剂, 例如托泊替康 (Glaxo SmithKline) 和盐酸伊立替康和山梨醇注射剂 (Camptosar) (Pharmacia);
- (11) 长春花生物碱, 例如诺维本 (Anvar and Fabre, 法国)、长春新碱和长春碱;
- 25 (12) 为 $\alpha V \beta 3$ 整合蛋白抑制剂的抗体, 例如 LM-609 (见 Clinical Cancer Research, 第 6 卷, 第 3056-3061 页, 2000 年 8 月, 此参考文献在这里被引入作为参考);
- (13) 叶酸盐拮抗剂, 例如氨甲蝶呤 (MTX) 和 Premetrexedf (Alimta);
- (14) 核糖核苷酸还原酶抑制剂, 例如羟基脲 (HU);
- 30 (15) 蒽环类抗生素, 例如柔红霉素、多柔比星 (Adriamycin) 和伊达比星; 和
- (16) 生物制剂, 例如干扰素 (例如 Intron-A 和 Roferon)、

pegylated 干扰素（例如 Peg-intro 和 Pegasys）和美罗华（B 细胞单克隆抗体，用来治疗非何杰金（氏）淋巴瘤的抗体）。

5 优选的抗肿瘤剂选自：紫杉醇、多西紫杉醇、卡铂、顺铂、吉西他滨、他莫昔芬、赫赛汀（Herceptin）、西妥昔单抗（Cetuximab）、Tarceva、Iressa、bevacizumab、诺维本、IMC-1C11、SU5416 或 SU6688。最优选的抗肿瘤剂选自：紫杉醇、多西紫杉醇、卡铂、顺铂、诺维本、吉西他滨或赫赛汀。

通常，当在本发明的方法中使用多于一种抗肿瘤剂时，抗肿瘤剂
10 以它们的标准剂型同时地或连续地在同一天给药。例如，抗肿瘤剂通常静脉内给药，优选利用本领域公知的 IV 溶液通过 IV 滴注（例如，等渗生理盐水（0.9% NaCl）或葡萄糖溶液（例如 5% 葡萄糖））。

当使用两种或多种抗肿瘤剂时，抗肿瘤剂通常在同一天给药；然而，本领域技术人员应该理解抗肿瘤剂可以在不同天和在不同的星期
15 给药。熟练的临床医生可以按照药剂制造商的推荐剂量疗程给予抗肿瘤剂，并且可以按照患者的需求调整疗程，例如基于患者对治疗的反应。例如，当将吉西他滨与铂配合物化合物（例如顺铂）联合给药来治疗肺癌时，吉西他滨和顺铂都在同一天在治疗周期的第一天给药，然后在第 8 天单独给予吉西他滨，并在第 15 天再次单独给予吉西他
20 滨。

因此，本发明的一个具体实施方案涉及治疗癌症的方法，包括给予需要此治疗的患者治疗有效量的 FPT 抑制剂（1.0 或 1.1）、紫杉烷和铂配合物化合物。

25 本发明的另一个具体实施方案涉及治疗癌症的方法，包括给予需要此治疗的患者治疗有效量的 FPT 抑制剂（1.0 或 1.1）、紫杉烷和铂配合物化合物，其中所述 FPT 抑制剂每天给药，所述紫杉烷每周期每星期给药一次，所述铂配合物化合物每周期每星期给药一次。优选的，治疗为每周期一至四星期。

30 本发明的另一个具体实施方案涉及治疗癌症的方法，包括给予需要此治疗的患者治疗有效量的 FPT 抑制剂（1.0 或 1.1）、紫杉烷和铂配合物化合物，其中所述 FPT 抑制剂每天给药，所述紫杉烷每周期每三星期给药一次，所述铂配合物化合物每周期每三星期给药一次。优

选的，治疗为每周期一至三星期。

本发明的另一个具体实施方案涉及治疗癌症的方法，包括给予需要此治疗的患者治疗有效量的 FPT 抑制剂（1.0 或 1.1）、紫杉醇和卡铂。优选的，所述 FPT 抑制剂每天给药，所述紫杉醇每周期每星期给药一次，所述卡铂每周期每星期给药一次。优选的，治疗为每周期一至四星期。

本发明的另一个具体实施方案涉及治疗癌症的方法，包括给予需要此治疗的患者治疗有效量的 FPT 抑制剂（1.0 或 1.1）、紫杉醇和卡铂。优选的，所述 FPT 抑制剂每天给药，所述紫杉醇每周期每三星期给药一次，所述卡铂每周期每三星期给药一次。优选的，治疗为每周期一至三星期。

优选的，在上述具体实施方案中描述的方法中治疗的是非小细胞肺癌。

本发明的另一个具体实施方案涉及对于需要此治疗的患者治疗非小细胞肺癌的方法，包括每天给予治疗有效量的 FPT 抑制剂（1.0 或 1.1）、每周期一星期给予一次治疗有效量的卡铂，和每周期一星期给予一次治疗有效量的紫杉醇，其中每周期给予治疗一至四星期。优选的，所述 FPT 抑制剂每天给药两次。优选的，所述卡铂和所述紫杉醇在同一天给药，并且更优选所述卡铂和所述紫杉醇连续地给药，最优选所述卡铂在所述紫杉醇给药后给药。

本发明的另一个具体实施方案涉及对于需要此治疗的患者治疗非小细胞肺癌的方法，包括每天给予治疗有效量的 FPT 抑制剂（1.0 或 1.1），每周期每三星期给予一次治疗有效量的卡铂，和每周期每三星期给予一次治疗有效量的紫杉醇，其中治疗为一至三星期。优选的，所述 FPT 抑制剂每天给药两次。优选的，所述卡铂和所述紫杉醇在同一天给药，并且更优选所述卡铂和所述紫杉醇连续地给药，最优选所述卡铂在所述紫杉醇给药后给药。

本发明的另一个具体实施方案涉及对于需要此治疗的患者治疗非小细胞肺癌的方法，包括一天给予两次约 50 - 约 200mg FPT 抑制剂（1.0 或 1.1），每周期每星期给予一次提供约 2 - 约 8 的 AUC 的量的卡铂（优选约 2 - 约 3），和每周期每星期给予一次约 60 - 约 300mg/m²（优选约 50 - 100mg/m²，更优选约 60 - 约 80mg/m²）的紫杉醇，其中每周期给

予治疗一至四星期。在更优选的具体实施方案中，所述 FPT 抑制剂以约 75 - 约 125mg 的量一天给药两次，优选约 100mg 的量一天两次。优选的，所述卡铂和所述紫杉醇在同一天给药，并且更优选所述卡铂和所述紫杉醇连续地给药，最优选所述卡铂在所述紫杉醇给药后给药。

5 在另一个具体实施方案中，本发明涉及对于需要此治疗的患者治疗非小细胞肺癌的方法，包括一天给予两次约 50 - 约 200mg FPT 抑制剂（1.0 或 1.1），每周期每三星期给予一次提供约 2 - 约 8（优选约 5 - 约 8）的 AUC 的量的卡铂，和每周期每三星期给予一次约 150 - 约 225mg/m²（优选约 175 - 约 225mg/m²）的紫杉醇，其中治疗为一至三
10 星期。在更优选的具体实施方案中，所述 FPT 抑制剂以约 75 - 约 125mg 的量一天给药两次，优选约 100mg 一天两次。优选的，所述卡铂和所述紫杉醇在同一天给药，并且更优选所述卡铂和所述紫杉醇连续地给药，最优选所述卡铂在所述紫杉醇给药后给药。

在另一个具体实施方案中，本发明涉及对于需要此治疗的患者治疗非小细胞肺癌的方法，包括一天给予两次 100mg FPT 抑制剂（1.0
15 或 1.1），每周期每三星期以提供 AUC 为 6 的量给予一次卡铂，和每周期每三星期给予一次 175mg/m² 的紫杉醇，其中治疗为一至三星期。优选的，所述卡铂和所述紫杉醇在同一天给药，并且更优选所述卡铂和所述紫杉醇连续地给药，最优选所述卡铂在所述紫杉醇给药后给药。

20 在本发明的另外的具体实施方案中涉及如在上面具体实施方案中所描述的治疗癌症的方法，除了在方法中一同使用紫杉烷类和铂配合物化合物来代替紫杉醇和卡铂：（1）多西紫杉醇（Taxotere®）和顺铂；（2）紫杉醇和顺铂；和（3）多西紫杉醇和卡铂。在本发明的方法中，顺铂优选以约 30 - 约 100mg/m² 的量使用。在本发明的方法中，
25 多西紫杉醇优选以约 30 - 约 100mg/m² 的量使用。

在另一个具体实施方案中，本发明涉及治疗癌症的方法，包括给予需要此治疗的人治疗有效量的 FPT 抑制剂（1.0 或 1.1）、紫杉烷和是抗体的 EGF 抑制剂。优选的，使用的紫杉烷是紫杉醇，优选的 EGF 抑制剂是 HER2 抗体（更优选的是赫赛汀）或西妥昔单抗，且最优选
30 使用赫赛汀。治疗的长度，FPT 抑制剂和紫杉烷的量及给药如在上面具体实施方案中所描述的。是抗体的 EGF 抑制剂，每周期一星期给药一次，并且优选与紫杉烷在同一天给药，并且优选与紫杉烷连续地给

药。例如，赫赛汀以约 3 - 约 5mg/m² (优选约 4mg/m²) 的负荷剂量连续地给药，然后在治疗周期剩余的时间里，每周期每星期以约 2mg/m² 的维持剂量给药一次 (通常周期为 1 - 4 星期)。优选的，治疗的癌症是乳腺癌。

5 在另一个具体实施方案中，本发明涉及治疗癌症的方法，包括给予需要此治疗的人治疗有效量的：

(1) FPT 抑制剂 (1.0 或 1.1)；

(2) 紫杉烷；和

(3) 抗肿瘤剂，选自：

10 (a) 小分子 EGF 抑制剂；

(b) 是抗体的 VEGF 抑制剂；或

(c) 小分子 VEGF 激酶抑制剂。

优选的，使用紫杉烷紫杉醇或多西紫杉醇。优选的，抗肿瘤剂选自：Tarceva、Iressa、贝伐单抗、SU5416 或 SU6688。治疗的长度，
15 FPT 抑制剂和紫杉烷的量及给药如在上面具体实施方案中所描述的。是抗体的 VEGF 激酶抑制剂通常每周期每星期给药一次。小分子 EGF 和 VEGF 抑制剂通常每周期每天给药。优选的，是抗体的 VEGF 抑制剂与紫杉烷在同一天给药，并且更优选的是与紫杉烷同时给药。当小分子 EGF 抑制剂或小分子 VEGF 抑制剂与紫杉烷在同一天给药时，它们的
20 给药优选与紫杉烷的给药同时进行。EGF 或 VEGF 激酶抑制剂通常以约 10 - 约 500mg/m² 的量给药。优选的，治疗的癌症是非小细胞肺癌。

在另一个具体实施方案中，本发明涉及治疗癌症的方法，包括给予需要此治疗的人治疗有效量的 FPT 抑制剂 (1.0 或 1.1)、抗肿瘤核苷衍生物和铂配合物化合物。

25 本发明的另一个具体实施方案涉及治疗癌症的方法，包括给予需要此治疗的人治疗有效量的 FPT 抑制剂 (1.0 或 1.1)、抗肿瘤核苷衍生物和铂配合物化合物，其中所述 FPT 抑制剂每天给药，所述抗肿瘤核苷衍生物每周期每星期给药一次，所述铂配合物化合物每周期每星期给药一次。虽然每周期治疗可能为一至四星期，但是优选每周期治疗
30 为一至七星期。

本发明的另一个具体实施方案涉及治疗癌症的方法，包括给予需要此治疗的人治疗有效量的 FPT 抑制剂 (1.0 或 1.1)、抗肿瘤核苷衍

生物和铂配合物化合物，其中所述 FPT 抑制剂每天给药，所述抗肿瘤核苷衍生物每周期每星期给药一次，所述铂配合物化合物每周期每三星期给药一次。虽然每周期治疗可能为一至四星期，但是优选每周期治疗为一至七星期。

5 本发明的另一个具体实施方案涉及治疗癌症的方法，包括给予需要此治疗的人治疗有效量的 FPT 抑制剂（1.0 或 1.1）、吉西他滨和顺铂。优选的，所述 FPT 抑制剂每天给药，所述吉西他滨每周期每星期给药一次，所述顺铂每周期每星期给药一次。优选的，每周期治疗为一至七星期。

10 本发明的另一个具体实施方案涉及治疗癌症的方法，包括给予需要此治疗的人治疗有效量的 FPT 抑制剂（1.0 或 1.1）、吉西他滨和顺铂。优选的，所述 FPT 抑制剂每天给药，所述吉西他滨每周期每星期给药一次，所述顺铂每周期每三星期给药一次。优选的，治疗为一至七星期。

15 本发明的另一个具体实施方案涉及治疗癌症的方法，包括给予需要此治疗的人治疗有效量的 FPT 抑制剂（1.0 或 1.1）、吉西他滨和卡铂。优选的，所述 FPT 抑制剂每天给药，所述吉西他滨每周期每星期给药一次，所述卡铂每周期每星期给药一次。优选的，每周期治疗为一至七星期。

20 本发明的另一个具体实施方案涉及治疗癌症的方法，包括给予需要此治疗的人治疗有效量的 FPT 抑制剂（1.0 或 1.1）、吉西他滨和卡铂。优选的，所述 FPT 抑制剂每天给药，所述吉西他滨每周期每星期给药一次，所述卡铂每周期每三星期给药一次。优选的，每周期治疗为一至七星期。

25 优选的，在此方法中利用在上述具体实施方案中的吉西他滨治疗非小细胞肺癌。

30 在上面的具体实施方案中，利用吉西他滨、FPT 抑制剂和铂配合物化合物时，如上面利用紫杉烷类的具体实施方案来给药。吉西他滨以约 500 - 约 1250mg/m² 的量给药。吉西他滨优选与铂配合物化合物在同一天给药，更优选与铂配合物化合物连续地给药，最优选在铂配合物化合物给药后给药。

本发明的另一个具体实施方案涉及对于需要此治疗的患者治疗癌

症的方法，包括给予：FPT 抑制剂（1.0 或 1.1）和抗肿瘤剂，抗肿瘤剂选自：（1）是抗体的 EGF 抑制剂，（2）小分子 EGF 抑制剂，（3）是抗体的 VEGF 抑制剂，和（4）小分子 VEGF 激酶抑制剂，都如上所述。每周期治疗为一至七星期，并且通常每周期为一至四星期。FPT 抑制剂以如上述本发明其它具体实施方案的相同的方式给药。小分子抗肿瘤剂通常每天给药，抗体抗肿瘤剂通常每周期每星期给药一次。抗肿瘤剂优选自：赫赛汀、西妥昔单抗、Tarceva、Iressa、贝伐单抗、IMC-1C11、SU5416 或 SU6688。优选的，治疗非小细胞肺癌。

在本发明的具体实施方案中，其中铂配合物化合物与至少一种其它的抗肿瘤剂一起使用，并且这些药物连续地使用，铂配合物化合物通常在其它抗肿瘤剂已经给药后给药。

本发明的其它的具体实施方案包括，除给予在上述具体实施方案中的 FPT 抑制剂和抗肿瘤剂以外，对患者给予治疗有效量的放射。放射按照本领域公知的技术和方案给予。

本发明的另一个具体实施方案涉及药物组合物，包含至少两种不同的抗肿瘤剂和用于静脉内给药的可药用载体。优选的，可药用载体是等渗生理盐水（0.9% NaCl）或葡萄糖溶液（例如 5% 葡萄糖）。

本发明的另一个具体实施方案涉及药物组合物，包含 FPT 抑制剂和至少两种不同的抗肿瘤剂和用于静脉内给药的可药用载体。优选的，可药用载体是等渗生理盐水（0.9% NaCl）或葡萄糖溶液（例如 5% 葡萄糖）。

本发明的另一个具体实施方案涉及药物组合物，包含 FPT 抑制剂和至少一种抗肿瘤剂和用于静脉内给药的可药用载体。优选的，可药用载体是等渗生理盐水（0.9% NaCl）或葡萄糖溶液（例如 5% 葡萄糖）。

本领域技术人员应该理解，在本发明方法中使用的化合物（药物）对于熟练的临床医生是可用于来自生产的药物组合物（剂型），并在那些组合物中使用。因此，在上述方法中，化合物的详述或化合物的分类可以用包含特定化合物或化合物分类的药物组合物的详述代替。例如，涉及治疗癌症的方法的具体实施方案，包括给予需要此治疗的患者治疗有效量的 FPT 抑制剂（1.0 或 1.1）、紫杉烷和铂配合物化合物，包括在其范围内治疗癌症的方法，包括给予需要此治疗的患者治疗有效量的包含 FPT 抑制剂（1.0 或 1.1）的药物组合物、包含紫杉

烷的药物组合物和包含铂配合物化合物的药物组合物。

实际使用的剂量可以按照患者的需要和被治疗状况的严重性变化。对特定情况下合适剂量的确定在本领域技术的范围内。

5 FPT 抑制剂和抗肿瘤剂的量和给药频率将按照参与的临床医生(医师)的判断调整,考虑这些因素,如年龄、患者的状况和尺寸,以及被治疗的癌症的严重性。

抗肿瘤剂可以按照本领域已知的治疗方案给药。对于本领域技术人员显而易见的是,抗肿瘤剂的给药可以按照被治疗的癌症和抗肿瘤剂对该疾病的已知效果来变化。按照熟练的临床医生的常识,考虑到
10 给予的治疗剂对患者的观察到的效果,和考虑到癌症对给予的治疗剂的观察到的反应,治疗方案(例如,给药剂量和次数)也可以变化。

初次给药可以按照本领域已知的建立的方案进行,并且然后,基于观察到的效果,剂量、给药方式和给药次数可以由熟练的临床医生调整。

15 抗肿瘤剂的特定的选择将取决于参与的临床医生的诊断和他们对于患者状况的判断,以及合适的治疗方案。

在评价了被治疗的癌症和患者的状况后,治疗方案中给药等级和抗肿瘤剂的给药的重复次数的确定,也在熟练的临床医生常识范围内。

20 因此,按照经验和常识,按照个体患者的需求,实践的医师可以调整抗肿瘤剂给药的每个方案,作为治疗进度。所有这些调整都在本发明的范围内。

参与的临床医生,在判断在给药剂量治疗是否有效时,会考虑患者的通常的健康以及更明确的指示,例如与癌症相关的症状的缓解(例如疼痛、咳嗽(对于肺癌)和呼吸短促(对于肺癌))、肿瘤生长的抑制、肿瘤的实际缩小或转移的抑制。肿瘤的尺寸可以通过标准方法测量,例如反射学研究,例如 CAT 或 MRI 扫描,以及能被用来判断肿瘤的生长是否已经被延缓或甚至逆转的连续的测量。与疾病相关的症状(例如疼痛)的缓解,和整体状况的改善可能被用来帮助判断治疗的
25 30 有效性。

当本发明与上面所列的特定的具体实施方案结合描述时,其许多改变、修改和变化对于本领域普通技术人员都是显而易见的。所有这

些变化、修改和变化都落在了本发明的精神和范围内。