

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480032395.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/5685 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 2 月 21 日

[11] 公开号 CN 1917877A

[22] 申请日 2004.11.4

[21] 申请号 200480032395.8

[30] 优先权

[32] 2003.11.6 [33] US [31] 60/517,820

[86] 国际申请 PCT/US2004/036859 2004.11.4

[87] 国际公布 WO2005/046691 英 2005.5.26

[85] 进入国家阶段日期 2006.4.30

[71] 申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 B·朗 P·柯施梅耶

W·R·毕晓普 L·阿兰德

C·坦德勒

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王颖煜 李炳爱

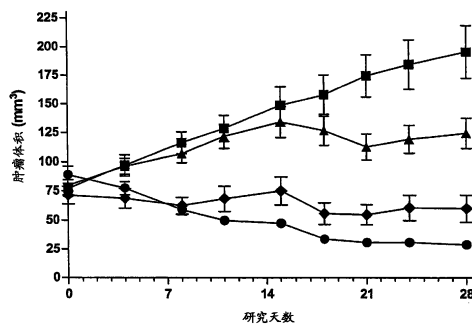
权利要求书 7 页 说明书 30 页 附图 9 页

[54] 发明名称

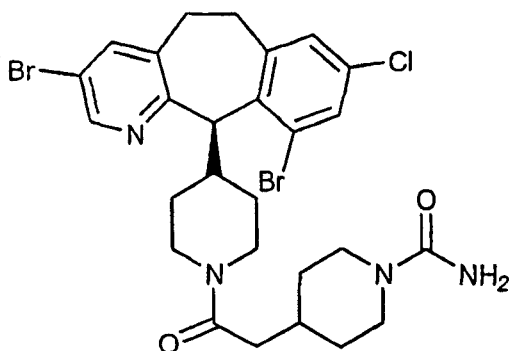
用于治疗乳癌的法呢基转移酶抑制剂和抗激素药的组合

[57] 摘要

本申请公开了一种治疗乳癌的方法。该方法包括给予 FTI、至少一种抗激素药(如芳香酶抑制剂、抗雌激素药和 LHRH 类似物),任选的化疗药物(如曲妥单抗),和任选的放射治疗。例如,本申请公开了使用 FTI 和阿那曲唑治疗乳癌。还公开了一种使用 FTI、阿那曲唑和氟维司群治疗乳癌的方法。本申请公开的还有包括 FTI、至少一种抗激素药和药学上可接受的载体在内的药物组合物;和包括 FTI、至少一种抗激素药、至少一种化疗药物和药学上可接受的载体在内的组合物;和包括 FTI、至少一种化疗药物和药学上可接受的载体的组合物。



1、法呢基转移酶抑制剂：



在制备治疗乳癌的药物中的用途，与所述药物一起使用的有

(1) 至少一种抗激素药，选自：

(a) 芳香酶抑制剂；

(b) 抗雌激素药；和

(c) LHRH 类似物；和

(2) 任选地，至少一种化疗药物。

2、权利要求 1 的用途，其中所述药物与至少一种抗激素药一起使用，所述抗激素药选自：

(a) 芳香酶抑制剂；

(b) 抗雌激素药；和

(c) LHRH 类似物。

3、权利要求 1 或 2 中任何一项的用途，其中所述药物与至少一种芳香酶抑制剂一起使用。

4、权利要求 1 或 2 中任何一项的用途，其中所述药物与至少一种抗雌激素药一起使用。

5、权利要求 1 的用途，其中所述药物与至少一种芳香酶抑制剂和至少一种抗雌激素药一起使用。

6、权利要求 1 的用途，其中所述药物与至少一种芳香酶抑制剂，和至少一种化疗药物一起使用。

7、权利要求 1 的用途，其中所述药物与至少一种抗雌激素药，和至少一种化疗药物一起使用。

8、权利要求 1 的用途，其中所述药物与至少一种芳香酶抑制剂，至少一种抗雌激素药，和至少一种化疗药物一起使用。

9、权利要求 1 的用途，其中所述

(a) 芳香酶抑制剂，选自：阿那曲唑，来曲唑，依西美坦，法屈唑或福美斯坦；

(b) 抗雌激素药，选自：他莫昔芬，氟维司群，雷洛昔芬，或 Acolbifene；

(c) LHRH 类似物，选自：戈舍瑞林或亮丙瑞林；和

(d) 化疗药物，选自：曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，或波替单抗。

10、权利要求 2 的用途，其中所述

(a) 芳香酶抑制剂，选自：阿那曲唑，来曲唑，依西美坦，法屈唑或福美斯坦；

(b) 抗雌激素药，选自：他莫昔芬，氟维司群，雷洛昔芬，或 Acolbifene；和

(c) LHRH 类似物，选自：戈舍瑞林或亮丙瑞林。

11、权利要求 1 的用途，其中所述药物与阿那曲唑一起使用。

12、权利要求 1 的用途，其中所述药物与来曲唑一起使用。

13、权利要求 1 的用途，其中所述药物与依西美坦一起使用。

14、权利要求 1 的用途，其中所述药物与法屈唑一起使用。

15、权利要求 1 的用途，其中所述药物与福美斯坦一起使用。

16、权利要求 1 的用途，其中所述药物与他莫昔芬一起使用。

17、权利要求 1 的用途，其中所述药物与氟维司群一起使用。

18、权利要求 1 的用途，其中所述药物与雷洛昔芬一起使用。

19、权利要求 1 的用途，其中所述药物与 Acolbifene 一起使用。

20、权利要求 1 的用途，其中所述药物与戈舍瑞林一起使用。

21、权利要求 1 的用途，其中所述药物与亮丙瑞林一起使用。

22、权利要求 11 至 15 中任一项所述的用途，其中使用的还有抗雌激素

药，且其中所述抗雌激素药选自：他莫昔芬，氟维司群，雷洛昔芬，或 Acolbifene。

23、权利要求 11 至 15 中任一项所述的用途，其中使用的还有他莫昔芬。

24、权利要求 11 至 15 中任一项所述的用途，其中使用的还有氟维司群。

25、权利要求 11 至 15 中任一项所述的用途，其中使用的还有化疗药物，其中所述化疗药物选自：曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，或波替单抗。

26、权利要求 16 至 19 中任一项所述的用途，其中使用的还有化疗药物，其中所述化疗药物选自：曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，或波替单抗。

27、权利要求 20 或 21 中任一项所述的用途，其中使用的还有化疗药物，其中所述化疗药物选自：曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，或波替单抗。

28、权利要求 11 至 15 中任一项所述的用途，其中使用的还有抗雌激素药和化疗药物，其中所述抗雌激素药选自：他莫昔芬，氟维司群，雷洛昔芬，或 Acolbifene，其中所述化疗药物选自：曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，或波替单抗。

29、权利要求 11 至 15 中任一项所述的用途，其中使用的还有他莫昔芬和化疗药物，其中所述化疗药物选自：曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，或波替单抗。

30、权利要求 11 至 15 中任一项所述的用途，其中使用的还有氟维司群和化疗药物，其中所述化疗药物选自：曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，或波替单抗。

31、权利要求 1 的用途，其中与所述药物一起使用的是：

- (a) 至少一种芳香酶抑制剂；和
- (b) 至少一种 LHRH 类似物。

32、权利要求 1 的用途，其中与所述药物一起使用的是：

- (a) 至少一种抗雌激素药；和

(b) 至少一种 LHRH 类似物。

33、权利要求 1 的用途，其中与所述药物一起使用的是：

(a) 至少一种芳香酶抑制剂，选自：阿那曲唑，来曲唑，依西美坦，法屈唑或福美斯坦；和

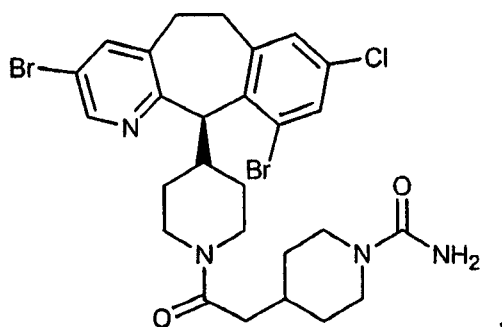
(b) 至少一种 LHRH 类似物，选自：戈舍瑞林或亮丙瑞林。

34、权利要求 1 的用途，其中与所述药物一起使用的是：

(a) 至少一种抗雌激素药，选自：他莫昔芬，氟维司群，雷洛昔芬，或 Acolbifene；和

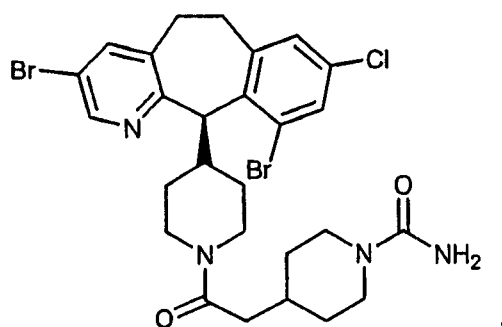
(b) 至少一种 LHRH 类似物，选自：戈舍瑞林或亮丙瑞林。

35、一种药物组合物，其中包括 FTI



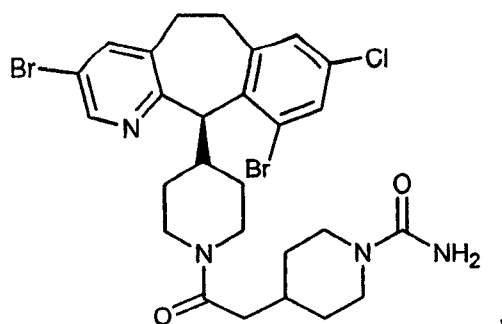
至少一种抗激素药，和药学上可接受的载体。

36、一种药物组合物，其中包括 FTI



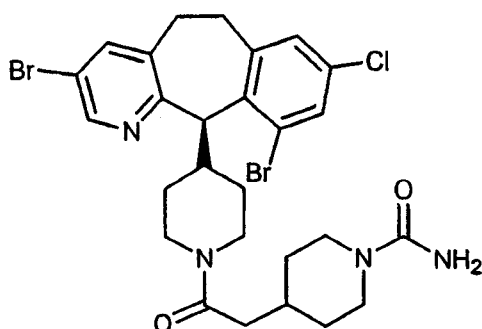
至少一种抗激素药，至少一种化疗药物，和药学上可接受的载体。

37、一种药物组合物，其中包括 FTI



至少一种化疗药物，和药学上可接受的载体。

38、法呢基转移酶抑制剂：



在治疗乳癌中的用途，所述药物与如下药物一起使用：

- (1) 至少一种抗激素药，选自：
 - (a) 芳香酶抑制剂；
 - (b) 抗雌激素药；和
 - (c) LHRH 类似物；和
- (2) 任选地，至少一种化疗药物。

39、权利要求 38 的用途，其中所述药物与选自如下的至少一种抗激素药一起使用：

- (a) 芳香酶抑制剂；
- (b) 抗雌激素药；和
- (c) LHRH 类似物。

40、权利要求 38 或 39 的用途，其中所述药物与至少一种芳香酶抑制剂一起使用，或与至少一种抗雌激素药一起使用，或与至少一种芳香酶抑制剂和至少一种抗雌激素药一起使用。

41、权利要求 38 的用途，其中与所述药物一起给药的是：

- (a) 至少一种芳香酶抑制剂, 和至少一种化疗药物; 或
- (b) 至少一种抗雌激素药, 和至少一种化疗药物; 或
- (c) 至少一种芳香酶抑制剂, 至少一种抗雌激素药, 和至少一种化疗药物。

42、权利要求 38 的用途, 其中所述

- (a) 芳香酶抑制剂, 选自: 阿那曲唑, 来曲唑, 依西美坦, 法屈唑或福美斯坦;
- (b) 抗雌激素药, 选自: 他莫昔芬, 氟维司群, 雷洛昔芬, 或 Acolbifene;
- (c) LHRH 类似物, 选自: 戈舍瑞林或亮丙瑞林; 和
- (d) 化疗药物, 选自: 曲妥单抗, 吉非替尼, 埃罗替尼, 贝伐单抗, 西妥昔单抗, 或波替单抗。

43、权利要求 39 的用途, 其中所述

- (a) 芳香酶抑制剂, 选自: 阿那曲唑, 来曲唑, 依西美坦, 法屈唑或福美斯坦;
- (b) 抗雌激素药, 选自: 他莫昔芬, 氟维司群, 雷洛昔芬, 或 Acolbifene;
- (c) LHRH 类似物, 选自: 戈舍瑞林或亮丙瑞林。

44、权利要求 38 的用途, 其中所述法呢基转移酶抑制剂与阿那曲唑一起给药。

45、权利要求 38 的用途, 其中所述法呢基转移酶抑制剂与来曲唑一起给药。

46、权利要求 38 的用途, 其中所述法呢基转移酶抑制剂与依西美坦一起给药。

47、权利要求 38 的用途, 其中所述法呢基转移酶抑制剂与法屈唑一起给药。

48、权利要求 38 的用途, 其中所述法呢基转移酶抑制剂与福美斯坦一起给药。

49、权利要求 38 的用途, 其中所述法呢基转移酶抑制剂与他莫昔芬一起给药, 或与氟维司群一起给药, 或与雷洛昔芬一起给药, 或与 Acolbifene

一起给药，或与戈舍瑞林一起给药，或与亮丙瑞林一起给药。

50、权利要求 44 至 48 中任一项所述的用途，其中给药的还有抗雌激素药，其中所述抗雌激素药选自：他莫昔芬，氟维司群，雷洛昔芬，或 Acolbifene。

51、权利要求 44 至 48 中任一项所述的用途，其中给药的还有化疗药物，其中所述化疗药物选自：曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，或波替单抗。

52、权利要求 44 至 48 中任一项所述的用途，其中给药的还有抗雌激素药，和化疗药物，其中所述抗雌激素药选自：他莫昔芬，氟维司群，雷洛昔芬，或 Acolbifene，其中所述化疗药物选自：曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，或波替单抗。

53、权利要求 38 所述的用途，其中与所述法呢基转移酶抑制剂一起给药的是：

- (a) 至少一种芳香酶抑制剂，和至少一种 LHRH 类似物；或
- (b) 至少一种抗雌激素药，和至少一种 LHRH 类似物；或
- (c) 至少一种芳香酶抑制剂，选自：阿那曲唑，来曲唑，依西美坦，法屈唑或福美斯坦；和至少一种 LHRH 类似物，选自：戈舍瑞林或亮丙瑞林；或
- (d) 至少一种抗雌激素药，选自：他莫昔芬，氟维司群，雷洛昔芬，或 Acolbifene；和至少一种 LHRH 类似物，选自：戈舍瑞林或亮丙瑞林。

用于治疗乳癌的法呢基转移酶抑制剂和抗激素药的组合

治疗乳癌的方法

背景技术

乳癌的治疗和预防是本领域技术人员关注的焦点。因此，乳癌的治疗方法和预防措施是对本领域的有益贡献。本发明作出了这一贡献。

发明概述

本发明涉及一种在需要这种治疗的患者中治疗乳癌（即绝经后和绝经前乳癌，例如激素依赖型乳癌）的方法，其中包括给予患者法呢基转移酶抑制剂（FTI）和激素疗法（即抗激素药）。

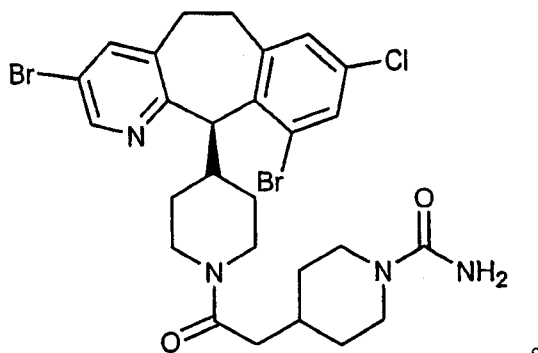
本发明的方法包括激素依赖型转移性和晚期乳癌的治疗，激素依赖型原发性和早期乳癌的辅助治疗、原发性导管癌的治疗和原发性炎症型乳癌治疗。

在本发明的方法中可任选新辅助疗法（即使用化学治疗剂）与 FTI 和激素治疗剂一起使用。

在本发明的方法中可任选给予放射治疗。

本发明的方法也可用于具有高的患乳癌风险的患者预防乳癌。

FTI 是



附图简述

图 1 显示 FTI 和 4-OH 他莫昔芬组合物对雌激素刺激型 MCF-7 细胞生长

的抑制作用。

图 2 显示 FTI 和氟维司群 (Fulvestrant) 组合物对雌激素刺激型 MCF-7 细胞生长的抑制作用。

图 3 显示 FTI (20 mpk, b.i.d.) 和阿那曲唑 (5.0 mpk, b.i.d.) 组合物对 MCF-7arom 乳房肿瘤的抑制作用。

图 4 显示 FTI (40 mpk, b.i.d.) 和阿那曲唑 (5.0 mpk, b.i.d.) 组合物对 MCF-7arom 乳房肿瘤的抑制作用。

图 5 显示 FTI (60 mpk, b.i.d.) 和阿那曲唑 (5.0 mpk, b.i.d.) 组合物对 MCF-7arom 乳房肿瘤的抑制作用。

图 6 显示用 FTI 和阿那曲唑治疗 28 天后 MCF-7arom 乳房肿瘤的最终体积。

图 7 显示 FTI (40 mpk, b.i.d.) 和来曲唑 (2.5 mpk, q.d.) 组合物对 MCF-7arom 乳房肿瘤的抑制作用。

图 8 显示 FTI (40 mpk, b.i.d.) 和他莫昔芬 (25 mpk, q.d.) 组合物对 MCF-7arom 乳房肿瘤的抑制作用。

图 9 显示 FTI (40 mpk, b.i.d.) 和他莫昔芬 (25 mpk, q.d.) 组合物对 MCF-7arom 乳房肿瘤的抑制作用。

发明详述

下述术语的含义如下除非另有规定。

“至少一种”一指一种或一种以上，例如 1, 2 或 3, 或 1 或 2, 或 1。

“连续地”一指一个接着另一个。

“同时地”一指在同样的时间。

“i.m.”一指肌肉内。

“mpk”一指每公斤的毫克数 (按体重)

“患者”一指哺乳动物，优选指人。

“p.o.”一指通过嘴，即口服。

“s.c.”一指皮下的。

“治疗有效量”或“有效量”一指获得预期治疗效果所需的剂量，例如，提供完全反应所需的剂量，抑制或阻止肿瘤生长、缩小肿瘤尺寸、诱导肿瘤消退、减轻一种或多种癌症症状或导致其消失、消除肿瘤、和 / 或

长期维持肿瘤稳定（生长抑制）所需的剂量

“LHRH”——代表促黄体激素释放激素。

在图 1 中：

■代表 0.0 μ M 的 FTI

▲代表 0.01 μ M 的 FTI

▼代表 0.05 μ M 的 FTI

◆代表 0.10 μ M 的 FTI

●代表 0.50 μ M 的 FTI

□代表 1.0 μ M 的 FTI

图 1 显示 FTI 和 4-OH 他莫昔芬组合物对雌激素刺激型 MCF-7 细胞生长的抑制作用。在测试的单一药剂 4-OH 他莫昔芬的各种浓度条件下，FTI 和 4-OH 他莫昔芬的组合都更能有效抑制 MCF-7 细胞增殖。

在图 2 中：

■代表 0.0 μ M 的 FTI

▲代表 0.01 μ M 的 FTI

●代表 0.10 μ M 的 FTI

▼代表 1.0 μ M 的 FTI

图 2 显示 FTI 和氟维司群组合物对雌激素刺激型 MCF-7 细胞生长的抑制作用。在测试的单一药剂氟维司群的各种浓度条件下，FTI 和氟维司群的组合更能有效抑制 MCF-7 细胞增殖。

在图 3 中：

■代表载体

▲代表阿那曲唑（5 mpk）

▼代表 FTI（20 mpk）

●代表 FTI+阿那曲唑

图 3 显示 FTI（20 mpk, b.i.d.）和阿那曲唑（5.0 mpk, b.i.d.）组合物对 MCF-7_{arom} 乳房肿瘤的抑制作用。单一药剂 FTI 和阿那曲唑治疗抑制了 MCF-7_{arom} 人类乳房肿瘤的生长。FTI 和阿那曲唑的组合更能有效抑制肿瘤生长和诱导肿瘤消退。

在图 4 中：

■ 代表载体

▲ 代表阿那曲唑（5 mpk）

◆ 代表 FTI（40 mpk）

● 代表 FTI+阿那曲唑

图 4 显示 FTI（40 mpk, b.i.d.）和阿那曲唑（5.0 mpk, b.i.d.）组合物对 MCF-7arom 乳房肿瘤的抑制作用。单一药剂 FTI 和阿那曲唑治疗抑制了 MCF-7arom 乳房肿瘤的生长。FTI 和阿那曲唑的组合更能有效抑制肿瘤生长和诱导肿瘤消退。

在图 5 中：

■ 代表载体

▲ 代表阿那曲唑（5 mpk）

▼ 代表 FTI（60 mpk）

● 代表 FTI+阿那曲唑

图 5 显示 FTI（60 mpk, b.i.d.）和 Anastrozole（5.0 mpk, b.i.d.）组合物对 MCF-7arom 乳房肿瘤的抑制作用。单一药剂 FTI 和阿那曲唑治疗抑制了 MCF-7arom 乳房肿瘤的生长。FTI 和阿那曲唑的组合更能有效抑制肿瘤生长和诱导肿瘤消退。

在图 6 中：

第 1 组代表载体

第 2 组代表阿那曲唑（5 mpk）

第 3 组代表 FTI（20 mpk）

第 4 组代表 FTI（40 mpk）

第 5 组代表 FTI（60 mpk）

第 6 组代表 FTI（20 mpk）+ 阿那曲唑（5 mpk）

第 7 组代表 FTI（40 mpk）+ 阿那曲唑（5 mpk）

第 8 组代表 FTI（60 mpk）+ 阿那曲唑（5 mpk）

图 6 显示用 FTI 和阿那曲唑治疗 28 天后 MCF-7arom 乳房肿瘤的最终体积。FTI 和 Anastrozole 的组合在疗效上优于单一药剂的 FTI 和阿那曲唑。而且，各种联合治疗均诱导了显著的肿瘤消退。

在图 7 中：

■代表载体

▼代表来曲唑（2.5 mpk）

▲代表 FTI（40 mpk）

●代表来曲唑+FTI

图 7 显示 FTI（40 mpk, b.i.d.）和来曲唑（2.5 mpk, q.d.）组合物对 MCF-7arom 乳房肿瘤的抑制作用。单一药剂 FTI 和来曲唑的治疗抑制 MCF-7arom 人乳房肿瘤的生长。FTI 和来曲唑的组合更能有效抑制肿瘤生长和诱导肿瘤消退。

在图 8 中：

■代表载体

▲代表他莫昔芬（25 mpk）

▼代表 FTI（40 mpk）

●代表他莫昔芬+FTI

图 8 显示 FTI（40 mpk, b.i.d.）和他莫昔芬（25 mpk, q.d.）组合物对 MCF-7arom 乳房肿瘤的抑制作用。单一药剂 FTI 和他莫昔芬的治疗抑制 MCF-7arom 人乳房肿瘤的生长。FTI 和他莫昔芬的组合更能有效抑制肿瘤生长和诱导肿瘤消退。

在图 9 中：

■代表载体

▲代表他莫昔芬（25 mpk）

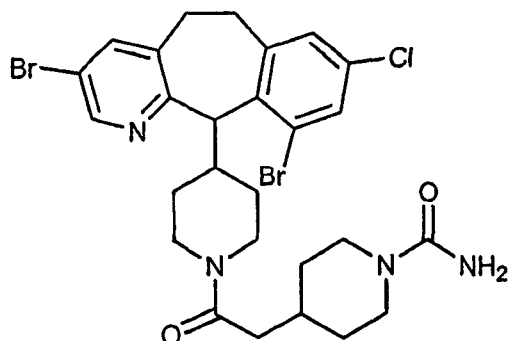
▼代表 FTI（40 mpk）

●代表他莫昔芬+FTI

图 9 显示 FTI（40 mpk, b.i.d.）和他莫昔芬（25 mpk, q.d.）组合物对 MCF-7arom 乳房肿瘤的抑制作用。单一药剂他莫昔芬的治疗抑制 MCF-7 乳房肿瘤的生长，单一药剂 FTI 诱导肿瘤消退。FTI 和他莫昔芬的组合也能诱导肿瘤消退。

本发明的方法涉及 FTI 和药物的组合物用于治疗乳癌，即本发明涉及治疗乳癌的组合疗法。本领域技术人员会想到通常将 FTI 和药物作为单个药物组合物给病人服用。包括不止一种药物的药物组合物的用途落在本发明的范围内。

FTI, 也称为法呢基蛋白转移酶 (FPT) 抑制剂, 也可表示为

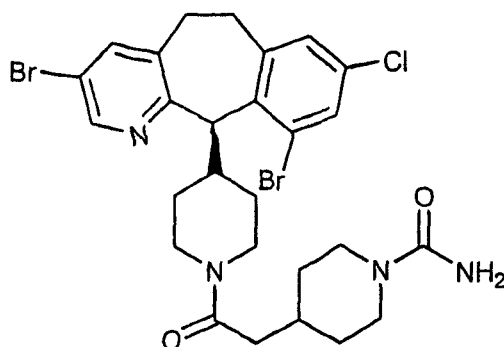


(+)-对映体

FTI 获自新泽西 Kenilworth 的 Schering Corporation。也可参见 U.S.5874442, U.S.6632455B2 和 U.S.2004/0122232 (2004 年 6 月 24 日公布), 其中所公开的内容这里全文引用作为参考。

本文所述方法中使用的 FTI 还包括包括 FTI 的药物组合物的用途。该组合物获自 Schering Corporation, 商标名 Sarasar。

因而, 本发明涉及一种治疗 (或预防) 需要该治疗的患者中的乳腺癌 (即绝经后和绝经前乳腺癌, 例如激素依赖型乳腺癌) 的方法, 包括给予所述患者治疗有效量的法呢基转移酶抑制剂:



和至少一种选自下列的治疗有效量的抗激素药:

- (a) 芳香酶抑制剂;
- (b) 抗雌激素药; 和
- (c) LHRH 类似物; 和

所述治疗可任选地包括给予至少一种化疗药物。

FTI 优选口服给药，最优选以胶囊形式给药。

芳香酶抑制剂的例子包括但不限于：阿那曲唑（如瑞宁得（Arimidex）），来曲唑（如弗隆（Femara）），依西美坦（阿诺新（Aromasin）），法屈唑（Fadrazole）和福美斯坦（如兰他隆（Lentaron））。

抗雌激素药的例子包括但不限于：他莫昔芬（如诺瓦得士（Nolvadex）），氟维司群（如 Faslodex），雷洛昔芬（如 Evista），和 Acolbifene。

LHRH 类似物的例子包括但不限于：戈舍瑞林（如 Zoladex）和亮丙瑞林（如亮丙瑞林醋酸盐，如 Lupron 或 Lupron Depot）。

化疗药物的例子包括但不限于：曲妥单抗（如赫赛汀（Herceptin）），吉非替尼（如 Iressa），埃罗替尼（如 Erolotinib HCl，如 Tarceva），贝伐单抗（如 Avastin），西妥昔单抗（如 Erbitux），和波替单抗（Bortezomib）（如 Velcade）。

优选地，当使用超过一种抗激素药时，每种药物选自不同的药物分类。例如，当一种药物为芳香酶抑制剂（如阿那曲唑，来曲唑或依西美坦）时，一种药物为抗雌激素药（如他莫昔芬或氟维司群）。

本发明的一个实施方式涉及一种在需要该治疗的患者中治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予治疗有效量的 FTI 和至少一种下述抗激素药：

- (a) 芳香酶抑制剂；
- (b) 抗雌激素药；和
- (c) LHRH 类似物；和

给予有效量的至少一种化疗药物。

本发明的另一个实施方式涉及一种在需要该治疗的患者中治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予治疗有效量的 FTI 和至少一种下述抗激素药：

- (a) 芳香酶抑制剂；
- (b) 抗雌激素药；和

(c) LHRH 类似物。

本发明的另一个实施方式涉及一种在需要该治疗的患者中治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予治疗有效量的 FTI 和至少一种下述抗激素药：

(a) 芳香酶抑制剂；

(b) 抗雌激素药。

本发明的另一个实施方式涉及一种在需要该治疗的患者中治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予治疗有效量的 FTI 和至少一种下述抗激素药：

(a) 芳香酶抑制剂；和

(b) 抗雌激素药；和

至少一种化疗药物。

本发明的另一个实施方式涉及一种在需要该治疗的患者中治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予治疗有效量的 FTI 和至少一种芳香酶抑制剂。

本发明的另一个实施方式涉及一种在需要该治疗的患者中治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予治疗有效量的 FTI，至少一种芳香酶抑制剂，和至少一种化疗药物。

本发明的另一个实施方式涉及一种在需要该治疗的患者中治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予治疗有效量的：

FTI；

至少一种下述的抗激素药：

(a) 芳香酶抑制剂，选自阿那曲唑，来曲唑，依西美坦，法屈唑和福美斯坦；

(b) 抗雌激素药，选自他莫昔芬，氟维司群，雷洛昔芬，和 Acolbifene；和

(c) LHRH 类似物，选自戈舍瑞林和亮丙瑞林；和

给予至少一种有效量的化疗药物，选自：曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种在需要该治疗的患者中治疗或预防

乳癌的方法，其中所述治疗包括给予治疗有效量的：

FTI；

至少一种下述的抗激素药：

(a) 芳香酶抑制剂，选自阿那曲唑，来曲唑，依西美坦，法屈唑和福美斯坦；

(b) 抗雌激素药，选自他莫昔芬，氟维司群，雷洛昔芬，和 Acolbifene；和

(c) LHRH 类似物，选自戈舍瑞林和亮丙瑞林。

本发明的另一个实施方式涉及一种在需要该治疗的患者中治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予治疗有效量的：

FTI；

至少一种下述的抗激素药：

(a) 芳香酶抑制剂，选自阿那曲唑，来曲唑，依西美坦，法屈唑和福美斯坦；和

(b) 抗雌激素药，选自他莫昔芬，氟维司群，雷洛昔芬，和 Acolbifene。

本发明的另一个实施方式涉及一种在需要该治疗的患者中治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的：

FTI；

至少一种下述的抗激素药：

(a) 芳香酶抑制剂，选自阿那曲唑，来曲唑，依西美坦，法屈唑和福美斯坦；

(b) 抗雌激素药，选自他莫昔芬，氟维司群，雷洛昔芬，和 Acolbifene；和

给予有效量的至少一种化疗药物，选自：曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的：

FTI；和

至少一种芳香酶抑制剂，选自阿那曲唑，来曲唑，依西美坦，法屈唑

和福美斯坦。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的：

FTI；

至少一种芳香酶抑制剂，选自阿那曲唑，来曲唑，依西美坦，法屈唑和福美斯坦；和

给予有效量的至少一种化疗药物，选自：曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的：

(a) FTI

(b) 至少一种芳香酶抑制剂，和

(c) 至少一种 LHRH 类似物。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的：

(a) FTI

(b) 至少一种抗雌激素药，和

(c) 至少一种 LHRH 类似物。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的：

(a) FTI；

(b) 至少一种芳香酶抑制剂，选自阿那曲唑，来曲唑，依西美坦，法屈唑和福美斯坦；和

(c) 至少一种 LHRH 类似物，选自戈舍瑞林和亮丙瑞林。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的：

(a) FTI；

(b) 至少一种抗雌激素药，选自他莫昔芬，氟维司群，雷洛昔芬，和 Acolbifene；和

(c) 至少一种 LHRH 类似物，选自戈舍瑞林和亮丙瑞林。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI 和阿那曲唑。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI 和来曲唑。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI 和依西美坦。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI 和法屈唑。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI 和福美斯坦。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI 和他莫昔芬。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI 和氟维司群。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI 和雷洛昔芬。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI 和 Acolbifene。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI 和戈舍瑞林。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI 和亮丙瑞林。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，阿那曲唑，和抗雌激素药，抗雌激素药选自他莫昔芬，氟维司群，雷洛昔芬，和 Acolbifene。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，来曲唑，和抗雌激素药，抗雌激素药选自他莫昔芬，氟维司群，雷洛昔芬，和 Acolbifene。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，依西美坦，和抗雌激素

药，抗雌激素药选自他莫昔芬，氟维司群，雷洛昔芬，和 Acolbifene。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，法屈唑，和抗雌激素药，抗雌激素药选自他莫昔芬，氟维司群，雷洛昔芬，和 Acolbifene。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，福美斯坦，和抗雌激素药，抗雌激素药选自他莫昔芬，氟维司群，雷洛昔芬，和 Acolbifene。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，阿那曲唑，和他莫昔芬。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，来曲唑，和他莫昔芬。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，依西美坦，和他莫昔芬。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，法屈唑，和他莫昔芬。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，福美斯坦，和他莫昔芬。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，阿那曲唑，和氟维司群。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，来曲唑，和氟维司群。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，依西美坦，和氟维司群。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，法屈唑，和氟维司群。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，福美斯坦，和氟维司群。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，阿那曲唑，和化疗药物，其中化疗药物选自曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单

抗，和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，来曲唑，和化疗药物，其中化疗药物选自曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，依西美坦，和化疗药物，其中化疗药物选自曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，法屈唑，和化疗药物，其中化疗药物选自曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，福美斯坦，和化疗药物，其中化疗药物选自曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，他莫昔芬，和化疗药物，其中化疗药物选自曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，氟维司群，和化疗药物，其中化疗药物选自曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，雷洛昔芬，和化疗药物，其中化疗药物选自曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述

治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI, Acolbifene, 和化疗药物, 其中化疗药物选自曲妥单抗, 吉非替尼, 埃罗替尼, 贝伐单抗, 西妥昔单抗, 和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法, 其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI, 戈舍瑞林, 和化疗药物, 其中化疗药物选自曲妥单抗, 吉非替尼, 埃罗替尼, 贝伐单抗, 西妥昔单抗, 和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法, 其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI, 亮丙瑞林, 和化疗药物, 其中化疗药物选自曲妥单抗, 吉非替尼, 埃罗替尼, 贝伐单抗, 西妥昔单抗, 和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法, 其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI, 阿那曲唑, 抗雌激素药, 和化疗药物, 其中抗雌激素药选自他莫昔芬, 氟维司群, 雷洛昔芬, 和 Acolbifene, 其中化疗药物选自曲妥单抗, 吉非替尼, 埃罗替尼, 贝伐单抗, 西妥昔单抗, 和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法, 其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI, 来曲唑, 抗雌激素药, 和化疗药物, 其中抗雌激素药选自他莫昔芬, 氟维司群, 雷洛昔芬, 和 Acolbifene, 其中化疗药物选自曲妥单抗, 吉非替尼, 埃罗替尼, 贝伐单抗, 西妥昔单抗, 和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法, 其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI, 依西美坦, 抗雌激素药, 和化疗药物, 其中抗雌激素药选自他莫昔芬, 氟维司群, 雷洛昔芬, 和 Acolbifene, 其中化疗药物选自曲妥单抗, 吉非替尼, 埃罗替尼, 贝伐单抗, 西妥昔单抗, 和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法, 其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI, 法屈唑, 抗雌激素药, 和化疗药物, 其中抗雌激素药选自他莫昔芬, 氟维司群, 雷洛昔芬, 和 Acolbifene, 其中化疗药物选自曲妥单抗, 吉非替尼, 埃罗替尼, 贝伐单

抗，西妥昔单抗，和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，福美斯坦，抗雌激素药，和化疗药物，其中抗雌激素药选自他莫昔芬，氟维司群，雷洛昔芬，和 Acolbifene，其中化疗药物选自曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，阿那曲唑，他莫昔芬，和化疗药物，其中化疗药物选自曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，来曲唑，他莫昔芬，和化疗药物，其中化疗药物选自曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，依西美坦，他莫昔芬，和化疗药物，其中化疗药物选自曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，法屈唑，他莫昔芬，和化疗药物，其中化疗药物选自曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，福美斯坦，他莫昔芬，和化疗药物，其中化疗药物选自曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，阿那曲唑，氟维司群，和化疗药物，其中化疗药物选自曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，来曲唑，氟维司群，和化疗药物，其中化疗药物选自曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，依西美坦，氟维司群，和化疗药物，其中化疗药物选自曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，法屈唑，氟维司群，和化疗药物，其中化疗药物选自曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，福美斯坦，氟维司群，和化疗药物，其中化疗药物选自曲妥单抗，吉非替尼，埃罗替尼，贝伐单抗，西妥昔单抗，和波替单抗。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，戈舍瑞林和他莫昔芬。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，戈舍瑞林和氟维司群。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，戈舍瑞林和雷洛昔芬。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，戈舍瑞林和 Acolbifene。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，亮丙瑞林和他莫昔芬。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，亮丙瑞林和氟维司群。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，亮丙瑞林和雷洛昔芬。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，亮丙瑞林和 Acolbifene。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，戈舍瑞林和阿那曲唑。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，戈舍瑞林和来曲唑。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，戈舍瑞林和依西美坦。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，戈舍瑞林和法屈唑。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，戈舍瑞林和福美斯坦。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，亮丙瑞林和阿那曲唑。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，亮丙瑞林和来曲唑。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，亮丙瑞林和依西美坦。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，亮丙瑞林和法屈唑。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI，亮丙瑞林和福美斯坦。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI 和阿那曲唑。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI 和来曲唑。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI 和依西美坦。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的 FTI 和他莫昔芬。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的FTI和氟维司群。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的FTI，阿那曲唑和氟维司群。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的FTI，来曲唑和氟维司群。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的FTI，依西美坦和氟维司群。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的FTI，阿那曲唑和他莫昔芬。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的FTI，来曲唑和他莫昔芬。

本发明的另一个实施方式涉及一种治疗或预防乳癌的方法，其中所述治疗包括给予需要治疗的患者治疗有效量的FTI，依西美坦和他莫昔芬。

本发明的其它实施方式还涉及上述任何实施方式，其中化疗药物为曲妥单抗。

本发明的其它实施方式还涉及上述任何实施方式，其中所用方法涉及治疗乳癌的方法。

FTI抑制剂，抗激素药和化疗药物可以同时给药，也可以顺序给药。

抗激素药和任选的化疗药物可根据本领域技术人员熟知的常规用法、剂量和剂型来给药（如 Physician's Desk Reference 或已公布的文献）。例如，对于他莫昔芬、氟维司群、雷洛昔芬、阿那曲唑、来曲唑、依西美坦、亮丙瑞林和戈舍瑞林，参见 Physician's Desk Reference，第 57 版，2003，由在 Montvale, N, J.07645-1742 的 Thomas PDR 出版，其中公开的内容这里引用作为参考。

通常，本发明的方法为：

FTI可每日给药（如一天一次，优选一天两次）。

芳香酶抑制剂可根据芳香酶抑制剂的已知用法给药（如一天一次），

抗雌激素药可根据抗雌激素药的已知用法给药（如一天一次至一月一次），

LHRH 类似物可根据 LHRH 类似物的已知用法给药（如一月一次至每三个月一次），和

化疗药物可根据化疗药物的已知用法给药（如一天一次至每周一次）。

放射治疗，如果使用的话，一般应根据已知治疗方案在给予 FTI、抗激素药和任选的化疗药物之前进行。

按照本发明的方法，治疗应当是持续进行的（即，进行一个持续的给药方案）。治疗直至完全响应时停止，或者直至熟练的临床医生判断病人已不能从治疗中获益时停止（例如病情恶化时）。

持续的治疗方案可以改为非持续的治疗时间表，如果根据熟练临床医生的判断，在给予一种或多种药物时按照非持续的治疗时间表对病人更为有益。例如，当按本文所述在给予治疗中所用的其它药物的同时，按非持续时间表给予 FTI。按非持续治疗方法使用 FTI 的例子是为期三周的重复周期，FTI 停用一周然后再次给予 FTI。

完全响应后，可以使用本发明方法中的剂量继续用 FTI 进行维持治疗。维持治疗也可包括按本发明方法中所描述的剂量给予抗激素药。维持治疗可只与抗激素药同时使用。例如，在完全响应后，可持续使用芳香酶抑制剂（如阿那曲唑、来曲唑或依西美坦）多至 5 年。或者，例如抗雌激素药，如他莫昔芬，在完全响应后可使用多至 5 年。或者，例如在完全响应后可使用抗雌激素药（如他莫昔芬）多至 5 年，随后使用芳香酶抑制剂（如阿那曲唑、来曲唑或依西美坦）多至 5 年。

FTI 持续给药一天的剂量约 100 mg 至约 600 mg。通常以分剂量给药，优选一天两次。最优选 FTI 每天两次给药，每次约 50 mg 至约 300 mg。更优选 FTI 每天两次给药，每次约 100 mg 至约 200 mg。例子包括 FTI 每天给药两次，每次 100 mg。例子还包括 FTI 每天给药两次，每次 200 mg。

阿那曲唑通过 p.o. 给药，一天一次，每次约 0.5 至约 10 mg，优选每次约 1.0 mg。

来曲唑通过 p.o. 给药，一天一次，每次约 1.0 至约 10 mg，优选每次约 2.5 mg。

依西美坦通过 p.o. 给药，一天一次，每次约 10 至约 50 mg，优选每次约

25 mg。

法屈唑通过 p.o.给药，一天两次，每次约 0.5 至约 10 mg，优选每次约 2.0 mg。

福美斯坦通过 i.m.给药，每两周一次，每次约 100 至约 500 mg，优选每次约 250 mg。

他莫昔芬通过 p.o.给药，一天一次，每次约 10 至约 100 mg，优选每次约 20 mg。

氟维司群通过 i.m.给药，每月一次，每次约 100 至约 1000 mg，优选每次约 250 mg。

雷洛昔芬通过 p.o.给药，一天一次，每次约 10 至约 120 mg，优选每次约 60 mg。

Acolbifene 通过 p.o.给药，一天一次，每次约 5 至约 20 mg，优选每次约 20 mg。

戈舍瑞林通过 s.c.给药，每月或每 3 个月一次，每次约 2 至约 20 mg，每月一次时优选每次约 3.6 mg，每 3 个月一次时优选每次约 10.8 mg。

亮丙瑞林通过 s.c.给药，每月或每三个月一次，每次约 2 至约 20 mg，每月一次时优选每次约 3.75 mg，每三个月一次时优选每次约 11.25 mg。

曲妥单抗通过 i.v.给药，每周一次，每次约 2 至约 20 mpk，优选每次约 2 mpk。曲妥单抗最初一般以每周剂量 2 倍的载药量给药。因而，如先以每周 4 mpk 的载药量给药，再以每周 2 mpk 的载药量给药。

吉非替尼通过 p.o.给药，一天一次，每次约 100 至约 1000 mg，优选每次约 250 mg。

埃罗替尼通过 p.o.给药，一天一次，每次约 100 至约 500 mg，优选每次约 150 mg。

贝伐单抗通过 i.v.给药，每两周一次，每次每公斤体重约 2.5 至约 15 mg，优选每次每公斤体重约 10 mg。

西妥昔单抗通过 i.v.给药，每周一次，每次每平方米约 200 至约 500 mg，优选每次每平方米约 250 mg。

波替单抗通过 i.v.给药，每周两次，持续两周，随后是 10 天的间歇期（21 天的疗程），最多 8 个疗程，每次每平方米约 1.0 至约 2.5 mg，优选每

次每平方米约 1.3 mg。

在本发明优选的实施方式中，需要治疗的病人中的乳癌被治疗（或预防），其中所述治疗包括向所述病人给药：

FTI 口服，每次剂量约 50 mg 至约 300 mg，每天给药两次，和
阿那曲唑 p.o.，每次剂量约 0.5 至约 10 mg，每天给药一次。

在本发明最优选的实施方式中，需要治疗的病人中的乳癌被治疗（或预防），其中所述治疗包括向所述病人给药：

FTI 口服，每次剂量约 100 mg 至 200 mg，每天给药两次，和
阿那曲唑，每次剂量约 1.0 mg，每天给药一次。

在本发明另一个实施方式中，需要治疗的病人中的乳癌被治疗（或预防），其中所述治疗包括所述的病人给药：

FTI 口服，每次剂量约 50 mg 至约 300 mg，每天给药两次，和
来曲唑 p.o.，每次剂量约 1.0 mg 至约 10 mg，每天给药一次。

在本发明另一个实施方式中，需要治疗的病人中的乳癌被治疗（或预防），其中所述治疗包括向所述病人给药：

FTI，每次剂量约 100 mg 至约 200 mg，每天给药两次，和
来曲唑 p.o.，每次剂量约 2.5 mg，每天给药一次。

在本发明另一个实施方式中，需要治疗的病人中的乳癌被治疗（或预防），其中所述治疗包括向所述病人给药：

FTI 口服，每次剂量约 50 mg 至约 300 mg，每天给药两次，和
依西美坦 p.o.，每次剂量约 10 mg 至约 50 mg，每天给药一次。

在本发明另一个实施方式中，需要治疗的病人中的乳癌被治疗（或预防），其中所述治疗包括向所述病人给药：

FTI，每次剂量约 100 mg 至约 200 mg，每天给药两次，和
依西美坦，每次剂量约 25 mg，每天给药一次。

在本发明另一个实施方式中，需要治疗的病人中的乳癌被治疗（或预防），其中所述治疗包括向所述病人给药：

FTI 口服，每次剂量约 50 mg 至约 300 mg，每天给药两次，和
氟维司群 i.m.，每次剂量约 100 mg 至约 1000 mg，每月给药一次。

在本发明另一个实施方式中，需要治疗的病人中的乳癌被治疗（或预

防)，其中所述治疗包括向所述病人给药：

FTI口服，每次剂量约 100 mg 至约 200 mg，每天给药两次，和
氟维司群 i.m.，每次剂量约 250 mg，每月给药一次。

在本发明另一个实施方式中，需要治疗的病人中的乳癌被治疗（或预防），其中所述治疗包括向所述病人给药：

FTI p.o.，每次剂量约 50 mg 至约 300 mg，每天给药两次，和
他莫昔芬 p.o.，每次剂量约 10 mg 至约 100 mg，每天给药一次。

在本发明另一个实施方式中，需要治疗的病人中的乳癌被治疗（或预防），其中所述治疗包括向所述病人给药：

FTI p.o.，每次剂量约 100 mg 至约 200 mg，每天给药两次，和
他莫昔芬 p.o.，每次剂量约 20 mg，每天给药一次。

在本发明其它的实施方式中，需要治疗的病人中的乳癌被治疗，其中所述治疗包括给药包括给予以 FTI，一种芳香酶抑制剂（如阿那曲唑，来曲唑，或依西美坦，优选阿那曲唑），和一种抗雌激素药（如氟维司群和他莫昔芬），其中 FTI、芳香酶抑制剂和抗雌激素药的给药剂量如上所述。

因而，在本发明另一个实施方式的例子中，需要治疗的患者的乳癌被治疗（或预防），其中所述治疗包括向所述患者给药：

FTI p.o.，每次剂量约 50 mg 至约 300 mg，每天给药两次，
阿那曲唑 p.o.，每次剂量约 0.5 mg 至约 10 mg，每天给药一次，和
氟维司群 i.m.，每次剂量约 100 mg 至约 1000 mg，每月给药一次。

在本发明的另一个实施方式中，需要治疗的病人中的乳癌被治疗（或预防），其中所述治疗包括向所述病人给药：

FTI p.o.，每次剂量约 100 mg 至 200 mg，每天给药两次，
阿那曲唑 p.o.，每次剂量约 1.0 mg，每天给药一次，和
氟维司群 i.m.，每次剂量约 250 mg，每月给药一次。

在本发明的另一个实施方式中，需要治疗的病人中的乳癌被治疗（或预防），其中所述治疗包括向所述病人给药：

FTI p.o.，每次剂量约 50 mg 至约 300 mg，每天给药两次，
来曲唑 p.o.，每次剂量约 1.0 mg 至约 10 mg，每天给药一次，和
氟维司群 i.m.，每次剂量约 100 mg 至约 1000 mg，每月给药一次。

在本发明的另一个实施方式中，需要治疗的病人中的乳癌被治疗（或预防），其中所述治疗包括向所述病人给药：

FTI p.o.，每次剂量约 100 mg 至约 200 mg，每天给药两次，
来曲唑 p.o.，每次剂量约 2.5 mg，每天给药一次，和
氟维司群 i.m.，每次剂量约 250 mg，每月给药一次。

在本发明的另一个实施方式中，需要治疗的病人中的乳癌被治疗（或预防），其中所述治疗包括向所述病人给药：

FTI p.o.，每次剂量约 50 mg 至约 300 mg，每天给药两次，
依西美坦 p.o.，每次剂量约 10 mg 至约 50 mg，每天给药一次，和
氟维司群 i.m.，每次剂量约 100 mg 至约 1000 mg，每月给药一次。

在本发明的另一个实施方式中，需要治疗的病人中的乳癌被治疗（或预防），其中所述治疗包括向所述病人给药：

FTI p.o.，每次剂量约 100 mg 至 200 mg，每天给药两次，
依西美坦 p.o.，每次剂量约 25 mg，每天给药一次，和
氟维司群 i.m.，每次剂量约 250 mg，每月给药一次。

在本发明的另一个实施方式中，需要治疗的病人中的乳癌被治疗（或预防），其中所述治疗包括向所述病人给药：

FTI p.o.，每次剂量约 50 mg 至约 300 mg，每天给药两次，
阿那曲唑 p.o.，每次剂量约 0.5 mg 至约 10 mg，每天给药一次，和
他莫昔芬 p.o.，每次剂量约 10 mg 至约 100 mg，每天给药一次。

在本发明的另一个实施方式中，需要治疗的病人中的乳癌被治疗（或预防），其中所述治疗包括向所述病人给药：

FTI p.o.，每次剂量约 100 mg 至约 200 mg，每天给药两次，
阿那曲唑 p.o.，每次剂量约 1.0 mg，每天给药一次，和
他莫昔芬 p.o.，每次剂量约 20 mg，每天给药一次。

在本发明的另一个实施方式中，需要治疗的病人中的乳癌被治疗（或预防），其中所述治疗包括向所述病人给药：

FTI p.o.，每次剂量约 50 mg 至约 300 mg，每天给药两次，
来曲唑 p.o.，每次剂量约 1.0 mg 至约 10 mg，每天给药一次，和
他莫昔芬 p.o.，每次剂量约 10 mg 至约 100 mg，每天给药一次。

在本发明的另一个实施方式中，需要治疗的病人中的乳癌被治疗（或预防），其中所述治疗包括向所述病人给药：

FTI p.o.，每次剂量约 100 mg 至 200 mg，每天给药两次，
来曲唑 p.o.，每次剂量约 2.5 mg，每天给药一次，和
他莫昔芬 p.o.，每次剂量约 20 mg，每天给药一次。

在本发明的另一个实施方式中，需要治疗的病人中的乳癌被治疗（或预防），其中所述治疗包括向所述病人给药：

FTI p.o.，每次剂量约 50 mg 至约 300 mg，每天给药两次，
依西美坦 p.o.，每次剂量约 10 mg 至约 50 mg，每天给药一次，和
他莫昔芬 p.o.，每次剂量约 10 mg 至约 100 mg，每天给药一次。

在本发明的另一个实施方式中，需要治疗的病人中的乳癌被治疗（或预防），其中所述治疗包括向所述病人给药：

FTI p.o.，每次剂量约 100 mg 至约 200 mg，每天给药两次，
依西美坦 p.o.，每次剂量约 25 mg，每天给药一次，和
他莫昔芬 p.o.，每次剂量约 20 mg，每天给药一次。

本领域熟练技术人员会意识到，当使用抗激素药的其它组合时，其中单独抗激素药的用量同上述详细说明的单独抗激素药的用量。

本发明其它的实施方式涉及上述治疗方法，其中 FTI 每天给药两次，每次约 100 mg。

本发明其它的实施方式涉及上述治疗方法，其中 FTI 每天给药两次，每次约 200 mg。

本发明其它的实施方式涉及上述治疗方法，其中给予化疗药物作为 FTI 和抗激素药的补充。在这些实施方式中，FTI 和抗激素药的剂量范围同上述组合疗法中所述的剂量，或同单独 FTI 和抗激素药的剂量，化疗药物的剂量如同上述单独化疗药物的剂量。化疗药物的剂量为本领域所公知。

本发明的其它实施方式涉及药物组合物，其中包括 FTI 和至少一种抗激素药和药学上可接受的载体。

本发明的其它实施方式涉及药物组合物，其中包括 FTI，至少一种抗激素药，至少一种化疗药物和药学上可接受的载体。

本发明的其它实施方式涉及药物组合物，其中包括 FTI，至少一种化疗

药物和药学上可接受的载体。

本领域技术人员会认识到本发明方法中所用的实际给药剂量和用法均可根据熟练临床医生的判断而变化。在熟练临床医生考虑到下列因素如患者年龄、病症和体积，以及所治疗癌症的严重程度和患者对治疗的响应时，可以作出改变给药剂量和用法的决定。

抗激素药、任选化疗药物和任选放射治疗的具体选择均有赖于主治医师的诊断和他们对患者病情和可接受的治疗方案的判断。

熟练的医师根据掌握的知识对所要治疗的乳癌和患者病情进行评估后，能够决定在治疗方案中的给药次序，抗激素药、任选化疗药物和任选放疗重复给药的次数。

因而，根据掌握的经验 and 知识，执行医师能够根据患者个体需要修改抗激素剂、任选化疗药物和任选放疗的每种给药方法，和治疗进度。所有这些改变都处于本发明范围。

主治医生，在判断给药剂量是否有效时，将考虑患者的总体健康状况、和多种明确的体征，如癌症症状（如疼痛）的减轻，对肿瘤生长的抑制，肿瘤的有效缩小，或对转移的抑制。可按照标准方法，例如放射学研究，如 CAT 或 MRI 扫描，来测量肿瘤的大小，成功的测量结果可用于判断肿瘤的生长是否减缓或甚至消退。疾病症状如疼痛的减轻，总体病情的改善也能用于帮助判断治疗的有效性。

测量方法

细胞系。MCF-7 细胞由 Dr.A.Brodie (University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD) 提供，置于补充有 5%胎牛血清 (FBS) 和 1%青霉素/链霉素 (P/S) 的 DMEM 内培养。MCF-7arom 细胞由 Dr.S.Chen (Beckman Research Institute of the City of Hope, Duarte, California) 提供，置于补充有 5%FBS 和 750 μ g/ml 遗传霉素的 DMEM 内培养。

体外生长。研究在植入 96 孔培养皿之前 6 天，用不含酚红的 DPBS 充分冲洗生长在 T-75 烧瓶中的 MCF-7 细胞 (30-50%融合)，将其转移至雌激素耗尽的介质中。雌激素耗尽的介质是不含酚红的 DMEM/F-12，其中含有 10%经热处理和右旋糖苷包衣炭化处理的胎牛血清和 1%的青霉素/链霉素溶液。雌激素耗尽的介质在植入前 3 天更新。在第 0 天，在 96 孔培养皿内雌

激素耗尽的介质中接种细胞（1,200 细胞/孔），并使之附着。在第 1 天，将介质吸出并放回到有雌激素耗尽介质的 6 孔复制物内，所述雌激素耗尽介质补充了 E2（1nM），和 4-OH 他莫昔芬（Sigma Chemical Company, St Louis, MO 范围在 10 nM-10 μ M），或氟维司群（Tocris, Ellisville, MO 范围在 10 nM-1.0 μ M），FTI（范围在 10 nM-10 μ M），以及抗雌激素药和 FTI 的组合。含药介质在第 3 天更新。在第 6 天使用 CellTiter-Glo 冷光生存能力分析仪（Promega Corp., Madison, WI）测定治疗对细胞增殖的影响。

体内生长研究。雌性卵巢切除无胸腺去毛小鼠，得自 Charles River Laboratories（Worcester, MA）。雄甾烯二酮（ Δ 4A）药丸（25 mg 和 15 mg, 90 天缓释）和 17 β -雌二醇（E2）药丸（0.72 mg, 60 天缓释），得自 Innovative Research of America（Saratoga, FL）。阿那曲唑和来曲唑，得自 Sequoia Research Products, Oxford, United Kingdom），和他莫昔芬，得自 Sigma Chemical Company。

MCF-7arom 乳房肿瘤生长按现有记载操作（Lu 等人，1999, Breast Cancer Res. Treat., 57,183-192; Long 等人，2002, Clin Cancer Res., 8,2378-2388），几乎不作修改。为了测量 FTI 和阿那曲唑组合物对 MCF-7arom 乳房肿瘤异种移植物生长的影响，在 100 μ l 的 Matrigel 内（BD Biosciences, Bedford, MA），将 2.5×10^6 MCF-7arom 细胞接种到动物的右侧腹。前一天，动物体内已植入 25 mg 的 90 天型 Δ 4A 药丸。在细胞接种 14 天后，将动物分组（n=10）进行治疗：

- 1) 载体
- 2) 阿那曲唑（5 mg 每公斤[mpk]，口服[p.o.]，每天两次[b.i.d.]）
- 3) FTI（20 mpk, p.o., b.i.d.）
- 4) FTI（40 mpk, p.o., b.i.d.）
- 5) FTI（60 mpk, p.o., b.i.d.）
- 6) FTI（20 mpk, p.o., b.i.d.）+ 阿那曲唑（5 mpk, p.o., b.i.d.）
- 7) FTI（40 mpk, p.o., b.i.d.）+ 阿那曲唑（5 mpk, p.o., b.i.d.）
- 8) FTI（60 mpk, p.o., b.i.d.）+ 阿那曲唑（5 mpk, p.o., b.i.d.）

持续治疗 28 天，每周 2 次用测径器测量肿瘤体积。使用 LABCAT（Innovative Programming Associates Inc., Princeton, NJ）记录肿瘤体积和动

物体重。肿瘤体积按公式 $(w \times l \times h) / 2$ 计算。

为了测量 FTI 和来曲唑的组合对 MCF-7arom 肿瘤细胞异种移植物生长的影响，在 100 μ l 的 Matrigel 内将 5×10^6 MCF-7arom 细胞接种到动物的右侧腹。前一天，动物体内已植入 15 mg 的 90 天型 Δ 4A 药丸。在细胞接种 14 天后，将动物分组 (n=10) 进行治疗：

- 1) 载体
- 2) 来曲唑 (2.5 mpk, p.o., 每天一次[q.d.])
- 3) FTI (20 mpk, p.o., b.i.d.)
- 4) FTI (40 mpk, p.o., b.i.d.)
- 5) FTI (20 mpk, p.o., b.i.d.) + 来曲唑 (2.5 mpk, p.o., q.d.)
- 6) FTI (40 mpk, p.o., b.i.d.) + 来曲唑 (2.5 mpk, p.o., q.d.)

持续治疗 28 天，每周 2 次用测径器如上所述测量肿瘤体积。

为了测量 FTI 和他莫昔芬的组合对 MCF-7arom 肿瘤细胞异种移植物生长的影响，在 100 μ l 的 Matrigel 内将 5×10^6 MCF-7arom 细胞接种到动物的右侧腹。前一天，动物体内已植入 15 mg 的 90 天型 Δ 4A 药丸。在细胞接种 14 天后，将动物分组 (n=10) 进行治疗：

- 1) 载体
- 2) 他莫昔芬 (25 mpk, p.o., q.d.)
- 3) FTI (20 mpk, p.o., b.i.d.)
- 4) FTI (40 mpk, p.o., b.i.d.)
- 5) FTI (20 mpk, p.o., b.i.d.) + 他莫昔芬 (25 mpk, p.o., q.d.)
- 6) FTI (40 mpk, p.o., b.i.d.) + 他莫昔芬 (25 mpk, p.o., q.d.)

持续治疗 28 天，每周 2 次用测径器如上所述测量肿瘤体积。

MCF-7arom 乳房肿瘤生长按现有记载操作 (Osborne 等人, 1995, J.Natl. Cancer Inst., 87,746-750)，几乎不作修改。为了测量 FTI 和他莫昔芬组合物对 MCF-7arom 乳房肿瘤异种移植物生长的影响，在 100 μ l 的 Matrigel 内将 5.0×10^6 MCF-7arom 细胞接种到动物的右侧腹。前一天，动物体内已植入 0.72 mg 的 60 天型药丸。在细胞接种 14 天后，将动物分组 (n=10) 进行治疗：

- 1) 载体

- 2) 他莫昔芬 (25 mpk, p.o., q.d.)
- 3) FTI (20 mpk, p.o., b.i.d.)
- 4) FTI (40 mpk, p.o., b.i.d.)
- 5) FTI (20 mpk, p.o., b.i.d.) + 他莫昔芬 (25 mpk, p.o., q.d.)
- 6) FTI (40 mpk, p.o., b.i.d.) + 他莫昔芬 (25 mpk, p.o., q.d.)

持续治疗 28 天, 每周 2 次用测径器测量肿瘤体积如上所述。

结果

MCF-7 细胞体外生长。MCF-7 细胞对单一药物 4-OH 他莫昔芬 (抑制细胞生长, IC_{50} 值 $0.45 \mu M$) 和 FTI (IC_{50} 值 $0.04 \mu M$) 的治疗非常敏感, 且两种药物都以剂量依赖方式抑制了细胞增殖 (图 1)。较之两种药物分别单独使用, FTI 和 4-OH 他莫昔芬的组合更能有效抑制 MCF-7 细胞增殖 (图 1)。例如, 单一药物 4-OH 他莫昔芬 ($1.0 \mu M$) 抑制细胞增殖达 55%, 单一药物 FTI ($0.1 \mu M$) 抑制细胞增殖达 56%, 当两种药物合用, MCF-7 细胞增殖被抑制达 75%。在所测试的各种浓度下, FT 和 4-OH 他莫昔芬的组合在抑制细胞增殖上都优于单一药物 4-OH 他莫昔芬。在 FTI 与纯抗雌激素药氟维司群联用时也观察到了这种增强效应 (图 2)。例如, 单一药物氟维司群 ($0.1 \mu M$) 抑制细胞增殖达 53%, 单一药物 FTI ($0.1 \mu M$) 抑制细胞增殖达 43%, 然而当两种药物在相同浓度下联用, 细胞增殖被抑制达 72%。这些结果清楚地表明, 在抑制激素依赖型 MCF-7 人乳癌细胞增殖时, FTI 和抗雌激素药的组合物优于仅使用某一种药的单一药物治疗。

MCF-7 细胞体内生长。在第一个试验中, 测定了联用 FTI (20, 40, 和 60 mpk, b.i.d.) 和芳香酶抑制剂阿那曲唑 (5 mpk, b.i.d.) 对 MCF-7arom 人乳房肿瘤生长的影响 (图 3-6)。相比于用载体治疗的动物, 经过 28 天的治疗, 单一药物阿那曲唑抑制肿瘤生长达 62%, 但是并未导致肿瘤消退 (图 3)。单一药物 FTI (20 mpk) 抑制肿瘤生长达 56%, 但同样也未导致肿瘤消退。然而, 当联用阿那曲唑和 FTI (20 mpk) 时, 肿瘤生长被抑制达 130%, 且肿瘤消退至它们最初 (未治疗) 体积的 69% (消退 31%, 图 3)。单一药物 FTI 以剂量依赖方式抑制 MCF-7arom 肿瘤生长, 在剂量为 40 mpk 和 60mpk 时肿瘤消退分别达 16%和 40%。然而当联用 FTI (40 mpk and 60 mpk) 和阿那曲唑治疗时, MCF-7arom 肿瘤消退分别达到它们最初体

积的 67%和 70%，表明了组合物高出一筹的抗肿瘤效果。实际上，在所测试的各种浓度下，FTI 和阿那曲唑组合物明显优于单一药物阿那曲唑或单一药物 FTI（图 6）。

在第二个试验中，测定了联用 FTI（40 mpk, b.i.d.）和芳香酶抑制剂来曲唑（2.5 mpk, q.d.）对 MCF-7^{arom} 人乳房肿瘤异种移植物生长的影响（图 7）。经过 10 天的治疗，单一药物来曲唑抑制肿瘤生长达 127%（消退 25%），单一药物 FTI 抑制肿瘤生长达 16%。然而，联用 FTI 和来曲唑抑制肿瘤生长达 152%，肿瘤消退至治疗前体积的 50%。

在同样的试验中，测定了联用 FTI（40 mpk, b.i.d.）和他莫昔芬（25 mpk, q.d.）的效果（图 8）。经过 10 天的治疗，单一药物他莫昔芬抑制肿瘤生长仅达 22%，单一药物 FTI 抑制肿瘤生长仅达 16%。然而，联用 FTI 和他莫昔芬抑制肿瘤生长达 116%，肿瘤消退至治疗前体积的 17%至 83%。联用 FTI 和他莫昔芬导致肿瘤消退清楚地表明联合治疗优于仅使用一种药的单一药物治疗，两种药物极有可能以协作方式抑制肿瘤生长。

在最后的试验中，测定了联用 FTI（40 mpk, b.i.d.）和他莫昔芬（25 mpk, q.d.）对雌激素刺激型 MCF-7^{arom} 人乳房肿瘤异种移植物生长的影响。MCF-7 细胞在体外对单一药物 FTI 的抗增殖作用十分敏感（图 1 和 2）。在动物体内，MCF-7 肿瘤异种移植物对单一药物 FTI 的治疗仍十分敏感，经过 14 天的治疗，肿瘤已消退至最初体积的 57%。单一药物他莫昔芬经过 14 天的治疗后抑制肿瘤生长仅为 29%。然而，联用 FTI 和他莫昔芬在抑制 MCF-7 肿瘤生长时并未优于单一药物 FTI，这是因为单一药物 FTI 本身已十分有效。因为方案中 MCF-7 肿瘤异种移植物对单一药物 FTI 的治疗非常敏感，所获得的结果对于联用 FTI 和他莫昔芬所要获得的结果并不具有决定意义。可以相信，使用较低剂量的 FTI 的方案可以证明低剂量 FTI 和他莫昔芬的组合物优势。

结论

FTI 和 4-OH 他莫昔芬组合物在体外抑制 MCF-7 细胞增殖优于仅使用一种药的单一药物治疗。

FTI 和氟维司群组合物在体外抑制 MCF-7 细胞增殖优于仅使用一种药的单一药物治疗。

FTI 和阿那曲唑组合物在体内抑制 MCF-7arom 人乳房肿瘤异种移植物增殖优于仅使用一种药的单一药物治疗。此外，相对于低剂量单一药物 FTI 和阿那曲唑的观察结果，FTI 和阿那曲唑联用导致肿瘤明显消退。

FTI 和来曲唑组合物在体内抑制 MCF-7arom 人乳房肿瘤异种移植物增殖优于仅使用一种药的单一药物治疗。此外，尽管单一药物来曲唑可以导致 MCF-7arom 乳房肿瘤异种移植物消退，但 FTI 和来曲唑的组合物更能有效消退肿瘤。

FTI 和他莫昔芬组合物在体内抑制 MCF-7arom 人乳房肿瘤异种移植物增殖优于仅使用一种药的单一药物治疗。此外，相对于单一药物 FTI 和他莫昔芬的观察结果，FTI 和他莫昔芬联用导致肿瘤明显消退。

联用 FTI 和他莫昔芬对 MCF-7 人乳房肿瘤异种移植物生长的影响仍然有待测定。

当本发明结合前述具体实施方式进行描述时，许多选择、修改及其变化对本领域普通技术人员来说是显而易见的。很明显所有此类选择、修改及其变化均不离本发明的实质，并落在本发明的范围内。

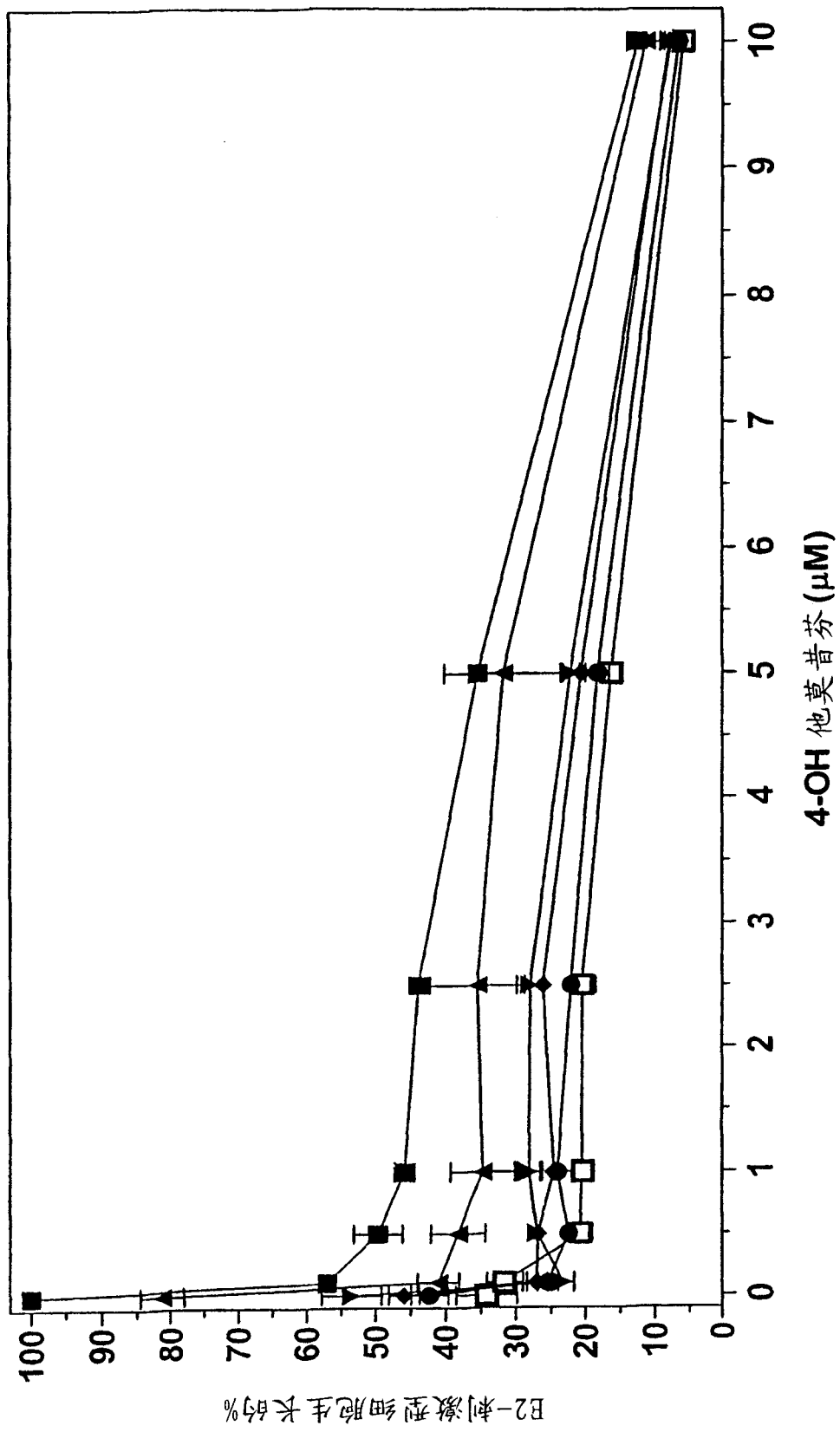


图 1

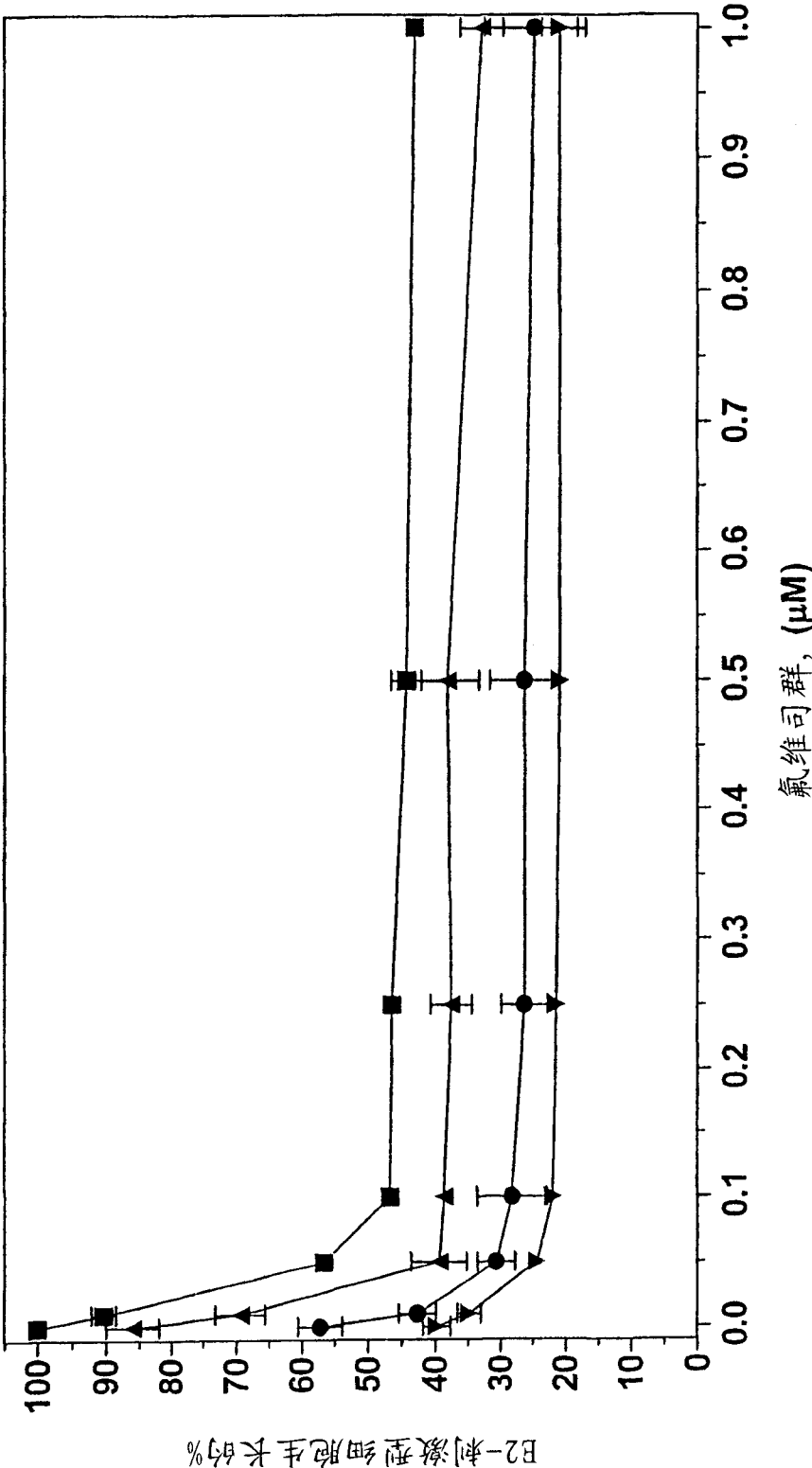


图 2

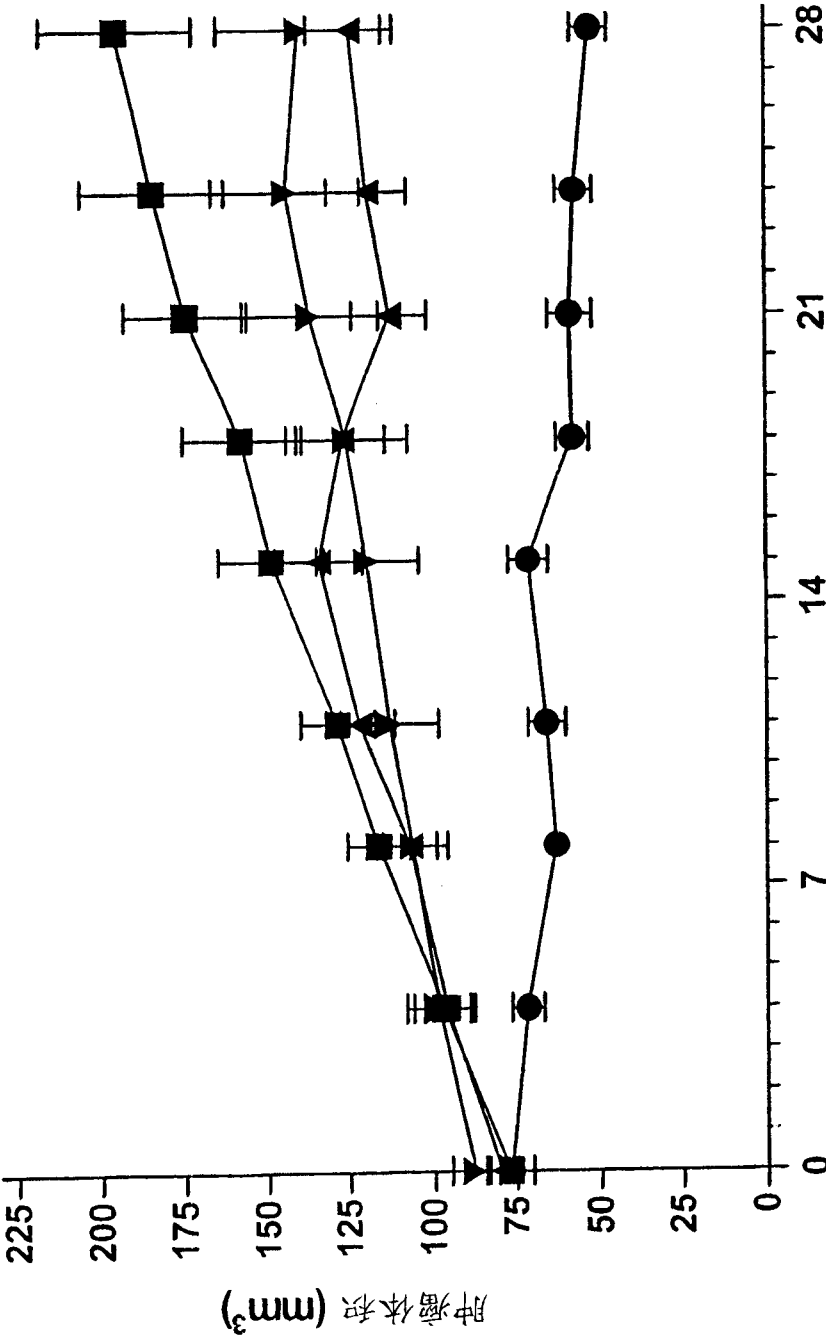


图 3

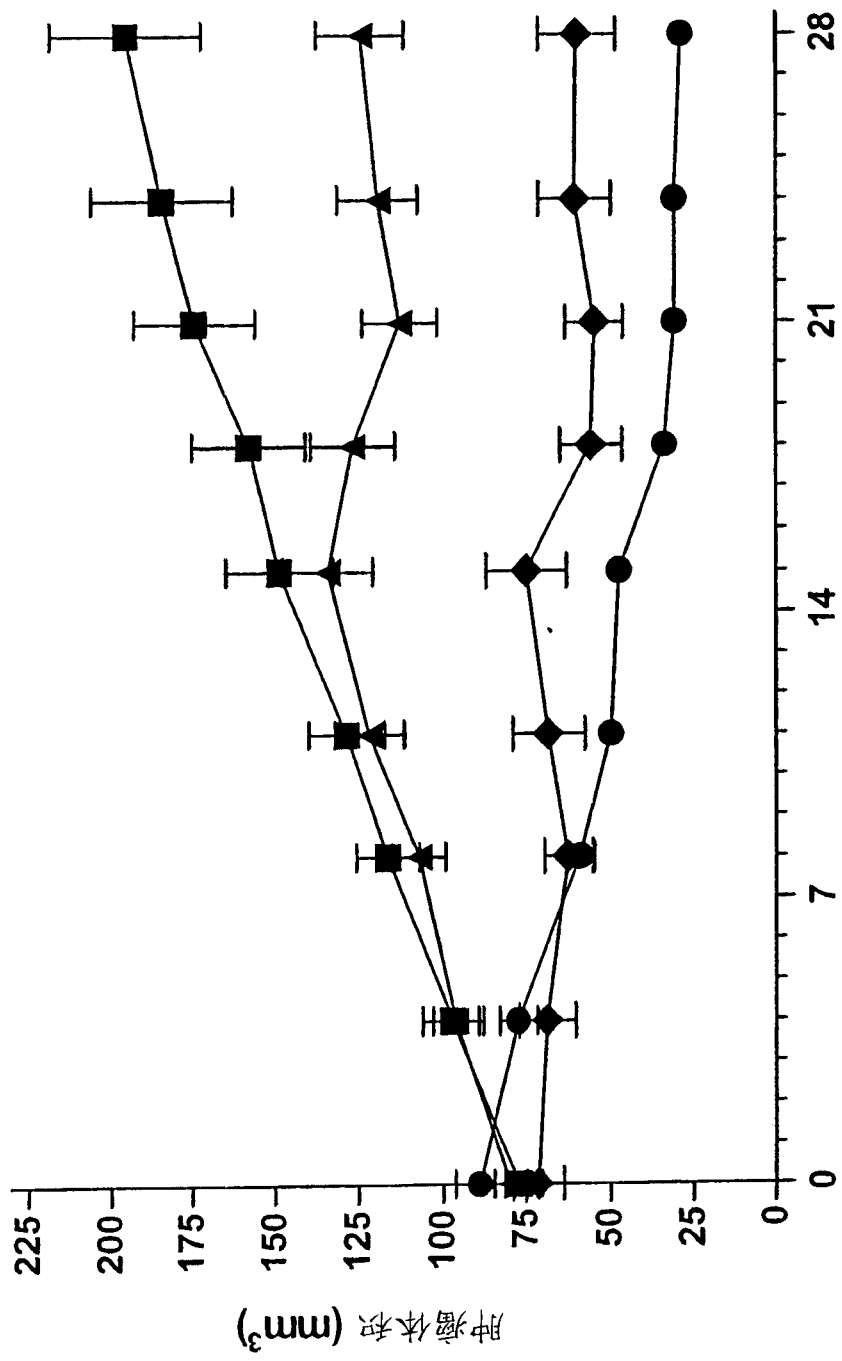


图 4

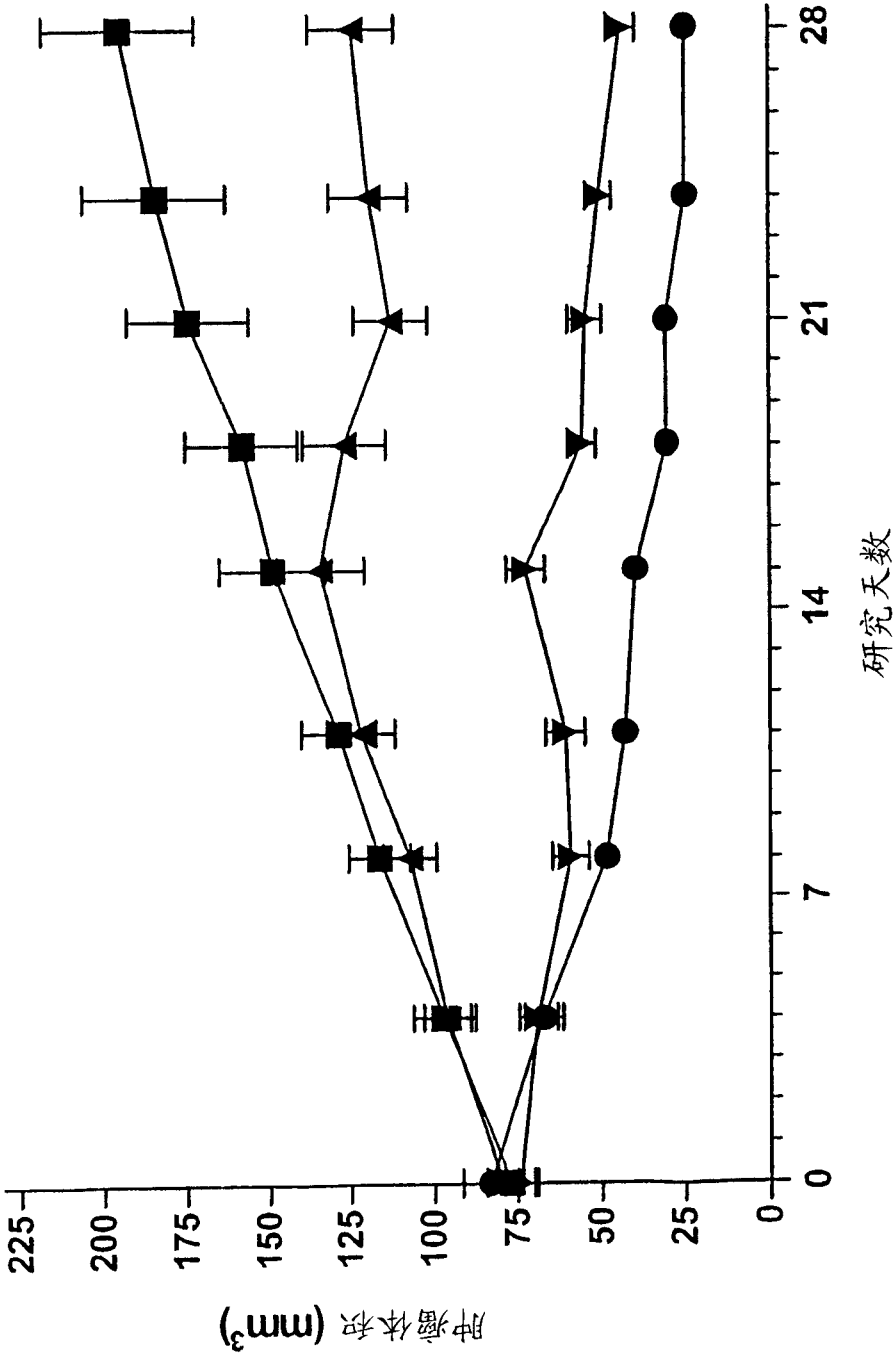


图 5

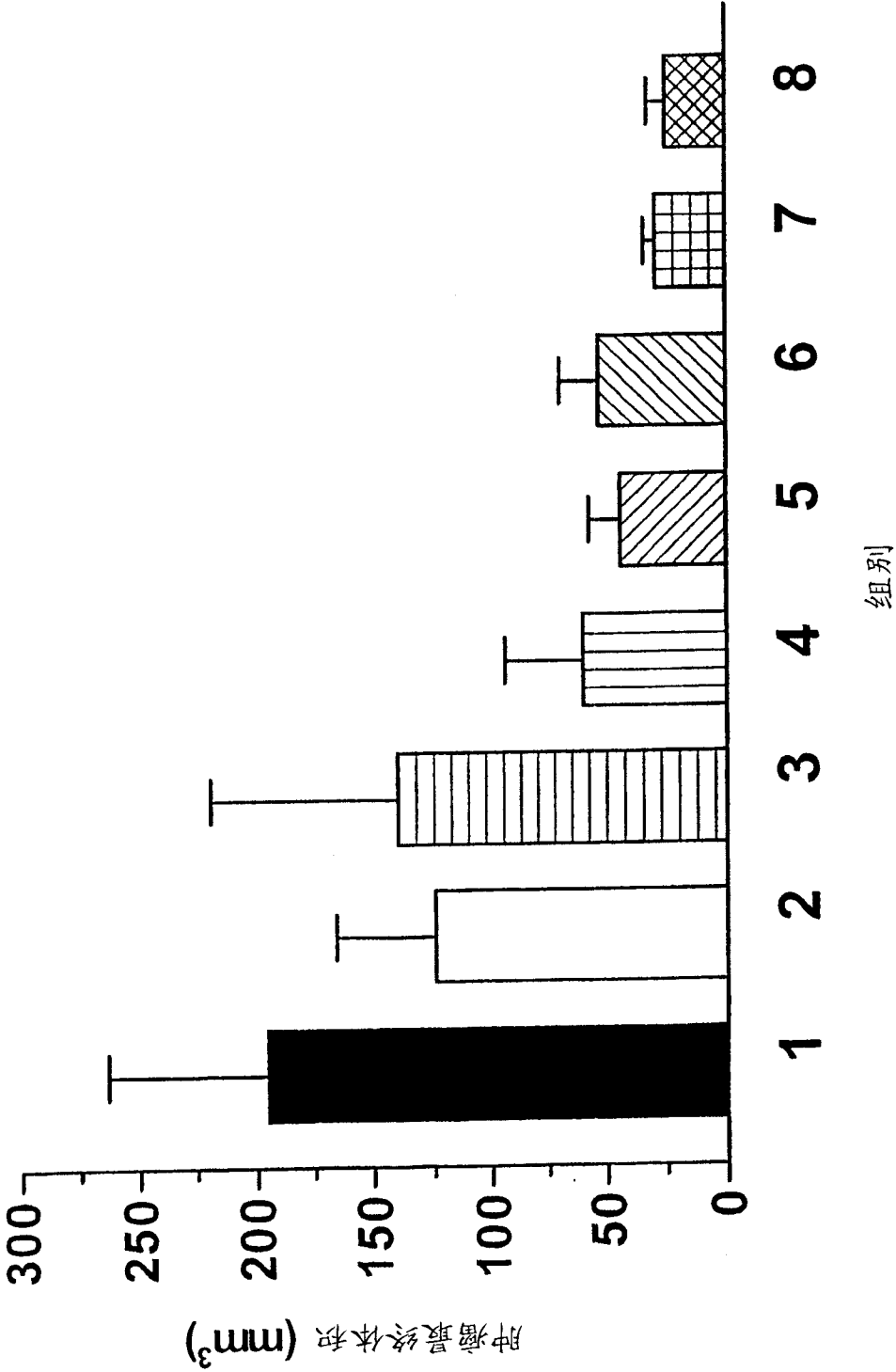


图 6

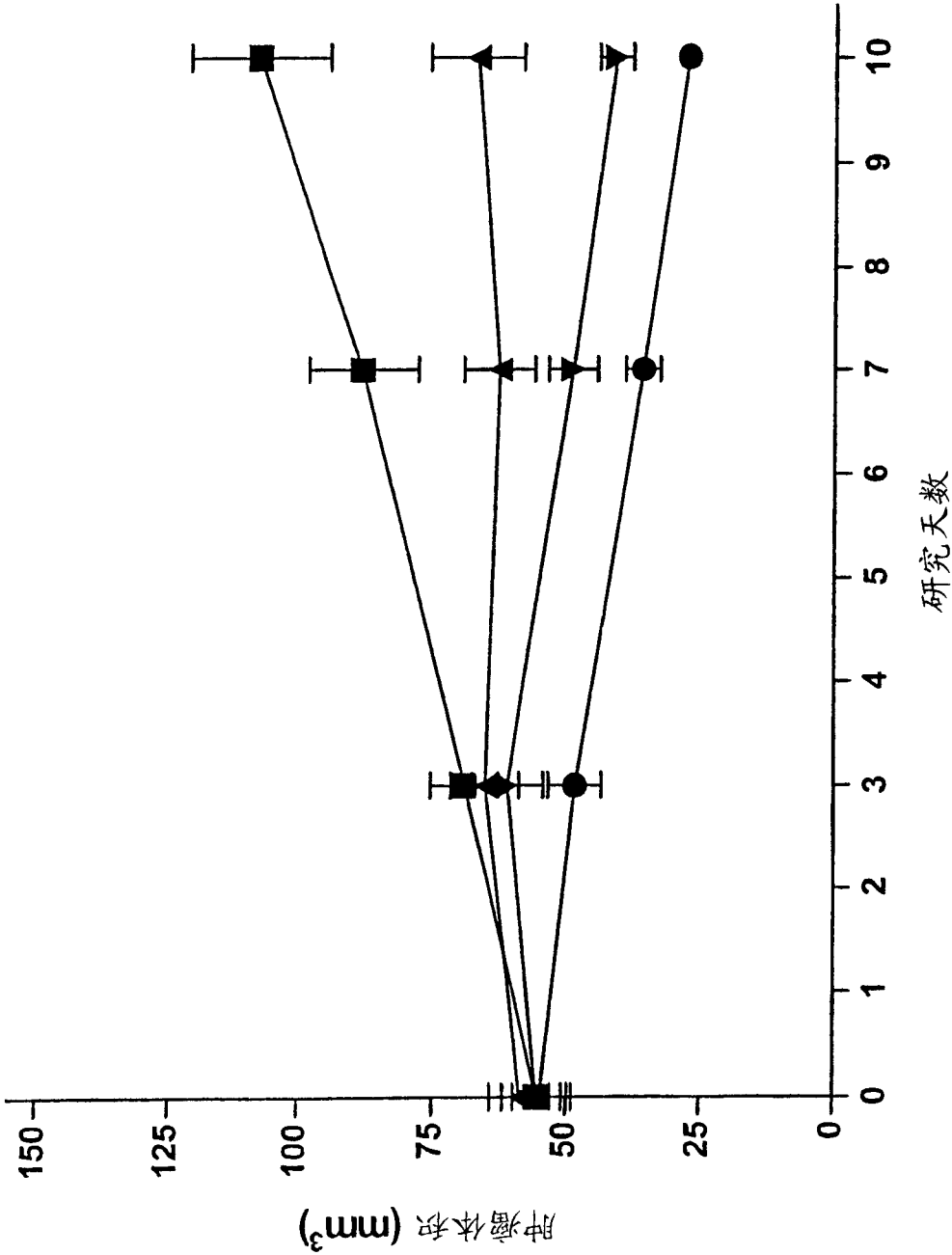


图 7

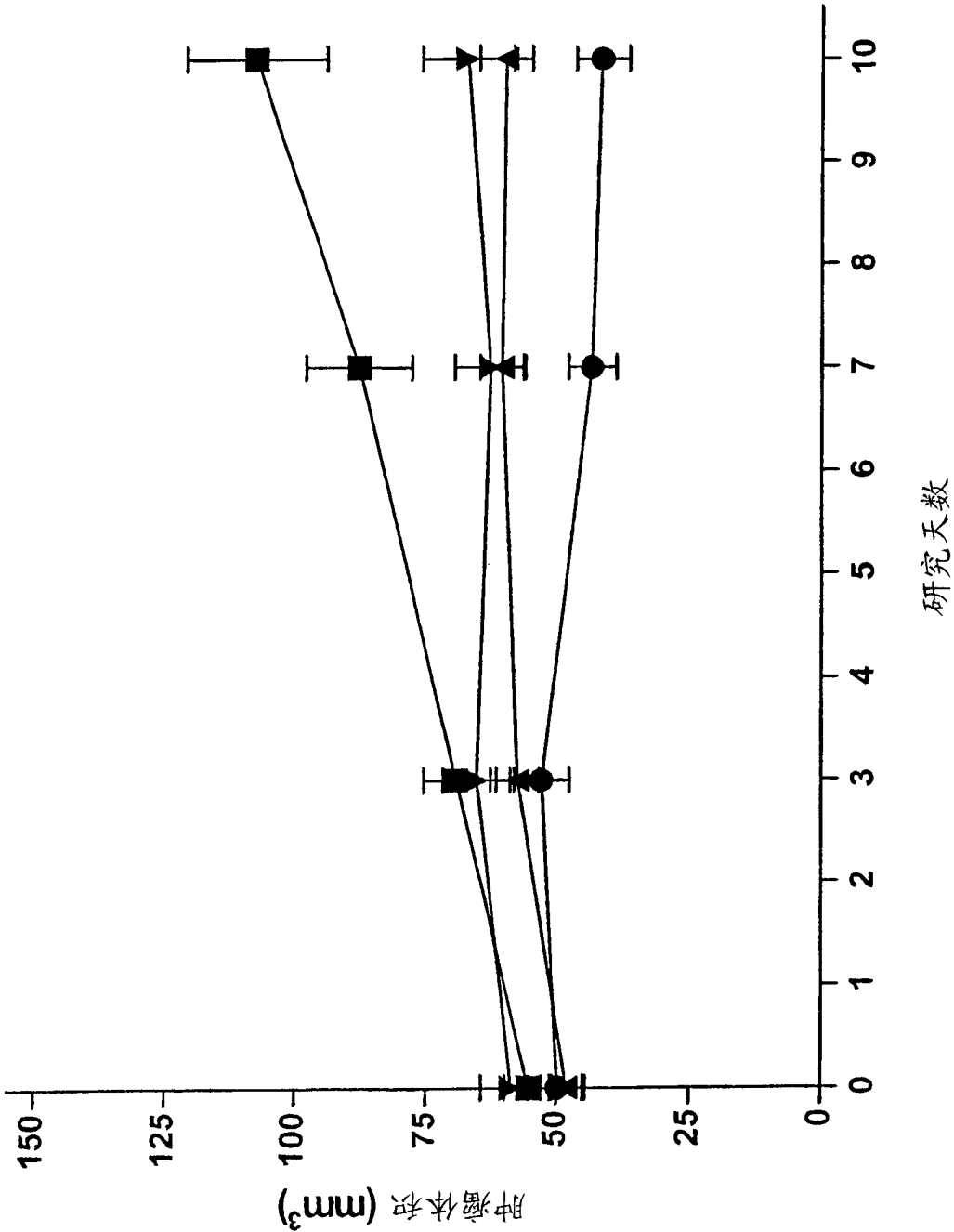


图 8

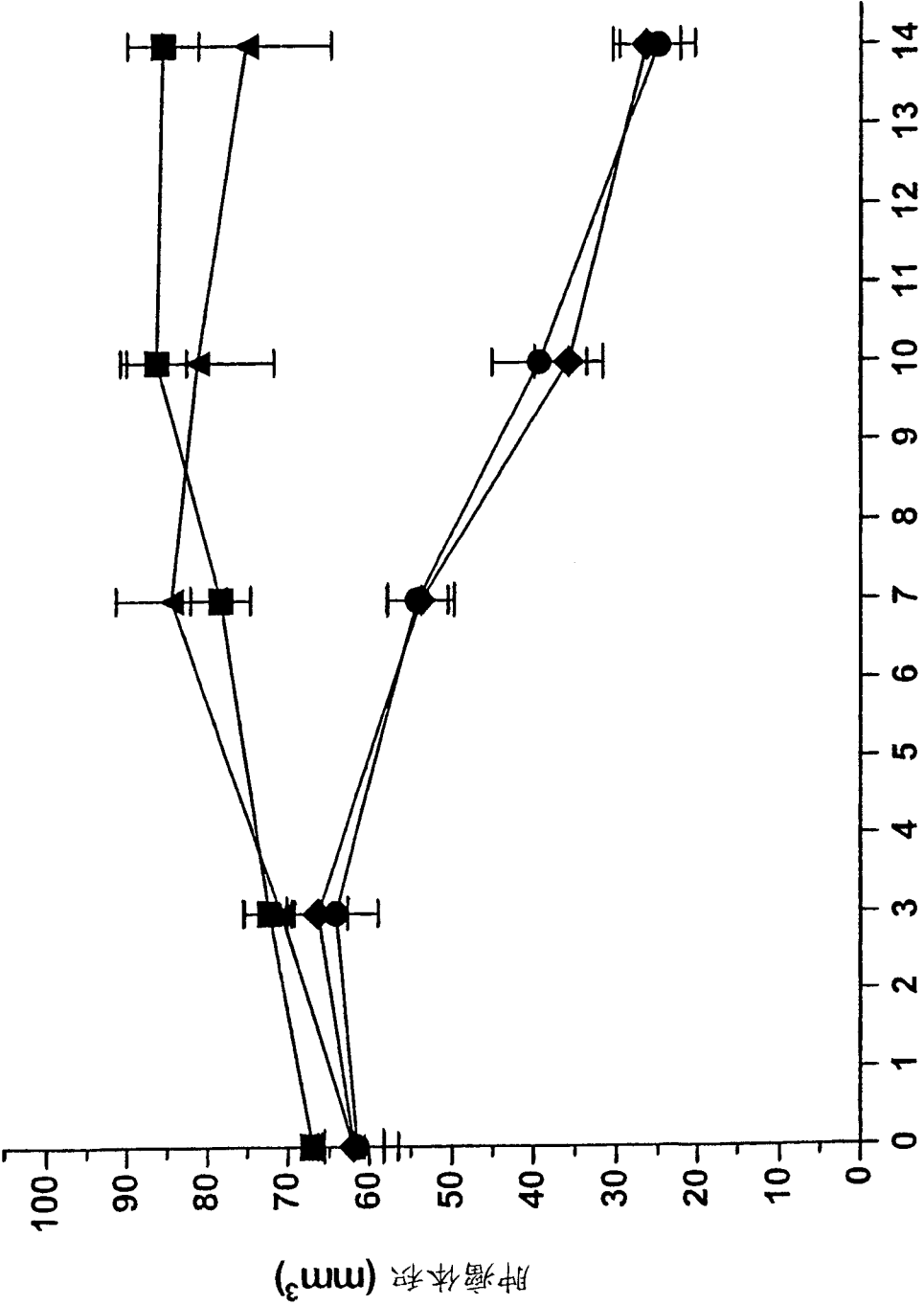


图 9