



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I621437 B

(45) 公告日：中華民國 107 (2018) 年 04 月 21 日

(21) 申請案號：105126133

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 16 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/4709 (2006.01)**C12Q1/68 (2006.01)*

(30) 優先權：	2015/08/17	美國	62/206,194
	2015/09/15	美國	62/218,927
	2015/10/13	美國	62/241,019
	2016/03/18	美國	62/310,582
	2016/08/09	美國	62/372,662

(71) 申請人：庫拉腫瘤技術股份有限公司 (美國) KURA ONCOLOGY, INC. (US)
美國(72) 發明人：蓋伯塔 安東尼歐 GUALBERTO, ANTONIO (US)；史考茲 凱薩琳 蘿絲
SCHOLZ, CATHERINE ROSE (US)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

WO 2015/164862A1

PRICE, Katharine AR; COHEN, Ezra E. Current treatment options for metastatic head and neck cancer. Current treatment options in oncology, 2012, 13.1: 35-46.

PHILIPS, George K.; ATKINS, Michael. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. International immunology, 2014, 27.1: 39-46.

審查人員：林佳慧

申請專利範圍項數：23 項 圖式數：9 共 222 頁

(54) 名稱

以法呢基轉移酶 (FARNESYLTRANSFERASE) 抑制劑治療癌症病患之方法

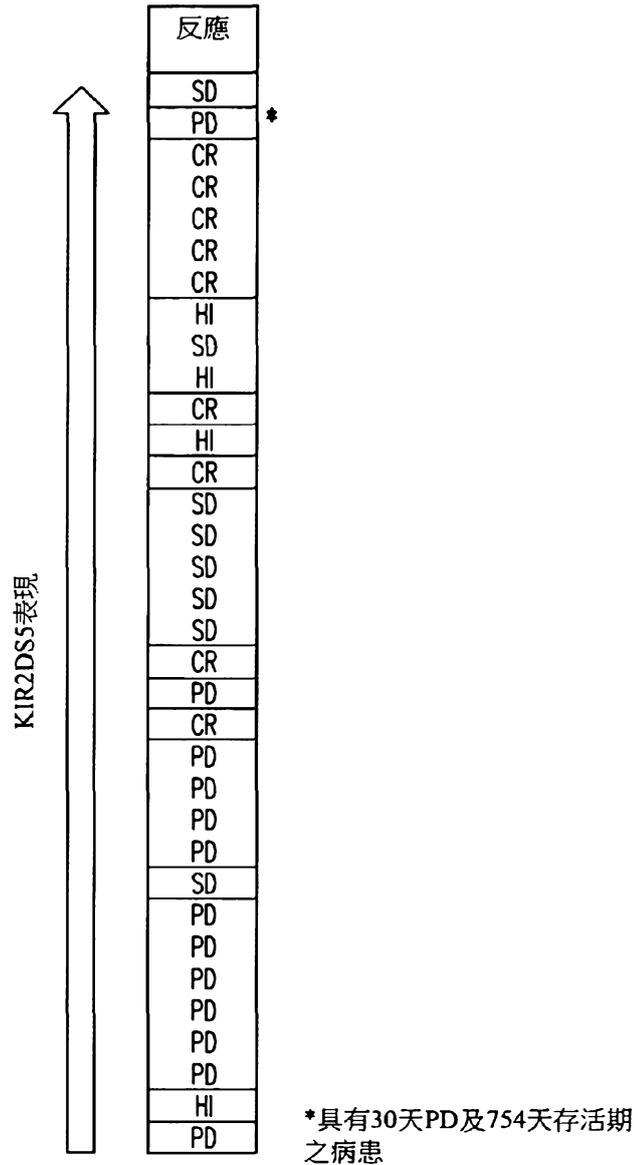
METHODS OF TREATING CANCER PATIENTS WITH FARNESYLTRANSFERASE INHIBITORS

(57) 摘要

本發明係關於分子生物學及癌症生物學領域。具體言之，本發明係關於用法呢基轉移酶抑制劑 (FTI) 治療個體之方法，其包括基於該個體中某些免疫基因之基因分型及表現譜以及 RAS 突變狀態測定該個體是否可能對該 FTI 治療起反應。

The present invention relates to the field of molecular biology and cancer biology. Specifically, the present invention relates to methods of treating a subject with a farnesyltransferase inhibitor (FTI) that include determining whether the subject is likely to be responsive to the FTI treatment based on genotyping and expression profiling of certain immunological genes and RAS mutation status in the subject.

指定代表圖：



【圖1A】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

以法呢基轉移酶（FARNESYLTRANSFERASE）抑制劑治療癌症病患之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING CANCER PATIENTS WITH
FARNESYLTRANSFERASE INHIBITORS

【技術領域】

本發明係關於分子生物學及癌症生物學領域。本文中提供使用某些免疫相關基因作為生物標記物用於預測患有癌症之個體對用法呢基轉移酶抑制劑治療之臨床敏感性及治療反應的方法。本文中進一步提供用於進行此等方法之套組。

【先前技術】

對病患群分層以改善治療反應率在癌症病患之臨床管理中愈來愈有用。法呢基轉移酶抑制劑(FTI)係在諸如白血病、淋巴瘤及某些實體腫瘤之癌症之治療中具有效用的治療劑。然而，病患對FTI治療具有不同反應。因此，對預測癌症病患對FTI治療之反應性之方法，或選擇用於FTI治療之病患之方法的需求有待滿足。本發明之方法及組合物滿足此等需求且提供其他相關益處。

【發明內容】

本文中提供適於FTI治療之癌症病患群選擇的方法。本文所提供之方法部分地基於發現可使用某些免疫基因之基因型及表現量預測癌症病患對FTI治療之反應性。

在一些實施例中，本文所提供的用於治療個體之癌症之方法包括(a)對該個體進行KIR分型，其中該個體為KIR2DS2或KIR2DS5之攜帶者，及(b)向該個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，該個體為KIR2DS2攜帶者。在一些實施例中，該個體為KIR2DS5攜帶者。在一些實施例中，該個體為KIR2DS2及KIR2DS5之攜帶者。

在一些實施例中，本文所提供之方法進一步包括在向該個體投與FTI治療之前，對該個體進行HLA分型，其中該個體為HLA-C2攜帶者。在一些實施例中，該個體為KIR2DS2及HLA-C2之攜帶者。

在一些實施例中，個體之KIR分型包括測定來自該個體之樣品中KIR基因之存在。在一些實施例中，該樣品為血液樣品。在一些實施例中，該樣品為骨髓樣品。在一些實施例中，該樣品為末梢血液單核細胞(PBMC)。在一些實施例中，該樣品為富集之自然殺手(NK)細胞。

在一些實施例中，該KIR分型係藉由定序、聚合酶鏈反應(PCR)、DNA微陣列、質譜法(MS)、單核苷酸多型性(SNP)分析、免疫墨點分析或酶聯結免疫吸附分析法(ELISA)進行。在一個實施例中，KIR分型係藉由PCR進行。在一個實施例中，KIR分型係藉由DNA微陣列進行。在一個實施例中，KIR分型係藉由免疫墨點分析或ELISA進行。

在一些實施例中，本文所提供的用於治療個體之癌症之方法包括(a)測定來自該個體之樣品中選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM組成之群之生物標記物的表現量，其中(i)該樣品中KIR2DS2之表現量高於KIR2DS2之參考表現量；(ii)該樣品中KIR2DL2之表現量低於KIR2DL2之參考表現量；(iii)該樣品中KIR2DS5之表現量高於KIR2DS5之參考表現量；(iv)該樣品中KIR2DL5之表現量低於KIR2DL5之

參考表現量；或(v)該樣品中GZMM之表現量高於GZMM之參考表現量；或其任何組合；及(b)向該個體投與治療有效量之FTI。

在一些實施例中，本文所提供的用於治療個體之癌症之方法包括(a)測定來自該個體之樣品中KIR2DS2及KIR2DL2或KIR2DS5及KIR2DL5之表現量，其中(i)該樣品中KIR2DS2之表現量與KIR2DL2之表現量的比率高於參考比率；或(ii)該樣品中KIR2DS5之表現量與KIR2DL5之表現量的比率高於參考比率；及(b)向該個體投與治療有效量之FTI。

在一些實施例中，該樣品為血液樣品。在一些實施例中，該樣品為骨髓樣品。在一些實施例中，該樣品為末梢血液單核細胞(PBMC)。在一些實施例中，該樣品為富集之NK細胞。在一些實施例中，NK細胞在活體外進一步擴增。

在一些實施例中，測定生物標記物之表現量包括測定生物標記物之蛋白質含量。測定生物標記物之蛋白質含量的方法可為免疫組織化學(IHC)方法、免疫墨點分析、流式細胞測量術(FACS)或ELISA。在一些實施例中，生物標記物之蛋白質含量係藉由ELISA量測。

在一些實施例中，測定生物標記物之表現量包括測定生物標記物之mRNA含量。測定生物標記物之mRNA含量之方法可為qPCR、RT-PCR、RNA-seq、微陣列分析、SAGE、MassARRAY技術或FISH。在一些實施例中，生物標記物之mRNA含量係藉由qPCR或RT-PCR量測。

在一些實施例中，個體為癌症病患。在一些實施例中，個體患有血液癌症。在一些實施例中，個體具有實體腫瘤。該實體腫瘤可為良性腫瘤或癌症。在一些其他實施例中，個體患有癌前病況。該血液癌症可為急性骨髓性白血病(AML)、骨髓發育不良症候群(MDS)、慢性骨髓單核細胞性白

血病(CMML)、自然殺手細胞淋巴瘤(NK淋巴瘤)、自然殺手細胞白血病(NK白血病)、皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)、末梢T細胞淋巴瘤(PTCL)或慢性骨髓性白血病(CML)。在一些實施例中，該病患為MDS病患。該MDS病患可患有極低危MDS、低危MDS、中危MDS或高危MDS。在一些實施例中，該病患為低危MDS病患，其可患有極低危MDS、低危MDS、中危MDS。在一些實施例中，該病患為AML病患。在一些實施例中，AML病患為緩解誘導後或移植後。在一些實施例中，AML病患超過60歲或在其他方面不適合緩解誘導。

在一些實施例中，本文所提供的選擇用於FTI治療之癌症病患之方法包括(a)對該個體進行KIR分型，其中該個體為KIR2DS2或KIR2DS5之攜帶者，及(b)向該個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，該等方法包括a)對該個體進行KIR分型，其中該個體為KIR2DS2或KIR2DS5之攜帶者，b)對該個體進行HLA分型，其中該個體為HLA-C2攜帶者及(c)向該個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，該個體為KIR2DS2及HLA-C2之攜帶者。

在一些實施例中，選擇用於FTI治療之癌症病患的方法包括(a)測定來自該個體之樣品中選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM組成之群之生物標記物的表現量，其中(i)該樣品中KIR2DS2之表現量高於KIR2DS2之參考表現量；(ii)該樣品中KIR2DL2之表現量低於KIR2DL2之參考表現量；(iii)該樣品中KIR2DS5之表現量高於KIR2DS5之參考表現量；(iv)該樣品中KIR2DL5之表現量低於KIR2DL5之參考表現量；或(v)該樣品中GZMM之表現量高於GZMM之參考表現量；或其任何組合；及(b)向該個體投與治療有效量之FTI。

在一些實施例中，本文所提供的選擇用於FTI治療之癌症病患之方法包括(a)測定來自該個體之樣品中KIR2DS2及KIR2DL2或KIR2DS5及KIR2DL5之表現量，其中(i)該樣品中KIR2DS2之表現量與KIR2DL2之表現量的比率高於參考比率；或(ii)該樣品中KIR2DS5之表現量與KIR2DL5之表現量的比率高於參考比率；及(b)向該個體投與治療有效量之FTI。

在一個實施例中，本文所提供的用於治療個體之MDS之方法包括(a)對該個體進行KIR分型，其中該個體為KIR2DS2或KIR2DS5之攜帶者，及(b)向該個體投與治療有效量之替吡法尼(tipifarnib)。該等方法可進一步包括對該個體進行HLA分型，其中該個體為HLA-C2攜帶者。在一些實施例中，該個體為KIR2DS2及HLA-C2之攜帶者。在一些實施例中，MDS為低危MDS。

本文中提供基於Ras突變狀態選擇用FTI治療之癌症病患群的方法。在一些實施例中，本文中提供基於來自該病患之樣品中Ras之突變狀態預測癌症病患對FTI治療之反應性的方法。在一些實施例中，本文中提供用治療有效量之FTI治療個體之癌症的方法。

在一些實施例中，本文中提供用於治療個體之癌症之方法，其包括(a)測定來自該個體之樣品中Ras突變之存在或不存在，其中該Ras突變包括K-Ras突變或N-Ras突變，且隨後(b)若測得該樣品缺乏K-Ras突變或N-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之FTI。

在一些實施例中，該等方法包括測定在K-Ras之選自由G12、G13及Q61組成之群之密碼子處胺基酸取代之存在或不存在。在一些實施例中，該等方法包括測定在N-Ras之選自由G12、G13及Q61組成之群之密碼子處胺基酸取代之存在或不存在。

在一些實施例中，若測得該樣品在K-Ras之G12、G13及Q61處不具有胺基酸取代且在N-Ras之G12、G13及Q61處不具有胺基酸取代，則向該病患投與FTI治療。在一些實施例中，若測定該樣品不具有任何K-Ras突變或任何N-Ras突變，則向該病患投與FTI治療。在一些實施例中，若測得該樣品具有野生型K-Ras及野生型N-Ras，則向該病患投與FTI治療。

在一些實施例中，個體為癌症病患。在一些實施例中，個體患有血液癌症。在一些實施例中，個體具有實體腫瘤。該實體腫瘤可為良性腫瘤或癌症。在一些其他實施例中，個體患有癌前病況。該血液癌症可為慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)、骨髓增生性贅瘤(MPN)、骨髓發育不良症候群(MDS)、急性骨髓性白血病(AML)、幼年型骨髓單核細胞性白血病(JMML)、慢性骨髓性白血病(CML)、自然殺手細胞淋巴瘤(NK淋巴瘤)、自然殺手細胞白血病(NK白血病)、皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)或末梢T細胞淋巴瘤(PTCL)。在一些實施例中，該病患為CMML病患。在一些實施例中，該病患為MDS病患。在一些實施例中，該病患為AML病患。

在一些實施例中，本文中提供用於治療個體之CMML之方法，其包括(a)測定來自該個體之樣品中K-Ras突變之存在或不存在，且隨後(b)若測定該樣品具有野生型K-Ras，則向該個體投與治療有效量之替吡法尼。

在一些實施例中，本文中提供用於治療個體之CMML之方法，其包括(a)測定來自該個體之樣品中N-Ras突變之存在或不存在，且隨後(b)若測定該樣品具有野生型N-Ras，則向該個體投與治療有效量之替吡法尼。

本文中提供基於H-Ras突變之存在，選擇用FTI治療之癌症病患群的方法。在一些實施例中，基於來自癌症病患之樣品中H-Ras突變之存在，本文中提供用於預測該病患對FTI治療之反應性的方法、選擇用於FTI治療之

癌症病患群的方法及用治療有效量之FTI治療個體之癌症的方法。

在一些實施例中，本文中提供用於治療個體之癌症之方法，其包括(a)測定來自該個體之樣品中H-Ras突變之存在或不存在，隨後(b)若測得該樣品具有H-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，H-Ras突變可為在H-Ras G12、G13及Q61處之胺基酸取代。

在一些實施例中，本文中提供用於治療病患之癌症的方法，其包括(a)測定來自該個體之樣品中H-Ras突變、K-Ras突變及N-Ras突變之存在或不存在，且隨後(b)若測得該樣品具有H-Ras突變，但無K-Ras突變或N-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，該等方法包括(a)測定癌症病患具有H-Ras突變以及野生型K-Ras及野生型N-Ras，且隨後(b)向該個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，FTI為替吡法尼。

在一些實施例中，個體患有血液癌症。在一些實施例中，個體具有實體腫瘤。在一些實施例中，該癌症為HPV陰性。在一些實施例中，該癌症為肝細胞癌、頭頸癌、唾液腺腫瘤、甲狀腺腫瘤、尿道上皮癌、乳癌、黑素瘤、胃癌、胰臟癌或肺癌。在一些實施例中，該癌症為頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)。在一些實施例中，該癌症為唾液腺腫瘤。在一些實施例中，該癌症為甲狀腺腫瘤。

在一些實施例中，本文中提供基於H-Ras突變之存在，治療個體之HNSCC之方法。在一些實施例中，HNSCC可為HPV陰性HNSCC。在一些實施例中，該HNSCC可為復發性/再發性HNSCC。在一些實施例中，HNSCC可為轉移性HNSCC。本文所提供之方法包括(a)測定來自患有HNSCC之個體之樣品中H-Ras突變之存在或不存在，且隨後(b)若測得該樣品具有H-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之替吡法尼。

在一些實施例中，本文中提供基於H-Ras突變之存在，治療個體之唾液腺腫瘤之方法。在一些實施例中，唾液腺腫瘤可為HPV陰性。在一些實施例中，唾液腺腫瘤可為晚期唾液腺腫瘤。在一些實施例中，唾液腺腫瘤可為轉移性唾液腺腫瘤。本文所提供之方法包括(a)測定來自具有唾液腺腫瘤之個體之樣品中H-Ras突變之存在或不存在，且隨後(b)若測得該樣品具有H-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之替吡法尼。

在一些實施例中，本文中提供基於H-Ras突變之存在，治療個體之甲狀腺癌之方法。在一些實施例中，甲狀腺癌可為HPV陰性。在一些實施例中，甲狀腺癌可為晚期甲狀腺癌。在一些實施例中，甲狀腺癌可為轉移性甲狀腺癌。本文所提供之方法包括(a)測定來自患有甲狀腺癌之個體之樣品中H-Ras突變之存在或不存在，且隨後(b)若測得該樣品具有H-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之替吡法尼。

在一些實施例中，該樣品為腫瘤生檢。在一些實施例中，該樣品為組織樣品。在一些實施例中，該樣品為血液樣品。在一些實施例中，該樣品為末梢血液樣品。在一些實施例中，該樣品為血清樣品。在一些實施例中，該樣品為骨髓樣品。在一些實施例中，該樣品為末梢血液單核細胞(PBMC)。

在一些實施例中，Ras突變狀態係藉由分析自樣品獲得之核酸來測定。在一些實施例中，Ras突變狀態係藉由分析自樣品獲得之蛋白質來測定。在一些實施例中，Ras突變狀態係藉由定序、聚合酶鏈反應(PCR)、DNA微陣列、質譜法(MS)、單核苷酸多型性(SNP)分析、變性高效液相層析(DHPLC)或限制性片段長度多型性(RFLP)分析測定。在一些實施例中，Ras突變狀態係藉由多工PCR測定。在一些實施例中，Ras突變狀態係藉由新一代定序測定。

在一些實施例中，FTI係選自由以下組成之群：替吡法尼、洛那法尼(lonafarnib)(SCH-66336)、CP-609,754、BMS-214662、L778123、L744823、L739749、R208176、AZD3409及FTI-277。在一些實施例中，FTI係以每公斤體重1至1000 mg之劑量投與。在一個實施例中，FTI為替吡法尼。在一些實施例中，替吡法尼係一天兩次(「b.i.d.」)以200至1200 mg之劑量投與。在一些實施例中，替吡法尼係每日以600 mg之劑量經口投與。在一些實施例中，在重複4週週期中，在4週中的連續3週，以300 mg劑量b.i.d.經口投與替吡法尼。在一些實施例中，在重複4週週期中，在4週中的連續3週，以600 mg劑量b.i.d.經口投與替吡法尼。在一些實施例中，在重複4週週期中隔週(一週給藥，一週停藥)(重複28天週期之第1至7天及第15至21天)以900 mg劑量b.i.d.經口投與替吡法尼。在一些實施例中，隔週(重複28天週期之第1至7天及第15至21天)以1200 mg劑量b.i.d.經口投與替吡法尼。在一些實施例中，在重複28天週期之第1至5天及第15至19天以1200 mg劑量b.i.d.經口投與替吡法尼。在一些實施例中，病患接受至少三個週期之治療。在一些實施例中，病患接受至少六個週期之治療。

在一些實施例中，本文所提供之方法亦包括向該個體投與第二療法。該第二療法可為輻射療法。在一些實施例中，本文所提供之方法亦包括向該個體投與第二治療有效量之第二活性劑或支持性護理療法。在一些實施例中，該第二活性劑為DNA低甲基化劑、特異性結合至癌症抗原之治療性抗體、造血生長因子、細胞激素、抗癌劑、抗生素、cox-2抑制劑、免疫調節劑、抗胸腺細胞球蛋白、免疫抑制劑、皮質類固醇或其藥理學衍生物。在一些實施例中，該第二活性劑為DNA低甲基化劑，諸如阿紮胞苷(azacitidine)或地西他濱(decitabine)。在一些實施例中，該第二活性劑為

抗PD1抗體或抗PDL1抗體。

在一些實施例中，本文中提供的用於預測癌症病患對FTI治療之反應性的套組包括至少一種用於對該癌症病患進行KIR分型之試劑，及輔助劑，其中若該癌症病患為KIR2DS2或KIR2DS5之攜帶者，則預測該癌症病患對FTI治療起反應。該等套組可進一步包括用於進行HLA分型之試劑，其中若該癌症病患為HLA-C2攜帶者，則預測該癌症病患對FTI治療起反應。

在一些實施例中，本文中提供的用於預測癌症病患對FTI治療之反應性的套組包括至少一種用於測定來自該癌症病患之樣品中至少一種生物標記物之表現的試劑，及輔助劑，其中該生物標記物係選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM組成之群；且其中若出現以下情況，則預測該癌症病患對FTI治療起反應

(i)該樣品中KIR2DS2之表現量高於KIR2DS2之參考表現量；

(ii)該樣品中KIR2DL2之表現量低於KIR2DL2之參考表現量；

(iii)該樣品中KIR2DS5之表現量高於KIR2DS5之參考表現量；

(iv)該樣品中KIR2DL5之表現量低於KIR2DL5之參考表現量；

(v)該樣品中GZMM之表現量高於GZMM之參考表現量；

(vi)該樣品中KIR2DS2之表現量與KIR2DL2之表現量的比率高於參考比率；或

(vii)該樣品中KIR2DS5之表現量與KIR2DL5之表現量的比率高於參考比率；或其任何組合。

【圖式簡單說明】

圖1A顯示KIR2DS5表現量與用替吡法尼治療之AML病患之臨床結果

的相關性。「SD」表示「穩定疾病」；「PD」表示「進行性疾病」；「CR」表示「完全反應」；「HI」係指「血液學改善」。圖1B顯示KIR2DS5表現量與用替吡法尼治療之AML病患之無進展存活期(「PFS」)的相關性。

圖2A顯示KIR2DS2之表現量與KIR2DL2之表現量之比率與用替吡法尼治療之AML病患之PFS之間的相關性。圖2B顯示KIR2DS2之表現量與KIR2DL2之表現量之比率與用替吡法尼治療之AML病患之總體存活率(「OS」)之間的相關性。

圖2A：Cox比例風險回歸

參數	b	SE	Wald	P	Exp(b)	Exp(b)之95% CI
2DS/2DL	-7.4132	2.0012	13.7227	0.0002	0.0006	0.0000至0.0299

圖2B：Cox比例風險回歸

	b	SE	Wald	P	Exp(b)	Exp(b)之95% CI
2DS2/2DL2比率	-5.3430	1.6871	10.0296	0.0015	0.0048	0.0002至0.1283

圖3A及3B均顯示KIR2DS2之表現量與KIR2DL2之表現量之比率與用非FTI化學治療劑治療之AML病患之OS之間缺乏相關性。在圖3A中，病患用高劑量阿糖胞苷及米托蒽醌(mitoxantrone)治療。在圖3B中，病患用高劑量阿糖胞苷及米托蒽醌/密集化療治療。

圖4A顯示KIR2DS5之表現量與KIR2DL5A之表現量之比率與用替吡法尼治療之AML病患之PFS及OS之間的相關性。圖4B顯示KIR2DS5之表現量與KIR2DL5A之表現量之比率與用非FTI化學治療劑(阿糖胞苷及米托蒽醌)治療之AML病患之OS之間缺乏相關性。

圖4A：Cox比例風險回歸

替吡法尼/PFS	b	SE	Wald	P	Exp(b)	Exp(b)之95% CI
2DS5/2DL5A比率	-3.5254	1.2351	8.1480	0.0043	0.0294	0.0026至0.3272

圖5顯示GZMM表現量與用替吡法尼治療之AML病患之臨床結果的相關性。

圖6A顯示GZMM之表現量與用替吡法尼治療之AML病患之存活率之間的相關性。圖6B顯示GZMM之表現量與用非FTI化學治療劑(阿糖胞苷及米托蒽醌)治療之AML病患之存活率之間缺乏相關性。

圖6A：Cox比例風險回歸

(替吡法尼)	b	SE	Wald	P	Exp(b)	Exp(b)之95% CI
GZMM/OS	-0.5642	0.1652	11.6675	0.0006	0.5688	0.4122至0.7850
GZMM/PFS	-0.5856	0.1809	10.4780	0.0012	0.5568	0.3913至0.7923

圖7A顯示KIR2DS2之表現量與用替吡法尼治療之AML病患之臨床結果的相關性。圖7B顯示KIR2DS2之表現量與用替吡法尼治療(左圖)之AML病患之臨床結果的特異性相關性，但與用非FTI化學治療劑治療(右圖)無特異性相關性。

圖8顯示N-RAS野生型狀態與用替吡法尼治療之AML病患延長之無進展存活期(「PFS」)之間的相關性。

圖9顯示具有野生型N-RAS之AML病患相較於具有突變體N-RAS之該等病患對替吡法尼治療具有更高反應率。

【實施方式】

1. 定義

如本文所使用，冠詞「一個(種)(a/an)」及「該(等)」係指該冠詞之一個(種)或超過一個(種)文法賓語。舉例而言，生物標記物係指一種生物標記物或超過一種生物標記物。

如本文所使用，術語「NK細胞」或「自然殺手細胞」係指與T細胞共有共同祖細胞，但不具有B細胞或T細胞表面標記物之骨髓源性大顆粒淋巴細胞類型。NK細胞通常在所有循環淋巴細胞中佔10-15%。NK細胞為識別感染病毒之細胞或腫瘤細胞之表面上的結構且藉由釋放細胞毒素殺滅此等細胞的先天性免疫防禦細胞。NK細胞可在未預先抗原暴露之情況下活化。

為了選擇性殺滅受感染細胞或腫瘤細胞，NK細胞必須區分健康細胞與患病細胞。人類NK細胞之細胞溶解活性係藉由在NK細胞表面上表現之抑制性及活化膜受體與包括腫瘤細胞或來自骨髓移植接受者之細胞在內的非NK細胞表現之第I類MHC(HLA)分子的相互作用進行調節。定位於染色體19q13.4.3-5之殺手細胞類免疫球蛋白受體(KIR；或CD158)構成MHC-I(HLA-A、HLA-B、HLA-C)結合受體家族，其調控NK細胞之活化臨限(Valiante等人, *Immunity* 7:739-751(1997))。

在人類中，第I類HLA複合物為約2000 kb長且含有約20個基因。在第I類區域內存在編碼良好表徵之第I類MHC分子之基因，命名為HLA-A、HLA-B及HLA-C。此外，亦存在非經典第I類基因，其包括HLA-E、HLA-F、HLA-G、HLA-H、HLA-J及HLA-X，以及稱為MIC之新家族。儘管HLA-A及HLA-B起到某種作用，但KIR與HLA-C分子之間之相互作用在防止NK細胞攻擊健康自體細胞中起主要作用(Colonna等人, *PNAS*, 90:1200-12004 (1993)；Moesta AK等人, *Front Immunol.* 3:336(2012))。

HLA-C基因具有多個對偶基因，包括基於在成熟蛋白中胺基酸位置80處天冬醯胺或離胺酸之存在的HLA-C1及HLA-C2(Mandelboim等人, 1996)。另外，HLA-C1在在胺基酸位置77處含有保守絲胺酸殘基，而在HLA-C2中相同位置處存在天冬醯胺。因此，關於HLA-C可區分至少三種基因型：同時具有HLA-C1及HLA-C2 (HLA-C1/HLA-C2異型接合)者、具有HLA-C1(HLA-C1/HLA-C1同型接合)或HLA-C2(HLA-C2/HLA-C2同型接合)者及不具有HLA-C1及HLA-C2者。

如本文所使用，術語「KIR基因」係指NK細胞上編碼KIR受體之基因。就基因含量及序列多形現象而言，KIR基因集中在人類基因組變化最大之

區域之一中。此廣泛變化產生NK細胞譜系，其中KIR以組合方式在細胞表面表現。KIR與標靶細胞上其適當配位體之間之相互作用使得產生調控NK細胞功能之陽性或陰性信號。

KIR基因以兩種主要單倍型遺傳：A及B。單倍型A僅具有一個活化受體KIR2DS4，其由於22 bp缺失而在大部分US群中失活。KIR單倍型B包括22個KIR2DS2及16個KIR2DS5對偶基因，其分別存在於約45%及約25%美國白種人中。KIR2DS2(活化)與KIR2DL2(抑制)之間存在強烈的連鎖不平衡。DNA甲基化保持對偶基因特異性KIR基因表現(例如，KIR2DS2啟動子中之CpG島跨越-160至+26且具有6個胞嘧啶位點)(Moesta AK等人, *Front Immunol.* 3:336(2012))。

迄今為止，已經鑑別出至少14種不同KIR基因，即，KIR2DL1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR2DL4、KIR2DL5、KIR2DS1、KIR2DS2、KIR2DS3、KIR2DS4、KIR2DS5、KIR3DL1、KIR3DL2、KIR3DL3、KIR3DS1。此等基因共有廣泛序列同源性。每個基因為約9-16 Kb長度，分成編碼信號肽之8-9個外顯子、兩個或三個細胞外結構域、莖、跨膜區及細胞質尾。此等基因關於其在不同KIR單倍型上之存在或不存在而不同，由此在該群中所觀察之KIR基因型數量中產生相當大的多樣性。舉例而言，一些個體可僅攜帶該14個KIR基因中之七個，而其他個體可攜帶該14個KIR基因中之12個。每個KIR基因編碼抑制KIR或活化KIR。舉例而言，KIR2DS2及KIR2DS5均為活化KIR，且KIR2DL2及KIR2DL5均為抑制KIR。一個特定KIR基因可具有多個對偶基因。舉例而言，KIR2DL5包括兩個對偶基因，即KIR2DL5A及KIR2DL5B。因此，可關於KIR2DL5區分四種基因型：同時具有KIR2DL5A及KIR2DL5B者、具有KIR2DL5A或

KIR2DL5B者及不具有KIR2DL5者。

人類KIR2DS2(GENBANK:GQ921920.1 ; GI:261362473)之示例性胺

基酸序列及相應編碼核酸序列提供於下：

MSLMVSMVCVGFLLQGAWPHEGVHRKPSLLAHPGPLVKSEETVILQC
WSDVRFEHLLHREGKYKDTLHLIGEHHDGVSKANFSIGPMMQDLAGTY
RCYGSVTHSPYQLSAPSDPLDIVITGLYEKPSLSAQPGPTVLAGESVTLSCS
SRSSYDMYHLSREGEAHERRFSAGPKVNGTFQADFPLGPATHGGTYRCF
GSFRDSPYEWSNSSDPLLVSVTGNPSNSWSPTEPSSKTGNPRHLHVLIGT
SVVKIPFTILLFLLHRWC SNKKNAAVMDQEPAGNRTVNSEDSDEQDHQE
VSYA (SEQ ID NO:1)

ATGTCGCTCATGGTCGTCAGCATGGTGTGTGTTGGGTTCTTCTTGCTGC
AGGGGGCCTGGCCACATGAGGGAGTCCACAGAAAACCTTCCCTCCTG
GCCACCCAGGTCCCCTGGTGAAATCAGAAGAGACAGTCATCCTGCA
ATGTTGGTCAGATGTCAGGTTTGTGACTTCCTTCTGCACAGAGAGGG
GAAGTATAAGGACACTTTGCACCTCATTGGAGAGCACCATGATGGGGT
CTCCAAGGCCAACTTCTCCATCGGTCCCATGATGCAAGACCTTGCAGG
GACCTACAGATGCTACGGTTCTGTTACTCACTCCCCCTATCAGTTGTCA
GCTCCCAGTGACCCTCTGGACATCGTCATCACAGGTCTATATGAGAAA
CCTTCTCTCTCAGCCAGCCGGGCCCCACGGTTTTGGCAGGAGAGAGC
GTGACCTTGTCTGACGCTCCCGGAGCTCCTATGACATGTACCATCTAT
CCAGGGAGGGGGAGGCCATGAACGTAGGTTCTCTGCAGGGCCCAAG
GTCAACGGAACATTCCAGGCCGACTTTCCTCTGGGCCCTGCCACCCAC
GGAGGAACCTACAGATGCTTCGGCTCTTTCGTGACTCTCCCTATGAG
TGGTCAAACCTCGAGTGACCCACTGCTTGTTTCTGTACAGGAAACCCT
TCAAATAGTTGGCCTTCACCCACTGAACCAAGCTCCAAAACCGGTAAC
CCCAGACACCTGCATGTTCTGATTGGGACCTCAGTGGTCAAATCCCT
TTCACCATCCTCCTTCTTTCTCCTTCATCGCTGGTGCTCCAACAAAA
AAAATGCTGCTGTAATGGACCAAGAGCCTGCAGGGAACAGAACAGTG
AACAGCGAGGATTCTGATGAACAAGACCATCAGGAGGTGTCATACGC
ATAA (SEQ ID NO: 2)

人類KIR2DL2(GENBANK:EU791546.1 ; GI:209512828)之示例性胺

基酸序列及相應編碼核酸序列提供於下：

MSLMVVSMACVGFLLQGAWPHEGVHRKPSLLAHPGRLVKSEETVILQC
 WSDVRFEHFLHREGKFKDTLHLIGEHHDGVSKANFSIGPMMQDLAGTY
 RCYGSVTHSPYQLSAPSDPLDIVITGLYEKPSLSAQPGPTVLAGESVTLSCS
 SRSSYDMYHLSREGEAHECRFSAGPKVNGTFQADFPLGPATHGGTYRCF
 GSRDSPYEWSNSSDPLLVSIGNPSNSWSPTEPSSKTGNPRHLHILIGTS
 VVILFILLFFLLHRWCSNKKNAAVMDQESAGNRTANSEDSDEQDPQEV
 YTQLNHCVFTQRKITRPSQRPKTPPTDIIIVYTELPNAESRSKVVSCP
 (SEQ ID NO:3)

ATGTCGCTCATGGTCGTCAGCATGGCGTGTGTTGGGTTCTTCTTGCTGC
 AGGGGGCCTGGCCACATGAGGGAGTCCACAGAAAACCTTCCCTCCTG
 GCCACCCAGGTCGCCTGGTGAAATCAGAAGAGACAGTCATCCTGCA
 ATGTTGGTCAGATGTCAGGTTTGAGCACTTCTTCTGCACAGAGAAGG
 GAAGTTTAAGGACACTTTGCACCTCATTGGAGAGCACCATGATGGGGT
 CTCCAAAGCCAACTTCTCCATCGGTCCCATGATGCAAGACCTTGCAGG
 GACCTACAGATGCTACGGTTCTGTTACTCACTCCCCCTATCAGTTGTCA
 GCTCCAGTGACCTTCTGGACATCGTCATCACAGGTCTATATGAGAAA
 CTTTCTCTCTCAGCCCAGCCGGGCCCCACGGTTCTGGCAGGAGAGAGC
 GTGACCTTGTCTGAGCTCCCGGAGCTCCTATGACATGTACCATCTAT
 CCAGGGAGGGGGAGGCCATGAATGTAGGTTCTCTGCAGGGCCCAAG
 GTCAACGGAACATTCCAGGCCGACTTTCCTCTGGGCCCTGCCACCCAC
 GGAGGAACCTACAGATGCTTCGGCTCTTTCGTGACTCTCCATACGAG
 TGGTCAAACCTCGAGTGACCCACTGCTTGTCTGTCATAGGAAACCCTT
 CAAATAGTTGGCCTTCACCCCTGAACCAAGCTCTAAAACCGGTAACC
 CCCGACACCTGCACATTCTGATTGGGACCTCAGTGGTCATCATCTTCT
 CATCCTCCTCTTCTTTCTCCTTCATCGCTGGTGCTCCAACAAAAAAT
 GCTGCGGTAATGGACCAAGAGTCTGCAGGGAACAGAACAGCGAATAG
 CGAGGACTCTGATGAACAAGACCCTCAGGAGGTGACATACACACAGT
 TGAATCACTGCGTTTTACACAGAGAAAAATCACTCGCCCTTCTCAGA
 GGCCCAAGACACCCCAACAGATATCATCGTGTACACGGAACCTTCCAA
 ATGCTGAGTCCAGATCCAAAGTTGTCTCCTGCCCATGA (SEQ ID NO:4)

人類KIR2DS5(GENBANK:AJI81015.1;GI:754367842)之示例性胺基

酸序列及相應編碼核酸序列提供於下：

MSLMVISMACVAFFLLQGAWPHEGFRRKPSLLAHPGPLVKSEETVILQC
 WSDVMFEHLLHREGTFNHTLRLIGEHIDGVSKGNFSIGRMTQDLAGTYR
 CYGSVTHSPYQLSAPSDPLDIVITGLYEKPSLSAQPGPTVLAGESVTLSCSS
 RSSYDMYHLSREGEAHERRLPAGPKVNRTFQADFPLDPATHGGTYRCFG
 SFRDSPYEWSKSSDPLLVSVTGNSSNSWSPTEPSSETGNPRHLHVLIGTSV
 VKLPFTILLFLLHRWCSNKKNASVMDQGPAGNRTVNREDSDEQDHQEV
 SYA (SEQ ID NO:5)

ATGTCGCTCATGGTCATCAGCATGGCGTGTGTTGCGTTCCTTCTTGCTGC
 AGGGGGCCTGGCCACATGAGGGATTCCGCAGAAAACCTTCCCTCCTGG
 CCCACCCAGGTCCCCTGGTGAAATCAGAAGAGACAGTCATCCTGCAAT
 GTTGGTCAGATGTCATGTTTGAGCACTTCCTTCTGCACAGAGAGGGGA
 CGTTTAACACACTTTGCGCCTCATTGGAGAGCACATTGATGGGGTCT
 CCAAGGGCAACTTCTCCATCGGTCGCATGACACAAGACCTGGCAGGG
 ACCTACAGATGCTACGGTTCTGTTACTCACTCCCCCTATCAGTTGTCAG
 CGCCCAGTGACCCTCTGGACATCGTGATCACAGGTCTATATGAGAAAC
 CTTCTCTCTCAGCCCAGCCGGGCCCCACGGTTCTGGCAGGAGAGAGCG
 TGACCTTGTCTGCAGCTCCCGGAGCTCCTATGACATGTACCATCTATC
 CAGGGAAGGGGAGGCCATGAACGTAGGCTCCCTGCAGGGCCCAAGG
 TCAACAGAACATTCCAGGCCGACTTTCCTCTGGACCCTGCCACCCACG
 GAGGGACCTACAGATGCTTCGGCTCTTTCCTGACTCTCCATACGAGT
 GGTCAAAGTCAAGTGACCCACTGCTTGTCTGTCACAGGAAACTCTT
 CAAATAGTTGGCCTTCACCCACTGAACCAAGCTCCGAAACCGGTAACC
 CCAGACACCTACACGTTCTGATTGGGACCTCAGTGGTCAAACCTCCCTT
 TCACCATCCTCCTCTTCTTTCTCCTTCATCGCTGGTGCTCCAACAAAA
 AAATGCATCTGTAATGGACCAAGGGCCTGCGGGGAACAGAACAGTGA
 ACAGGGAGGATTCTGATGAACAGGACCATCAGGAGGTGTCATACGCA
 TAA (SEQ ID NO:6)

人類KIR2DL5A(GENBANK:ABM92655.1; GI:124245538)之示例性

胺基酸序列及相應編碼核酸序列提供於下：

MSLMVISMACVGFLLQGAWTHEGGQDKPLLSAWPSAVVPRGGHVTL
 CRSRLGFTIFSLYKEDGVPVPELYNKIFWKSILMGPVTPAHAGTYRCRGS
 PRSPIEWSAPSNPLVIVVTGLFGKPSLSAQPGPTVRTGENVTLSCSSRSSFD
 MYHLSREGRAHEPRLPAVPSVDGTFQADFPLGPATHGGTYTCFSSLHDS
 YEWS DPSDPLLVSVTGNSSSSSSSPTEPSSKTGIRRHLHILIGTSVAIILFIILF
 FLLHCCCSNKKNAAVMDQEPAGDRTVNREDSDDQDPQEVTYAQLDHC
 VFTQTKITSPSQRPKTPPTDITMYMELPNAKPRSLSPAHKHHSQALRGSSR
 ETTALSQNRVASSHVPAAGI

(SEQ ID NO:7)

ATGTCGCTCATGGTCATCAGCATGGCGTGTGTTGGGTTCTTCTTGCTGC
 AGGGGGCCTGGACACATGAGGGTGGACAGGACAAGCCCTTGCTGTCT
 GCCTGGCCCAGCGCTGTGGTGCCTCGAGGAGGACATGTGACTCTTCTG
 TGTCGCTCTCGTCTTGGGTTTACCATCTTCAGTCTGTACAAAGAAGATG
 GGGTGCCTGTCCCTGAGCTCTACAACAAAATATTCTGGAAGAGCATCC
 TCATGGGCCCTGTGACCCCTGCACACGCAGGGACCTACAGATGTCGGG
 GTTACACCCCGCGCTCCCCATTGAGTGGTCGGCACCCAGCAACCCCC
 TGGTGATCGTGGTCACAGGTCTATTTGGGAAACCTTCACTCTCAGCCC
 AGCCGGGCCCCACGGTTCGCACAGGAGAGAACGTGACCTTGTCTCTGC
 AGCTCCAGGAGCTCATTTGACATGTACCATCTATCCAGGGAGGGGAGG
 GCCCATGAACCTAGGCTCCCTGCAGTGCCCAGCGTCGATGGAACATTC
 CAGGCTGACTTTCCTCTGGGCCCTGCCACCCACGGAGGGACCTACACA
 TGCTTCAGCTCTCTCCATGACTCACCTATGAGTGGTCAGACCCGAGT
 GACCCACTGCTTGTTTCTGTACAGGAACTCTTCAAGTAGTTCATCTT
 CACCCACTGAACCAAGCTCCAAAACCTGGTATCCGCAGACACCTGCACA
 TTCTGATTGGGACCTCAGTGGCTATCATCCTCTTCATCATCCTCTTCTTC
 TTTCTCCTTCATTGCTGCTGCTCCAACAAAAGAATGCTGCTGTAATGG
 ACCAAGAGCCTGCCGGGGACAGAACAGTGAACAGGGAGGACTCTGAT
 GATCAAGACCCTCAGGAGGTGACATATGCACAGTTGGATCACTGCGTT
 TTCACACAGACAAAATCACTTCCCCTTCTCAGAGGCCCAAGACACCT
 CCAACAGATACCACCATGTACATGGAACCTTCCAAATGCTAAGCCAAG
 ATCATTGTCTCCTGCCATAAGCACACAGTCAGGCCTTGAGGGGATC
 TTCTAGGGAGACAAACAGCCCTGTCTCAAACCGGGTTGCTAGCTCCCA
 TGTACCAGCAGCTGGAATCTGA (SEQ ID NO:8)

第 18 頁(發明說明書)

人類KIR2DL5B(GENBANK:ABM92657.1 ; GI:124245542)之示例性

胺基酸序列及相應編碼核酸序列提供於下：

MSLMVVSMACVGFLLQGAWTHEGGQDKPLLSAWPSAVVPRGGHVTLL
CRSRLGFTIFSLYKEDGVPPELYNKIFWKSILMGPVTPAHAGTYRCRGS
PRSPIEWSAPSNPLVIVVTGLFGKPSLSAQPGPTVRTGENVTLSCSSR
SFD MYHLSREGRAHEPRLPAVPSVDGTFQADFPLGPATHGGTYTCFSS
LHDSP YEWSDPDPLLVSVTGNSSSSSSSPTPESSKTGILRHLHILIGTS
VAIILFIILF FLLHCCCSNKKNAAVMDQEPAGDRTVNREDSDDQDPQEV
TYAQLDHC VFTQTKITSPSQRPKTPPTDTTMYMELPNAKPRSLSPA
HKHHSQALRGSSR ETTALSQNRVASSHVPAAGI (SEQ ID NO:9)

ATGTCGCTCATGGTCGTCAGCATGGCGTGTGTTGGGTTCTTCTTGCTGC
AGGGGGCCTGGACACATGAGGGTGGACAGGACAAGCCCTTGCTGTCT
GCCTGGCCCAGCGCTGTGGTGCCTCGAGGAGGACATGTGACTCTTCTG
TGTCGCTCTCGTCTTGGGTTTACCATCTTCAGTCTGTACAAAGAAGATG
GGGTGCCTGTCCCTGAGCTCTACAACAAAATATTCTGGAAGAGCATCC

TCATGGGCCCTGTGACCCCTGCACACGCAGGGACCTACAGATGTCTGGG
GTTACACCCGCGCTCCCCATTGAGTGGTCGGCACCCAGCAACCCCC
TGGTGATCGTGGTCACAGGTCTATTTGGGAAACCTTCACTCTCAGCCC
AGCCGGGCCCCACGGTTCGCACAGGAGAGAACGTGACCTTGTCTCCTGC
AGCTCCAGGAGCTCATTTGACATGTACCATCTATCCAGGGAGGGGAGG
GCCCATGAACCTAGGCTCCCTGCAGTGCCCAGCGTCGATGGAACATTC
CAGGCTGACTTTCTCTGGGCCCTGCCACCCACGGAGGGACCTACACA
TGCTTCAGCTCTCTCCATGACTCACCCCTATGAGTGGTCAGACCCGAGT
GACCCACTGCTTGTTTCTGTACAGGAAACTCTTCAAGTAGTTCATCTT
CACCCACTGAACCAAGCTCCAAAACCTGGTATCCTCAGACACCTGCAC
ATTCTGATTGGGACCTCAGTGGCTATCATCCTCTTCATCATCCTCTTCT
TCTTTCTCCTTCATTGCTGCTGCTCCAACAAAAGAATGCTGCTGTAAT
GGACCAAGAGCCTGCCGGGGACAGAACAGTGAACAGGGAGGACTCTG
ATGATCAAGACCCTCAGGAGGTGACATATGCACAGTTGGATCACTGCG
TTTTACACAGACAAAATCACTTCCCCTTCTCAGAGGCCCAAGACAC
CTCCAACAGATACCACCATGTACATGGAACCTTCCAAATGCTAAGCCAA
GATCATTGTCTCCTGCCATAAGCACACAGTCAGGCCTTGAGGGGAT
CTTCTAGGGAGACAACAGCCCTGTCTCAAACCGGGTTGCTAGCTCCC
ATGTACCAGCAGCTGGAATCTGA (SEQ ID NO:10)

如本文所使用，術語「**KIR**分型」係指測定個體之**KIR**基因之基因型的方法，包括測定該個體之基因組中一或多種特定**KIR**基因或對偶基因之存在或不存在。**KIR**分型亦可包括測定該個體之基因組中一或多種特定**KIR**基因或對偶基因之複本數。

如本文所使用，術語「**HLA**分型」係指測定個體之**HLA**基因之基因型的方法，包括測定該個體之基因組中一或多種特定**HLA**基因或對偶基因之存在或不存在。**HLA**分型亦包括測定該個體之基因組中一或多種特定**HLA**基因或對偶基因之複本數。

顆粒酶M(GZMM)係在多個細胞毒性淋巴細胞亞群中表現之絲胺酸蛋白酶。顆粒細胞吐出路徑係細胞毒性淋巴細胞消除感染病毒之細胞及腫瘤

細胞之主要機制。在此路徑中，細胞毒性淋巴細胞將含有成孔蛋白穿孔素及稱為顆粒酶(GZM)之一系列絲胺酸蛋白酶之顆粒釋放於免疫突觸中。藉由穿孔素形成孔有助於顆粒酶進入標靶細胞中，在該標靶細胞中其可活化各種死亡路徑。存在五種人類顆粒酶：GZMA、GZMB、GZMH、GZMK及GZMM。在該五種GZM中，GZMM係NK細胞或NKT細胞之標記物，且GZMH為細胞毒性T細胞之標記物(Poot, Cell Death and Differentiation 21:359-368 (2014))。

人類GZMM(NCBI Ref:NM_020535.3 ; GI:65508540)之示例性胺基酸序列及相應編碼核酸序列提供於下：

MEACVSSLLVLALGALSVGSSFGTQIIGGREVIPHSRPYMASLQRNGSHLC
GGVLVHPKWVLTAAHCLAQRMAQLRLVLGLHTLDSPLTFHIKAAIQHP
RYKPVPALENDLALLQLDGKVKPSRTIRPLALPSKRQVVAAGTRCSMAG
WGLTHQGGRLSRVLRDLQVLDTRMCNNSRFWNGSLSPSMVCLAADS
KDQAPCKGDSGGPLVCGKGRVLAGVLSFSSRVCTDIFKPPVATAVAPYVS
WIRKVTGRSA (SEQ ID NO:11)

ATGGAGGCCTGCGTGTCTTCACTGCTGGTGCTGGCCCTGGGGGCCCTG
TCAGTAGGCAGCTCCTTTGGGACCCAGATCATCGGGGGCCGGGAGGTG
ATCCCCACTCGCGCCCGTACATGGCCTCACTGCAGAGAAATGGCTCC
CACCTGTGCGGGGGTGTCTTGGTGCACCCAAAGTGGGTGCTGACGGCT
GCCCACTGCCTGGCCAGCGGATGGCCAGCTGAGGCTGGTGCTGGG
GCTCCACACCCTGGACAGCCCCGGTCTCACCTTCCACATCAAGGCAGC
CATCCAGCACCCCTCGCTACAAGCCCGTCCCTGCCCTGGAGAACGACCT
CGCGCTGCTTACAGCTGGACGGGAAAGTGAAGCCCAGCCGGACCATCC
GGCCGTTGGCCCTGCCAGTAAGCGCCAGGTGGTGGCAGCAGGGACT
CGGTGCAGCATGGCCGGCTGGGGGCTGACCCACCAGGGCGGGCGCCT
GTCCCGGGTGCTGCGGGAGCTGGACCTCCAAGTGCTGGACACCCGCAT
GTGTAACAACAGCCGCTTCTGGAACGGCAGCCTCTCCCCAGCATGGT
CTGCCTGGCGGCCGACTCCAAGGACCAGGCTCCCTGCAAGGGTGACTC

GGGCGGGCCCCTGGTGTGTGGCAAAGGCCGGGTGTTGGCCGGAGTCCT
GTCCTTCAGCTCCAGGGTCTGCACTGACATCTTCAAGCCTCCCGTGGC
CACCGCTGTGGCGCCTTACGTGTCCTGGATCAGGAAGGTCACCGGCCG
ATCGGCCTGA (SEQ ID NO:12)

如本文所使用，術語「個體」係指哺乳動物。個體可為人類或非人類哺乳動物，諸如犬、貓、牛科動物、馬科動物、小鼠、大鼠、兔或其轉殖基因種類。個體可為病患或癌症病患。

如本文所使用，術語「癌症」或「癌性」係指哺乳動物中通常以不受調控之細胞生長為特徵之生理病況。癌症之實例包括(但不限於)血液癌症(例如，多發性骨髓瘤、淋巴瘤及白血病)及實體腫瘤。如本文所使用，術語「癌前病況」係指與癌症風險增加有關之病況，若不加治療，則會導致癌症。癌前病況亦可指未進展至侵蝕性、侵襲性階段之非侵襲性癌症。

如本文所使用，術語「治療(treat/treating/treatment)」當用於癌症病患時，係指降低癌症之嚴重程度，或者延遲或減緩癌症之進展的活動，包括(a)抑制癌症生長，或阻止癌症之發生，及(b)使癌症消退，或者使與癌症之存在有關的一或多種症狀延遲或減到最少。

如本文所使用，術語「測定」係指使用任何量測形式定量或定性評估一種物質之存在。量測可為相對或絕對的。量測一種物質之存在可包括測定該物質存在抑或不存在，或該物質之量。

如本文所使用，術語「攜帶者」當與基因結合使用時，係指基因組包括該基因之至少一個複本的個體，且當與一個基因之對偶基因結合使用時，係指基因組包括特定對偶基因之至少一個複本的個體。舉例而言，KIR2DS2攜帶者係指基因組包括KIR2DS2之至少一個複本的個體。若一個基因具有超過一個對偶基因，則該基因之攜帶者係指基因組包括該基因之至少一個對偶基因之至少一個複本的個體。舉例而言，基因KIR2DL5具有

兩個已知對偶基因，即KIR2DL5A及KIR2DL5B。KIR2DL5A攜帶者係指基因組包括對偶基因KIR2DL5A之至少一個複本的個體；KIR2DL5B攜帶者係指基因組包括對偶基因KIR2DL5B之至少一個複本的個體。舉例而言，KIR2DL5攜帶者係指基因組包括KIR2DL5A、KIR2DL5B或兩者之至少一個複本的個體。對於另一實例，HLA-C2攜帶者係指基因組包括對偶基因HLA-C2之至少一個複本的個體。該個體可為HLA-C2/HLA-C2同型接合或HLA-C1/HLA-C2異型接合的。

如本文所使用，術語「投與(administer/administering/administration)」係指藉由本文所描述之方法或此項技術中已知之其他方式將化合物或醫藥組合物遞送或引起化合物或醫藥組合物遞送至個體體內的操作。投與化合物或醫藥組合物包括指定欲遞送至病患體內之化合物或醫藥組合物。投藥之示例性形式包括口服劑型，諸如錠劑、膠囊、糖漿、懸浮液；可注射劑型，諸如靜脈內(IV)、肌肉內(IM)或腹膜內(IP)；經皮劑型，包括乳膏、凝膠劑、散劑或貼片；經頰劑型；吸入散劑、噴霧劑、懸浮液及直腸栓劑。

如本文所使用，術語化合物之「治療有效量」當與疾病或病症結合使用時，係指足以在該疾病或病症之治療或管理中提供治療益處，或足以使與該疾病或病症有關之一或多種症狀延遲或減到最少的量。化合物之治療有效量意謂單獨化合物或與其他療法之組合在疾病或病症之治療或管理中提供治療益處的量。該術語涵蓋改善總體療法、降低或避免症狀，或增強另一治療劑之治療功效的量。該術語亦指足以引起研究人員、獸醫、醫生或臨床醫師所尋求的生物分子(例如，蛋白質、酶、RNA或DNA)、細胞、組織、系統、動物或人類之生物或醫學反應的化合物之量。

如本文所使用，術語「樣品」係指含有一或多種所關注組分之材料或

材料混合物。來自個體之樣品係指自個體獲得之樣品，包括在活體內或原位獲得、達到或收集的生物組織或流體來源之樣品。樣品可自個體含有癌變前或癌細胞或組織之區域獲得。此類樣品可為(但不限於)自哺乳動物分離之器官、組織、碎片及細胞。示例性樣品包括骨髓、全血、部分純化之血液、末梢血液單核細胞(「PBMC」)及組織生檢。示例性樣品亦包括細胞溶解產物、細胞培養物、細胞株、組織、口腔組織、胃腸組織、器官、細胞器、生物流體、血液樣品、尿液樣品、皮膚樣品及類似樣品。

如本文所使用，術語「生物標記物」係指可存在或不存在於個別個體中，或可存在於個別個體中但有差異地表現的基因。來自個體之樣品中生物標記物之存在，包括生物標記物之表現量可指示個體對諸如FTI治療之特定治療之反應性。

如本文所使用，術語「表現(express/expression)」當與基因結合使用時係指使得由該基因攜帶之資訊以表型顯現之過程，包括基因轉錄成信使RNA(mRNA)、mRNA分子後續轉譯成多肽鏈及其組裝成最終蛋白質。

如本文所使用，術語「生物標記物之RNA產物」係指由生物標記物轉錄之RNA轉錄物，且術語「生物標記物之蛋白質產物」係指由生物標記物之RNA產物轉譯之蛋白質或多肽。

如本文所使用，術語生物標記物之「表現量」係指生物標記物之表現產物之量或累積量，諸如生物標記物之RNA產物之量(生物標記物之RNA含量)或生物標記物之蛋白質產物之量(生物標記物之蛋白質含量)。除非另外規定，否則若生物標記物為具有超過一個對偶基因之基因，則生物標記物之表現量係指此基因之所有現有對偶基因之表現產物之累積總量。舉例而言，除非另外規定，否則KIR2DL5之表現量係指KIR2DL5A及

KIR2DL5B之總表現量。

如本文所使用，術語「參考表現量」係指生物標記物之預定表現量，其可用於測定來自個體之樣品中生物標記物之表現量的顯著性。生物標記物之參考表現量可為來自健康個體之樣品中生物標記物之表現量。生物標記物之參考表現量亦可為由一般熟習此項技術者經由樣品群中生物標記物之表現量之統計分析及樣品群中之個體對治療之反應性測定的截止值。舉例而言，藉由分析樣品群之個體中之GZMM表現量及此等個體對FTI治療之反應性，一般熟習此項技術者可測定作為GZMM之參考表現量之截止值，其中若個體之GZMM之表現量高於參考表現量，則該個體很可能對FTI治療起反應。

如本文所使用，術語「反應性」或「反應」當與治療結合使用時，係指該治療在減輕或減少所治療之疾病之症狀方面的有效性。舉例而言，若FTI治療有效地抑制癌症生長，或使癌症之發展停滯，使癌症消退，或者使與癌症病患中癌症之存在有關的一或多種症狀延遲或減到最少，則此病患對FTI治療起反應。

癌症病患對特定治療之反應性可以完全或部分反應表徵。「完全反應」或「CR」係指不存在臨床上可偵測之疾病，以及先前異常之放射照相研究、骨髓及腦脊髓液(CSF)或異常單株蛋白質量測值之正常化。「部分反應」或「PR」係指在無新病變存在下，所有可量測之腫瘤負荷(亦即，個體中存在之惡性細胞之數量，或腫塊體積量測值，或異常單株蛋白質之量)的至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%減小。

一般熟習此項技術者應瞭解，用於定義病患對治療之反應性的CR、PR或其他水準的臨床標準可隨不同類型癌症而變化。舉例而言，對於造血

癌症，對特定治療有「反應」之病患可定義為具有完全反應(CR)、部分反應(PR)或血液學改善(HI)之病患(Lancet等人, Blood 2:2 (2006))。HI可定義為任何骨髓母細胞計數小於5%或骨髓母細胞減少至少一半。另一方面，對特定治療「無反應」之病患可定義為具有進行性疾病(PD)或穩定疾病(SD)之病患。進行性疾病(PD)可定義為骨髓或循環母細胞相對於基線之%增加>50%，或循環母細胞之新外觀(根據至少2個連續情況)。穩定疾病(SD)可定義為不符合CR、PR、HI或PD標準之任何反應。

如本文所使用，術語「可能性」係指一個事件之概率。當滿足一個條件時，個體「可能」對特定治療起反應意味著，個體對特定治療起反應之概率在滿足該條件時高於在不滿足該條件時。滿足特定條件之個體對特定治療起反應之概率可比不滿足該條件之個體高例如5%、10%、25%、50%、100%、200%或更高。舉例而言，當個體為KIR2DS2攜帶者時，癌症病患「可能」對FTI治療起反應意味著，個體對治療起反應之概率對於作為KIR2DS2攜帶者之個體比不為KIR2DS2攜帶者之個體高5%、10%、25%、50%、100%、200%或更高。對於另一實例，當來自個體之樣品中GZMM之表現量高於GZMM之參考表現量時，該個體「可能」對替吡法尼治療起反應意味著，個體對替吡法尼治療起反應之概率在GZMM之表現量高於GZMM之參考表現量之個體中比GZMM之表現量低於該參考表現量之個體高5%、10%、25%、50%、100%、200%或更高。

Ras蛋白質為藉由將來自細胞外信號之生物資訊轉導至胞核來調控增殖的GTP酶。哺乳動物細胞表現三種*ras*基因，該等基因編碼四種Ras蛋白質，即H-Ras、N-Ras、K_A-Ras及K_B-Ras。K_A-Ras及K_B-Ras一般亦稱為K-Ras。Ras蛋白質以GTP結合之活性狀態或GDP結合之無活性狀態存在。

突變體RAS蛋白質由於缺乏固有GTP酶活性及/或對GTP酶活化蛋白質(GAP)引起之失活具有抗性而以GTP結合構形累積。將Ras蛋白質鎖定於GTP結合之經活化狀態的突變引起不受控制之生長及惡性轉化。K-Ras突變引起在K-Ras催化位點處甘胺酸經纈胺酸取代，由此導致GTP酶活性之損失及後續GTP與RAS之持續結合(Yokota, *Anti- Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 12:163-171(2012))。其他胺基酸之取代，諸如在密碼子12處之天冬胺酸及纈胺酸以及在密碼子13處之天冬胺酸，可使較大胺基酸側鏈突起至該蛋白質之GDP/GTP結合袋中，由此干擾GTP水解。歸因於該等構形及結構變化，EGFR信號傳導響應於K-Ras蛋白質之組成性活化而失調(Herreros-Villanueva 等人, *Clinica Chimica Acta* 431 (2014) 21:1-220)。

人類 K-Ras 同功異型物 A(K_A-Ras)(GENBANK:NM_033360.3 ; GI:575403058)之示例性胺基酸序列及相應編碼核酸序列提供於下：

MTEYKLVVVG AGGVGKSALT IQLIQNHFVD EYDPTIEDSY RKQVVIDGET
CLLDILDITAG QEEYSAMRDQ YMRTGEGFLC VFAINNTKSF EDIHHYREQI
KRVKDSSEVDP MVLVGNKCDL PSRTVDTKQA QDLARSYGIP FIETSAKTRQ
RVEDAFYTLV REIRQYRLKK ISKEEKTPGC VKIKKCIIM

(SEQ ID NO:13)

ATGACTGAAT ATAACTTGT GGTAGTTGGA GCTGGTGGCG TAGGCAAGAG
TGCCTTGACG ATACAGCTAA TTCAGAATCA TTTTGTGGAC GAATATGATC
CAACAATAGA GGATTCCTAC AGGAAGCAAG TAGTAATTGA TGGAGAAACC
TGTCTCTTGG ATATTCTCGA CACAGCAGGT CAAGAGGAGT ACAGTGCAAT
GAGGGACCAG TACATGAGGA CTGGGGAGGG CTTTCTTTGT GTATTTGCCA
TAAATAATAC TAAATCATTG GAAGATATTC ACCATTATAG AGAACAAATT
AAAAGAGTTA AGGACTCTGA AGATGTACCT ATGGTCCTAG TAGGAAATAA
ATGTGATTTG CCTTCTAGAA CAGTAGACAC AAAACAGGCT CAGGACTTAG
CAAGAAGTTA TGGAATTCCT TTTATTGAAA CATCAGCAA GACAAGACAG
AGAGTGGAGG ATGCTTTTTA TACATTGGTG AGGGAGATCC GACAATACAG
ATTGAAAAAA ATCAGCAAAG AAGAAAAGAC TCCTGGCTGT GTGAAAATTA
AAAAATGCAT TATAATGTAA

(SEQ ID NO:14)

人類 K-Ras 同功異型物 B(K_B-Ras)(GENBANK:NM_033360.3 ;

GI:575403058)之示例性胺基酸序列及相應編碼核酸序列提供於下：

MTEYKLVVVG AGGVGKSALT IQLIQNHFVD EYDPTIEDSY RKQVVIDGET
 CLLDILDITAG QEEYSAMRDQ YMRTGEGFLC VFAINNTKSF EDIHHYREQI
 KRVKDSDDVP MVLVGNKCDL PSRTVDTKQA QDLARSYGIP FIETSAKTRQ
 GVDDAFYTLV REIRKHKEKM SKDGKKKKKK SKTKCVIM
 (SEQ ID NO: 15)

ATGACTGAAT ATAACTTGT GGTAGTTGGA GCTGGTGGCG TAGGCAAGAG
 TGCCTTGACG ATACAGCTAA TTCAGAATCA TTTTGTGGAC GAATATGATC
 CAACAATAGA GGATTCCTAC AGGAAGCAAG TAGTAATTGA TGGAGAAACC
 TGTCTCTTGG ATATTCTCGA CACAGCAGGT CAAGAGGAGT ACAGTGCAAT
 GAGGGACCAG TACATGAGGA CTGGGGAGGG CTTTCTTTGT GTATTTGCCA
 TAAATAATAC TAAATCATT GAAGATATTC ACCATTATAG AGAACAAATT
 AAAAGAGTTA AGGACTCTGA AGATGTACCT ATGGTCCTAG TAGGAAATAA
 ATGTGATTTG CCTTCTAGAA CAGTAGACAC AAAACAGGCT CAGGACTTAG
 CAAGAAGTTA TGGAATTCCT TTTATTGAAA CATCAGCAA GACAAGACAG
 GGTGTTGATG ATGCCTTCTA TACATTAGTT CGAGAAATTC GAAAACATAA
 AGAAAAGATG AGCAAAGATG GTAAAAAGAA GAAAAGAAG TCAAAGACAA
 AGTGTGTAAT TATGTAA
 (SEQ ID NO: 16)

人類N-Ras(GENBANK:NM_002524.4;GI:334688826)之示例性胺基

酸序列及相應編碼核酸序列提供於下：

MTEYKLVVVG AGGVGKSALT IQLIQNHFVD EYDPTIEDSY RKQVVIDGET
 CLLDILDITAG QEEYSAMRDQ YMRTGEGFLC VFAINNSKSF ADINLYREQI
 KRVKDSDDVP MVLVGNKCDL PTRTVDTKQA HELAKSYGIP FIETSAKTRQ
 GVEDAFYTLV REIRQYRMKK LNSSDDGTQG CMGLPCVVM

(SEQ ID NO: 17)

ATGACTGAGT ACAAACTGGT GGTGGTTGGA GCAGGTGGTG TTGGGAAAAG
 CGCACTGACA ATCCAGCTAA TCCAGAACCA CTTTGTAGAT GAATATGATC
 CCACCATAGA GGATTCTTAC AGAAAACAAG TGGTTATAGA TGGTGAAACC
 TGTTTGTGG ACATACTGGA TACAGCTGGA CAAGAAGAGT ACAGTGCCAT
 GAGAGACCAA TACATGAGGA CAGGCGAAGG CTCCTCTGT GTATTTGCCA
 TCAATAATAG CAAGTCATTT GCGGATATTA ACCTCTACAG GGAGCAGATT
 AAGCGAGTAA AAGACTCGGA TGATGTACCT ATGGTGCTAG TGGGAAACAA
 GTGTGATTTG CCAACAAGGA CAGTTGATAC AAAACAAGCC CACGAACTGG
 CCAAGAGTTA CGGGATTCCA TTCATTGAAA CCTCAGCCAA GACCAGACAG
 GGTGTTGAAG ATGCTTTTTA CACACTGGTA AGAGAAATAC GCCAGTACCG
 AATGAAAAAA CTCAACAGCA GTGATGATGG GACTCAGGGT TGTATGGGAT
 TGCCATGTGT GGTGATGTAA

(SEQ ID NO: 18)

人類H-Ras(GENBANK:CR536579.1 ; GI:49168641)之示例性胺基酸

序列及相應編碼核酸序列提供於下：

MTEYKLVVVG AGGVGKSALT IQLIQNHFVD EYDPTIEDSY RKQVVIDGET
 CLLDILDTAG QEEYSAMRDQ YMRTGEGFLC VFAINNTKSF EDIHQYREQI
 KRVKDSDDVP MVLVGNKCDL AARTVESRQA QDLARSYGIP YIETSAKTRQ
 GVEDAFYTLV REIRQHKLRK LNPPDESGPG CMSCKCVLS

(SEQ ID NO:19)

ATGACGGAAT ATAAGCTGGT GGTGGTGGGC GCCGGCGGTG TGGGCAAGAG
 TGCGCTGACC ATCCAGCTGA TCCAGAACCA CTTTGTGGAC GAATACGACC
 CCACTATAGA GGATTCCTAC CGGAAGCAGG TGGTCATTGA TGGGGAGACG
 TGCCTGTTGG ACATCCTGGA TACCGCCGGC CAGGAGGAGT ACAGCGCCAT
 GCGGGACCAG TACATGCGCA CCGGGGAGGG CTCCTGTGT GTGTTTGCCA
 TCAACAACAC CAAGTCTTTT GAGGACATCC ACCAGTACAG GGAGCAGATC

AAACGGGTGA AGGACTCGGA TGACGTGCC ATGGTGCTGG TGGGGAACAA
GTGTGACCTG GCTGCACGCA CTGTGGAATC TCGGCAGGCT CAGGACCTCG
CCCGAAGCTA CGGCATCCCC TACATCGAGA CCTCGGCCAA GACCCGGCAG
GGAGTGGAGG ATGCCTTCTA CACGTTGGTG CGTGAGATCC GGCAGCACAA
GCTGCGGAAG CTGAACCCTC CTGATGAGAG TGGCCCCGGC TGCATGAGCT
GCAAGTGTGT GCTCTCCTGA

(SEQ ID NO:20)

Ras同功異型物經法呢基化。法呢基轉移酶(FTase)在Ras蛋白質之轉譯後修飾中具有重要作用。干擾Ras功能之一種方式係藉由法呢基轉移酶抑制劑(「FTI」)抑制FTase，該酶將15-碳異戊二烯基偶合至Ras蛋白質。FTI為抑制包括Ras在內之多種標靶蛋白質之法呢基化的一類生物活性抗癌藥物。FTI經由抑制FTase阻止Ras活化，最後引起細胞生長停滯。因此，預測FTI將為癌症治療之有效治療劑。

所有人類癌症中有百分之三十表現致癌性活化之Ras。在所有人類癌症之30%中發現的突變Ras之較高發生率使得此路徑成為抗癌藥物開發之引人注目之標靶。起初，預測導致組成性活性RAS路徑之Ras突變可充當病患對FTI起反應之生物標記物，此係基於FTI可阻斷RAS轉型之細胞的臨床前證據。(Raponi等人, *Blood* 111:2589-96 (2008))。與習知理解相反，本文揭示出人意料之發現，相較於具有突變體K-Ras或N-Ras之癌症病患，具有野生型K-Ras及N-Ras者對FTI治療較敏感，且基於Ras突變狀態選擇癌症病患可改善FTI治療，諸如替吡法尼治療之總體反應率。

如本文所使用，術語「Ras突變」係指*ras*基因或Ras蛋白質之活化突變。Ras突變可指一個*ras*基因之DNA序列的引起相應Ras蛋白質活化之遺傳變化，或Ras蛋白質之胺基酸序列的引起其活化之變化。因此，如本文所使用，術語「Ras突變」不包括不引起Ras蛋白質活化的*ras*基因之變化，或不引起其活化之Ras蛋白質序列之變化。因此，如本文所使用，不具有任何

「Ras突變」之樣品或個體仍可在*ras*基因中具有不影響Ras蛋白質之活性之突變或削弱Ras蛋白質之活性的突變，或在Ras蛋白質中具有不影響其活性之突變或不損害其活性之突變。樣品或個體可具有*ras*基因之多個複本。樣品或個體亦可同時具有野生型及突變體Ras蛋白質。如本文所使用，具有Ras突變之樣品或個體亦可具有野生型*ras*基因及/或野生型Ras蛋白質之複本。如本文所使用，測定「具有野生型Ras」之樣品或個體係指僅具有野生型*ras*基因及野生型Ras蛋白質且無Ras突變的樣品或個體。因此，如本文所使用，測定「具有野生型K-Ras」之樣品或個體係指僅具有野生型*kras*基因及野生型K-Ras蛋白質且無K-Ras突變之樣品或個體。如本文所使用，測定「具有野生型N-Ras」之樣品或個體係指僅具有野生型*nras*基因及野生型N-Ras蛋白質且無N-Ras突變之樣品或個體。

Ras蛋白質可為K-Ras、N-Ras、H-Ras或其任何組合。K-Ras可為K_A-Ras、K_B-Ras或兩者。在一些實施例中，突變為將Ras蛋白質鎖定於其GTP結合之活化狀態的錯義突變。在一些實施例中，突變在Ras蛋白質之密碼子12、13、61中之一或多個中引起胺基酸取代。

在一些實施例中，Ras突變為K-Ras突變。在一些實施例中，K-Ras突變為K_A-Ras、K_B-Ras或兩者中之突變。K-Ras突變可包括在K_A-Ras、K_B-Ras或兩者之選自由G12、G13及Q61組成之群之密碼子處的至少一個突變。在一些實施例中，K_A-Ras突變可包括選自由以下胺基酸取代組成之群之至少一個突變：G12C、G12D、G12A、G12V、G12S、G12F、G12R、G12N、G13C、G13D、G13R、G13S、G13N、Q61 K、Q61 H、Q61 L、Q61 P、Q61 R及A146V。在一些實施例中，K_B-Ras突變可包括選自由以下胺基酸取代組成之群之至少一個突變：G12C、G12D、G12A、G12V、G12S、

G12F、G12R、G12N、G13C、G13D、G13R、G13S、G13N、Q61 K、Q61 H、Q61 L、Q61 P、Q61 R及A146V。

在一些實施例中，Ras突變為N-Ras突變。在一些實施例中，N-Ras突變可包括在選自由以下組成之群之密碼子處的至少一個突變：G12、G13、G15、G60及Q61。在一些實施例中，N-Ras突變可包括在選自由G12、G13及Q61組成之群之密碼子處的至少一個突變。在一些實施例中，N-Ras突變可包括選自由以下胺基酸取代組成之群之至少一個突變：G12C、G12D、G12F、G12S、G12A、G12V、G12R、G13C、G13R、G13A、G13D、G13V、G15W、G60E、Q61P、Q61L、Q61R、Q61K、Q61H及Q61E。

在一些實施例中，Ras突變為H-Ras突變。在一些實施例中，H-Ras突變可包括在選自由G12、G13及Q61組成之群之密碼子處的至少一個突變。在一些實施例中，N-Ras突變可包括選自由以下胺基酸取代組成之群之至少一個突變：G12R、G12V、G13C、G13R、Q61L及Q61R。

2. 用於癌症治療之法呢基轉移酶抑制劑

2.1. 法呢基轉移酶抑制劑

本文中提供用FTI治療所選癌症病患或所選癌症病患群之癌症的方法。代表性FTI大致屬於兩個種類(Shen等人, Drug Disc. Today 20:2 (2015))。第一種類中之FTI具有二磷酸法呢基酯(FPP)之基礎構架。舉例而言, 據報導, 具有丙二酸基團(Ta)之FPP類似物為與FPP競爭之FTI(Duez, S.等人, Bioorg. Med. Chem. 18:543-556(2010))。此外, 亦合成藉由酸性取代基與肽基鏈連接之含咪唑衍生物作為雙受質FTI, 且該經設計之雙受質抑制劑具有的親和力高於FPP。第二種類中之FTI為肽模擬物分子, 其可分成兩組, 即硫醇FTI及非硫醇FTI。關於硫醇FTI, 例如L-739749, 選擇性肽

模擬物FTI在裸鼠中顯示強效抗腫瘤活性，而無系統毒性(Kohl, N.E.等人, PNAS 91:9141-9145(1994))。另外，亦開發出多種硫醇抑制劑，諸如三肽基FTI(Lee, H-Y.等人, Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:1599-1602(2002))。

對於非硫醇FTI，雜環因此廣泛用於取代硫醇基以與結合位點中之鋅離子接觸。根據藥效團之結構，非硫醇FTI可分成三類。第一類係以不同單環為特徵，諸如L-778123，一種處於實體腫瘤及淋巴瘤之I期臨床試驗中之FTI。L-778123結合於CAAX肽位點中且與法呢基轉移酶之CAAX受質競爭。第二類係以處於III期試驗中之替吡法尼及處於III期試驗中之BMS-214662為代表，其由不同單環及雙環構成(Harousseau等人, Blood 114:1166-1173 (2009))。第三類代表性抑制劑為洛那法尼，其在Ras依賴性及不依賴於Ras之惡性腫瘤中具有活性，且已進入有關對抗癌瘤、白血病及骨髓發育不良症候群之III期臨床試驗中。洛那法尼為具有三環核心之FTI，其含有中心七員環與兩個六員芳族環之稠合物。

因此，如本文中所描述之FTI可呈多種形式，但共有干擾或減少癌症及增生性疾病中所涉及之蛋白質之法呢基化必不可少之抑制功能。

眾多FTI在本發明之範疇內且包括以下美國專利號中所描述者：
5,976,851、5,972,984、5,972,966、5,968,965、5,968,952、6,187,786、
6,169,096、6,037,350、6,177,432、5,965,578、5,965,539、5,958,939、
5,939,557、5,936,097、5,891,889、5,889,053、5,880,140、5,872,135、
5,869,682、5,861,529、5,859,015、5,856,439、5,856,326、5,852,010、
5,843,941、5,807,852、5,780,492、5,773,455、5,767,274、5,756,528、
5,750,567、5,721,236、5,700,806、5,661,161、5,602,098、5,585,359、
5,578,629、5,534,537、5,532,359、5,523,430、5,504,212、5,491,164、

5,420,245及5,238,922，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

在本發明之範疇內之FTI亦包括Thomas等人，Biologics 1:415-424(2007)；Shen等人，Drug Disc.Today 20:2(2015)；Appels等人，The Oncologist10:565-578(2005)中所描述者，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

在一些實施例中，FTI包括WO-98/28303(NuOncology Labs)中描述之阿格拉賓(Arglabin)(亦即，1(R)-10-環氧基-5(S),7(S)-愈創木-3(4),11(13)-二烯-6,12-內酯；WO-99/45912(Wisconsin Genetics)中描述之紫蘇醇；美國專利號5874442(Schering)中描述之SCH-66336(洛那法尼)，亦即，(+)-(R)-4-[2-[4-(3,10-二溴-8-氯-5,6-二氫-11H-苯并[5,6]環庚并[1,2-b]吡啶-11-基)哌啶-1-基]-2-側氧基乙基]哌啶-1-甲醯胺；WO-00/01691(Merck)中描述之L778123，亦即，1-(3-氯苯基)-4-[1-(4-氰基苯甲基)-5-咪唑基甲基]-2-哌嗪酮；WO-94/10138(Merck)中描述之L739749，亦即，化合物2(S)-[2(S)-[2(R)-胺基-3-巰基]丙胺基-3(S)-甲基]-戊氧基-3-苯基丙醯基-甲硫胺酸氫；FTI-277，亦即，{N-[2-苯基-4-N[2(R)-胺基-3-巰基丙胺基]苯甲醯基]}-甲硫胺酸甲酯(Calbiochem)；L744832，亦即，(2S)-2-[[[(2S)-2-[(2S,3S)-2-[(2R)-2-胺基-3-巰基丙基]胺基]-3-甲基戊基]氧基]-1-側氧基-3-苯丙基]胺基]-4-(甲磺醯基)-丁酸1-甲基乙酯(Biomol International L.P.)；CP-609,754(Pfizer)，亦即，(R)-6-[(4-氯苯基)-羥基-(1-甲基-1-H-咪唑-5-基)-甲基]-4-(3-乙炔基苯基)-1-甲基-2-(1H)-喹啉酮及(R)-6-[(4-氯苯基)-羥基-(3-甲基-3-H-咪唑-4-基)-甲基]-4-(3-乙炔基苯基)-1-甲基-2-(1H)-喹啉酮；R208176(Johnson & Johnson)，亦即，JNJ-17305457，或(R)-1-(4-氯苯基)-1-[5-(3-氯苯基)四唑并[1,5-a]喹啉

-7-基]-1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲胺；AZD3409(AstraZeneca)，亦即，(S)-2-(2-(4-氟苯乙基)-5-((((2S,4S)-4-(菸鹼醯基硫基)吡咯啉-2-基)甲基)胺基)苯甲醯胺基-4-(甲硫基)丁酸異丙酯；WO 97/30992(Bristol Myers Squibb)中描述之BMS 214662(Bristol-Myers Squibb)，亦即，(R)-2,3,4,5-四氫-1-(1H-咪唑-4-基甲基)-3-(苯基甲基)-4-(2-噻吩基磺醯基)-1H-1,4-苯并二氮呋-7-甲腈，及WO-00/12498及WO-00/12499中描述之Pfizer化合物(A)及(B)。

在一些實施例中，FTI為所謂的「小分子」非肽治療劑，諸如為喹啉或喹啉衍生物，包括：

7-(3-氯苯基)-9-[(4-氯苯基)-1H-咪唑-1-基甲基]-2,3-二氫-o-1H,5H-苯并[ij]喹啉-5-酮，

7-(3-氯苯基)-9-[(4-氯苯基)-1H-咪唑-1-基甲基]-1,2-二氫-o-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮，

8-[胺基(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基),甲基]-6-(3-氯苯基)-1,2-二氫-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮，及

8-[胺基(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-6-(3-氯苯基)-2,3-二氫-1H,5H-苯并[ij]喹啉-5-酮。

替吡法尼為非肽模擬FTI(Thomas等人, *Biologics* 1: 415-424 (2007))。其為藉由優化自化合物文庫篩選鑑別之喹諾酮鉛獲得的4,6-雙取代之-1-甲基喹啉-2-酮衍生物((B)-6-[胺基(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮))。替吡法尼競爭性地抑制FTase之CAAX肽結合位點且為極其強效且較高選擇性之法呢基化抑制劑。替吡法尼不抑制香葉烯基轉移酶I。替吡法尼作為單藥療法具有可管理

之安全型態，在人體中耐受性相當良好且需要每日給藥兩次以獲得有效血漿濃度。

替吡法尼係藉由1-甲基咪唑之陰離子與6-(4-氯苯甲醯基)喹諾酮衍生物縮合，隨後脫水來合成。該喹諾酮中間物係藉由N-苯基-3-(3-氯苯基)-2-丙烯醯胺環化、醯化、氧化及N-甲基化，分四個步驟製備。替吡法尼係由Janssen之酮康唑及視黃酸分解代解程式作為Ras異戊烯化製程中之關鍵結構特徵而鑑別。替吡法尼為活體外FTase之強效抑制劑且在多種動物模型中口服具有活性。在未經選擇之腫瘤群(AML、MDS/CMML、尿道上皮癌、乳癌、PTCL/CTCL)中觀察到替吡法尼之單藥活性，不過III期臨床研究未能展示總體存活率之改善。

在一些實施例中，本文中提供用FTI或具有FTI之醫藥組合物治療個體之癌症，或選擇用於FTI治療之癌症病患的方法。本文中提供之醫藥組合物含有治療有效量之FTI及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。在一些實施例中，FTI為替吡法尼；阿格拉賓；紫蘇醇洛那法尼(SCH-66336)；L778123；L739749；FTI-277；L744832；R208176；BMS 214662；AZD3409；或CP-609,754。在一些實施例中，FTI為替吡法尼。

2.2. 調配物

FTI可調配成適合醫藥製劑，諸如供經口投與之溶液、懸浮液、錠劑、可分散錠劑、丸劑、膠囊、散劑、持續釋放調配物或酞劑，或供經眼或非經腸投與之無菌溶液或懸浮液，以及經皮貼片製劑及乾粉吸入劑。通常，使用此項技術中熟知之技術及程序將FTI調配成醫藥組合物(參見例如，Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 第七版, 1999)。

在該等組合物中，將有效濃度之FTI及醫藥學上可接受之鹽與適合醫

藥載劑或媒劑混合。在某些實施例中，在投藥後，組合物中FTI之濃度有效遞送治療、預防或改善癌症，包括血液癌症及實體腫瘤之一或多種症狀及/或其發展的量。

該等組合物可經調配用於單次劑量投藥。為調配組合物，將一定重量分率之FTI以使所治療病況緩解或改善之有效濃度溶解、懸浮、分散或以其他方式混合於所選媒劑中。適於投與本文中提供之FTI之醫藥載劑或媒劑包括熟習此項技術者已知之任何適於特定投藥模式之此類載劑。

此外，FTI可經調配作為組合物中之唯一醫藥活性成分或可與其他活性成分組合。脂質體懸浮液，包括靶向組織之脂質體，諸如靶向腫瘤之脂質體，亦可適用作醫藥學上可接受之載劑。此等載劑可根據熟習此項技術者已知之方法來製備。舉例而言，脂質體調配物可如此項技術中已知來製備。簡言之，脂質體，諸如多層微脂粒(MLV)可藉由在燒瓶內部乾燥蛋磷脂醯膽鹼及腦磷脂醯絲胺酸(7:3，莫耳比)形成。添加本文中提供之FTI於不含二價陽離子之磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)中之溶液且振盪燒瓶直至脂質薄膜分散。洗滌所得微脂粒以移除未囊封之化合物，藉由離心造粒，且接著將其再懸浮於PBS中。

FTI係以足以發揮治療有用作用且對所治療病患無不希望之副作用之量包含在醫藥學上可接受之載劑中。治療有效濃度可藉由在本文所描述之活體外及活體內系統中測試化合物且接著由其外推用於人類之劑量，憑經驗測定。

醫藥組合物中FTI之濃度將取決於FTI之吸收、組織分佈、失活及排泄速率；FTI之物理化學特徵；劑量時程；及投與量；以及熟習此項技術者已知之其他因素。舉例而言，遞送之量足以改善癌症，包括造血癌症及實體

腫瘤之一或多種症狀。

在某些實施例中，治療有效劑量應產生約0.1 ng/mL至約50-100 µg/mL之活性成分之血清濃度。在一個實施例中，醫藥組合物提供每天每公斤體重約0.001 mg至約2000 mg劑量之化合物。製備醫藥單位劑型以提供每單位劑型約1 mg至約1000 mg且在某些實施例中，約10至約500 mg之必需活性成分或必需成分之組合。

FTI可一次性投與，或可分成多個較小劑量以一定時間間隔投與。應理解，治療之精確劑量及持續時間隨所治療疾病而變，且可使用已知測試方案或藉由自活體內或活體外測試資料推斷而憑經驗確定。應注意，濃度及劑量值亦可隨待緩解之病況之嚴重程度而變化。應進一步理解，對於任何特定個體，具體劑量方案應根據個體需要及投與組合物或監督組合物投與之人員的專業判斷而隨時間加以調整，且本文所闡述之濃度範圍僅為示例性的，而不意欲限制所主張之組合物的範疇或實施。

因此，將有效濃度或量的本文所描述之一或多種化合物或其醫藥學上可接受之鹽與適合全身、表面或局部投與之醫藥載劑或媒劑混合以形成醫藥組合物。包括的化合物為有效改善一或多種症狀或治療、延緩進展或預防之量。組合物中活性化合物之濃度將取決於活性化合物之吸收、組織分佈、失活、排泄速率；給藥時程；投與量；特定配方，以及熟習此項技術者已知之其他因素。

組合物意欲藉由適合途徑，包括(但不限於)經口、非經腸、經直腸、表面及局部投與。對於經口投與，可調配膠囊及錠劑。組合物為液體、半液體或固體形式且以適於各自投藥途徑之方式調配。

用於非經腸、皮內、皮下或表面施用的溶液或懸浮液可包括以下組分

中之任一種：無菌稀釋劑，諸如注射用水、生理食鹽水溶液、不揮發性油、聚乙二醇、丙三醇、丙二醇、二甲基乙醯胺或其他合成溶劑；抗微生物劑，諸如苯甲醇及對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸(EDTA)；緩衝劑，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽；及張力調節劑，諸如氯化鈉或右旋糖。非經腸製劑可封閉於由玻璃、塑料或其他適合材料製成之安瓿、筆、一次性注射器，或單劑量或多劑量小瓶中。

在FTI展現不足溶解度之情況下，可使用用於溶解化合物之方法。此類方法係熟悉此項技術者已知的，且包括(但不限於)使用共溶劑，諸如二甲亞砜(DMSO)；使用界面活性劑，諸如TWEEN®；或溶解於碳酸氫鈉水溶液中。

在混合或添加化合物之後，所得混合物可為溶液、懸浮液、乳液或類似物。所得混合物之形式取決於多種因素，包括預定投藥模式及化合物於所選載劑或媒劑中之溶解度。有效濃度足以改善所治療之疾病、病症或病況之症狀且可憑經驗確定。

該等醫藥組合物係提供用於以含有適量化合物或其醫藥學上可接受之鹽之單位劑型，諸如錠劑、膠囊、丸劑、散劑、顆粒劑、無菌非經腸溶液或懸浮液，及經口溶液或懸浮液，及油水乳液投與人類及動物。醫藥學治療活性化合物及其鹽經調配且以單位劑型或多個劑型投與。如本文所使用，單位劑型係指適用於人類及動物個體且如此項技術中已知進行獨立包裝的物理離散單元。每一單位劑量含有足以產生所需治療作用的預定量之治療活性化合物，以及所需醫藥載劑、媒劑或稀釋劑。單位劑型之實例包括安瓿及注射器及獨立包裝之錠劑或膠囊。單位劑型可以其部分或多份來

投與。多劑型為包裝在單一容器中之複數個相同單位劑型，意欲以分離之單位劑型投與。多劑型之實例包括小瓶、裝有錠劑或膠囊之瓶子，或具有數品脫或加侖之瓶子。因此，多劑型為在包裝中未分離之多個單位劑量。

亦可製備持續釋放製劑。持續釋放製劑之適合實例包括含有本文中提供之化合物的固體疏水性聚合物之半滲透基質，該等基質係呈成形物品形式，例如薄膜或微膠囊。持續釋放基質之實例包括離子導入貼片、聚酯、水凝膠(例如聚(2-羥乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚丙交酯、L-麩胺酸與L-麩胺酸乙酯之共聚物、不可降解乙烯-乙酸乙烯酯、可降解乳酸-乙醇酸共聚物(諸如LUPRON DEPOT™，即由乳酸-乙醇酸共聚物及乙酸亮丙立德構成之可注射微球體)及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。雖然聚合物，諸如乙烯-乙酸乙烯酯及乳酸-乙醇酸能夠釋放分子持續超過100天，但某些水凝膠釋放蛋白質持續較短時間段。當囊封化合物長時間留存於體內時，其會因在37°C下暴露於水分而變性或聚集，引起生物活性損失且其結構可能變化。可取決於所涉及之作用機制而設計合理的穩定化策略。舉例而言，若發現聚集機制係經由硫基-二硫化物互換而形成分子間S-S鍵，則可藉由改變巰基殘基、自酸性溶液凍乾、控制水分含量、使用適合添加劑及開發特定聚合物基質組合物來達成穩定化。

可製備含有在0.005%至100%範圍內之活性成分且其餘部分由無毒載劑構成的劑型或組合物。對於經口投與，藉由併入任何常用賦形劑(諸如醫藥級甘露糖醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、滑石、纖維素衍生物、交聯羧甲基纖維素鈉、葡萄糖、蔗糖、碳酸鎂或糖精鈉)來形成醫藥學上可接受之無毒組合物。此類組合物包括溶液、懸浮液、錠劑、膠囊、散劑及持續釋放調配物，諸如(但不限於)植入物及微膠囊化遞送系統，及生物可降解、生

物相容性聚合物，諸如膠原蛋白、乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、聚原酸酯、聚乳酸等。熟習此項技術者已知用於製備此等組合物之方法。所涵蓋之組合物可含有約0.001%-100%，在某些實施例中，約0.1-85%或約75-95%活性成分。

FTI或醫藥學上可接受之鹽可用保護化合物免於自體內快速消除之載劑，諸如延時釋放調配物或包衣劑來製備。

該等組合物可包括其他活性化合物以獲得所需之特性組合。本文所提供之化合物，或如本文中所描述之其醫藥學上可接受之鹽亦可與一般技術中已知在治療上文提及的一或多種疾病或醫學病況(諸如涉及氧化應激之疾病)方面有價值的另一藥理學藥劑一起投與。

本文中提供之無乳糖組合物可含有此項技術中熟知且例如U.S. Pharmacopia (USP) SP (XXI)/NF (XVI)中所列之賦形劑。一般而言，無乳糖組合物含有醫藥學上相容及醫藥學上可接受之量的活性成分、黏合劑/填充劑及潤滑劑。示例性無乳糖劑型含有活性成分、微晶纖維素、預膠凝澱粉及硬脂酸鎂。

進一步涵蓋含有本文中提供之化合物之無水醫藥組合物及劑型。舉例而言，添加水(例如5%)在醫藥技術中被廣泛公認為模擬長期儲存以便測定調配物隨時間變化之特徵，諸如儲存期限或穩定性的方式。參見例如，Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 第2版, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, 第379-80頁。實際上，水及熱均加速一些化合物之分解。因此，水對調配物之影響會非常顯著，因為在調配物製造、處理、包裝、儲存、裝運及使用期間常碰到水分及/或濕氣。

本文中提供之無水醫藥組合物及劑型可使用無水或含有較低水分之

成分及較低水分或較低濕度之條件製備。若預期在製造、包裝及/或儲存期間與水分和/或濕氣實質性接觸，則包含乳糖以及含一級胺或二級胺之至少一種活性成分的醫藥組合物及劑型為無水的。

無水醫藥組合物應經製備及儲存以便維持其無水性質。因此，使用已知防止暴露於水之材料包裝無水組合物以使得其可包含在適合處方集套組中。適合包裝之實例包括(但不限於)密封箔、塑膠、單位劑量容器(例如小瓶)、泡殼包裝及充填包裝。

口服醫藥劑型為固體、凝膠或液體。固體劑型為錠劑、膠囊、顆粒劑及整裝散劑。口服錠劑之類型包括可包覆腸溶包衣、糖衣或膜衣之經壓縮、可咀嚼之口含錠及錠劑。膠囊可為硬明膠膠囊或軟明膠膠囊，而顆粒劑及散劑可與熟習此項技術者已知之其他成分之組合一起以不起泡或起泡形式提供。

在某些實施例中，調配物為固體劑型，諸如膠囊或錠劑。錠劑、丸劑、膠囊、糖衣錠及類似物可含有以下成分中之任一種或具有類似性質之化合物：黏合劑；稀釋劑；崩解劑；潤滑劑；助流劑；甜味劑；及調味劑。

黏合劑之實例包括微晶纖維素、黃蓍膠、葡萄糖溶液、阿拉伯膠漿、明膠溶液、蔗糖及澱粉糊。潤滑劑包括滑石、澱粉、硬脂酸鎂或硬脂酸鈣、石鬆及硬脂酸。稀釋劑包括例如乳糖、蔗糖、澱粉、高嶺土、鹽、甘露糖醇及磷酸二鈣。助流劑包括(但不限於)膠態二氧化矽。崩解劑包括交聯羧甲基纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉、褐藻酸、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、膨潤土、甲基纖維素、瓊脂及羧甲基纖維素。著色劑包括例如以下任一種：批准合格之水溶性FD及C染料、其混合物；及懸浮於水合氧化鋁上的不溶於水之FD及C染料。甜味劑包括蔗糖、乳糖、甘露糖醇及人工甜味劑(諸如糖

精)，及多種噴霧乾燥之調味劑。調味劑包括自植物(諸如水果)提取之天然調味劑，及產生令人愉快之感覺之化合物的合成摻合物，諸如(但不限於)胡椒薄荷及水楊酸甲酯。潤濕劑包括丙二醇單硬脂酸酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、二乙二醇單月桂酸酯及聚氧乙烯十二烷基醚。催吐包衣(emetic-coating)包括脂肪酸、脂肪、蠟、蟲膠、氨化蟲膠及鄰苯二甲酸乙酸纖維素。薄膜包衣包括羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇4000及鄰苯二甲酸乙酸纖維素。

當單位劑型為膠囊時，除以上類型之材料之外，其亦可含有液體載劑，諸如脂肪油。另外，單位劑型可含有改變劑量單元之物理形式之各種其他材料，例如糖衣及其他腸溶劑包衣。化合物亦可作為酞劑、懸浮液、糖漿、粉片、撒佈物、口嚼錠或類似物之組分投與。除活性化合物之外，糖漿可含有作為甜味劑之蔗糖，及某些防腐劑、染料以及著色劑及調味劑。

錠劑中所包括的醫藥學上可接受之載劑為黏合劑、潤滑劑、稀釋劑、崩解劑、著色劑、調味劑及潤濕劑。包覆腸溶包衣之錠劑由於存在腸溶包衣而抵抗胃酸之作用且在呈中性或鹼性之腸中溶解或崩解。糖衣錠劑為施加不同層醫藥學上可接受之物質的壓縮錠劑。薄膜包衣錠劑為包覆聚合物或其他適合包衣之壓縮錠劑。多重壓縮錠劑係利用先前提及的醫藥學上可接受之物質，藉由超過一個壓縮循環製備的壓縮錠劑。上述劑型中亦可使用著色劑。調味劑及甜味劑用於壓縮錠劑、糖衣錠劑、多重壓縮錠劑及咀嚼錠中。調味劑及甜味劑尤其適用於形成咀嚼錠及口含錠。

液體口服劑型包括由不發泡顆粒復原之水溶液、乳液、懸浮液、溶液及/或懸浮液，及由發泡顆粒復原之發泡製劑。水溶液包括例如酞劑及糖漿。乳液為水包油或油包水乳液。

醑劑為澄清、加糖之水醇性製劑。醑劑中使用的醫藥學上可接受之載劑包括溶劑。糖漿為糖(例如蔗糖)之濃縮水溶液且亦可含有防腐劑。乳液為兩相系統，其中一種液體以小液珠形式分散於整個另一液體中。乳液中使用的醫藥學上可接受之載劑為非水性液體、乳化劑及防腐劑。懸浮液使用醫藥學上可接受之懸浮劑及防腐劑。欲復原成液體口服劑型之非發泡顆粒中使用的醫藥學上可接受之物質包括稀釋劑、甜味劑及潤濕劑。欲復原成液體口服劑型之發泡顆粒中使用的醫藥學上可接受之物質包括有機酸及二氧化碳源。著色劑及調味劑係用於所有以上劑型中。

溶劑包括甘油、山梨糖醇、乙醇及糖漿。防腐劑之實例包括甘油、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸、苯甲酸鈉及乙醇。乳液中利用的未水性液體之實例包括礦物油及棉籽油。乳化劑之實例包括明膠、阿拉伯膠、黃蓍膠、膨潤土，及界面活性劑，諸如聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。懸浮劑包括羧基甲基纖維素鈉、果膠、黃蓍膠、維格姆(Veegum)及阿拉伯膠。稀釋劑包括乳糖及蔗糖。甜味劑包括蔗糖、糖漿甘油，及人造甜味劑，諸如糖精。潤濕劑包括丙二醇單硬脂酸酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、二乙二醇單月桂酸酯及聚氧化乙烯月桂基醚。有機酸包括檸檬酸及酒石酸。二氧化碳源包括碳酸氫鈉及碳酸鈉。著色劑包括批准的經認證之水溶性FD及C染料中之任一種，及其混合物。調味劑包括自植物(諸如水果)提取之天然調味劑，及產生令人愉快之味覺之化合物的合成摻合物。

對於固體劑型，溶液或懸浮液(例如於碳酸伸丙酯、植物油或三酸甘油酯中之溶液或懸浮液)囊封於明膠膠囊中。此類溶液及其製備及囊封揭示於美國專利第4,328,245號；第4,409,239號；及第4,410,545號中。對於液

體劑型，溶液，例如於聚乙二醇中之溶液，可用足量醫藥學上可接受之液體載劑，例如水稀釋，以容易地量測用於投藥。

或者，可藉由將活性化合物或鹽溶解或分散於植物油、二醇、三酸甘油酯、丙二醇酯(例如碳酸伸丙酯)及其他此類載劑中且將此等溶液或懸浮液囊封於硬明膠膠囊或軟明膠膠囊外殼中來製備液體或半固體口服調配物。其他有用調配物包括(但不限於)含有本文中提供之化合物者、二烷基化單伸烷基二醇或聚伸烷基二醇，包括(但不限於)1,2-二甲氧甲烷、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、四乙二醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚(其中350、550及750係指聚乙二醇之近似平均分子量)，及一或多種抗氧化劑，諸如丁基化羥基甲苯(BHT)、丁基化羥基苯甲醚(BHA)、沒食子酸丙酯、維生素E、對苯二酚、羥基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、腦磷脂、抗壞血酸、蘋果酸、山梨糖醇、磷酸、硫二丙酸及其酯，及二硫代胺基甲酸酯。

其他調配物包括(但不限於)醇水溶液，包括醫藥學上可接受之縮醛。此等調配物中使用之醇為具有一或多個羥基的任何醫藥學上可接受之水可混溶性溶劑，包括(但不限於)丙二醇及乙醇。縮醛包括(但不限於)低碳數烷基醛之二(低碳數烷基)縮醛，諸如乙醛二乙醇縮乙醛。

在所有實施例中，錠劑及膠囊調配物可如熟習此項技術者所知進行包覆，以便改變或承受活性成分之溶解。因此，例如，其可用習知腸溶可消化包衣，諸如水楊酸苯酯、蠟及鄰苯二甲酸乙酸纖維素包覆。

本文中亦提供非經腸投藥，一般以皮下、肌肉內或靜脈內注射為特徵。可注射劑可製備為習知形式，如液體溶液或懸浮液形式、適於在注射之前於液體中形成溶液或懸浮液之固體形式，或乳液形式。適合賦形劑為

例如水、生理食鹽水、右旋糖、甘油或乙醇。此外，必要時，欲投與之醫藥組合物亦可含有少量無毒輔助物質，諸如潤濕劑或乳化劑、pH緩衝劑、穩定劑、溶解增強劑，及其他此類試劑，諸如乙酸鈉、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯及環糊精。本文中亦涵蓋植入緩慢釋放或持續釋放系統，以維持恆定劑量水準。簡言之，本文中提供之化合物分散於固體內基質中，例如聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化或未塑化聚氯乙烯、塑化耐綸、塑化聚對苯二甲酸伸乙酯、天然橡膠、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、聚矽氧碳酸酯共聚物、親水性聚合物聚乙烯醇(諸如丙烯酸及甲基丙烯酸之酯之水凝膠)、膠原蛋白、交聯聚乙烯醇及交聯部分水解之聚乙酸乙烯酯，其經不可溶於體液中之外部聚合物膜包圍，例如聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、氯丁橡膠、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯與乙酸乙烯酯之共聚物、偏二氯乙烯、乙烯及丙烯、離聚物聚對苯二甲酸伸乙酯、丁基橡膠表氯醇橡膠、乙烯/乙醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯乙醇三元共聚物，及乙烯/乙氧基乙醇共聚物。在釋放速率控制步驟中，化合物擴散穿過外部聚合物膜。此類非經腸組合物中所含之活性化合物的百分比高度取決於其具體性質，以及化合物之活性及個體需求。

該等組合物之非經腸投與包括靜脈內、皮下及肌肉內投與。用於非經腸投與之製劑包括可立即用於注射之無菌溶液、在臨用之前以與溶劑組合的無菌乾燥可溶產物(諸如凍乾粉末)(包括皮下錠劑)、立即用於注射之無菌懸浮液、在臨用之前可以與媒劑組合的無菌乾燥不溶產物，以及無菌乳液。溶液可為水溶液或非水溶液。

若經靜脈內投與，則適合載劑包括生理食鹽水或磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)，及含有增稠劑及增溶劑(諸如葡萄糖、聚乙二醇及聚丙二醇及其混合物)之溶液。

用於非經腸製劑之醫藥學上可接受之載劑包括水性媒劑、非水性媒劑、抗微生物劑、等張劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮劑及分散劑、乳化劑、鉗合劑或螯合劑及其他醫藥學上可接受之物質。

水性媒劑之實例包括氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringers Injection)、等張右旋糖注射液、無菌水注射液、右旋糖及乳酸林格氏注射液。非水性非經腸媒劑包括植物來源之不揮發性油、棉籽油、玉米油、芝麻油及花生油。必須將抑制細菌或抑制真菌濃度之抗微生物劑添加至包裝於多劑量容器中之非經腸製劑中，該等抗微生物劑包括苯酚或甲酚、汞劑、苯甲醇、氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯紮氯銨及苜索氯銨。等張劑包括氯化鈉及右旋糖。緩衝劑包括磷酸鹽及檸檬酸鹽。抗氧化劑包括硫酸氫鈉。局部麻醉劑包括鹽酸普魯卡因(procaine hydrochloride)。懸浮劑及分散劑包括羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啉酮。乳化劑包括聚山梨醇酯80 (TWEEN® 80)。金屬離子之鉗合劑或螯合劑包括EDTA。醫藥載劑亦包括作為與可水混溶之媒劑的乙醇、聚乙二醇及丙二醇；及用於調節pH值之氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸或乳酸。

FTI之濃度經調整以使得注射提供有效產生所需藥理學作用之量。如此項技術中所知，確切劑量取決於病患或動物之年齡、體重及狀況。單位劑量非經腸製劑係包裝在安瓿、小瓶或帶針注射器中。如此項技術中所知及實踐，用於非經腸投與之所有製劑必須無菌。

例示性地，靜脈內動脈內輸注含有FTI之無菌水溶液係一種有效投藥模式。另一實施例為含有視需要注射以產生所需藥理學作用之活性材料的無菌水性或油性溶液或懸浮液。

可注射劑經設計用於局部及全身投藥。通常，治療有效劑量經調配以含有至少約0.1%w/w至約90%w/w更高，諸如超過1%w/w之濃度之活性化合物以用於治療組織。活性成分可一次性投與，或可分成多個較小劑量以一定時間間隔投與。應理解，治療之精確劑量及持續時間隨所治療之組織而變，且可使用已知測試方案或藉由自活體內或活體外測試資料推斷而憑經驗確定。應注意，濃度及劑量值亦可隨所治療個別之年齡而變化。應進一步理解，對於任何特定個體，具體劑量方案應根據個體需要及投與調配物或監督調配物投與之人員的專業判斷而隨時間加以調整，且本文所闡述之濃度範圍僅為示例性的，而不意欲限制所主張之調配物的範疇或實施。

FTI可以微粉化或其他合適形式懸浮或可經衍生化以產生更易溶之活性產物或產生前藥。所得混合物之形式取決於多種因素，包括預定投藥模式及化合物於所選載劑或媒劑中之溶解度。有效濃度足以改善病況之症狀且可憑經驗測定。

本文中亦關注凍乾粉，其可經復原為溶液、乳液及其他混合物形式供投與。其亦可經復原且調配成固體或凝膠形式。

無菌凍乾粉末係藉由將本文中提供之FTI或其醫藥學上可接受之鹽溶解於適合溶劑中來製備。溶劑可含有改善粉末或由粉末製備之復原溶液的穩定性或其他藥理學組分的賦形劑。可使用之賦形劑包括(但不限於)右旋糖、山梨糖醇、果糖、玉米糖漿、木糖醇、甘油、葡萄糖、蔗糖或其他合適試劑。溶劑亦可含有緩衝液，諸如檸檬酸鹽、磷酸鈉或磷酸鉀，或熟習

此項技術者已知之其他此類緩衝液，在一個實施例中，其為約中性pH值。隨後無菌過濾溶液，接著在熟習此項技術者已知之標準條件下凍乾，以提供所需調配物。一般而言，所得溶液將分配至小瓶中用於凍乾。各小瓶將含有單一劑量(包括(但不限於) 10-1000 mg或100-500 mg)或多個劑量之化合物。凍乾粉末可在適當條件下，諸如在約4°C至室溫下儲存。

用注射用水復原此凍乾粉末得到用於非經腸投與之調配物。對於復原，每毫升無菌水或其他合適載劑添加約1-50 mg、約5-35 mg或約9-30 mg凍乾粉末。精確量取決於所選化合物。此類量可憑經驗確定。

表面混合物係如關於局部及全身投與所述來製備。所得混合物可為溶液、懸浮液、乳液或其類似物且調配成乳膏、凝膠、軟膏、乳液、溶液、酞劑、洗劑、懸浮液、酞劑、糊劑、泡沫、氣霧劑、沖洗劑、噴霧劑、栓劑、繃帶、皮膚貼片或適合於表面投與之任何其他調配物。

FTI或具有FTI之醫藥組合物可調配為氣霧劑形式用於諸如藉由吸入表面施用(參見例如，美國專利第4,044,126號、第4,414,209號及第4,364,923號，其描述用於遞送可用於治療發炎疾病，特定言之哮喘之類固醇的氣霧劑)。用於向呼吸道投與之此等調配物可單獨或與諸如乳糖之惰性載劑組合而呈用於噴霧器之氣霧劑或溶液形式，或呈用於吹入之微細粉末形式。在此類情況下，調配物之粒子將具有小於50微米或小於10微米之直徑。

FTI或具有FTI之醫藥組合物可調配用於局部或表面施用，諸如用於表面施用至皮膚及黏膜，諸如眼睛中，調配為凝膠、乳膏及乳液形式；及用於施用至眼睛或用於腦池內或脊柱內施用。涵蓋表面投與用於經皮遞送以及投與眼睛或黏膜，或用於吸入療法。亦可投與單獨或與其他醫藥學上可

接受之賦形劑組合的活性化合物之鼻用溶液。此等溶液，特定言之意欲用於眼部使用之溶液，可在適當鹽存在下調配為0.01%-10%等張溶液，pH值為約5-7。

本文中亦涵蓋其他投藥途徑，諸如經皮貼片及直腸投藥。舉例而言，用於經直腸投與之醫藥劑型為全身作用之直腸栓劑、膠囊及錠劑。直腸栓劑在本文中用於指插入直腸中之固體，其在體溫下熔融或軟化，釋放一或多種藥理學或治療活性成分。用於直腸栓劑中的醫藥學上可接受之物質為基劑或媒劑及升高熔點之試劑。基劑之實例包括可可脂(可可油)、丙三醇-明膠、卡波蠟(carbowax)(聚氧乙二醇)，及脂肪酸之單酸甘油酯、二酸甘油酯與三酸甘油酯之適當混合物。可使用各種基質之組合。升高栓劑熔點之試劑包括鯨蠟及蠟。直腸栓劑可藉由壓縮法或藉由模製來製備。直腸栓劑之示例性重量為約2至3公克。用於經直腸投與之錠劑及膠囊係使用與用於經口投與之調配物相同之醫藥學上可接受之物質且藉由相同方法製備。

本文中提供之FTI或具有FTI之醫藥組合物可藉由控制釋放方式或藉由一般技術者熟知之遞送裝置投與。實例包括(但不限於)以下美國專利號中所描述者：3,845,770、3,916,899、3,536,809、3,598,123及4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556、5,639,480、5,733,566、5,739,108、5,891,474、5,922,356、5,972,891、5,980,945、5,993,855、6,045,830、6,087,324、6,113,943、6,197,350、6,248,363、6,264,970、6,267,981、6,376,461、6,419,961、6,589,548、6,613,358、6,699,500及6,740,634，其各自以引用的方式併入本文中。可使用此類劑型，使用例如羥丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、凝膠、滲透膜、滲透系統、多層包衣、微米粒子、脂質體、微米球或其組

合提供FTI之緩慢或控制釋放，由此以變化之比例提供所需釋放型態。一般熟習此項技術者已知之適合控制釋放調配物，包括本文所描述之該等調配物，可易於選擇以與本文中提供之活性成分一起使用。

所有控制釋放醫藥產品均具有改善藥物療法優於其未經控制之對應物所達成者之共同目標。在一個實施例中，在醫學治療中使用最佳設計之控制釋放製劑之特徵在於，使用最少原料藥以最少時間量治癒或控制病況。在某些實施例中，控制釋放調配物之優勢包括延長藥物之活性、降低給藥頻率及增加病患順應性。此外，控制釋放調配物可用於影響起始作用時間或其他特徵，諸如藥物之血液含量，且因此可影響副作用(例如不良作用)之出現。

大多數控制釋放調配物經設計成先釋放一定量藥物(活性成分)以迅速產生所需治療作用，且逐漸及持續地釋放其他量藥物以維持此治療作用水準一段較長時間。為了在體內維持此恆定藥物含量，藥物自劑型釋放之速率必須替代由身體代謝及排泄之藥物量。活性成分之控制釋放可藉由各種條件刺激，包括(但不限於)pH值、溫度、酶、水或其他生理條件或化合物。

在某些實施例中，FTI可使用靜脈內輸注、可植入滲透泵、經皮貼片、脂質體或其他投藥模式投與。在一個實施例中，可使用泵(參見Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987)；Buchwald等人, *Surgery* 88:507 (1980)；Saudek等人, *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)。在另一實施例中，可使用聚合材料。在又一實施例中，控制釋放系統可置放於治療標靶之附近，亦即，因此僅需要全身劑量之一部分(參見例如，Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, 第2卷, 第115-138頁 (1984))。

在一些實施例中，將控制釋放裝置引入個體中不當免疫活化部位或腫

瘤附近。其他控制釋放系統論述於Langer (Science 249:1527-1533 (1990)) 之綜述中。該FTI可分散於固體內部基質，例如聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化或非塑化聚氯乙烯、塑化耐綸、塑化聚對苯二甲酸伸乙酯、天然橡膠、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、聚矽氧碳酸酯共聚物、親水性聚合物(諸如丙烯酸及甲基丙烯酸之酯之水凝膠)、膠原蛋白、交聯聚乙烯醇及部分水解之交聯聚乙酸乙烯酯中，該固體內部基質由不溶於體液中之外部聚合物膜包圍，例如聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、氯丁橡膠、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯與乙酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯及丙烯之共聚物、離聚物聚對苯二甲酸伸乙酯、丁基橡膠表氯醇橡膠、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物及乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。接著在釋放速率控制步驟中，活性成分擴散穿過外部聚合物膜。此類非經腸組合物中所含活性成分之百分比在很大程度上取決於其具體性質以及個體需要。

FTI或具有FTI之醫藥組合物可包裝為製品形式，其含有包裝材料；用於治療、預防或改善包括血液癌症及實體腫瘤在內之癌症之一或多種症狀或進展的本文中提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及指示該化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療、預防或改善包括血液癌症及實體腫瘤在內之癌症之一或多種症狀或進展的標籤。

本文所提供之製品含有包裝材料。用於包裝醫藥產品之包裝材料為熟習此項技術者所熟知。參見例如美國專利第5,323,907號、第5,052,558號及第5,033,252號。醫藥包裝材料之實例包括(但不限於)泡殼包裝、瓶子、

管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、注射筆、瓶子及適於所選調配物及預定投與及治療模式之任何包裝材料。涵蓋本文中提供之化合物及組合物之大量調配物。

2.3. 劑量

在一些實施例中，治療有效量的具有FTI之醫藥組合物係經口或非經腸投與。在一些實施例中，該醫藥組合物具有替吡法尼作為活性成分且以每日1至1500 mg/kg之量，或更特定言之以每日10至1200 mg/kg之量按單次劑量或細分成超過一次劑量經口投與。在一些實施例中，該醫藥組合物具有替吡法尼作為活性成分且以每日100 mg/kg、每日200 mg/kg、每日300 mg/kg、每日400 mg/kg、每日500 mg/kg、每日600 mg/kg、每日700 mg/kg、每日800 mg/kg、每日900 mg/kg、每日1000 mg/kg、每日1100 mg/kg或每日1200 mg/kg之量經口投與。在一些實施例中，FTI為替吡法尼。

在一些實施例中，FTI係以每日200至1500 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每日200至1200 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每日200 mg劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每日300 mg劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每日400 mg劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每日500 mg劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每日600 mg劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每日700 mg劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每日800 mg劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每日900 mg劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每日1000 mg劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每日1100 mg劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每日1200 mg劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每日1300 mg劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每日1400 mg劑量投與。在一些實施例中，FTI為替吡

法尼。

在一些實施例中，FTI係以200至1400 mg之劑量b.i.d.(亦即，一天兩次)投與。在一些實施例中，FTI係以300至1200 mg之劑量b.i.d.投與。在一些實施例中，FTI係以每日300至900 mg之劑量b.i.d.投與。在一些實施例中，FTI係以600 mg劑量b.i.d.投與。在一些實施例中，FTI係以700 mg劑量b.i.d.投與。在一些實施例中，FTI係以800 mg劑量b.i.d.投與。在一些實施例中，FTI係以900 mg劑量b.i.d.投與。在一些實施例中，FTI係以1000 mg劑量b.i.d.投與。在一些實施例中，FTI係以1100 mg劑量b.i.d.投與。在一些實施例中，FTI係以1200 mg劑量b.i.d.投與。在一些實施例中，FTI為替吡法尼。

一般熟習此項技術者應瞭解，劑量取決於所用劑型、病患之病況及敏感性、投藥途徑及其他因素而變化。確切劑量將由從業者按照與需要治療之個體有關之因素來決定。劑量及投與經調整以提供足量之活性成分或維持所需作用。可考慮之因素包括疾病狀態之嚴重程度、個體之一般健康狀況、個體之年齡、體重及性別、飲食、投藥之時間及頻率、藥物組合、反應敏感性，及對療法之耐受性/反應。在治療週期期間，日劑量可變化。在一些實施例中，起始劑量可在治療週期內向下滴定。在一些實施例中，起始劑量可在治療週期內向上滴定。最終劑量可取決於劑量限制性毒性之發生及其他因素。在一些實施例中，FTI係以每日300 mg之起始劑量投與且遞增至每日400 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg或1200 mg之最大劑量。在一些實施例中，FTI係以每日400 mg之起始劑量投與且遞增至每日500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg或1200 mg之最大劑量。在一些實施例中，FTI係以每

日500 mg之起始劑量投與且遞增至每日600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000、1100或1200 mg最大劑量。在一些實施例中，FTI係每日600 mg之起始劑量投與且遞增至每日700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg或1200 mg之最大劑量。在一些實施例中，FTI係以每日700 mg之起始劑量投與且遞增至每日800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg或1200 mg之最大劑量。在一些實施例中，FTI係以每日800 mg之起始劑量投與且遞增至每日900 mg、1000 mg、1100 mg或1200 mg之最大劑量。在一些實施例中，FTI係以每日900 mg之起始劑量投與且遞增至每日1000 mg、1100 mg或1200 mg之最大劑量。劑量遞增可一次或逐步進行。舉例而言，每日600 mg之起始劑量可藉由在4天療程內每天增加100 mg，或藉由在2天療程內每天增加200 mg或一次性增加400 mg而遞增至每日1000 mg之最終劑量。在一些實施例中，FTI為替吡法尼。

在一些實施例中，FTI係以相對較高起始劑量投與且取決於病患反應及其他因素而滴定降至較低劑量。在一些實施例中，FTI係以每日1200 mg之起始劑量投與且減少至每日1100 mg、1000 mg、900 mg、800 mg、700 mg、600 mg、500 mg、400 mg或300 mg之最終劑量。在一些實施例中，FTI係以每日1100 mg之起始劑量投與且減少至每日1000 mg、900 mg、800 mg、700 mg、600 mg、500 mg、400 mg或300 mg之最終劑量。在一些實施例中，FTI係以每日1000 mg之起始劑量投與且減少至每日900 mg、800 mg、700 mg、600 mg、500 mg、400 mg或300 mg之最終劑量。在一些實施例中，FTI係以每日900 mg之起始劑量投與且減少至每日800 mg、700 mg、600 mg、500 mg、400 mg或300 mg之最終劑量。在一些實施例中，FTI係以每日800 mg之起始劑量投與且減少至每日700 mg、600 mg、500

mg、400 mg或300 mg之最終劑量。在一些實施例中，FTI係以每日600 mg之起始劑量投與且減少至每日500 mg、400 mg或300 mg之最終劑量。劑量減少可一次或逐步進行。在一些實施例中，FTI為替吡法尼。舉例而言，每日900 mg之起始劑量可藉由在3天療程內每天減小100 mg，或藉由一次性減小300 mg而減小至每日600 mg之最終劑量。

治療週期可具有不同長度。在一些實施例中，治療週期可為一週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月或12個月。在一些實施例中，治療週期為4週。治療週期可具有間歇性時程。在一些實施例中，2週治療週期可具有5天給藥，隨後9天停藥。在一些實施例中，2週治療週期可具有6天給藥，隨後8天停藥。在一些實施例中，2週治療週期可具有7天給藥，隨後7天停藥。在一些實施例中，2週治療週期可具有8天給藥，隨後6天停藥。在一些實施例中，2週治療週期可具有9天給藥，隨後5天停藥。

在一些實施例中，FTI係在重複4週週期中之4週中持續3週每日投與。在一些實施例中，FTI係在重複4週週期中隔週(一週給藥、一週停藥)每日投與。在一些實施例中，FTI係在重複4週週期中之4週中持續3週以300 mg劑量b.i.d.經口投與。在一些實施例中，FTI係在重複4週週期中之4週中持續3週以600 mg劑量b.i.d.經口投與。在一些實施例中，FTI係在重複4週週期中隔週(一週給藥、一週停藥)以900 mg劑量b.i.d.經口投與。在一些實施例中，FTI係隔週(重複28天週期之第1至7天及第15至21天)以1200 mg劑量b.i.d.經口投與。在一些實施例中，FTI係在重複28天週期之第1至5天及第15至19天以1200 mg劑量b.i.d.經口投與。

在一些實施例中，可採用900 mg b.i.d.替吡法尼隔週方案。根據該方

案，病患在28天治療週期之第1至7天及第15至21天b.i.d.接受900 mg po之起始劑量。在一些實施例中，病患接受兩個治療週期。在一些實施例中，病患接受三個治療週期。在一些實施例中，病患接受四個治療週期。在一些實施例中，病患接受五個治療週期。在一些實施例中，病患接受六個治療週期。在一些實施例中，病患接受七個治療週期。在一些實施例中，病患接受八個治療週期。在一些實施例中，病患接受九個治療週期。在一些實施例中，病患接受十個治療週期。在一些實施例中，病患接受十一個治療週期。在一些實施例中，病患接受十二個治療週期。在一些實施例中，病患接受超過十二個治療週期。

在無不可管理之毒性存在下，個體可繼續接受替吡法尼治療持續長達12個月。若個體對該治療耐受性良好，則劑量亦可增加至1200 mg b.i.d.。亦可包括逐步減小300 mg劑量以控制治療相關、治療引發之毒性。

在一些其他實施例中，在28天治療週期中，每日b.i.d.經口給與300 mg劑量替吡法尼，持續21天，隨後1週停藥(21天時程；Cheng DT等人, *J Mol Diagn.*(2015)17(3):251-64)。在一些實施例中，採用在25至1300 mg b.i.d.範圍內之5天給藥，隨後9天停藥(5天時程；Zujewski J., *J Clin Oncol.*, (2000) Feb;18(4):927-41)。在一些實施例中，採用7天b.i.d.給藥，隨後7天停藥(7天時程；Lara PN Jr., *Anticancer Drugs.*, (2005) 16(3):317-21；Kirschbaum MH, *Leukemia.*, (2011) Oct;25(10):1543-7)。在7天時程中，病患可接受300 mg b.i.d.起始劑量且以300 mg劑量遞增至1800 mg b.i.d.之最大計劃劑量。在7天時程研究中，病患亦可在28天週期之第1至7天及第15至21天接受多達1600 mg b.i.d.劑量之替吡法尼b.i.d.。

當按每日兩次之給藥時程投與時，FTI可抑制哺乳動物腫瘤之生長。

按每日單次劑量投與FTI持續一至五天可引起腫瘤生長之明顯抑制，持續至少21天。在一些實施例中，FTI係以50至400 mg/kg之劑量範圍投與。在一些實施例中，FTI係以200 mg/kg投與。特定FTI之給藥方案亦為此項技術中熟知的(例如，美國專利第6838467號，其以全文引用之方式併入本文中)。舉例而言，在以引用的方式併入本文中之前述專利說明書中給與或已知或可易於由熟習此項技術者決定化合物阿格拉賓(Arglabin)(WO98/28303)、紫蘇醇(WO 99/45712)、SCH-66336(美國專利第5,874,442號)、L778123(WO 00/01691)、2(S)-[2(S)-[2(R)-胺基-3-巰基]丙胺基-3(S)-甲基]-戊氧基-3-苯基丙醯基-甲硫胺酸氫(WO94/10138)、BMS 214662(WO 97/30992)、AZD3409; Pfizer化合物A及B(WO 00/12499及WO 00/12498)之適合劑量。

相對於紫蘇醇，該藥物可每位150 lb人類病患每天投與1至4 g。較佳地，每位150 lb人類病患每天1至2 g。根據特定應用，SCH-66336通常可以約0.1 mg至100 mg，更佳約1 mg至300 mg之單位劑量投與。化合物L778123及1-(3-氯苯基)-4-[1-(4-氟基苯甲基)-5-咪唑基甲基]-2-哌嗪酮可以介於每天每公斤體重約0.1 mg至約每公斤體重20 mg之間，較佳介於每天每公斤體重0.5 mg至約每公斤體重10 mg之間之量投與人類病患。

Pfizer化合物A及B可每天以在約1.0 mg至約500 mg，較佳每天約1至約100 mg範圍內之劑量以單次劑量或分次(亦即，多次)劑量投與。治療性化合物通常以每天在約0.01至約10 mg範圍內之日劑量以單次劑量或分次劑量投與。BMS 214662可以每天約0.05至200mg/kg，較佳每天低於100mg/kg之劑量範圍以單次劑量或分2至4次劑量投與。

2.4. 組合療法

在一些實施例中，FTI治療係與輻射療法(radiotherapy)或輻射療法(radiation therapy)組合投與。輻射療法包括使用 γ 射線、X射線及/或將放射性同位素導向遞送至腫瘤細胞。亦涵蓋其他形式之DNA破壞因素，諸如微波、質子束照射(美國專利第5,760,395號及第4,870,287號；皆以全文引用之方式併入本文中)及UV照射。最可能之情形為，所有此等因素對DNA、DNA之前驅物、DNA之複製及修復，及染色體之組裝及維持造成多種破壞。

在一些實施例中，投與治療有效量的具有FTI之醫藥組合物有效地使宿主中之腫瘤對照射敏感。(美國專利第6545020號，以全文引用的方式併入本文中)。照射可為電離輻射且特定言之 γ 輻射。在一些實施例中， γ 輻射係由直線加速器或藉由輻射性核素發射。放射性核素對腫瘤之照射可為外部或內部的。

照射亦可為X射線輻射。X射線之劑量範圍在50至200倫琴日劑量持續較長時段(3至4週)到2000至6000倫琴之單次劑量範圍內。放射性同位素之劑量範圍變化極大，且取決於同位素之半衰期、發射之輻射之強度及類型，及贅生性細胞之攝取情況。

在一些實施例中，在照射腫瘤之前，投與醫藥組合物持續至多一個月，特定言之至多10天或一週。另外，腫瘤之照射係分離的，在第一與最後一次照射階段之間之時間間隔中維持醫藥組合物之投與。

FTI之量、照射劑量及照射劑量之間歇性將取決於一系列參數，諸如腫瘤之類型、其位置、病患對化學療法或輻射療法之反應且最後由醫師及放射學家針對每一個別情形決定。

在一些實施例中，本文所提供之方法進一步包括投與治療有效量之第二活性劑或支持性護理療法。第二活性劑可為化學治療劑。化學治療劑或

藥物可藉由其在細胞內之活性模式分類，例如其是否且在哪一階段影響細胞週期。或者，一種藥劑可基於其直接交聯DNA、嵌入DNA中或藉由影響核酸合成來誘導染色體及有絲分裂失常之能力表徵。

化學治療劑之實例包括烷基化劑類，諸如噻替派(thiotepa)及環磷醯胺；磺酸烷基酯類，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶類，諸如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醯(carboquone)、米特多巴(meturedopa)及尤利多巴(uredopa)；伸乙亞胺及甲基三聚氰胺類，包括六甲蜜胺、曲他胺(triethylenemelamine)、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三甲密胺；多聚乙醯類(尤其布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼(包括合成類似物拓朴替康(topotecan))；苔蘚蟲素(bryostatin)；海洋抑素(callystatin)；CC-1065(包括其阿多來新adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；念珠藻環肽類(cryptophycins)(尤其克瑞托欣(cryptophycin)1及克瑞托欣8)；海兔毒素(dolastatin)；倍癌黴素(duocarmycin)(包括合成類似物、KW-2189及CB1-TM1)；艾榴塞洛素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥類，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氮磷醯胺、雌氮芥(estramustine)、異環磷醯胺、氮芥、氮芥氧化物鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新氮芥(novembichin)、芬司特瑞(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)及尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；亞硝基脲類，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimustine)；抗生素類，諸如烯二炔抗生素類(例如，卡奇黴素

(calicheamicin)，尤其卡奇黴素 γ II及卡奇黴素 ω II)；達米辛(dynemicin)，包括達米辛A；雙磷酸鹽類，諸如氯屈磷酸鹽(clodronate)；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新抑癌蛋白(neocarzinostatin)發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團、阿克拉黴素(aclacinomycin)、放射菌素(actinomycin)、胺茴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸、博來黴素(bleomycins)、放線菌素C、卡拉比辛(carabycin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycinis)、放線菌素d、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、多柔比星(doxorubicin)(包括N-嗎啉基-多柔比星、氰基-N-嗎啉基-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星及去氧多柔比星)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycins)(諸如絲裂黴素C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾拉黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycins)、培洛黴素(peplomycin)、潑非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、奎那黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲菌素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)及左柔比星(zorubicin)；抗代謝物類，諸如甲胺喋呤(methotrexate)及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物類，諸如迪諾特寧(denopterin)、蝶羅呤(pteropterin)及曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物類，諸如氟達拉賓(fludarabine)、6-巰基嘌呤、硫米嘌呤(thiamiprine)及硫鳥嘌呤；嘧啶類似物類，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、雙去氧尿苷、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)及氟尿苷；雄

激素類，諸如卡魯甾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)及甾內酯；抗腎上腺素類，諸如米托坦(mitotane)及曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；醋葡醛內酯；醛磷醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吡啶(amsacrine)；貝斯布西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吡醯(diaziquone)；艾福米辛(elformithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；埃坡黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂；脛基脲；蘑菇多醣(lentinan)；氯尼達明(lonidainine)；類美登素類，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocins)；丙脘脞(mitoguazone)；米托蒽醯(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidanmol)；硝拉維林(nitraerine)；噴司他丁(pentostatin)；凡那明(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醯(losoxantrone)；鬼臼酸；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK多醣複合物；雷佐生(razoxane)；根瘤菌素(rhizoxin)；西索菲蘭(sizofiran)；銻螺胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醯(triaziquone)；2,2',2"-三氯三乙胺；單端孢黴烯類(trichothecenes)(尤其T-2毒素、弗納庫林A(verracurin A)、桿孢菌素A(roridin A)及蛇形菌素(anguidine))；烏拉坦(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露氮芥(甘露氮芥)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；甲托辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷(「Ara-C」)；環磷醯胺；類紫杉醇類，例如，太平洋紫杉醇及多西他賽吉西他濱(docetaxel gemcitabine)；6-硫代鳥嘌呤；巯基嘌呤；鉑配位錯合物類，諸如順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)

及卡鉑 (carboplatin)；長春鹼 (vinblastine)；鉑；依託泊苷 (etoposide)(VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌(mitoxantrone)；長春新鹼 (vincristine)；長春瑞賓(vinorelbine)；諾凡特龍(novantrone)；替尼泊苷 (teniposide)；依達曲沙(edatrexate)；柔紅黴素(daunomycin)；胺基喋呤；希羅達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；伊立替康(irinotecan)(例如，CPT-11)；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視黃素類，諸如視黃酸；卡培他濱(capecitabine)；卡鉑(carboplatin)、丙卡巴肼、普卡黴素(plicamycin)、吉西他濱、溫諾平(navelbine)、反鉑，及以上任一種之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

第二活性劑可為大分子(例如，蛋白質)或小分子(例如，合成無機分子、有機金屬分子或有機分子)。在一些實施例中，第二活性劑為DNA低甲基化劑、特異性結合至癌症抗原之治療性抗體、造血生長因子、細胞激素、抗癌劑、抗生素、cox-2抑制劑、免疫調節劑、抗胸腺細胞球蛋白、免疫抑制劑、皮質類固醇或其藥理學活性突變體或衍生物。

在一些實施例中，第二活性劑為DNA低甲基化劑，諸如胞苷類似物(例如，阿紮胞苷)或5-氮雜脫氧胞苷(例如，地西他濱)。在一些實施例中，第二活性劑為細胞減積劑，包括(但不限於)誘導、拓撲替康、羥基脲(Hydra)、PO依託泊苷、來那度胺(Lenalidomide)、LDAC及硫鳥嘌呤。在一些實施例中，第二活性劑為米托蒽醌、依託泊苷、阿糖胞苷或伐司撲達(Valspodar)。在一些實施例中第二活性劑為米托蒽醌加伐司撲達、依託泊苷加伐司撲達，或阿糖胞苷加伐司撲達。在一些實施例中第二活性劑為艾達黴素、氟達拉賓、拓撲替康或ara-C。在一些其他實施例中。第二活性劑為艾達黴素加ara-C、氟達拉賓加ara-C、米托蒽醌加ara-C、或拓撲替康

加ara-C。在一些實施例中，第二活性劑為奎寧(quinine)。可使用以上指定之藥劑之其他組合，且劑量可由醫師決定。

對於本文所描述之任何特定癌症類型，如本文中所描述或此項技術中之其他可用治療可與FTI治療組合使用。舉例而言，可與FTI組合使用之藥物包括由 Spectrum Pharmaceuticals 出售之貝林諾他(belinostat)(Beleodaq[®])及普拉曲沙(pralatrexate)(Folotyn[®])、由Celgene出售之羅米地辛(romidepsin)(Istodax[®])，及由Seattle Genetics出售之貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin)(Adcetris[®])(針對ALCL)；可與FTI組合使用之藥物包括由Celgene出售之氮雜胞苷(Vidaza[®])及來那度胺(Revlimid[®])，及由Otsuka及Johnson & Johnson出售之地西他濱(Dacogen[®])；可與FTI組合用於甲狀腺癌之藥物包括AstraZeneca之凡德他尼(vandetanib)(Caprelsa[®])、Bayer之索拉非尼(sorafenib)(Nexavar[®])、Exelixis之卡博替尼(cabozantinib)(Cometriq[®])及Eisai之樂伐替尼(lenvatinib)(Lenvima[®])。

非細胞毒性療法，諸如普拉曲沙(pralatrexate)(Folotyn[®])、羅米地辛(Istodax[®])及貝林諾他(Beleodaq[®])亦可與FTI治療組合使用。

在一些實施例中，第二活性劑為免疫治療劑。在一些實施例中，該第二活性劑為抗PD1抗體或抗PDL1抗體。

在一些實施例中，預期與FTI組合使用之第二活性劑或第二療法可在FTI治療之前、同時或之後投與。在一些實施例中，與FTI組合使用之第二活性劑或第二療法可在FTI治療之前投與。在一些實施例中，與FTI組合使用之第二活性劑或第二療法可與FTI治療同時投與。在一些實施例中，與FTI組合使用之第二活性劑或第二療法可在FTI治療之後投與。

FTI治療亦可與骨髓移植組合投與。在一些實施例中，FTI係在骨髓移植之前投與。在其他實施例中，FTI係在骨髓移植之後投與。

3. 作為FTI治療之生物標記物的免疫基因

本文中提供選擇用法呢基轉移酶抑制劑(FTI)治療之癌症病患的方法。本文所提供之方法部分地基於發現與自然殺手細胞(NK細胞)之活性有關的某些基因之基因型及表現量與FTI治療之臨床益處相關。具體言之，KIR基因及HLA基因之基因分型以及包括KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM在內之生物標記物之表現量可用於預測癌症病患對治療之反應性。如本文所提供，除個別生物標記物之表現量外，某些生物標記物之間表現量之相對比率，例如KIR2DS2之表現量與KIR2DL2之表現量的比率，或KIR2DS5之表現量與KIR2DL5之表現量的比率亦可用於預測癌症病患對FTI治療之反應性。因此，基於來自癌症病患之樣品中此等生物標記物之基因型或表現量，本文中提供用於預測癌症病患對FTI治療之反應性的方法、用於選擇用於FTI治療之癌症病患群之方法及用治療有效量之FTI治療個體之癌症的方法。本文亦提供用於預測癌症病患對FTI治療之反應性的組合物及套組。

法呢基轉移酶(FTase)在Ras蛋白質之轉譯後修飾中具有重要作用。FTI為抑制包括Ras在內之多種標靶蛋白質之法呢基化的一類生物活性抗癌藥物。Ras蛋白質在細胞生長刺激信號之轉導中起關鍵作用，且ras基因之突變導致該蛋白質之持續活化，最終導致不受控制之細胞增殖。在所有人類癌症之30%中發現的突變Ras之較高發生率使得此路徑成為抗癌藥物開發之引人注目之標靶。干擾Ras功能之一種方式係抑制FTase，該酶藉由FTI將15-碳異戊二烯基與Ras蛋白質偶合。FTI經由抑制FTase阻止Ras活

化，最後引起細胞生長停滯。因此，預測FTI將為癌症治療之有效治療劑。

然而，在過去之臨床研究中證實ras突變與對FTI之反應之間無相關性(Karp 等人, Blood 97:3361-3369(2001)；及美國專利公開案20070048782))。儘管若干早期臨床研究集中於展現較高ras突變頻率之癌症，但在該等試驗中反應率令人失望地低。(Mesa Lancet Oncol 6:279-286 (2006)；Rao等人, J Clin Oncol 22:3950-3957 (2004))

關於替吡法尼(一種FTI)之早期研究係在風險較低且先前未治療之AML病患(CTEP-20第II期)及患有復發性/難治性AML之AML病患(INT-17第II期)中進行。有關替吡法尼對比最佳支持性護理(BSC)之III期研究未能展示總體存活率之改善。該文獻中多基因/蛋白質已經與FTI(AKAP13、mDIA等)之活性相關聯(Raponi等人, Clin Cancer Res. 13:2254-60 (2007)；Kamasani 等人, Cancer Biology & Therapy, 6:1418-1423 (2007))，且來自2項AML研究(CTEP-20、INT-17)之骨髓樣品中基因表現型態之分析將2個基因：RASGRP1(T細胞信號轉導蛋白)及APTX(DNA修復蛋白)之表現之比率鑑別為替吡法尼在AML中之活性的潛在生物標記物(Raponi等人, Blood. 111:2589-96(2008))。然而，在骨髓母細胞中使用該2個基因比率作為納入標準進行的後續前瞻性研究未能展示替吡法尼在AML中之顯著臨床益處(Lancet 等人, Blood (ASH) 120: Abstract 1508(2012))。

本發明將多個免疫基因鑑別為與FTI治療之較佳預後有關之生物標記物，且本文中提供選擇用於FTI治療之病患的新穎方法。不同於先前鑑別的發現不僅與FTI治療而且與其他標準化學療法之良好預後有關之標記物，諸如RASGRP1，本發明中鑑別之免疫相關生物標記物與FTI治療之臨床益處

特異性相關，且與其他標準化學療法之藥劑無關。

本文中鑑別之生物標記物包括KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5、GZMM，以及KIR2DS2之特異性配位體HLA-C2。經顯示，KIR2DS2及HLA-C2之攜帶者易患MDS。(Serio等人, Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006 108: Abstract 2670；Cook等人, Blood 2004; 103: 1521-152)本發明中鑑別之免疫生物標記物為所有NK細胞相關基因。FTI，諸如替吡法尼，選擇性靶向具有本文所描述之特定KIR基因型或表現型態之癌症的發現可至少部分基於具有特定KIR基因型或表現譜之某些NK細胞可誘導自體免疫之機制。此類NK細胞亦可下調抗原呈遞，殺滅或下調某些T細胞亞型。經由抑制KIR-RAS信號傳導，FTI可藉由調節病患自身免疫系統，調節或抑制NK細胞之活性，促進對癌細胞之細胞毒性。另外，經由抑制KIR-RAS信號傳導，FTI可調節或抑制NK細胞及其他免疫細胞針對正常血液細胞及其前驅物之活性，由此減少或消除對紅細胞或血小板輸注，或血液生長因子投與之需求。

3.1. *KIR分型及HLA分型*

如本文所提供，個體之KIR基因及HLA基因之基因型可指示個體對FTI治療起反應之可能性。作為KIR2DS2、KIR2DS5或HLA-C2之攜帶者的癌症病患可能對FTI治療起反應。因此，對癌症病患進行KIR分型及選擇性治療作為KIR2DS2或KIR2DS5之攜帶者的該等病患可增加癌症病患對FTI治療之總體反應率。此外，對癌症病患進行HLA分型及選擇性治療作為HLA-C2攜帶者之該等病患可進一步增加癌症病患對FTI治療之總體反應率。

在一些實施例中，本文中提供藉由向個體投與治療有效量之FTI來治

療個體之癌症的方法，其中該個體為KIR2DS2或KIR2DS5之攜帶者。在一些實施例中，本文所提供一種用於治療個體之癌症之方法，該方法藉由對該個體進行KIR分型，及向該個體投與治療有效量之FTI進行，其中該個體為KIR2DS2或KIR2DS5之攜帶者。在一些實施例中，該個體為KIR2DS2攜帶者。在一些實施例中，該個體為KIR2DS5攜帶者。在一些實施例中，該個體為KIR2DS2及KIR2DS5之攜帶者。在一些實施例中，該個體亦不為KIR2DL2攜帶者。在一些實施例中，該個體亦不為KIR2DL5攜帶者。在一些實施例中，該個體為KIR2DS2攜帶者，但不為KIR2DL2攜帶者。在一些其他實施例中，該個體為KIR2DS5攜帶者，但不為KIR2DL5攜帶者。

在一些實施例中，本文所提供的用於治療個體之癌症之方法進一步包括對該個體進行HLA分型，及向作為HLA-C2攜帶者之個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，該個體為KIR2DS2及HLA-C2之攜帶者。在一些實施例中，該個體為KIR2DS5及HLA-C2之攜帶者。在一些實施例中，該個體為KIR2DS2、KIR2DS5及HLA-C2之攜帶者。在一些實施例中，作為HLA-C2攜帶者之個體為HLA-C2/HLA-C2同型接合的。在一些實施例中，該個體為HLA-C1/HLA-C2異型接合的。

在一些實施例中，本文中提供一種藉由KIR分型選擇用於FTI治療之癌症病患的方法，其中若該癌症病患為KIR2DS2或KIR2DS5之攜帶者，則選擇該癌症病患用於FTI治療。在一些實施例中，本文中提供一種用於預測癌症病患對FTI治療起反應之可能性的方法，該方法藉由KIR分型，且若該癌症病患為KIR2DS2或KIR2DS5之攜帶者，則測定該癌症病患可能對FTI治療起反應來進行。在一些實施例中，該方法進一步包括向癌症病患投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，該個體為KIR2DS2攜帶者。在一些

實施例中，該個體為KIR2DS5攜帶者。在一些實施例中，該個體為KIR2DS2及KIR2DS5之攜帶者。在一些實施例中，該個體亦不為KIR2DL2攜帶者。在一些實施例中，該個體亦不為KIR2DL5攜帶者。在一些實施例中，該個體為KIR2DS2攜帶者，但不為KIR2DL2攜帶者。在一些其他實施例中，該個體為KIR2DS5攜帶者，但不為KIR2DL5攜帶者。

在一些實施例中，本文所提供的選擇用於FTI治療之癌症病患或預測癌症病患對FTI治療起反應之可能性的方法進一步包括對該個體進行HLA分型，及向作為HLA-C2攜帶者之個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，該個體為KIR2DS2及HLA-C2之攜帶者。在一些實施例中，該個體為KIR2DS5及HLA-C2之攜帶者。在一些實施例中，該個體為KIR2DS2、KIR2DS5及HLA-C2之攜帶者。在一些實施例中，作為HLA-C2攜帶者之個體為HLA-C2/HLA-C2同型接合的。在一些實施例中，該個體為HLA-C1/HLA-C2異型接合的。

KIR分型方法為此項技術中所熟知。KIR分型之示例性方法揭示於以下中：WO 2012047985；Lebedeva等人，Hum Immun., 68(9):789-96 (2007)；Gonzalez等人，Hum Immun., 70(10):858-63 (2009)；Yun等人，Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 106:Abstract 1407 (2005) (另參見Yun等人，Clin Immunol. 123(3):272-280 (2007).)；Leung等人，J Immun. 174:6540-6545 (2005)；Dinauer等人，US 2008/0280289 (另參見WO 2005/046459所選部分；及KIR Genotyping Product Brochure 2004.)；Chen等人，WO 2009/051672。參見PCT/US2008/011671；Trachtenberg等人，P 專利申請公開案US 2008/0213787 (另參見WO 2007/041067.)；Houtchens等人，Immunogenetics. 59(7):525-37 (2007)；Gomez- Lozano等人，Tissue

Antigens 59(3):184-193 (2002) ; 及 Shilling 等人 , J Immunol. 168:2307-2315 (2002) ; 美國專利號6,723,564、6,111,251、6,104,028、6,558,902、6,706,530、6,423,966、5,777,324、6,569,385、6,500,621、6,300,076及6,258,538 ; Uhrberg 等人 , Immunity 7:753-763 (1997) ; Gomez-Lozano等人, Tissue Antigens 59:184-193 (2002); Cook等人, Hum. Immunology 64:567-571 (2003) ; Crum等人, Tissue Antigens 56:313-326 (2000) ; Middleton等人, Transplant immunology 10:147-164 (2002) ; Ross 等人, Nature Biotech., 16:1347-1351 (1998); Fei等人, Rapid Comm. Mass. Spec., 14:950-959 (2000) ; Fei等人, NAR 26(11):2827-2828 (1998) ; Amexis等人, PNAS 98(21) 12097-12102 (2001) ; Li等人, Electrophoresis 20:1258-1265 (1999) ; Buetow等人, PNAS 98(2) 581-584 (2001) ; Storm 等人, Methods in Mol. Biol., 212:241-262 (2003) ; Parham, Immunology Lett. 92:11-13 (2004) ; 及MassARRAY™ Homogenous Mass EXTEND™ (hME) Assay, Sequenom®, Application Notes, Bulletin #1021 ; 其各自以全文引用之方式併入本文中。

此外，一些可用之KIR基因分型套組包括Inno-Train，「KIR-Ready Gene」產品彩頁9/2005；Miltenyi Biotec，「KIR Typing Kit」產品彩頁2009；Invitrogen，「KIR Genotyping SSP Kit」產品彩頁11/2006；及Tepnel Lifecodes，「KIR Genotyping」產品彩頁6/2005，其各自以全文引用的方式併入本文中。

本文所提供之方法可藉由本文所描述或此項技術中另外已知之任何方法進行。在一些實施例中，本文中提供藉由KIR分型用FTI治療個體之癌症，或藉由KIR分型選擇用於FTI治療之癌症病患的方法，其中該KIR分型

係藉由定序、聚合酶鏈反應(PCR)、DNA微陣列、質譜法(MS)、單核苷酸多型性(SNP)分析、免疫墨點分析或酶聯結免疫吸附分析法(ELISA)進行。在一些實施例中，KIR分型係藉由DNA微陣列進行。在一些實施例中，KIR分型係藉由ELISA進行。在一些實施例中，KIR分型係藉由定序進行。在一些實施例中，KIR分型係藉由新一代定序(NGS)進行。

在一些實施例中，KIR分型可藉由PCR進行。在一些實施例中，KIR分型可藉由PCR，使用序列特異性引子(SSP)進行。在一些實施例中，SSP包括專門用於擴增KIR2DL2、KIR2DL5、KIR2DS2、KIR2DS5或其任何組合之彼等者。在一些實施例中，KIR分型可藉由PCR，使用序列特異性寡核苷酸探針(SSOP)進行。在一些實施例中，KIR分型可藉由PCR，使用基於序列之分型(SBT)進行。在一些實施例中，KIR分型可藉由DNA微陣列進行。在一些實施例中，KIR分型可藉由MS進行。在一些實施例中，KIR分型可藉由基質輔助雷射脫附/離子化-飛行時間(MALDI-TOF)質譜法進行。一般熟習此項技術者應瞭解，KIR分型可藉由本文所描述或此項技術中另外已知之任何方法進行。

HLA分型方法為此項技術中所熟知。起初，用於鑑別此等對偶基因之大部分廣泛採用之DNA分型方法為限制性片段長度多型性(RFLP)分析。除限制性片段長度多型性(PCR-RFLP)外，另一方法為使PCR擴增產物與序列特異性寡核苷酸探針雜交(PCR-SSO)以區分HLA對偶基因(參見Tiercy等人, (1990) Blood Review 4: 9-15，其以全文引用的方式併入本文中)。此方法需要產生所關注HLA基因座之PCR產物且接著點漬至硝化纖維素膜或條帶上。接著使每一膜與序列特異性探針雜交，洗滌，且接著取決於偵測方法，藉由曝露於x射線膠片或藉由比色分析進行分析。類似於PCR-SSP

方法，製備針對引起不同HLA對偶基因之對偶基因多型性區域的探針。對於完全第I類及第II類分型，每一樣品必須經雜交及探測至少100-200次不同次數。用於PCR-SSO分型之雜交及偵測方法包括使用非放射性標記之探針、微量盤形式等(參見例如，Saiki等人(1989) *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.* 86: 6230-6234；Erlich等人(1991) *Eur. J. Immunogenet.* 18(1-2): 33-55；Kawasaki等人(1993) *Methods Enzymol.* 218:369-381；其皆以全文引用之方式不併入本文中)。

已描述使用序列特異性引子擴增之分子分型方法(參見Olerup及Zetterquist (1992) *Tissue Antigens* 39: 225-235)。此PCR-SSP方法簡單、有用且快速，因為偵測步驟要簡單得多。在PCR-SSP中，對偶基因序列特異性引子僅擴增互補模板對偶基因，由此允許以高解析度偵測基因變化。此方法能夠僅僅藉由在PCR之後擴增產物(統稱為「擴增子」)存在抑或不來測定HLA類型。在PCR-SSP中，擴增產物之偵測通常係藉由瓊脂糖凝膠電泳，隨後溴化乙錠(EtBr)對凝膠染色來進行。

另一HLA分型方法為SSCP，即單股構形多型現象。簡言之，使不同HLA基因座之單股PCR產物在非變性聚丙烯醯胺凝膠電泳(PAGE)上跑膠。該單股將基於其鹼基對組合物而遷移至唯一位置。與已知標準品相比較，可推斷分型。其可用於測定真實純合性。

其他HLA分型方法，包括(但不限於)定序、聚合酶鏈反應(PCR)、DNA微陣列、質譜法(MS)、單核苷酸多型性(SNP)分析、免疫墨點分析或酶聯結免疫吸附分析法(ELISA)，亦可用於本文所提供之方法中。在一些實施例中，該定序可為NGS。其他方法已經描述於美國專利號6670124、US5468611、US8435740、US8771951及U.S.20130267613；其以全文引

用的方式併入本文中。此項技術中已知的其他不同之HLA分型方法亦可用於本文中提供之方法中。

舉例而言，單核苷酸多型性(SNP)分析可以用於HLA分型。SNP分析可基於在HLA-C中77位及HLA-B與HLA-A中83位之多型現象對不同HLA進行分型。SNP分析可遵循製造商提供之對偶基因辨別分析方案，在來自Applied Biosystems之HT7900上進行。用於該分析之引子之設計方式應使得其擴增特定HLA類型(諸如HLA-C)之所有對偶基因以及含有所關注多型性區域之擴增子。兩個探針經設計成在其間具有單一錯配。每一探針僅結合一組對偶基因且在其5'端經6FAM或VIC螢光染料標記。該等探針亦含有Taqman® 小溝結合物(MGB)及非螢光猝滅劑(NFQ)(Applied Biosystems)。對於HLA-C，正向引子可為5'-TTGGGACCGGGAGACACAG-3'且反向引子可為5'-CGATGTAATCCTTGCCGTC-3'。用於HLA-C1及HLA-C2之探針可分別為6FAM-CCGAGTGAG CCTGC-MGBNFQ及VIC-CCGAGTGAA CCTGC-MGBNFQ。每一分析反應混合物可在來自Applied Biosystems(USA)之1×Taqman基因分型主混合物中含有250 nM探針濃度及20 ng基因組DNA。

在一些實施例中，KIR分型或HLA分型係作為FTI治療之伴隨診斷進行。該伴隨診斷可在治療個體之診所處進行。伴隨診斷亦可在不同於治療個體之診所的場所進行。

在一些實施例中，KIR分型或HLA分型方法包括自個體獲得樣品。個體可為癌症病患。樣品可為全血樣品、骨髓樣品、部分純化之血液樣品、PBMC或組織生檢。在一些實施例中，樣品為來自癌症病患之骨髓樣品。

在一些實施例中，樣品為來自癌症病患之PBMC。在一些實施例中，該樣品為富集之NK細胞。NK細胞可由來自癌症病患之骨髓、全血或部分純化之血液富集。在一些實施例中，NK在KIR分型之前在活體外進一步擴增。

3.2. KIR表現及GZMM表現

如本文所提供，來自個體之樣品中選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM組成之群之生物標記物的表現量可指示該個體對FTI治療起反應之可能性。KIR2DS2之表現量高於KIR2DS2之參考表現量的癌症病患可能對FTI治療起反應。KIR2DS5之表現量高於KIR2DS5之參考表現量的癌症病患可能對FTI治療起反應。GZMM之表現量高於GZMM之參考表現量的癌症病患可能對FTI治療起反應。KIR2DL2之表現量低於KIR2DL2之參考表現量的癌症病患可能對FTI治療起反應。KIR2DL5之表現量低於KIR2DL5之參考表現量的癌症病患可能對FTI治療起反應。因此，偵測癌症病患中一或多種此等生物標記物之表現量及選擇性治療滿足上文所描述之條件中之一或多種之癌症病患可增加癌症病患對FTI治療之總體反應率。

在一些實施例中，KIR2DL5之表現量為KIR2DL5A及KIR2DL5B之總表現量。在一些實施例中，KIR2DL5之表現量為KIR2DL5A之表現量。在一些實施例中，KIR2DL5之表現量為KIR2DL5B之表現量。

另外，本文中提供使用某些生物標記物之表現量之比率預測個體對FTI治療起反應之可能性的方法。舉例而言，KIR2DS2之表現量與KIR2DL2之表現量之比率(「2DS2/2DL2比率」)較高可指示該個體可能對FTI治療起反應。類似地，KIR2DS5之表現量與KIR2DL5之表現量之比率(「2DS5/2DL5比率」)較高可指示該個體可能對FTI治療起反應。因此，偵

測癌症病患中此等生物標記物之表現量，及選擇性治療2DS2/2DL2比率高於參考比率，或2DS5/2DL5比率高於參考比率，或兩者之癌症病患，可增加癌症病患對FTI治療之總體反應率。

在一些實施例中，本文中提供藉由向個體投與治療有效量之FTI來治療個體之癌症的方法，其中

(i)來自該個體之樣品中KIR2DS2之表現量高於KIR2DS2之參考表現量；

(ii)來自該個體之樣品中KIR2DL2之表現量低於KIR2DL2之參考表現量；

(iii)來自該個體之樣品中KIR2DS5之表現量高於KIR2DS5之參考表現量；

(iv)來自該個體之樣品中KIR2DL5之表現量低於KIR2DL5之參考表現量；或

(v)來自該個體之樣品中GZMM之表現量高於GZMM之參考表現量；或其任何組合。

在一些實施例中，本文中提供一種用於治療個體之癌症的方法，該方法藉由(a)測定來自該個體之樣品中選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM組成之群之生物標記物的表現量實現，其中

(i)該樣品中KIR2DS2之表現量高於KIR2DS2之參考表現量；

(ii)該樣品中KIR2DL2之表現量低於KIR2DL2之參考表現量；

(iii)該樣品中KIR2DS5之表現量高於KIR2DS5之參考表現量；

(iv)該樣品中KIR2DL5之表現量低於KIR2DL5之參考表現量；或

(v)該樣品中GZMM之表現量高於GZMM之參考表現量；及

(b)向該個體投與治療有效量之FTI。

在一些實施例中，本文中提供藉由測定來自癌症病患之樣品中選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM組成之群之生物標記物之表現量來選擇用於FTI治療之癌症病患的方法，其中若出現以下情況，則選擇該癌症病患用於FTI治療

(i)來自個體之樣品中KIR2DS2之表現量高於KIR2DS2之參考表現量；

(ii)來自該個體之樣品中KIR2DL2之表現量低於KIR2DL2之參考表現量；

(iii)來自該個體之樣品中KIR2DS5之表現量高於KIR2DS5之參考表現量；

(iv)來自該個體之樣品中KIR2DL5之表現量低於KIR2DL5之參考表現量；或

(v)來自該個體之樣品中GZMM之表現量高於GZMM之參考表現量；或其任何組合。

在一些實施例中，本文中提供之方法包括用治療有效量之FTI治療個體或選擇用於FTI治療之癌症病患，其中滿足以下五個條件之一：

(i)該個體或癌症病患之樣品中KIR2DS2之表現量高於KIR2DS2之參考表現量(條件1)；

(ii)該個體或癌症病患之樣品中KIR2DS5之表現量高於KIR2DS5之參考表現量(條件2)；

(iii)該個體或癌症病患之樣品中KIR2DL2之表現量低於KIR2DL2之參考表現量(條件3)；

(iv)該個體或癌症病患之樣品中KIR2DL5之表現量低於KIR2DL5之參考表現量(條件4)；及

(v)該個體或癌症病患之樣品中GZMM之表現量高於GZMM之參考表現量(條件5)。

一般熟習此項技術者應瞭解，滿足上述五個條件中之任一個可指示個體可能對FTI治療起反應。因此，每個條件可獨立地充當用於FTI治療之病患選擇標準以便增加總體反應率。一般熟習此項技術者亦應瞭解，兩個或多於兩個條件之組合亦可充當用於FTI治療之病患選擇標準，其選擇性高於單一條件且可潛在地實現更高總體反應率。因此，本文亦提供使用以上條件之任何組合或排列選擇用於FTI治療之病患的方法。

在一些實施例中，本文中提供之方法包括用治療有效量之FTI治療個體或選擇用於FTI治療之癌症病患，其中該個體或癌症病患滿足上述五個條件中之兩個，諸如條件1及2、1及3、1及4、1及5、2及3、2及4、2及5、3及4、3及5，或4及5。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件1及2。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件1及3。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件1及4。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件1及5。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件2及3。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件2及4。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件2及5。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件3及4。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件3及5。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件4及5。舉例而言，在一些實施例中，該方法包括用治療有效量之FTI治療個體或選擇用於FTI治療之癌症病患，其中該個體之樣品中KIR2DS2之表現量高於KIR2DS2之參考表現量，且其中該個體

之樣品中GZMM之表現量高於GZMM之參考表現量。對於另一實例，在一些實施例中，該方法包括用治療有效量之FTI治療個體或選擇用於FTI治療之癌症病患，其中該個體之樣品中KIR2DS5之表現量高於KIR2DS5之參考表現量，及該個體之樣品中KIR2DL2之表現量低於KIR2DL2之參考表現量。

在一些實施例中，本文中提供之方法包括用治療有效量之FTI治療個體或選擇用於FTI治療之癌症病患，其中該個體或癌症病患滿足上述五個條件中之三個，諸如條件1、2及3；1、2及4；1、2及5；1、3及4；1、3及5；1、4及5；2、3及4；2、3及5；2、4及5；或3、4及5。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件1、2及3。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件1、2及4。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件1、2及5。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件1、3及4。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件1、3及5。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件1、4及5。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件2、3及4。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件2、3及5。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件2、4及5。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件3、4及5。對於一個實例，在一些其他實施例中，該方法包括用治療有效量之FTI治療個體或選擇用於FTI治療之癌症病患，其中該個體之樣品中KIR2DS2之表現量高於KIR2DS2之參考表現量，該個體之樣品中KIR2DL2之表現量低於KIR2DL2之參考表現量，及該個體之樣品中GZMM之表現量高於GZMM之參考表現量。

在一些實施例中，本文中提供之方法包括用治療有效量之FTI治療個體或選擇用於FTI治療之癌症病患，其中該個體或癌症病患滿足上述五個條

件中之四個，諸如條件1、2、3及4；1、2、3及5；1、2、4及5；1、3、4及5；或2、3、4及5。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件1、2、3及4。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件1、2、3及5。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件1、2、4及5。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件1、3、4及5。在一些實施例中，該個體或癌症病患滿足條件2、3、4及5。

在一些實施例中，本文中提供之方法包括用治療有效量之FTI治療個體或選擇用於FTI治療之癌症病患，其中該個體或癌症病患滿足全部五個上述條件，即，其中

(i)來自個體之樣品中KIR2DS2之表現量高於KIR2DS2之參考表現量；

(ii)來自該個體之樣品中KIR2DL2之表現量低於KIR2DL2之參考表現量；

(iii)來自該個體之樣品中KIR2DS5之表現量高於KIR2DS5之參考表現量；

(iv)來自該個體之樣品中KIR2DL5之表現量低於KIR2DL5之參考表現量；及

(v)來自該個體之樣品中GZMM之表現量高於GZMM之參考表現量。

除個別生物標記物之表現量外，兩個生物標記物之間表現量之比率亦可充當選擇用於FTI治療之病患以增加反應率的標準。在一些實施例中，本文中提供藉由向個體投與治療有效量之FTI來治療個體之癌症的方法，其中

(i)來自該個體之樣品中KIR2DS2之表現量與KIR2DL2之表現量的比率(2DS2/2DL2比率)高於參考2DS2/2DL2比率；或

(ii)來自該樣品之樣品中KIR2DS5之表現量與KIR2DL5之表現量的比率(2DS5/2DL5比率)高於參考2DS5/2DL5比率。

在一些實施例中，本文中提供一種治療個體之癌症之方法，該方法係藉由測定來自該個體之樣品中KIR2DS2及KIR2DL2之表現量或KIR2DS5及KIR2DL5之表現量實現，其中

(i)該樣品中之2DS2/2DL2比率高於參考2DS2/2DL2比率；或

(ii)該樣品中之2DS5/2DL5比率高於參考2DS5/2DL5比率；及向該個體投與治療有效量之FTI。

在一些實施例中，本文中提供一種選擇用於FTI治療之癌症病患之方法，該方法係藉由測定來自癌症病患之樣品中KIR2DS2及KIR2DL2之表現量，或KIR2DS5及KIR2DL5之表現量，其中若出現以下情況，則選擇該癌症病患用於FTI治療

(i)該樣品中之2DS2/2DL2比率高於參考2DS2/2DL2比率；或

(ii)該樣品中之2DS5/2DL5比率高於參考2DS5/2DL5比率；及向該個體投與治療有效量之FTI。

在一些實施例中，本文中提供之方法包括用治療有效量之FTI治療個體或選擇用於FTI治療之癌症病患，其中來自該個體或癌症病患之樣品中之2DS2/2DL2比率高於參考2DS2/2DL2比率。在一些實施例中，本發明之方法包括用治療有效量之FTI治療個體或選擇用於FTI治療之癌症病患，其中來自該個體或癌症病患之樣品中2DS5/2DL5比率高於參考2DS5/2DL5比率。在一些實施例中，本發明之方法包括用治療有效量之FTI治療個體或選擇用於FTI治療之癌症病患，其中來自該個體或癌症病患之樣品中之2DS2/2DL2比率高於參考2DS2/2DL2比率，及來自該個體或癌症病患之樣

品中2DS5/2DL5比率高於參考2DS5/2DL5比率。

在一些實施例中，本文所提供的選擇用於FTI治療之癌症病患之方法亦可基於個別生物標記物之表現量以及生物標記物之間表現量之比率。在一些實施例中，該方法包括用治療有效量之FTI治療個體或選擇用於FTI治療之癌症病患，其中來自該個體或癌症病患之樣品中2DS2/2DL2比率高於參考2DS2/2DL2比率，且該個體或癌症病患滿足上述關於生物標記物之個別表現量之五個條件中的至少一個。在一些實施例中，該方法包括用治療有效量之FTI治療個體或選擇用於FTI治療之癌症病患，其中來自該個體或癌症病患之樣品中2DS5/2DL5比率高於參考2DS5/2DL5比率，且該個體或癌症病患滿足上述五個關於生物標記物之個別表現量之條件中的至少一個。在一些實施例中，該方法包括用治療有效量之FTI治療個體或選擇用於FTI治療之癌症病患，其中來自該個體或癌症病患之樣品中之2DS2/2DL2比率高於參考2DS2/2DL2比率，及來自該個體或癌症病患之樣品中2DS5/2DL5比率高於參考2DS5/2DL5比率，且該個體或癌症病患滿足上述五個關於生物標記物之個別表現量之條件中的至少一個。

在一些實施例中，KIR2DL5之表現量為KIR2DL5A及KIR2DL5B之總表現量。在一些實施例中，KIR2DL5之表現量為KIR2DL5A之表現量。在一些實施例中，KIR2DL5之表現量為KIR2DL5B之表現量。因此，在一些實施例中，2DS5/2DL5比率为KIR2DS5之表現量與KIR2DL5A及KIR2DL5B之總表現量的比率。在一些實施例中，2DS5/2DL5比率为KIR2DS5之表現量與KIR2DL5A之表現量的比率。在一些實施例中，2DS5/2DL5比率为KIR2DS5之表現量與KIR2DL5B之表現量的比率。

再次重申，基於單一生物標記物之表現量選擇用於FTI治療之個體或

癌症病患的五個條件包括：條件1：該個體或癌症病患之樣品中KIR2DS2之表現量高於KIR2DS2之參考表現量。條件2：該個體或癌症病患之樣品中KIR2DS5之表現量高於KIR2DS5之參考表現量；條件3：該個體或癌症病患之樣品中KIR2DL2之表現量低於KIR2DL2之參考表現量；條件4：該個體或癌症病患之樣品中KIR2DL5之表現量低於KIR2DL5之參考表現量；條件5：該個體或癌症病患之樣品中GZMM之表現量高於GZMM之參考表現量。此等條件之任何組合或排列可進一步與基於表現比率(2DS2/2DL2比率及2DS2/2DL2比率)之標準之一或兩者組合使用，作為選擇用於FTI治療之病患的標準。

舉例而言，在一些實施例中，本文中提供之方法包括用治療有效量之FTI治療個體或選擇用於FTI治療之癌症病患，其中來自該個體或癌症病患之樣品中之2DS2/2DL2比率高於參考2DS2/2DL2比率，及該個體之樣品中GZMM之表現量高於GZMM之參考表現量。在一些實施例中，該方法包括用治療有效量之FTI治療個體或選擇用於FTI治療之癌症病患，其中來自該個體或癌症病患之樣品中2DS5/2DL5比率高於參考2DS5/2DL5比率，及該個體之樣品中KIR2DS2之表現量高於KIR2DS2之參考表現量。一般熟習此項技術者應瞭解，本發明之範圍不限於此等示例性組合且包括如本文中所描述的用於FTI治療之病患選擇之個別標準的任何組合或排列。

如本文所揭示，KIR基因型、HLA基因型及一些NK細胞相關基因之表現譜可用於預測癌症病患對FTI治療之反應性。因此，本文中提供選擇用於FTI治療之癌症病患的方法，或用FTI治療病患之方法，其包括先對該病患進行KIR分型或測定本文中所標識之生物標記物之表現譜以評估該病患是否可能對該治療起反應。該等方法可進一步包括對該病患進行HLA分

型。一般熟習此項技術者應瞭解，此等方法可獨立地用作用於FTI治療之病患選擇標準。另外，該等方法亦可結合其他病患分層方法使用以進一步增加病患群對FTI治療之反應率。舉例而言，在一些實施例中，本文所提供之方法進一步包括測定ras基因之突變狀態且當病患具有特定ras突變，諸如K-ras突變、N-ras突變或H-Ras突變時，選擇該病患用於FTI治療，如下文更詳細地描述。在一些實施例中，本文所提供之方法進一步包括測定ras基因之突變狀態且當病患具有野生型K-ras及野生型N-ras時，選擇該病患用於FTI治療。在一些實施例中，本文所提供之方法進一步包括測定ras基因之突變狀態且當病患具有H-ras突變時，選擇該病患用於FTI治療。在其他實施例中，本文所提供之方法可進一步包括使用RASGRP1與APTX之間之2基因比率作為用於FTI治療之另外的病患選擇標準(美國專利第7,932,036號，以全文引用的方式併入本文)。可使用本文所描述或此項技術中另外已知之方法測定ras基因之突變狀態或諸如RASGRP1或APTX之其他生物標記物之表現。在一些實施例中，ras基因，諸如H-ras之突變狀態可藉由NGS測定。

在一些實施例中，本文所提供之方法包括測定生物標記物之表現量。在一些實施例中，生物標記物之表現量可為生物標記物之蛋白質含量。在一些實施例中，生物標記物之表現量可為生物標記物之RNA含量。如本文中所描述或此項技術中另外已知的測定一種基因之蛋白質含量或RNA含量之任何方法均可用於在本發明中測定生物標記物之表現量。

偵測或定量mRNA含量之示例性方法包括(但不限於)基於PCR之方法、北方墨點法(northern blots)、核糖核酸酶保護分析及類似方法。可使用mRNA序列(例如，生物標記物，諸如CRBN或CAP之mRNA，或其片段)

製備至少部分互補之探針。可接著使用該探針，使用任何適合之分析，諸如基於PCR之方法、北方墨點法、試紙分析及類似方法偵測樣品中之mRNA序列。

此項技術中已知的用於定量樣品中之mRNA表現之常用方法包括北方墨點法及原位雜交(Parker & Barnes, *Methods in Molecular Biology* 106:247-283(1999))；RNA酶保護分析(Hod, *Biotechniques* 13:852-854(1992))；及聚合酶鏈反應(PCR)(Weis等人, *Trends in Genetics* 8:263-264(1992))。或者，可採用能識別特定雙螺旋體，包括DNA雙螺旋體、RNA雙螺旋體及DNA-RNA混合雙螺旋體或DNA-蛋白質雙螺旋體的抗體。用於基於定序之基因表現分析的代表性方法包括基因表現系列分析(SAGE)及藉由大規模並行特徵標誌定序(MPSS)進行之基因表現分析。

靈敏且靈活的定量方法為PCR。PCR方法之實例可見於文獻中。PCR分析之實例可見於美國專利第6,927,024號，其以全文引用的方式併入本文中。RT-PCR方法之實例可見於美國專利第7,122,799號中，其以全文引用的方式併入本文中。螢光原位PCR方法描述於美國專利第7,186,507號中，其以全文引用的方式併入本文中。

然而，應注意，其他核酸擴增方案(亦即，除PCR外)亦可用於本文所描述之核酸分析方法中。舉例而言，適合擴增方法包括連接酶鏈反應(參見例如，Wu & Wallace, *Genomics* 4:560-569, 1988)；股置換分析(參見例如，Walker等人, *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 89:392-396, 1992；美國專利第5,455,166號)；及若干基於轉錄之擴增系統，包括美國專利第5,437,990號、第5,409,818號及第5,399,491號中描述之方法；轉錄擴增系統(TAS)(Kwoh等人, *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 86:1173-1177, 1989)；及自主序列複製

(3SR)(Guatelli等人, Proc.Natl.Acad.Sci.USA 87:1874-1878, 1990 ; WO 92/08800)。或者，可使用將探針擴增至可偵測水準之方法，諸如Q-複製酶擴增(Kramer & Lizardi, Nature 339:401-402, 1989 ; Lomeli等人, Clin. Chem. 35: 1826-1831, 1989)。舉例而言，Abramson及Myers於Current Opinion in Biotechnology 4:41-47(1993)中提供有關已知擴增方法之評述。

mRNA可自起始組織樣品分離。mRNA提取之通用方法為此項技術中所熟知且揭示於分子生物學標準教科書中，包括Ausubel等人, Current Protocols of Molecular Biology, John Wiley and Sons (1997)。特定言之，可使用來自商業製造商，諸如Qiagen之純化套組、緩衝液組合及蛋白酶，根據製造商之說明書進行RNA分離。舉例而言，來自培養細胞之總RNA可使用Qiagen RNeasy微型管柱分離。其他可商購之RNA分離套組包括MASTERPURE®完全DNA及RNA純化套組(Complete DNA and RNA Purification Kit)(EPICENTRE®, Madison,Wis.)及石蠟塊RNA分離套組(Paraffin Block RNA Isolation Kit)(Ambion,Inc.)。組織樣品中之總RNA可使用RNA Stat-60(Tel-Test)分離。由腫瘤製備之RNA可例如藉由氯化鈾密度梯度離心分離。

在一些實施例中，藉由PCR進行基因表現譜分析中之第一步驟為RNA模板逆轉錄成cDNA，隨後使其在PCR反應中指數擴增。在其他實施例中，可使用例如，如美國專利第5,310,652號、第5,322,770號、第5,561,058號、第5,641,864號及第5,693 517號中所描述的組合逆轉錄-聚合酶鏈反應(RT-PCR)。兩種常用之逆轉錄酶為禽類成髓細胞瘤病毒逆轉錄酶(AMV-RT)及莫洛尼鼠類白血病毒逆轉錄酶(Moloney murine leukemia virus reverse transcriptase, MMLV-RT)。取決於表現譜分析之環境及目

標，逆轉錄步驟通常使用特異性引子、隨機六聚體或寡聚-dT引子引發。舉例而言，提取之RNA可使用GENEAMP™ RNA PCR套組(Perkin Elmer, Calif, USA)，遵循製造商之說明書進行逆轉錄。由此得到的cDNA可接著用作後續PCR反應之模板。

在一些實施例中，可使用即時逆轉錄-PCR(qRT-PCR)偵測及定量RNA標靶(Bustin等人, 2005, *Clin. Sci.*, 109:365-379)。基於qRT-PCR之方法的實例可見於例如美國專利第7,101,663號中，其以全文引用的方式併入本文中。用於即時PCR之儀器，諸如Applied Biosystems 7500，以及試劑，諸如TaqMan Detection chemistry，為可商購的。

舉例而言，可遵循製造商之說明書，使用TaqMan®基因表現分析。此等套組為用於快速、可靠地偵測及定量人類、小鼠及大鼠mRNA轉錄物之調配前基因表現分析。可使用如美國專利第5,210,015號、第5,487,972號及第5,804,375號，及Holland等人，1988, *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 88:7276-7280中所描述之TaqMan®或5'-核酸酶分析。TAQMAN® PCR通常利用Taq或Tth聚合酶水解結合至其標靶擴增子之雜交探針之5'-核酸酶活性，但亦可使用具有相當5'核酸酶活性之任何酶。使用兩個寡核苷酸引子產生PCR反應特有之擴增子。第三寡核苷酸或探針經設計以偵測位於該兩個PCR引子之間之核苷酸序列。該探針為Taq DNA聚合酶不可延伸的，且經報告子螢光染料及淬滅劑螢光染料標記。當該兩種染料在探針上緊密靠在一起時，來自該報告子染料之任何雷射誘導之發射經淬滅染料淬滅。在擴增反應期間，Taq DNA聚合酶以模板依賴性方式裂解探針。所得探針片段在溶液中解離，且來自釋放之報告子染料的信號沒有該第二螢光團之淬滅作用。一個報告子染料分子釋放用於每一合成之新分子，且偵測未淬

滅之報告子染料提供定量解釋該等資料之基礎。

適於偵測降解產物之任何方法可用於5'核酸酶分析。通常，偵測探針經兩種螢光染料標記，其中之一能夠淬滅另一染料之螢光。該等染料附接至探針，較佳一種附接至5'末端且另一種附接至內部位點，使得當探針處於未雜交狀態時發生淬滅且使得在該兩種染料之間發生DNA聚合酶之5'至3'外切核酸酶活性對探針之裂解。

擴增引起探針在該等染料之間裂解，且自最初淬滅之染料同時可觀察到淬滅消除及螢光增加。降解產物之累積係藉由量測反應螢光之增加來監測。美國專利第5,491,063號及第5,571,673號(兩者以引用的方式併入本文中)描述用於偵測與擴增同時發生的探針之降解的替代方法。5'-核酸酶分析資料起初可表示為Ct，或臨限循環。如上文所論述，記錄每一循環期間之螢光值且其表示在擴增反應中擴增至該時間之產物量。螢光信號最先記錄為統計學顯著之時間為臨限循環(Ct)。

為了使誤差及樣品間變化之影響效應減到最小，通常使用內標進行PCR。理想內標在不同組織間以恆定水準表示，且不受實驗處理影響。最常用於使基因表現模式標準化之RNA為管家基因甘油醛-3-磷酸脫氫酶(GAPDH)及P-肌動蛋白之mRNA。

PCR引子及探針係基於待擴增之基因中存在的內含子序列進行設計。在此實施例中，引子/探針設計中之第一步驟為該等基因內之內含子序列之定界。此可藉由公開可用之軟體，諸如由Kent, W., *Genome Res.* 12(4):656-64(2002)開發之DNA BLAT軟體或BLAST軟體，包括其變化形式進行。後續步驟遵循沿用已久的PCR引子及探針設計方法。

為了避免非特異性信號，當設計引子及探針時，遮蔽內含子內之重複

序列很重要。此可藉由使用經由Baylor College of Medicine在線可得之Repeat程式容易地實現，該程式針對重複元件文庫篩選DNA序列且返回重複元件經遮蔽之查詢序列。接著，可使用經遮蔽之內含子序列，使用任何在商業上或以其他方式公開可得之引子/探針設計包裝，諸如Primer Express(Applied Biosystems)；MGB assay-by-design(Applied Biosystems)；Primer3(Rozen及Skaletsky(2000)Primer3 on the WWW for general users and for biologist programmers.Krawetz S, Misener S(編)Bioinformatics Methods and Protocols: Methods in Molecular Biology.Humana Press, Totowa, N.J., 第365-386頁)，設計引子及探針序列。

PCR引子設計中所考慮之因素包括引子長度、熔融溫度(T_m)及G/C含量、特異性、互補引子序列及3'端序列。一般而言，最佳PCR引子一般為17-30個鹼基長度，且含有約20-80%，諸如約50-60% G+C鹼基。在50°C與80°C之間，例如約50°C至70°C之T_m通常較佳。關於PCR引子及探針設計之進一步指導原則，參見例如，Dieffenbach等人，「General Concepts for PCR Primer Design」：PCR Primer, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1995, 第133-155頁；Innis及Gelfand, 「Optimization of PCRs」：PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications, CRC Press, London, 1994, 第5-11頁；及Plasterer, T. N. Primerselect: Primer and probe design. Methods Mol. Biol. 70:520- 527 (1997)，其完整揭示內容以引用的方式明確併入本文中。

舉例而言，示例性PCR程式為在50°C保持2分鐘，在95°C保持10分鐘，40個週期的在95°C保持15秒，接著在60°C保持1分鐘。為了測定與特定擴

增子累積有關之螢光信號越過臨限值之循環數(稱為CT)，可例如使用7500即時PCR系統序列偵測軟體(Real-Time PCR System Sequence Detection software)^{1.3}，使用比較性CT相對定量計算方法分析資料。使用此方法，輸出表示為表現量之變化倍數。在一些實施例中，臨限水準之選擇可由該軟體自動測定。在一些實施例中，臨限水準設定成超過基線，但足夠低以在擴增曲線之指數生長區內。

RNA-Seq，又稱全轉錄組鳥槍定序(Whole Transcriptome Shotgun Sequencing，WTSS)係指用於對cDNA定序以便得到關於樣品RNA含量之資訊的高通量定序技術。描述RNA-Seq之出版物包括：Wang等人, *Nature Reviews Genetics* 10 (1): 57-63 (2009年1月)；Ryan等人, *BioTechniques* 45 (1): 81-94 (2008)；及Maher等人, *Nature* 458 (7234): 97-101 (2009年1月)；其以全文併入本文中。

亦可使用微陣列技術鑑別或確定差異性基因表現。在此方法中，將所關注多核苷酸序列(包括cDNA及寡核苷酸)塗鋪或排列於微晶片基質上。接著使所排列之序列與來自所關注細胞或組織之特定DNA探針雜交。

在微陣列技術之一個實施例中，將PCR擴增之cDNA純系之插入序列以緻密陣列施加至基質上。較佳將至少10,000個核苷酸序列施加至基質上。以各10,000個元件固定在微晶片上的微陣列化之基因適於在嚴格條件下雜交。可經由併入螢光核苷酸，藉由逆轉錄自所關注組織提取之RNA來產生螢光標記之cDNA探針。施加至晶片上的標記之cDNA探針與陣列上之每個DNA斑點特異性雜交。在嚴格洗滌以移除未特異性結合之探針之後，藉由共焦雷射顯微鏡檢查或藉由另一偵測方法(諸如CCD相機)掃描晶片。對每一排列之元件之雜交的定量允許評估相應mRNA豐度。使經雙色螢光

分別標記的由兩種RNA源產生之cDNA探針與該陣列逐對雜交。由此同時測定來自該兩種來源的對應於每一指定基因之轉錄物的相對豐度。微型規模之雜交得到對大量基因之表現模式之便利且快速的評價。經顯示，此類方法具有偵測在每個細胞之幾個複本處表現的稀少轉錄物及可再現地偵測至少約兩倍之表現量差異所需的靈敏度(Schena等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(2): 106-149 (1996))。微陣列分析可藉由可商購之設備，遵循製造商之方案，諸如藉由使用Affymetrix GENCHIP™技術，或Incyte之微陣列技術進行。

基因表現系列分析(SAGE)為允許同時定量分析大量基因轉錄物，而不需要對每一轉錄物提供個別雜交探針的方法。首先，產生短序列標籤(約10-14 bp)，該標籤含有足以唯一地鑑別轉錄物之資訊，其限制條件為該標籤係自每一轉錄物內之獨特位置獲得。接著，將許多轉錄物連接在一起以形成長連續分子，可對其進行定序，從而同時揭露多個標籤之身分。可藉由測定個別標籤之豐度，且鑑別對應於每一標籤之基因，定量評價任一組轉錄物之表現模式。關於更多細節，參見例如，Velculescu等人, Science 270:484- 487 (1995)；及Velculescu等人, Cell 88:243-51 (1997)。

MassARRAY(Sequenom, San Diego, Calif.)技術為使用質譜法(MS)偵測進行基因表現分析之自動高通量方法。根據此方法，在分離RNA、逆轉錄及PCR擴增之後，使cDNA經歷引子延伸。對cDNA衍生之引子延伸產物進行純化，且將其施配於預先裝載MALDI-TOF MS樣品製備所需之組分的晶片陣列上。藉由分析所得質譜中之峰面積來定量反應中存在之各種cDNA。

亦可藉由基於雜交之分析來量測mRNA含量。典型mRNA分析方法可

含有以下步驟：1)獲得表面結合之個體探針；2)在足以提供特異性結合之條件下，使一組mRNA與表面結合之探針雜交；(3)雜交後洗滌以移除在該雜交中未結合之核酸；及(4)偵測雜交之mRNA。此等步驟各自使用之試劑及其使用條件可取決於特定應用而變化。

可使用任何適合之分析平台測定樣品中之mRNA含量。舉例而言，分析可呈試紙、膜、晶片、圓盤、測試片、過濾器、微球體、載片、多孔盤或光纖形式。分析系統可具有上面附接對應於mRNA之核酸的固體支撐物。該固體支撐物可具有例如塑料、矽、金屬、樹脂、玻璃、膜、粒子、沈澱物、凝膠、聚合物、薄片、球體、多醣、毛細管、薄膜、盤或載片。該等分析組分可製備及包裝在一起作為套組用於偵測mRNA。

必要時，核酸可經標記以製備一組經標記之mRNA。一般而言，樣品可使用此項技術中熟知之方法(例如，使用DNA連接酶、末端轉移酶或藉由標記RNA主鏈等；參見例如，Ausubel等人, *Short Protocols in Molecular Biology*, 第3版, Wiley & Sons 1995及Sambrook等人, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 第三版, 2001 Cold Spring Harbor, N.Y.)進行標記。在一些實施例中，樣品經螢光標記進行標記。示例性螢光染料包括(但不限於)氧雜蔥染料、螢光素染料、若丹明染料、異硫氰酸螢光素(FITC)、6羧基螢光素(FAM)、6羧基-2',4',7',4,7-六氯螢光素(HEX)、6羧基4',5'二氯2',7'二甲氧基螢光素(JOE或J)、N,N,N',N'四甲基6羧基若丹明(TAMRA或T)、6羧基X若丹明(ROX或R)、5羧基若丹明6G(R6G5或G5)、6羧基若丹明6G(R6G6或G6)及若丹明110；花青染料，例如Cy3、Cy5及Cy7染料；Alexa染料，例如Alexa-fluor-555；香豆素、二乙基胺基香豆素、傘酮；苯甲醯亞胺染料，例如Hoechst 33258；啡啶染料，例如德克薩斯紅(Texas Red)；

乙錠染料；吡啶染料；喹啉染料；啡噁嗪染料；卟啉染料；聚甲川染料、BODIPY染料、喹啉染料、苾、螢光素氫三嗪、R110、伊紅、JOE、R6G、四甲基若丹明、麗絲胺(Lissamine)、ROX、蔡并螢光素及類似染料。

雜交可在適合雜交條件下進行，必要時，該等雜交條件之嚴格度可變化。典型條件足以在固體表面上於互補結合成員之間，亦即，在表面結合之個體探針與樣品中之互補mRNA之間產生探針/標靶複合物。在某些實施例中，可採用嚴格雜交條件。

雜交通常在嚴格雜交條件下進行。標準雜交技術(例如，在足以使樣品中之標靶mRNA與探針特異性結合之條件下)描述於Kallioniemi等人, *Science* 258:818-821 (1992)及WO 93/18186中。關於通用技術之若干指導係可得的，例如Tijssen, *Hybridization with Nucleic Acid Probes*, 第I及II部分(Elsevier, Amsterdam 1993)。關於適於原位雜交之技術的說明，參見Gall等人, *Meth. Enzymol.*, 21:470-480 (1981)；及Angerer等人, *Genetic Engineering: Principles and Methods* (Setlow及Hollaender編) 第7卷, 第43-65頁(Plenum Press, New York 1985)。適當條件之選擇，包括溫度、鹽濃度、多核苷酸濃度、雜交時間、洗滌條件之嚴格度及類似條件，將取決於實驗設計，包括樣品來源、捕捉劑之身分、預期互補程度等，且可由一般熟習此項技術者按照常規實驗測定。一般技術者將易於認識到，可利用替代性但類似的雜交及清洗條件提供嚴格度類似之條件。

在mRNA雜交程序之後，通常洗滌表面結合之多核苷酸以移除未結合之核酸。洗滌可使用任何便利的洗滌方案進行，其中洗滌條件通常為嚴格條件，如上文所描述。接著使用標準技術偵測標靶mRNA與探針之雜交。

在一些實施例中，本文所提供之方法包括使用本文所描述或此項技術

中另外已知之方法之一，測定選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM組成之群之一或多種生物標記物的mRNA含量。在一個實施例中，該等方法包括測定來自個體之樣品中之KIR2DS2 mRNA含量。在一個實施例中，該等方法包括測定來自個體之樣品中之KIR2DL2 mRNA含量。在一個實施例中，該等方法包括測定來自個體之樣品中之KIR2DS5 mRNA含量。在一個實施例中，該等方法包括測定來自個體之樣品中之KIR2DL5 mRNA含量。在一個實施例中，該等方法包括測定來自個體之樣品中之GZMM mRNA含量。

在一些實施例中，KIR2DL5之mRNA含量為KIR2DL5A及KIR2DL5B之總mRNA含量。在一些實施例中，KIR2DL5之mRNA含量為KIR2DL5A之mRNA含量。在一些實施例中，KIR2DL5之mRNA含量為KIR2DL5B之mRNA含量。

在一些實施例中，本文所提供之方法包括測定選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM組成之群之兩種或超過兩種生物標記物之mRNA含量。在一些實施例中，該等方法包括測定此等生物標記物中三種或超過三種之mRNA含量。在一些實施例中，該等方法包括測定此等生物標記物中四種或超過四種之mRNA含量。在一些實施例中，該等方法包括測定全部五種此等生物標記物之mRNA含量。

在一些實施例中，本文所提供之方法包括測定來自個體或癌症病患之樣品中KIR2DS2及KIR2DL2之mRNA含量，及計算KIR2DS2之mRNA含量與KIR2DL2之mRNA含量之比率(2DS2/2DL2 mRNA比率)。在一些實施例中，該等方法進一步包括測定來自個體或癌症病患之樣品中KIR2DS5及KIR2DL5之mRNA含量，及計算KIR2DS5之mRNA含量與KIR2DL5之

mRNA含量之比率(2DS5/2DL5 mRNA比率)。在一些實施例中，該等方法進一步包括測定來自個體或癌症病患之樣品中KIR2DS2及KIR2DL2之mRNA含量，及來自個體或癌症病患之樣品中KIR2DS5及KIR2DL5之mRNA含量，及同時計算2DS2/2DL2 mRNA比率及2DS5/2DL5 mRNA比率。

在一些實施例中，選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM組成之群之一或多種生物標記物的mRNA含量係藉由qPCR、RT-PCR、RNA-seq、微陣列分析、SAGE、MassARRAY技術或FISH測定。在一些實施例中，選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM組成之群之一或多種生物標記物的mRNA含量係藉由qPCR或RT-PCR測定。

在一些實施例中，本文所提供之方法包括測定選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM組成之群之一或多種生物標記物之蛋白質含量。生物標記物之蛋白質含量可藉由多種免疫組織化學(IHC)方法或其他免疫分析方法偵測。

經顯示，組織切片之IHC染色為評估或偵測樣品中蛋白質之存在的一種可靠方法。免疫組織化學技術利用抗體，一般藉由發色或螢光方法原位探測及觀察細胞抗原。因此，使用對每一標記物具有特異性之抗體或抗血清，較佳多株抗血清，且最佳單株抗體偵測表現。如下文更詳細地論述，該等抗體可藉由用例如放射性標記、螢光標記、半抗原標記(諸如生物素)或酶(諸如辣根過氧化酶或鹼性磷酸酶)直接標記抗體本身來偵測。或者，將未標記之初級抗體與對該初級抗體具有特異性的經標記之二級抗體(包含抗血清、多株抗血清或單株抗體)結合使用。免疫組織化學方案及套組為

此項技術中熟知且可商購的。用於載片製備及IHC處理之自動系統為可商購的。Ventana® BenchMark XT系統為此類自動系統之實例。

標準免疫及免疫分析程序可見於 *Basic and Clinical Immunology* (Stites & Terr編, 第7版, 1991)中。此外, 免疫分析可以若干配置中之任一種進行, 該等配置深入評述於 *Enzyme Immunoassay* (Maggio編, 1980); 及 Harlow & Lane, 同上文中。有關通用免疫分析之評述, 亦參見 *Methods in Cell Biology: Antibodies in Cell Biology*, 第37卷 (Asai編, 1993); *Basic and Clinical Immunology* (Stites & Ten編, 第7版, 1991)。

偵測生物標記物之蛋白質含量的常用分析包括非競爭性分析, 例如夾心分析, 及競爭性分析。通常, 可使用諸如ELISA分析之分析。ELISA分析為此項技術中已知的, 例如, 用於分析多種組織及樣品, 包括血液、血漿、血清或骨髓。

使用此類分析形式之多種免疫分析技術為可用的, 參見例如, 美國專利第4,016,043號、第4,424,279號及第4,018,653號, 其以全文引用的方式併入本文中。此等分析包括非競爭型單點及兩點或「夾心」分析, 以及傳統競爭性結合分析。此等分析亦包括標記抗體與標靶生物標記物之直接結合。夾心分析為常用分析。該夾心分析技術存在多種變化形式。舉例而言, 在典型正向分析中, 將未經標記之抗體固定於固體基板上, 且使待測試之樣品與經結合分子接觸。在培育適合時間段, 即一段足以允許形成抗體-抗原複合物之時間之後, 接著添加用能夠產生可偵測信號之報告子分子標記的對該抗原具有特異性之第二抗體並培育, 使時間足以形成另一抗體-抗原-經標記抗體複合物。洗掉任何未反應之物質, 且藉由觀察由報告子分子產生之信號來測定抗原之存在。結果可藉由簡單地觀察可見信號定性,

或可藉由與含有已知量生物標記物之對照樣品相比較進行定量。

該正向分析之變化形式包括同時分析，其中將樣品與經標記抗體同時添加至經結合抗體中。此等技術係熟習此項技術者熟知的，包括顯而易見之任何微小變化。在典型正向夾心分析中，使對生物標記物具有特異性之第一抗體共價或被動地結合至固體表面。該固體表面可為玻璃或聚合物，最常用之聚合物有纖維素、聚丙烯醯胺、耐綸、聚苯乙烯、聚氯乙烯或聚丙烯。固體支撐物可呈管、珠粒、微孔板之盤或適於進行免疫分析之任何其他表面形式。結合程序為此項技術中熟知的且一般由交聯、共價結合或物理吸附組成，在測試樣品之製備中聚合物-抗體複合物經洗滌。接著將待測試樣品之等分試樣添加至固相複合物中且在適合條件(例如，室溫至40°C，諸如在25°C與32°C之間，包括端點在內)下培育足夠時間段(例如，2至40分鐘，或為了更便利，則隔夜)以允許結合抗體中存在之任何次單元。在培育期之後，洗滌抗體次單元固相並乾燥，且與對一部分生物標記物具有特異性之第二抗體一起培育。將該第二抗體連接至報告子分子，該報告子分子用於指示第二抗體與分子標記物之結合。

在一些實施例中，可使用流式細胞測量術(FACS)偵測生物標記物之蛋白質含量。表面蛋白質(諸如KIR)可使用針對特定生物標記物之抗體偵測。流式細胞儀偵測且報告螢光染料標記之抗體的強度，由此指示生物標記物之表現量。亦可藉由對透化細胞染色來觀察非螢光細胞質蛋白質。該染色劑可為能夠結合至某些分子之螢光化合物，或結合所選分子的經螢光染料標記之抗體。

替代方法涉及固定樣品中之標靶生物標記物且接著使固定之標靶暴露於特異性抗體，該抗體可用或可不用報告子分子標記。取決於標靶之量

及報告子分子信號之強度，經結合標靶可藉由用抗體直接標記進行偵測。或者，使對第一抗體具有特異性之第二標記抗體暴露於標靶-第一抗體複合物以形成標靶-第一抗體-第二抗體三元複合物。藉由經標記報告子分子發射之信號偵測該複合物。

在酶免疫分析之情況下，一般藉助於戊二醛或高碘酸鹽使酶與第二抗體偶聯。然而，應容易認識到，存在易於供熟習此項技術者使用的多種不同偶聯技術。常用酶包括辣根過氧化酶、葡萄糖氧化酶、 β -半乳糖苷酶及鹼性磷酸酶，且其他如本文所論述。所選欲用於特定酶之受質一般在經相應酶水解後產生可偵測之顏色變化。適合酶之實例包括鹼性磷酸酶及過氧化酶。亦可使用螢光受質，由此得到螢光產物而非上文提及之發色受質。在所有情況下，將酶標記之抗體添加至第一抗體-分子標記物複合物中，使其結合，且接著洗掉過量試劑。接著將含有適當受質之溶液添加至抗體-抗原-抗體複合物中。該受質將與連接至第二抗體之酶反應，得到定性之目測信號，該信號通常可進一步以分光光度法定量，得到樣品中存在之生物標記物之量的指示。替代地，螢光化合物，諸如螢光素及若丹明，可以化學方式與抗體偶合，同時不改變其結合能力。當在特定波長之光照射下活化時，螢光染料標記之抗體吸附光能，誘導分子之可激發性狀態，隨後發射可用光學顯微鏡目測偵測之特徵性顏色的光。與在EIA中相同，使螢光標記之抗體結合至第一抗體-分子標記物複合物。在洗掉未結合之試劑之後，接著使殘留三元複合物暴露於適當波長之光，觀察到的螢光指示所關注分子標記物之存在。免疫螢光及EIA技術均為此項技術中沿用已久的且於本文中論述。

在一些實施例中，本文所提供之方法包括使用本文所描述或此項技術

中另外已知之方法之一測定來自個體或癌症病患之樣品中選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM組成之群之一或多種生物標記的蛋白質含量。在一個實施例中，該方法包括測定來自個體或癌症病患之樣品之KIR2DS2蛋白質含量。在一個實施例中，本發明之方法包括測定來自個體或癌症病患之樣品之KIR2DL2蛋白質含量。在一個實施例中，該方法包括測定來自個體或癌症病患之樣品之KIR2DS5蛋白質含量。在一個實施例中，該方法包括測定來自個體或癌症病患之樣品之KIR2DL5蛋白質含量。在一個實施例中，該方法包括測定來自個體或癌症病患之樣品之GZMM蛋白質含量。

在一些實施例中，KIR2DL5之蛋白質含量為KIR2DL5A及KIR2DL5B之總蛋白質含量。在一些實施例中，KIR2DL5之蛋白質含量為KIR2DL5A之蛋白質含量。在一些實施例中，KIR2DL5之蛋白質含量為KIR2DL5B之蛋白質含量。

在一些實施例中，本文所提供之方法包括測定此等生物標記物中之兩種或超過兩種之蛋白質含量。在一些實施例中，該等方法包括測定此等生物標記物中三種或超過三種之蛋白質含量。在一些實施例中，該等方法包括測定此等生物標記物中四種或超過四種之蛋白質含量。在一些實施例中，該等方法包括測定五種此等生物標記物之蛋白質含量。

在一些實施例中，本文所提供之方法進一步包括測定來自個體或癌症病患之樣品中KIR2DS2及KIR2DL2之蛋白質含量，及計算KIR2DS2之蛋白質含量與KIR2DL2之蛋白質含量的比率($2DS2/2DL2$ 蛋白質比率)。在一些實施例中，該等方法進一步包括測定來自個體或癌症病患之樣品中KIR2DS5及KIR2DL5之蛋白質含量，及計算KIR2DS5之蛋白質含量與

KIR2DL5之蛋白質含量的比率(2DS5/2DL5蛋白質比率)。在一些實施例中，該等方法進一步包括測定來自個體或癌症病患之樣品中KIR2DS2及KIR2DL2之蛋白質含量，及來自個體或癌症病患之樣品中KIR2DS5及KIR2DL5之蛋白質含量，及同時計算2DS2/2DL2蛋白質比率及2DS5/2DL5蛋白質比率。

在一些實施例中，藉由免疫墨點法(西方墨點法)、ELISA、免疫組織化學、流式細胞測量術、細胞珠粒陣列或質譜法測定選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM組成之群之一或多種生物標記的蛋白質含量。在一些實施例中，藉由ELISA測定選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM組成之群之一或多種生物標記的蛋白質含量。

3.3. 樣品

在一些實施例中，KIR分型方法、HLA分型方法或測定一或多種生物標記物之mRNA含量或蛋白質含量的方法進一步包括自個體獲得樣品。該個體可為哺乳動物，例如人類。該個體可為男性或女性，且可為成人、兒童或嬰兒。該個體可為病患。該病患可為癌症病患。樣品可在癌症(例如，淋巴瘤、MDS或白血病)之活動期期間或在癌症無活性時進行分析。在某些實施例中，可自個體獲得超過一份樣品。

在一些實施例中，KIR分型方法、HLA分型方法或測定一或多種生物標記物之mRNA含量或蛋白質含量的方法係作為FTI治療之伴隨診斷進行。伴隨診斷可在治療個體之診所處進行。伴隨診斷亦可在不同於治療個體之診所的場所進行。

在某些實施例中，本文提供之方法中使用的樣品包括來自個體之體

液。體液之非限制性實例包括血液(例如，末梢全血、末梢血液)、血漿、骨髓、羊膜液、水狀液、膽汁、淋巴、月經、血清、尿液、包圍大腦及脊髓之腦脊髓液、包圍骨關節之滑液。

在一個實施例中，該樣品為骨髓樣品。獲得骨髓樣品之程序為此項技術中所熟知，包括(但不限於)骨髓活檢及骨髓抽吸。骨髓具有流體部分及偏固體之部分。在骨髓活檢中，取得固體部分之樣品。在骨髓抽吸中，取得流體部分之樣品。骨髓活檢及骨髓抽吸可同時進行且稱為骨髓檢查。

在一些實施例中，該樣品為血液樣品。血液樣品可使用如例如Innis等人編輯, PCR Protocols(Academic Press, 1990)中所描述之習知技術獲得。可使用習知技術或可商購之套組，例如RosetteSep套組(Stein Cell Technologies, Vancouver, Canada)自血液樣品分離白細胞。可使用習知技術，例如磁性活化細胞分選(MACS)(Miltenyi Biotec, Auburn, California)或螢光活化細胞分選(FACS)(Becton Dickinson, San Jose, California)進一步分離白細胞亞群，例如單核細胞、NK細胞、B細胞、T細胞、單核細胞、粒細胞或淋巴細胞。

在一個實施例中，血液樣品為約0.1 mL至約10.0 mL、約0.2 mL至約7 mL、約0.3 mL至約5 mL、約0.4 mL至約3.5 mL，或約0.5 mL至約3 mL。在另一個實施例中，血液樣品為約0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0或10.0 mL。

在一些實施例中，本發明方法中使用之樣品包括生檢(例如，腫瘤生檢)。生檢可來自任何器官或組織，例如皮膚、肝、肺、心臟、結腸、腎臟、骨髓、牙齒、淋巴結、毛髮、脾、腦、乳房或其他器官。熟習此項技術者已知之任何活檢技術均可用於自個體分離樣品，例如開放性活檢、閉合性

活檢、組織芯活檢、切口活檢、切除活檢或細針抽吸活檢。

在一個實施例中，本文提供之方法中使用的樣品係在個體接受疾病或病症治療之前自該個體獲得。在另一個實施例中，樣品係在個體接受疾病或病症治療期間自該個體獲得。在另一個實施例中，樣品係在個體接受疾病或病症治療之後自該個體獲得。在各種實施例中，治療包括向該個體投與FTI。

在某些實施例中，本文提供之方法中使用的樣品包括複數個細胞。此類細胞可包括任何類型的細胞，例如，幹細胞、血細胞(例如，PBMC)、淋巴細胞、NK細胞、B細胞、T細胞、單核細胞、粒細胞、免疫細胞、或腫瘤或癌細胞。在某些實施例中，本文提供之方法中使用的樣品包括來自個體或癌症病患之血液樣品或骨髓樣品的複數個富集之NK細胞。特定細胞群可使用可商購抗體之組合(例如，Quest Diagnostic(San Juan Capistrano, Calif.)；Dako(Denmark))獲得。

在某些實施例中，本文提供之方法中使用的樣品係來自例如患有癌症(例如，淋巴瘤、MDS或白血病)之個體的患病組織。在一些實施例中，細胞可自腫瘤或癌細胞，或腫瘤組織，諸如腫瘤生檢或腫瘤外植體獲得。在某些實施例中，本文提供之方法中使用的細胞數量可在單一細胞至約 10^9 個細胞範圍內。在一些實施例中，本文提供之方法中使用的細胞數量為約 1×10^4 個、 5×10^4 個、 1×10^5 個、 5×10^5 個、 1×10^6 個、 5×10^6 個、 1×10^7 個、 5×10^7 個、 1×10^8 個或 5×10^8 個。

自個體收集之細胞之數量及類型可例如藉由以下方法監測：使用標準細胞偵測技術，諸如流式細胞測量術、細胞分選、免疫細胞化學(例如，用組織特異性或細胞標記物特異性抗體染色)螢光活化細胞分選(FACS)、磁

性活化細胞分選(MACS)量測形態變化及細胞表面標記物；藉由使用光學或共焦顯微鏡檢查來檢查細胞形態；及/或藉由使用此項技術中熟知之技術，諸如PCR及基因表現譜來量測基因表現之變化。此等技術亦可用於鑑別對一或多種特定標記物呈陽性之細胞。螢光活化細胞分選(FACS)係基於粒子之螢光特性分離粒子(包括細胞)之熟知方法(Kamarch, 1987, *Methods Enzymol*, 151:150-165)。個別粒子中螢光部分之雷射激發產生小電荷，使混合物中之陽性粒子與陰性粒子電磁分開。在一個實施例中，細胞表面標記物特異性抗體或配位體經不同螢光標記進行標記。細胞經由細胞分選儀處理，由此允許基於其結合至所用抗體之能力分離細胞。經FACS分選之粒子可直接沈積於96孔或384孔盤之個別孔中以促進分離及選殖。

在某些實施例中，將細胞亞群用於本文提供之方法中。分選及分離特定細胞群之方法為此項技術中熟知的且可基於細胞大小、形態或細胞內或細胞外標記物。此類方法包括(但不限於)流式細胞測量術、流式分選、FACS、基於珠粒之分離(諸如磁性細胞分選)、基於大小分離(例如，篩分、障礙物陣列或過濾器)、在微流體裝置中分選、基於抗體之分離、沈降、親和吸附、親和萃取、密度梯度離心、雷射捕捉顯微切割等。在一些實施例中，樣品包括藉由本文所描述或此項技術中另外已知之一或多種方法分選的富集之NK細胞。在一個實施例中，在經歷KIR分型、HLA分型或分析選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM組成之群之一或多種生物標記物之表現量之前，富集之NK細胞在活體外進一步擴增。

樣品可為全血樣品、骨髓樣品、部分純化之血液樣品、PBMC或組織生檢。在一些實施例中，樣品為來自癌症病患之骨髓樣品。在一些實施例中，樣品為來自癌症病患之PBMC。在一些實施例中，樣品為自骨髓、全

血或部分純化之血液富集之NK細胞。在一些實施例中，NK細胞在活體外進一步擴增。自個體獲得樣品之方法及製備樣品以測定一或多種生物標記物之mRNA含量或蛋白質含量的方法為此項技術中所熟知。

3.4. 參考含量及參考比率

本文中提供用治療有效量之FTI治療個體，或基於KIR分型，選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM組成之群之一或多種個別生物標記物的表現量(mRNA含量或蛋白質含量)，或生物標記物之間表現量之比率(2DS2/2DL2比率；2DS5/2DL5比率)之一或兩者選擇用於FTI治療之癌症病患。在一些實施例中，若癌症病患為KIR2DS2或KIR2DS5或兩者之攜帶者，則選擇該癌症病患用於FTI治療。在一些實施例中，若出現以下情況，則選擇癌症病患用於FTI治療

(i)來自個體之樣品中KIR2DS2之表現量高於KIR2DS2之參考表現量；

(ii)來自該個體之樣品中KIR2DL2之表現量低於KIR2DL2之參考表現量；

(iii)來自該個體之樣品中KIR2DS5之表現量高於KIR2DS5之參考表現量；

(iv)來自該個體之樣品中KIR2DL5之表現量低於KIR2DL5之參考表現量；

(v)該來自該個體之樣品中GZMM之表現量高於GZMM之參考表現量；

(vi)來自個體之樣品中KIR2DS2之表現量與KIR2DL2之表現量的比率高於KIR2DS2之表現量與KIR2DL2之表現量的參考比率；或

(vii)來自個體之樣品中KIR2DS5之表現量與KIR2DL5之表現量的比率高於KIR2DS5之表現量與KIR2DL5之表現量的參考比率；或(i)至(vii)之任何組合。

本文所提供之方法可進一步包括測定選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM組成之群之每一個別生物標記物之參考表現量，或生物標記物之表現量之間之參考比率，包括參考2DS2/2DL2比率及參考2DS5/2DL5比率。在一些實施例中，生物標記物之參考表現量為來自健康個體之樣品中生物標記物之表現量，或來自一或多位健康個體之多份樣品中生物標記物之平均或中值表現量。在一些實施例中，生物標記物之參考表現量為來自2、3、5、10、15、20、30、40、50或更多位健康個體之樣品中生物標記物之平均表現量。在一些實施例中，生物標記物之參考表現量為來自2、3、5、10、15、20、30、40、50或更多位健康個體之樣品中生物標記物之中值表現量。

在一些實施例中，KIR2DS2之參考表現量為來自健康個體之樣品中KIR2DS2之表現量，或來自一或多位健康個體之多份樣品中KIR2DS2之平均或中值表現量。在一些實施例中，KIR2DL2之參考表現量為來自健康個體之樣品中KIR2DL2之表現量，或來自一或多位健康個體之多份樣品中KIR2DL2之平均或中值表現量。在一些實施例中，KIR2DS5之參考表現量為來自健康個體之樣品中KIR2DS5之表現量，或來自一或多位健康個體之多份樣品中KIR2DS5之平均或中值表現量。在一些實施例中，KIR2DL5之參考表現量為來自健康個體之樣品中KIR2DL5之表現量，或來自一或多位健康個體之多份樣品中KIR2DL5之平均或中值表現量。在一些實施例中，GZMM之參考表現量為來自健康個體之樣品中GZMM之表現量，或來

自一或多位健康個體之多份樣品中GZMM之平均或中值表現量。

在一些實施例中，本文中提供之方法進一步包括測定兩種生物標記物之表現量之間之參考比率，諸如2DS2/2DL2參考表現比率，或2DS5/2DL5參考表現比率。在一些實施例中，生物標記物之參考表現比率為來自健康個體之樣品中生物標記物之表現比率，或來自一或多位健康個體之多份樣品中生物標記物之平均或中值表現比率。在一些實施例中，兩種生物標記物之參考表現比率為來自2、3、5、10、15、20、30、40、50或更多位健康個體之樣品中生物標記物之平均表現比率。在一些實施例中，兩種生物標記物之參考表現比率為來自2、3、5、10、15、20、30、40、50或更多位健康個體之樣品中生物標記物之中值表現比率。

在一些實施例中，參考2DS2/2DL2比率為來自健康個體之樣品中之2DS2/2DL2比率，或來自一或多位健康個體之多份樣品中之平均或中值2DS2/2DL2比率。在一些實施例中，參考2DS5/2DL5比率為來自健康個體之樣品中之2DS5/2DL5，或來自一或多位健康個體之多份樣品中之平均或中值2DS5/2DL5。

在一些實施例中，一種生物標記物之參考表現量或兩種生物標記物之表現量之間之參考比率可基於由先前臨床試驗得到之資料的統計分析，包括一組病患之結果，即，病患對FTI治療之反應性，以及該組病患之生物標記物之表現量或生物標記物之間之表現量比率測定。此項技術中熟知當用於預測病患對特定治療之反應性，或對用於特定治療之病患分層時，測定一或多種生物標記物之參考含量(或稱為「截止值」)之多種統計方法。

本發明之一種方法包括分析本文中所鑑別的區分反應者與無反應者之生物標記物的基因表現譜以測定一或多種生物標記物之參考表現量。反

應者與無反應者之間之比較可使用曼-惠特尼U測試(Mann-Whitney U-test)、卡方測驗(Chi-square test)或費舍爾確切測試(Fisher's Exact test)進行。描述性統計分析及比較可使用SigmaStat軟體(Systat Software, Inc., San Jose, CA, USA)進行。

在一些實施例中，可採用分類與回歸樹(CART)分析測定參考含量。CART分析係基於二分遞歸分區演算法且允許發現利用諸如多元線性回歸之較傳統方法無法顯而易見的複雜預測變數相互作用。二分遞歸分區係指以下分析：1)二分，意謂存在兩個可能的結果變數，即，「反應者」與「無反應者」，其作用係將病患分成2組；2)遞歸，意謂該分析可進行多次；及3)分區，意調整個資料集可分成多個區段。此分析亦能夠除去效能較差之預測變數。分類樹可使用Salford Predictive Modeler v6.6(Salford Systems, San Diego, CA, USA)構建。

本發明之物品表示可用於預測癌症病患對FTI治療之反應性的基因表現譜，該等基因表現譜經縮減至可自動讀出之中值，諸如計算機可讀媒體(磁性、光學及其類似媒體)。該等物品亦可包括有關在此類媒體中評估基因表現譜之說明書。舉例而言，該等物品可包含CD-ROM，其具有比較以上描述之生物標記物之基因表現譜的電腦指令。該等物品亦可具有以數字方式記錄於其中之基因表現譜，以使其可與來自病患樣品之基因表現資料相比較。或者，該等譜可以不同代表性格式記錄。叢集演算法，諸如併入上文所提及之「OMNIVIZ」及「TREE VIEW」電腦程式中之演算法，可最佳地幫助觀測此類資料。

可利用接受者操作特徵(Receiver Operator Characteristic, ROC)分析測定參考表現量或參考表現比率，或測試個別基因及/或多基因分類器之總

體預測值。有關 ROC 分析之評述可見於 Soreide, J Clin Pathol 10.1136(2008)中，其以全文引用的方式併入本文中。

參考含量可由訓練集之 ROC 曲線測定以保證高靈敏度及高特異性。為測定預測子中需要包括之生物標記物的數量，可使用留一交叉驗證法 (LOOCV)。記錄下基於不同基因數量之『留出』樣品的反應評分。在不同數量基因存在下預測子之效能可基於錯分類錯誤率、靈敏度、特異性、度量兩個預測組之卡普蘭-邁耶曲線 (Kaplan-Meier curve) 之分離情況之 p 值進行評估。

可使用最先由 Geman 等人 (2004) 引入之最高得分對 (Top Scoring Pair, TSP) 演算法。本質上，該演算法基於事件頻率之絕對差異 (D_{ij}) 對所有基因對 (基因 i 及 j) 評級，其中在種類 C1 至 C2 中，樣品中基因 i 之表現值高於基因 j。在存在多個最高得分對 (全部共有相同 D_{ij}) 之情況下，根據第二等級評分選擇得分最高對，其量測在一對基因內基因表現量自一類倒轉至另一類之幅度。在所有樣品中絕對 $D_{ij} > 2$ 倍之頻率最高的最高得分對將選擇作為候選對。可接著在獨立測試資料集中評估該候選對。可在訓練資料集中進行留一交叉驗證 (LOOCV) 以評價如何執行該演算法。可基於最大錯分類錯誤率評估預測子之效能。所有該等統計分析均可使用 R (R Development Core Team, 2006) 進行。

可用於測定參考含量之方法及統計工具之評述可見於 James Westgard 博士, Basic Methods Validation, 第3版(2008)中，其以全文引用的方式併入本文中。具體參看第9章(「How is reportable range of a method determined」)及第15章(「How is a reference interval verified」)。

臨床可報告範圍 (CRR) 為一種方法可量測之分析物值的範圍，允許試

樣稀釋、濃縮，或用於擴大直接分析量測範圍之其他預處理。如 Westgard 博士之 **Basic Methods Validation** 中所提供，欲進行之實驗通常稱為「線性實驗」，不過在技術上不需要一種方法提供線性反應，除非正使用兩點校準。此範圍亦可稱為一種方法之「線性範圍」、「分析範圍」或「工作範圍」。

該可報告範圍係藉由檢查線性圖進行評估。該檢查可涉及手動地繪製穿過該等點之線性部分的最佳直線，繪製穿過所有點之點-至-點線，接著與最佳直線相比較，或擬合穿過在線性範圍中之點的回歸線。一些指導原則中推薦更複雜之統計計算，諸如臨床與實驗室標準學會 (**Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)**) 的用於評價分析方法之線性之 EP-6 方案。但通常公認該可報告範圍可由「目測」評估，亦即，藉由手動地繪製擬合該系列中最低點之最佳直線充分測定。臨床與實驗室標準學會 (**CLSI**) 建議最少至少 4 種，較佳 5 種不同的濃度水準。可使用超過 5 種，尤其在需要使可報告範圍之上限最大化時，但 5 種水準為便利的且幾乎總是足夠的。

參考區間通常係藉由分析自謹慎地滿足確定標準之個體獲得的試樣 (參考樣品組) 來確定。方案，諸如國際臨床化學聯合會 (**International Federation of Clinical Chemistry, IFCC**) 專家組關於參考值之理論及 **CLSI** 之彼等者，描繪全面的系統性程序，該等程序謹慎地使用所選參考樣品組來建立參考區間。此等方案通常需要每組 (或亞組) 最少 120 個需要表徵之參考個體。

CLSI 批准之指南 **C28-A2** 描述實驗室驗證確定之參考區間轉移至個別實驗室之不同方式，其包括 1. 推測判斷，其中該實驗室僅僅評述所提交之

資訊且主觀地檢驗該等參考區間適用於採用之實驗室病患群及測試方法；
2.用20份樣品驗證，其中藉由收集及分析來自20位代表參考樣品群之個體的試樣來進行實驗驗證；3.用60份樣品估計，其中藉由收集及分析來自60位代表參考樣品群之個體的試樣進行實驗驗證，且估計實際參考區間並使用比較該兩群之平均值及標準差的統計公式，與所主張或報告之區間相比較；及4.由比較方法計算，其中可基於觀察到的方法偏倚及所使用之分析方法之間所展示之數學關係，調整或校正所主張或報告之參考區間。

一般熟習此項技術者應瞭解，本文揭示之生物標記物之參考表現量以及兩種生物標記物之間之參考比率可藉由如本文所提供之方法或此項技術中已知之其他方法測定。

因此，在一些實施例中，本文所提供之方法包括

a)測定選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5、GZMM組成之群之生物標記物的參考表現量；及

b)若出現以下情況，則向癌症病患投與治療有效量之FTI

(i)來自該癌症病患之樣品中KIR2DS2之表現量高於KIR2DS2之參考表現量；

(ii)來自該癌症病患之樣品中KIR2DL2之表現量低於KIR2DL2之參考表現量；

(iii)來自該癌症病患之樣品中KIR2DS5之表現量高於KIR2DS5之參考表現量；

(iv)來自該癌症病患之樣品中KIR2DL5之表現量低於KIR2DL5之參考表現量；或

(v)來自該癌症病患之樣品中GZMM之表現量高於GZMM之參考表現

量；或(i)至(v)之任何組合。

在一些實施例中，KIR2DL5之表現量為KIR2DL5A及KIR2DL5B之總表現量。在一些實施例中，KIR2DL5之表現量為KIR2DL5A之表現量。在一些實施例中，KIR2DL5之表現量為KIR2DL5B之表現量。

因此，在一些實施例中，本文所提供之方法包括

a)測定選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5、GZMM組成之群之生物標記物的參考mRNA含量；及

b)若出現以下情況，則向癌症病患投與治療有效量之FTI

(i)來自該癌症病患之樣品中KIR2DS2之mRNA含量高於KIR2DS2之參考mRNA含量；

(ii)來自該癌症病患之樣品中KIR2DL2之mRNA含量低於KIR2DL2之參考mRNA含量；

(iii)來自該癌症病患之樣品中KIR2DS5之mRNA含量高於KIR2DS5之參考mRNA含量；

(iv)來自該癌症病患之樣品中KIR2DL5之mRNA含量低於KIR2DL5之參考mRNA含量；或

(v)來自該癌症病患之樣品中GZMM之mRNA含量高於GZMM之參考mRNA含量；或(i)至(v)之任何組合。

在一些實施例中，KIR2DL5之mRNA含量為KIR2DL5A及KIR2DL5B之總mRNA含量。在一些實施例中，KIR2DL5之mRNA含量為KIR2DL5A之mRNA含量。在一些實施例中，KIR2DL5之mRNA含量為KIR2DL5B之mRNA含量。

因此，在一些實施例中，本文所提供之方法包括

a)測定選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5、GZMM組成之群之生物標記物的參考蛋白質含量；及

b)若出現以下情況，則向癌症病患投與治療有效量之FTI

(i)來自該癌症病患之樣品中KIR2DS2之蛋白質含量高於KIR2DS2之參考蛋白質含量；

(ii)來自該癌症病患之樣品中KIR2DL2之蛋白質含量低於KIR2DL2之參考蛋白質含量；

(iii)來自該癌症病患之樣品中KIR2DS5之蛋白質含量高於KIR2DS5之參考蛋白質含量；

(iv)來自該癌症病患之樣品中KIR2DL5之蛋白質含量低於KIR2DL5之參考蛋白質含量；或

(v)來自該癌症病患之樣品中GZMM之蛋白質含量高於GZMM之參考蛋白質含量；或(i)至(v)之任何組合。

在一些實施例中，KIR2DL5之蛋白質含量為KIR2DL5A及KIR2DL5B之總蛋白質含量。在一些實施例中，KIR2DL5之蛋白質含量為KIR2DL5A之蛋白質含量。在一些實施例中，KIR2DL5之蛋白質含量為KIR2DL5B之蛋白質含量。

在一些實施例中，本文所提供之方法包括

a)測定參考2DS2/2DL2比率，或參考2DS5/2DL5比率；及

b)若出現以下情況，則向癌症病患投與治療有效量之FTI

(i)來自該癌症病患之樣品中之2DS2/2DL2比率高於參考2DS2/2DL2比率；或

(ii)來自癌症病患之樣品中之2DS5/2DL5比率高於參考2DS5/2DL5比

率；或(i)及(ii)兩者。

在一些實施例中，2DS2/2DL2比率為KIR2DS2 mRNA含量與KIR2DL2 mRNA含量之比率。在一些實施例中，2DS2/2DL2比率為KIR2DS2蛋白質含量與KIR2DL2蛋白質含量之比率。在一些實施例中，2DS5/2DL5比率為KIR2DS5 mRNA含量與KIR2DL5 mRNA含量之比率。在一些實施例中，2DS5/2DL5比率為KIR2DS5蛋白質含量與KIR2DL5蛋白質含量之比率。

3.5. 癌症

本文中提供用FTI治療個體之癌症之方法，及選擇用於FTI治療之癌症病患之方法。該癌症可為造血癌症或實體腫瘤。本文中亦提供用FTI治療個體之癌前病況之方法，及選擇用於FTI治療之患有癌前病況之病患的方法。在一些實施例中，FTI為替吡法尼。

在一些實施例中，本文中提供用FTI治療個體之造血癌症或選擇用於FTI治療之癌症病患的方法。血液癌症為血液或骨髓之癌症。血液(或血)癌症之實例包括白血病、淋巴瘤及骨髓發育不良症候群(MDS)。

白血病係指造血組織之惡性贅瘤。白血病之各種形式描述於例如美國專利第7,393,862號及2002年5月17日提交之美國臨時專利申請案第60/380,842號中，其全部以引用的方式併入本文中。儘管據報導，病毒在動物中引起若干形式白血病，但人類中白血病之成因在很大程度上未知。*The Merck Manual*, 944-952 (第17版, 1999)。惡性疾病之轉化通常在單一細胞中經由兩個或多於兩個步驟以及後續增殖及無性擴增而發生。在一些白血病中，已經利用一致之白血病細胞形態及特定臨床特徵鑑別出特定染色體易位(例如，慢性骨髓細胞性白血病中9及22易位，及急性前髓細胞性

白血病中15及17易位)。急性白血病主要為未分化細胞群且慢性白血病為較成熟之細胞形式。

急性白血病分成淋巴母細胞型(ALL)及非淋巴母細胞型(ANLL)。*The Merck Manual*, 946-949 (第17版, 1999)。可根據法國-美國-英國(French-American-British, FAB)分類法或根據其類型及分化程度, 藉由其形態及細胞化學外觀對其進一步細分。使用特異性B細胞及T細胞以及骨髓-抗原單株抗體最有助於分類。ALL主要為兒童疾病, 其係藉由實驗室發現及骨髓檢查測定。ANLL, 亦稱為急性骨髓性白血病或AML, 在所有年齡發生且為成年人中較常見之急性白血病; 其為通常以照射作為致病物引起的形式。在一些實施例中, 本文中提供用FTI治療AML病患之方法, 或選擇用於FTI治療之病患的方法。

治療AML病患之標準程序通常包括2個化學治療(化療)階段: 緩解誘導(或誘導)階段及鞏固階段(緩解後療法)。治療之第一部分(緩解誘導)旨在儘可能多地除去白血病細胞。治療強度可取決於個人的年齡及健康狀況。通常給與年齡低於60歲的人密集化學療法。健康狀況良好的一些大齡病患可得益於類似或略微不太密集之治療。年齡更大或健康狀況較差的人不適合密集化學療法。

在較年輕之病患, 諸如不到60歲的病患中, 誘導通常涉及用2種化療藥物, 即阿糖胞苷(ara-C)及蔥環黴素類藥物諸如道諾黴素(柔紅黴素)或艾達黴素, 進行治療。有時亦給與第三藥物克拉屈濱(Leustatin, 2-CdA)。化療通常在醫院給與且持續約一週。在白血病擴散至腦或脊髓之極少數情況下, 亦可將化療給與腦脊髓液(CSF)中。亦可能使用輻射療法。

若實現緩解, 則認為誘導成功。然而, 一些病患之AML難以用誘導治

療。在對誘導起反應之病患中，接著給與進一步治療以嘗試破壞殘留白血病細胞且幫助防止復發，此稱為鞏固。對於較年輕的病患，鞏固療法之主要選擇為：若干週期之高劑量阿糖胞苷(ara-C)化療(有時稱為HiDAC)；同種異體(供體)幹細胞移植；及自體幹細胞移植。

慢性白血病描述為淋巴細胞性(CLL)或骨髓細胞性(CML)。*The Merck Manual*, 949-952 (第17版, 1999)。CLL以血液、骨髓及淋巴器官中出現成熟淋巴細胞為特徵。CLL之特點為持久的絕對淋巴細胞增多($>5,000$ 個/ μL)及骨髓中淋巴細胞增加。大部分CLL病患亦出現具有B細胞特徵之淋巴細胞之無性擴增。CLL為中年或老年疾病。在CML中，典型特徵為血液、骨髓、肝、脾及其他器官中所有分化階段之顆粒球細胞佔主導。在診斷之有症狀病患中，總白細胞(WBC)計數通常為200,000個/ μL ，但可達到1,000,000個/ μL 。CML由於存在費城染色體(Philadelphia chromosome)而相對易於診斷。眾所周知，骨髓基質細胞支持CLL疾病進展且對化學療法具有抗性。破壞CLL細胞與基質細胞之間之相互作用為CLL化學療法之另外標靶。

另外，CLL之其他形式包括前淋巴細胞性白血病(PLL)、大顆粒淋巴細胞(LGL)白血病、毛細胞白血病(HCL)。PLL中之癌細胞類似於稱為前淋巴細胞之正常細胞，即B淋巴細胞(B-PLL)或T淋巴細胞(T-PLL)之不成熟形式。B-PLL及T-PLL的侵襲性往往高於常見類型之CLL。LGL之癌細胞較大且具有T細胞或NK細胞之特徵。大部分LGL白血病為緩慢生長的，但少數具有較高侵襲性。HCL為另一淋巴細胞癌症，往往進展緩慢，且在所有白血病中佔約2%。癌細胞為一種類型之B淋巴細胞，但不同於在CLL中所發現者。

慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)經2008年世界衛生組織造血腫瘤分類(World Health Organization classification of hematopoietic tumors)分類為骨髓發育不良性/骨髓增生性贅瘤。CMML病患在其血液中具有大量單核細胞(至少 $1,000$ 個/ mm^3)。已經基於白細胞計數水準(臨限值 13G/L)區分為兩個種類，即骨髓發育不良性及骨髓增生性。通常，單核細胞計數要高得多，使其總白細胞計數亦變得極高。通常，在骨髓中存在異常細胞，但母細胞之量低於20%。約15%至30%之CMML病患會發展急性骨髓性白血病。CMML之診斷依賴於骨髓中形態學、組織病理學及染色體異常之組合。梅奧預後模型(Mayo prognostic model)基於以下將CMML病患分為三個風險組：絕對單核細胞計數增加、循環母細胞之存在、血紅蛋白 $<10\text{ gm/dL}$ 及血小板 $<100\times 10^9$ 個/L。低危組、中危組及高危組之中值存活期分別為32個月、18.5個月及10個月。法語組合(Groupe Francophone des, GFM)評分基於以下將CMML病患分為三個風險組：年齡 >65 歲、WBC $>15\times 10^9$ 個/L、貧血、血小板 $<100\times 10^9$ 個/L及ASXL1突變狀態。在2.5年之中值隨訪期之後，存活期範圍自低危組中之未達到至高危組中之14.4個月。

淋巴瘤係指起源於淋巴系統之癌症。淋巴瘤以淋巴細胞，即B淋巴細胞(B細胞淋巴瘤)、T淋巴細胞(T細胞淋巴瘤)及自然殺手細胞(NK細胞淋巴瘤)之惡性贅瘤為特徵。淋巴瘤一般在包括(但不限於)胃或腸之器官中之淋巴結或淋巴組織集合中起始。在一些情況下，淋巴瘤可累及骨髓及血液。淋巴瘤可自身體之一個部位擴散至其他部分。

各種形式淋巴瘤之治療描述於例如美國專利第7,468,363號中，其全部以引用的方式併入本文中。此類淋巴瘤包括(但不限於)霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、皮膚B細胞淋巴瘤、活化B細胞淋巴瘤、彌漫性大B細

胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL；包括(但不限於)I級FL、II級FL)、濾泡中心性淋巴瘤、轉化型淋巴瘤、中度分化性淋巴細胞性淋巴瘤、中間淋巴細胞性淋巴瘤(ILL)、彌漫性分化不良型淋巴細胞性淋巴瘤(PDL)、中心細胞淋巴瘤、彌漫性小核裂細胞淋巴瘤(DSCCL)、末梢T細胞淋巴瘤(PTCL)、皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)及外套層淋巴瘤，及低級濾泡性淋巴瘤。

在美國，非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)為男性及女性之第五大最常見癌症，估計在2007年有63,190例新增病例及18,660例死亡。Jemal A等人, *CA Cancer J Clin* 2007; 57(1):43-66。NHL之發生機率隨著年齡增長而增加，且在過去十年中，老年人中NHL之發生率已不斷增加，由此引起對美國人口老齡化趨勢之關注。同上。Clarke C A等人, *Cancer* 2002; 94(7):2015-2023。

DLBCL在非霍奇金氏淋巴瘤中佔大約三分之一。一些DLBCL病患經傳統化學療法治癒，而其餘病患死於該疾病。抗癌藥物可能藉由在成熟T及B細胞中直接誘導細胞凋亡而引起淋巴細胞之快速且持久的耗盡。參見K. Stahnke.等人, *Blood* 2001, 98:3066-3073。經顯示，絕對淋巴細胞計數(ALC)為濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤之預後因素，且近期結果提出，診斷時ALC為DLBCL之重要預後因素。

DLBCL可根據其基因譜模式分成不同分子亞型：生發中心B細胞樣DLBCL(GCB-DLBCL)、活化B細胞樣DLBCL(ABC-DLBCL)及原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)，或類別不明型。此等亞型以存活期、化療反應性及信號傳導路徑(特定言之NF- κ B路徑)依賴性之不同差異為特徵。參見D. Kim等人, *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting

Proceedings第I部分, 第25卷, 第18S號(6月20日增刊), 2007: 8082。參見 Bea S等人, *Blood* 2005; 106: 3183-90 ; Ngo V.N.等人, *Nature* 2011; 470: 115-9。此類差異推動有關更有效且具有亞型特異性之DLBCL治療策略的探索。除急性及慢性分類外, 贅瘤亦基於細胞分類, 將此類病症分為前驅型或周邊型。參見例如, 美國專利公開案第2008/0051379號, 其揭示內容以全文引用的方式併入本文中。前驅型贅瘤包括ALL及淋巴母細胞性淋巴瘤且在其分化成T細胞或B細胞之前, 在淋巴細胞中出現。周邊型贅瘤為在分化成T細胞或B細胞之淋巴細胞中發生的彼等者。此類周邊型贅瘤包括(但不限於) B細胞CLL、B細胞前淋巴細胞性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、黏膜相關淋巴組織之結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結內邊緣區淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、毛細胞白血病、漿細胞瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)及伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)。在超過95%之CLL病例中, 無性擴增具有B細胞譜系。參見Cancer: Principles & Practice of Oncology (第3版) (1989) (第1843-1847頁)。在不到5%之CLL病例中, 腫瘤細胞具有T細胞表型。然而, 不管此等分類如何, 正常血細胞生成之病理損害為所有白血病之特點。

PTCL由自成熟T細胞發展的一組稀少且通常具有侵襲性(快速生長)之NHL組成。在美國, 在所有NHL病例中, PTCL總共佔約4至10%, 對應於每年2,800至7,200位病患之年發病率。根據一些估計, PTCL之發病率顯著地增長, 且發病率之增加可由老齡化人群驅動。PTCL基於其不同臨床差異再分類成各種亞型, 其各自通常視為獨立疾病。此等亞型中大部分很少見; 在美國, 未另列出的PTCL之三種最常見亞型、多形性大細胞淋巴瘤或ALCL, 及血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤, 在所有PTCL中總共佔大約70%。

ALCL可為皮膚ALCL或全身ALCL。

對於大部分PTCL亞型，一線治療方案通常為組合化學療法，諸如CHOP(環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼、潑尼松(prednisone))、EPOCH(依託泊苷、長春新鹼、多柔比星、環磷醯胺、潑尼松)或其他多藥物方案。復發或難以用一線治療進行治療之病患通常用吉西他濱與其他化學療法，包括在稱為GND之方案中之長春瑞賓(Navelbine[®])及多柔比星(Doxil[®])；或其他化學療法方案，諸如DHAP(地塞米松(dexamethasone)、阿糖胞苷、順鉑)或ESHAP(依託泊苷、甲基潑尼龍(methylprednisolone)、阿糖胞苷及順鉑)組合治療。

由於大部分PTCL病患會復發，故一些腫瘤學家推薦向對初始化學療法具有良好反應之一些病患給與高劑量化學療法，隨後進行自體幹細胞移植。近期批准用於復發性或難治性PTCL之非細胞毒性療法，諸如普拉曲沙(Folotyn[®])、羅米地辛(Istodax[®])及貝林諾他(Beleodaq[®])，與相對較低之客觀反應率(25-27%總體反應率或)及相對較短之反應持續時間(8.2-9.4個月)有關。因此，復發性/難治性PTCL之治療仍然為亟需滿足之醫學需求。

多發性骨髓瘤(MM)為骨髓中漿細胞之癌症。通常，漿細胞產生抗體且在免疫功能中起重要作用。然而，此等細胞之不受控生長會引起骨痛及骨折、貧血、感染及其他併發症。多發性骨髓瘤為第二大常見血液惡性疾病，不過，多發性骨髓瘤之確切成因仍未知。多發性骨髓瘤使血液、尿液及器官中具有較高蛋白質含量，包括(但不限於)M-蛋白質及其他免疫球蛋白(抗體)、白蛋白及β-2-微球蛋白。M-蛋白質，單株蛋白質之簡稱，亦稱為副蛋白質，係由骨髓瘤漿細胞產生之特別異常之蛋白質且可見於幾乎所有多發性骨髓瘤病患之血液或尿液中。

骨骼症狀，包括骨痛，為多發性骨髓瘤臨床上最重要之症狀之一。惡性漿細胞釋放破骨細胞刺激因子(包括IL-1、IL-6及TNF)，由此引起鈣自骨流失從而導致溶骨病變；高鈣血症為另一症狀。破骨細胞刺激因子，又稱細胞因子，可防止骨髓瘤細胞之細胞凋亡或死亡。百分之五十的病患在診斷時具有放射學可偵測之骨髓瘤相關骨骼病變。多發性骨髓瘤之其他常見臨床症狀包括多發性神經病、貧血、黏性過大、感染及腎機能不全。

眾所周知，骨髓基質細胞支持多發性骨髓瘤疾病進展且對化學療法具有抗性。破壞多發性骨髓瘤細胞與基質細胞之間之相互作用為多發性骨髓瘤化學療法之另一標靶。

骨髓發育不良症候群(MDS)係指一組不同之造血幹細胞病症。MDS之特徵可在於：具有受損之形態及成熟度之細胞骨髓(骨髓形成異常)、低效的血細胞產生或血細胞生成，引起低血細胞計數或血細胞減少，以及由於低效血細胞產生而進展至急性骨髓性白血病之高風險。參見The Merck Manual 953 (第17版, 1999)及List等人, 1990, *J Clin. Oncol.* 8:1424。

作為一組具有顯著發病率及死亡率之造血幹細胞惡性疾病，MDS為高度異質性疾病，且症狀之嚴重程度及疾病進展在病患間可變化極大。當前評價風險分層及治療選擇之標準臨床工具為經修訂之國際預後評分系統(revised International Prognostic Scoring System)或IPSS-R。基於細胞遺傳學評價、骨髓中之母細胞(未分化血細胞)百分比、血紅蛋白含量以及血小板及嗜中性白血球計數，IPSS-R將病患分為五個風險組(極低危、低危、中危、高危、極高危)。WHO亦提出根據del(5q)異常對MDS病患分層。

根據ACS，在美國MDS之年發病率為大約13,000位病患，其中大部分為60歲或超過60歲。在美國，估計之發病率超過60,000位病患。大約75%

之病患歸為極低危、低危及中危之IPSS-R風險類別，或統稱為低危MDS。

初始造血幹細胞損傷可由諸如(但不限於)細胞毒性化學療法、輻射、病毒、化學品暴露及遺傳傾向之原因引起。純系突變在骨髓內佔主導，由此抑制健康幹細胞。在MDS之早期階段中，血球減少之主要成因係程序性細胞死亡(細胞凋亡)之增加。隨著疾病發展及轉化成白血病，基因突變極少發生且白血病細胞之增殖壓倒健康骨髓。該疾病病程不同，其中一些病例表現為惰性疾病，而其他表現具有侵襲性，在極短臨床病程內轉化成白血病之急性形式。

國際血液學專家組，即法國-美國-英國(FAB)合作組，將MDS病症分成五個亞組，使其與AML相區分。*The Merck Manual* 954 (第17版, 1999)；Bennett J. M.等人, *Ann. Intern. Med.* 1985年10月, 103(4): 620-5；及Besa E. C., *Med. Clin. North Am.* 1992年五月, 76(3): 599-617。在所有亞型中均發現病患之骨髓細胞之潛在三系發育不良變化。

存在兩個亞組的以骨髓中5%或低於5%之骨髓母細胞為特徵之貧血：(1)難治性貧血(RA)及；(2)具有環形含鐵胚血球之RA(RARS)，其在形態上定義為具有15%的含異常環形含鐵胚血球之紅細胞系細胞，反映粒線體中異常鐵累積。兩者均具有較長臨床病程及進展至急性白血病之較低發生率。Besa E. C., *Med. Clin. North Am.* 1992年五月, 76(3): 599-617。

存在兩個亞組的具有超過5%骨髓母細胞之難治性貧血：(1)具有過量母細胞之RA (RAEB)，定義為6-20%骨髓母細胞；及(2)轉化中之RAEB(RAEB-T)，具有21-30%骨髓母細胞。骨髓母細胞百分比越高，則臨床病程越短且該疾病越接近急性骨髓性白血病。病患自早期轉變至較晚期階段指示，此等亞型僅為疾病之分期而非不同實體。具有三系發育異常

及超過30%骨髓母細胞的進展至急性白血病之老年MDS病患通常認為具有不良預後，因為其對化學療法之反應率低於原發急性骨髓性白血病病患。最難進行分類的MDS之第五種類型為CMML。此亞型可具有任何百分比之骨髓母細胞，但存在1000個/dL或更高之單核細胞增多。其可能與脾腫大有關。此亞型與骨髓增生病症重疊且可能具有中間臨床病程。其由於具有陰性Ph染色體特徵而不同於典型CML。

MDS主要為老年人之疾病，且中值發生時間在七十歲。此等病患之中值年齡為65歲，且年齡範圍自較早的三十歲至80歲或超過80歲。該症候群可在任何年齡群發生，包括兒科人群。在利用或不利用放射療法情況下，用烷基化劑治療而在惡性疾病中存活的病患具有較高的發展性MDS或繼發性急性白血病發病率。約60-70%之病患不具有明顯MDS暴露或病因，且分類為原發性MDS病患。

MDS之治療係基於在疾病過程之特定階段佔主導的該疾病之分期及機制。已在預後不良或晚期MDS病患中使用骨髓移植。Epstein及Sleas, 1985, *Surg. Ann.* 17:125。MDS療法之替代性方法係使用造血生長因子或細胞因子刺激接受者之血細胞發育。Dexter, 1987, *J. Cell Sci.* 88:1; Moore, 1991, *Annu. Rev. Immunol.* 9:159; 及Besa E. C., *Med. Clin. North Am.* 1992年五月, 76(3): 599-617。使用免疫調節化合物治療MDS描述於美國專利第7,189,740號中，其全部以引用的方式併入本文中。

治療選擇分為三類，包括支持性護理、低強度療法及高強度療法。支持性護理包括使用紅細胞及血小板輸注及造血細胞因子(諸如紅細胞生成刺激劑或刺激因子)改善血液計數。低強度療法包括低甲基化劑，諸如氮雜胞苷(Vidaza[®])地西他濱(Dacogen[®])；生物反應調節劑，諸如來那度胺

(Revlimid[®])；及免疫抑制治療，諸如環孢黴素A或抗胸腺細胞球蛋白。高強度療法包括化學治療劑，諸如艾達黴素、氮雜胞苷、氟达拉賓及拓朴替康，及造血幹細胞移植或HSCT。

國家癌症綜合網(National Comprehensive Cancer Network)或NCCN指南推薦低危病患(IPSS-R組極低危、低危、中危)接受支持性護理或低強度療法，且主要治療目標為血液學改善或HI。NCCN指南推薦高危病患(IPSS-R組高危、極高危)接受用高強度療法進行的侵襲性較高之治療。在一些情況下，高危病患無法耐受化學療法，且可能選取較低強度方案。儘管存在當前可用治療，但相當多的MDS病患缺乏有效療法且NCCN指南推薦臨床試驗作為另外的治療選擇。MDS之治療仍未亟需滿足之需求，需要開發新穎療法。

因此，在一些實施例中，本文中提供用FTI治療個體之造血癌症，或選擇用於FTI治療之造血癌症病患的方法，其中該造血癌症病患為KIR2DS2攜帶者或KIR2DS5攜帶者，或兩者；或其中

(i)來自造血癌症病患之樣品中KIR2DS2之表現量高於KIR2DS2之參考表現量；

(ii)來自造血癌症病患之樣品中KIR2DL2之表現量低於KIR2DL2之參考表現量；

(iii) 來自造血癌症病患之樣品中KIR2DS5之表現量高於KIR2DS5之參考表現量；

(iv)來自造血癌症病患之樣品中KIR2DL5之表現量低於KIR2DL5之參考表現量；

(v)來自造血癌症病患之樣品中GZMM之表現量高於GZMM之參考表

現量；

(vi)來自造血癌症病患之樣品中KIR2DS2之表現量與KIR2DL2之表現量的比率高於KIR2DS2之表現量與KIR2DL2之表現量的參考比率；或

(vii)來自造血癌症病患之樣品中KIR2DS5之表現量與KIR2DL5之表現量的比率高於KIR2DS5之表現量與KIR2DL5之表現量的參考比率；或(i)至(vii)之任何組合。

在一些實施例中，本文中提供用FTI治療個體之造血癌症或選擇用於FTI治療之造血癌症病患的方法。血液癌症包括白血病，包括急性白血病(諸如急性淋巴細胞性白血病、急性骨髓細胞性白血病、急性骨髓性白血病及骨髓母細胞、前髓細胞性、骨髓單核細胞性、單核細胞性及紅白血病)、慢性白血病(諸如慢性骨髓細胞性(顆粒球性)白血病、慢性骨髓性白血病、慢性髓細胞性白血病及慢性淋巴細胞性白血病)、慢性骨髓單核細胞性白血病、幼年型骨髓單核細胞性白血病、真性紅血球增多症、NK細胞白血病、淋巴瘤、NK細胞淋巴瘤、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤(惰性及高分級形式)、多發性骨髓瘤、末梢T細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、重鏈疾病、骨髓發育不良症候群、原因不明性骨髓細胞化生、家族性嗜血細胞性淋巴組織細胞增生症、毛細胞白血病及骨髓發育不良。

在一些實施例中，欲藉由本文中提供之方法治療之造血癌症可為AML、MDS、CMML、NK細胞淋巴瘤、NK細胞白血病、CTCL、PTCL、CML。在一些實施例中，造血癌症為AML。在一些實施例中，造血癌症為MDS。在一些實施例中，MDS為低危MDS。在一些實施例中，造血癌症為CMML。CMML可為低危CMML、中危CMML或高危CMML。CMML

可為骨髓發育不良CMML或骨髓增生性CMML。在一些實施例中，CMML為NRAS/KRAS野生型CMML。在一些實施例中，造血癌症為NK淋巴瘤。在一些實施例中，造血癌症為NK白血病。在一些實施例中，造血癌症為CTCL。在一些實施例中，造血癌症為PTCL。在一些實施例中，PTCL為難治性或復發性PTCL。

在一些實施例中，本文中提供用FTI治療個體之MDS或選擇用於FTI治療之MDS病患的方法，其中MDS病患為KIR2DS2、KIR2DS5或HLA-C2，或其任何組合之攜帶者；或其中

(i)來自MDS病患之樣品中KIR2DS2之表現量高於KIR2DS2之參考表現量；

(ii)來自MDS病患之樣品中KIR2DL2之表現量低於KIR2DL2之參考表現量；

(iii)來自MDS病患之樣品中KIR2DS5之表現量高於KIR2DS5之參考表現量；

(iv)來自MDS病患之樣品中KIR2DL5之表現量低於KIR2DL5之參考表現量；

(v)來自MDS病患之樣品中GZMM之表現量高於GZMM之參考表現量；

(vi)來自MDS病患之樣品中KIR2DS2之表現量與KIR2DL2之表現量的比率高於KIR2DS2之表現量與KIR2DL2之表現量的參考比率；或

(vii)來自MDS病患之樣品中KIR2DS5之表現量與KIR2DL5之表現量的比率高於KIR2DS5之表現量與KIR2DL5之表現量的參考比率；或其任何組合。

在一些實施例中，本文中提供用FTI治療個體之低危MDS，或選擇用於FTI治療之低危MDS病患的方法，其中低危MDS病患為KIR2DS2、KIR2DS5或HLA-C2，或其任何組合之攜帶者；或其中

(i)來自MDS病患之樣品中KIR2DS2之表現量高於KIR2DS2之參考表現量；

(ii)來自MDS病患之樣品中KIR2DL2之表現量低於KIR2DL2之參考表現量；

(iii)來自MDS病患之樣品中KIR2DS5之表現量高於KIR2DS5之參考表現量；

(iv)來自MDS病患之樣品中KIR2DL5之表現量低於KIR2DL5之參考表現量；

(v)來自MDS病患之樣品中GZMM之表現量高於GZMM之參考表現量；

(vi)來自低危MDS病患之樣品中KIR2DS2之表現量與KIR2DL2之表現量的比率高於KIR2DS2之表現量與KIR2DL2之表現量的參考比率；或

(vii)來自低危MDS病患之樣品中KIR2DS5之表現量與KIR2DL5之表現量的比率高於KIR2DS5之表現量與KIR2DL5之表現量的參考比率；或其任何組合。

在一些實施例中，本文中提供用FTI治療個體之AML或選擇用於FTI治療之AML病患的方法，其中AML病患為KIR2DS2、KIR2DS5或HLA-C2，或其任何組合之攜帶者；或其中

(i)來自AML病患之樣品中KIR2DS2之表現量高於KIR2DS2之參考表現量；

(ii)來自AML病患之樣品中KIR2DL2之表現量低於KIR2DL2之參考表現量；

(iii)來自AML病患之樣品中KIR2DS5之表現量高於KIR2DS5之參考表現量；

(iv)來自AML病患之樣品中KIR2DL5之表現量低於KIR2DL5之參考表現量；

(v)來自AML病患之樣品中GZMM之表現量高於GZMM之參考表現量；

(vi)來自AML病患之樣品中KIR2DS2之表現量與KIR2DL2之表現量的比率高於KIR2DS2之表現量與KIR2DL2之表現量的參考比率；或

(vii)來自AML病患之樣品中KIR2DS5之表現量與KIR2DL5之表現量的比率高於KIR2DS5之表現量與KIR2DL5之表現量的參考比率；或其任何組合。

在一些實施例中，AML病患處於緩解誘導後。在一些實施例中，AML病患處於移植後。在一些實施例中，AML病患超過60歲或在其他方面不適合緩解誘導。在一些實施例中，AML病患超過65歲、70歲或75歲。在一些實施例中，AML病患為難以用標準化學療法治療的。在一些實施例中，AML病患為復發性病患。

在一些實施例中，本文中提供治療實體腫瘤之方法。實體腫瘤為通常不含有囊腫或液體區域之異常組織腫塊。實體腫瘤可為良性或惡性的。不同類型之實體腫瘤係關於形成其之細胞類型命名(諸如肉瘤、癌瘤及淋巴瘤)。欲用本發明之方法治療的實體腫瘤可為肉瘤及癌瘤，包括纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、骨肉瘤及其他肉瘤、滑膜瘤、間皮瘤、

尤文氏腫瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、結腸癌、淋巴惡性腫瘤、胰臟癌、乳癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝細胞癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、甲狀腺髓樣癌、乳頭狀甲狀腺癌、嗜鉻細胞瘤、皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、髓性癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝細胞瘤、膽管癌、絨膜癌、威耳姆士腫瘤(Wilms'tumor)、子宮頸癌、睪丸腫瘤、精原細胞瘤、膀胱癌、黑素瘤及CNS腫瘤(諸如神經膠瘤(如腦幹神經膠瘤及混合神經膠質瘤)、神經膠母細胞瘤(亦稱為多形性膠質母細胞瘤)星形細胞瘤、CNS淋巴瘤、胚細胞瘤、神經管胚細胞瘤、神經鞘瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、少突神經膠質瘤、腦膜瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤及腦轉移瘤)。

在一些實施例中，本文中提供治療實體腫瘤之方法，其中該實體腫瘤為惡性黑色素瘤、腎上腺癌、乳癌、腎細胞癌、胰臟癌、非小細胞肺癌(NSCLC)或未知原發部位之癌瘤。通常投與患有各種類型或分期之實體腫瘤之病患的藥物包括(但不限於)西樂葆(celebrex)、依託泊苷、環磷醯胺、多西他賽、卡培他濱(apecitabine)、IFN、他莫昔芬(tamoxifen)、IL-2、GM-CSF或其組合。

在一些實施例中，欲藉由本文中提供之方法治療之實體腫瘤可為甲狀腺癌、頭頸癌、尿道上皮癌、唾液癌、上消化道癌、膀胱癌、乳癌、卵巢癌、腦癌、胃癌、前列腺癌、肺癌、結腸癌、皮膚癌、肝癌及胰臟癌。在一些實施例中，欲藉由本文中提供之方法治療之膀胱癌可為移行細胞癌。

在一些實施例中，欲藉由本文中提供之方法治療之實體腫瘤可選自由以下組成之群：癌瘤、黑素瘤、肉瘤或慢性肉芽腫性疾病。

在一些實施例中，欲藉由本文中提供之方法治療之癌前病況可為光化

性唇炎、巴雷斯特氏食道症(Barrett's esophagus)、萎縮性胃炎、乳腺管原位癌、先天性角化不良、缺鐵性吞咽困難、扁平苔癬、口腔黏膜下纖維化、日光性彈性組織變性、子宮頸發育異常、息肉、黏膜白斑病、紅斑、鱗狀上皮內病變、癌前病症或癌前免疫增殖性病變。

3.6. 示例性FTI及劑量

在一些實施例中，用於治療個體之癌症的方法包括對該個體進行KIR分型，及向該個體投與治療有效量之替吡法尼，其中該個體為KIR2DS2或KIR2DS5之攜帶者，或KIR2DS2及KIR2DS5之攜帶者。在一些實施例中，該個體亦為HLA-C2攜帶者。在一些實施例中，該等方法包括投與該個體本文所描述或此項技術中另外已知之另一FTI。在一些實施例中，FTI係選自由以下組成之群：替吡法尼、阿格拉賓、紫蘇醇、洛那法尼(SCH-66336)、L778123、L739749、FTI-277、L744832、CP-609,754、R208176、AZD3409及BMS-214662。

在一些實施例中，用於治療個體之癌症的方法包括測定來自該個體之樣品中生物標記物之表現量，其中該生物標記物係選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM組成之群；及向該個體投與治療有效量之替吡法尼，其中

- (i)該樣品中KIR2DS2之表現量高於KIR2DS2之參考表現量；
- (ii)該樣品中KIR2DL2之表現量低於KIR2DL2之參考表現量；
- (iii)該樣品中KIR2DS5之表現量高於KIR2DS5之參考表現量；
- (iv)該樣品中KIR2DL5之表現量低於KIR2DL5之參考表現量；或

(v)該樣品中GZMM之表現量高於GZMM之參考表現量；或(i)至(v)之任何組合。在一些實施例中，該等方法包括投與該個體本文所描述或此項

技術中另外已知之另一FTI。在一些實施例中，FTI係選自由以下組成之群：替吡法尼、阿格拉賓、紫蘇醇、洛那法尼(SCH-66336)、L778123、L739749、FTI-277、L744832、CP-609,754、R208176、AZD3409及BMS-214662。

另外，治療個體之癌症之方法包括測定來自該個體之樣品中KIR2DS2及KIR2DL2，或KIR2DS5及KIR2DL5之表現量，及向該個體投與治療有效量之替吡法尼，其中

(i)該樣品中之2DS2/2DL2比率高於參考2DS2/2DL2比率；或

(ii)該樣品中之2DS5/2DL5比率高於參考2DS5/2DL5比率；或(i)及(ii)。在一些實施例中，該等方法包括投與該個體本文所描述或此項技術中另外已知之另一FTI。在一些實施例中，FTI係選自由以下組成之群：替吡法尼、阿格拉賓、紫蘇醇、洛那法尼(SCH-66336)、L778123、L739749、FTI-277、L744832、CP-609,754、R208176、AZD3409及BMS-214662。

在一些實施例中，用於治療個體之血液癌症的方法包括對該個體進行KIR分型，及向該個體投與治療有效量之替吡法尼，其中該個體為KIR2DS2或KIR2DS5之攜帶者，或KIR2DS2及KIR2DS5之攜帶者。在一些實施例中，該個體亦為HLA-C2攜帶者。在一些實施例中，該等方法包括投與該個體本文所描述或此項技術中另外已知之另一FTI。在一些實施例中，FTI係選自由以下組成之群：替吡法尼、阿格拉賓、紫蘇醇、洛那法尼(SCH-66336)、L778123、L739749、FTI-277、L744832、CP-609,754、R208176、AZD3409及BMS-214662。

在一些實施例中，用於治療個體之血液癌症的方法包括測定來自該個體之樣品中生物標記物之表現量，其中該生物標記物係選自由KIR2DS2、

KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM組成之群；及向該個體投與治療有效量之替吡法尼，其中

(i)該樣品中KIR2DS2之表現量高於KIR2DS2之參考表現量；

(ii)該樣品中KIR2DL2之表現量低於KIR2DL2之參考表現量；

(iii)該樣品中KIR2DS5之表現量高於KIR2DS5之參考表現量；

(iv)該樣品中KIR2DL5之表現量低於KIR2DL5之參考表現量；或

(v)該樣品中GZMM之表現量高於GZMM之參考表現量；或(i)至(v)之

任何組合。在一些實施例中，該等方法包括投與該個體本文所描述或此項技術中另外已知之另一FTI。在一些實施例中，FTI係選自由以下組成之群：替吡法尼、阿格拉賓、紫蘇醇、洛那法尼(SCH-66336)、L778123、L739749、FTI-277、L744832、CP-609,754、R208176、AZD3409及BMS-214662。

在一些實施例中，治療個體之血液癌症之方法包括測定來自該個體之樣品中KIR2DS2及KIR2DL2，或KIR2DS5及KIR2DL5之表現量，及向該個體投與治療有效量之替吡法尼，其中

(i)該樣品中之2DS2/2DL2比率高於參考2DS2/2DL2比率；或

(ii)該樣品中之2DS5/2DL5比率高於參考2DS5/2DL5比率；或(i)及

(ii)。在一些實施例中，該等方法包括投與該個體本文所描述或此項技術中另外已知之另一FTI。在一些實施例中，FTI係選自由以下組成之群：替吡法尼、阿格拉賓、紫蘇醇、洛那法尼(SCH-66336)、L778123、L739749、FTI-277、L744832、CP-609,754、R208176、AZD3409及BMS-214662。

在一些實施例中，用於治療個體之低危MDS之方法包括對該個體進行KIR分型，及向該個體投與治療有效量之替吡法尼，其中該個體為KIR2DS2

或KIR2DS5之攜帶者或KIR2DS2及 KIR2DS5之攜帶者。在一些實施例中，該個體亦為HLA-C2之攜帶者。在一些實施例中，該等方法包括投與該個體本文所描述或此項技術中另外已知之另一FTI。在一些實施例中，FTI係選自由以下組成之群：替吡法尼、阿格拉賓、紫蘇醇、洛那法尼(SCH-66336)、L778123、L739749、FTI-277、L744832、CP-609,754、R208176、AZD3409及BMS-214662。

在一些實施例中，用於治療個體之低危MDS的方法包括測定來自該個體之樣品中生物標記物之表現量，其中該生物標記物係選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM組成之群；及向該個體投與治療有效量之替吡法尼，其中

(i)該樣品中KIR2DS2之表現量高於KIR2DS2之參考表現量；

(ii)該樣品中KIR2DL2之表現量低於KIR2DL2之參考表現量；

(iii)該樣品中KIR2DS5之表現量高於KIR2DS5之參考表現量；

(iv)該樣品中KIR2DL5之表現量低於KIR2DL5之參考表現量；或

(v)該樣品中GZMM之表現量高於GZMM之參考表現量；或(i)至(v)之任何組合。在一些實施例中，該等方法包括投與該個體本文所描述或此項技術中另外已知之另一FTI。在一些實施例中，FTI係選自由以下組成之群：替吡法尼、阿格拉賓、紫蘇醇、洛那法尼(SCH-66336)、L778123、L739749、FTI-277、L744832、CP-609,754、R208176、AZD3409及BMS-214662。

另外，治療個體之低危MDS之方法包括測定來自該個體之樣品中KIR2DS2及KIR2DL2，或KIR2DS5及KIR2DL5之表現量，及向該個體投與治療有效量之替吡法尼，其中

(i)該樣品中之2DS2/2DL2比率高於參考2DS2/2DL2比率；或

(ii)該樣品中之2DS5/2DL5比率高於參考2DS5/2DL5比率；或(i)及

(ii)。在一些實施例中，該等方法包括投與該個體本文所描述或此項技術中另外已知之另一FTI。在一些實施例中，FTI係選自由以下組成之群：替吡法尼、阿格拉賓、紫蘇醇、洛那法尼(SCH-66336)、L778123、L739749、FTI-277、L744832、CP-609,754、R208176、AZD3409及BMS-214662。

在一些實施例中，FTI係經口、非經腸、經直腸或表面投與。在一些實施例中，FTI係經口投與。

在一些實施例中，替吡法尼係經口、非經腸、經直腸或表面投與。在一些實施例中，替吡法尼係經口投與。

在一些實施例中，FTI係以每公斤體重1至1000 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係一天投與兩次。在一些實施例中，FTI係一天兩次以200至1200 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係一天兩次以600 mg劑量投與。在一些實施例中，FTI係一天兩次以900 mg劑量投與。

在一些實施例中，替吡法尼係以每公斤體重1至1000 mg之劑量投與。在一些實施例中，替吡法尼係一天投與兩次。在一些實施例中，替吡法尼係一天兩次以200至1200 mg之劑量投與。在一些實施例中，替吡法尼係一天兩次以600 mg劑量投與。在一些實施例中，替吡法尼係一天兩次以900 mg劑量投與。

在一些實施例中，FTI係在治療週期中投與。在一些實施例中，FTI係隔週投與。在一些實施例中，FTI係在28天治療週期之第1至7天及第15至21天投與。在一些實施例中，FTI係在28天治療週期之第1至7天及第15至21天一天兩次以900 mg劑量經口投與。

在一些實施例中，替吡法尼係在治療週期中投與。在一些實施例中，替吡法尼係隔週投與。在一些實施例中，替吡法尼係在28天治療週期之第1至7天及第15至21天投與。在一些實施例中，替吡法尼係在28天治療週期之第1至7天及第15至21天一天兩次以900 mg劑量經口投與。

在一些實施例中，FTI投與至少3個週期。在一些實施例中，FTI投與至少6個週期。在一些實施例中，FTI投與至多12個週期。在一些實施例中，FTI係在28天治療週期之第1至7天及第15至21天一天兩次以900 mg劑量經口投與，持續至少三個週期。

在一些實施例中，替吡法尼投與至少3個週期。在一些實施例中，替吡法尼投與至少6個週期。在一些實施例中，替吡法尼投與至多12個週期。在一些實施例中，替吡法尼係在28天治療週期之第1至7天及第15至21天一天兩次以900 mg劑量經口投與，持續至少三個週期。

在一些實施例中，用於治療個體之低危MDS之方法包括對該個體進行KIR分型，及向該個體投與替吡法尼，其中該個體為KIR2DS2或KIR2DS5之攜帶者，或KIR2DS2及KIR2DS5之攜帶者，且其中替吡法尼係在28天治療週期之第1至7天及第15至21天一天兩次以900 mg劑量經口投與。在一些實施例中，該個體亦為HLA-C2攜帶者。

在一些實施例中，用於治療個體之低危MDS之方法包括測定來自該個體之樣品中生物標記物之表現量，其中該生物標記物係選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM組成之群，及向該個體投與替吡法尼，其中

- (i)該樣品中KIR2DS2之表現量高於KIR2DS2之參考表現量；
- (ii)該樣品中KIR2DL2之表現量低於KIR2DL2之參考表現量；

(iii)該樣品中KIR2DS5之表現量高於KIR2DS5之參考表現量；

(iv)該樣品中KIR2DL5之表現量低於KIR2DL5之參考表現量；或

(v)該樣品中GZMM之表現量高於GZMM之參考表現量；或(i)至(v)之任何組合；且其中替吡法尼係在28天治療週期之第1至7天及第15至21天一天兩次以900 mg劑量經口投與。

另外，治療個體之低危MDS之方法包括測定來自該個體之樣品中KIR2DS2及KIR2DL2，或KIR2DS5及KIR2DL5之表現量，及向該個體投與替吡法尼，其中

(i)該樣品中之2DS2/2DL2比率高於參考2DS2/2DL2比率；或

(ii)該樣品中之2DS5/2DL5比率高於參考2DS5/2DL5比率；或(i)及(ii)；且其中替吡法尼係在28天治療週期之第1至7天及第15至21天一天兩次以900 mg劑量經口投與。

3.7. 套組

在某些實施例中，本文中提供用於對個體進行KIR分型之套組。在一些實施例中，該套組包括特異性結合至一或多種KIR基因之基因組DNA、cDNA或mRNA的一或多個探針。KIR基因可包括KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5或其任何組合。在一些實施例中，該等套組可進一步包括用於HLA分型之試劑。該用於HLA分型之試劑可為特異性結合至一或多種HLA基因之基因組DNA、cDNA或mRNA的一或多個探針。HLA可包括HLA-C1、HLA-C2或兩者。

在某些實施例中，該套組進一步包括洗滌溶液。在某些實施例中，該套組進一步包含用於基因組DNA分離或純化手段、偵測手段之試劑，以及陽性及陰性對照物。在某些實施例中，該套組進一步包括有關使用該套組

之說明書。在一些實施例中，該套組進一步包括FTI或具有FTI之藥理學組合物。該套組可定製用於日常使用、臨床使用或研究使用。

在某些實施例中，本文中提供用於偵測一或多種生物標記物之mRNA含量的套組。該一或多種生物標記物係選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIRDL5及GZMM組成之群。在某些實施例中，該套組包括特異性結合至一或多種生物標記物之mRNA的一或多個探針。在某些實施例中，該套組進一步包括洗滌溶液。在某些實施例中，該套組進一步包括用於進行雜交分析、mRNA分離或純化方式、偵測方式之試劑，以及陽性及陰性對照物。在某些實施例中，該套組進一步包括有關使用該套組之說明書。在一些實施例中，該套組進一步包括FTI或具有FTI之藥理學組合物。該套組可定製用於日常使用、臨床使用或研究使用。

在某些實施例中，本文中提供用於偵測一或多種生物標記物之蛋白質含量的套組。該一或多種生物標記物係選自由KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIRDL5及GZMM組成之群。在某些實施例中，該等套組包括塗有識別蛋白質生物標記物之抗體的試紙、洗滌溶液、用於進行該分析、蛋白質分離或純化手段、偵測手段之試劑，以及陽性及陰性對照物。在某些實施例中，該套組進一步包括有關使用該套組之說明書。在一些實施例中，該套組進一步包括FTI或具有FTI之藥理學組合物。該套組可定製用於日常使用、臨床使用或研究使用。

本文中提供之套組可使用例如試紙、膜、晶片、圓盤、測試片、過濾器、微球體、載片、多孔盤或光纖。該套組之固體支撐物可為例如塑料、矽、金屬、樹脂、玻璃、膜、粒子、沈澱物、凝膠、聚合物、薄片、球體、多醣、毛細管、薄膜、盤或載片。該樣品可為例如血液樣品、骨髓樣品、

細胞培養物、細胞株、組織、口腔組織、胃腸組織、器官、細胞器、生物流體、尿液樣品或皮膚樣品。生物樣品可為例如淋巴結生檢、骨髓生檢或未梢血液腫瘤細胞之樣品。

在一些實施例中，本文中提供之套組包括一或多個容器及用於進行RT-PCR、qPCR、深度定序、NGS或微陣列之組分。在某些實施例中，本文中提供之套組使用藉由流式細胞測量術或免疫螢光法偵測生物標記物之表現的構件。在其他實施例中，生物標記物之表現係藉由基於ELISA之方法或此項技術中已知之其他類似方法量測。

在某些實施例中，本文中提供之套組包括用於分離蛋白質之組分。在另一具體實施例中，醫藥或分析套組在一個容器中包括FTI或具有FTI之醫藥組合物，且在一或多個容器中進一步包括用於進行流式細胞測量術或ELISA之組分。

在一些實施例中，本文中提供用於量測生物標記物，提供量測某些基因之存在或本文中提供之生物標記物之基因或一小組基因(例如，一個、兩個、三個、四個、五個或更多個基因)的基因產物中之一或多種的豐度所需之材料的套組。此類套組可包括量測DNA、RNA或蛋白質所需之材料及試劑。在一些實施例中，此類套組包括微陣列，其中該微陣列包含與本文中提供之生物標記物之基因或一小組基因中之一或多種的DNA或mRNA轉錄物中之一或多種雜交的寡核苷酸及/或DNA及/或RNA片段，或其任何組合。在一些實施例中，此類套組可包括用於該等基因或一小組基因之DNA、RNA產物或RNA產物之cDNA複本之PCR的引子。在一些實施例中，此類套組可包括用於PCR之引子以及用於定量PCR之探針。在一些實施例中，此類套組可包括多個引子及多個探針，其中部分探針具有不同螢

光團以便允許一種基因產物或多種基因產物之多種產物的多路測定。在一些實施例中，此類套組可進一步包括由自樣品分離之RNA合成cDNA的材料及試劑。在一些實施例中，此類套組可包括對本文中提供之生物標記物之一個基因或一小組基因的蛋白質產物具有特異性之抗體。此類套組可另外包括用於自生物樣品分離RNA及/或蛋白質之材料及試劑。在一些實施例中，此類套組可包括嵌入計算機可讀媒體上用於預測病患是否在臨床上對FTI敏感之電腦程式產品。在一些實施例中，該等套組可包括嵌入計算機可讀媒體上之電腦程式產品以及說明書。

在一些實施例中，用於量測本文中提供之生物標記物之一個基因或一小組基因的一或多個核酸序列之表現的套組。在一具體實施例中，此類套組量測與本文中提供之生物標記物之一個基因或一小組基因有關的一或多個核酸序列之表現。根據此實施例，該等套組可包含量測本文中提供之生物標記物之基因或一小組基因之特定核酸序列產物之表現所需的材料及試劑。舉例而言，可製造用於特定條件之微陣列或RT-PCR套組且其僅含有量測本文中提供之生物標記物之基因或一小組基因之特定RNA轉錄物產物之含量以預測病患之血液癌症是否在臨床上對一種化合物敏感所需的該等試劑及材料。或者，在一些實施例中，該等套組包含之材料及試劑可不限於量測本文中提供之生物標記物之任何特定基因之特定核酸序列的表現所需者。舉例而言，在某些實施例中，該等套組包含量測1、2、3、4或5種本文中提供之生物標記物之表現量所需的材料及試劑，以及量測除本文中提供之生物標記物之基因外的至少1個、至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個、至少15個、至少20個、至少25個、至少30個、至少35個、至少40個、至少45個、至少

50個或更多基因之表現量所需的試劑及材料。在其他實施例中，該等套組含有量測至少1個、至少2個、至少3個、至少4個、至少5個或更多的本文中提供之生物標記物之基因，及1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、225、250、300、350、400、450或更多個不為本文中提供之生物標記物之基因的基因，或1至10個、1至100個、1至150個、1至200個、1至300個、1至400個、1至500個、1至1000個、25至100個、25至200個、25至300個、25至400個、25至500個、25至1000個、100至150個、100至200個、100至300個、100至400個、100至500個、100至1000個，或500至1000個不為本文中提供之生物標記物之基因的基因之表現量所需之試劑及材料。

對於核酸微陣列套組，該等套組一般包括附接至固體支撐物表面之探針。在一個此類實施例中，探針可為寡核苷酸或長度較長之探針，包括範圍自長度為150個核苷酸至長度為800個核苷酸的探針。該等探針可附接至可偵測標記。在一具體實施例中，探針對本文中提供之生物標記物之一或多種基因產物具有特異性。微陣列套組可包括有關進行該分析以及解釋及分析由該分析之進行得到之資料之方法的說明書。在一具體實施例中，該等套組包括有關預測病患之血液癌症是否在臨床上對FTI敏感之說明書。該等套組亦可包括雜交試劑及/或偵測當探針與標靶核酸序列雜交時產生之信號所需之試劑。一般而言，用於微陣列套組之材料及試劑係在一或多個容器中。該套組之每一組份一般在其自身之適合容器中。

在某些實施例中，核酸微陣列套組包括量測1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50個或更多個之所鑑別之本文中

提供生物標記物之基因，或其組合之表現量所需的材料及試劑，及量測至少1個、至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個、至少15個、至少20個、至少25個、至少30個、至少35個、至少40個、至少45個、至少50個或更多個除本文中提供之生物標記物之基因外的基因之表現量所需之試劑及材料。在其他實施例中，核酸微陣列套組含有量測至少1個、至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個、至少15個、至少20個、至少25個、至少30個、至少35個、至少40個、至少45個、至少50個或更多個本文中提供之生物標記物之基因，或其任何組合，1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、225、250、300、350、400、450或更多個不為本文中提供之生物標記物的基因，或1至10個、1至100個、1至150個、1至200個、1至300個、1至400個、1至500個、1至1000個、25至100個、25至200個、25至300個、25至400個、25至500個、25至1000個、100至150個、100至200個、100至300個、100至400個、100至500個、100至1000個或500至1000個不為本文中提供之生物標記物之基因之表現量所需的試劑及材料。

對於定量PCR，該等套組可包括對特定核酸序列具有特異性的經預先選擇之引子。定量PCR套組亦可包括適於擴增核酸之酶(例如，聚合酶，諸如Taq)，及用於擴增之反應混合物所需的脫氧核苷酸及緩衝劑。定量PCR套組亦可包括對與病況有關或指示病況之核酸序列具有特異性的探針。該等探針可用螢光團標記。該等探針亦可用淬滅劑分子標記。在一些實施例中，定量PCR套組亦可包括適於逆轉錄RNA之組分，包括酶(例如，逆轉錄

酶，諸如AMV、MMLV及類似酶)及用於逆轉錄之引子，以及逆轉錄反應所需之脫氧核苷酸及緩衝劑。定量PCR套組之每一組分一般在其自身適合容器中。因此，此等套組一般包括適於每一個別試劑、酶、引子及探針之不同容器。另外，定量PCR套組可包括有關進行該分析以及解釋及分析由該分析之進行得到之資料之方法的說明書。在一具體實施例中，該等套組含有有關預測病患之血液癌症是否在臨床上對一種化合物敏感之說明書。

對於基於抗體之套組，該套組可包括例如：(1)結合至所關注多肽或蛋白質之第一抗體；及視情況(2)結合至該多肽或蛋白質，或第一抗體且偶聯至可偵測標記(例如，螢光標記、放射性同位素或酶)的第二不同抗體。第一抗體可附接至固體支撐物。在一具體實施例中，所關注多肽或蛋白質為本文中提供之生物標記物。基於抗體之套組亦可包括用於進行免疫沈澱之珠粒。基於抗體之套組之每一組分一般在其自身適合容器中。因此，此等套組一般包括適於每一抗體之不同容器。另外，基於抗體之套組可包括有關進行該分析以及解釋及分析由該分析之進行得到之資料之方法的說明書。在一具體實施例中，該等套組含有有關預測病患之血液癌症是否在臨床上對FTI敏感之說明書。

在一些實施例中，本文中提供之套組包括本文中提供之FTI，或具有FTI之醫藥組合物。套組可進一步包括另外的活性劑，包括(但不限於)本文揭示者，諸如DNA低甲基化劑、特異性結合至癌症抗原之治療性抗體、造血生長因子、細胞激素、抗癌劑、抗生素、cox-2抑制劑、免疫調節劑、抗胸腺細胞球蛋白、免疫抑制劑或皮質類固醇。

本文所提供之套組可進一步包括用於投與FTI或其他活性成分之裝置。此類裝置之實例包括(但不限於)注射器、滴液袋、貼片及吸入器。

套組可進一步包括用於移植之細胞或血液以及可用以投與一或多種活性成分之醫藥學上可接受之媒劑。舉例而言，若活性成分係以必須經復原以用於非經腸投藥之固體形式提供，則該套組可包含適合媒劑之密封容器，其中活性成分可溶解以形成適於非經腸投藥的不含微粒之無菌溶液。醫藥學上可接受之媒劑之實例包括(但不限於)：注射用水USP；水性媒劑，諸如(但不限於)氯化鈉注射液、林格氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖及氯化鈉注射液及乳酸林格氏注射液；水可混溶性媒劑，諸如(但不限於)乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，諸如(但不限於)玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、十四烷酸異丙酯及苯甲酸苯甲酯。

在本文中提供之方法及套組的某些實施例中，使用固相支撐物純化蛋白質、標記樣品或進行固相分析。適於進行本文所揭示之方法之固相之實例包括珠粒、粒子、膠體、單一表面、管、多孔盤、微量滴定盤、載片、膜、凝膠及電極。當固相為粒狀材料(例如，珠粒)時，在一個實施例中，其分佈於多孔盤之孔中以允許並行處理固相支撐物。

本發明之套組可包括輔助試劑。在一些實施例中，輔助試劑可為二級抗體、偵測試劑、偵測緩衝液、固定緩衝液、稀釋緩衝液、洗滌緩衝液或其任何組合。

二級抗體可為單株或多株抗體。二級抗體可衍生自任何哺乳動物生物體，包括牛、小鼠、大鼠、倉鼠、山羊、駱駝、雞、兔及其他。二級抗體可包括例如抗人類IgA抗體、抗人類IgD抗體、抗人類IgE抗體、抗人類IgG抗體或抗人類IgM抗體。二級抗體可偶聯至酶(例如，辣根過氧化酶(HRP)、鹼性磷酸酶(AP)、螢光素酶及類似酶)或染料(例如，比色染料、螢光染料、螢光共振能量轉移(FRET)染料、時差式(TR)-FRET染料及類似染料)。在

一些實施例中，二級抗體為偶聯HRP之多株兔抗人類IgG抗體。

此項技術中已知之任何偵測試劑均可包括在本發明之套組中。在一些實施例中，偵測試劑為比色偵測試劑、螢光偵測試劑或化學發光偵測試劑。在一些實施例中，比色偵測試劑包括PNPP(磷酸對硝基苯酯)、ABTS(2,2'-次偶氮基-雙(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸))或OPD(鄰苯二胺)。在一些實施例中，螢光偵測試劑包括QuantaBlu™或QuantaRed™(Thermo Scientific, Waltham, MA)。在一些實施例中，發光偵測試劑包括魯米諾(luminol)或螢光素。在一些實施例中，偵測試劑包括引發劑(例如，H₂O₂)及示蹤劑(例如，異魯米諾偶聯物)。

此項技術中已知之任何偵測緩衝液均可包括在本發明之套組中。在一些實施例中，偵測緩衝液為檸檬酸鹽-磷酸鹽緩衝液(例如，約pH 4.2)。

此項技術中已知之任何停止溶液均可包括在本發明之套組中。本發明之停止溶液終止或延遲偵測試劑及相應分析信號之進一步發生。停止溶液可包括例如低pH值緩衝液(例如，甘胺酸緩衝液，pH 2.0)、離液劑(例如，氯化鈹、十二烷基硫酸鈉(SDS))或還原劑(例如，二硫蘇糖醇、巰基乙醇)或類似物。

在一些實施例中，輔助試劑為固定試劑，其可為此項技術中已知之任何固定試劑，包括共價及非共價固定試劑。共價固定試劑可包括可用以將肽或核酸共價固定於表面上的任何化學或生物試劑。共價固定試劑可包括例如羧基與胺反應性基團(例如，碳化二亞胺，諸如EDC或DCC)、胺反應性基團(例如，N-羥基琥珀醯亞胺(NHS)酯、醯亞胺酯)、硫氫基反應性交聯劑(例如，順丁烯二醯亞胺、鹵乙醯、吡啶基二硫化物)、羰基反應性交聯劑基團(例如，醯肼、烷氧胺)、光反應性交聯劑(例如，芳基疊氮化物、

重氮甲烷)或化學選擇性連接基團(例如，施陶丁格反應對(Staudinger reaction pair))。非共價固定試劑包括可用以將肽或核酸非共價固定於表面上之任何化學或生物試劑，諸如親和標籤(例如，生物素)或捕捉試劑(例如，抗生蛋白鏈菌素或抗標籤抗體，諸如抗His6或抗Myc抗體)。

本發明之套組可包括固定試劑之組合。此類組合包括例如EDC及NHS，其可用於例如將本發明之蛋白質固定於表面上，諸如羧基化聚葡萄糖基質(例如，在BIAcore™ CM5晶片或基於聚葡萄糖之珠粒上)。固定試劑之組合可以預混合之試劑組合儲存，或該組合之一或多種固定試劑與其他固定試劑分開儲存。

一大組洗滌緩衝液為此項技術中已知的，諸如基於參(羥甲基)胺基甲烷(Tris)之緩衝劑(例如，Tris緩衝生理食鹽水，TBS)或磷酸鹽緩衝液(例如，磷酸鹽緩衝生理食鹽水，PBS)。洗滌緩衝液可包括清潔劑，諸如離子或非離子清潔劑。在一些實施例中，洗滌緩衝液為PBS緩衝液(例如，約pH 7.4)，包括Tween®20 (例如，約0.05% Tween®20)。

此項技術中已知之任何稀釋緩衝液均可包括在本發明之套組中。稀釋緩衝液可包括載體蛋白質(例如，牛血清白蛋白，BSA)及清潔劑(例如，Tween®20)。在一些實施例中，稀釋緩衝液為PBS(例如，約pH 7.4)，包括BSA(例如，約1% BSA)及Tween®20(例如，約0.05% Tween®20)。

在一些實施例中，本發明之套組包括用於自動分析系統之清潔試劑。自動分析系統可包括來自任何製造商之系統。在一些實施例中，自動分析系統包括例如BIO-FLASHTM、BEST 2000TM、DS2TM、ELx50 WASHER、ELx800 WASHER及ELx800 READER。清潔試劑可包括此項技術中已知之任何清潔試劑。

應注意，亦涵蓋與本文中提供之各種方法及/或套組中之任一種有關的以上所列實施例，例如關於一或多種試劑，諸如(但不限於)核酸引子、固體支撐物及類似物之實施例的任何組合。

4. 作為FTI治療之生物標記物的野生型K-Ras及N-Ras

本文中提供的選擇用FTI之治療之癌症病患的方法部分地基於發現Ras之突變狀態與FTI之臨床益處有關，且可用於預測癌症病患對FTI治療之反應性。因此，基於來自病患之樣品中Ras之突變狀態，本文中提供預測癌症病患對FTI治療之反應性的方法、選擇用於FTI治療之癌症病患群的方法及用治療有效量之FTI治療個體之癌症的方法。

4.1. Ras突變狀態

在一些實施例中，本文中提供基於K-Ras、N-Ras或兩者之突變狀態，治療個體之癌症的方法。本文中提供之方法包括(a)測定來自該個體之樣品中Ras突變之存在或不存在，其中Ras突變包括K-Ras突變或N-Ras突變，且隨後(b)若測得該樣品缺乏K-Ras突變或N-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之FTI。

在一些實施例中，本文中提供之方法包括(a)測定來自該個體之樣品中K-Ras突變之存在或不存在，且隨後(b)若測定該樣品缺乏K-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，測定該樣品具有野生型K-Ras。

在一些實施例中，本文中提供之方法包括(a)測定來自該個體之樣品中N-Ras突變之存在或不存在，且隨後(b)若測定該樣品缺乏N-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，測定該樣品具有野生型N-Ras。

在一些實施例中，K-Ras突變為K_A-Ras突變。在一些實施例中，K-Ras突變為K_B-Ras突變。在一些實施例中，K-Ras突變為K_A-Ras突變與K_B-Ras突變之組合。K-Ras突變可包括在K_A-Ras、K_B-Ras或兩者之選自由G12、G13及Q61組成之群之密碼子處的突變。在一些實施例中，K_A-Ras突變可包括選自由以下胺基酸取代組成之群之突變：G12C、G12D、G12A、G12V、G12S、G12F、G12R、G12N、G13C、G13D、G13R、G13S、G13N、Q61 K、Q61 H、Q61 L、Q61 P、Q61 R及A146V。在一些實施例中，K_B-Ras突變可包括選自由以下胺基酸取代組成之群之突變：G12C、G12D、G12A、G12V、G12S、G12F、G12R、G12N、G13C、G13D、G13R、G13S、G13N、Q61 K、Q61 H、Q61 L、Q61 P、Q61 R及A146V。

在一些實施例中，Ras突變為N-Ras突變。在一些實施例中，N-Ras突變可包括在選自由以下組成之群之密碼子處的至少一個突變：G12、G13、G15、G60及Q61。在一些實施例中，N-Ras突變可包括在選自由G12、G13及Q61組成之群之密碼子處的至少一個突變。在一些實施例中，N-Ras突變可包括選自由以下胺基酸取代組成之群之至少一個突變：G12C、G12D、G12F、G12S、G12A、G12V、G12R、G13C、G13R、G13A、G13D、G13V、G15W、G60E、Q61P、Q61L、Q61R、Q61K、Q61H及Q61E。

在一些實施例中，測定樣品在K-Ras之G12、G13及Q61處不具有胺基酸取代，且在N-Ras之G12、G13及Q61處亦不具有胺基酸取代。在一些實施例中，測定該樣品不具有任何K-Ras突變或任何N-Ras突變。在一些實施例中，測定該樣品具有野生型K-Ras及野生型N-Ras。

在一些實施例中，本文中提供之方法進一步包括測定來自該個體之樣品中H-Ras突變之存在或不存在，且若測得該樣品具有H-Ras突變，則向該

個體投與治療有效量之FTI。

在一些實施例中，H-Ras突變為在選自由G12、G13及Q61組成之群之密碼子處的突變。在一些實施例中，H-Ras突變可為選自由以下胺基酸取代組成之群之突變：G12R、G12V、G13C、G13R、Q61L及Q61R。

在一些實施例中，本文中提供基於K-Ras及N-Ras之突變狀態，治療個體之癌症的方法，其包括(a)測定來自該個體之樣品中K-Ras突變及N-Ras突變之存在或不存在，且隨後(b)若該樣品不具有任何K-Ras突變或任何N-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，該方法包括若該樣品具有野生型K-Ras及野生型N-Ras，則向該個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，該方法進一步包括測定H-Ras之突變狀態，且隨後若該個體之樣品不具有任何K-Ras突變或任何N-Ras突變，但具有H-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之FTI。

基於來自病患之樣品中Ras之突變狀態，本文中提供預測癌症病患對FTI治療之反應性的方法、選擇用於FTI治療之癌症病患群的方法及用治療有效量之FTI治療個體之癌症的方法。在一些實施例中，該方法包括在開始治療之前，測定來自該個體之樣品中Ras突變之存在或不存在。不具有K-Ras突變或N-Ras突變之腫瘤或癌症指示，病患將可能對FTI治療起反應。在一些實施例中，基於K-Ras突變或N-Ras突變之缺乏，選擇用於FTI治療之病患。在一些實施例中，基於K-Ras突變及N-Ras突變之缺乏，選擇用於FTI治療之病患。在一些實施例中，進一步基於H-Ras突變之存在選擇病患。可在核酸或蛋白質層面上偵測Ras之突變狀態。在一些實施例中，Ras突變狀態係藉由分析自樣品獲得之核酸來測定。在一些實施例中，Ras突變狀態係藉由分析自樣品獲得之蛋白質來測定。

可用於本文中提供之方法中的技術包括使用放射性同位素或螢光團標記之探針的原位雜交(Stoler, *Clin. Lab. Med.* 12:215-36(1990)；聚合酶鏈反應(PCR)；定量南方墨點法、點漬墨法及用於定量個別基因之其他技術。在一些實施例中，選擇用於基因擴增評價之探針或引子具有極高特異性以避免偵測密切相關之同源基因。或者，可採用能識別特定雙螺旋體，包括DNA雙螺旋體、RNA雙螺旋體及DNA-RNA混合雙螺旋體或DNA-蛋白質雙螺旋體的抗體。該等抗體又可經標記且可進行分析，其中雙螺旋體結合至表面，以使得在該表面上形成雙螺旋體時，可偵測結合至該雙螺旋體之抗體的存在。

在一些實施例中，Ras突變狀態係藉由分析自樣品獲得之核酸來測定。核酸可為來自測試個體之mRNA或基因組DNA分子。藉由分析核酸測定Ras突變狀態之方法為此項技術中所熟知。在一些實施例中，該等方法包括定序、聚合酶鏈反應(PCR)、DNA微陣列、質譜法(MS)、單核苷酸多型性(SNP)分析、變性高效液相層析(DHPLC)或限制性片段長度多型性(RFLP)分析。在一些實施例中，Ras突變狀態係使用標準定序方法，包括例如桑格定序(Sanger sequencing)、新一代定序(NGS)測定。在一些實施例中，Ras突變狀態係藉由MS測定。

在一些實施例中，該方法包括藉由PCR擴增樣品中之Ras核酸來測定Ras突變之存在或不存在。舉例而言，可使用之PCR技術及引子對為熟習此項技術者已知的。(例如，Chang等人, *Clinical Biochemistry*, 43 (2010), 296-301；WO2015144184)。舉例而言，可使用多工PCR，以針對外顯子2及3之兩對通用引子擴增N-Ras、H-Ras或K-Ras基因中外顯子2之密碼子12及13以及外顯子3之密碼子61。舉例而言，可使用以下引子：

SEQ ID NO	外顯子	引子序列
-----------	-----	------

21	2	5'-CYKRBKDRMRATGACKGARTAYAARCTKGTGGT -3'
22	2	5'-ACCTCTATDGTKGGRTCRTATTC -3'
23	3	5'-CAGGATTCYTACMGRAARCARGT -3'
24	4	5' - TTKATGGCAAAYACACAVAGRAAGC -3'

如本文所使用，所用字母係根據IUPAC符號，例如「Y」表示嘍啶；「K」表示酮基，例如G或C；「R」表示嘍呤；「B」表示C、G或T；「D」表示A、G或T；「M」表示A、C；「V」表示A、C或G。

在多工PCR擴增之後，可使用PCR-M™清除系統(Viogenebiotek Co., Sunnyvale, CA, USA)純化產物以移除引子及未併入之脫氧核苷酸三磷酸酯。可接著在1%瓊脂糖凝膠上於0.5×TBE中對純化之DNA進行半定量且藉由用溴化乙錠染色進行觀察。產物可接著使用Chang等人, *Clinical Biochemistry* 43(2010), 296-301中揭示之引子，諸如以下引子進行引子延伸分析：

SEQ ID NO	RAS	引子序列
25	K	5' -AACTTGTGGTAGTTGGAGCT
26	K	5' -ACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCTG
27	K	5' -TGAAAATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCTGGT
28	K	5' -GCCTGCTGAAAATGACTGAA TATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCTGGTG
29	K	5' -GCAAGTAGTAATTGATGGAGAA ACCTGTCTCTTGGATATTCTCGACACAGCAGGT
30	K	5' -GGAAGCAAGTAGTAATTGATGGAGA AACCTGTCTCTTGGATATTCTCGACACAGCAGGTC
31	K	5' -T ₄₅ ATTCTCGACACAGCAGGTCA
32	N	5' -AACTGGTGGTGGTTGGAGCA-3'
33	N	5' -T ₇ AACTGGTGGTGGTTGGAGCAG-3'
34	N	5' -T ₁₄ CAGTGCGCTTTTCCCAACAC-3'
35	N	5' -T ₂₂ GTGGTGGTGGAGCAGGTG-3'
36	N	5' -T ₂₉ CTCATGGCACTGTACTCTTCTT-3'
37	N	5' -T ₃₆ CTCATGGCACTGTACTCTTCT-3'
38	N	5' -T ₄₃ CTCTCATGGCACTGTACTCTTC-3'
39	H	5' -AGCTGGTGGTGGTGGGCGCC-3'
40	H	5' -T ₇ AGCTGGTGGTGGTGGGCGCCG-3'
41	H	5' -T ₁₄ TGGTGGTGGTGGGCGCCGCGC-3'
42	H	5' -T ₂₂ GTGGTGGTGGGCGCCGCGC-3'
43	H	5' -T ₂₉ ACATCCTGGATACCGCCGCGC-3'
44	H	5' -T ₃₆ ACATCCTGGATACCGCCGCGC-3'
45	H	5' -T ₄₃ CGCATGGCGCTGTACTCCTC-3'

可在含有1.5 μ l純化PCR產物，以及含有AmpliTaq®DNA聚合酶及螢光標記之雙脫氧核苷酸三磷酸(ddNTP)(RGG標記之雙脫氧腺苷三磷酸、TAMRA標記之雙脫氧胞苷三磷酸、ROX標記之雙脫氧胸苷三磷酸及R110標記之雙脫氧鳥苷三磷酸)之4 μ l ABI PRISM SNaPshot Multiplex套組(Applied Biosystems, Foster City, CA)之反應物中採用針對密碼子12、13或61的各種濃度探針(例如，0.03至0.6 μ M)。接著，可使各10 μ l混合物經歷25個單鹼基延伸循環，該等循環由在96°C下10秒之變性步驟及在55°C下35秒之引子黏接及延伸組成。在循環延伸之後，可接著將未併入之螢光ddNTP與1 μ l蝦鹼性磷酸酶(United States Biochemical Co., Cleveland, USA)一起在37°C下培育1小時，隨後在75°C下保持15分鐘使酶失活。可接著藉由在毛細電泳平台上進行自動毛細電泳來解析引子延伸反應產物，例如，將14 μ l Hi-Di™ 甲醯胺(Applied Biosystems)及0.28 μ l GeneScan™-120LIZ®Size標準品(Applied Biosystems)添加至6 μ l引子延伸產物中。所有樣品可接著例如在ABI Prism 310 DNA基因分析儀(Applied Biosystems)上，根據製造商之說明書，使用GeneScan™3.1(Applied Biosystems)進行分析。

本文提供選擇可能得益於FTI治療之癌症病患的方法，包括藉由擴增病患之腫瘤樣品中之Ras核酸且對擴增之核酸進行定序，來測定Ras突變之存在或不存在。因此，可使用如上文所揭示之引子擴增Ras核酸並定序。舉例而言，可藉由如上文所揭示之PCR擴增K-Ras、N-Ras及H-Ras核酸且隨後使用例如用於定序之TOPO TA選殖套組(Invitrogen)進行次選殖。

在上述發明方法中，RAS核酸可藉由熟習此項技術者已知之任何方法自病患之腫瘤樣品獲得。舉例而言，可使用任何商購套組，諸如Qlamp DNA

微型套組或RNeasy微型套組(Qiagen, Hilden, Germany)自腫瘤樣品分離基因組DNA或mRNA。舉例而言，若mRNA係自病患之腫瘤樣品分離，則可在如本文所揭示之方法之前，根據此項技術中之任何已知技術進行cDNA合成。

舉例而言，欲自腫瘤分離之核酸可例如為基因組DNA、總RNA、mRNA或聚(A)+mRNA之一。舉例而言，若已自病患之腫瘤樣品分離mRNA，則可使用該mRNA(總mRNA或聚(A)+mRNA)，根據先前技術中沿用已久的技術，諸如商購cDNA合成套組，例如Superscript® III第一股合成套組中提供者合成cDNA。可接著藉助於例如PCR進一步擴增該cDNA，且隨後藉由例如桑格定序法或焦磷酸定序法進行定序以測定RAS基因，例如H-RAS、N-RAS或KRAS之例如密碼子12及13之核苷酸序列。或者，PCR產物亦可例如次選殖至TA TOPO選殖載體中用於定序。除定序外的其他測定Ras突變之不存在或存在之技術可用於本文提供之方法中，諸如單核苷酸引子延伸(SNPE)(PLoS One. 2013年8月21日; 8(8):e72239)；DNA微陣列、質譜法(MS)(例如，基質輔助雷射脫附/離子化-飛行時間(MALDI-TOF)質譜法)、單核苷酸多型性(SNP)、變性高效液相層析(DHPLC)或限制性片段長度多型性(RFLP)分析。

舉例而言，可使用單核苷酸多型性(SNP)分析測定樣品中之Ras突變狀態。SNP分析可遵循製造商提供之對偶基因辨別分析方案，在來自Applied Biosystems之HT7900上進行。亦可藉由DHPLC或RFLP，或此項技術中已知之任何其他方法測定Ras突變狀態。Bowen等人., *Blood*, 106:2113-2119 (2005)；Bowen等人, *Blood*, 101:2770-2774 (2003)；Nishikawa等人, *Clin Chim Acta.*, 318:107-112 (2002)；Lin SY等人, *Am J Clin Pathol.*

100:686-689 (1993) ; O' Leary JJ等人, *J Clin Pathol.* 51:576-582 (1998) 。

在一些實施例中，Ras突變狀態係藉由分析自樣品獲得之蛋白質來測定。突變Ras蛋白質可藉由多種免疫組織化學(IHC)方法或此項技術中已知之其他免疫分析方法偵測。經顯示，組織切片之IHC染色為評估或偵測樣品中蛋白質之存在的一種可靠方法。免疫組織化學技術利用抗體，一般藉由發色或螢光方法原位探測及觀察細胞抗原。因此，可使用特異性靶向突變體K-Ras或N-Ras之抗體或抗血清，較佳多株抗血清，且最佳單株抗體偵測表現。如下文更詳細地論述，該等抗體可藉由用例如放射性標記、螢光標記、半抗原標記(諸如生物素)或酶(諸如辣根過氧化酶或鹼性磷酸酶)直接標記抗體本身來偵測。或者，將未標記之初級抗體與對該初級抗體具有特異性的經標記之二級抗體(包含抗血清、多株抗血清或單株抗體)結合使用。免疫組織化學方案及套組為此項技術中熟知且可商購的。用於載片製備及IHC處理之自動系統為可商購的。Ventana® BenchMark XT系統為此類自動系統之實例。

標準免疫及免疫分析程序可見於 *Basic and Clinical Immunology*(Stites & Terr編, 第7版, 1991)。此外，可以若干配置中之任一種進行該等免疫分析，其深入評述於 *Enzyme Immunoassay*(Maggio編, 1980)；及Harlow & Lane, 前述中。有關通用免疫分析之評述，亦參見 *Methods in Cell Biology: Antibodies in Cell Biology*, 第37卷 (Asai編, 1993)；*Basic and Clinical Immunology* (Stites & Ten編, 第7版, 1991)。

偵測K-Ras突變或N-Ras突變之分析包括非競爭性分析，例如夾心分析；及競爭性分析。通常，可使用諸如ELISA分析之分析，ELISA分析為此項技術中已知的，例如，用於分析多種組織及樣品，包括血液、血漿、

血清或骨髓。

使用此類分析形式之多種免疫分析技術為可用的，參見例如，美國專利第4,016,043號、第4,424,279號及第4,018,653號，其以全文引用之方式併入本文中。此等分析包括非競爭型單點及兩點或「夾心」分析，以及傳統競爭性結合分析。此等分析亦包括標記抗體與標靶突變體Ras蛋白質之直接結合。夾心分析為常用分析。該夾心分析技術存在多種變化形式。舉例而言，在典型正向分析中，將未經標記之抗體固定於固體基板上，且使待測試之樣品與經結合分子接觸。在培育適合時間段，即一段足以允許形成抗體-抗原複合物之時間之後，接著添加用能夠產生可偵測信號之報告子分子標記的對該抗原具有特異性之第二抗體並培育，使時間足以形成另一抗體-抗原-經標記抗體複合物。洗掉任何未反應之物質，且藉由觀察由報告子分子產生之信號來測定抗原之存在。結果可藉由簡單觀察可見信號定性，或可藉由與對照樣品相比較進行定量。

該正向分析之變化形式包括同時分析，其中將樣品與經標記抗體同時添加至經結合抗體中。此等技術係熟習此項技術者熟知的，包括顯而易見之任何微小變化。在典型正向夾心分析中，將對突變體Ras蛋白質具有特異性之第一抗體共價或被動地結合至固體表面。該固體表面可為玻璃或聚合物，最常用之聚合物有纖維素、聚丙烯醯胺、耐綸、聚苯乙烯、聚氯乙烯或聚丙烯。固體支撐物可呈管、珠粒、微孔板之盤或適於進行免疫分析之任何其他表面形式。結合程序為此項技術中熟知的且一般由交聯、共價結合或物理吸附組成，在測試樣本之製備中聚合物-抗體複合物經洗滌。接著將待測試樣品之等分試樣添加至固相複合物中且在適合條件(例如，室溫至40°C，諸如在25°C與32°C之間，包括端點在內)下培育足夠時間段(例如，2

至40分鐘，或為了更便利，則隔夜)以允許結合抗體中存在之任何次單元。在培育期之後，洗滌抗體次單元固相並乾燥，且與對一部分突變體Ras蛋白質具有特異性之第二抗體一起培育。將該第二抗體連接至報告子分子，該報告子分子用於指示第二抗體與突變體Ras蛋白質之結合。

在一些實施例中，可使用流式細胞測量術(FACS)，使用特異性靶向突變體K-Ras或N-Ras之抗體偵測突變體K-Ras或N-Ras。流式細胞儀偵測且報告螢光染料標記之抗體的強度，由此指示突變體K-Ras或N-Ras之存在。亦可藉由對透化細胞染色來觀察非螢光細胞質蛋白質。該染色劑可為能夠結合至某些分子之螢光化合物，或結合所選分子的經螢光染料標記之抗體。

替代方法涉及固定樣品中之標靶Ras蛋白質且接著使該固定之標靶暴露於可用或可不用報告子分子標記之突變體特異性抗體。取決於標靶之量及報告子分子信號之強度，經結合標靶可藉由用抗體直接標記進行偵測。或者，使對第一抗體具有特異性之第二標記抗體暴露於標靶-第一抗體複合物以形成標靶-第一抗體-第二抗體三元複合物。藉由經標記報告子分子發射之信號偵測該複合物。

在酶免疫分析之情況下，一般藉助於戊二醛或高碘酸鹽使酶與第二抗體偶聯。然而，應容易認識到，存在易於供熟習此項技術者使用的多種不同偶聯技術。常用酶包括辣根過氧化酶、葡萄糖氧化酶、 β -半乳糖苷酶及鹼性磷酸酶，且其他如本文所論述。所選欲用於特定酶之受質一般在經相應酶水解後產生可偵測之顏色變化。適合酶之實例包括鹼性磷酸酶及過氧化酶。亦可使用螢光受質，由此得到螢光產物而非上文提及之發色受質。在所有情況下，將酶標記之抗體添加至第一抗體-分子標記物複合物中，使其結合，且接著洗掉過量試劑。接著將含有適當受質之溶液添加至抗體-

抗原-抗體複合物中。該受質將與連接至第二抗體之酶反應，得到定性之目測信號，該信號通常可進一步以分光光度法定量，得到樣品中存在之突變體Ras蛋白質之量的指示。替代地，螢光化合物，諸如螢光素及若丹明，可以化學方式與抗體偶合，同時不改變其結合能力。當在特定波長之光照射下活化時，螢光染料標記之抗體吸附光能，誘導分子之可激發性狀態，隨後發射可用光學顯微鏡目測偵測之特徵性顏色的光。與在EIA中相同，使螢光標記之抗體結合至第一抗體-分子標記物複合物。在洗掉未結合之試劑之後，接著使殘留三元複合物暴露於適當波長之光，觀察到的螢光指示所關注分子標記物之存在。免疫螢光及EIA技術均為此項技術中沿用已久的且於本文中論述。

在一些實施例中，Ras突變狀態之測定係作為FTI治療之伴隨診斷進行。該伴隨診斷可在治療個體之診所處進行。伴隨診斷亦可在不同於治療個體之診所的場所進行。

一般熟習此項技術者應瞭解，基於來自病患之樣品中Ras之突變狀態，本文中提供預測癌症病患對FTI治療之反應性之方法、選擇用於FTI治療之癌症病患群之方法，及用治療有效量之FTI治療個體之癌症之方法。本文所描述或此項技術中另外已知的用於測定Ras之突變狀態的任何方法均可用於該等方法中。

4.2. 樣品

在一些實施例中，本文中提供之方法包括自個體獲得樣品。本文提供之方法中使用的樣品包括來自個體之體液。體液之非限制性實例包括血液(例如，末梢全血、末梢血液)、血漿、骨髓、羊膜液、水狀液、膽汁、淋巴、月經、血清、尿液、包圍大腦及脊髓之腦脊髓液、包圍骨關節之滑液。

在一個實施例中，該樣品為骨髓樣品。獲得骨髓樣品之程序為此項技術中所熟知，包括(但不限於)骨髓活檢及骨髓抽吸。骨髓具有流體部分及偏固體之部分。在骨髓活檢中，取得固體部分之樣品。在骨髓抽吸中，取得流體部分之樣品。骨髓活檢及骨髓抽吸可同時進行且稱為骨髓檢查。

在一些實施例中，該樣品為血液樣品。血液樣品可使用如例如Innis等人編輯, PCR Protocols(Academic Press, 1990)中所描述之習知技術獲得。可使用習知技術或可商購之套組，例如RosetteSep套組(Stein Cell Technologies, Vancouver, Canada)自血液樣品分離白細胞。可使用習知技術，例如磁性活化細胞分選(MACS)(Miltenyi Biotec, Auburn, California)或螢光活化細胞分選(FACS)(Becton Dickinson, San Jose, California)進一步分離白細胞亞群，例如單核細胞、NK細胞、B細胞、T細胞、單核細胞、粒細胞或淋巴細胞。

在一個實施例中，血液樣品為約0.1 mL至約10.0 mL、約0.2 mL至約7 mL、約0.3 mL至約5 mL、約0.4 mL至約3.5 mL，或約0.5 mL至約3 mL。在另一個實施例中，血液樣品為約0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0或10.0 mL。

在一些實施例中，本發明方法中使用之樣品包括生檢(例如，腫瘤生檢)。生檢可來自任何器官或組織，例如皮膚、肝、肺、心臟、結腸、腎臟、骨髓、牙齒、淋巴結、毛髮、脾、腦、乳房或其他器官。熟習此項技術者已知之任何活檢技術均可用於自個體分離樣品，例如開放性活檢、閉合性活檢、組織芯活檢、切口活檢、切除活檢或細針抽吸活檢。

在某些實施例中，本文提供之方法中使用的樣品包括複數個細胞。此類細胞可包括任何類型的細胞，例如，幹細胞、血細胞(例如，PBMC)、淋

巴細胞、NK細胞、B細胞、T細胞、單核細胞、粒細胞、免疫細胞、或腫瘤或癌細胞。特定細胞群可使用可商購抗體之組合(例如, Quest Diagnostic(San Juan Capistrano, Calif.); Dako(Denmark))獲得。

在某些實施例中,本文提供之方法中使用的樣品係來自患病組織,例如,來自患有癌症(例如,淋巴瘤、MDS或白血病)之個體。在一些實施例中,細胞可自腫瘤或癌細胞,或腫瘤組織,諸如腫瘤生檢或腫瘤外植體獲得。在某些實施例中,本文提供之方法中使用的細胞數量可在單一細胞至約 10^9 個細胞範圍內。在一些實施例中,本文提供之方法中使用的細胞數量為約 1×10^4 個、 5×10^4 個、 1×10^5 個、 5×10^5 個、 1×10^6 個、 5×10^6 個、 1×10^7 個、 5×10^7 個、 1×10^8 個或 5×10^8 個。

自個體收集之細胞之數量及類型可例如藉由以下方法監測:使用標準細胞偵測技術,諸如流式細胞測量術、細胞分選、免疫細胞化學(例如,用組織特異性或細胞標記物特異性抗體染色)螢光活化細胞分選(FACS)、磁性活化細胞分選(MACS)量測形態變化及細胞表面標記物;藉由使用光學或共焦顯微鏡檢查來檢查細胞形態;及/或藉由使用此項技術中熟知之技術,諸如PCR及基因表現譜來量測基因表現之變化。此等技術亦可用於鑑別對一或多種特定標記物呈陽性之細胞。螢光活化細胞分選(FACS)係基於粒子之螢光特性分離粒子(包括細胞)之熟知方法(Kamarch, 1987, *Methods Enzymol*, 151:150-165)。個別粒子中螢光部分之雷射激發產生小電荷,使混合物中之陽性粒子與陰性粒子電磁分開。在一個實施例中,細胞表面標記物特異性抗體或配位體經不同螢光標記進行標記。細胞經由細胞分選儀處理,由此允許基於其結合至所用抗體之能力分離細胞。經FACS分選之粒子可直接沈積於96孔或384孔盤之個別孔中以促進分離及選殖。

在某些實施例中，將細胞亞群用於本文提供之方法中。分選及分離特定細胞群之方法為此項技術中熟知的且可基於細胞大小、形態或細胞內或細胞外標記物。此類方法包括(但不限於)流式細胞測量術、流式分選、FACS、基於珠粒之分離(諸如磁性細胞分選)、基於大小分離(例如，篩分、障礙物陣列或過濾器)、在微流體裝置中分選、基於抗體之分離、沈降、親和吸附、親和萃取、密度梯度離心、雷射捕捉顯微切割等。

樣品可為全血樣品、骨髓樣品、部分純化之血液樣品或PBMC。樣品可為組織生檢或腫瘤生檢。在一些實施例中，樣品為來自癌症病患之骨髓樣品。在一些實施例中，樣品為來自癌症病患之PBMC。

4.3 癌症

基於K-Ras突變及N-Ras突變之缺乏，本文中提供用FTI治療個體之癌症之方法及選擇用於FTI治療之癌症病患的方法。該癌症可為造血癌症或實體腫瘤。基於K-Ras突變及N-Ras突變之缺乏，本文中亦提供用FTI治療個體之癌前病況之方法，及選擇用於FTI治療之癌前病況病患之方法。

在一些實施例中，本文中提供基於K-Ras突變及N-Ras突變之缺乏，用FTI治療實體腫瘤之方法。實體腫瘤為通常不含有囊腫或液體區域之異常組織腫塊。實體腫瘤可為良性或惡性的。不同類型之實體腫瘤係關於形成其之細胞類型命名(諸如肉瘤、癌瘤及淋巴瘤)。欲用本發明之方法治療的實體腫瘤可為肉瘤及癌瘤，包括纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、骨肉瘤及其他肉瘤、滑膜瘤、間皮瘤、尤文氏腫瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、結腸癌瘤、淋巴惡性腫瘤、胰臟癌、乳癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝細胞癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、甲狀腺髓樣癌、乳頭狀甲狀腺癌、嗜鉻細胞瘤皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、

髓性癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝細胞瘤、膽管癌、絨膜癌、威耳姆士腫瘤、子宮頸癌、睪丸腫瘤、精原細胞瘤、膀胱癌、黑素瘤及CNS腫瘤(諸如神經膠瘤(如腦幹神經膠瘤及混合神經膠質瘤)、神經膠母細胞瘤(亦稱為多形性膠質母細胞瘤)星形細胞瘤、CNS淋巴瘤、胚細胞瘤、神經管胚細胞瘤、神經鞘瘤顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、少突神經膠質瘤、腦膜瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤及腦轉移瘤)。在一些實施例中，FTI為替吡法尼。

在一些實施例中，本文中提供基於K-Ras突變及N-Ras突變之缺乏，用FTI治療實體腫瘤之方法，其中該實體腫瘤為惡性黑素瘤、腎上腺癌、乳癌、腎細胞癌、胰臟癌、非小細胞肺癌(NSCLC)或未知原發性癌瘤。在一些實施例中，FTI為替吡法尼。通常投與患有各種類型或分期之實體腫瘤之病患的藥物包括(但不限於)西樂葆、依託泊苷、環磷醯胺、多西他賽、卡培他濱、IFN、他莫昔芬、IL-2、GM-CSF或其組合。

在一些實施例中，欲藉由本文中提供之方法治療之實體腫瘤可為甲狀腺癌、頭頸癌、尿道上皮癌、唾液癌、上消化道癌、膀胱癌、乳癌、卵巢癌、腦癌、胃癌、前列腺癌、肺癌、結腸癌、皮膚癌、肝癌及胰臟癌。在一些實施例中，欲藉由本文中提供之方法治療之膀胱癌可為移行細胞癌。在一些實施例中，FTI為替吡法尼。

在一些實施例中，欲藉由本文中提供之方法治療之實體腫瘤可選自由以下組成之群：癌瘤、黑素瘤、肉瘤或慢性肉芽腫性疾病。

在一些實施例中，欲藉由本文中提供之方法治療之癌前病況可為光化性唇炎、巴雷斯特氏食道症、萎縮性胃炎、乳腺管原位癌、先天性角化不良、缺鐵性吞咽困難、扁平苔癬、口腔黏膜下纖維化、日光性彈性組織變

性、子宮頸發育異常、息肉、黏膜白斑病、紅斑、鱗狀上皮內病變、癌前病症或癌前免疫增殖性病變。

在一些實施例中，基於K-Ras突變及N-Ras突變之缺乏，本文中提供用FTI治療個體之造血癌症或選擇用於FTI治療之癌症病患的方法。血液癌症為血液或骨髓之癌症。血液(或血性)癌症之實例包括骨髓增生性贅瘤(MPN)、骨髓發育不良症候群(MDS)、白血病及淋巴瘤。在一些實施例中，該癌症為急性骨髓性白血病(AML)、自然殺手細胞淋巴瘤(NK淋巴瘤)、自然殺手細胞白血病(NK白血病)、皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)、幼年型骨髓單核細胞性白血病(JMML)、末梢T細胞淋巴瘤(PTCL)、慢性骨髓性白血病(CML)或慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)。在一些實施例中，癌症為CMML。在一些實施例中，該癌症為JMML。

在一些實施例中，基於K-Ras突變及N-Ras突變之缺乏，本文中提供用FTI治療個體之CMML或選擇用於FTI治療之CMML病患的方法。CMML經2008年世界衛生組織造血腫瘤分類而分類為骨髓發育不良性/骨髓增生性贅瘤。CMML可為骨髓發育不良CMML或骨髓增生性CMML。CMML病患在其血液中具有大量單核細胞(至少 $1,000$ 個/ mm^3)。已經基於白細胞計數水準(臨限值 13G/L)區分為兩個種類，即骨髓發育不良性及骨髓增生性。通常，單核細胞計數要高得多，使其總白細胞計數亦變得極高。通常，在骨髓中存在異常細胞，但母細胞之量低於20%。約15%至30%之CMML病患會發展急性骨髓性白血病。CMML之診斷依賴於骨髓中形態學、組織病理學及染色體異常之組合。梅奧預後模型基於以下將CMML病患分為三個風險組：絕對單核細胞計數增加、循環母細胞之存在、血紅蛋白 $<10\text{ gm/dL}$ 及血小板 $<100 \times 10^9$ 個/L。低危組、中危組及高危組之中值存活期分別為

32個月、18.5個月及10個月。法語組合(GFM)評分基於以下將CMML病患分為三個風險組：年齡>65歲、WBC>15×10⁹個/L、貧血、血小板<100×10⁹個/L及ASXL1突變狀態。在2.5年之中值隨訪期之後，存活期範圍自低危組中之未達到至高危組中之14.4個月。

在一些實施例中，本文中提供治療個體之CMML的方法，其係藉由測定來自該個體之樣品中K-Ras突變及N-Ras突變之存在或不存在，且隨後若測定該樣品缺乏K-Ras突變及缺乏N-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之FTI進行。在一些實施例中，FTI為替吡法尼。在一些實施例中，測定該樣品具有野生型K-Ras及野生型N-Ras。

在一些實施例中，本文中提供治療個體之CMML的方法，其係藉由測定來自該個體之樣品中K-Ras突變之存在或不存在，且隨後若測定該樣品缺乏K-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之FTI進行。在一些實施例中，FTI為替吡法尼。在一些實施例中，測定該樣品具有野生型K-Ras。

在一些實施例中，本文中提供治療個體之CMML的方法，其係藉由測定來自該個體之樣品中N-Ras突變之存在或不存在，且隨後若測定該樣品缺乏N-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之FTI進行。在一些實施例中，FTI為替吡法尼。在一些實施例中，測定該樣品具有野生型N-Ras。

在一些實施例中，本文中提供用於治療個體之CMML之方法，其藉由測定來自該個體之樣品中K-Ras突變及N-Ras突變之存在或不存在，且隨後若測定該樣品具有野生型K-Ras及野生型N-Ras，則向該個體投與治療有效量之替吡法尼。

在一些實施例中，本文中提供用FTI治療個體之MDS或選擇用於FTI治療之MDS病患的方法。MDS係指一組不同的造血幹細胞病症。MDS之

特徵可在於：具有受損之形態及成熟度之細胞骨髓(骨髓形成異常)、低效的血細胞產生或血細胞生成，引起低血細胞計數或血細胞減少(包括貧血、白細胞減少及血小板減少)，以及由於低效血細胞產生而進展至急性骨髓性白血病之高風險。參見The Merck Manual 953 (第17版, 1999)及List等人, 1990, *J Clin. Oncol.* 8:1424。

取決於至少以下各項，可將MDS分成多個亞型：1)骨髓或血液中存在之母細胞之數量是否增加，且此等母細胞在骨髓或血液中所佔百分含量；2)骨髓係僅在一種類型血細胞中(單系發育異常)抑或超過一種類型血細胞中(多系發育異常)顯示異常生長(發育異常)；及3)骨髓細胞中是否存在染色體異常且若存在，則哪種類型或哪些類型異常。亦可基於癌細胞之表面標記物對MDS分類。根據世界衛生組織，MDS亞型包括伴隨單系發育異常之難治性細胞減少症(RCUD，亦稱為難治性貧血)、難治性嗜中性白血球減少症或難治性血小板減少；具有環形含鐵胚血球之難治性貧血(RARS)；伴隨多系發育異常之難治性細胞減少症(RCMD)，若同時存在多系發育異常及環形含鐵胚血球，則其包括RCMD-RS；具有過量母細胞-1之難治性貧血(RAEB-1)及具有過量母細胞-2之難治性貧血(RAEB-2)(此等亞型意謂該等病患在其骨髓中具有至少5%(RAEB-1)或至少10%(RAEB-2)，但低於20%之母細胞)；與染色體5分離異常[del(5q)]有關之MDS；及不可分類MDS(MDS-U)。

作為一組具有顯著發病率及死亡率之造血幹細胞惡性疾病，MDS為高度異質性疾病，且症狀之嚴重程度及疾病進展在病患間可變化極大。當前評價風險分層及治療選擇之標準臨床工具為經修訂之國際預後評分系統或IPSS-R。基於細胞遺傳學評價、骨髓中之母細胞(未分化血細胞)百分比、

血紅蛋白含量以及血小板及嗜中性白血球計數，IPSS-R將病患分為五個風險組(極低危、低危、中危、高危、極高危)。WHO亦提出根據del(5q)異常對MDS病患分層。

根據ACS，在美國MDS之年發病率為大約13,000位病患，其中大部分為60歲或超過60歲。在美國，估計之發病率超過60,000位病患。大約75%之病患歸為極低危、低危及中危之IPSS-R風險類別，或統稱為低危MDS。

初始造血幹細胞損傷可由諸如(但不限於)細胞毒性化學療法、輻射、病毒、化學品暴露及遺傳傾向之原因引起。純系突變在骨髓內佔主導，由此抑制健康幹細胞。在MDS之早期階段中，血球減少之主要成因係程序性細胞死亡(細胞凋亡)之增加。隨著疾病發展及轉化成白血病，基因突變極少發生且白血病細胞之增殖壓倒健康骨髓。該疾病病程不同，其中一些病例表現為惰性疾病，而其他表現具有侵襲性，在極短臨床病程內轉化成白血病之急性形式。

國際血液學專家組，即法國-美國-英國(FAB)合作組，將MDS病症分成五個亞組，使其與AML相區分。*The Merck Manual* 954 (第17版, 1999)；Bennett J. M.等人, *Ann. Intern. Med.* 1985年10月, 103(4): 620-5；及Besa E. C., *Med. Clin. North Am.* 1992年五月, 76(3): 599-617。在所有亞型中均發現病患之骨髓細胞之潛在三系發育不良變化。

存在兩個亞組的以骨髓中5%或低於5%之骨髓母細胞為特徵之貧血：(1)難治性貧血(RA)及；(2)具有環形含鐵胚血球之RA(RARS)，其在形態上定義為具有15%的含異常環形含鐵胚血球之紅細胞系細胞，反映粒線體中異常鐵累積。兩者均具有較長臨床病程及進展至急性白血病之較低發生率。Besa E. C., *Med. Clin. North Am.* 1992年五月, 76(3): 599-617。

存在兩個亞組的具有超過5%骨髓母細胞之難治性貧血：(1)具有過量母細胞之RA(RAEB)，定義為6-20%骨髓母細胞；及(2)轉化中之RAEB(RAEB-T)，具有21-30%骨髓母細胞。骨髓母細胞百分比越高，則臨床病程越短且該疾病越接近急性骨髓性白血病。病患自早期轉變至較晚期階段指示，此等亞型僅為疾病之分期而非不同實體。具有三系發育異常及超過30%骨髓母細胞的進展至急性白血病之老年MDS病患通常認為具有不良預後，因為其對化學療法之反應率低於原發急性骨髓性白血病病患。最難進行分類的MDS之第五種類型為CMML。此亞型可具有任何百分比之骨髓母細胞，但存在1000個/dL或更高之單核細胞增多。其可能與脾腫大有關。此亞型與骨髓增生病症重疊且可能具有中間臨床病程。其由於具有陰性Ph染色體特徵而不同於典型CML。

MDS主要為老年人之疾病，且中值發生時間在七十歲。此等病患之中值年齡為65歲，且年齡範圍自較早的三十歲至80歲或超過80歲。該症候群可在任何年齡群發生，包括兒科人群。在利用或不利用放射療法情況下，用烷基化劑治療而在惡性疾病中存活的病患具有較高的發展性MDS或繼發性急性白血病發病率。約60-70%之病患不具有明顯MDS暴露或病因，且分類為原發性MDS病患。

在一些實施例中，本文中提供用FTI治療個體之MPN或選擇用於治療之MPN病患的方法。MPN為一組影響血細胞形成之疾病。在MPN之所有形式中，骨髓中之幹細胞發生基因缺陷(稱為獲得性缺陷)，使其生長及存活異常。此使骨髓中(骨髓細胞過多)及血流中具有異常高的血細胞數量。有時在MPN中，異常幹細胞在骨髓中引起疤痕，稱為骨髓纖維化。骨髓纖維化可導致低血細胞含量，尤其低紅細胞含量(貧血)。在MPN中，異常幹

細胞亦可在脾中生長，引起脾增大(脾腫大)，且在骨髓外之其他部位中生長，引起其他器官增大。

基於受影響之細胞，慢性MPN存在若干類型。MPN之三種典型類型包括真性紅血球增多症(PV)，其中存在過多RBC；原發性血小板增多症(ET)，其中存在過多血小板；原發性骨髓纖維化(PMF)，其中纖維及母細胞(異常幹細胞)累積於骨髓中。MPN之其他類型包括：慢性骨髓性白血病，其中存在過多白細胞；慢性嗜中性白血球性白血病，其中存在過多嗜中性白血球；慢性嗜酸性粒細胞性白血病，未另具體說明，其中存在過多嗜酸性細胞(高嗜伊紅細胞增多)；肥大細胞增多症，亦稱為肥大細胞疾病，其中存在過多肥大細胞，肥大細胞為在如皮膚及消化器官之組織中，而非在血流中發現的一類免疫系統細胞；伴隨嗜酸性球增多以及PDGFRA、PDGFRB及FGFR1基因異常之骨髓及淋巴贅瘤；及其他不可分類之骨髓增生性贅瘤。

在一些實施例中，本文中提供用FTI治療個體之白血病或選擇用於FTI治療之白血病病患的方法。白血病係指造血組織之惡性贅瘤。白血病之各種形式描述於例如美國專利第7,393,862號及2002年5月17日提交之美國臨時專利申請案第60/380,842號中，其全部以引用的方式併入本文中。儘管據報導，病毒在動物中引起若干形式白血病，但人類中白血病之成因在很大程度上未知。*The Merck Manual*, 944-952 (第17版, 1999)。惡性疾病之轉化通常在單一細胞中經由兩個或多於兩個步驟以及後續增殖及無性擴增而發生。在一些白血病中，已經利用一致之白血病細胞形態及特定臨床特徵鑑別出特定染色體易位(例如，慢性骨髓細胞性白血病中9及22易位，及急性前髓細胞性白血病中15及17易位)。急性白血病主要為未分化細胞群且

慢性白血病為較成熟之細胞形式。

急性白血病分成淋巴母細胞型(ALL)及非淋巴母細胞型(ANLL)。*The Merck Manual*, 946-949 (第17版, 1999)。可根據法國-美國-英國(FAB)分類法或根據其類型及分化程度，藉由其形態及細胞化學外觀對其進一步細分。使用特異性B細胞及T細胞以及骨髓-抗原單株抗體最有助於分類。ALL主要為兒童疾病，其係藉由實驗室發現及骨髓檢查測定。ANLL，亦稱為急性骨髓性白血病或AML，在所有年齡發生且為成年人中較常見之急性白血病；其為通常以照射作為致病物引起的形式。在一些實施例中，本文中提供用FTI治療AML病患之方法，或選擇用於FTI治療之病患的方法。

治療AML病患之標準程序通常包括2個化學治療(化療)階段：緩解誘導(或誘導)階段及鞏固階段(緩解後療法)。治療之第一部分(緩解誘導)旨在儘可能多地除去白血病細胞。治療強度可取決於個人的年齡及健康狀況。通常給與年齡低於60歲的人密集化學療法。健康狀況良好的一些大齡病患可得益於類似或略微不太密集之治療。年齡更大或健康狀況較差的人不適合密集化學療法。

在較年輕之病患，諸如不到60歲的病患中，誘導通常涉及用2種化療藥物，即阿糖胞苷(ara-C)及蔥環黴素類藥物諸如道諾黴素(柔紅黴素)或艾達黴素，進行治療。有時亦給與第三藥物克拉屈濱(Leustatin, 2-CdA)。化療通常在醫院給與且持續約一週。在白血病擴散至腦或脊髓之極少數情況下，亦可將化療給與腦脊髓液(CSF)中。亦可能使用輻射療法。

若實現緩解，則認為誘導成功。然而，一些病患之AML會難以用誘導治療。在對誘導起反應之病患中，接著給與進一步治療以嘗試破壞殘留白血病細胞且幫助防止復發，此稱為鞏固。對於較年輕的病患，鞏固療法之

主要選擇為：若干週期之高劑量阿糖胞苷(ara-C)化療(有時稱為HiDAC)；同種異體(供體)幹細胞移植；及自體幹細胞移植。

慢性白血病描述為淋巴細胞性(CLL)或骨髓細胞性(CML)。*The Merck Manual*, 949-952 (第17版, 1999)。CLL以血液、骨髓及淋巴器官中出現成熟淋巴細胞為特徵。CLL之特點為持久的絕對淋巴細胞增多(>5,000個/ μ L)及骨髓中淋巴細胞增加。大部分CLL病患亦出現具有B細胞特徵之淋巴細胞之無性擴增。CLL為中年或老年疾病。在CML中，典型特徵為血液、骨髓、肝、脾及其他器官中所有分化階段之顆粒球細胞佔主導。在診斷之有症狀病患中，總白細胞(WBC)計數通常為200,000個/ μ L，但可達到1,000,000個/ μ L。CML由於存在費城染色體而相對易於診斷。眾所周知，骨髓基質細胞支持CLL疾病進展且對化學療法具有抗性。破壞CLL細胞與基質細胞之間之相互作用為CLL化學療法之另外標靶。

另外，CLL之其他形式包括前淋巴細胞性白血病(PLL)、大顆粒淋巴細胞(LGL)白血病、毛細胞白血病(HCL)。PLL中之癌細胞類似於稱為前淋巴細胞之正常細胞，即B淋巴細胞(B-PLL)或T淋巴細胞(T-PLL)之不成熟形式。B-PLL及T-PLL的侵襲性往往高於常見類型之CLL。LGL之癌細胞較大且具有T細胞或NK細胞之特徵。大部分LGL白血病為緩慢生長的，但少數具有較高侵襲性。HCL為另一淋巴細胞癌症，往往進展緩慢，且在所有白血病中佔約2%。癌細胞為一種類型之B淋巴細胞，但不同於在CLL中所發現者。

幼年型骨髓單核細胞性白血病(JMML)為主要影響4歲及以下之兒童的嚴重慢性白血病。診斷時病患之平均年齡為2歲。世界衛生組織將JMML分類為骨髓發育不良與骨髓增生混合病症。JMML涵蓋先前稱為幼年型慢

性骨髓性白血病(JCML)、嬰兒期慢性骨髓單核細胞性白血病及嬰兒單染色體7症候群之診斷。

淋巴瘤係指起源於淋巴系統之癌症。淋巴瘤以淋巴細胞，即B淋巴細胞(B細胞淋巴瘤)、T淋巴細胞(T細胞淋巴瘤)及自然殺手細胞(NK細胞淋巴瘤)之惡性贅瘤為特徵。淋巴瘤一般在包括(但不限於)胃或腸之器官中之淋巴結或淋巴組織集合中起始。在一些情況下，淋巴瘤可累及骨髓及血液。淋巴瘤可自身體之一個部位擴散至其他部分。

各種形式淋巴瘤之治療描述於例如美國專利第7,468,363號中，其全部以引用的方式併入本文中。此類淋巴瘤包括(但不限於)霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、皮膚B細胞淋巴瘤、活化B細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL；包括(但不限於)I級FL、II級FL)、濾泡中心性淋巴瘤、轉化型淋巴瘤、中度分化性淋巴細胞性淋巴瘤、中間淋巴細胞性淋巴瘤(ILL)、彌漫性分化不良型淋巴細胞性淋巴瘤(PDL)、中心細胞淋巴瘤、彌漫性小核裂細胞淋巴瘤(DSCCL)、末梢T細胞淋巴瘤(PTCL)、皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)及外套層淋巴瘤，及低級濾泡性淋巴瘤。

在美國，非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)為男性及女性之第五大最常見癌症，估計在2007年有63,190例新增病例及18,660例死亡。Jemal A等人, *CA Cancer J Clin* 2007; 57(1):43-66。NHL之發生機率隨著年齡增長而增加，且在過去十年中，老年人中NHL之發生率已不斷增加，由此引起對美國人口老齡化趨勢之關注。同上。Clarke C A等人, *Cancer* 2002; 94(7):2015-2023。

DLBCL在非霍奇金氏淋巴瘤中佔大約三分之一。一些DLBCL病患經

傳統化學療法治癒，而其餘病患死於該疾病。抗癌藥物可能藉由在成熟T及B細胞中直接誘導細胞凋亡而引起淋巴細胞之快速且持久的耗盡。參見K. Stahnke.等人, *Blood* 2001, 98:3066-3073。經顯示，絕對淋巴細胞計數(ALC)為濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤之預後因素，且近期結果提出，診斷時ALC為DLBCL之重要預後因素。

DLBCL可根據其基因譜模式分成不同分子亞型：生發中心B細胞樣DLBCL(GCB-DLBCL)、活化B細胞樣DLBCL(ABC-DLBCL)及原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)，或類別不明型。此等亞型以存活期、化療反應性及信號傳導路徑(特定言之NF- κ B路徑)依賴性之不同差異為特徵。參見D. Kim等人, *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings 第I部分. 第25卷, 第18S號 (6月20日增刊), 2007: 8082。參見Bea S等人, *Blood* 2005; 106: 3183-90; Ngo V.N.等人, *Nature* 2011; 470: 115-9。此類差異推動有關更有效且具有亞型特異性之DLBCL治療策略的探索。除急性及慢性分類外，贅瘤亦基於細胞分類，將此類病症分為前驅型或周邊型。參見例如，美國專利公開案第2008/0051379號，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中。前驅型贅瘤包括ALL及淋巴母細胞性淋巴瘤且在其分化成T細胞或B細胞之前，在淋巴細胞中出現。周邊型贅瘤為在分化成T細胞或B細胞之淋巴細胞中發生的彼等者。此類周邊型贅瘤包括(但不限於) B細胞CLL、B細胞前淋巴細胞性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、黏膜相關淋巴組織之結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結內邊緣區淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、毛細胞白血病、漿細胞瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)及伯基特淋巴瘤。在超過95%之CLL病例中，無性擴增具有B細胞譜系。參見Cancer: Principles & Practice of

Oncology (第3版) (1989) (第1843-1847頁)。在不到5%之CLL病例中，腫瘤細胞具有T細胞表型。然而，不管此等分類如何，正常血細胞生成之病理損害為所有白血病之特點。

PTCL由自成熟T細胞發展的一組稀少且通常具有侵襲性(快速生長)之NHL組成。在美國，在所有NHL病例中，PTCL總共佔約4至10%，對應於每年2,800至7,200位病患之年發病率。根據一些估計，PTCL之發病率顯著地增長，且發病率之增加可由老齡化人群驅動。PTCL基於其不同臨床差異再分類成各種亞型，其各自通常視為獨立疾病。此等亞型中大部分很少見；在美國，未另列出的PTCL之三種最常見亞型、多形性大細胞淋巴瘤或ALCL，及血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤，在所有PTCL中總共佔大約70%。ALCL可為皮膚ALCL或全身ALCL。

對於大部分PTCL亞型，一線治療方案通常為組合化學療法，諸如CHOP(環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼、潑尼松)、EPOCH(依託泊苷、長春新鹼、多柔比星、環磷醯胺、潑尼松)或其他多藥物方案。復發或難以用一線治療進行治療之病患通常用吉西他濱與其他化學療法，包括在稱為GND之方案中之長春瑞賓(Navelbine[®])及多柔比星(Doxil[®])；或其他化學療法方案，諸如DHAP(地塞米松、阿糖胞苷、順鉑)或ESHAP(依託泊苷、甲基潑尼龍、阿糖胞苷及順鉑)組合治療。

由於大部分PTCL病患會復發，故一些腫瘤學家推薦向對初始化學療法具有良好反應之一些病患給與高劑量化學療法，隨後進行自體幹細胞移植。近期批准用於復發性或難治性PTCL之非細胞毒性療法，諸如普拉曲沙(Folotyn[®])、羅米地辛(Istodax[®])及貝林諾他(Beleodaq[®])，與相對較低之客觀反應率(25-27%總體反應率或)及相對較短之反應持續時間(8.2-9.4個月)

有關。因此，復發性/難治性PTCL之治療仍然為亟需滿足之醫學需求。

多發性骨髓瘤(MM)為骨髓中漿細胞之癌症。通常，漿細胞產生抗體且在免疫功能中起重要作用。然而，此等細胞之不受控生長會引起骨痛及骨折、貧血、感染及其他併發症。多發性骨髓瘤為第二大常見血液惡性疾病，不過，多發性骨髓瘤之確切成因仍未知。多發性骨髓瘤使血液、尿液及器官中具有較高蛋白質含量，包括(但不限於)M-蛋白質及其他免疫球蛋白(抗體)、白蛋白及 β -2-微球蛋白。M-蛋白質，單株蛋白質之簡稱，亦稱為副蛋白質，係由骨髓瘤漿細胞產生之特別異常之蛋白質且可見於幾乎所有多發性骨髓瘤病患之血液或尿液中。

骨骼症狀，包括骨痛，為多發性骨髓瘤臨床上最重要之症狀之一。惡性漿細胞釋放破骨細胞刺激因子(包括IL-1、IL-6及TNF)，由此引起鈣自骨流失從而導致溶骨病變；高鈣血症為另一症狀。破骨細胞刺激因子，又稱細胞因子，可防止骨髓瘤細胞之細胞凋亡或死亡。百分之五十的病患在診斷時具有放射學可偵測之骨髓瘤相關骨骼病變。多發性骨髓瘤之其他常見臨床症狀包括多發性神經病、貧血、黏性過大、感染及腎機能不全。

眾所周知，骨髓基質細胞支持多發性骨髓瘤疾病進展且對化學療法具有抗性。破壞多發性骨髓瘤細胞與基質細胞之間之相互作用為多發性骨髓瘤化學療法之另一標靶。

在一些實施例中，基於來自病患之樣品中Ras狀態突變狀態，本文中提供預測MDS病患對FTI治療之反應性的方法、選擇用於FTI治療之MDS病患群的方法及用治療有效量之FTI治療個體之MDS的方法。在一些實施例中，基於來自病患之樣品中Ras之突變狀態，本文中提供預測MPN病患對FTI治療之反應性的方法、選擇用於FTI治療之MDS病患群的方法及用治

療有效量之FTI治療個體之MPN的方法。在一些實施例中，基於來自病患之樣品中Ras之突變狀態，本文中提供預測AML病患對FTI治療之反應性的方法、選擇用於FTI治療之AML病患群的方法及用治療有效量之FTI治療個體之AML的方法。在一些實施例中，基於來自病患之樣品中Ras之突變狀態，本文中提供預測JMML病患對FTI治療之反應性的方法、選擇用於FTI治療之JMML病患群的方法及用治療有效量之FTI治療個體之JMML的方法。

在一些實施例中，基於來自病患之樣品中Ras之突變狀態，本文中提供預測CMML病患對FTI治療之反應性的方法、選擇用於FTI治療之CMML病患群的方法及用治療有效量之FTI治療個體之CMML的方法。在一些實施例中，本文中提供基於K-Ras、N-Ras或兩者之突變狀態，治療個體之CMML之方法。本文中提供之方法包括(a)測定來自該個體之樣品中Ras突變之存在或不存在，其中Ras突變包括K-Ras突變或N-Ras突變，且隨後(b)若測得該樣品缺乏K-Ras突變或N-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，測定該樣品不具有任何K-Ras突變或任何N-Ras突變。在一些實施例中，測定該樣品具有野生型K-Ras。在一些實施例中，測定該樣品具有野生型N-Ras。在一些實施例中，測定該樣品具有野生型K-Ras及野生型N-Ras。在一些實施例中，FTI為替吡法尼。

在一些實施例中，基於來自病患之樣品中K-Ras及N-Ras之突變狀態，本文中提供預測CMML病患對替吡法尼之反應性的方法、選擇用於替吡法尼治療之CMML病患群的方法及用治療有效量之替吡法尼治療個體之CMML的方法。在一些實施例中，本文中提供基於K-Ras、N-Ras或兩者之突變狀態，治療個體之CMML之方法。本文中提供之方法包括(a)測定來自

患有CMML之個體之樣品中Ras突變之存在或不存在，其中該Ras突變包括K-Ras突變或N-Ras突變，且隨後(b)若測得該樣品缺乏K-Ras突變或N-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之替吡法尼。在一些實施例中，測定該樣品不具有任何K-Ras突變或任何N-Ras突變。在一些實施例中，測定該樣品具有野生型K-Ras。在一些實施例中，測定該樣品具有野生型N-Ras。在一些實施例中，測定該樣品具有野生型K-Ras及野生型N-Ras。

4.4. 示例性FTI及劑量

在一些實施例中，本文中提供基於K-Ras、N-Ras或兩者之突變狀態，治療個體之癌症的方法。本文中提供之方法包括(a)測定來自該個體之樣品中Ras突變之存在或不存在，其中該Ras突變包括K-Ras突變或N-Ras突變，且隨後(b)若測得該樣品缺乏K-Ras突變或N-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之替吡法尼。在一些實施例中，測定該樣品具有野生型K-Ras。在一些實施例中，測定該樣品具有野生型N-Ras。在一些實施例中，測定該樣品具有野生型K-Ras及野生型N-Ras。在一些實施例中，該等方法包括投與該個體本文所描述或此項技術中另外已知之另一FTI。在一些實施例中，FTI係選自由以下組成之群：替吡法尼、阿格拉賓、紫蘇醇、洛那法尼(SCH-66336)、L778123、L739749、FTI-277、L744832、CP-609,754、R208176、AZD3409及BMS-214662。

在一些實施例中，本文中提供基於K-Ras、N-Ras或兩者之突變狀態，治療個體之血液癌症之方法。本文中提供之方法包括(a)測定來自該個體之樣品中Ras突變之存在或不存在，其中該Ras突變包括K-Ras突變或N-Ras突變，且隨後(b)若測得該樣品缺乏K-Ras突變或N-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之替吡法尼。在一些實施例中，測定該樣品具有野生型

K-Ras。在一些實施例中，測定該樣品具有野生型N-Ras。在一些實施例中，測定該樣品具有野生型K-Ras及野生型N-Ras。在一些實施例中，該等方法包括投與該個體本文所描述或此項技術中另外已知之另一FTI。在一些實施例中，FTI係選自由以下組成之群：替吡法尼、阿格拉賓、紫蘇醇、洛那法尼(SCH-66336)、L778123、L739749、FTI-277、L744832、CP-609,754、R208176、AZD3409及BMS-214662。

在一些實施例中，本文中提供基於K-Ras、N-Ras或兩者之突變狀態，治療個體之CMML之方法。本文中提供之方法包括(a)測定來自該個體之樣品中Ras突變之存在或不存在，其中該Ras突變包括K-Ras突變或N-Ras突變，且隨後(b)若測得該樣品缺乏K-Ras突變或N-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之替吡法尼。在一些實施例中，測定該樣品具有野生型K-Ras。在一些實施例中，測定該樣品具有野生型N-Ras。在一些實施例中，測定該樣品具有野生型K-Ras及野生型N-Ras。在一些實施例中，該等方法包括投與該個體本文所描述或此項技術中另外已知之另一FTI。在一些實施例中，FTI係選自由以下組成之群：替吡法尼、阿格拉賓、紫蘇醇、洛那法尼(SCH-66336)、L778123、L739749、FTI-277、L744832、CP-609,754、R208176、AZD3409及BMS-214662。

在一些實施例中，FTI係經口、非經腸、經直腸或表面投與。在一些實施例中，FTI係經口投與。在一些實施例中，替吡法尼係經口、非經腸、經直腸或表面投與。在一些實施例中，替吡法尼係經口投與。

在一些實施例中，FTI係以每公斤體重1至1000 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係一天投與兩次。在一些實施例中，FTI係一天兩次以200至1200 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係一天兩次以600 mg劑量投

與。在一些實施例中，FTI係一天兩次以900 mg劑量投與。在一些實施例中，替吡法尼係以每公斤體重1至1000 mg之劑量投與。在一些實施例中，替吡法尼係一天投與兩次。在一些實施例中，替吡法尼係一天兩次以200至1200 mg之劑量投與。在一些實施例中，替吡法尼係一天兩次以600 mg劑量投與。在一些實施例中，替吡法尼係一天兩次以900 mg劑量投與。

在一些實施例中，FTI係以每公斤體重1至1000 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係一天投與兩次。在一些實施例中，FTI係一天兩次以200至1200 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係一天兩次以600 mg劑量投與。在一些實施例中，FTI係一天兩次以900 mg劑量投與。在一些實施例中，替吡法尼係在治療週期中投與。在一些實施例中，替吡法尼係隔週投與。在一些實施例中，替吡法尼係在28天治療週期之第1至7天及第15至21天投與。在一些實施例中，替吡法尼係在28天治療週期之第1至7天及第15至21天一天兩次以900 mg劑量經口投與。

在一些實施例中，FTI投與至少3個週期。在一些實施例中，FTI投與至少6個週期。在一些實施例中，FTI投與至多12個週期。在一些實施例中，FTI係在28天治療週期之第1至7天及第15至21天一天兩次以900 mg劑量經口投與，持續至少三個週期。在一些實施例中，替吡法尼投與至少3個週期。在一些實施例中，替吡法尼投與至少6個週期。在一些實施例中，替吡法尼投與至多12個週期。在一些實施例中，替吡法尼係在28天治療週期之第1至7天及第15至21天一天兩次以900 mg劑量經口投與，持續至少三個週期。

在一些實施例中，本文中提供基於來自病患之樣品中K-Ras之突變狀態，用治療有效量之替吡法尼治療個體之CMML的方法。在一些實施例中，本文中提供治療個體之CMML的方法，其包括(a)測定來自個體之樣品具有

野生型K-Ras，且隨後(b)在28天治療週期之第1至7天及第15至21天一天兩次向該個體投與900 mg劑量之替吡法尼。

在一些實施例中，本文中提供基於來自病患之樣品中N-Ras之突變狀態，用治療有效量之替吡法尼治療個體之CMML的方法。在一些實施例中，本文中提供治療個體之CMML的方法，其包括(a)測定來自個體之樣品具有野生型N-Ras，且隨後(b)在28天治療週期之第1至7天及第15至21天一天兩次向該個體投與900 mg劑量之替吡法尼。

在一些實施例中，本文中提供基於來自病患之樣品中K-Ras及N-Ras之突變狀態，用治療有效量之替吡法尼治療個體之CMML的方法。在一些實施例中，本文中提供治療個體之CMML的方法，其包括(a)測定來自個體之樣品具有野生型K-Ras及野生型N-Ras，且隨後(b)在28天治療週期之第1至7天及第15至21天一天兩次向該個體投與900 mg劑量之替吡法尼。

5. 以突變體H-Ras作為FTI治療之生物標記物

5.1. H-Ras突變狀態

H-ras蛋白質涉及響應於生長因子刺激而調控細胞分裂。生長因子藉由結合跨細胞之質膜的細胞表面受體起作用。一旦活化，受體即刺激細胞質中之信號轉導事件，藉由此過程，蛋白質及第二信使將來自細胞外部之信號傳達至細胞核且指示細胞生長或分裂。H-ras位於質膜中，且早期在許多信號轉導路徑中起作用。H-ras充當分子接通/斷開之開關，一旦其打開，其即募集及活化受體信號傳播所需之蛋白質。在某些腫瘤中，H-ras或其上游效應子突變使其持久地打開，導致驅動腫瘤細胞生長之下游生長及增殖信號持久活化。FTI藉由抑制H-ras之蛋白質法呢基化及後續膜定位，由此將H-ras切換為斷開來起作用以防止取決於此等信號轉導路徑之細胞的異

常生長及增殖。

FTI，諸如替吡法尼，防止蛋白質法呢基化(稱為異戊烯化的一類蛋白質修飾)，法呢基化以及其他蛋白質修飾一起允許H-ras之膜定位，其中其可接受及傳輸癌症起始及發展所涉及之細胞外信號。FTI，諸如替吡法尼，可在活體外及活體內阻止H-ras法呢基化及後續膜定位，並抑制H-ras驅動之致癌細胞轉化。儘管K-ras及N-ras類似地利用蛋白質法呢基化，但其亦可利用相關異戊烯化路徑，該路徑亦導致膜定位。同時，H-ras膜定位僅僅取決於蛋白質法呢基化。

在一些實施例中，欲藉由本文中提供之方法治療之癌症可具有H-ras突變。在一些實施例中，欲藉由本文中提供之方法治療之癌症可為具有H-ras突變之實體腫瘤。具有H-ras突變之實體腫瘤可為以上描述之實體腫瘤中之任一種。在一些實施例中，該實體腫瘤可為具有H-ras突變之甲狀腺癌、頭頸癌、尿道上皮癌、膀胱癌或唾液腺癌。可使用本文中提供或此項技術中另外已知之方法測定ras基因之突變狀態。在一些實施例中，ras基因之突變狀態可藉由基於NGS之分析測定。在一些實施例中，ras基因之突變狀態可藉由基於PCR之定性分析測定。基於PCR之定性分析在技術上可類似於經開發且經FDA批准用於K-ras的基於PCR之分析。在一些實施例中，ras基因之突變狀態可以諸如替吡法尼治療之FTI治療之伴隨診斷形式測定。伴隨診斷可在病患接受替吡法尼治療之診所處，或在另一場所進行。

本文中提供基於H-Ras突變之存在，選擇用FTI治療之癌症病患的方法。此等方法部分地基於發現H-ras突變與FTI治療之臨床益處有關，且因此可用於預測癌症病患對FTI治療之反應性。因此，基於來自病患之樣品中H-Ras突變之存在，本文中提供預測癌症病患對FTI治療之反應性的方法、

選擇用於FTI治療之癌症病患群的方法及用治療有效量之FTI治療個體之癌症的方法。該癌症可為造血癌症或實體腫瘤。在一些實施例中，癌症為實體腫瘤。

在一些實施例中，本文中提供基於H-Ras突變之存在，治療個體之癌症之方法。本文中提供之方法包括(a)測定來自該個體之樣品中H-Ras突變之存在或不存在，且隨後(b)若測得該樣品具有H-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之FTI。該樣品可為腫瘤樣品。在一些實施例中，該等方法包括(a)測定癌症病患具有H-Ras突變，且隨後(b)向該個體投與治療有效量之FTI。

在一些實施例中，H-Ras突變為在選自由G12、G13及Q61組成之群之密碼子處的突變。在一些實施例中，H-Ras突變可為選自由以下胺基酸取代組成之群之突變：G12R、G12V、G13C、G13R、Q61L及Q61R。在一些實施例中，該突變可為引起H-Ras蛋白質活化之其他密碼子處的突變。

在一些實施例中，本文所提供之方法進一步包括(a)測定來自該個體之樣品中K-Ras突變及N-Ras突變之存在或不存在，且隨後(b)若測定該樣品不具有K-Ras突變或N-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，該方法包括若該樣品具有野生型K-Ras及野生型N-Ras，則向該個體投與治療有效量之FTI。

在一些實施例中，K-Ras突變為K_A-Ras突變。在一些實施例中，K-Ras突變為K_B-Ras突變。在一些實施例中，K-Ras突變為K_A-Ras突變與K_B-Ras突變之組合。K-Ras突變可包括在K_A-Ras、K_B-Ras或兩者之選自由G12、G13及Q61組成之群之密碼子處的突變。在一些實施例中，K_A-Ras突變可包括選自由以下胺基酸取代組成之群之突變：G12C、G12D、G12A、

G12V、G12S、G12F、G12R、G12N、G13C、G13D、G13R、G13S、G13N、Q61 K、Q61 H、Q61 L、Q61 P、Q61 R及A146V。在一些實施例中，K_B-Ras突變可包括選自由以下胺基酸取代組成之群之突變：G12C、G12D、G12A、G12V、G12S、G12F、G12R、G12N、G13C、G13D、G13R、G13S、G13N、Q61 K、Q61 H、Q61 L、Q61 P、Q61 R及A146V。

在一些實施例中，N-Ras突變可包括在選自由以下組成之群之密碼子處的至少一個突變：G12、G13、G15、G60及Q61。在一些實施例中，N-Ras突變可包括在選自由G12、G13及Q61組成之群之密碼子處的至少一個突變。在一些實施例中，N-Ras突變可包括選自由以下胺基酸取代組成之群之至少一個突變：G12C、G12D、G12F、G12S、G12A、G12V、G12R、G13C、G13R、G13A、G13D、G13V、G15W、G60E、Q61P、Q61L、Q61R、Q61K、Q61H及Q61E。

在一些實施例中，測定樣品在K-Ras之G12、G13及Q61處不具有胺基酸取代，且在N-Ras之G12、G13及Q61處亦不具有胺基酸取代。在一些實施例中，測定該樣品不具有任何K-Ras突變或任何N-Ras突變。在一些實施例中，測定該樣品具有野生型K-Ras及野生型N-Ras。

在一些實施例中，本文中提供之方法包括(a)測定來自該個體之樣品中H-Ras突變、K-Ras突變及N-Ras突變之存在或不存在，且隨後(b)若測得該樣品具有H-Ras突變，但無K-Ras突變或N-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之FTI。該樣品可為腫瘤樣品。在一些實施例中，該等方法包括(a)測定癌症病患具有H-Ras突變以及野生型K-Ras及野生型N-Ras，且隨後(b)向該個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，FTI為替吡法尼。

基於H-Ras突變之存在，本文中提供用FTI治療個體之癌症的方法，及

選擇用於FTI治療之癌症病患的方法。該癌症可為造血癌症或實體腫瘤。基於H-Ras突變狀態，本文中亦提供用FTI治療個體之癌前病況之方法，及選擇用於FTI治療之患有癌前病況之病患的方法。

在一些實施例中，基於H-Ras突變之存在，本文中提供用FTI治療個體之癌症或選擇用於FTI治療之癌症病患的方法。該癌症可為造血癌症或實體腫瘤。該癌症可與人乳頭狀瘤病毒相關(HPV+或HPV陽性)，或與HPV不相關(HPV-或HPV陰性)。

基於來自病患之樣品中H-Ras突變之存在，本文中提供預測癌症病患對FTI治療之反應性的方法、選擇用於FTI治療之癌症病患群的方法及用治療有效量之FTI治療個體之癌症的方法。可在核酸或蛋白質層面上偵測H-Ras之突變狀態。在一些實施例中，H-Ras突變狀態係藉由分析自樣品獲得之核酸來測定。在一些實施例中，H-Ras突變狀態係藉由分析自樣品獲得之蛋白質來測定。

在一些實施例中，H-Ras突變狀態係藉由分析自樣品獲得之核酸來測定。核酸可為來自測試個體之mRNA或基因組DNA分子。藉由分析核酸測定Ras突變狀態之方法為此項技術中所熟知。在一些實施例中，該等方法包括定序、聚合酶鏈反應(PCR)、DNA微陣列、質譜法(MS)、單核苷酸多型性(SNP)分析、變性高效液相層析(DHPLC)或限制性片段長度多型性(RFLP)分析。在一些實施例中，Ras突變狀態係使用標準定序方法，包括例如桑格定序(Sanger sequencing)、新一代定序(NGS)測定。在一些實施例中，Ras突變狀態係藉由MS測定。

在一些實施例中，H-Ras突變狀態係藉由分析自樣品獲得之蛋白質來測定。經突變Ras H-蛋白質可藉由多種免疫組織化學(IHC)方法、免疫墨點

分析、酶聯結免疫吸附分析法(ELISA)或此項技術中已知之其他免疫分析方法偵測。

一般熟習此項技術者應瞭解，本文所描述或此項技術中另外已知的用於分析Ras突變之任何方法均可用於測定H-Ras突變之存在或不存在。

5.2. 樣品

在一些實施例中，本文中提供之方法包括自個體獲得樣品。在一些實施例中，該樣品為腫瘤樣品。在一些實施例中，本發明方法中使用之樣品包括生檢(例如，腫瘤生檢)。生檢可來自任何器官或組織，例如皮膚、肝、肺、心臟、結腸、腎臟、骨髓、牙齒、淋巴結、毛髮、脾、腦、乳房或其他器官。熟習此項技術者已知之任何活檢技術均可用於自個體分離樣品，例如開放性活檢、閉合性活檢、組織芯活檢、切口活檢、切除活檢或細針抽吸活檢。

本文提供之方法中使用的樣品包括來自個體之體液。體液之非限制性實例包括血液(例如，末梢全血、末梢血液)、血漿、骨髓、羊膜液、水狀液、膽汁、淋巴、月經、血清、尿液、包圍大腦及脊髓之腦脊髓液、包圍骨關節之滑液。

在一個實施例中，該樣品為骨髓樣品。獲得骨髓樣品之程序為此項技術中所熟知，包括(但不限於)骨髓活檢及骨髓抽吸。骨髓具有流體部分及偏固體之部分。在骨髓活檢中，取得固體部分之樣品。在骨髓抽吸中，取得流體部分之樣品。骨髓活檢及骨髓抽吸可同時進行且稱為骨髓檢查。

在一些實施例中，該樣品為血液樣品。血液樣品可使用如例如Innis等人編輯, PCR Protocols(Academic Press, 1990)中所描述之習知技術獲得。可使用習知技術或可商購之套組，例如RosetteSep套組(Stein Cell

Technologies, Vancouver, Canada)自血液樣品分離白細胞。可使用習知技術，例如磁性活化細胞分選(MACS)(Miltenyi Biotec, Auburn, California)或螢光活化細胞分選(FACS)(Becton Dickinson, San Jose, California)進一步分離白細胞亞群，例如單核細胞、NK細胞、B細胞、T細胞、單核細胞、粒細胞或淋巴細胞。

在某些實施例中，本文提供之方法中使用的樣品包括複數個細胞。此類細胞可包括任何類型的細胞，例如，幹細胞、血細胞(例如，PBMC)、淋巴細胞、NK細胞、B細胞、T細胞、單核細胞、粒細胞、免疫細胞、或腫瘤或癌細胞。特定細胞群可使用可商購抗體之組合(例如，Quest Diagnostic(San Juan Capistrano, Calif.)；Dako(Denmark))獲得。

在某些實施例中，本文提供之方法中使用的樣品係例如來自患有癌症(例如，頭頸癌、唾液腺腫瘤或甲狀腺腫瘤)之個體之患病組織。在一些實施例中，細胞可自腫瘤或癌細胞，或腫瘤組織，諸如腫瘤生檢或腫瘤外植體獲得。在某些實施例中，本文提供之方法中使用的細胞數量可在單一細胞至約 10^9 個細胞範圍內。在一些實施例中，本文提供之方法中使用的細胞數量為約 1×10^4 個、 5×10^4 個、 1×10^5 個、 5×10^5 個、 1×10^6 個、 5×10^6 個、 1×10^7 個、 5×10^7 個、 1×10^8 個或 5×10^8 個。

自個體收集之細胞之數量及類型可例如藉由以下方法監測：使用標準細胞偵測技術，諸如流式細胞測量術、細胞分選、免疫細胞化學(例如，用組織特異性或細胞標記物特異性抗體染色)螢光活化細胞分選(FACS)、磁性活化細胞分選(MACS)量測形態變化及細胞表面標記物；藉由使用光學或共焦顯微鏡檢查來檢查細胞形態；及/或藉由使用此項技術中熟知之技術，諸如PCR及基因表現譜來量測基因表現之變化。此等技術亦可用於鑑

別對一或多種特定標記物呈陽性之細胞。螢光活化細胞分選(FACS)係基於粒子之螢光特性分離粒子(包括細胞)之熟知方法(Kamarch, 1987, *Methods Enzymol*, 151:150-165)。個別粒子中螢光部分之雷射激發產生小電荷，使混合物中之陽性粒子與陰性粒子電磁分開。在一個實施例中，細胞表面標記物特異性抗體或配位體經不同螢光標記進行標記。細胞經由細胞分選儀處理，由此允許基於其結合至所用抗體之能力分離細胞。經FACS分選之粒子可直接沈積於96孔或384孔盤之個別孔中以促進分離及選殖。

在某些實施例中，將細胞亞群用於本文提供之方法中。分選及分離特定細胞群之方法為此項技術中熟知的且可基於細胞大小、形態或細胞內或細胞外標記物。此類方法包括(但不限於)流式細胞測量術、流式分選、FACS、基於珠粒之分離(諸如磁性細胞分選)、基於大小分離(例如，篩分、障礙物陣列或過濾器)、在微流體裝置中分選、基於抗體之分離、沈降、親和吸附、親和萃取、密度梯度離心、雷射捕捉顯微切割等。

5.3. 癌症

在一些實施例中，基於H-Ras突變之存在，本文中提供用FTI治療個體之造血癌症或選擇用於FTI治療之癌症病患的方法。在一些實施例中，造血癌症為HPV陰性的。在一些實施例中，該等方法包括(a)測定HPV陰性造血癌症病患具有H-Ras突變，且隨後(b)向該病患投與治療有效量之替吡法尼。

血液癌症為血液或骨髓之癌症。血液(或血性)癌症之實例包括骨髓增生性贅瘤(MPN)、骨髓發育不良症候群(MDS)、白血病及淋巴瘤。在一些實施例中，該癌症為急性骨髓性白血病(AML)、自然殺手細胞淋巴瘤(NK淋巴瘤)、自然殺手細胞白血病(NK白血病)、皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)、幼年型骨髓單核細胞性白血病(JMML)、末梢T細胞淋巴瘤(PTCL)、慢性骨

髓性白血病(CML)或慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)。在一些實施例中，癌症為CMML。在一些實施例中，該癌症為JMML。

在一些實施例中，本文中提供基於H-Ras突變之存在，用FTI治療實體腫瘤之方法。在一些實施例中，實體腫瘤為HPV陰性。在一些實施例中，FTI為替吡法尼。在一些實施例中，該等方法包括(a)測定HPV陰性實體腫瘤病患具有H-Ras突變，且隨後(b)向該病患投與治療有效量之替吡法尼。

實體腫瘤為通常不含有囊腫或液體區域之異常組織腫塊。實體腫瘤可為良性或惡性的。不同類型之實體腫瘤係關於形成其之細胞類型命名(諸如肉瘤、癌瘤及淋巴瘤)。欲用本發明之方法治療之實體腫瘤可為肉瘤及癌瘤，包括頭頸癌、纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、骨肉瘤及其他肉瘤、滑膜瘤、間皮瘤、尤文氏腫瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、結腸癌、淋巴惡性疾病、胰臟癌、乳癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝細胞癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、甲狀腺癌、甲狀腺髓樣癌、乳頭狀甲狀腺癌、嗜鉻細胞瘤、皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、髓性癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝細胞瘤、膽管癌、絨膜癌、威爾姆斯氏腫瘤、子宮頸癌、睪丸腫瘤、精原細胞瘤、膀胱癌、黑素瘤及CNS腫瘤(諸如神經膠質瘤(諸如腦幹神經膠質瘤及混合神經膠質瘤)、神經膠母細胞瘤(亦稱為多形性膠質母細胞瘤)星形細胞瘤、CNS淋巴瘤、胚細胞瘤、髓母細胞瘤、神經鞘瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、少突神經膠質瘤、腦膜瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤及腦轉移瘤)。

在一些實施例中，本文中提供基於H-Ras突變之存在，用FTI治療實體腫瘤之方法，其中該實體腫瘤為甲狀腺癌、頭頸癌、唾液腺癌、惡性黑素瘤、腎上腺癌、乳癌、腎細胞癌、胰臟癌、非小細胞肺癌(NSCLC)或未

知原發性癌瘤。在一些實施例中，FTI為替吡法尼。通常投與患有各種類型或分期之實體腫瘤之病患的藥物包括(但不限於)西樂葆、依託泊苷、環磷醯胺、多西他賽、卡培他濱、IFN、他莫昔芬、IL-2、GM-CSF或其組合。

在一些實施例中，欲藉由本文中提供之方法治療之實體腫瘤可為甲狀腺癌、頭頸癌、尿道上皮癌、唾液癌、上消化道癌、膀胱癌、乳癌、卵巢癌、腦癌、胃癌、前列腺癌、肺癌、結腸癌、皮膚癌、肝癌及胰臟癌。在一些實施例中，欲藉由本文中提供之方法治療之膀胱癌可為移行細胞癌。

在一些實施例中，欲藉由本文中提供之方法治療之實體腫瘤可選自由以下組成之群：癌瘤、黑素瘤、肉瘤或慢性肉芽腫性疾病。

在一些實施例中，欲藉由本文中提供之方法治療之癌前病況可為光化性唇炎、巴雷斯特氏食道症、萎縮性胃炎、乳腺管原位癌、先天性角化不良、缺鐵性吞咽困難、扁平苔癬、口腔黏膜下纖維化、日光性彈性組織變性、子宮頸發育異常、息肉、黏膜白斑病、紅斑、鱗狀上皮內病變、癌前病症或癌前免疫增殖性病變。

在一些實施例中，基於個體中H-Ras突變之存在，本文中提供用FTI治療個體之實體腫瘤之方法及選擇用於FTI治療之實體腫瘤病患之方法，其中該實體腫瘤為甲狀腺癌、頭頸癌或唾液腺癌。在一些實施例中，實體腫瘤為甲狀腺癌。在一些實施例中，實體腫瘤為頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)。在一些實施例中，實體腫瘤為唾液腺癌。

頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)為全世界第6大最常見癌症，全世界每年有約650,000例病例及200,000例死亡，且在美國每年有約54,000新增病

例。其亦為中亞最常見癌症。

HNSCC具有2種不同致病源及相應腫瘤類型。第一亞型與抽菸及飲酒有關，且與人類乳頭狀瘤病毒無關(HPV-或HPV陰性)。第二亞型與感染高危HPV有關(HPV+或HPV陽性)。第二亞型大部分侷限於口咽癌。HPV+腫瘤為具有較佳預後之不同實體且可能需要差異性治療。

相當大一部分HNSCC，特定言之口咽癌，係由HPV感染引起。高危HPV亞型16在HNSCC中之所有腫瘤中佔85%。P16可用作HNSCC中，特定言之口咽中HPV感染之替代標記物。較準確之HPV測試係可用的且基於E6/E7偵測(Liang C等人, *Cancer Res.* 2012;72:5004-5013)。

HPV+HNSCC顯示之EGFR表現量顯著地低於HPV-HNSCC。EGFR擴增僅在HPV-HNSCC中發生。高EGFR基因複本數及蛋白質表現與晚期HNSCC中較差之臨床結果有關。

當前，再發性/轉移性HNSCC之一線療法包括基於鉑之雙重療法(doublet)(例如，順鉑/5-FU或卡鉑/太平洋紫杉醇)，視情況組合抗EGFR抗體療法(例如，西妥昔單抗(Cetuximab)、帕尼單抗(Panitumumab)、阿法替尼(Afatinib))。二線療法包括紫杉烷、甲胺喋呤及/或西妥昔單抗。抗EGFR抗體療法，諸如西妥昔單抗(一種嵌合IgG1)或帕尼單抗，可作為單一藥劑，與化學療法(例如，鉑/5-FU、順鉑)或與輻射療法一起使用。儘管在HNSCC中存在高EGFR表現量，但針對西妥昔單抗之單一藥劑反應率僅為13%且SD比率為33%，且當前無可用之預測性生物標記物。

開發用於HNSCC之藥物包括靶向PI3K路徑者：BKM120(布帕昔布(buparlisib))+西妥昔單抗、BYL719+西妥昔單抗、西羅莫司(Temsirolimus)+西妥昔單抗、瑞格塞布(Rigosertib)+西妥昔單抗；靶向

MET 路徑者：提瓦替尼 (Tivantinib)+ 西妥昔單抗、費拉妥珠單抗 (Ficlatuzumab)+西妥昔單抗；靶向EGFR/HER3路徑者：阿法替尼+西妥昔單抗±太平洋紫杉醇、帕曲妥單抗 (Patritumab)；靶向FGFR路徑者：BGJ398；靶向CDK4/6-細胞週期路徑者：帕博西里 (Palbociclib)、LEE011；RTK抑制劑：安羅替尼 (Anlotinib)；及化學療法：口服阿紮胞苷。最新的 HNSCC 治療選擇包括免疫療法，諸如抗PD1或抗PDL1抗體。

儘管使用手術、輻射、化學輻射及誘導化學療法已經達成局部及局部區域疾病之高治癒率，但再發性/轉移性疾病之存活率仍極差，且需要更佳治療選擇。

在一些實施例中，本文中提供基於H-Ras突變之存在，治療個體之HNSCC之方法。在一些實施例中，HNSCC可為HPV陰性HNSCC。在一些實施例中，該HNSCC可為復發性/再發性HNSCC。在一些實施例中，HNSCC可為轉移性HNSCC。本文中提供之方法包括(a)測定來自該個體之樣品中H-Ras突變之存在或不存在，且隨後(b)若測得該樣品具有H-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之FTI。該樣品可為腫瘤樣品。在一些實施例中，該等方法包括(a)測定HNSCC病患具有H-Ras突變，且隨後(b)向該個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，FTI為替吡法尼。

在一些實施例中，本文中提供基於H-Ras突變之存在，治療個體之唾液腺癌之方法。在一些實施例中，唾液腺癌可為晚期唾液腺癌。在一些實施例中，唾液腺癌可為轉移性唾液腺癌。本文中提供之方法包括(a)測定來自該個體之樣品中H-Ras突變之存在或不存在，且隨後(b)若測得該樣品具有H-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之FTI。該樣品可為腫瘤樣品。在一些實施例中，該等方法包括(a)測定唾液腺癌病患具有H-Ras突變，且

隨後(b)向該個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，FTI為替吡法尼。

在一些實施例中，本文中提供基於H-Ras突變之存在，治療個體之甲狀腺癌之方法。在一些實施例中，甲狀腺癌可為復發性/再發性甲狀腺癌。在一些實施例中，甲狀腺癌可為轉移性甲狀腺癌。在一些實施例中，甲狀腺癌可為晚期甲狀腺癌。本文中提供之方法包括(a)測定來自該個體之樣品中H-Ras突變之存在或不存在，且隨後(b)若測得該樣品具有H-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之FTI。該樣品可為腫瘤樣品。在一些實施例中，該等方法包括(a)測定HNSCC病患具有H-Ras突變，且隨後(b)向該個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，FTI為替吡法尼。

5.4. 示例性FTI及劑量

在一些實施例中，基於H-Ras突變之存在，本文提供用替吡法尼治療個體之癌症或選擇用於替吡法尼治療之癌症病患的方法。在一些實施例中，該等方法包括用本文所描述或此項技術中另外已知之另一FTI治療該個體。在一些實施例中，FTI係選自由以下組成之群：替吡法尼、阿格拉賓、紫蘇醇、洛那法尼(SCH-66336)、L778123、L739749、FTI-277、L744832、CP-609,754、R208176、AZD3409及BMS-214662。

在一些實施例中，FTI係經口、非經腸、經直腸或表面投與。在一些實施例中，FTI係經口投與。在一些實施例中，替吡法尼係經口、非經腸、經直腸或表面投與。在一些實施例中，替吡法尼係經口投與。

在一些實施例中，FTI係以每公斤體重1至1000 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係一天投與兩次。在一些實施例中，FTI係一天兩次以200至1200 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係一天兩次以600 mg劑量投與。在一些實施例中，FTI係一天兩次以900 mg劑量投與。在一些實施例

中，替吡法尼係以每公斤體重1至1000 mg之劑量投與。在一些實施例中，替吡法尼係一天投與兩次。在一些實施例中，替吡法尼係一天兩次以200至1200 mg之劑量投與。在一些實施例中，替吡法尼係一天兩次以600 mg劑量投與。在一些實施例中，替吡法尼係一天兩次以900 mg劑量投與。

在一些實施例中，FTI係在治療週期中投與。在一些實施例中，FTI係隔週投與。在一些實施例中，FTI係在28天治療週期之第1至7天及第15至21天投與。在一些實施例中，FTI係在28天治療週期之第1至7天及第15至21天一天兩次以900 mg劑量經口投與。在一些實施例中，替吡法尼係在治療週期中投與。在一些實施例中，替吡法尼係隔週投與。在一些實施例中，替吡法尼係在28天治療週期之第1至7天及第15至21天投與。在一些實施例中，替吡法尼係在28天治療週期之第1至7天及第15至21天一天兩次以900 mg劑量經口投與。

在一些實施例中，FTI投與至少3個週期。在一些實施例中，FTI投與至少6個週期。在一些實施例中，FTI投與至多12個週期。在一些實施例中，FTI係在28天治療週期之第1至7天及第15至21天一天兩次以900 mg劑量經口投與，持續至少三個週期。在一些實施例中，替吡法尼投與至少3個週期。在一些實施例中，替吡法尼投與至少6個週期。在一些實施例中，替吡法尼投與至多12個週期。在一些實施例中，替吡法尼係在28天治療週期之第1至7天及第15至21天一天兩次以900 mg劑量經口投與，持續至少三個週期。

在一些實施例中，本文中提供基於H-Ras突變之存在，用替吡法尼治療個體之HNSCC之方法。在一些實施例中，HNSCC可為HPV陰性HNSCC。在一些實施例中，該HNSCC可為復發性/再發性HNSCC。在一些實施例中，HNSCC可為轉移性HNSCC。本文中提供之方法包括(a)測定

來自該個體之樣品中H-Ras突變之存在或不存在，且隨後(b)若測得該樣品具有H-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之替吡法尼。該樣品可為腫瘤樣品。在一些實施例中，該等方法包括(a)測定HNSCC病患具有H-Ras突變，且隨後(b)向該個體投與治療有效量之替吡法尼。

在一些實施例中，本文中提供基於H-Ras突變之存在，用替吡法尼治療個體之唾液腺癌之方法。在一些實施例中，唾液腺癌可為晚期唾液腺癌。在一些實施例中，唾液腺癌可為轉移性唾液腺癌。本文中提供之方法包括(a)測定來自該個體之樣品中H-Ras突變之存在或不存在，且隨後(b)若測得該樣品具有H-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之替吡法尼。該樣品可為腫瘤樣品。在一些實施例中，該等方法包括(a)測定唾液腺癌病患具有H-Ras突變，且隨後(b)向該個體投與治療有效量之替吡法尼。在一些實施例中，該等方法包括投與該個體本文所描述或此項技術中另外已知之另一FTI。在一些實施例中，FTI係選自由以下組成之群：替吡法尼、阿格拉賓、紫蘇醇、洛那法尼(SCH-66336)、L778123、L739749、FTI-277、L744832、CP-609,754、R208176、AZD3409及BMS-214662。

在一些實施例中，本文中提供基於H-Ras突變之存在，用替吡法尼治療個體之甲狀腺癌之方法。在一些實施例中，甲狀腺癌可為復發性/再發性甲狀腺癌。在一些實施例中，甲狀腺癌可為轉移性甲狀腺癌。在一些實施例中，甲狀腺癌可為晚期甲狀腺癌。本文中提供之方法包括(a)測定來自該個體之樣品中H-Ras突變之存在或不存在，且隨後(b)若測得該樣品具有H-Ras突變，則向該個體投與治療有效量之替吡法尼。該樣品可為腫瘤樣品。在一些實施例中，該等方法包括(a)測定HNSCC病患具有H-Ras突變，且隨後(b)向該個體投與治療有效量之替吡法尼。在一些實施例中，該等方

法包括投與該個體本文所描述或此項技術中另外已知之另一FTI。在一些實施例中，FTI係選自由以下組成之群：替吡法尼、阿格拉賓、紫蘇醇、洛那法尼(SCH-66336)、L778123、L739749、FTI-277、L744832、CP-609,754、R208176、AZD3409及BMS-214662。

在一些實施例中，該等方法包括(a)測定HNSCC病患具有H-Ras突變，且隨後(b)向該個體投與替吡法尼，其中替吡法尼係在28天治療週期之第1至7天及第15至21天一天兩次以900 mg劑量經口投與。在一些實施例中，HNSCC病患患有復發性/難治性HNSCC。在一些實施例中，HNSCC病患患有HPV陰性HNSCC。

在一些實施例中，該等方法包括(a)測定唾液腺癌病患具有H-Ras突變，且隨後(b)向該個體投與替吡法尼，其中替吡法尼係在28天治療週期之第1至7天及第15至21天一天兩次以900 mg劑量經口投與。

在一些實施例中，該等方法包括(a)測定甲狀腺癌病患具有H-Ras突變，且隨後(b)向該個體投與替吡法尼，其中替吡法尼係在28天治療週期之第1至7天及第15至21天一天兩次以900 mg劑量經口投與。

在一些實施例中，該等方法進一步包含向患有含H-Ras突變之實體腫瘤之病患投與第二療法。在一些實施例中，第二療法為化學療法，諸如順鉑、5-FU、卡鉑、太平洋紫杉醇或基於鉑之雙重療法(例如，順鉑5-FU或卡鉑/太平洋紫杉醇)。在一些實施例中，第二療法為抗EGFR抗體療法(例如，西妥昔單抗、帕尼單抗、阿法替尼)。在一些實施例中，第二療法為紫杉烷、甲胺喋呤及/或西妥昔單抗。在一些實施例中，第二療法為輻射療法。在一些實施例中，第二療法包括靶向PI3K路徑者：BKM120(布帕昔布(buparlisib))+西妥昔單抗、BYL719+西妥昔單抗、西羅莫司

(Temsirolimus)+西妥昔單抗、瑞格塞布(Rigosertib)+西妥昔單抗；靶向MET路徑者：提瓦替尼(Tivantinib)+西妥昔單抗、費拉妥珠單抗(Ficlatuzumab)+西妥昔單抗；靶向EGFR/HER3路徑者：阿法替尼+西妥昔單抗±太平洋紫杉醇、帕曲妥單抗(Patritumab)；靶向FGFR路徑者：BGJ398；靶向CDK4/6-細胞週期路徑者：帕博西里(Palbociclib)、LEE011；RTK抑制劑：安羅替尼(Anlotinib)；及化學療法：口服阿紮胞苷。在一些實施例中，第二療法為免疫療法，諸如抗PD1或抗PDL1抗體。

6. 實例

應理解，不實質上影響本發明各種實施例之活性的修改亦提供於本文中所提供之本發明之定義內。因此，以下實例意欲說明而並非限制本發明。本文所引用之所有參考文獻均以全文引用的方式併入本文中。

實例I

鑑別與替吡法尼之臨床益處有關之免疫生物標記物

有關來自兩項AML研究之骨髓樣品中基因表現譜之分析以及多個細胞株中之替吡法尼IC50資料揭示，多個免疫相關基因，尤其NK細胞相關基因與替吡法尼之較佳預後有關。儘管此等基因中有一些看來對替吡法尼治療不具有特異性，但包括KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM在內之其他基因與替吡法尼之臨床益處特異性相關，但不與諸如阿糖胞苷及米托蒽醌之其他非FTI化學療法相關。

當前的研究使用由在調查FTI替吡法尼之功效及安全性之兩項臨床研究中收集的骨髓樣品之全局基因表現譜產生之微陣列資料。一項臨床研究係在患有先前未治療之AML的65歲或超過65歲之成年病患中進行，且另一項係在復發性及難治性AML中進行。此等研究之臨床結果先前已公開

(Lancet 等人, Blood 109:1387-1394(2007) ; Harousseau 等人, Blood 9:9(2007) ; Raponi等人, Clin.Cancer Res.13:2254-2260(2007)) , 且基因譜資料在NCBI Gene Expression Omnibus(GEO, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>)中公開可得且可經由GEO系列寄存編號GSE8970及GSE5122評估。

如Raponi等人, Blood 111:2589-96(2008)中所描述, BM樣品係在用替吡法尼治療之前自同意病患收集且現場處理單核細胞。自細胞樣品提取總RNA, 進行品質控制, 且進一步處理以用於微陣列分析。DNA係自同一樣品分離。分析樣品中全局基因表現及/或特定基因之定量聚合酶鏈反應(QPCR)。

對替吡法尼之反應報告於臨床研究報導中且定義為病患具有完全緩解(CR)、部分緩解(PR)或血液學改善(HI)。納入PR及HI病患作為反應者, 因為先前顯示其具有與實現CR者類似之存活益處。簡言之, CR定義為BM顯示低於5%之骨髓母細胞且所有細胞株正常成熟、絕對嗜中性白血球計數(ANC)為至少 10^9 個/L(1000個/ μ L), 及血小板計數為 100×10^9 個/L(100 000個/ μ L)。PR定義為存在ANC及血小板恢復至以上所規定之水準, 但具有5%至19% BM母細胞且BM母細胞百分含量自基線降低超過50%。HI定義與PR相同, 不過ANC恢復至 0.5 至 1×10^9 個/L(500至1000個/ μ L)且血小板計數恢復至20至 100×10^9 個/L(20 000至100 000個/ μ L)。進行性疾病(PD)定義為以下任一種: BM母細胞百分含量自基線增加超過50%(若基線低於5%, 則超過5%母細胞; 若基線為5%至10%, 則超過10%母細胞; 且若基線為10%至20%, 則超過20%母細胞); 循環母細胞增加超過50%; 在至少2個連續情況循環母細胞存在新外觀; 或發展髓外白血病。穩定疾病(SD)定義為不符合CR、PR、HI或PD標準之任何反應。

使用卡普蘭邁耶曲線研究生物標記物值與臨床益處之間之關係。多個NK細胞相關基因之鑑別、在一些替吡法尼病患中觀察到的反應之長持續時間及RAS介導之信號轉導在NK細胞中之作用證實，AML病患對替吡法尼治療之反應性可由免疫細胞之骨髓浸潤引起。

1.KIR2DS5表現量與替吡法尼之臨床益處之相關性

如圖1A中所示，KIR2DS5之表現量與用替吡法尼治療AML病患之結果相關。當基於不同臨床反應對病患分類時，發現PD病患集中於KIR2DS5表現連續譜之下端；CR病患集中於KIR2DS5表現連續譜之較上端；及HI及SD病患集中於CR組與PD組之間。

另外，鑑別出KIR2DS5之表現量與用替吡法尼治療之AML病患之PFS之間存在強烈相關性(圖1B)。KIR2DS5表現量在最高(第4)四分位數處之病患相較於其餘病患具有統計學上顯著之較長PFS。相關性表明，可基於KIR2DS5之表現量選擇用於替吡法尼治療之AML病患以便增大對該治療起反應之可能性。

2.KIR2DS2與KIR2DL2之表現比率與替吡法尼之臨床益處之間的特異性相關性

如圖2A及2B中所示，KIR2DS2之表現量與KIR2DL2之表現量的比率(2DS2/2DL2比率)與用替吡法尼治療之AML病患的PFS(圖2A)及OS(圖2B)具有強相關性。如所示，2DS2/2DL2比率在最高(第4)四分位數的病患相較於其餘病患群具有統計學上顯著之較長PFS(中值=431天)及OS(中值=750天)。

此外，2DS2/2DL2比率與臨床益處之間之相關性為替吡法尼特異性的且關於諸如阿糖胞苷及米托蒽醌之其他非FTI化學治療劑未觀察到(化療資

料來自Metzeler KH等人, Blood, 112:4193-201 (2008))。如圖3A及3B以及下表中所示，用高劑量阿糖胞苷及米托蒽醌治療之AML病患的存活概率在2DS2/2DL2比率處於前四分位數之病患與其餘病患之間無差別。

研究	5 th Q/1-4 th Q/ 總中值(天)	設定	治療	HR	N/5 th Q
GSE12417-GPL96	233/321/294	前線	高劑量阿糖胞苷加米托蒽醌	1.39	163/33
GSE12417-GPL570	308/624/538	前線	在17 pts中高劑量阿糖胞苷加米托蒽醌/密集化療	1.38	79/16
GSE8970 (CTEP-20)	754/179/233	前線老年人	替吡法尼	0.21	34/7

2DS2/2DL2比率與替吡法尼之臨床益處之間的特異性相關性表明，可基於2DS2/2DL2比率選擇用於替吡法尼治療之AML病患以便增大對該治療之總體反應。

3.KIR2DS5與KIR2DL5表現比率與替吡法尼之臨床益處之間的特異性相關性

如圖4A中所示，KIR2DS5之表現量與KIR2DL5A之表現量的比率(2DS5/2DL5比率)與用替吡法尼治療之AML病患之PFS及OS存在強相關性。如所示，2DS5/2DL5A比率在最高(第4)四分位數之病患相較於其餘病患群具有統計學顯著之較長PFS及OS。

此外，2DS5/2DL5比率與臨床益處之間之相關性為替吡法尼特異性的且關於諸如阿糖胞苷及米托蒽醌之其他非FTI化學治療劑未觀察到(化療資料來自Metzeler KH等人, Blood, 112:4193-201 (2008)) (圖4B)。如圖4B中所示，用高劑量阿糖胞苷及米托蒽醌治療之AML病患之存活概率在具有不同2DS5/2DL5比率之病患間無差別。

2DS5/2DL5比率與替吡法尼之臨床益處之間的特異性相關性表明，可基於2DS5/2DL5比率選擇用於替吡法尼治療之AML病患以便增大對該治

療之總體反應。

4. GZMM表現量與替吡法尼之臨床益處之相關性

如圖5中所示，GZMM之表現量與用替吡法尼治療AML病患之結果相關。當基於不同臨床反應對病患分類時，發現PD病患集中於GZMM表現連續譜之下端且在四組(CR、HI、SD及PD)間具有最低的GZMM中值表現量。CR病患集中於GZMM表現連續譜之較高處且在該四組間具有最高的GZMM中值表現量。

另外，在GZMM之表現量與用替吡法尼治療之AML病患之OS及PFS之間亦鑑別到強相關性(圖6A)。GZMM表現量在最高(第4)四分位數處之病患相較於其餘病患具有統計學上顯著之較長OS及PFS。GZMM表現量與臨床益處之間之相關性為替吡法尼特異性的且關於諸如阿糖胞苷及米托蒽醌之其他非FTI化學治療劑未觀察到(圖6B)。該特異性相關性表明，可基於GZMM之表現量選擇用於替吡法尼治療之AML病患以便增大對該治療總體反應。

5. KIR2DS2表現量與替吡法尼之臨床益處之相關性

如圖7A中所示，KIR2DS2之表現量與用替吡法尼治療AML病患之結果相關。另外，鑑別出KIR2DS2之表現量與用替吡法尼治療之AML病患之OS之間存在強相關性(圖7A)。KIR2DS2表現量在最高(第4)四分位數處之病患相較於其餘病患具有統計學顯著之較長OS(圖7A及圖7B，左上圖)。

如圖7B及下表中所示，KIR2DS2之表現與包括完全反應率及存活終點之臨床益處具有強相關性。KIR2DS2表現在第四(第4)四分位數之病患的中值存活期為564天，而KIR2DS2表現在第1至第3四分位數之病患的中值存活期為153天。相比之下，鑑別出在德國AML合作組1999研究(AML CG

1999)中招收的一小組51位先前未治療之老年(>65歲)AML病患中NK細胞標記物(包括KIR2DS2)之表現與由化學療法治療得到之臨床益處之間無相關性(圖7B, 右圖)。在先前2期臨床試驗中用替吡法尼治療的34位先前未治療之不良風險老年AML病患中, 有25位具有早期MDS。此特異性相關性表明, 可基於KIR2DS2之表現量選擇用於替吡法尼治療之癌症病患以便增大對關於AML及MDS之治療起反應之可能性。

治療(n)	中值總存活期(天)	KIR2DS2下部第1至第3四分位數之中值存活期(天)	KIR2DS2最高第4位四分位數(上部)中值存活期(天)	風險比率
替吡法尼 (34)	233	153	564	0.303
化學療法 (51)	240	176	284	0.83

實例II

A. 用於替吡法尼臨床試驗之AML病患之分層

可進行臨床試驗, 其包括KIR分型作為病患納入標準之一部分。舉例而言, 可在年齡超過60歲或在其他方面不適合標準化學療法, 或患有難治性或復發性AML之AML病患中進行有關替吡法尼治療之研究。

在AML病患容許進行臨床試驗之前, 自該病患獲得骨髓樣品或血液樣品。接著對樣品進行微陣列分析。根據製造商說明書(Qiagen), 自經Trizol處理之骨髓樣品分離DNA。分析樣品之全局基因表現, 及特定基因, 包括KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5及KIR2DL5之定量聚合酶鏈反應(QPCR)。尤其微陣列分析提供該病患之KIR基因之基因型。若該病患鑑別為KIR2DS2基因之攜帶者, 或KIR2DS5基因之攜帶者, 則容許該病患進行替吡法尼試驗。示例性納入標準可如下:

- AML診斷之病理性證明($\geq 20\%$ 骨髓母細胞)
- ECOG機能狀態為0或1

- 病患必須能夠提供知情同意書
- SGOT及SGPT= $\leq 2.5 \times$ 正常界限值(1級)
- 血清肌酸酐= $\leq 1.5 \times$ 正常界限值(1級)
- AML(以下任一種)：
 - ≥ 70 歲成人新診斷之AML
 - 由 ≥ 60 歲成人之MDS引起的新診斷之AML
 - 活檢證實之復發性或難治性AML
 - 白血病母細胞 $\geq 30,000$ 個/ μL 之白細胞過多
- 由骨髓活檢證實為KIR2DS2或KIR2DS5之攜帶者。

示例性劑量方案可為：病患在第1至21天一天兩次(B.I.D.)經口(PO)接受600 mg替吡法尼。在無疾病進展或不可接受之毒性存在下，每28天重複療程。

完全緩解(CR)率及部分緩解(PR)率可為該試驗之主要結果量度。

B.以免疫細胞標記物作為次要終點的替吡法尼臨床試驗之MDS病患

可進行臨床試驗，其包括KIR分型作為病患納入標準之一部分。舉例而言，可在患有MDS，或具體言之，患有低危MDS之AML病患中進行關於替吡法尼治療之研究。該研究之主要終點為根據成人骨髓發育不良/骨髓增生性贅瘤國際工作組標準或相關反應評估系統的輸注獨立性。次要終點可包括分析免疫細胞標記物，尤其NK細胞標記物，諸如KIR2DS2、KIR2DS5、KIR2DL2、KIR2DL5及GZMM。

當低危MDS病患容許進行臨床試驗時，自該病患獲得骨髓樣品或血液樣品。接著對樣品進行微陣列分析。根據製造商說明書(Qiagen)，自經Trizol處理之骨髓樣品分離DNA。分析樣品之全局基因表現，及特定基因，諸如

KIR2DS2、KIR2DL2、KIR2DS5、KIR2DL5及GZMM之定量聚合酶鏈反應(QPCR)。尤其微陣列分析提供該病患之KIR基因之基因型。

示例性劑量方案可為：病患在第1至21天一天兩次(B.I.D.)經口(PO)接受600 mg替吡法尼。在無疾病進展或不可接受之毒性存在下，每28天重複療程。

亦可使用伴隨診斷測試輔助在患有低危MDS之病患群中選擇進行替吡法尼臨床試驗之病患。可使用如本文中所描述或此項技術中另外已知的偵測NK細胞中KIR基因之存在或不存在的基因分析。亦可使用本文所描述之分析(例如，基於PCR之分析)，或此項技術中另外已知測定生物標記物表現量的分析，且可確定病患選擇之最佳生物標記物截止標準用於子序列臨床研究。

實例III

關於CMML病患之個性化治療決定

可採用以下程序確定CMML病患是否適於FTI治療，諸如替吡法尼治療。

在治療之前，自病患收集BM樣品，且現場處理單核細胞。使用Trizol套組(Qiagen, Santa Clarita, CA)自細胞樣品提取總RNA。藉由在Agilent生物分析儀(Agilent, Palo Alto, CA)上評估核糖體譜帶之存在來測定RNA品質。良好品質樣品進一步處理以用於微陣列分析。

對於每一樣品，使用高容量cDNA逆轉錄套組(High Capacity cDNA Reverse Transcription kit；Applied Biosystems, Foster City, CA)，根據製造商之說明書反轉錄1 g總RNA(如藉由OD260評估)。可接著在25°C下培育樣品10分鐘，且接著在37°C下培育30分鐘以實現最佳RNA轉化。使用

ABI Prism 7900HT序列偵測系統(Applied Biosystems)進行QPCR，其中所有樣品一式三份操作。每一反應包括含有尿嘧啶-*N*-醣苷酶(Applied Biosystems)之5 μ L Taqman Universal PCR主混合物、4.5 μ L cDNA模板及0.5 μ L 20X Assay on Demand基因表現分析混合物(Applied Biosystems)或9 pmol正向引子及反向引子，以及2.5 pmol探針，總反應體積為10 μ L。選擇所有引子及螢光素胺基酸酯(FAM)螢光探針集以產生低於100個核苷酸之擴增子，從而允許自降解之RNA樣品擴增轉錄物。引子及探針經設計用於特異性擴增KIR2DS2及KIR2DL2。所有引子集橫跨外顯子邊界且因此特異性擴增mRNA轉錄物而非基因組DNA。

接著使用此項技術中已知之方法(例如，Ma等人，Cancer Cell, 5:607-616(2004)，以全文引用的方式併入本文)計算KIR2DS2/KIR2DL2表現比率。藉由減去來自樣品集之平均Ct，除以標準差且接著計算每一基因之標準化值之差異來對原始Ct值進行標準化。

如本文中所描述，KIR2DS2/KIR2DL2之參考表現比率可藉由統計分析測定。如圖2A及2B(以上實例I、II)中所示，例如，參考表現比率可為區分2DS2/2DL2比率在最高(第4)四分位數之病患與其餘病患的表現比率。因此，若測定CMML病患之2DS2/2DL2比率高於參考比率(即，CMML病患之2DS2/2DL2比率在最高(第4)四分位數)，且並未以另外的方式防止該病患接受替吡法尼治療，則指定替吡法尼治療。另一方面，若測定CMML病患之2DS2/2DL2比率低於參考比率，則不推薦替吡法尼治療。

若對CMML病患指定替吡法尼治療，則該CMML病患可同時接受腫瘤學家認為適合的另一治療，諸如電離輻射，或第二活性劑，或支持性護理療法。第二活性劑可為DNA低甲基化劑，諸如阿紮胞苷或地西他濱。

實例IV

替吡法尼在具有野生型**K-RAS/N-RAS**狀態之骨髓及淋巴細胞株中之較低

IC50

如下表中所示，有關在多個骨髓及淋巴細胞株中替吡法尼**IC50**資料之分析揭示，帶有密碼子12、13及/或61 **N-RAS**或**K-RAS**突變之細胞株對替吡法尼具有抗性，而不帶有此等突變之細胞株，包括具有野生型**N-RAS**及**K-RAS**者對替吡法尼治療較敏感。

骨髓及淋巴細胞株之替吡法尼**IC50**。

細胞株	NRAS	KRAS	替吡法尼 IC50 (log μ M)
ML-2	wt	A146T	-4.29
SIG-M5	wt	wt	-4.23
QIMR-WIL	wt	wt	-4.12
CMK	wt	wt	-1.89
GDM-1	wt	wt	-1.04
HEL	wt	wt	-0.93
NKM-1	wt	wt	-0.26
CESS	wt	wt	0.70
OCI-AML2	wt	wt	0.71
KG-1	wt	wt	1.12
MONO-MAC-6	wt	wt	1.21
CTV-1	wt	wt	1.52
HL-60	Q61L	wt	1.94
KMOE-2	Q61R	wt	2.14
K052	G13R	wt	2.77
NOMO-1	wt	G13D	6.84
THP-1	G12D	wt	7.67
P31-FUJ	G12C	wt	7.76

資料來自癌症藥物敏感性基因組學(Genomics of Drug Sensitivity in Cancer, 「GDSC」)。

實例V

在用替吡法尼治療的具有**N-RAS/K-RAS**野生型腫瘤狀態之**MDS/CMML**病患中之持久反應

在1期劑量遞增研究中用替吡法尼治療二十一位患有MDS之病患。一天兩次投與替吡法尼(3週給藥/1週停藥方案，持續8週)(起始劑量，一天兩次口服300 mg；總劑量，600 mg)。

在20位可評估病患中有6位(30%)觀察到客觀反應：3例HI、2例PR及1例CR。如下表2中所示，具有野生型N-RAS及K-RAS之MDS病患較可能具有持久反應(Kurzrock等, *Blood*, 102(13):4527- 34 (2003))。

診斷	反應	持續時間 (月)	總日劑量，mg	Ras突變
RAEB	HI	16	300*	無
CMML	HI	2	600	有(K-RAS)
CMML	PR	6	600	有(N-RAS)
CMML	PR	16+	800	無
RAEB	HI	3	900	無
RAEB-T	CR	9+	800	無

*病患以600 mg/d之總日劑量起始，但在2週之後劑量減小。

RAEB：具有過量母細胞之難治性貧血。

實例VI

在用替吡法尼治療的具有N-RAS野生型狀態之AML病患中的較長PFS及較高反應率

CTEP-20為在先前未治療之老年或不適合AML病患中進行的替吡法尼2期臨床試驗。(Raponi等人, *Blood* 111:2589-96 (2008))。

測定32位病患之N-RAS基因狀態。如圖8中所示，相較於具有突變體N-RAS之AML病患(PFS=65天)，在具有野生型N-RAS之AML病患中觀察到較佳PFS之傾向(PFS=157天)。如圖9中所示，具有野生型N-RAS之病患的反應率(43% ORR)高於具有突變體N-RAS之病患(27% ORR)。因此，可

基於RAS基因之突變狀態選擇用於替吡法尼治療之AML病患以便增大對該治療之反應性。

實例VII

在基於RAS突變狀態分層的CMML病患中進行之替吡法尼臨床試驗

本實例描述替吡法尼之2期臨床研究，其中主要目的係在患有慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)之個體中及在疾病為KRAS/NRAS野生型的患有CMML之個體中，使用骨髓發育不良/骨髓增生國際工作組(MDS/MPN IWG)標準，針對替吡法尼之客觀反應率(ORR)評估替吡法尼之抗腫瘤活性。次要目的包括瞭解替吡法尼對CR率、完全細胞遺傳學緩解、部分緩解、骨髓反應臨床益處之影響；反應持續時間；1年時之PFS率；1年時之存活率；根據4.03版國家癌症學會不良事件常用術語標準(NCI CTCAE v 4.03)之不良事件(AE)型態。

2期研究針對ORR調查替吡法尼在患有CMML之個體中之抗腫瘤活性。招收至多20位合格個體且基於個體在KRAS及/或NRAS突變狀態，回顧性地將其分入兩層之一大約每層大約10位個體層數。第一層可招收具有腫瘤KRAS及野生型狀態之個體。第二層可招收具有腫瘤KRAS突變體、NRAS突變體或雙重突變體狀態之個體。

在28天週期中，個體可隔週(第1至7天及第15至21天)在7天內一天兩次(b.i.d.)與食物一起經口投與900 mg起始劑量之替吡法尼。若個體在900 mg劑量下未經歷劑量限制性毒性，則由調查員酌情處理可將替吡法尼劑量增加至1200 mg b.i.d.。發生認為與替吡法尼有關之嚴重不良事件(SAE)或≥2級治療引發之不良事件(TEAE)且持續≥14天的個體將不經歷劑量遞增。亦允許逐步減小300 mg劑量以控制治療相關、治療引發之毒性。

在無不可管理之毒性存在下，個體可繼續接受替吡法尼治療，直至疾病進展。若觀察到完全反應，則可在反應起始外維持替吡法尼療法至少6個月。

在篩選時及在第2、4、6週期及之後大約每12週(第9、12、15週期等)期間進行的第22天隨訪(±5天)時，可進行疾病評估(骨髓、血液學及生活品質評價)。可在篩選時及至少每月進行血液學評估，包括末梢血液評價及輸注要求審查，直至疾病進展。在第1週期第1天之前4週內於骨髓抽出物/生檢確定其診斷的個體無需篩選骨髓抽出物/生檢以起始治療且可提供樣品以完成研究目的。若用於預定疾病評估之骨髓抽出物不足，則可進行骨髓活檢。若調查員認為有必要，則可進行另外的疾病血液學評估。儘可能地獨立於可能的治療週期延遲維持疾病及血液學評估之時間安排。

實例VIII

關於CMML病患之個性化治療決定

可採用以下程序確定CMML病患是否適於FTI治療，諸如替吡法尼治療。

DNA可主要在CMML呈現時自病患之骨髓細胞(單核細胞或白血球層)或末梢血液提取。在ABI 3100定序儀(Applied Biosystems, Foster City, CA)上，使用螢光引子適應性鏈終止方法，藉由DNA定序測定N-Ras及K-Ras之突變狀態。當直接定序無用時，選殖PCR產物(Original TA選殖套組；Invitrogen, Groningen, Netherlands)並定序。

若測定CMML病患在K-Ras或N-Ras之密碼子12、13及61處不具有任何突變，或若測定CMML病患具有野生型K-Ras及N-Ras，及若並未以另外的方式防止病患接受替吡法尼治療，則指定替吡法尼治療。另一方面，若

測定CMML病患具有引起N-Ras或K-Ras活化之N-Ras或K-Ras突變，則不推薦替吡法尼治療。

若對CMML病患指定替吡法尼治療，則該CMML病患可同時接受腫瘤學家認為適合的另一治療，諸如電離輻射，或第二活性劑，或支持性護理療法。第二活性劑可為DNA低甲基化劑，諸如阿紮胞苷或地西他濱。

實例IX

在基於突變分層之實體腫瘤患者中進行的替吡法尼臨床試驗

起始2期臨床試驗以使用替吡法尼治療具有已知HRAS突變之晚期腫瘤。臨床試驗設計包括招收2組各18位病患。第1組招收患有具有HRAS突變之惡性甲狀腺腫瘤之個體，與甲狀腺組織學無關。第2組招收患有除甲狀腺癌外之非血液HRAS突變體腫瘤的滿足合格標準之任何個體。

此臨床試驗設計成包括兩個階段，其中第一階段包括11位可評估病患，且第二階段包括7位另外的可評估病患，且若在第一階段中之一個組中觀察到1例或無客觀反應，則一組將不繼續第二階段。若在一組18位個體中觀察到至少4例反應，則認為該臨床試驗呈陽性。主要終點為客觀反應率，且腫瘤反應評估係根據實體腫瘤反應評價標準1.1版標準(需要確認反應)進行。

根據該方案，在28天週期中隔週(第1至7天及第15至21天)於7天內一天兩次(b.i.d.)與食物一起向招收之病患經口投與900 mg起始劑量之替吡法尼。若個體在900 mg劑量下未經歷劑量限制性毒性，則由調查員酌情處理可將替吡法尼劑量增加至1200 mg b.i.d.。發生認為與替吡法尼有關之嚴重不良事件(SAE)或 ≥ 2 級治療引發之不良事件(TEAE)且持續 ≥ 14 天的個體將不經歷劑量遞增。亦允許逐步減小300 mg劑量以控制治療相關、治療引

發之毒性。

在第一組招收四(4)位可評估病患(具有HRAS突變之惡性甲狀腺腫瘤病患)且在第二組中招收十一(11)位可評估病患(患有除甲狀腺癌外的具有HRAS突變之非血液惡性疾病之病患)。在該第二組中，該等病患中有三位(3)患有復發性/難治性頭頸癌且該三(3)位中有兩(2)位經歷確定之客觀部分反應(PR)且第三位病患經歷疾病穩定化超過六個月(>8個月)。全部三位頭頸部癌病患為HPV陰性。所有頭頸部病患仍繼續研究。治療3個週期之後在兩位PR病患中觀察到反應，一位在六個週期時觀察到且另一位在三個週期時觀察到。此外，招收的五(5)位病患患有具有HRAS突變之唾液腺癌，且其中三(3)位經歷疾病穩定化超過六個月(>7、9及>11個月) 第2組進行至試驗第二階段，根據該試驗方案招收另外七位病患。

實例X

關於實體腫瘤病患之個性化治療決定

可採用以下程序以確定患有實體腫瘤之病患是否適於治療，諸如替吡法尼治療。該病患可患有甲狀腺腫瘤。該病患可患有唾液腺腫瘤。該病患亦可患有頭頸部腫瘤。該頭頸部腫瘤可為頭頸部腫瘤鱗狀癌瘤。

可自病患之腫瘤樣品提取DNA。在ABI 3100定序儀(Applied Biosystems, Foster City, CA)上，使用螢光引子適應性鏈終止方法，藉由DNA定序測定H-Ras之突變狀態。當直接定序無用時，選殖PCR產物(Original TA選殖套組；Invitrogen, Groningen, Netherlands)並定序。

若測定患有實體腫瘤之病患在H-Ras之密碼子12、13及61處具有突變，或具有引起H-Ras活化之另一突變，及若並未以另外的方式防止病患接受替吡法尼治療，則指定替吡法尼治療。另一方面，若測定病患不具有

引起H-Ras活化之任何突變，或具有野生型H-Ras，則不推薦替吡法尼治療。

若對該病患指定替吡法尼治療，則該病患可同時接受腫瘤學家認為適合的另一治療，諸如電離輻射，或第二活性劑，或支持性護理療法。就頭頸部鱗狀癌瘤病患而言，另外治療可為抗EGFR抗體治療、抗PD1/PDL1治療。



申請日: 105/08/16

IPC分類: A61K 31/4709 (2006.01)
C12Q 1/68 (2006.01)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

以法呢基轉移酶 (FARNESYLTRANSFERASE) 抑制劑治療癌症病患之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING CANCER PATIENTS WITH
FARNESYLTRANSFERASE INHIBITORS

【中文】

本發明係關於分子生物學及癌症生物學領域。具體言之，本發明係關於用法呢基轉移酶抑制劑(FTI)治療個體之方法，其包括基於該個體中某些免疫基因之基因分型及表現譜以及RAS突變狀態測定該個體是否可能對該FTI治療起反應。

【英文】

The present invention relates to the field of molecular biology and cancer biology. Specifically, the present invention relates to methods of treating a subject with a farnesyltransferase inhibitor (FTI) that include determining whether the subject is likely to be responsive to the FTI treatment based on genotyping and expression profiling of certain immunological genes and RAS mutation status in the subject.

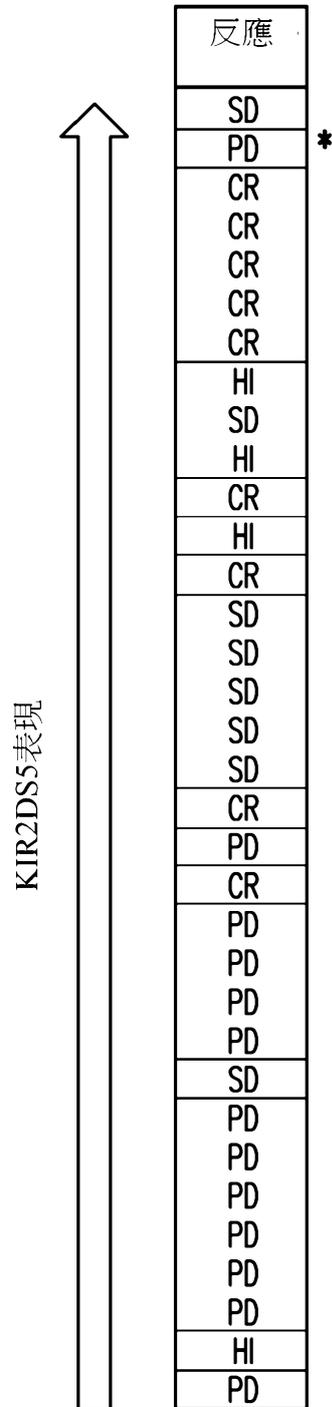
【指定代表圖】

圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

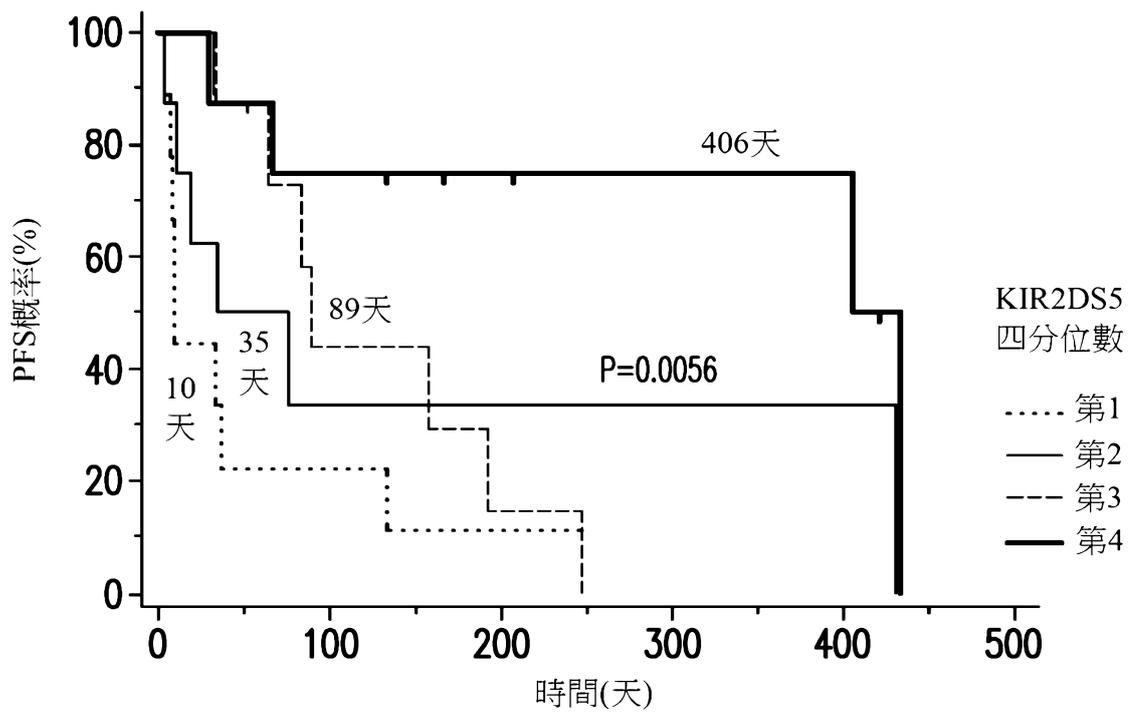
無

【發明圖式】

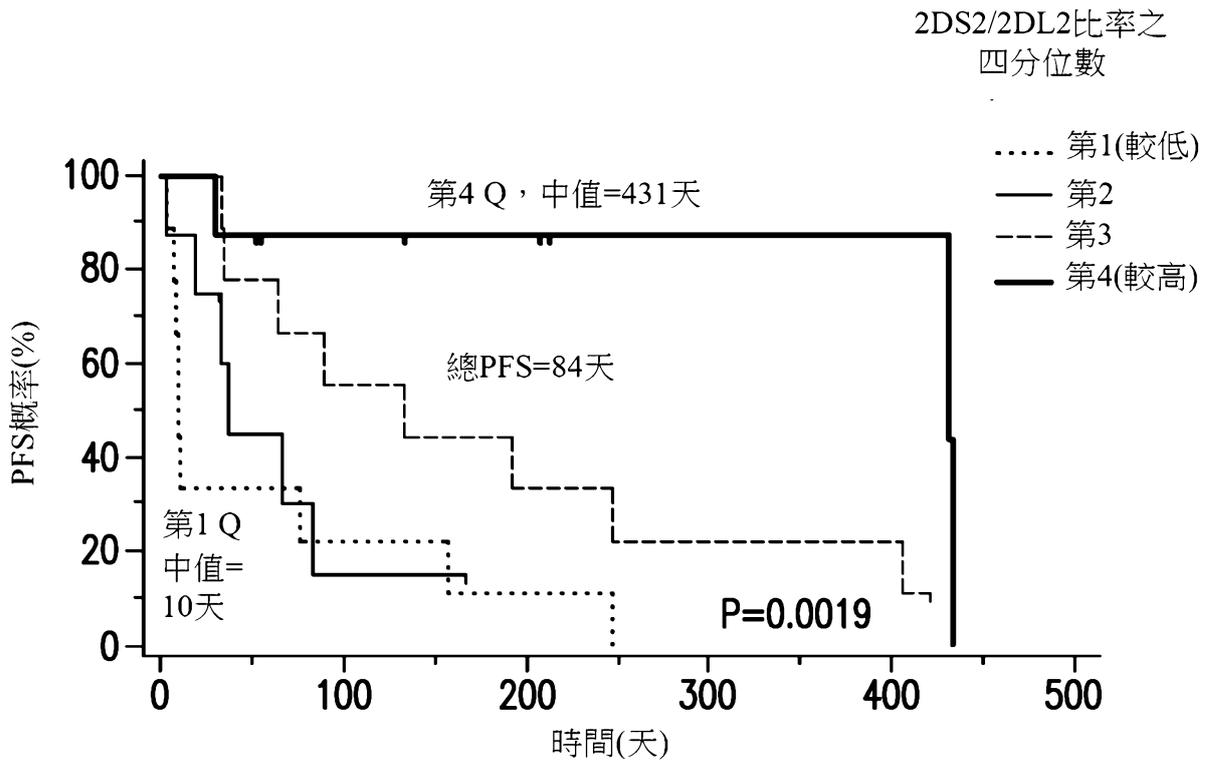


*具有30天PD及754天存活期之病患

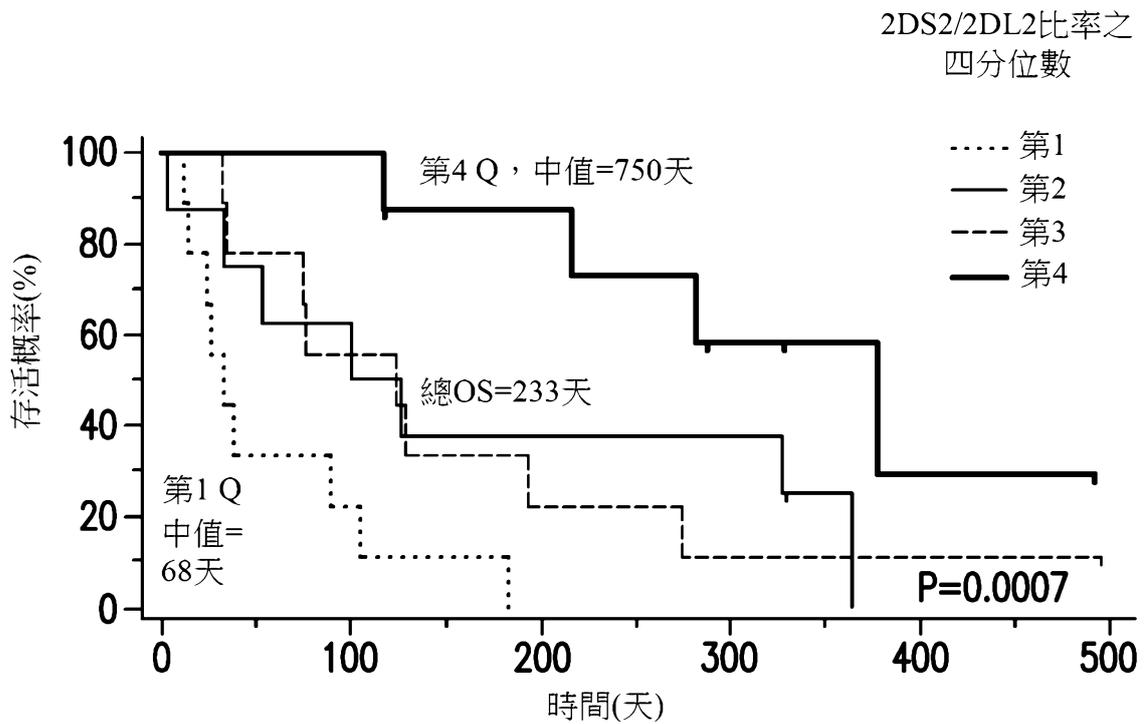
【圖1A】



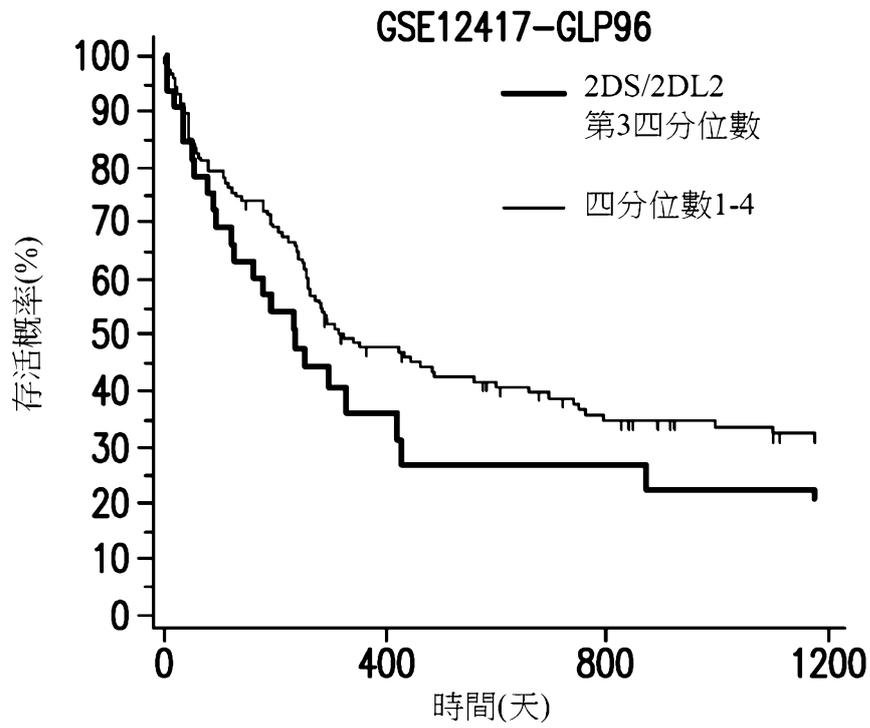
【圖1B】



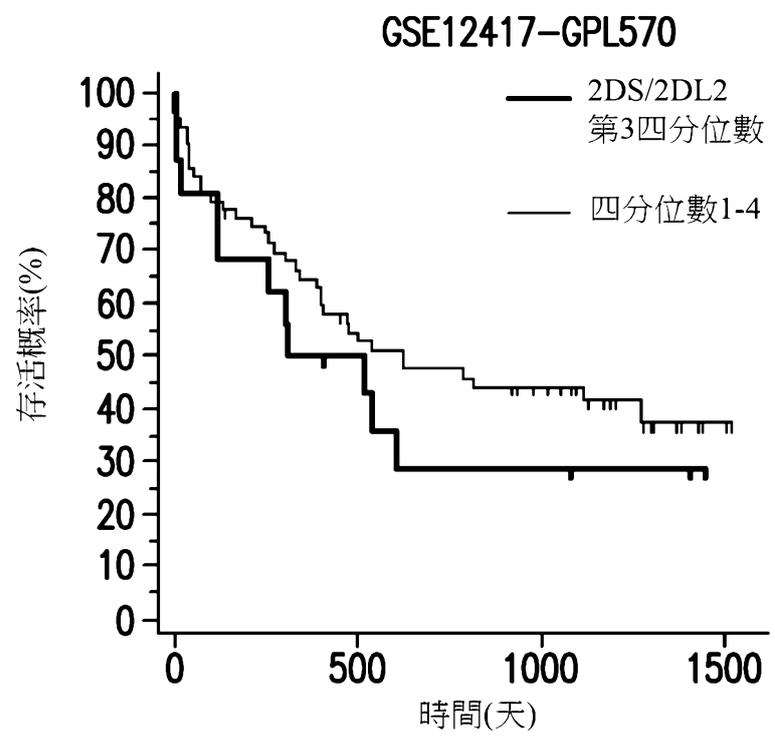
【圖2A】



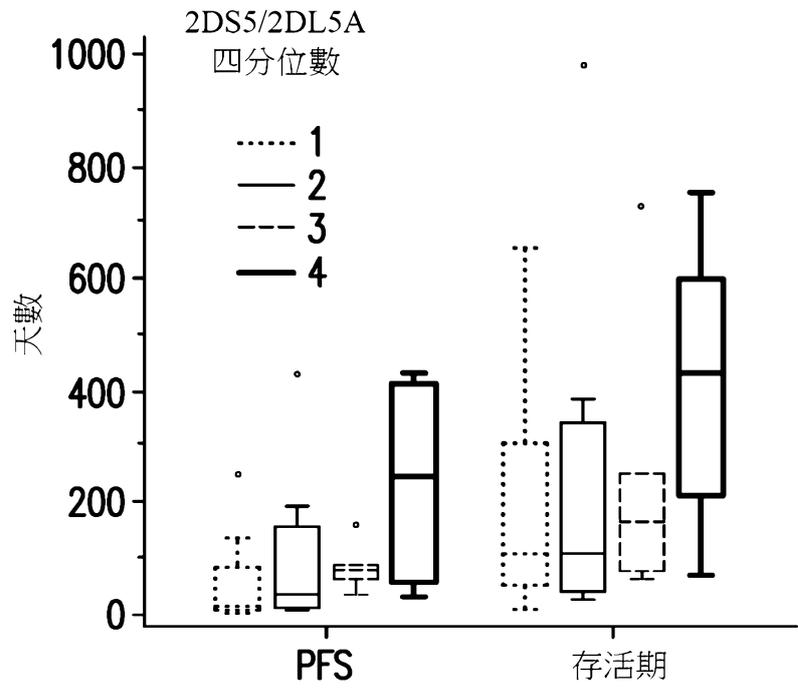
【圖2B】



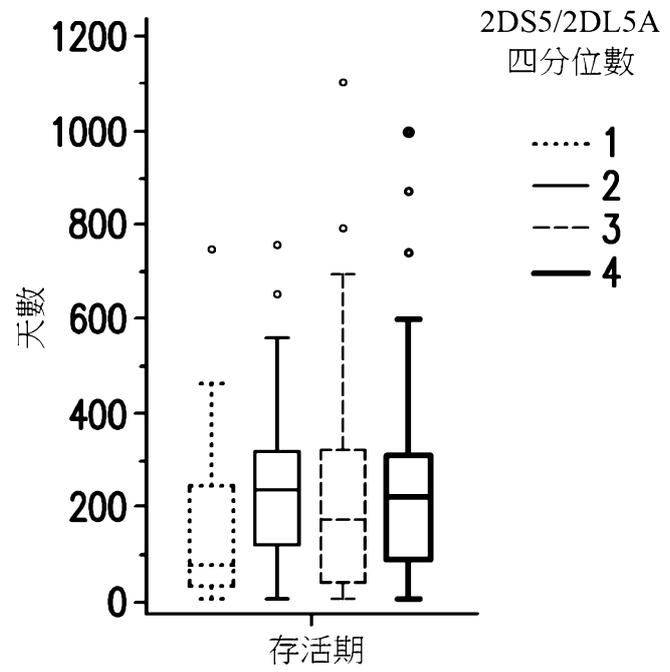
【圖3A】



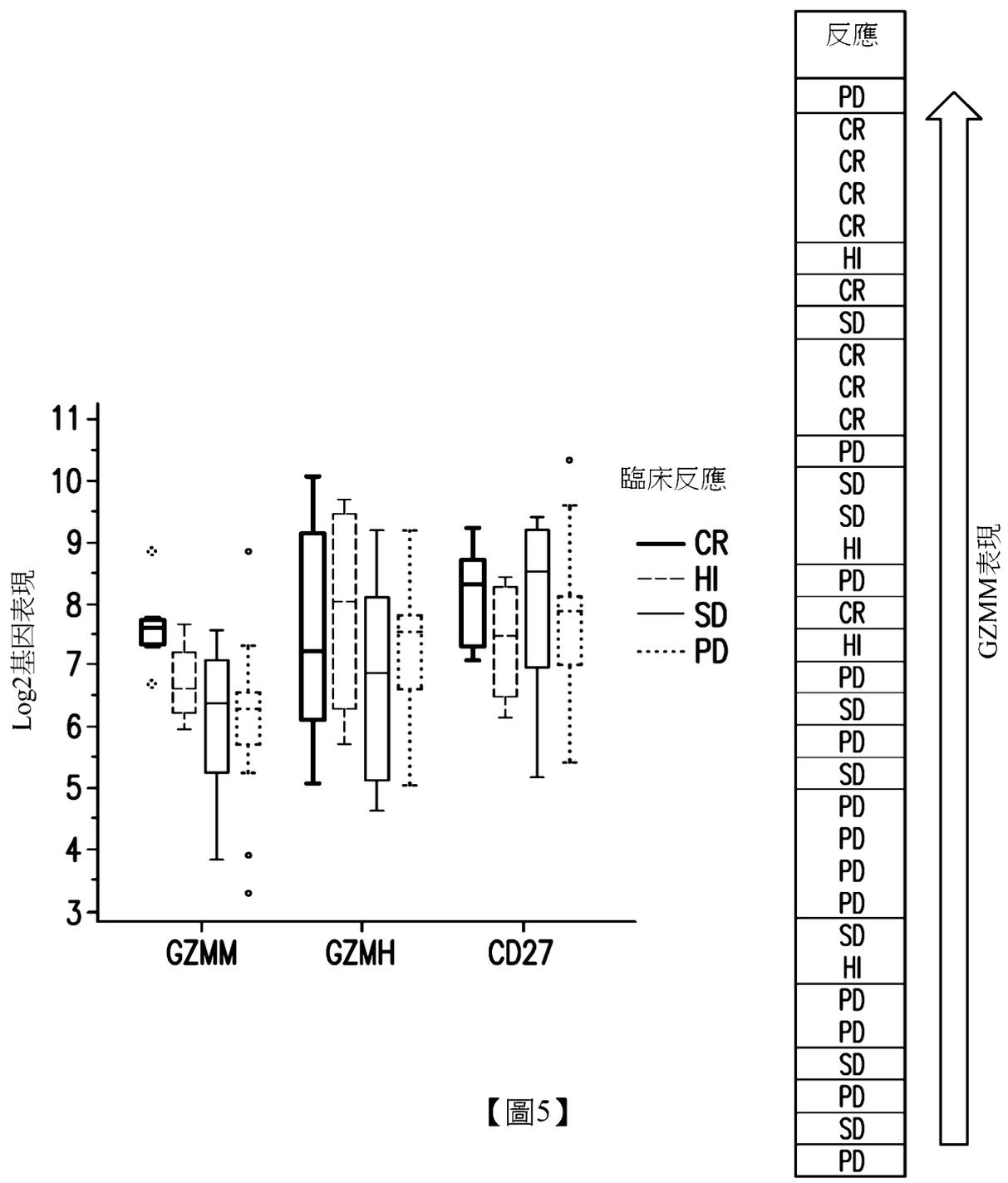
【圖3B】

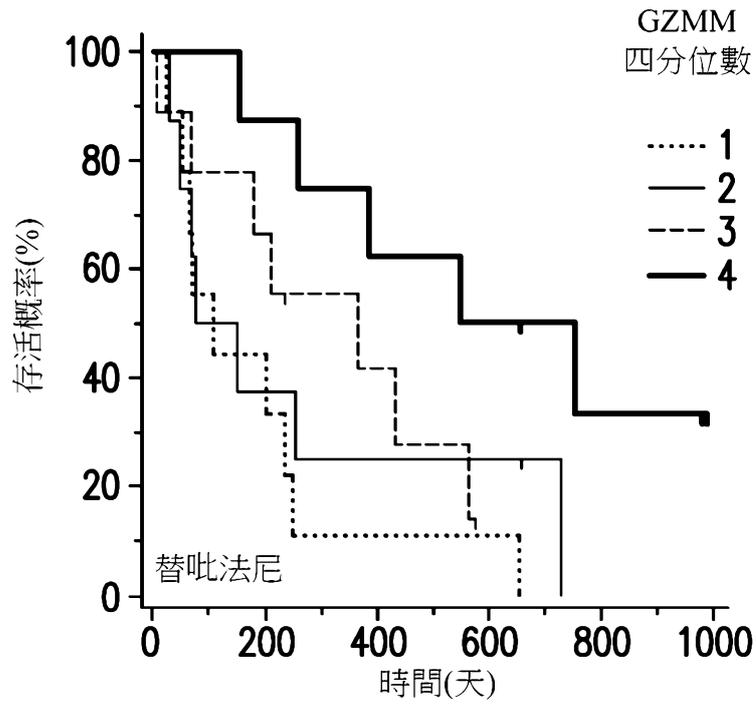


【圖4A】

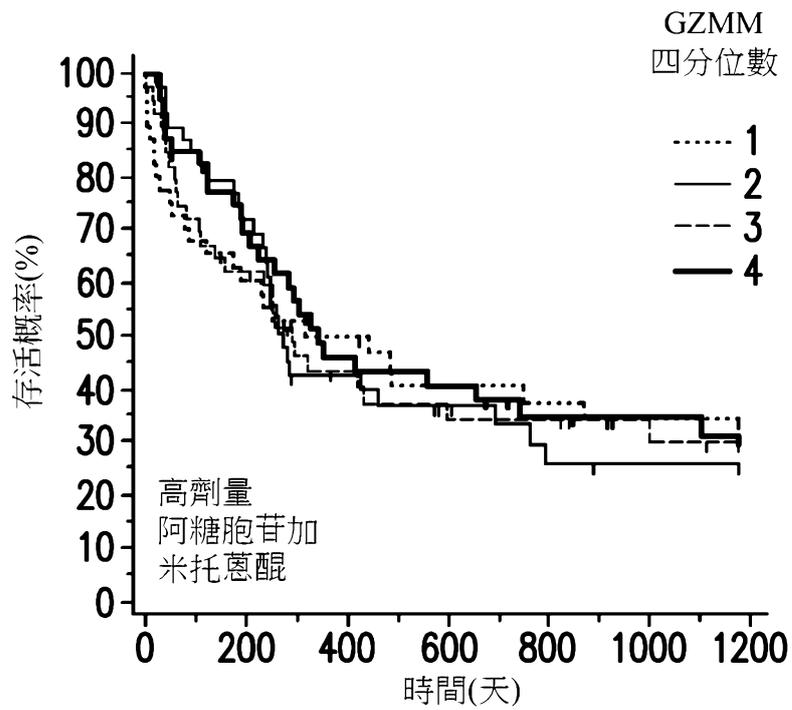


【圖4B】

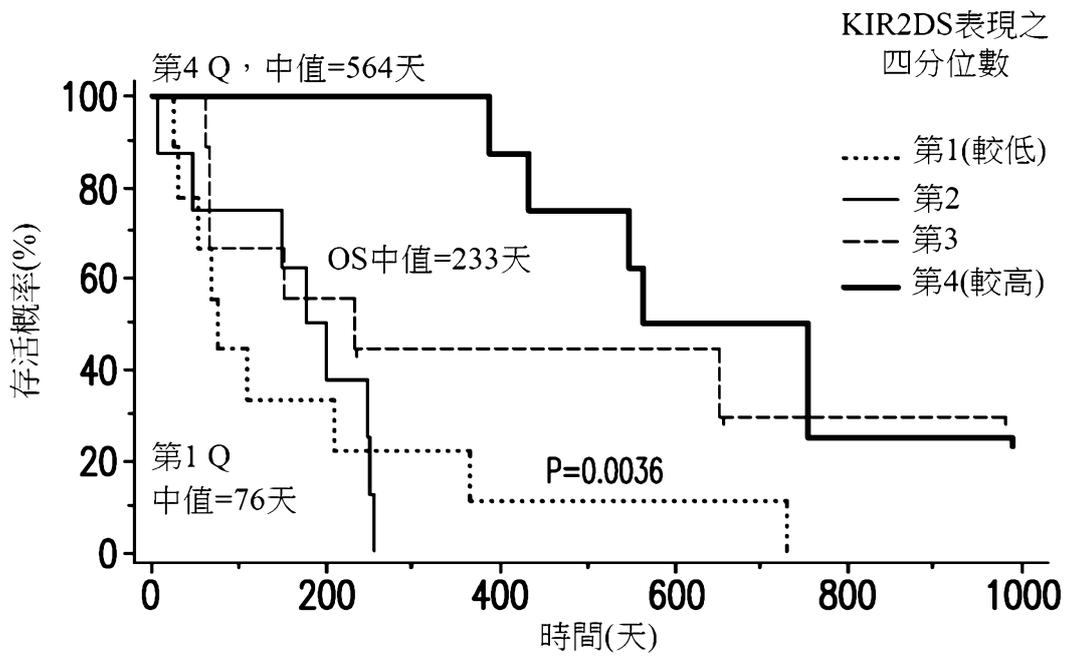




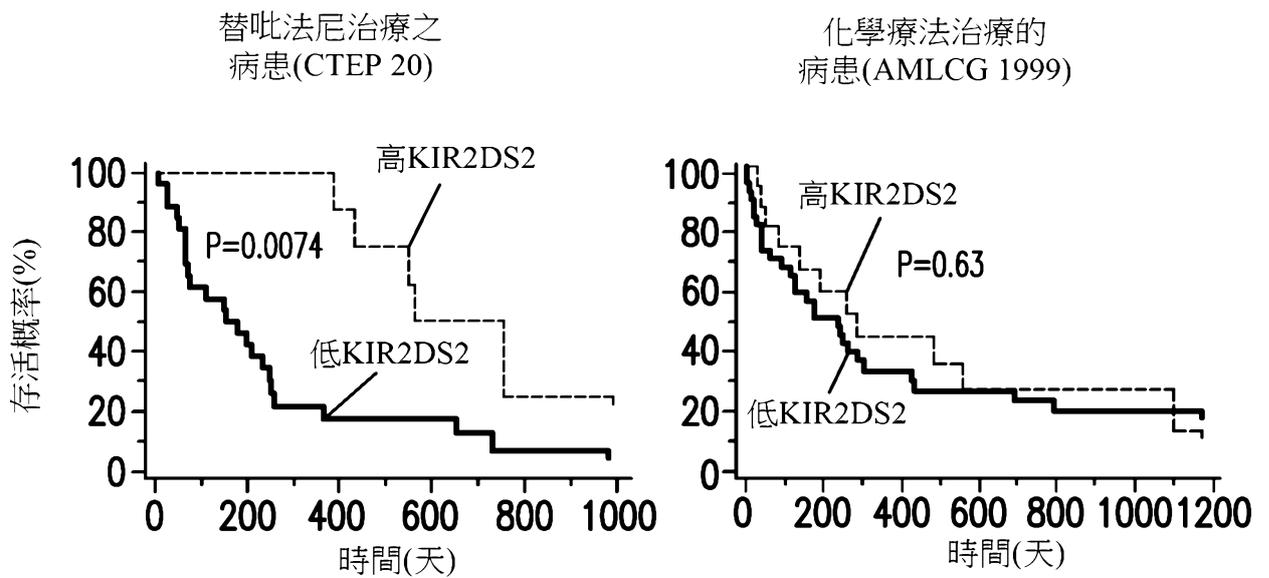
【圖6A】



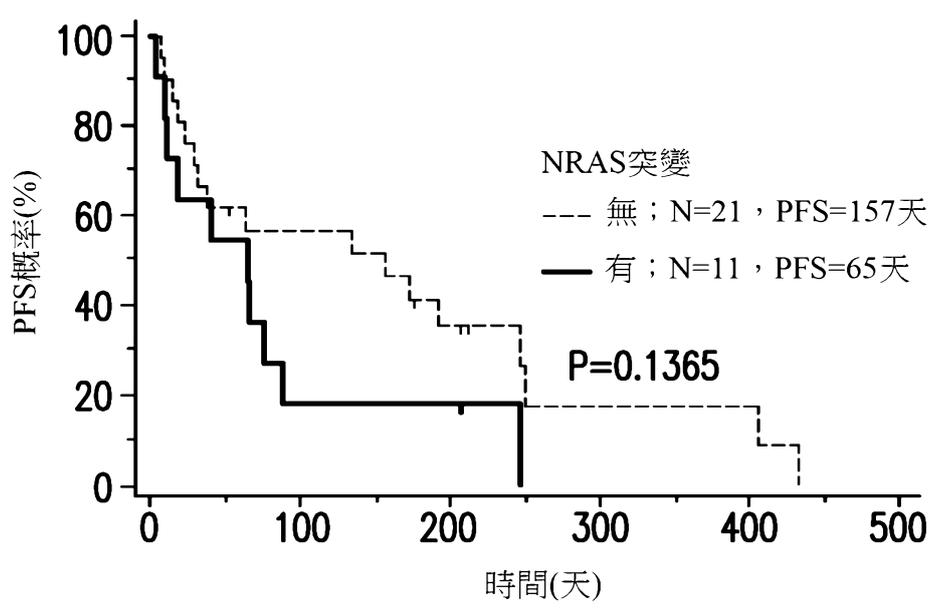
【圖6B】



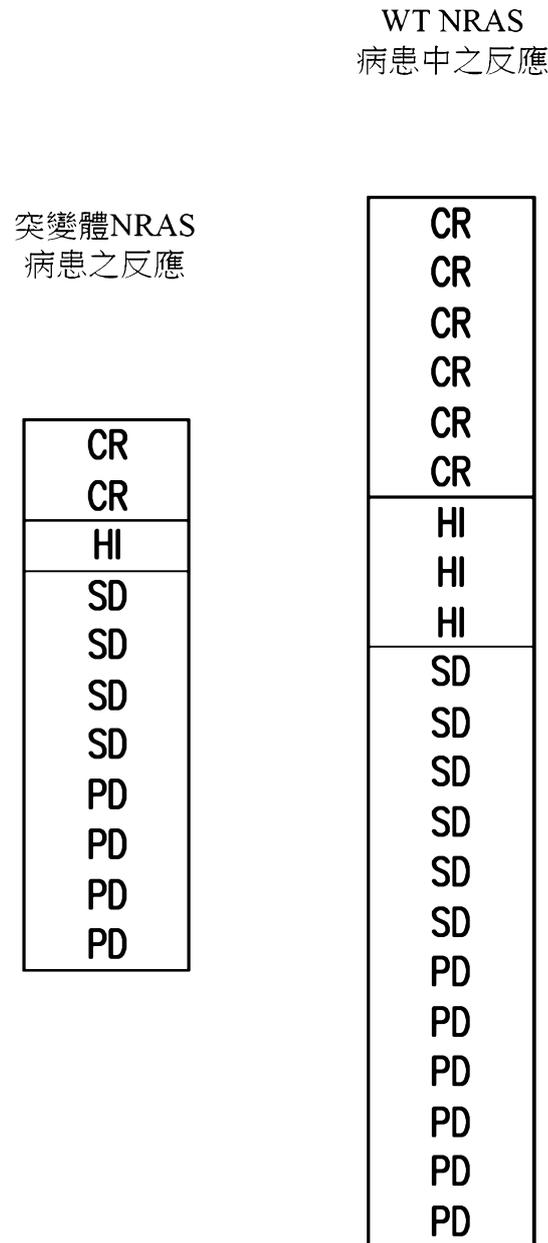
【圖7A】



【圖7B】



【圖8】



WT NRAS : N=21 , 6例CR及3例HI , 43% ORR
突變體NRAS : N=11 , 2例CR及1例HI , 27% ORR

【圖9】



申請日: 105/08/16

IPC分類: A61K 31/4709 (2006.01)
C12Q 1/68 (2006.01)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

以法呢基轉移酶 (FARNESYLTRANSFERASE) 抑制劑治療癌症病患之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING CANCER PATIENTS WITH
FARNESYLTRANSFERASE INHIBITORS

【中文】

本發明係關於分子生物學及癌症生物學領域。具體言之，本發明係關於用法呢基轉移酶抑制劑(FTI)治療個體之方法，其包括基於該個體中某些免疫基因之基因分型及表現譜以及RAS突變狀態測定該個體是否可能對該FTI治療起反應。

【英文】

The present invention relates to the field of molecular biology and cancer biology. Specifically, the present invention relates to methods of treating a subject with a farnesyltransferase inhibitor (FTI) that include determining whether the subject is likely to be responsive to the FTI treatment based on genotyping and expression profiling of certain immunological genes and RAS mutation status in the subject.

【指定代表圖】

圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種治療有效量之替吡法尼(tipifarnib)之用途，其係用於製備用於治療個體之H-Ras突變頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)之藥物，其中該HNSCC為在晚期階段、轉移性、復發性或難治性，且其中該HNSCC為人乳頭狀瘤病毒(HPV)陰性。

【第2項】

如請求項1之用途，其中該個體之H-Ras突變包含在選自由G12、G13及Q61所組成之群之密碼子處的胺基酸取代。

【第3項】

如請求項1之用途，其中該個體之H-Ras突變包含在G12密碼子處的胺基酸取代。

【第4項】

如請求項1之用途，其中該個體之H-Ras突變包含在G13密碼子處的胺基酸取代。

【第5項】

如請求項1之用途，其中該個體之H-Ras突變包含在Q61密碼子處的胺基酸取代。

【第6項】

如請求項1之用途，其中來自該個體之樣品經測定存在H-Ras突變。

【第7項】

如請求項6之用途，其中該樣品為組織生檢(biopsy)。

【第8項】

如請求項6之用途，其中該樣品為腫瘤生檢。

【第9項】

如請求項6之用途，其中該H-Ras突變係藉由選自由定序、聚合酶鏈反應(PCR)、DNA微陣列、質譜法(MS)、單核苷酸多型性(SNP)分析、變性高效液相層析法(DHPLC)及限制性片段長度多型性(RFLP)分析所組成之群之方法測定。

【第10項】

如請求項1之用途，其中該藥物係用於投與每公斤體重1至1000 mg之劑量之替吡法尼。

【第11項】

如請求項1之用途，其中該藥物係用於投與替吡法尼一天兩次。

【第12項】

如請求項1之用途，其中該藥物係用於投與600 mg之劑量之替吡法尼一天兩次。

【第13項】

如請求項1之用途，其中該藥物係用於投與900 mg之劑量之替吡法尼一天兩次。

【第14項】

如請求項1之用途，其中該藥物係用於投與替吡法尼一至七天之時間段。

【第15項】

如請求項1之用途，其中該藥物係用於在28天治療週期之第1至7天及第15至21天投與替吡法尼。

【第16項】

如請求項15之用途，其中該藥物係用於投與替吡法尼至少3個週期。

【第17項】

如請求項15之用途，其中該藥物係用於投與替吡法尼至少6個週期。

【第18項】

如請求項15之用途，其中該治療週期持續長達12個月。

【第19項】

如請求項1之用途，其中該藥物係用於在28天治療週期之第1至7天及第15至21天投與900 mg劑量之替吡法尼一天兩次。

【第20項】

如請求項1之用途，其中該藥物係用於在放射線照射之前、期間或之後投與替吡法尼。

【第21項】

如請求項1之用途，其中該藥物係用於與治療有效量之第二活性劑或支持性護理療法組合投與。

【第22項】

如請求項21之用途，其中該第二活性劑係選自由以下所組成之群：
DNA低甲基化劑、特異性結合至癌症抗原之治療性抗體、造血生長因子、細胞激素、抗生素、cox-2抑制劑、免疫調節劑、抗胸腺細胞球蛋白、免疫抑制劑及皮質類固醇或其藥理學衍生物。

【第23項】

如請求項21之用途，其中該第二活性劑係抗PD1抗體或抗PDL1抗體。