



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104254778 A

(43) 申请公布日 2014. 12. 31

(21) 申请号 201380009027. 0

(22) 申请日 2013. 02. 08

(30) 优先权数据

61/597, 547 2012. 02. 10 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 08. 12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/025392 2013. 02. 08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/119990 EN 2013. 08. 15

(71) 申请人 西雅图遗传学公司

地址 美国华盛顿州

(72) 发明人 蒂娜·艾伯森 玛丽亚·L·史密斯

(74) 专利代理机构 广州三环专利代理有限公司

44202

代理人 郝传鑫

(51) Int. Cl.

G01N 33/53 (2006. 01)

权利要求书3页 说明书18页

(54) 发明名称

CD30+ 癌症的检测和治疗

(57) 摘要

本发明提供了诊断、预测、预防和治疗 CD30⁺ 癌症的方法。

1. 一种确定患者适合针对 CD30 的制剂的方法,其中,所述患者具有卵巢癌、皮肤癌、乳腺癌、胰腺癌、小细胞肺癌、鳞状细胞肺癌、子宫内膜癌、肛门癌、甲状腺癌、胸腺癌、原发不明癌、泌尿生殖系统肿瘤或妇科肿瘤,包括:确定来自所述患者的样品中的 CD30 的表达水平,基于相对于对照所述样品中 CD30 的表达来确定所述患者适合针对 CD30 的制剂。

2. 如权利要求 1 所述的方法,包括以下步骤:从所述患者获取组织样品;固定所述组织样品;使所述固定的组织样品和抗 CD30 抗体接触;检测所述抗体与所述固定的组织样品的结合,以确定 CD30 在所述样品中是否表达。

3. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述样品是组织样品。

4. 如上述任一项权利要求所述的方法,其中,所述组织样品表达 CD30,且 CD30 的表达以所述样品中表达可检测的 CD30 的肿瘤细胞的百分比来确定。

5. 如上述任一项权利要求所述的方法,进一步包括:为所述患者确定治疗方案,其中,可检测的 CD30 的表达是治疗方案包括采用针对 CD30 的制剂进行治疗的指示。

6. 如上述任一项权利要求所述的方法,进一步包括:给所述患者施用有效剂量方案的抗 CD30 抗体或抗 CD30 抗体药物缀合物。

7. 如上述任一项权利要求所述的方法,其中,当使用 BerH2 作为检测抗体时,所述样品中至少 10% 的恶性或非典型细胞表达 CD30。

8. 如上述任一项权利要求所述的方法,其中,当使用 BerH2 作为检测抗体时,所述样品中至少 50% 的恶性或非典型细胞表达 CD30。

9. 一种对胰腺癌、卵巢癌、肺癌、子宫内膜、乳腺癌、甲状腺癌、肛门癌、胸腺癌或皮肤癌或原发不明癌的癌症患者进行诊断、预测、确定治疗方案或监测治疗的方法,包括:确定来自所述患者的肿瘤样品细胞中 CD30 的表达,其中,可检测的 CD30 的表达的存在被用于所述患者的诊断、预测、确定治疗方案或监测治疗。

10. 如权利要求 8 所述的方法所述的方法,其中,所述确定步骤指示 CD30 的可检测水平。

11. 如权利要求 9 所述的方法,包括:给所述患者施用有效剂量方案的针对 CD30 的制剂。

12. 如权利要求 11 所述的方法,其中,施用抗 CD30 抗体。

13. 如权利要求 11 所述的方法,其中,施用抗 CD30 抗体药物缀合物。

14. 如权利要求 9 ~ 13 任一项所述的方法,其中,CD30 的表达以所述样品中表达可检测的 CD30 的肿瘤细胞的百分比来确定。

15. 如权利要求 9 ~ 14 任一项所述的方法,其中,当使用 BerH2 作为检测抗体时,所述样品中至少 10% 的恶性或非典型细胞表达 CD30。

16. 如权利要求 9 ~ 14 任一项所述的方法,其中,当使用 BerH2 作为检测抗体时,所述样品中至少 50% 的恶性或非典型细胞表达 CD30。

17. 一种治疗 CD30 阳性癌症的方法,包括:

给可检测到 CD30 表达的胰腺癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、甲状腺癌、肛门癌、胸腺癌、子宫内膜癌或皮肤癌或原发不明癌的癌症患者施用有效剂量方案的针对 CD30 的制剂,其中,所述针对 CD30 的制剂是抗体或抗体药物缀合物。

18. 如权利要求 17 所述的方法,其中,所述针对 CD30 的制剂是具有效应功能的抗体。

19. 如权利要求 17 所述的方法,其中,所述针对 CD30 的制剂是抗体药物缀合物。
20. 如权利要求 19 所述的方法,其中,所述抗体药物缀合物是 brentuximab vedotin。
21. 如权利要求 17 ~ 20 任一项所述的方法,其中,CD30 的表达以所述样品中表达可检测的 CD30 的肿瘤细胞的百分比来确定。
22. 如权利要求 17 ~ 21 任一项所述的方法,其中,当使用 BerH2 作为检测抗体时,所述样品中至少 10% 的恶性或非典型细胞表达 CD30。
23. 如权利要求 17 ~ 21 任一项所述的方法,其中,当使用 BerH2 作为检测抗体时,所述样品中至少 50% 的恶性或非典型细胞表达 CD30。
24. 一种检测卵巢癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、甲状腺癌、肛门癌、胸腺癌、子宫内膜癌或皮肤癌或原发不明癌的癌症患者的组织样品中 CD30 表达的方法,包括:从所述患者获取组织样品;以及检测 CD30 特异性抗体与所述组织样品的结合,所述结合指示 CD30 在所述样品中表达。
25. 如权利要求 24 所述的方法,进一步包括:基于相对于对照组织样品所述样品中 CD30 的表达诊断所述患者具有 CD30 表达的癌症。
26. 如权利要求 25 所述的方法,进一步包括:用针对 CD30 的制剂治疗所述患者。
27. 一种治疗 CD30 阳性癌症的方法,包括:
给可检测到 CD30 表达的妇科肿瘤或泌尿生殖系统肿瘤的癌症患者施用有效剂量方案的针对 CD30 的制剂,其中,所述针对 CD30 的制剂是抗体或抗体药物缀合物。
28. 一种治疗 CD30 阳性癌症的方法,包括:
给可检测到 CD30 表达的间质细胞瘤或支持细胞瘤的癌症患者施用有效剂量方案的针对 CD30 的制剂,其中,所述针对 CD30 的制剂是抗体或抗体药物缀合物。
29. 如权利要求 1 ~ 26 任一项所述的方法,其中,所述患者具有卵巢癌,且所述卵巢癌是上皮细胞癌。
30. 如权利要求 1 ~ 26 任一项所述的方法,其中,所述患者具有卵巢癌,且所述卵巢癌是浆液性卵巢癌。
31. 如权利要求 1 ~ 26 任一项所述的方法,其中,所述患者具有皮肤癌,且所述皮肤癌是黑色素瘤。
32. 如权利要求 1 ~ 26 任一项所述的方法,其中,所述患者具有皮肤癌,且所述皮肤癌是鳞状细胞癌。
33. 如权利要求 1 ~ 26 任一项所述的方法,其中,所述患者具有乳腺癌,且所述乳腺癌是三阴性乳腺癌。
34. 如权利要求 1 ~ 26 任一项所述的方法,其中,所述患者具有甲状腺癌,且所述甲状腺癌是未分化甲状腺癌。
35. 如权利要求 1 ~ 26 任一项所述的方法,其中,所述患者具有胰腺癌,且所述胰腺癌是未分化胰腺癌或腺癌。
36. 如权利要求 1 ~ 26 任一项所述的方法,其中,所述患者具有肺癌,且所述肺癌是小细胞肺癌。
37. 如权利要求 1 ~ 26 任一项所述的方法,其中,所述患者具有肛门癌,且所述肛门癌是肛门鳞状细胞癌。

38. 如权利要求 1 ~ 26 任一项所述的方法,其中,所述患者具有胸腺癌,且所述胸腺癌是恶性胸腺癌。

39. 如权利要求 1 ~ 26 任一项所述的方法,其中,所述患者具有肺癌,且所述肺癌是肺鳞状细胞癌。

40. 如权利要求 1 ~ 26 任一项所述的方法,其中,所述患者具有子宫内膜癌。

41. 如权利要求 1 ~ 26 任一项所述的方法,其中,所述患者具有原发不明癌。

42. 如权利要求 1 ~ 26 任一项所述的方法,其中,所述患者具有尿道癌。

43. 如权利要求 1 ~ 26 任一项所述的方法,其中,所述患者具有子宫癌。

44. 如上述任一项权利要求所述的方法,其中,CD30 信号在细胞膜和 / 或高尔基体中被检测到。

45. 如上述任一项权利要求所述的方法,其中,CD30 信号是用免疫组化技术检测的。

CD30⁺ 癌症的检测和治疗

背景技术

[0001] CD30 为 120 千道尔顿 (KD) 的跨膜糖蛋白 (可参见 :Froese et al., 1987, J. Immunol. 139:2081-87), 是肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 超家族的成员。CD30 是霍奇金淋巴瘤 (HL) 和间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL) 内的恶性细胞成熟的标志。CD30 最初是使用单克隆抗体 Ki-1 在培养的 H-R (Hodgkin's-Reed Steinberg) 细胞中被鉴定的。

[0002] CD30 在人体正常组织中表达有限。这使得 CD30 成为有吸引力的癌症治疗目标。但是, 仅在少数癌症中确定 CD30 表达。此外, 对于一些癌症, CD30 表达的报告伴随着具有非 CD30 相关的交叉反应性的抗体, 例如, Novocastra (一家英国公司) 的 NCL-L-CD30 抗体, 并且是不可靠的。确定表达 CD30 的癌症和能够利用针对 CD30 的制剂进行治疗的癌症将是有益的。本发明解决了这个需求和其他需求。

发明内容

[0003] 本发明尤其提供了卵巢癌 (例如卵巢浆液性癌)、皮肤癌 (例如黑色素瘤和皮肤鳞状细胞癌)、乳腺癌 (例如三阴性乳腺癌)、甲状腺癌 (例如甲状腺未分化癌)、胰腺癌 (例如未分化胰癌)、肺癌 (例如小细胞和鳞状上皮细胞肺癌)、肛门癌 (例如肛门鳞状细胞癌)、胸腺癌、子宫内膜癌和原发不明癌的诊断、预后、预防、治疗以及监测治疗的方法。本发明还提供了泌尿生殖鳞状细胞癌、妇科癌肉瘤、尿道鳞状细胞癌、子宫癌肉瘤、间质细胞瘤、支持细胞瘤和胰腺癌的诊断、预后、预防、治疗以及监测治疗的方法。

[0004] 一方面, 本发明提供了一种在患者的样品中检测 CD30 表达的方法。该样品可以来自, 例如, 卵巢、皮肤、子宫内膜、肺、乳腺、甲状腺、胰腺、肛门、胸腺或其他肿瘤部位 (例如, 患者的妇科癌症肿瘤部位或泌尿生殖道癌肿瘤部位)。在一些实施方案中, 所述样品是组织样品。一方面, 所述组织被固定。一方面, 所述固定的组织样品与特异性结合 CD30 的抗体接触, 并且该抗体与固定的组织样品的结合被检测, 以确定 CD30 是否在样本中被表达。固定的组织样品中 CD30 的表达表明该患者具有表达 CD30 的癌症 (CD30 expressing cancer)。在一些实施方案中, 所述样品用福尔马林固定并且用石蜡包埋。

[0005] 另一方面, 本发明提供了一种对癌症患者进行诊断、预后、确定治疗方案或监测治疗的方法。一方面, 患者具有原发性或转移性卵巢癌 (例如, 原发性或转移性卵巢浆液性癌)。另一方面, 患者具有原发性或转移性皮肤癌 (例如原发或转移性黑色素瘤和 / 或皮肤鳞状细胞癌)。另一方面, 患者具有原发性或转移性乳腺癌 (例如原发性或转移性三阴性乳腺癌)。另一方面, 患者具有原发性或转移性甲状腺癌 (例如原发性或转移性甲状腺未分化癌)。另一方面, 患者具有原发性或转移性胰腺癌 (例如原发性或转移性的未分化胰癌或腺癌)。另一方面, 患者具有原发性或转移性肺癌 (例如原发性或转移性小细胞或鳞状细胞肺癌)。另一方面, 患者具有原发性或转移性肛门癌 (例如原发性或转移性肛管鳞状细胞癌)。另一方面, 患者具有原发性或转移性胸腺肿瘤 (例如原发性或转移性胸腺癌)。另一方面, 患者具有原发性或转移性子宫内膜癌。另一方面, 患者具有未知原发性癌。另一方面, 患者具有原发性或转移性尿道癌 (例如尿道鳞状细胞癌)。另一方面, 患者具有原发性

或转移性子宫颈癌肉瘤。所述方法包括在取自患者的肿瘤样品细胞中检测 CD30 的表达,其中可检测的 CD30 表达的存在被用于患者的诊断、预后、确定治疗方案或监测治疗。样品可以是福尔马林固定并且石蜡包埋的样品。如果测定步骤表明有可检测水平的 CD30,所述方法还进一步包括给患者施用有效剂量方案的针对 CD30 的制剂(例如,抗-CD30 抗体或抗 CD30 抗体药物缀合物)。在一些方面,CD30 表达以一定水平存在将被作为一个临界值,以确定患者是否有可能受益于针对 CD30 的制剂。例如,一方面,10%的临界值被将患者归类到有可能从针对 CD30 的制剂中获益的一员。因此,在这种实施方案中,如果取自患者的肿瘤样品具有至少 10%的 CD30 阳性的肿瘤细胞(例如,样品中恶性和/或异型细胞的至少 10%是 CD30 阳性)时,患者被归类为可能受益于针对 CD30 的制剂治疗的病人。在一些实施方案中,取自患者的肿瘤样品将具有至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、75%、80%或 85%的 CD30 阳性的肿瘤细胞(即,样品中恶性和/或异型细胞的至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、75%、80%或 85%是 CD30 阳性)。在优选的实施方案中,当使用特异性结合于 CD30 的胞外结构域的抗体(例如 BerH2 抗体)作为检测抗体时,至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、75%、80%或 85%的样品中的肿瘤细胞表达 CD30。

[0006] 另一方面,本发明提供了一种识别能够响应针对 CD30 的制剂治疗的患者的方法;提供了一种识别可能从针对 CD30 的制剂治疗中受益的患者的方法;和/或提供了一种预测患者对针对 CD30 的制剂的反应性的方法,其中,所述患者具有卵巢癌、皮肤癌、乳腺癌、甲状腺癌、胰腺癌、肺癌、肛门癌、胸腺癌、子宫内膜癌或未知原发性癌症。所述癌症可以是原发性癌症或转移性癌症。所有的这些方法包括:在取自患者的肿瘤样品细胞中测定 CD30 表达,其中可检测的 CD30 表达的存在被用于确定病人可能响应针对 CD30 的制剂。在一些方面中,具有较高 CD30 表达水平的患者被确定为具有更大可能性响应针对 CD30 的制剂的患者。例如,如果取自患者的肿瘤样品具有至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、75%、80%或 85%的 CD30+ 阳性的肿瘤细胞(即,样品中恶性和/或异型细胞的至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、75%、80%或 85%是 CD30 阳性)时,表明患者有更大的可能性响应针对 CD30 的制剂。在优选的实施方案中,当使用 BerH2 抗体或另一种特异性结合于 CD30 胞外结构域的抗体作为检测抗体时,样品中至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、75%、80%或 85%的肿瘤细胞表达 CD30。一方面,本发明提供了一种检测患者组织样品中 CD30 表达的方法。根据癌症的类型,组织样品可以来自,例如,病人的卵巢、皮肤、肺、乳腺、甲状腺、胰腺、子宫内膜、肛门、胸腺或其他肿瘤部位。在一些实施方案中,组织被固定。被固定的组织样品与特异性结合 CD30 的抗体接触,检测抗体与固定的组织样品的结合,以确定样品中 CD30 是否被表达。固定的组织样品内 CD30 的表达表明该患者有表达 CD30 的癌症。在一些实施方案中,所述样品是用福尔马林固定并且用石蜡包埋的。

[0007] 另一方面,本发明提供了一种识别适合针对 CD30 的制剂的患者的方法。所述方法包括:在取自患者的肿瘤样品中测定 CD30 的表达水平。一方面,肿瘤样品中 CD30 的存在足以表明该患者适合针对 CD30 的制剂。另一方面,当样品中恶性或异型细胞的至少 10%表达 CD30 时,表明患者适合针对 CD30 的制剂。另一方面,当样品中恶性或异型细胞的至少 15%表达 CD30 时,表明患者适合针对 CD30 的制剂。另一方面,当样品中恶性或异型细胞的至少

20%表达 CD30 时,表明患者适合针对 CD30 的制剂。另一方面,当样品中恶性或异型细胞的至少 25%表达 CD30 时,表明患者适合针对 CD30 的制剂。另一方面,当样品中恶性或异型细胞的至少 30%表达 CD30 时,表明患者适合针对 CD30 的制剂。另一方面,当样品中恶性或异型细胞的至少 35%表达 CD30 时,表明患者适合针对 CD30 的制剂。另一方面,当样品中恶性或异型细胞的至少 45%表达 CD30 时,表明患者适合针对 CD30 的制剂。另一方面,当样品中恶性或异型细胞的至少 40%表达 CD30 时,表明患者适合针对 CD30 的制剂。另一方面,当样品中恶性或异型细胞的至少 50%表达 CD30 时,表明患者适合针对 CD30 的制剂。另一方面,当样品中恶性或异型细胞的至少 60%表达 CD30 时,表明患者适合针对 CD30 的制剂。另一方面,当样品中恶性或异型细胞的至少 70%表达 CD30 时,表明患者适合针对 CD30 的制剂。另一方面,当样品中恶性或异型细胞的至少 75%表达 CD30 时,表明患者适合针对 CD30 的制剂。另一方面,当样品中恶性或异型细胞的至少 80%表达 CD30 时,表明患者适合针对 CD30 的制剂。另一方面,当样品中恶性或异型细胞的至少 85%表达 CD30 时,表明患者适合针对 CD30 的制剂。患者可以具有原发性或转移性的卵巢癌、皮肤癌、乳腺癌、甲状腺癌、胰腺癌、肺癌、肛门癌、胸腺癌、子宫内膜癌以及未知原发性癌中的任意一种。在一些方面,患者可具有原发性或转移性泌尿生殖鳞状细胞癌或妇科癌肉瘤中的任意一种。一方面,患者具有尿道鳞状细胞癌、子宫癌肉瘤、支持细胞瘤、间质细胞瘤或胰腺癌。例如,一方面,患者具有卵巢原发或转移性卵巢癌(例如,原发性或转移性卵巢浆液性癌)。另一方面,患者具有原发性或转移性皮肤癌(例如,原发或转移性黑色素瘤和皮肤鳞状细胞癌)。另一方面,患者具有原发性或转移性乳腺癌(例如,原发性或转移性三阴性乳腺癌)。另一方面,患者具有原发性或转移性甲状腺癌(例如,原发性或转移性甲状腺未分化癌)。另一方面,患者具有原发性或转移性胰腺癌(例如,原发性或转移性的未分化胰癌或腺癌)。另一方面,患者具有原发性或转移性肺癌(例如,原发性或转移性小细胞肺癌或原发性或转移性鳞状细胞癌)。另一方面,患者具有原发性或转移性肛门癌(例如,原发性或转移性肛管鳞状细胞癌)。另一方面,患者具有原发性或转移性胸腺肿瘤(例如,原发性或转移性胸腺癌)。另一方面,患者具有原发性或转移性子宫内膜癌。另一方面,患者具有未知原发性的癌。该方法可能进一步包括使用针对 CD30 的制剂治疗患者的步骤。

[0008] 另一方面,本发明提供了一种治疗 CD30 阳性癌症的方法。该方法包括给具有癌症和具有可检测的 CD30 表达的患者施用针对 CD30 的制剂的有效治疗方案。在某些实施方案中,针对 CD30 的制剂是一种抗体或抗体药物缀合物。该抗体可具有效应子功能。患者可能先前已经接受手术、放疗和 / 或使用不针对 CD30 且不能诱发癌症缓解的药剂的化疗治疗。患者可能先前已经接受手术、放疗和 / 或化疗的治疗,但此后复发。患者可能已被重新诊断为癌症。在一些实施方案中,所述抗体是嵌合、人源化或人类抗体。一方面,患者具有卵巢原发或转移性卵巢癌(例如,原发性或转移性卵巢浆液性癌)。另一方面,患者具有原发性或转移性皮肤癌(例如,原发或转移性黑色素瘤或皮肤鳞状细胞癌)。另一方面,患者具有原发性或转移性乳腺癌(例如,原发性或转移性三阴性乳腺癌)。另一方面,患者具有原发性或转移性甲状腺癌(例如,原发性或转移性甲状腺未分化癌)。另一方面,患者具有原发性或转移性胰腺癌(例如,原发性或转移性的未分化胰癌或腺癌)。另一方面,患者具有原发性或转移性肺癌(例如,原发性或转移性小细胞或鳞状细胞肺癌)。另一方面,患者具有原发性或转移性肛门癌(例如,原发性或转移性肛管鳞状细胞癌)。另一方面,患者具有原

发性或转移性胸腺肿瘤（例如，原发性或转移性胸腺癌）。另一方面，患者具有原发性或转移性子宫颈内膜癌。另一方面，患者具有未知原发性的癌。

[0009] 在一些优选的实施方案中，测定表达水平的分析在组织切片中进行，表达水平是组织切片中 CD30 阳性的恶性和 / 或异型细胞的比例。

[0010] 通过参考以下示例性实施方案的详细描述，结合附图和表格将更好地理解本发明的各方面。

[0011] 定义

[0012] 除非另有指明，本文中使用的下述术语和短语旨在具有下述含义。

[0013] 术语“抗体”指：(a) 免疫球蛋白多肽和免疫球蛋白多肽的免疫活性部分，例如，免疫球蛋白家族的多肽或其含有与特异性抗原（例如，CD30）免疫特异性结合的抗原结合位点的片段；或 (b) 此类免疫球蛋白多肽或片段的保守取代衍生物，其能与抗原（例如，CD30）免疫特异性结合。例如，Harlow&Lane, *Antibodies :A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988) 对抗体进行了一般性描述。除非上下文另有明显指示，抗体还包括抗体衍生物或药物缀合物，将在下文中对其进行更详细地描述。

[0014] “抗体衍生物”表示通过异源分子共价连接（例如，通过异源多肽连接）修饰的或通过正常情况下不与抗体相关的糖基化、去糖基化、乙酰化或磷酸化等修饰的如上文定义的抗体。

[0015] 术语“单克隆抗体”指源于单个细胞克隆（包括任何真核或原核细胞克隆或噬菌体克隆）并且并非其生产方法的抗体。因此，术语“单克隆抗体”不限于通过杂交瘤技术生产的抗体。

[0016] “抗原”是与抗体特异性结合的实体。

[0017] 术语“抑制”或“对……的抑制”表示降低了可测量的量，或者完全阻止测量。

[0018] 术语“试剂”表示元素、化合物或分子实体，包括，例如，药物性、治疗性或药理性化合物。试剂可以是天然的或合成的或其组合。“治疗剂”是单独或与另外的试剂组合（例如，前药转化酶与前药组合）对癌细胞发挥治疗性（例如，有益的）效果的试剂。典型地，可用于本文所述的方法和组合物的治疗剂是具有细胞毒性效果的那些治疗剂。

[0019] “细胞毒性剂”指对细胞具有细胞毒性效果，从而分别减少 (depleting) 或抑制细胞群体中细胞生长的试剂。

[0020] 在 CD30 抗体对表达 CD30 的细胞的作用的上下文中，术语“减少 (deplete)”表示表达 CD30 的细胞的数目减少或消失。

[0021] 术语“治疗”表示：通过在表达 CD30 的癌症的临床或诊断症状发作之后的任何临床阶段向受试者施用针对 CD30 的制剂（例如，抗 CD30 的抗体或抗体药物缀合物）来减慢、停止或逆转患者中表达 CD30 的癌症的进程，如通过疾病的临床或诊断症状的减少或消失来证实。治疗可能包括，例如，降低症状的严重性、症状的数目或复发频率。

[0022] 术语“三阴性乳腺癌”是指雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体 2 (HER2/neu) 的临床检测均为阴性的乳腺癌。

[0023] 术语“可药用的”表示联邦或州政府管理机构许可的或美国药典或其它公认药典中列出的用于动物的（更特别地，用于人类的）。术语“药物相容成分”表示与 CD30 抗体一起施用的可药用的稀释剂、佐剂、赋形剂或载体。

[0024] 在施用药物试剂的上下文中,术语“有效量”表示足以在患者中抑制表达 CD30 的癌症的一种或多种临床或诊断症状出现或减轻所述症状的试剂的量。根据本文所述的方法,在“有效剂量方案”中施用试剂的有效量。术语“有效剂量方案”是足以实现对表达 CD30 的癌症的治疗的试剂的量和给药频率的组合。

[0025] 术语“患者”包括接受诊断、预防或治疗性治疗的人和其它哺乳动物受试者。

[0026] 治疗剂典型地可基本不含不想要的污染物。这意味着试剂典型地至少为大约 50w/w(重量/重量)的纯度,以及基本上不含干扰性蛋白质和污染物。有时,试剂至少为大约 80% w/w 的纯度,更优选为至少 90 或大约 95% w/w 的纯度。但是,使用常规的蛋白纯化技术,可获得至少 99% w/w 的纯度的同质肽。

具体实施方式

[0027] I. 一般性

[0028] 本发明尤其提供了卵巢癌(例如卵巢浆液性癌)、皮肤癌(例如黑色素瘤和皮肤鳞状细胞癌)、乳腺癌(例如三阴性乳腺癌)、甲状腺癌(例如甲状腺未分化癌)、胰腺癌(例如未分化胰癌)、肺癌(例如小细胞和鳞状上皮细胞肺癌)、肛门癌(例如肛门鳞状细胞癌)、胸腺癌、子宫内膜癌和原发不明癌的诊断、预后、预防、治疗以及监测治疗的方法。本发明尤其提供了泌尿生殖鳞状细胞癌、妇科癌肉瘤、尿道鳞状细胞癌、子宫癌肉瘤、支持细胞瘤、间质细胞瘤和胰腺癌的诊断、预后、预防、治疗以及监测治疗的方法。在一些方面,CD30 的抗体被用于诊断、预后、预防、治疗以及监测治疗的方法。这些方法部分基于实施例中所呈现的结果的前提下,即 CD30 在某些癌症中表达。在来自癌组织的福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)的样品中,利用结合 CD30 的抗体检测这种表达。

[0029] II. 针对 CD30 的抗体

[0030] 针对 CD30 的抗体可用于癌症(例如,卵巢癌、皮肤癌、乳腺癌、甲状腺癌、胰腺癌、肺癌、肛门癌、胸腺癌、子宫内膜癌、原发不明癌)中 CD30 的检测以及癌症的治疗。取决于抗体的性质,某些抗体优选用于检测,而其他抗体优选用于治疗。

[0031] A. 针对 CD30 的抗体的一般性描述

[0032] 抗 CD30 的抗体包括单克隆、嵌合(具有人恒定区和小鼠可变区)、人源化、镶饰(veneered)或人抗体;单链抗体等等。免疫球蛋白分子可以是任何类型或类别(例如,IgG、IgE、IgM、IgD、IgA 和 IgY)的或亚类(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 和 IgA2)的。

[0033] 抗 CD30 的抗体可以是结合抗原的抗体片段,例如,Fab、F(ab')、F(ab')₂、Fd 链,单链 Fv(scFv),单链抗体,二硫键连接的 Fv(sdFv),包含 V_L 或 V_H 结构域的片段,包括纳米抗体或来自骆驼、美洲驼(llamas)等的片段,或 Fab 表达文库产生的片段,或上文所述的任何抗体的 CD30 结合片段。结合抗原的抗体片段(包括单链抗体)可包含单独的可变区或与下述全部或部分组合的可变区;铰链区、CH1、CH2、CH3 和 CL 结构域。此外,结合抗原的片段还可包含可变区与铰链区、CH1、CH2、CH3 和 CL 结构域的任何组合。

[0034] 抗体可以是单特异性、双特异性、三特异性或更多特异性的。多特异性抗体可以是对 CD30 不同的表位特异的,或者可以对 CD30 以及异源蛋白两者均特异(可参考,例如,W093/17715;W0 92/08802;W0 91/00360;W092/05793;Tutt et al.,1991,J. Immunol.147:60-69;美国专利号 4,474,893;4,714,681;4,925,648;5,573,920 和

5, 601, 819 ;Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547-1553)。可用于实施本文所述的方法的多特异性抗体（包括双特异性和三特异性抗体）是与 CD30 以及第二细胞表面受体或受体复合物（例如，免疫球蛋白基因超家族成员、TNF 受体超家族成员、整联蛋白、细胞因子受体、趋化因子受体、主要组织相容性蛋白、凝集素（C 型、S 型或 I 型）或补体控制蛋白）二者均免疫特异性结合的抗体。

[0035] 还可按照它们与 CD30 的结合亲和力 (10^{-7} M, 5×10^{-8} M, 10^{-8} M, 5×10^{-9} M, 10^{-9} M, 5×10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 10^{-12} M, 5×10^{-13} M, 10^{-13} M, 5×10^{-14} M, 10^{-14} M, 5×10^{-15} M 或 10^{-15} M) 来描述抗 CD30 抗体。

[0036] 抗 CD30 抗体可以是嵌合抗体。嵌合抗体是这样一种分子，该抗体中的不同部分源于不同的动物物种，例如，具有源于鼠单克隆抗体的可变区和人免疫球蛋白恒定区的抗体。用于产生嵌合抗体的方法是本领域已知的（参考，例如，Morrison, Science, 1985, 229:1202 ;Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214 ;Gillies et al., 1989, J. Immunol. Methods 125:191-202 ;美国专利号 5, 807, 715 ;4, 816, 567 和 4, 816, 397)。

[0037] 抗 CD30 抗体还可以是人源化抗体，包括镶饰抗体。人源化抗体是这样的一种抗体分子，其结合所期望的抗原，并且具有来自非人物种的一个或多个互补决定区 (CDRs) 和来自人免疫球蛋白分子的构架和恒定区。通常，人构架区中的构架残基将被来自 CDR 供体抗体的相应残基取代，以改变，或优选以改善抗原结合。通过本领域公知的方法来鉴定这些构架取代，例如，通过构建 CDR 和构架残基的相互作用模型来鉴定对于抗原结合来说重要的构架残基，以及通过序列比较以鉴定出具体位置上的不寻常的构架残基（可参考，例如 Queen et al., 美国专利号 5, 585, 089 ;Riechmann et al., 1988, Nature 332:323)。可使用本领域已知的多种技术来对抗体进行人源化，例如 CDR 移植 (EP 0239400 ;W091/09967 ;美国专利号 55, 225, 539 ;5, 530, 101 和 5, 585, 089)，镶饰或重塑表面（可参考 EP 0592106 ;EP 0519596 ;Padlan, Molecular Immunology, 1991, 28(4/5):489-498 ;Studnicka et al., 1994, Protein Engineering 7(6):805-814 ;Roguska et al., 1994, PNAS 91:969-973)，以及链改组 (chain shuffling) (美国专利号 5, 565, 332) (所有这些参考文献都通过引用并入本文)。

[0038] 抗 CD30 抗体还可以是人抗体。可通过本领域已知的多种方法来制造人抗体，例如噬菌体展示方法（见上文），其使用源于人免疫球蛋白序列的抗体文库。还可参考，例如，美国专利号 4, 444, 887 和 4, 716, 111 ;W0 98/46645, W0 98/50433, W0 98/24893, W0 98/16654, W0 96/34096, W0 96/33735 和 W0 91/10741。此外，可使用被称为“引导选择 (guided selection)”的技术来产生识别选择的表位的人抗体，其中，使用选择的非人单克隆抗体，例如，小鼠抗体，来引导识别相同表位的完全人抗体的选择（可参考，例如，Jespers et al., 1994, Biotechnology 12:899-903)。还可使用表达人免疫球蛋白基因的转基因小鼠来产生人抗体。可使用杂交瘤技术，从经免疫的转基因小鼠获得针对抗原的单克隆抗体。关于产生人抗体的技术的综述，参见 Lonberg and Huszar, 1995, Int. Rev. Immunol. 13:65-93。关于产生人抗体和人单克隆抗体的该技术以及用于产生此类抗体的方案的详细讨论，参考，例如，PCT 公 W098/24893 ;W092/01047 ;W0 96/34096 ;W0 96/33735 ;欧洲专利号 0598, 877 和美国专利号 5, 413, 923 ;5, 625, 126 ;5, 633, 425 ;5, 569, 825 ;

5,661,016 ;5,545,806 ;5,814,318 ;5,885,793 ;5,916,771 ;和 5,939,598。

[0039] 可通过已知方法测定抗体与 CD30 的特异性结合,例如,竞争性和非竞争性免疫测定系统,使用诸如蛋白质印迹、放射免疫测定、ELISA(酶联免疫吸附测定)、“夹层”免疫测定、免疫沉淀测定、沉淀素反应、凝胶扩散沉淀素反应、免疫扩散测定、凝集测定、补体固定测定、免疫放射分析测定、荧光免疫测定、蛋白 A 免疫测定(可参考,例如, Ausubel et al., eds., Short Protocols in Molecular Biology(John Wiley & Sons, Inc., New York, 4th ed. 1999); Harlow & Lane, Using Antibodies: A Laboratory Manual(Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., 1999)。

[0040] 此外,可通过竞争性结合测定法来测定抗体与 CD30 的结合亲和性以及抗体 CD30 相互作用的解离速率(off-rate)。竞争性结合测定的一个例子是放射免疫测定,包括:在存在增加量的未经标记的 CD30 的情况下,将经标记的 CD30(例如, ^3H 或 ^{125}I)与目的抗体一起孵育,并且检测与经标记的 CD30 结合的抗体。然后,可通过 Scatchard 作图分析的数据来确定抗体对 CD30 的亲合性和结合解离速率。还可使用放射免疫测定来测定与第二抗体的竞争。在这种情况下,在存在增加量的未经标记的第二抗体的情况下,将 CD30 与缀合到经标记的化合物(例如, ^3H 或 ^{125}I)上的目标抗体一起孵育。或者,可通过表面等离子共振来测定抗体与 CD30 的结合亲和性以及抗体 CD30 相互作用的结合和解离速率。

[0041] 可根据抗体类型,通过标准方法,利用 CD30 蛋白的含有抗原的片段来制备抗体(可参见,例如, Kohler, et al., Nature, 256:495, (1975); Harlow & Lane, Antibodies, A Laboratory Manual(C. S. H. P., NY, 1988); Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:10029-10033(1989) 和 WO 90/07861; Dower et al., WO 91/17271 和 McCafferty et al., WO 92/01047)(出于所有目的,每份文献通过引用并入本文)。例如,可使用多种技术来制备单克隆抗体,包括,例如,使用杂交瘤、重组以及噬菌体展示技术或者它们的组合。杂交瘤技术在例如上文的 Harlow et al., 和 Hammerling, et al., In Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas, pp. 563-681(Elsevier, N. Y., 1981) 中有一般性讨论。可用于制造抗 CD30 抗体的噬菌体展示方法包括,例如, Briinnan et al., 1995, J. Immunol. Methods 182:41-50; Ames et al., 1995, J. Immunol. Methods 184:177-186; Kettleborough et al., 1994, Eur. J. Immunol. 24:952-958; Persic et al., 1997, Gene 187:9-18; Burton et al., 1994, Advances in Immunology 57:191-280; PCT 申请号 PCT/GB91/01134; PCT 公开号 WO 90/02809; WO 91/10737; WO 92/01047; WO 92/18619; WO 93/11236; WO 95/15982; WO 95/20401; 以及美国专利号 5,698,426; 5,223,409; 5,403,484; 5,580,717; 5,427,908; 5,750,753; 5,821,047; 5,571,698; 5,427,908; 5,516,637; 5,780,225; 5,658,727; 5,733,743 和 5,969,108 中公开的那些(这些文献的公开内容全部通过引用并入本文)。

[0042] 用于产生识别特定表位的抗体片段的技术也是本领域公知的。例如,可通过使用木瓜蛋白酶(以产生 Fab 片段)或胃蛋白酶(以产生 F(ab')₂ 片段),对免疫球蛋白分子进行蛋白水解切割,来产生 Fab 和 F(ab')₂ 片段。F(ab')₂ 片段含有可变区、轻链恒定区和重链的 CH1 结构域。还可使用例如 WO 92/22324; Mullinax et al., 1992, BioTechniques 12(6):864-869; 和 Sawai et al., 1995, AJRI 34:26-34; 和 Better et al., 1988, Science 240:1041-1043(这些文献的公开内容全部通过引用并入本文)中公开的方法,使用重组产

生 Fab, Fab' 和 F(ab')₂ 片段的技术。

[0043] 可用于生产单链 Fvs 和抗体的技术的例子包括美国专利号 4,946,778 和 5,258,498;Huston et al.,1991,Methods in Enzymology 203:46-88;Shu et al.,1993,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:7995-7999;and Skerra et al.,1988,Science240:1038-1040 中描述的那些。

[0044] 还可通过重组表达技术来生产可用于本发明方法中的抗 CD30 抗体及其衍生物。与 CD30 结合和 / 或减少或抑制表达 CD30 的细胞增殖的抗体或其衍生物的重组表达需要构建含有编码所述抗体或其衍生物的核酸的表达载体。一旦获得了编码此类蛋白的核酸,即可使用本领域公知的技术,通过重组 DNA 技术,来制备用于产生蛋白质分子的载体。可使用标准技术,例如 Sambrook 和 Russell,Molecular Cloning:A Laboratory Manual(Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.,3rd ed.,2001);Sambrook et al.,Molecular Cloning:A Laboratory Manual(Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.,2nd ed.,1989);Ausubel et al.,Short Protocols in Molecular Biology(John Wiley & Sons,New York,4th ed.,1999);以及 Glick & Pasternak,Molecular Biotechnology:Principles and Applications of Recombinant DNA(ASM Press,Washington,D.C.,2nd ed.,1998) 中描述的那些技术,用于重组核酸方法、核酸合成、细胞培养、转基因掺入和重组蛋白质表达。

[0045] 例如,为重组表达抗 CD30 抗体,表达载体可编码与启动子有效连接的其重链或轻链或重链或轻链可变区。表达载体可包括,例如,编码抗体分子的恒定区的核苷酸序列(可参考,例如 WO 86/05807;W089/01036 和美国专利号 5,122,464),并且抗体的可变结构域可被克隆进此类载体,用于表达整条重链或轻链。通过已知技术将表达载体转入宿主细胞,然后培养经转染的细胞以产生抗 CD30 抗体。典型地,为表达双链抗体,编码重链和轻链的载体可在宿主细胞中共表达,以表达整个免疫球蛋白分子。

[0046] 可利用多种原核和真核宿主表达载体系统来表达抗 CD30 抗体或其衍生物。典型地,真核细胞(特别是对于整个重组的抗 CD30 抗体分子而言)被用于表达重组蛋白。例如,与载体(例如,来自人巨细胞病毒的主要中间早期基因启动子元件或中国仓鼠卵巢 EF-1 α 启动子)结合的哺乳动物细胞(例如,中国仓鼠卵巢细胞(CHO)(例如 DG44 或 CHO-S)),是生产抗 CD30 抗体及其衍生物的有效表达系统(参考,例如,Foecking et al.,1986,Gene45:101;Cockett et al.,1990,Bio/Technology 8:2;Allison,U.S.Patent No.5,888,809)。

[0047] 其它宿主表达系统包括:细菌细胞中的基于质粒的表达系统(可参考,例如 Ruther et al.,1983,EMBO 1,2:1791;Inouye & Inouye,1985,Nucleic Acids Res.13:3101-3109;Van Heeke & Schuster,1989,J.Biol.Chem.24:5503-5509);昆虫表达系统,例如,在草地贪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)细胞中使用苜蓿银纹夜蛾(*Autographa californica*)核型多角体病毒(AcNPV)表达载体;以及哺乳动物中的基于病毒的表达系统,例如,基于腺病毒的系统(可参考,例如 Logan & Shenk,1984,Proc.Natl.Acad.Sci.USA81:355-359;Bittner et al.,1987,Methods in Enzymol.153:51-544)。

[0048] B. 用于检测 CD30 的抗体

[0049] 本发明中描述的用于检测癌症中 CD30 的抗体是那些特异性结合 CD30 的抗体。单

克隆抗体与其目标抗原的特异性结合意味着至少为 10^6 , 10^7 , 10^8 , 10^9 或 $10^{10}M^{-1}$ 的亲合力,与至少一种不相关的目标相比,被检测到的数量级更高,且与非特异性结合有区别。特异性结合是特定功能基团或特定空间配合(例如,锁和钥匙模型)之间的键形成的结果,而非特异性结合通过是范德华力的作用。对用于检测方法中的针对 CD30 的抗体的选择取决于是否通过需要检测变性的 CD30 或天然 CD30(细胞上表达的)的技术来检测 CD30。优选用于识别可以从针对 CD30 的制剂中获益的患者的抗体是那些特异性结合到 CD30 胞外结构域的抗体。在一些方面,抗体(例如, Ber-H2)将结合到被福尔马林固定且被石蜡包埋(FFPE)的癌症样本的 CD30 上。

[0050] C. 针对 CD30 的制剂

[0051] 针对 CD30 的制剂包括具有任何针对 CD30 的细胞毒性剂的试剂。针对 CD30 的制剂包括抗 CD30 抗体和抗 CD30 抗体药物缀合物,以及其他的抗 CD30 结合试剂和其缀合物。

[0052] 用于治疗性应用的抗体特异性结合到表达于癌细胞的原始(native)CD30 的胞外结构域。尽管本发明的实际应用不依赖于对机制的理解,但我们相信该抗体具有细胞毒性或抑制细胞生长的效果,要么是与 CD30 结合且内化到细胞内部引起的,要么是与 CD30 结合且在细胞外面聚集引起的。不管是哪一种情况,细胞毒性效果可以通过将抗体缀合到细胞毒性试剂上而增强。通过抗体结合到 CD30 而在细胞外展现出的细胞毒性可以通过抗体恒定(效应)功能额外地或选择性地增强。抗体恒定结构域介导多种 Ig 效应功能,例如,抗体参与抗体依赖性细胞毒性(ADCC)、补体依赖性细胞毒性(CDC)和/或抗体依赖性细胞吞噬(ADCP)。任选地,可通过 US2012/0014943 中描述的多种方法,增大 CD30 结合试剂的效应功能。

[0053] 依据本发明的方法,适用的抗 CD30 抗体包括任何特异性结合 CD30 抗原的抗体。本发明的抗 CD30 抗体优选为单克隆抗体,可能包括,例如,嵌合抗体(例如,具有人恒定区和鼠可变区),人源化抗体或人抗体。免疫球蛋白分子是 IgG 型,可以是免疫球蛋白分子的任何亚型(例如, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)及其变体。免疫球蛋白分子优选为 IgG1。依据本发明的方法,多特异性抗体也同样适用。本发明的抗体可以通过本领域任何适用的方法产生。抗 CD30 抗体的具体例子包括但不限于人源化或嵌合 AC10 抗体。鼠 AC10 已经保藏, ATCC(美国菌种保藏中心)编号为 PTA-6679。在一个具体实施例中,抗 CD30 抗体是 cAC10 抗体。在本文中, cAC10 抗体是一种具有鼠 AC10 的重链和轻链可变区、人 γ 恒定区和人 κ 恒定区的抗体。

[0054] 针对 CD30 的抗体及其衍生物可与细胞毒性或细胞抑制性部分缀合,形成抗体药物缀合物(ADC)。特别适合与抗体或抗体衍生物缀合的部分是化学治疗剂、前体药物转化酶、放射性同位素或化合物或者毒素。例如,抗 CD30 抗体或其衍生物可与细胞毒性剂,例如,化学治疗剂或毒素(例如,细胞抑制性或杀细胞性试剂,例如,相思豆毒蛋白、蓖麻毒蛋白 A、假单胞菌外毒素或白喉毒素)缀合。细胞毒性剂的有用类别的例子包括 auristatins(一种人工合成的细胞毒素,微管聚合物抑制剂)、喜树碱类、多卡米星类、依托泊普类、美登木素生物碱类和长春花生物碱类。用于将治疗剂与蛋白质(特别是与抗体)缀合的技术是公知的。(可参考,例如, Alley et al., Current Opinion in Chemical Biology 201014:1-9; Senter, Cancer J., 2008, 14(3):154-169)

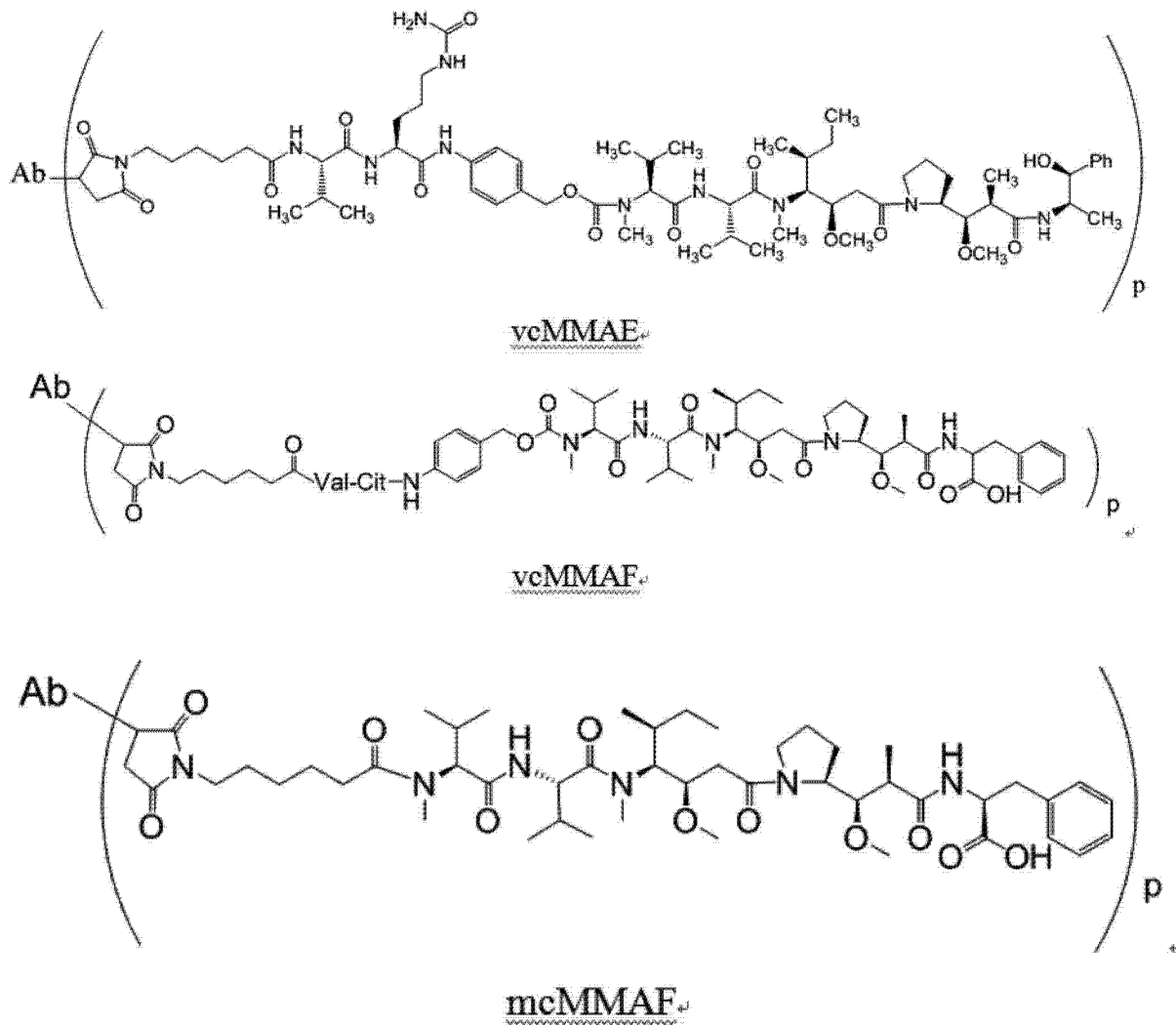
[0055] 合适的细胞毒性剂包括,例如, auristatins(例如, auristatin E、AFP、MMAF、

MMAE)、DNA 小沟结合剂 (例如, 烯二炔类和 5- 噻唑甲酰胺 (lexitropsin))、多卡米星类、紫杉烷类 (例如, 紫杉醇和多西他赛)、长春花生物碱类、阿霉素、吗琳代 - 阿霉素和氰基吗琳代 - 阿霉素。

[0056] 合适的抗体药物缀合物包括基于 auristatin 的抗体药物缀合物, 意味着药物组分是 auristatin 药物。Auristatin 结合到微管蛋白, 已经证明其与微管动力学和细胞核、细胞分裂相关, 且其具有抗癌活性。Auristatin 可以是 auristatin E 或其衍生物。Auristatin 是, 例如, auristatin E 和酮酸之间形成的酯。例如, auristatin E 与对乙酰苯甲酸或苯甲酰戊酸反应, 分别产生 AEB 和 AEVB。其它典型的 auristatins 包括 MMAF 和 MMA。示例的 auristatin 的合成和结构被描述于美国专利公开号 7, 659, 241 ; 7, 498, 298 ; 2009-0111756 ; 2009-0018086 和 7, 968, 687, 8 中, 出于所有目的, 这些专利文献的所有内容以引用的方式并入本文。

[0057] 基于 auristatin 的抗体药物缀合物实施例包括如下所示的 vcMMAE、vcMMAF 和 mcMMAF 抗体药物缀合物, 其中, Ab 是抗 CD30 抗体, “val-cit” 代表缬氨酸 - 瓜氨酸二肽或其药学上可接受的盐 :

[0058]

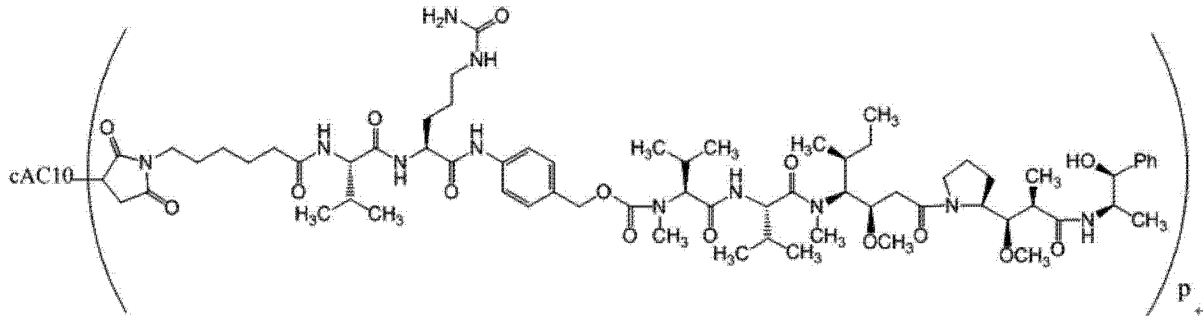


[0059] 载药量用 p 表示, 即每个抗体的药物连接分子的数目。根据上下文, p 可能代表每个抗体的药物连接分子的平均数目, 也指平均药物载药量。P 的范围为 1 ~ 20, 优选为 1 ~

8。在优选实施例中，当 p 代表平均载药量时， p 的范围为约 2 ~ 5。在一些实施例中， p 约为 2，约为 3，约为 4 或约为 5。在制备中，每个抗体中药物的平均数目可以用常规手段，例如，质谱、HIC、ELISA 和 HPLC 表征。

[0060] 在一个特定的优选实施例中，基于 auristatin 的抗 CD30 抗体药物缀合物是 brentuximab vedotin(一种药物名称)，一种抗体药物缀合物，具有以下结构：

[0061]



[0062] Brentuximab vedotin 是一种针对 CD30 的抗体药物缀合物，由三种成分组成：(i) 嵌合的 IgG1 抗体 cAC10，对人 CD30 是特异性的；(ii) 微管破坏剂 MMAE；以及 (iii) 将 MMAE 共价结合到 cAC10 的蛋白酶可裂解连接分子。在 Brentuximab Vedotin 结构中，药物与抗体的比例或载药量用 p 表示，其范围为 1 ~ 8 之间的整数。在药学制备中，平均载药量是 3 ~ 5。

[0063] III. 检测 CD30

[0064] 用于诊断性应用的待检测组织样品可通过手术程序获得，例如，活组织检查。典型地，通过免疫测定来检测 CD30，其中，将含有已知或怀疑来自癌症（例如，卵巢癌（例如卵巢浆液性癌）、皮肤癌（例如黑色素瘤和皮肤鳞状细胞癌）、乳癌（例如三阴性乳腺癌）、甲状腺癌（例如甲状腺未分化癌）、胰腺癌（例如未分化胰癌）、肺癌（例如小细胞和鳞状上皮细胞肺癌）、肛门癌（例如肛门鳞状细胞癌））的细胞的样品与抗 CD30 抗体接触。接触之后，测定样品中抗体与细胞的结合事件的存在与否。结合与在该样品中癌性细胞上表达的抗原的存在与否相关。在一些方面，将样品与能产生可检测信号的抗 CD30 抗体的经标记特异性结合配偶体接触。在其他方面，抗 CD30 抗体本身可被标记。标记的类型的例子包括酶标记、聚合物标记、放射性同位素标记、非放射性标记、荧光标记、毒素标记和化学发光标记。对来自标记的信号检测指示与样品中 CD30 特异性结合的抗体的存在。

[0065] 来自患者的组织样品可被固定，冷冻，固定，离心和 / 或包埋，例如，石蜡包埋。优选地，进行分析的样品被固定或冷冻，以允许进行组织学切片。优选地，在醛固定剂（例如，甲醛、多聚甲醛、戊二醛）或重金属固定剂（例如，氯化汞）中固定经切除的组织样品。更优选地，在与抗体一起孵育之前，在福尔马林中固定经切除的组织样品，并且将其包埋于石蜡中。经福尔马林固定石蜡包埋 (FFPE) 的样品的优点是在组织切片中保存了细胞和构造形态细节（可参考，例如，Fox et al., 1985, J. Histochem. Cytochem. 33:845-853）。任选地，可用柠檬酸盐、EDTA，酶促消化或热来处理 FFPE 样品，以增加表位的可及性（可参见，例如 Shi et al., 1991, J Histochem Cytochem. 39:741-7488）。

[0066] 在一些实施例中，免疫组化技术被用于检测 CD30。免疫组化是指基于特异性抗体和抗原相互作用原理检测组织切片细胞中的抗原的方法。结合的抗体可以通过多种方式被

检测,包括,例如,荧光检测方法、酶检测方法和基于聚合物的检测系统。

[0067] 可选择地,可从已知或疑似的癌症细胞中分离蛋白部分,并通过 ELISA、蛋白质印迹、免疫沉淀等等进行分析。在另一变型中,可通过流式细胞分析对表达 CD30 的细胞加以分析,优选与其他癌细胞标记组合。

[0068] 除了那些利用抗体的方法,也可以用其他方法检测 CD30。例如,可从已知或疑似的癌细胞中提取 mRNA。然后可通过与结合编码 CD30 的 DNA 的核酸探针的杂交,来分析 mRNA 或源于其的核酸,例如 cDNA。

[0069] 在另一变型中,可通过向患者施用经标记的抗 CD30 抗体并经由体内成像对抗体加以检测,来对癌症(卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、乳腺癌、甲状腺癌、胰腺癌、小细胞肺癌、肛门癌、胸腺癌或子宫内膜癌或未知原发性癌症)进行体内检测。

[0070] 对组织样品中 CD30 的检测可定性或定量进行或者两者均进行。定性检测表示检测 CD30 表达存在与否。定量表达表示测定 CD30 的表达水平。可(但不是必须)参照一个或多个标准品来测定所讨论的癌症组织样品中 CD30 的存在和/或水平。可根据历史纪录或同时测定标准品。标准品可以是,例如,来自不同受试者的已知不是癌的组织、来自患者或其它受试者的已知不表达 CD30 的组织或者相应细胞系。标准品还可以是在分析下与不与 CD30 结合的对照抗体接触的患者样品。因为 CD30 在非癌性的卵巢、胰腺、皮肤、乳腺、子宫内膜、甲状腺、胰腺、小细胞肺、肛门或胸腺组织中不会以显著程度表达,当用特异性 CD30 检测方法进行检测时,此类非癌组织可作为零(背景)表达标准品。

[0071] 相对于标准品(如果使用的话)而言,来自抗 CD30 抗体与 CD30 的结合的可检测信号的存在表明组织样品中 CD30 的存在,可检测到的结合的水平提供了 CD30 的表达水平的指示。表达水平可以表示为显示出可检测到 CD30 表达的样品中恶性或非典型细胞的百分比。例如,在对组织切片进行的测定中,表达水平可表示为显示出可检测到 CD30 表达的组织切片中恶性或非典型细胞的百分比。可选地,或另外地,表达的水平(强度)可用作样品中的总表达的量度(measure)或样品中表达 CD30 的细胞的量度。

[0072] 在一些方面,来自抗 CD30 抗体结合的可检测信号的存在足以识别可以进行针对 CD30 的制剂治疗的患者。在一些方面,至少 10% 的表达水平被用于识别可以进行针对 CD30 的制剂(例如,具有抗 CD30 抗体或抗 CD30 抗体药物缀合物的制剂)治疗的患者,其中表达水平是显示出可检测到 CD30 表达的样品(例如,组织切片)中恶性和/或非典型细胞的百分比。在一些方面,至少 15% 的表达水平被用于识别可以进行针对 CD30 的制剂(例如,具有抗 CD30 抗体或抗 CD30 抗体药物缀合物的制剂)治疗的患者,其中表达水平是显示出可检测到 CD30 表达的样品(例如,组织切片)中恶性和/或非典型细胞的百分比。在一些方面,至少 15% 的表达水平被用于识别可以进行针对 CD30 的制剂(例如,具有抗 CD30 抗体或抗 CD30 抗体药物缀合物的制剂)治疗的患者,其中表达水平是显示出可检测到 CD30 表达的样品(例如,组织切片)中恶性和/或非典型细胞的百分比。在一些方面,至少 20% 的表达水平被用于识别可以进行针对 CD30 的制剂(例如,具有抗 CD30 抗体或抗 CD30 抗体药物缀合物的制剂)治疗的患者,其中表达水平是显示出可检测到 CD30 表达的样品(例如,组织切片)中恶性和/或非典型细胞的百分比。在一些方面,至少 25% 的表达水平被用于识别可以进行针对 CD30 的制剂(例如,具有抗 CD30 抗体或抗 CD30 抗体药物缀合物的制剂)治疗的患者,其中表达水平是显示出可检测到 CD30 表达的样品(例如,组织切片)中恶性和/

或非典型细胞的百分比。在一些方面,至少 30% 的表达水平被用于识别可以进行针对 CD30 的制剂(例如,具有抗 CD30 抗体或抗 CD30 抗体药物缀合物的制剂)治疗的患者,其中表达水平是显示出可检测到 CD30 表达的样品(例如,组织切片)中恶性和/或非典型细胞的百分比。在一些方面,至少 35% 的表达水平被用于识别可以进行针对 CD30 的制剂(例如,具有抗 CD30 抗体或抗 CD30 抗体药物缀合物的制剂)治疗的患者,其中表达水平是显示出可检测到 CD30 表达的样品(例如,组织切片)中恶性和/或非典型细胞的百分比。在一些方面,至少 40% 的表达水平被用于识别可以进行针对 CD30 的制剂(例如,具有抗 CD30 抗体或抗 CD30 抗体药物缀合物的制剂)治疗的患者,其中表达水平是显示出可检测到 CD30 表达的样品(例如,组织切片)中恶性和/或非典型细胞的百分比。在一些方面,至少 45% 的表达水平被用于识别可以进行针对 CD30 的制剂(例如,具有抗 CD30 抗体或抗 CD30 抗体药物缀合物的制剂)治疗的患者,其中表达水平是显示出可检测到 CD30 表达的样品(例如,组织切片)中恶性和/或非典型细胞的百分比。在一些方面,至少 50% 的表达水平被用于识别可以进行针对 CD30 的制剂(例如,具有抗 CD30 抗体或抗 CD30 抗体药物缀合物的制剂)治疗的患者,其中表达水平是显示出可检测到 CD30 表达的样品(例如,组织切片)中恶性和/或非典型细胞的百分比。在一些方面,至少 75% 的表达水平被用于识别可以进行针对 CD30 的制剂(例如,具有抗 CD30 抗体或抗 CD30 抗体药物缀合物的制剂)治疗的患者,其中表达水平是显示出可检测到 CD30 表达的样品(例如,组织切片)中恶性和/或非典型细胞的百分比。在一些方面,至少 80% 的表达水平被用于识别可以进行针对 CD30 的制剂(例如,具有抗 CD30 抗体或抗 CD30 抗体药物缀合物的制剂)治疗的患者,其中表达水平是显示出可检测到 CD30 表达的样品(例如,组织切片)中恶性和/或非典型细胞的百分比。在一些方面,至少 85% 的表达水平被用于识别可以进行针对 CD30 的制剂(例如,具有抗 CD30 抗体或抗 CD30 抗体药物缀合物的制剂)治疗的患者,其中表达水平是显示出可检测到 CD30 表达的样品(例如,组织切片)中恶性和/或非典型细胞的百分比。在任意这些实施例中,表达强度也可以被确定,用于获取样品中总表达的量度或样品中表达 CD30 的细胞的量度。

[0073] 在一些方面,在细胞膜、高尔基体和/或细胞质中检测 CD30 的表达。

[0074] IV. 诊断、预后、设计和监测治疗

[0075] 在来自癌症(例如,卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、乳腺癌、甲状腺癌、胰腺癌、小细胞肺癌、肛门癌、胸腺癌或子宫内膜癌或未知原发性癌症)患者的肿瘤组织样品中检测到 CD30 的表达可以作为样品是癌性的指示。通过 CD30 的存在和/或水平提供的对癌症的指示可以与通过医师、X 射线、CT 扫描(计算机断层扫描)、PET 扫描(正电子成像术)、PET/CT 扫描、超声波、MRI(核磁共振成像)、内窥镜检查、ERCP(内镜下逆行胰胆管造影术)、组织学检查、细胞遗传学和组织培养对患者的内在或外在检查等诊断手段结合,以实现总体诊断。

[0076] 可能对医师来说,最相关的是 CD30 的存在和水平提供了用于为患者设计治疗方案(特别是向患者施用针对 CD30 的制剂)的有用信息。因为在正常组织中基本上不存在可检测的 CD30 表达,该受体在癌症中的存在提供了治疗性治疗的靶标。治疗之后,对 CD30 进行的持续分析提供了监测治疗是否有效的手段,CD30 阳性信号水平(即 CD30 阳性癌细胞存在的代表)的降低表明治疗有效。

[0077] V. 适于接受治疗的患者

[0078] 适于通过所述方法来治疗的患者通常在其癌组织或其它组织中具有可检测到的

CD30 水平,并伴随上文所述的其它癌症病征或症状。在一些实施例中,适于通过本发明方法来治疗的患者仅仅需要在他们的癌组织中具有可检测到的 CD30 水平。在其他实施例中,适于通过本发明方法来治疗的患者具有至少 10%,至少 15%,至少 20%,至少 25%,至少 30%,至少 35%,至少 40%,至少 45%,至少 50%,至少 60%,至少 70%,至少 75%,至少 80%或至少 85%的 CD30 表达水平,其中表达水平是显示出可检测的 CD30 的表达的样品中恶性或非典型细胞的百分比。在优选实施例中,当使用 CD30 特异性的抗 CD30 抗体作为检测抗体时,样品中至少 10%,15%,20%,25%,30%,35%,40%,45%,50%,60%,70%,75%,80%或 85%的细胞表达 CD30。该样品典型地是来自患者的肿瘤样品。

[0079] 有时,受本发明的方法治疗的患者此前接受过其它类型的治疗(例如,手术、化疗和/或放疗),但并没有导致康复或者甚至减缓癌的生长。在一些此类患者中,癌症对一种或多种此类疗法的治疗是顽固的。

[0080] 有时,受本发明的方法治疗的患者此前接受过其它类型的治疗(例如,手术、化疗和/或放疗),但是复发了。

[0081] 有时,受本发明的方法治疗的患者是初次治疗(例如,其癌症没有经历手术、化疗或放疗)。有时,受本发明的方法治疗的患者是新近诊断的。

[0082] 一些处于癌症风险的患者也可在疾病病征和症状出现之前被预防性治疗。此类个体包括亲属曾经历这些疾病的个体以及通过遗传学或生物化学标记分析确定为具有风险的个体。

[0083] VI. 治疗方法

[0084] 本发明提供了通过针对 CD30 的制剂(例如,本文公开的抗体和 ADC 以及其它抗 CD30 结合试剂)(合称为试剂)来治疗或预防表达 CD30 的癌症(例如,卵巢癌、皮肤癌、乳腺癌、甲状腺癌、胰腺癌、肺癌、肛门癌、胸腺癌、子宫内膜癌以、未知原发性癌、胸腺癌、泌尿生殖器的鳞状细胞癌、妇科癌肉瘤、支持细胞瘤、间质细胞瘤以及胰腺癌)的方法。可向患者施用组合物。在一些方面,卵巢癌是卵巢浆液性癌;皮肤癌是黑色素瘤和皮肤鳞状细胞癌;乳癌是三阴性乳腺癌;肺癌是小细胞和鳞状上皮细胞肺癌;甲状腺癌是甲状腺未分化癌;胰腺癌是恶性或未分化胰腺癌;肛门癌是肛门鳞状细胞癌)。

[0085] 多种递送系统可用于施用所述试剂,包括皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外和口服途径。试剂可例如,通过输注或推注,通过经由上皮或皮肤粘膜内衬(例如,口腔黏膜、直肠和肠黏膜等等)的吸收来施用,并且可与其它生物活性试剂(例如,化学治疗剂)一起施用。施用可以是全身性的或局部性的。

[0086] 试剂可通过注射、通过导管、通过栓剂或者通过植入物(植入物可以是有孔的、无孔的或凝胶状材料,包括膜,例如 sialastic 膜,或纤维)施用。

[0087] 可选择地,试剂可以在控释系统中递送。例如,可使用泵(可参见, Langer, 1990, Science 249:1527-1533; Sefton, 1989, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201; Buchwald et al., 1980, Surgery 88:507; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321:574)。或者,可使用聚合材料(可参考 Medical Applications of Controlled Release (Langer & Wise eds., CRC Press, Boca Raton, Florida, 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen & Ball eds., Wiley, New York, 1984); Ranger & Peppas, 1983, Macromol. Sci. Rev. Macromol.

Chem. 23:61. See also Levy et al., 1985, Science 228:190 ;During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351 ;Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71:105.)。其它控释系统在,例如,上文提及的 Langer 中进行了讨论。

[0088] 试剂可作为包含治疗或预防有效量的试剂和一种或多种药物相容成分的药物组合物施用。例如,药物组合物典型地包括一种或多种药物载体(例如,无菌液体,例如,水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些,例如,花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等等)。当药物组合物静脉内施用时,水是更典型的载体。盐水溶液和右旋糖和甘油水溶性也可用作液体载体,特别是用于可注射溶液。合适的药物赋形剂包括,例如,淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、稻、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等等。如果需要的话,组合物还可含有少量润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂(例如,氨基酸)和/或增溶剂或稳定剂(例如,非离子表面活性剂,例如吐温或糖,例如蔗糖、海藻糖等等)。这些组合物可采用溶液剂、混悬剂、乳剂、片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、持续释放制剂等等的形式。组合物可与常规粘合剂和载体(例如,甘油三酯)一起配制为栓剂。口服制剂可包括标准载体,例如药物级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等等。合适的药物载体的例子被描述于 E. W. Martin 的“Remington's Pharmaceutical Sciences”中。此类组合物将含有治疗有效量的核酸或蛋白质(典型地,纯化形式的)以及合适量的载体,以提供对患者适当施用的形式。制剂与施用方式相对应。

[0089] 典型地,用于静脉内施用的组合物是在无菌等渗水性缓冲液中的溶液。如果需要的话,药物还可包括增溶剂和局部麻醉剂,例如利多卡因,以减轻注射部位的疼痛。通常,成分单独提供或者混合到一起以单位剂量形式提供,例如,作为标出活性剂的量的密封容器(例如,安瓿或小药囊)中的冻干粉或浓缩物。当药物通过输注施用时,可将其分散于含有无菌药物级的水或盐水的输注瓶中。当药物通过注射施用时,可提供用于注射的无菌水或盐水的安瓿,使得各成分在施用之前被混合。

[0090] 可通过标准临床技术来测定对于治疗或预防癌症有效的试剂的量。此外,任选地,可利用体外测定法来帮助鉴定最优剂量范围。用于制剂中的精确剂量也取决于施用途径以及癌症的分期,这应当根据执业医师的判断和每位患者的状况来决定。有效剂量可从源于体外或动物模型测试系统的剂量反应曲线外推得到。可在动物模型中配制剂量,以获得包括 IC_{50} (即,实现对症状的半最大抑制的测试化合物浓度)(如在细胞培养物中测定)的循环血浆浓度范围。

[0091] 例如,可通过用于测定 LD_{50} (使 50% 的群体致死的剂量)和 ED_{50} (在 50% 的群体中治疗有效的剂量)的标准药物程序,在细胞培养物或实验动物中测定试剂的毒性和治疗效果。毒性和治疗效果的剂量比是治疗指数,其可表示为 LD_{50}/ED_{50} 比。显示出大的治疗指数的试剂是优选的。当试剂展示出毒性副作用时,可使用将试剂靶向至受影响的组织位点的递送系统,使得对不表达 CD30 的细胞的潜在危害最小,由此降低副作用。

[0092] 通常,施用给患有表达 CD30 的癌症的患者的抗体或 ADC 为 0.01mg/kg 至 25mg/kg 受试者体重或 0.1mg/kg 至 25mg/kg 受试者体重。更典型地,施用给受试者的剂量通常为 0.1mg/kg 至 10mg/kg 受试者体重,进一步更典型为 0.1mg/kg 至 5mg/kg, 0.1mg/kg 至 3mg/kg 受试者体重。通常,人抗体在人体内具有比来自其它物种的抗体更长的半寿期,这是由于对外来蛋白的免疫应答导致的。因此,包含人源化、嵌合或人抗体的 ADCs 的较低剂量和较

低施用频率通常是可能的。

[0093] 用于治疗霍奇金淋巴瘤或间变性大细胞淋巴瘤的 brentuximab vedotin 的推荐给药剂量是每三周 1.8mg/kg, 直到最多 16 个周期。尽管目前霍奇金淋巴瘤的推荐剂量是 1.8mg/kg, 对于其他癌症, 可以预期其他更高或更低的剂量, 例如 2.4mg/kg。通过超过 30 分钟的静脉输注进行给药。在一个具体实施方式中, brentuximab vedotin 将以每三周 1.8mg/kg 或 2.4mg/kg 的给药剂量被提供给本文所述的患者。但是, 其他的给药方案或路径也被本发明预期和包含。在一个实施例中, 可选择的剂量方案是每 4 周中有 3 周的周剂量是约 0.8mg/kg ~ 1.2mg/kg。给药频率和剂量取决于许多因素, 包括患者的情况和疾病的严重程度。

[0094] 针对 CD30 的制剂还可以与一种或多种用于其它治疗剂组合施用 (包括按顺序), 以治疗或预防癌症, 特别地, 针对 CD30 的制剂可能与其他用于即将治疗特定疾病的医护标准制剂 (例如, 一线护理标准 (front-line standard of care) 或二线或三线治疗, 或甚至抢救治疗) 一起给药。在一些方面, 组合疗法可能包括第二种细胞抑制剂或细胞毒性剂 (例如, 未经缀合的细胞抑制剂或细胞毒性剂, 例如, 那些常规用于癌症治疗的那些制剂)。组合疗法还可包括, 例如, 施用靶向表达 CD30 的癌细胞表面上 CD30 之外的受体或受体复合物的试剂。典型地, 此类抗体或配体与肿瘤中表达 CD30 的癌细胞或其他细胞上的细胞表面受体结合, 通过向表达 CD30 的癌细胞递送细胞毒性信号或通过减少抗凋亡机制来增强抗 CD30 抗体的细胞毒性效果。

[0095] 可与所述试剂一起施用的其它药物包括生长因子抑制剂或者抗血管发生因子。

[0096] 本发明的方法可与其它治疗手段 (例如手术、放疗、靶向疗法、免疫疗法、使用生长因子抑制剂或抗血管发生因子) 组合。

[0097] 手术是优选的治疗, 为了获得组织样品以用于经由其组织学进行差异诊断, 手术通常是必需的。提高的存活率归因于更精确的疾病分期和更高的肿瘤主动手术切除率。手术类型取决于诊断时癌症扩散的程度 (癌症分期) 以及癌症的假定类型和级别。

[0098] 针对 CD30 的制剂可同时施用给正在经历手术、化疗或放疗治疗的患者。在一些其他实施例中, 患者可在施用针对 CD30 的制剂之前或之后至少 1 小时至多达数月 (例如, 在施用 ADC 之前或之后至少 1 小时、5 小时、12 小时、1 天、1 周、1 月或 3 个月) 时经历手术、化疗或放疗。

[0099] 在以下具体实施例中对本发明进行进一步描述, 这些具体实施例并不构成对本发明保护范围的限制。

[0100] 实施例

[0101] 利用 Ber-H2 检测 CD30 在肿瘤和非肿瘤癌症组织中的表达

[0102] 肿瘤组织来自于具有卵巢癌 (例如卵巢浆液性癌)、皮肤癌 (例如黑色素瘤和皮肤鳞状细胞癌)、乳腺癌 (例如三阴性乳腺癌)、甲状腺癌 (例如甲状腺未分化癌)、胰腺癌 (例如未分化胰癌)、肺癌 (例如小细胞和鳞状上皮细胞肺癌)、肛门癌 (例如肛门鳞状细胞癌)、子宫内膜癌和原发不明癌、胸腺癌、泌尿生殖鳞状细胞癌、妇科癌肉瘤、间质细胞瘤和支持细胞瘤的患者。该组织样品依据常规的方法被固定且被包埋在石蜡中。由石蜡块制备组织切片 (4 ~ 6 微米)。

[0103] 间接 IHC 技术分析被用于利用抗 CD30 抗体 (商业化购买的克隆 Ber-H2) 检测

CD30。在该方法中,未经缀合的初始抗体 (Ber-H2, 2ug/ml) 被用作初始抗体。通过过氧化酶阻断步骤中和内源性过氧化物酶活性。基于聚合物的 EnVision™ FLEX+ 系统 (Dako, 格洛斯楚普, 丹麦) 被用于 CD30 检测。聚合物技术使用标记有右旋糖酐分子的酶, 在右旋糖酐分子上带有平均 70 个酶分子和 10 个第二抗体分子。加入底物色素原 (例如, 3, 3'-二氨基联苯胺 (DAB) 或红色检测系统), 褐色或红色 (分别地) 沉淀物附在标记的聚合物上。然后, 切片被苏木精复染色, 以完成染色过程。由病理学家对切片进行评估。在膜、细胞质、高尔基体或这三种亚细胞位点的组合中检测到 CD30 信号。在每个染色步骤中, 使用阴性对照和合适的阳性对照。基于涉及的肿瘤的百分比, 评估 CD30 的免疫组化 (IHC) 表达。

[0104] 所有肿瘤组织的结果如表 1 所示

[0105]

| 肿瘤类型 | CD30 ⁺ 实例的数目 | 在 CD30 ⁺ 实例中 CD30 的肿瘤细胞的百分比 |
|------------|-------------------------|--|
| 卵巢癌 | 19/293 | 10% ~ 80% |
| 黑色素瘤 | 7/121 | 10% ~ 50% |
| 三阴性乳腺癌 | 4/106 | 15% ~ 80% |
| 三阴性乳腺癌 | 1/1 | 12% |
| 胰腺癌 | 2/105 | 45% ~ 60% |
| 小细胞肺癌 | 1/105 | 50% |
| 肺鳞状细胞癌 | 1/63 | 30% |
| 皮肤鳞状细胞癌 | 1/9 | 15% |
| 肛门鳞状细胞癌 | 1/12 | 80% |
| 子宫内膜癌 | 1/61 | 15% |
| 原发不明癌 | 1/37 | 30% |
| 泌尿生殖器鳞状细胞癌 | 1/2 | 10% |
| 妇科癌肉瘤 | 1/10 | 15% |
| 间质细胞瘤 | 1/2 | 100% |
| 支持细胞瘤 | 1/1 | 98% |

[0106] CD30⁺ 患者的治疗

[0107] 具有 CD30⁺ 卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌和黑色素瘤的患者采用 brentuximab vedotin 治疗, 以每 3 周 1.8mg/kg 的剂量给药 4 次。治疗了 12 名患有卵巢癌的患者, 5 名达到了病情稳定状态。治疗了 2 名患有乳腺癌的患者, 1 名达到了病情稳定状态。治疗了 1 名患有黑色素瘤的患者, 达到了病情稳定状态。治疗了 1 名患有胰腺癌的患者, 在第 12 个周期中实现了部分应答。

[0108] 本发明并不限于本文所述的特定实施方式的范围。除了本文所述的之外,本领域技术人员从前文的描述和相关附图还显而易见对本发明的多种修改。此类修改也意欲落入所附权利要求的范围内。除非上下文明显另有指明,本发明的任何步骤、要素、实施方式、特征或方面可与任何其它的组合使用。为了所有目的,本申请中提到的所有专利申请和科学出版物、检索号等等都通过引用整体并入本文,并入的程度与单独提到它们一样。

| | | | |
|----------------|---|---------|------------|
| 专利名称(译) | CD30+癌症的检测和治疗 | | |
| 公开(公告)号 | CN104254778A | 公开(公告)日 | 2014-12-31 |
| 申请号 | CN201380009027.0 | 申请日 | 2013-02-08 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 西雅图基因公司 | | |
| 申请(专利权)人(译) | 西雅图遗传学公司 | | |
| 当前申请(专利权)人(译) | 西雅图遗传学公司 | | |
| [标]发明人 | 蒂娜艾伯森 玛丽亚L 史密斯 | | |
| 发明人 | 蒂娜·艾伯森 玛丽亚·L·史密斯 | | |
| IPC分类号 | G01N33/53 | | |
| CPC分类号 | G01N33/57492 G01N2333/70578 A61K47/6849 A61P35/00 C07K16/2878 | | |
| 优先权 | 61/597547 2012-02-10 US | | |
| 外部链接 | Espacenet SIPO | | |

摘要(译)

本发明提供了诊断、预测、预防和治疗CD30+癌症的方法。