

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於增進癌症化學療效之組合物及方法

【英文發明名稱】 COMPOSITIONS AND METHODS FOR ENHANCING
CANCER CHEMOTHERAPY

【技術領域】

【0001】 本申請案主張於西元 2017 年 6 月 13 日申請之 62/519,093 號、於西元 2017 年 6 月 13 日申請之 62/519,096 號、於西元 2017 年 12 月 5 日申請之 62/595,002 號以及於西元 2018 年 5 月 11 日申請之 62/670,275 號之美國臨時案之優先權。這些及所有其他參考的外部材料藉由引用而將其整體併為本文揭露之一部份。當以引用方式併入本文的參考文獻中的術語的定義或使用與本文的術語的定義不一致或是相牴觸時，以本文所提供的定義為準。

【0002】 本發明的領域是關於癌症化學治療，特別是關於與營養補充劑合併使用的癌症化學治療。

【先前技術】

【0003】 背景描述包括可用於理解本發明的資訊，並非承認本文所提供的任何資訊為先前技術或與目前所請求之發明相關，亦非承認任何被具體或隱含地引用的出版物為先前技術。

【0004】 於癌症治療中所使用的化學治療可以明顯地使患者受益，但是對於某些癌症，特別是複發性或抗藥性腫瘤，化學治療療程可能無效或效果不大。此外，化學治療還伴隨著明顯的副作用，包括噁心、體重減輕、脫髮、免疫抑制及皮膚刺痛。

【0005】 已有研究嘗試增進化學治療的療效。一些研究指出，攝取魚油可以增強化學治療療效，但是其他研究認為魚油會造成干擾（Daenen 等，JAMA Oncol（2015）1（3）：350-358）。另有研究嘗試將化學治療劑做成奈米顆粒的配方（Xu 等人，Coll.Surf.B：Biointerfaces（2006）48（1）：50-57）。然而，是否所有化學治療藥物都適合這種再配製（reformulation）的過程，尚不清楚。還

有研究嘗試將化學治療藥物與會干擾多重抗藥性的 siRNA 一併施用。然而，此類 siRNA 具序列特異性，且可能不適合某些腫瘤。

【0006】要減輕化學療法的副作用通常是以緩解症狀的方式來進行。舉例而言，止吐藥搭配改變飲食習慣及少量多餐、避免某些食物，可用來減少噁心感。不幸的是，這種方法並非一直有效。在一些情況下，會選擇有較低毒性的化學治療劑來減少副作用，然而這些藥劑對於腫瘤細胞的功效也可能會降低。

【0007】還有研究嘗試改善對化學治療劑具抗性的癌細胞的敏感性。舉例而言，Kelley 的美國專利 No.7906554 描述了異黃酮於改善化學治療劑功效的用途。由於所提供的唯一數據僅針對已知具有顯著抗癌能力的化合物（脫氫水楊醇）。因此，此專利中似乎沒有清楚地證明該效果。Kim 及 Kim 的美國專利 No.83463943 描述了葡萄糖胺使癌細胞對化學治療劑變得敏感的用途。然而，此專利中有效的葡萄糖胺濃度（1mM 或更高）是否在體內實驗也有效，尚不清楚。Gleave 等人的美國專利 No.9095602 描述了反義 DNA（anti-sense DNA）的一種用途，其抑制 TRPM-2 基因活性以增進抗藥性癌症中的化學敏感性。然而，這種方法需要一種安全且選擇性地向腫瘤提供反義 DNA（anti-sense DNA）的方法。此外，尚不清楚這種特異性的基因抑制手段在不同的癌細胞類型及化學治療機制中是否有效。

【0008】因此，仍然需要一種安全及有效的組合物及方法來增進癌症化學治療療效及／或降低癌症化學治療的副作用及增加對化學治療具抗性癌細胞的敏感性。

【發明內容】

【0009】本發明主題提供了一種組合物及方法，其中包括魚油及硒的營養補充劑可以單獨使用，或者與化學治療劑合併使用，以增進癌症治療。本文另提供了一種用於較佳膳食補充劑的特定配方，其包括魚油及硒，其已被證明是有效及可口的。

【0010】本文發現，使用含有魚油及硒的補充劑會減少不同腫瘤細胞株的增生，且當這種補充劑與各種化學治療劑合併使用時，會以協同方式展現效果。在以此方式治療的癌細胞中，也會出現與細胞凋亡及氧化反應相關的生化標誌

物增加的情況，以及細胞週期分佈的變化。類似地，在用這種補充劑進行治療時，不論是單獨使用或與化學治療劑合併，會導致在不同腫瘤類型的動物模型中，其腫瘤尺寸減小。除了減小腫瘤尺寸外，還發現使用含有魚油及硒的補充劑（單獨使用或與化學治療藥物合併使用）可減少腫瘤相關血管的數量及尺寸，這代表著抗血管生成的作用。當單獨使用化學治療藥物時，還發現某些化學治療藥物展現了先前不曾記載的抗血管生成作用。除了腫瘤尺寸的減小之外，還發現使用這些補充劑（單獨使用或與化學治療劑合併）可降低腫瘤進展指標及轉移發生率。類似地，在臨床環境中，發現使用含有魚油及硒的補充劑可減少循環腫瘤細胞的數量。

【0011】令人驚訝的是，藉由使用含有魚油及硒的補充劑，會減少癌症幹細胞及球體細胞的幹細胞特徵。AXL 訊號也受到調節。還發現這些補充劑會使抗藥性腫瘤細胞對它們原本已產生抗性的化學治療劑變得敏感。本文發現，使用含有魚油及硒的補充劑所進行的治療，可以調節與癌細胞及免疫系統細胞兩者對癌細胞免疫反應相關的生化標誌物表現，代表這種補充劑可以補充或加強免疫療法。

【0012】本文還發現，含有魚油及硒的補充劑可有效減輕與惡病質相關的肌肉萎縮（wasting），並且功效超過其熱量的貢獻。儘管同時進行化學治療，脂肪、肌肉及各種器官組織的質量也被改善或維持。使用這種補充劑時，也會增加與受惡病質所影響的組織其相關生化標誌物。許多細胞激素（其中許多與發炎相關）的循環濃度，也因使用這種補充劑而趨近正常。

【0013】整體而言，使用含有魚油及硒的補充劑，特別是在與化學治療藥物的合併療法中使用，可以提供抗腫瘤作用並減少與疾病相關的惡病質及發炎。也發現這種效果的結合可改善臨床研究中癌症患者的存活率。

【0014】根據以下對各實施例的敘述以及圖式內容，將使本發明中的各種目的，特徵，實施態樣及優點更臻顯著，其中相似的元件符號表示相似的元件。

【圖式簡單說明】

【0015】圖 1：合併艾瑞莎（ $3\mu\text{M}$ 至 $9\mu\text{M}$ ）與 PBS 或各種補充劑進行治療對 A549 肺腫瘤細胞增生效果的直方圖。

【0016】圖 2：合併艾瑞莎（ $0.125\ \mu\text{M}$ 至 $1\ \mu\text{M}$ ）與 PBS 或各種補充劑進行治療對 A549 肺腫瘤細胞增生效果的直方圖。

【0017】圖 3：合併艾瑞莎（ $0.5\ \mu\text{M}$ 至 $4\ \mu\text{M}$ ）與 PBS 或各種補充劑進行治療對 A549 肺腫瘤細胞增生效果的直方圖。

【0018】圖 4：合併它塞瓦（ $5\ \mu\text{M}$ 至 $20\ \mu\text{M}$ ）與 PBS 或各種補充劑進行治療對 A549 肺腫瘤細胞增生效果的直方圖。

【0019】圖 5：合併它塞瓦（ $0.625\ \mu\text{M}$ 至 $5\ \mu\text{M}$ ）與 PBS 或各種補充劑進行治療對 A549 肺腫瘤細胞增生效果的直方圖。

【0020】圖 6：合併愛寧達（ $0.125\ \mu\text{M}$ 至 $1\ \mu\text{M}$ ）與 PBS 或各種補充劑進行治療對 A549 肺腫瘤細胞增生效果的直方圖。

【0021】圖 7：合併順鉑（ $1.25\ \mu\text{M}$ 至 $5\ \mu\text{M}$ ）與 PBS 或各種補充劑進行治療對 A549 肺腫瘤細胞增生效果的直方圖。

【0022】圖 8：合併歐洲紫杉醇（ $1.25\ \mu\text{M}$ 至 $5\ \mu\text{M}$ ）與 PBS 或各種補充劑進行治療對 MDA-MB-231 乳癌細胞增生效果的直方圖。

【0023】圖 9：合併順鉑（ $1.25\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 至 $10\ \mu\text{g}/\text{mL}$ ）與 PBS 或各種補充劑進行治療對 MDA-MB-231 乳癌細胞增生效果的直方圖。

【0024】圖 10：含有硒的補充劑、含有魚油的補充劑以及含有魚油及硒的營養補充劑對培養中 A549 細胞增生所造成的影響。

【0025】圖 11：含有魚油及硒的營養補充劑及／或化學治療劑對 Ki-67 表現所造成的影響。

【0026】圖 12：小鼠的初始體重研究，所述小鼠係使用它塞瓦及含有魚油及硒的營養補充劑。

【0027】圖 13：小鼠腫瘤重量的直方圖，所述小鼠係以它塞瓦、含有魚油及硒的營養補充劑或這些的組合進行治療。

【0028】圖 14：含有魚油及硒的營養補充劑及／或化學治療劑對於經人類乳癌細胞植入的小鼠所造成的影響的直方圖。

【0029】圖 15：以含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療所進行的合併療法對腫瘤體積及質量所造成的影響的圖表。

【0030】圖 16：艾瑞莎及合併使用艾瑞莎與含有魚油及硒的營養補充劑，對於腫瘤重量及其重量分佈所造成的影響的直方圖及照片，該腫瘤係因為注射肺癌細胞而產生。

【0031】圖 17：將含有魚油及硒的營養補充劑添加至紫杉醇及阿黴素治療方案，對於乳癌體內模型的腫瘤重量影響的圖表。

【0032】圖 18：將含有魚油及硒的營養補充劑添加至紫杉醇及阿黴素治療方案，對於乳癌體內模型的腫瘤體積影響的圖表。

【0033】圖 19：含有魚油及硒的營養補充劑及癌思停所進行的治療，對於腫瘤體積影響的直方圖。

【0034】圖 20：含有魚油及硒的營養補充劑及紫杉醇所進行的治療，對於腫瘤體積影響的直方圖。

【0035】圖 21：含有魚油及硒的營養補充劑及／或化學治療劑所進行的治療，對於腫瘤體積及腫瘤重量影響的圖表。

【0036】圖 22：先前技術之營養補充劑及含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療合併使用，對於腫瘤重量分佈及體重增加所造成之影響的照片及直方圖。

【0037】圖 23：典型測試流程之示意圖，所述流程係評估含有魚油及硒的營養補充劑與紫杉醇或阿黴素進行合併治療之效果。

【0038】圖 24：未經治療的控制組小鼠其腫瘤及相關血管照片。

【0039】圖 25：經營養補充劑治療的小鼠其腫瘤及相關血管照片。

【0040】圖 26：經紫杉醇治療的小鼠其腫瘤及相關血管照片。

【0041】圖 27：經含有魚油及硒的營養補充劑與紫杉醇進行合併治療的小鼠其腫瘤及相關血管照片。

【0042】圖 28：經紫杉醇治療或含有魚油及硒的營養補充劑與紫杉醇進行合併治療的小鼠其腫瘤及相關血管之比較照片。

【0043】圖 29：經阿黴素治療的小鼠其腫瘤及相關血管照片。

【0044】圖 30：經阿黴素與含有魚油及硒的營養補充劑進行合併治療的小鼠其腫瘤及相關血管照片。

【0045】圖 31：經阿黴素合併治療或以阿黴素與含有魚油及硒的營養補充

劑合併治療的小鼠，其腫瘤及相關血管之比較照片。

【0046】圖 32：合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，對於人類癌症體內模型的氧化壓力（即 HIF- α ）及血管生成（即 VEGF）標誌物所造成影響的西方墨點圖。肌動蛋白係作為控制組。

【0047】圖 33：含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑合併使用，對於人類癌症體內模型的血管生成（即 CD31）及轉移（即 MMP-9）標誌物所造成影響的西方墨點圖。肌動蛋白係作為控制組。

【0048】圖 34：以化學治療劑（1 μ M 的愛寧達或 5 μ M 它塞瓦）及含有魚油及硒的營養補充劑治療 A549 腫瘤細胞對於其細胞週期分佈所造成的影響。

【0049】圖 35：合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，對於人類乳癌體內模型的各種細胞凋亡標誌物所造成影響的西方墨點圖。肌動蛋白係作為控制組。

【0050】圖 36：合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，對於人類乳癌體內模型的腫瘤內其 Bcl-2、p-Bcl-2、半胱天冬酶 3 細胞凋亡標誌物表現所造成影響的西方墨點圖。肌動蛋白係作為控制組。

【0051】圖 37：合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，對於人類乳癌體內模型的腫瘤內其半胱天冬酶 8 細胞凋亡標誌物表現所造成影響的西方墨點圖。肌動蛋白係作為控制組。

【0052】圖 38：合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，對於人類乳癌體內模型其 Cytochrome C 表現所造成影響的西方墨點圖。肌動蛋白係作為控制組。

【0053】圖 39：為細胞培養盤照片，係顯示使用含有魚油及硒的營養補充劑治療，對 A549 肺癌細胞的細胞凋亡所造成之影響。

【0054】圖 40：以含有魚油及硒的營養補充劑進行治療之 A549 肺癌細胞，其台盼藍染色（Trypan blue staining）結果。

【0055】圖 41：合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，對於乳癌體內模型的腫瘤 MDA 血漿濃度所造成影響的直方圖。

【0056】圖 42：合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，對於

乳癌體內模型的腫瘤 MDA 濃度所造成影響的直方圖。

【0057】圖 43：合併艾瑞莎 (0.625 μ M 至 5 μ M) 與 PBS 或不同補充劑進行治療，對於 A549 腫瘤球體 (即幹性) 細胞增生所造成影響的直方圖。

【0058】圖 44：合併它塞瓦 (1.25 μ M 至 10 μ M) 與 PBS 或不同補充劑進行治療，對於 A549 腫瘤球體 (即幹性) 細胞增生所造成影響的直方圖。

【0059】圖 45：合併歐洲紫杉醇 (1.25 μ M 至 5 μ M) 與 PBS 或不同補充劑進行治療，對於 MDA-MB-231 腫瘤球體 (即幹性) 細胞增生所造成影響的直方圖。

【0060】圖 46：合併順鉑 (1.25 μ g/mL 至 10 μ g/mL) 與 PBS 或不同補充劑進行治療，對於 MDA-MB-231 腫瘤球體 (即幹性) 細胞增生所造成影響的直方圖。

【0061】圖 47：以化學治療劑 (1 μ M 的愛寧達或 5 μ M 它塞瓦) 及含有魚油及硒的營養補充劑治療 A549 腫瘤球體細胞 (即幹細胞)，對於其細胞週期分佈所造成的影響。

【0062】圖 48：西方墨點圖，係顯示 A549 原細胞及 A549 球體 (即幹性) 細胞中，不同的蛋白表現。

【0063】圖 49：西方墨點圖，係顯示 A549 球體 (即幹性) 細胞中，其幹細胞相關的蛋白表現提升。

【0064】圖 50：西方墨點圖，係顯示 A549 球體 (即幹性) 細胞在經過含有魚油及硒的營養補充劑處理後，其幹細胞特性的降低情況。

【0065】圖 51：西方墨點圖，係顯示 A549 球體 (即幹性) 細胞在經過含有魚油及硒的營養補充劑處理後，其幹細胞特性的降低情況。

【0066】圖 52：西方墨點圖，係顯示 A549 球體 (即幹性) 細胞在經過含有魚油及硒的營養補充劑處理後，其幹細胞特性的降低情況。

【0067】圖 53：西方墨點圖，係顯示合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，對於人類乳癌體內模型的癌症幹細胞標誌物所造成的影響。肌動蛋白係作為控制組。

【0068】圖 54：對艾瑞莎具抗藥性之癌細胞，在以含有魚油及硒的營養補

充劑進行治療後其顯微照片。

【0069】圖 55：HCC827 細胞株以及抗藥性 HCC827Gr 細胞株對於艾瑞莎反應的直方圖。

【0070】圖 56：西方墨點圖，係顯示 HCC827 細胞以及抗藥性 HCC827Gr 細胞中其不同標誌物的表現差異。

【0071】圖 57：直方圖，係顯示抗藥性 HCC827Gr 細胞對至多 1 μ M 的艾瑞莎與含有魚油及硒的營養補充劑進行合併治療後的敏化作用。

【0072】圖 58：直方圖，係顯示抗藥性 HCC827Gr 細胞對至多 4 μ M 的艾瑞莎與含有魚油及硒的營養補充劑進行合併治療後的敏化作用。

【0073】圖 59：顯示抗藥性 HCC827Gr 細胞在經艾瑞莎與含有魚油及硒的營養補充劑進行合併治療後，其菌落形成的抑制情況。

【0074】圖 60：直方圖，係顯示抗藥性 HCC827Gr 細胞在經艾瑞莎與含有魚油及硒的營養補充劑進行合併治療後，其菌落形成的抑制情況。

【0075】圖 61：顯示抗藥性 HCC827Gr 細胞在使用艾瑞莎、含有魚油及硒的營養補充劑，以及合併使用艾瑞莎與含有魚油及硒的營養補充劑進行處理後的細胞週期分布情況。

【0076】圖 62：顯示在預處理本發明概念的營養補充劑後，再添加或不添加艾瑞莎，抗藥性 HCC827Gr 細胞的細胞週期分布情況。

【0077】圖 63：在動物模型中，用含有魚油及硒的營養補充劑及／或化學治療劑治療後，對於肺癌轉移頻率所造成的影響。

【0078】圖 64：顯微照片，係顯示用它塞瓦、含有魚油及硒的營養補充劑，以及合併使用它塞瓦與所述營養補充劑進行處理，對經植入小鼠帶有腫瘤標誌物之細胞其免疫組織化學染色結果。

【0079】圖 65：當在體內乳癌模型中以紫杉醇或阿黴素與含有魚油及硒的營養補充劑進行合併治療，對於對轉移腫瘤負荷所造成影響的圖表。

【0080】圖 66：以含有魚油及硒的營養補充劑及／或多種化學治療藥物進行治療的荷瘤小鼠其轉移頻率。

【0081】圖 67：西方墨點圖，係顯示合併使用含有魚油及硒的營養補充劑

與化學治療劑，對於乳癌體內模型的腫瘤其 MMP-9 表現所造成之影響。肌動蛋白係作為控制組。

【0082】圖 68：使用含有魚油及硒的營養補充劑進行治療的臨床患者中，循環腫瘤細胞的減少情況。

【0083】圖 69：西方墨點圖，係顯示合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，對於乳癌體內模型的免疫檢查點蛋白 (immune checkpoint) CD279 及 CD274 所造成之影響。肌動蛋白係作為控制組。

【0084】圖 70：西方墨點圖，係顯示合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，對於乳癌體內模型中原發性腫瘤的 PD-L1 及 T 細胞的 PD-1 所造成的影響。肌動蛋白係作為控制組。

【0085】圖 71：西方墨點圖，係顯示合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，對於乳癌體內模型中轉移腫瘤（即乳腺）的 PD-L1 及 T 細胞的 PD-1 所造成的影響。肌動蛋白係作為控制組。

【0086】圖 72：直方圖及西方墨點圖，係顯示合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，對於乳癌體內模型中腫瘤的 PD-L1 及 T 細胞的 PD-1 所造成的影響。肌動蛋白係作為控制組。

【0087】圖 73：接受含有魚油及硒的營養補充劑的乳癌患者其 CD4/CD8 比例的圖表。

【0088】圖 74：接受含有魚油及硒的營養補充劑的淋巴癌患者其 CD4/CD8 比例的圖表。

【0089】圖 75：以含有魚油及硒營養補充劑及／或化學治療劑進行治療的經植入腫瘤小鼠，其脂肪組織及肌肉質量的相對損失的直方圖。

【0090】圖 76：腫瘤基因產物對能量消耗影響的示意圖。

【0091】圖 77：直方圖，係顯示用含有魚油及硒的營養補充劑、以及合併使用這種補充劑與化學治療劑進行處理後，對於腫瘤中 PTHrP 及 IL-6 表現所造成的影響。

【0092】圖 78：典型的研究規劃，其分析在腫瘤植入小鼠以含有魚油及硒的營養補充劑與不同化學治療藥物進行的合併療法所造成的效果。

【0093】圖 79：西方墨點圖、直方圖及顯微照片，係顯示用 ω -3 脂肪酸治療的荷瘤小鼠，其自噬相關蛋白的表現。

【0094】圖 80：直方圖及顯微照片，係顯示用含有魚油及硒的營養補充劑及／或化學治療劑治療的荷瘤小鼠中，脂肪組織的保留情況。

【0095】圖 81：直方圖，係顯示用含有魚油及硒的營養補充劑及／或化學治療劑治療的荷瘤小鼠中，白色及棕色脂肪組織的保留情況。

【0096】圖 82：直方圖，係顯示用含有魚油及硒的營養補充劑及／或化學治療劑治療的荷瘤小鼠中，腓腸肌質量的保留情況。

【0097】圖 83：直方圖，係顯示用含有魚油及硒的營養補充劑及／或化學治療劑治療的荷瘤小鼠中，腓腸肌質量及總骨骼肌質量的保留情況。

【0098】圖 84：直方圖，係顯示用含有魚油及硒的營養補充劑及／或化學治療劑進行治療，對荷瘤小鼠腦部重量及肝臟重量所造成的影響。

【0099】圖 85：直方圖，係顯示用含有魚油及硒的營養補充劑及／或化學治療劑進行治療，對荷瘤小鼠心臟重量及脾臟重量所造成的影響。

【0100】圖 86：直方圖，係顯示用含有魚油及硒的營養補充劑及／或化學治療劑進行治療，對荷瘤小鼠肺重量及無轉移乳腺重量所造成的影響。

【0101】圖 87：西方墨點圖，係顯示合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，對於乳癌體內模型的肌肉粒線體及發炎（即 IL6）標誌物所造成的影響。GAPDH 係作為控制組。

【0102】圖 88：西方墨點圖，係顯示合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，對於人類癌症體內模型的粒線體複合物蛋白（複合物 III 及複合物 IV）所造成之影響。GAPDH 係作為控制組。

【0103】圖 89：人類癌症體內模型中其 IL-6、PTHrP、UCP-1、ATGL、及 HSL 表現之 rtPCR 及西方墨點法分析結果。

【0104】圖 90：顯示使用含有魚油及硒的營養補充劑的頭頸部癌症患者惡病質減少的圖表。圖式左側區域，顯示了用含有魚油及硒的營養補充劑（正方形）及一般補充劑（三角形）進行治療的患者，其體重的平均變化。圖式右側區域，顯示 BMI 小於或等於 19 且接受含魚油及硒的營養補充劑（正方形）進行治

療的患者、BMI>19 且接受含有魚油及硒的營養補充劑（空心圓圈）進行治療的患者、BMI 小於或等於 19 且接受一般補充劑（三角形）進行治療的患者、BMI 大於 19 且接受通用補充劑（實心圓圈）進行治療的患者，其體重的平均變化。

【0105】 圖 91：合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，對於人類癌症體內模型的飼料攝取量所造成影響的圖表。

【0106】 圖 92：合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，對於人類癌症體內模型的血漿 VEGF 濃度所造成影響的圖表。

【0107】 圖 93：合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與紫杉醇、阿黴素、或癌思停，對於人類癌症體內模型的血漿 VEGF 濃度所造成影響的直方圖。

【0108】 圖 94：合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，對於乳癌體內模型的血漿 TNF- α 濃度所造成影響的圖表。

【0109】 圖 95：合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與紫杉醇、阿黴素、或癌思停，對於乳癌體內模型的血漿 TNF- α 及 IL6 濃度所造成影響的直方圖。

【0110】 圖 96：僅用含有魚油及硒的營養補充劑以及合併使用這種營養補充劑與紫杉醇、阿黴素、或癌思停，對於人類癌症體內模型的血漿 IL1- β 及 IL-10 濃度所造成影響的圖表。

【0111】 圖 97：合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，對於乳癌體內模型的血漿 IL1- β 濃度所造成影響的圖表。

【0112】 圖 98：合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，對於乳癌體內模型的血漿 IL6 濃度所造成影響的圖表。

【0113】 圖 99：合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，對於乳癌體內模型的血漿 IL2 濃度所造成影響的圖表。

【0114】 圖 100：合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，對於乳癌體內模型的血漿 IFN- γ 及 IL2 濃度所造成影響的直方圖。

【0115】 圖 101：合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，對於乳癌體內模型的血漿 IL10 濃度所造成影響的圖表。

【0116】 圖 102：合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，對於乳癌體內模型的血漿 IFN- γ 濃度所造成影響的圖表。

【0117】 圖 103：AXL 訊號傳遞以及影響腫瘤進展因素的示意圖。

【0118】 圖 104：HCC827 及 HCC827GR（對艾瑞莎有抗藥性）細胞中其 AXL 及 p-MET 表現的西方墨點圖。

【0119】 圖 105：合併使用硒（營養素 A）及魚油（營養素 B），對 HCC827GR 細胞（對艾瑞莎有抗藥性）AXL 表現所造成影響的西方墨點圖。GAPDH 係作為控制組。

【0120】 圖 106：AXL 蛋白表現路徑的示意圖，路徑中顯示了 AXL 表現的各個調控點。

【0121】 圖 107：在 HCC827GR 細胞（對艾瑞莎有抗藥性）以及無抗藥性的原細胞（HCC827 細胞）中，其 HSP90 及 AXL 表現的西方墨點圖。GAPDH 係作為控制組。

【0122】 圖 108：西方墨點圖，係顯示合併使用硒（營養素 A）及魚油（營養素 B），會降低抗藥性（艾瑞莎）細胞中 AXL 及 HSP90 的表現。

【0123】 圖 109：mTOR 路徑示意圖。

【0124】 圖 110：西方墨點圖，係顯示合併使用硒（營養素 A）及魚油（營養素 B），會降低抗藥性（艾瑞莎）細胞中 AXL、HSP90 及 p-mTOR 的表現。

【0125】 圖 111：西方墨點圖，係顯示僅用含有魚油及硒的營養補充劑以及用合併使用這種營養補充劑與化學治療化合物進行處理，對於人類癌症體內模型的腫瘤細胞中熱休克蛋白（HSP90）所造成的影響。

【0126】 圖 112：西方墨點圖，係顯示僅用含有魚油及硒的營養補充劑以及合併使用這種營養補充劑與化學治療化合物，對於人類癌症之體內模型的腫瘤細胞中 p-AXL 所造成的影響。

【0127】 圖 113：使用含有魚油及硒的營養補充劑及一般現有技術的補充劑的頭頸部癌症患者其兩年存活率的圖表。

【實施方式】

【0128】 以下描述包括可用於理解本發明的資訊。其並非承認本文所提供的任何資訊為先前技術，或與目前所請求之發明相關，亦非承認被具體或隱含地引用的任何出版物為先前技術。

【0129】 本發明的主題提供了一種組合物及方法，其將營養補充劑（例如包括魚油、硒酵母形式的硒、鎳及一些植物衍生材料（NutraWell）的補充劑及／或包括硒及魚油的補充劑）與化學治療合併使用。令人驚訝地是，以這種補充劑與化學治療劑所進行的合併治療，在減少腫瘤尺寸及／或減少細胞增生方面，展現了顯著的協同作用。此外，放射線療法的副作用有所降低，且腫瘤細胞中與細胞凋亡相關基因的表現也受到調控。令人驚訝的是，本發明概念的補充劑還被發現增加了抗藥性癌細胞對化學治療劑的敏感性。

【0130】 應當理解的是，本文所公開的技術有許多有利的技術效果，包括增進目前癌症化學治療的功效同時減少與這些治療方法相關的副作用，以及增進對化學治療有抗藥性的癌症治療效果。

【0131】 所述發明內容提供本發明標的的許多示例實施例。雖然每個實施例代表本發明元件的單一組合，但本發明標的被認為是包括所公開元件的所有可能組合。因此，即使不是明確地被揭露，如果一個實施例包括元件 A、B 及 C，且第二個實施例包括元件 B 及 D，則本發明標的也被認為是包括 A、B、C 或 D 的其他剩餘組合。

【0132】 在一些實施例中，用於描述及要求保護本發明的某些實施態樣表示成分量、性質（如濃度，反應條件等）的數字，應被理解為在一些情況下被術語「約」所修飾。因此，在一些實施例中，本說明書及其所附權利要求中提出的數值參數是近似值，其可以根據特定實施例所試圖獲得的期望特性而改變。在一些實施例中，應該根據所記載的有效位數並應用一般的數值簡化技術來解釋數值參數。儘管闡述本發明的一些實施例的寬泛範圍的數值範圍及數值參數是近似值，但是在具體實例中所提出的數值則是盡可能地精確記載。在本發明的一些實施例中所呈現的數值可能包含某些誤差，其係由存在於其各自試驗測量中的標準偏差所必然導致。

【0133】 雖然以下描述涉及魚油及硒源用途的一些發現，但申請人注意到表 1 中提供的營養補充劑配方（即 NutraWell）中包括魚油及硒。硒較佳為硒酵母或其成分（例如由硒酵母所製備的肽及／或胺基酸）。在魚油及硒酵母中所發現的此類效果可以延伸至這種營養補充劑的用途。NutraWell 已被發現有高精度

的接受性，並且與習知療法組合時意外地會有抗腫瘤的有益活性。如下所示，當與一或多種化學治療劑合併使用時，這種營養補充劑也展現出顯著的有益效果。

成分	最小量	最大量	單位
麥芽糊精	10000	50000	mg
乳清蛋白分離物	5000	60000	mg
濃縮乳清蛋白	1000	50000	mg
低聚果糖／菊糖	40	15000	mg
顆粒狀蜂蜜	1000	9000	mg
燕麥纖維	500	15000	mg
天然法式香草香料	500	20000	mg
大豆蛋白	500	50000	mg
棕色粉狀紅糖	500	10000	mg
天然香草修飾香料	500	5000	mg
卵磷脂	200	10000	mg
牛奶（不含脂肪）	50	5000	mg
大米蛋白粉	50	5000	mg
酪蛋白酸鈣	50	2000	mg
油類			
亞麻籽油	100	7000	mg
菜籽油	100	7000	mg
琉璃苣油	100	7000	mg
橄欖油	100	7000	mg
魚油	150	10,000	mg
純檸檬油	100	1000	mg
純橘油	50	1000	mg
混合生育酚	0.5	200	mg
維生素／礦物質			
磷酸鉀	200	1500	mg
碳酸鈣	100	5000	mg
膽鹼酒石酸鹽	150	2500	mg
氯化鈉	100	2000	mg
磷酸鈣三元組（Calcium Phosphate Tribasic）	100	2000	mg
抗壞血酸	50	3000	mg
氯化鉀	50	2000	mg
氧化鎂	50	500	mg
硒酵母	30	4000	mcg
鉻酵母	30	3000	mcg
鉬酵母	30	2000	mcg
肌醇	10	5000	mg
硫酸鋅一水合物	5	200	mg

乾燥維生素 E 醋酸酯	5	2000	IU
菸鹼鹽胺	5	500	mg
正磷酸鐵	3	100	mg
泛酸鈣	3	200	mg
錳硫酸鹽一水合物	3	100	mg
β -胡蘿蔔素	1	100	mg
葡萄糖酸銅	1	15	mg
維生素 D3	25	5000	IU
維生素 K2	2	1000	mcg
吡哆醇鹽酸鹽	0.5	200	mg
碘化鉀	0.5	1500	mg
核黃素	0.5	1000	mg
鹽酸硫胺素	0.5	2500	mg
乾燥維生素 K1	1	500	mcg
維生素 A 醋酸酯	500	100000	IU
葉酸	100	10000	mcg
d-生物素	10	10000	mcg
維生素 B12	1	3000	mcg
胺基酸			
左旋肉鹼	300	30000	mg
左旋麩醯胺酸	500	60000	mg
左旋精胺酸鹼	500	30000	mg
牛磺酸	50	2000	mg
左旋賴胺酸	50	2000	mg
硫辛酸	10	1000	mg
白藜蘆醇	15	1500	mg
輔酶 Q10	10	5000	mg
甘胺酸	5	1000	mg
脯胺酸	5	1000	mg
細菌培養			
嗜酸乳桿菌 (Lact. Acidophilus, 總計約 100 億隻)	2	500	mg
比菲德氏菌 (Bifido Bifidium, 總計約 100 億隻)	2	500	mg
保加利亞桿菌 (Lac. Bulgaricus, 總計約 100 億隻)	2	500	mg
龍根菌 (Bifido Longum, 總計約 100 億隻)	2	500	mg
嗜熱鏈球菌 (Strep. Thermophilus, 總計約 100 億隻)	2	500	mg
酶			
木瓜蛋白酶	5	100	mg
胃蛋白酶	5	100	mg
脂肪酶	5	100	mg

菠蘿蛋白酶	5	100	mg
胰酶 (4 倍濃縮)	0.5	100	mg
乳糖酶	1	100	mg
甜菜鹼 HCl	3	100	mg
植物產品			
鳳梨汁粉	2	500	mg
木瓜果實粉	2	500	mg
槲皮素	30	3000	mg
兒茶素 (EGCG, Epigallocatechin gallate)	25	600	mg
低聚合原花青素 (OPC, Oligomeric Proanthocyanidins)	15	500	mg
花青素	15	5000	mg
鞣花酸	10	300	mg
蝦青素	2	90	mg
褐藻醣膠	20	1500	mg
菌菇類製品			
蟲草 (Cordyceps)	5	6000	mg
赤芝 (Ganoderma Lucidum)	15	10000	mg
香菇 (Shiitake)	40	15000	mg
灰樹花 (Maitake)	30	15000	mg
雲芝 (Turkey Tail)	30	15000	mg

表 1

表 1 中所示的組合物，除了硒及魚油之外，還包括其他具有不同生理及生化作用的成分，其包括抗炎活性、降低血糖水平、降低膽固醇及抗腫瘤活性。在較佳的實施例中，營養補充劑包括如表 1 所示的至少三種成分。這些成分提供高量的必需維生素、礦物質及胺基酸的補充。其他成分（例如酶、卵磷脂）用於幫助攝取時消化及吸收組合物中的成分。該些補充活性組合提供了協同效應，此協同效應超過單獨成分所造成的效應之單純加成。應當理解的是，表 1 中所示的組合物還包括某些食用香料（例如紅糖、蜂蜜、香草香料及修飾劑），其用於改善適口性及接受性。某些成分（例如蜂蜜、紅糖、牛奶、大米蛋白、酪蛋白）可以提供風味及熱量。發明人已經發現，上述食用香料的組合可有效地提供使用有效量營養補充劑的順從性。在一些實施方案中，可不添加此類食用香料，但不會對營養補充劑的有效性造成不利的影響。

【0134】 表 1 中所示的成分可以作為單獨配方（例如，作為丸劑、片劑、

膠囊、粉末、液體、懸浮液等)或可以分離成不同的配方(例如,作為多種丸劑、多種片劑、多種膠囊、多種粉末、多種液體、多種懸浮液或其組合)。表1中所示的劑量是示例性的,並且代表給與正常身材及其他正常健康的成年人的典型每日劑量。可以將體重、性別、醫療狀況等的差異列入考量來調整這些劑量。例如,體重40公斤以下而相對體型較小的患者,可以從劑量範圍的最低值或低於劑量範圍的劑量中獲得益處,而重量為100公斤以上而相對體型較大的患者,可能需要劑量範圍的最高值(或更多)。在一些實施例中,這樣的日劑量可以分散在全天成為多次劑量。在這種實施例的某些態樣中,這種分散型劑量的組合物中各劑的劑量可以是相同的。在其他實施例中,這種分佈型劑量的組合物中各劑的劑量也可以是不同的,條件是各劑的劑量總合達到所需的補充量。

【0135】 腫瘤細胞增生

【0136】 令人驚訝的是,發明人發現使用魚油及硒酵母的組合來治療各種癌細胞,對細胞增生有直接影響,特別是當魚油及硒酵母與癌症化學治療劑合併使用時。在圖1、圖2、圖3、圖4、圖5、圖6、圖7、圖8、圖9及圖10中可以看到使用包含魚油及硒肽的營養補充劑與化學治療劑進行合併治療的效果實例。這些圖顯示了合併使用化學治療劑與魚油補充劑、硒肽補充劑,及以魚油及硒肽所合併製備的補充劑,來治療各種癌細胞株所造成的效果。圖1、圖2及圖3顯示了用艾瑞莎與PBS或各種補充劑進行合併治療,對A549肺腫瘤細胞增生所造成的影響。如圖所示,使用含有魚油及硒的補充劑,減少了A549細胞增生,並且當這種補充劑與艾瑞莎合併使用時,這樣的合併使用還意想不到地展現了減少A549細胞增生的協同作用。當這種營養補充劑與它塞瓦合併使用來治療A549癌細胞時,也出現類似的效果(圖4及圖5)。圖6顯示了含有魚油及硒的營養補充劑與愛寧達合併使用,對於A549癌細胞增生所造成的影響,圖7顯示這種營養補充劑與順鉑合併使用,對A549癌細胞增生所造成的影響。在許多情況下,特別是在較低的藥物濃度下,合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑,其協同作用是顯著的。

【0137】 發明人驚訝地發現,使用化學治療劑與魚油/硒肽補充劑所進行的合併治療,也在不相關的三陰性乳癌細胞株(MDA-MB-231)中展現類似的效

果。圖 8 中顯示用歐洲紫杉醇及魚油／硒補充劑合併處理這些細胞 72 小時後，對細胞增生的典型結果。雖然這種化學治療劑及含有魚油及硒的補充劑都降低了細胞增生的情況，但當它們合併使用時，展現出令人驚訝的協同作用。當用含有魚油、硒、魚油及硒的營養補充劑以及順鉑來治療 MDA-MB-231 細胞時，也可發現類似的效果。令人驚訝的是，當含硒補充劑及硒／魚油補充劑與順鉑合併使用時，會出現降低增生的協同效應。

【0138】 在體內實驗中還分析出了包括魚油及硒的營養補充劑與化學治療藥物合併使用所造成的效果，其係藉由免疫細胞化學法在鼠類模型的乳腺腫瘤中分析 Ki-61 增生指標標誌物。圖 11 顯示這些實驗的典型結果，其中 Ki-61 細胞係以箭頭標示。如圖所示，以魚油／硒補充劑（在圖中以「N」表示）進行的治療，降低了陽性細胞的數量（代表增生指標降低），而以化學治療劑（紫杉醇、阿黴素）進行的治療也有一樣的降低情況。使用營養補充劑與化學治療劑進行的合併治療，會使增生指標更進一步降低。

【0139】 總體而言，發明人發現包含魚油及硒（例如，以硒酵母或酵母產物的形式）的營養補充劑可以降低多種腫瘤細胞的增生情況，且當這種補充劑與多種不同的化學治療劑合併使用時，可以展現出協同作用。這種協同作用在細胞培養及人類疾病的體內動物模型中皆可出現。

【0140】 腫瘤尺寸

【0141】 本發明人還發現，包含魚油及硒的營養補充劑會降低人類疾病的體內動物模型中的腫瘤尺寸。並且，當這種補充劑與化學治療藥物合併使用時，令人驚訝地可以以協同方式來達到這個降低的效果。圖 8A 提供了這種營養補充劑（「NutraWell」）及化學治療藥物它塞瓦的典型測試流程實施例。圖 12 顯示在這些研究中小鼠的最初體重，且其可用於計算腫瘤重量。圖 13 顯示腫瘤重量（圖式上側區域）及腫瘤重量分佈（圖式下側區域）的研究結果。如圖所示，在腫瘤植入後 28 天，犧牲小鼠並分析腫瘤。未經治療的小鼠皆發展出大的（>5g）腫瘤。用它塞瓦或 NutraWell 治療的小鼠仍有許多這樣的大腫瘤。然而，用它塞瓦及魚油／硒營養補充劑進行合併治療的小鼠，沒有任何大腫瘤，且大部分為小（<3g）腫瘤。

【0142】 在植入源自人類乳癌細胞並用魚油／硒營養補充劑與一般用來治療乳腺癌的化學治療藥物（例如紫杉醇、阿黴素、癌思停等）進行合併治療的小鼠中，也出現類似的結果。圖 14 在圖式上側區域，顯示了示例性的治療流程，圖式下側區域為腫瘤體積的研究，其係分析控制組（未治療）小鼠、用魚油／硒營養補充劑治療的小鼠、及用各種化學治療劑合併或不合併魚油／硒營養補充劑來治療的小鼠其腫瘤體積。腫瘤體積係在兩個不同的時間點進行記錄，並顯示治療方案對腫瘤生長所造成的影響。未治療的（控制組）小鼠其腫瘤體積在 4 天內增加了約 120mm^3 。如圖所示，相對於僅使用這些化學治療劑，將紫杉醇、阿黴素及／或癌思停與魚油／硒營養補充劑合併使用，會展現顯著降低的腫瘤生長速率。還應該理解的是，單獨使用魚油／硒營養補充劑也減少了腫瘤的生長。

【0143】 令人驚訝的是，與魚油／硒營養補充劑合併進行的療法，會以協同方式增強化學治療劑的效果。如圖 15 所示，愛寧達及順鉑的治療無法有效影響植入小鼠其腫瘤體積（圖式上側區域），代表腫瘤對這種合併化學治療有抗藥性。在這種化學治療方式中再添加它塞瓦，僅會些微減少腫瘤體積。然而，當愛寧達及順鉑與魚油／硒營養素合併使用時，腫瘤體積係大幅度的降低。當 NutraWell 與這三種化學治療藥物合併使用時，腫瘤體積係更大幅度的降低。腫瘤重量的分析也出現類似的結果（圖式下側區域）。

【0144】 圖 16 中可看出，用含有魚油及硒的營養補充劑及化學治療藥物艾瑞莎進行合併治療，對於已植入肺癌細胞的小鼠中腫瘤重量所造成的效果。如圖所示，單獨使用艾瑞莎治療，僅使腫瘤重量略為減少（圖式左上區域）。然而，相對於未處理的控制組小鼠，若用艾瑞莎與含有魚油及硒的營養補充劑進行合併治療，腫瘤重量則減少了 50% 以上。在體重分佈的分析中（圖式右上側區域），用化學治療劑進行治療時，腫瘤重量有些許程度的減少（大部分的小鼠有 >6 克的腫瘤），而用化學治療劑與含有魚油及硒的營養補充劑進行合併治療，會導致所有腫瘤重量均小於 6 克，且一些腫瘤重量小於 3 克。圖 16 的圖式下側區域中顯示從控制組及治療組小鼠中所取得的腫瘤其典型實例照片。

【0145】 接著，係使用表 2 中所示的方案來進行進一步的體內實驗。

組別 1：n=10，腫瘤陽性控制組

組別 2：n=10，總營養配方
組別 3：n=10，紫杉醇 ^R （Taxol（又稱 paclitaxel））（腹腔注射，5mg/kg，每四天一次）
組別 4：n=10，紫杉醇 ^R （腹腔注射，5 mg/kg，每四天一次）+總營養配方
組別 5：n=10，阿黴素 ^R （Adriamycin（又稱 Doxorubicin））（靜脈注射，2mg/kg，每四天一次）
組別 6：n=10，阿黴素 ^R （靜脈注射，2mg/kg，每四天一次）+總營養配方

表 2

圖 17 及圖 18 分別顯示各實驗組別的腫瘤重量及體積的典型數據，其中各實驗組別的小鼠係以表 2 中所示的分組方式來植入乳癌細胞。如圖所示，與單獨使用紫杉醇或阿黴素化學治療劑相比，在使用紫杉醇或阿黴素的治療方案中再添加含有魚油及硒的營養補充劑，會使腫瘤重量顯著降低。接著也進行類似的研究，來確定本發明概念的營養補充劑與癌思停或紫杉醇進行合併治療的效果。含有魚油及硒的營養補充劑係以每次 0.4g、一天兩次的方式投與至已植入腫瘤細胞的小鼠，而癌思停或紫杉醇係以每次 5mg/kg、四天一次的頻率，以腹腔注射的方式投與至已植入腫瘤細胞的小鼠。圖 19 可看出，用含有魚油及硒的營養補充劑及癌思停來進行的治療對小鼠腫瘤體積所造成的效果。圖 20 可看出，用含有魚油及硒的營養補充劑及紫杉醇治療對小鼠腫瘤體積所造成的效果。當使用營養補充劑與癌思停及紫杉醇進行合併治療，可觀察到腫瘤體積更加減少。圖 21 中顯示，用含有魚油及硒的營養補充劑與紫杉醇、阿黴素或癌思停進行合併治療對腫瘤體積（圖式左側區域）及腫瘤重量（圖式右側區域）所造成的效果的類似研究。

【0146】 為了確定體內研究的結果是否會受到接受營養補充的動物個體一般營養狀況影響，發明人將含有魚油及硒的營養補充劑（「TNuF」）與具有等效熱量補充的市售營養補充劑（Prosure™，簡稱「P」）治療的結果進行比較。如圖 22（圖式上側區域）所示，與僅用化學治療藥物來治療相比，用化學治療藥物與 Prosure™進行的合併治療，會使腫瘤尺寸明顯略微減少。然而，與僅用化學治療藥物來治療的個體相比，用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療藥物進行合併治療，會使腫瘤尺寸明顯地減少了約 50%。而在腫瘤重量分佈中也

觀察到類似的效果（參見 20180449S4，圖式下側區域）。明顯的是，腫瘤尺寸及重量的減少不僅是營養狀況改善所致。

【0147】 抑制血管形成／血管生成

【0148】 在許多情況下，血管生成及／或血管形成會促進實體腫瘤的生長，因而導致腫瘤塊內血管的發展。發明人還發現，在單獨使用含有魚油及硒的營養補充劑及將這種營養補充劑與化學治療劑合併使用時，可減少腫瘤中的血管生成／血管形成。令人驚訝的是，發明人還發現單獨使用一些化學治療劑會降低血管生成／血管形成作用。

【0149】 發明人已經發現，含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑（例如紫杉醇、阿黴素、癌思停）的合併使用，對乳癌體內鼠模型中腫瘤的血管生成有直接及可見的效果。在示例性研究中，小鼠是以圖 23 中所示的流程進行治療。圖 24 顯示了未經治療的控制組小鼠其典型腫瘤及相關血管的照片，可以看出幾個與腫瘤相關的相對大直徑血管。圖 25 顯示了僅用營養補充劑治療的組別中的小鼠相似照片。相對於未治療的控制組，與腫瘤相關的血管數量減少，其直徑也是降低。圖 26 及圖 27 分別顯示了僅用紫杉醇治療，以及用紫杉醇與含有魚油及硒的營養補充劑（「N」）進行合併治療的組別中，小鼠的典型腫瘤照片。令人驚訝的是，本文發現單獨使用紫杉醇進行的治療，減少了與腫瘤相關的血管數量，並且還減小了它們的直徑，這個發現不是這個化學治療藥物的已知療效（參見圖 26）。如圖 27 所示，用紫杉醇與含有魚油及硒的營養補充劑進行合併治療，會導致腫瘤相關血管的顯著減少。在圖 28 中所示的研究中也發現了類似的結果。

【0150】 圖 29 及圖 30 為類似的研究，其係分別為用阿黴素的組別以及阿黴素與含有魚油及硒的營養物進行合併治療組別的小鼠中，其典型腫瘤的照片。如圖 31 所示，在含有魚油及硒的營養補充劑與阿黴素或癌思停進行的合併治療，也發現類似的結果。在所有情況下，與不含營養補充劑的類似治療相比，用含有魚油及硒的營養補充劑治療顯著減少了腫瘤的血管形成，並顯著降低了腫瘤體積。很明顯的是，營養補充劑可以減少實體腫瘤的血管形成，且可以增進在使用常規化學治療劑所進行的治療中看到減少實體腫瘤血管形成的效果。

【0151】 在分子層級上也可以觀察到用含有魚油及硒的補充劑以及化學

治療劑進行的治療，對血管生成／血管形成所造成的影響。VEGF 及 CD31 是透過 HIF- α 路徑而與腫瘤血管生成相關的標誌物。圖 32 顯示用含有魚油及硒的營養補充劑（「N」）、紫杉醇、阿黴素、癌思停，以及合併使用營養補充劑與這些化學治療劑來治療腫瘤，對腫瘤中的 HIF- α 及 VEGF 表現所造成影響的西方墨點圖。如圖所示，營養補充劑會降低 HIF- α 表現，而相較之下化學治療劑的效果不顯著。在用含有魚油及硒的營養補充劑及紫杉醇及阿黴素進行的治療下，兩者的 VEGF 表現也出現類似的降低情況，但是降低幅度較小。在所有情況下，營養補充劑及化學治療劑的合併使用均使得 HIF- α 及 VEGF 有明顯降低。對 CD31 表現進行的類似分析結果，則是顯示在圖 33 中。含有魚油及硒的營養補充劑會使 CD31 明顯減少，在阿黴素及癌思停治療後，CD31 也出現類似的減少情況。在使用營養補充劑及化學治療劑進行合併治療後，CD31 有更明顯降低。

【0152】 對細胞週期分佈所造成的影響

【0153】 發明人已經發現，含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療藥物的合併療法，也對體內及體外癌細胞的細胞週期分佈有深遠的影響。如圖 34 所示，當用含有魚油及硒的補充劑來治療時，有些微部分的 A549 肺癌細胞轉變為亞 G1 期，當用愛寧達治療時，則有相當部分轉變為亞 G1 期。使用營養補充劑及愛寧達進行的合併治療，則使細胞有更大一部分轉變為亞 G1 期，其轉變的部分大於累加作用的程度，這代表著協同作用。相對於未經處理的控制組細胞，單獨以它塞瓦來治療，幾乎不影響細胞的週期分佈，然而當與含有魚油及硒的營養補充劑合併使用時，細胞則顯著轉變為亞 G1 期。用化學治療藥物它塞瓦所進行的類似分析結果，顯示於 8 圖 3B 中。分析結果總結在表 3 中。

	亞 G1 期	G0／G1 期	S 期	G2／M 期
控制組	1.2%	62.1%	17.6%	20.3%
硒 300ng／ml+ 魚油 75 μ M	19.6%	60.6%	19.2%	20.3%
愛寧達 1 μ M	45%	58.4%	36.3%	5.3%
愛寧達 1 μ M+ 魚油 75 μ M、硒 300ng／ml	60.1%	80.9%	17.2%	1.8%

它塞瓦 5μM	5.9%	70.9%	14.2%	14.8%
它塞瓦 5μM+ 魚油 75μM、硒 300ng/ml	9.6%	77.5%	11%	11.6%

魚油的濃度代表其 DHA 含量。

每克魚油中含有 220 毫克 DHA 和 330 毫克 EPA。

表 3

明顯的是，用含有魚油及硒的補充劑與各種化學治療藥物來合併治療，可以使癌細胞的細胞週期分佈轉變為亞 G1 期。應該理解的是，亞 G1 期與細胞凋亡有關。因此，使用化學治療藥物與含有魚油及硒的補充劑進行的合併治療，可用於誘導癌細胞中發生細胞凋亡及／或凋亡事件。

【0154】細胞凋亡／細胞自噬

【0155】如上所述，細胞週期分佈的研究指出，含有魚油及硒的補充劑與化學治療藥物的合併療法，可以誘導癌細胞中發生細胞凋亡及／或凋亡事件。發明人發現含有魚油及硒的營養補充劑在乳癌體內模型中會有效增加腫瘤細胞凋亡。舉例而言，圖 35 顯示使用這種營養補充劑、化學治療劑紫杉醇、癌思停或阿黴素，以及合併使用這些化學治療劑與營養補充劑，對小鼠（已植入乳癌細胞）內晚期腫瘤（advanced tumors）中凋亡標誌物（特別是 VEGF、p53 及 HIF-α）表現所造成的影響。如圖所示，使用營養補充劑會增加 p53 的表現，同時降低 VEGF 及 HIF-α 的表現。當營養補充劑被單獨使用或與化學治療劑合併使用時，可以看到這樣的效果，而合併使用時效果其更為增強。

【0156】圖 36 顯示針對 Bcl-2、p-Bcl-2 及半胱天冬酶 3 的類似研究結果，圖 37 顯示針對半胱天冬酶 8 的類似研究結果。如圖所示，使用含有魚油及硒的營養補充劑（無論是在單獨使用還是與化學治療藥物合併使用），會降低 Bcl-2 的表現並增加 p-Bcl-2 及半胱天冬酶 3 的表現。在單獨使用營養補充劑以及與化學治療藥物合併使用時，半胱天冬酶 8 的表現會降低。圖 38 顯示用含有魚油及硒的營養補充劑（「N」）、紫杉醇、阿黴素、癌思停以及合併治療對細胞色素 C 所造成的影響。如圖所示，用補充劑來治療會使細胞色素 C 係略微增加，用紫杉醇或阿黴素治療時，細胞色素 C 幾乎沒有增加。當含有魚油及硒的營養補充

劑與化學治療藥物合併使用時，這些效果會增加，在某些情況下則以協同方式增加。

【0157】 除了細胞凋亡的生化標誌物之外，也可直接觀察細胞凋亡現象。舉例而言，如圖 39 所示，培養基中的 A549 細胞，其生長受到含有硒或含有魚油的補充劑的影響程度是輕微的，但是受到含有魚油及硒的補充劑的影響程度是顯著的。如圖 40 所示，類似地，當培養基中的 A549 細胞暴露在含有硒或含有魚油的補充劑下，台盼藍的染色結果僅出現輕微誘發細胞死亡的現象，但當暴露在含有硒及魚油的補充劑時，細胞死亡的情況明顯增加。雖然硒或魚油均展現一些效果，但硒及魚油組合的效果明顯大於累加效果（即協同作用）。

【0158】 氧化壓力／缺氧（Hypoxia）

【0159】 發明人已經發現，本發明構思的營養補充劑在乳癌體內模型中會有效增強腫瘤氧化壓力。舉例而言，圖 41 顯示了使用含有魚油及硒的營養補充劑、化學治療劑紫杉醇或阿黴素、以及合併使用這些化學治療劑與營養補充劑，對小鼠（已注射乳癌細胞）腫瘤中丙二醛（MDA）的量所造成的影響。如圖所示，使用營養補充劑（單獨使用或與化學治療藥物合併使用）係有效增加 MDA 的相對濃度，代表腫瘤中的氧化壓力增強。在癌思停中也觀察到類似的效果（參見圖 42）。此處也發現了協同效應（例如，當營養補充劑與阿黴素合併使用時）。如圖 32 所示，這個結果與 HIF- α （缺氧標誌物）的結果一致。

【0160】 球形細胞（Sphere）／幹細胞特性

【0161】 發明人還發現，合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療藥物，可有效降低癌細胞的幹細胞特性。在癌細胞的發展中出現這種幹細胞特性，被認為與轉移及對化學治療藥物的抗藥性的發展有關。應當理解的是，在細胞培養中形成的球形細胞，被認為至少部分複製了體內癌症幹細胞的發育。

【0162】 如圖 43 所示，A549 球形細胞對艾瑞莎治療具有一定的抗藥性，但在含有魚油及硒的補充劑的存在下，這些細胞的增生會減少。當艾瑞莎及補充劑合併使用時，效果會增強，且可以以協同方式增加（例如，在更高的艾瑞莎濃度下）。A549 肺癌球體細胞對它塞瓦具有相似的抗藥性，當合併使用它塞瓦（例如，10 μ M）與含有魚油及硒的補充物來處理細胞時，係以協同方式來減少增生

情況（參見圖 44）。

【0163】 在 MDA-MB-231 乳癌球體細胞中也觀察到類似的效果。如圖 45 所示，當這些細胞暴露於含有魚油及硒的補充劑時，細胞增生情況會小幅降低，並且出現對歐洲紫杉醇的中度敏感性，而當歐洲紫杉醇與補充劑合併使用時，會以協同方式使細胞增生情況大幅度降低。MDA-MB-231 乳癌球體細胞對順鉑及含有魚油及硒的補充劑都具有一定的抗藥性，但是當順鉑與這樣的補充劑合併使用時，細胞增生情況會大幅地降低（參見圖 46）。

【0164】 在 8 圖 3C 中顯示了順鉑、硒、魚油、硒及魚油的組合以及順鉑與組合的補充劑對細胞週期分佈所造成的影響。如圖所示，單獨以硒及魚油來處理，會使細胞僅有相當小的一部分轉變成亞 G1 期，而硒及魚油的組合會使細胞出現明顯的週期分佈轉變。若單獨使用順鉑可使細胞少部分轉變成亞 G1 期，而當此藥物與含有魚油及硒的補充劑一起使用時可以增強這個轉變效果。細胞週期的實驗結果列於表 4 中。

	亞 G1 期	G0/G1 期	S 期	G2/M 期
控制組	5.2%	67.4%	9.8%	22.8%
硒 500ng/ml	12.3%	60.3%	13.9%	25.7%
魚油 75 μ M	13.6%	66.3%	14.3%	19.4%
魚油 75 μ M、 硒 500ng/ml	39.1%	57.9%	28.9%	13.1%
順鉑 5 μ g/ ml	11.7%	48.5%	45.4%	6.1%
順鉑 5 μ g/ ml+ 魚油 75 μ M、 硒 500ng/ml	14.2%	30.9%	52.7%	16.4%

魚油的濃度代表其 DHA 含量。

每克魚油中含有 220 毫克 DHA 和 330 毫克 EPA。

表 4

如圖 47 所示，以用愛寧達、它塞瓦，及合併使用這些化學治療劑與含有魚油及硒的補充劑來處理 A549 肺癌球形細胞，也發現了類似的結果。這些研究結果總結在表 5 中。

	亞 G1 期	G0／G1 期	S 期	G2／M 期
愛寧達 1 μ M	20.9%	62.4%	30.4%	7.2%
愛寧達 1 μ M+魚油 75 μ M、硒 300ng／ml	28.9%	50.1%	40.4%	9.6%
它塞瓦 5 μ M	42.8%	58.3%	32.7%	8.9%
它塞瓦 5 μ M+魚油 75 μ M、硒 300ng／ml	51.9%	50.7%	41.2%	8.1%

表 5

應當理解的是，亞 G1 期與細胞凋亡有關。因此，發明人認為，合併使用含有魚油及硒的補充劑與化學治療劑，可有效誘導癌症球體細胞或幹細胞中發生細胞凋亡，即使這些細胞對化學治療劑有抗藥性。

【0165】發明人還發現，合併使用含有魚油及硒的補充劑與化學治療劑，可以調節與癌症球體細胞或幹細胞相關的生化標誌物表現，使其與非幹細胞特性的癌細胞的表現程度一致。如圖 48 所示，各種生化標誌物（特別是 CD133、C-myc、IL-6 及 CD44）的表現，在原（parental）A549 肺癌細胞及源自相同細胞株的球體細胞之間不同。圖 49 顯示相對於原 A549 細胞，在這種 A549 球體細胞中與幹細胞相關的標誌物（即與「幹細胞性（stemness）」相關）的表現量，特別是 E-鈣黏蛋白（上皮標誌物）及波形蛋白（間質標誌物）。

【0166】如圖 50 所示，使用含有魚油及硒的補充劑可調節 A549 球體細胞中各種生化標誌物的量，特別是 p-AMPK α 、p-mTOR 及波形蛋白。應當理解的是，p-mTOR 及波形蛋白在 A549 球體細胞中升高，而當 A549 球體細胞暴露

於含有魚油及硒的補充物時，p-mTOR 及波形蛋白降低至與原 A549 細胞相近的量，這代表幹細胞特性降低。圖 51 中顯示對 A549 球體細胞進行的類似分析，其中顯示當細胞暴露於含有魚油及硒的補充物時，LC3-I 及 LC3II 有增加。類似的研究則顯示 GRP78、N-鈣黏蛋白及 β -連環蛋白的減少（參見圖-52）。

【0167】 雖然上述研究主要著重於 A549 球形細胞，但是在人類乳癌動物模型的體內實驗中也出現類似的結果。圖 53 顯示了使用含有魚油及硒的營養補充劑（「N」）、紫杉醇、阿黴素、癌思停及合併使用這些化學治療劑與營養補充劑進行合併治療的動物腫瘤中其 CD29 及 CD24 表現的研究結果。如圖所示，用含有魚油及硒的營養補充劑來處理，會使 CD29 表現適度降低，而用化學治療藥物治療的效果非常小。然而，合併治療則會使 CD29 表現大幅降低，代表這樣的合併治療展現出降低體內腫瘤的幹細胞特性的協同效應。CD24 的表現對含有魚油及硒的營養補充劑治療有更大的反應。然而，當這種營養補充劑與化學治療劑（特別是癌思停）合併使用時，則會以協同方式來顯著降低 CD24 的量。

【0168】 總體而言，發明人已發現使用包含魚油及硒的營養補充劑可降低癌細胞中的幹細胞特徵及／或癌細胞中的「幹細胞特性」，並且當這種營養補充劑與化學治療劑合併使用時，會以協同方式造成這種效果。

【0169】 抗藥性的反轉

【0170】 如上所述，癌細胞中幹細胞特徵（例如「幹性」）的發展與耐藥性的發展有關。令人驚訝的是，發明人已經發現包含魚油及硒的營養補充劑，會有效地使抗藥性癌細胞對那些它們已經產生抗性的化學治療藥物變得敏感。舉例而言，HCC827Gr 細胞是人類肺癌的衍生細胞，其已經對例如艾瑞莎等化學治療劑出現抗藥性。圖 54 顯示了在硒+魚油的補充劑存在或不存在情況下，將這種培養細胞暴露在艾瑞莎的結果。如圖 54 所示，當暴露於艾瑞莎時，抗藥性 HCC827Gr 細胞的存活數量並未明顯降低，但當艾瑞莎與硒+魚油補充劑合併使用時，存活細胞數量顯著減少。

【0171】 當分析細胞增生情況時，也發現這種致敏作用。如圖 55 所示，原 HCC827 肺癌細胞株（圖式左側區域）對艾瑞莎變得敏感，且在 $0.125 \mu\text{M}$ 艾瑞莎存在下，細胞增生情況降低超過 80%。相反的是，即使在 $1 \mu\text{M}$ 艾瑞莎的

存在下，耐藥性 HCC827Gr 肺癌細胞（圖式右側區域）仍以相較於控制組幾乎 80% 的程度繼續增生。從幾種生化標誌物的表現即可明顯看出原細胞株及耐藥細胞系之間的差異。如圖 56 所示，在敏感性（susceptible）原 HCC827 細胞及抗藥性 HCC827Gr 細胞之間，各種幹細胞、代謝性及上皮-間質轉化（EMT）基因的表現（以 mRNA 來顯示）差異是明顯的。

【0172】 圖 57 及圖 58 顯示了用艾瑞莎與硒、魚油，或合併使用含有硒及魚油補充劑進行處理，對抗藥性 HCC827Gr 細胞所造成的效果。如圖所示，在沒有補充劑的情況下，艾瑞莎最多只能使細胞增生情況降低 20%。當用含有魚油及硒的補充劑治療會使增生適度減少（約 50%）。然而，用含有硒及魚油的補充劑治療會將細胞增生的情況降低至與敏感（sensitive）HCC827 原細胞株相似的細胞增生程度（即未經治療控制組的約 20%）。明顯的是，使用含有魚油及硒的補充劑可有效地使抗藥性癌細胞對化學治療藥物變得敏感，包括它們已經產生抗性的那些化學治療藥物。

【0173】 如圖 59 及圖 60 所示，在用包含硒及魚油的補充劑治療時，發現有減少菌落形成的類似致敏作用。HCC827Gr 細胞在 0.5 μ M 艾瑞莎的存在下，出現顯著的細胞群落形成，但在合併使用硒及魚油進行處理的細胞中，群落形成大量減少。艾瑞莎（其無法防止抗藥性 HCC827Gr 細胞群落形成增加）與硒+魚油補充劑的治療，明顯的展現了抑制這些抗藥性癌細胞群落形成的協同作用，因為群落形成的程度降低至低於僅用硒+魚油補充劑處理的群落形成程度。

【0174】 如圖 61 所示，發明人還發現使用魚油及硒酵母來處理這種抗藥性癌細胞，會調節這些細胞的細胞週期分佈。量化結果總結在表 6 中。如圖所示，單獨使用艾瑞莎治療，對抗藥性 HCC827GR 細胞的細胞週期分佈幾乎沒有影響。然而，合併使用魚油及硒酵母處理這些細胞，會使細胞週期分佈大幅地轉變成 S 期及亞 G1 期。合併使用艾瑞莎及營養補充劑進行處理，也出現類似的結果，亞 G1 期的細胞百分比有顯著增加，G2/M 期細胞同時減少。這代表含有魚油及硒酵母的營養補充劑，會對這種化學療法抗藥性細胞的細胞週期分佈展現意想不到的協同作用。

	亞 G1 期	G0/G1 期	S 期	G2/M 期
--	--------	---------	-----	--------

控制組	1.5%	72.45%	5.49%	22.05%
硒+魚油	24.5%	62.6%	20.5%	16.9%
艾瑞莎 1 μ M	1.51%	76.1%	4.9%	18.9%
艾瑞莎 1 μ M+硒+魚油	32.3%	68.4%	20.9%	10.7%

表 6

【0175】 令人驚訝的是，發明人已經發現，用含有魚油及硒酵母的營養補充劑預處理化療抗性細胞（例如 HCC827GR），可以使這些抗藥性細胞對隨後暴露的化學治療劑（已產生抗性的那些化學治療劑）變得敏感。X 圖 4 顯示將艾瑞莎耐藥性 HCC827GR 細胞在以艾瑞莎進行 72 小時的暴露之前，用含有魚油及硒的營養補充劑進行預處理的結果。如圖所示，相對於用 PBS 預處理的細胞，這種用含有魚油及硒的營養補充劑進行預處理的細胞，其細胞增生情況顯著降低。

【0176】 如圖 62 所示，相對於未處理細胞，這種含有魚油及硒酵母的營養補充劑的預處理也會影響的細胞週期分佈。這項研究的量化結果總結在表 7 中。

用硒+魚油預處理 72 小時

72 小時-預處理		亞 G1 期	G0/G1 期	S 期	G2/M 期
無	控制組	3.99%	55.7%	16.6%	27.7%
無	艾瑞莎 1 μ M	6.95%	56.5%	16.2%	27.3%
硒+魚油	控制組	26.5%	46.2%	28.6%	25.2%
硒+魚油	艾瑞莎 1 μ M	40.4%	47.3%	29.2%	23.5%

表 7

如圖所示，用含有魚油及硒酵母的營養補充劑進行預處理，會改變這些艾瑞莎抗藥性細胞的細胞週期分佈，使細胞週期分佈趨近於有顯著較高比例的亞 G1

期及 S 期細胞。在這種預處理細胞中，使用艾瑞莎會造成更高百分比的亞 G1 期細胞。應當理解的是，亞 G1 期與細胞凋亡有關。

【0177】 減少進展／轉移

【0178】 發明人已經發現，含有魚油及硒的補充劑可以有效地減少腫瘤轉移及／或進展，特別是當這種補充劑與化學治療劑合併使用時。舉例而言，發明人已經發現，合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑，可以減少來自原發性腫瘤部位的轉移。如圖 63 所示，未治療的小鼠中出現從植入部位大規模轉移來的肺癌細胞。在圖 63 的圖式上側區域以箭頭指示那些轉移位點，而圖式下側區域顯示實驗的量化結果。使用它塞瓦（「TT」）或含有魚油及硒（「TN」）的補充劑來處理，可以在一定程度上減少這種情況，但是合併兩者來進行的處理（「TTN」），影響淋巴結轉移的程度最為明顯。不希望受理論束縛，發明人認為這可能是由於含有魚油及硒的補充劑與它塞瓦導致癌症幹細胞產生致敏作用，及／或因其減少了可促進轉移的幹細胞特徵。這種轉移的減少也可以在微觀水平觀察到，其是藉由免疫組織化學法來鑑定 EGFR 及 VEGF 的細胞數量的減少，這是植入的腫瘤細胞特徵。如圖 64 所示，從合併使用含有魚油及硒的化學治療劑與化學治療劑所處理的小鼠中取出肺組織切片，鑑定出此類細胞的數量顯著減少。圖 65 也出現類似的結果，即使含有魚油及硒的營養補充劑會降低測試動物（已植入乳腺癌細胞）的乳腺中轉移腫瘤負荷，如圖所示，使用含有魚油及硒的營養補充劑（N）或紫杉醇，會適度減少乳腺腫瘤負荷，而合併使用紫杉醇及補充劑時會顯著減少。此外，在降低轉移腫瘤負荷方面，發現阿黴素比紫杉醇更有效，然而合併使用這些化學治療藥物與含有魚油及硒的營養補充劑，會更明顯地減少轉移。

【0179】 本文還發現，當含有魚油及硒的營養補充劑與多種化學治療藥物療法合併使用時，會減少轉移。與單獨使用化學治療藥物相比，合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與化學治療藥物，也可以降低轉移的發生率。如圖 66 所示。在所有未接受治療的荷瘤小鼠中均發生肺轉移，其中 40% 的小鼠發生肝轉移。在接受多種藥物合併化學治療（AC=阿黴素／順鉑，Tarc=它塞瓦）的荷瘤小鼠中，這種轉移情況有減少，但是 80% 的此類小鼠仍然發生肺轉移。然而，與未

經治療的控制組小鼠相比，使用與含有魚油及硒的營養補充劑（「Nutra」）的合併療法，使肺轉移的發生率降低了 40%。

【0180】 除了觀察轉移腫瘤及腫瘤細胞的減少之外，還在使用含有魚油及硒的營養補充劑進行的處理中，發現與腫瘤轉移及進展相關的生化標誌物有減少，且合併使用這種補充劑與化學治療劑，會增進這個效果。如圖 67 所示，營養補充劑顯著降低了 MMP-9（與乳癌細胞腫瘤進展相關的腫瘤相關蛋白）的表現。當合併使用這種補充劑與化學治療劑（例如紫杉醇（簡稱「tax」）、阿黴素（簡稱「adyri」）、癌思停）時，這個情況更加明顯。MMP-9 的缺失與腫瘤惡性的減少有關。

【0181】 令人驚訝的是，發明人還發現，使用含有魚油及硒的營養補充劑可以減少人類患者體內循環癌細胞的數量。圖 68 中顯示用含有魚油及硒的營養補充劑進行 16 週治療的患者數據。圖式上側區域為第 1 週的結果，其中循環腫瘤細胞（簡稱「CTC」）計數為 187。下圖為第 16 週的結果，CTC 計數為 9（基本上為背景值）。發明人認為，用含有魚油及硒的營養補充劑進行治療，可以顯著減少循環腫瘤細胞，例如將明顯的 CTC 計數降低至基本背景值或正常水平（或更低），從而減少轉移的機會及／或程度。發明人認為，合併使用這種補充劑與一種或多種化學治療劑，可以增強這種效果。

【0182】 免疫檢查點／免疫療法

【0183】 雖然化學治療劑長期以來一直用於治療癌症，但近年來免疫學方法也開始被研究。這些方法通常涉及免疫檢查點分子的調節、活化免疫系統成員，及／或抑制那些會降低對腫瘤細胞免疫反應的成員。令人驚訝的是，發明人發現含有魚油及硒的營養補充劑可以調節這種免疫檢查點分子的表現。舉例而言，如圖 69 所示，發明人發現，含有魚油及硒的營養補充劑可有效減少免疫檢查點蛋白（例如 CD279、CD274），且當這種補充劑與一般化學治療藥物（例如 Taxol，簡稱「tax」、阿黴素，簡稱「adyri」、癌思停）合併使用時，也能夠展現這種效果。

【0184】 圖 70 中顯示的是，在肺癌細胞中，用含有魚油及硒的營養補充劑（無論是單獨使用，或與紫杉醇、阿黴素、貝伐單抗等各種化學治療劑合併使

用) 進行治療, 對於動物模型中腫瘤細胞的 PD-1 以及 T 細胞中的 PD-L1 所發生的調控作用。圖 71 為相似的實驗, 但分析的是乳癌細胞。如圖所示, 藉由使用營養補充劑及各種化學治療劑進行治療, 可在一定程度上降低腫瘤相關 PD-L1, 但是合併使用時則會顯著降低 PD-L1 (這代表協同作用)。以含有魚油及硒的補充物進行處理, 也會調節相同動物的 T 細胞 PD-1 表現, 而與化學治療劑進行合併治療, 會增強這個效果。圖 72 中顯示了使用含有魚油及硒的營養補充劑(「N」) 與艾瑞莎(「I」) 或它塞瓦(「T」) 進行合併治療的類似研究結果。如圖所示, 以艾瑞莎或它塞瓦(分別簡稱為 TI 及 TT) 進行治療, 會稍微減少 T 細胞的 PD-1 表現(圖式左側區域), 但合併使用這些化學治療劑與營養補充劑進行治療(組別分別簡稱為 TIN 及 TTN), 會使 PD-1 表現各自恢復到大致正常的水平。相反地, 腫瘤細胞的 PD-L1 表現基本上不受單獨化學治療劑的影響, 但是合併使用化學治療劑與含有魚油及硒的營養補充劑, 會減少 PD-L1 的表現。總而言之, 這代表使用含有魚油及硒的補充劑、化學治療劑, 或合併使用這種補充劑與一或多種化學治療劑進行處理, 可以增進或改善癌症患者的免疫治療結果。

【0185】 臨床數據還證明, 在接受含有魚油及硒的營養補充劑的癌症患者中, 其免疫功能受到改善。舉例而言, 如圖 73 及圖 74 所示, 與接受安慰劑的患者相比, 接受補充劑治療的乳癌患者及淋巴瘤患者的 CD4/CD8 比例有所改善。

【0186】 整體來說, 發明人認為這代表含有魚油及硒的營養補充劑得以補充性、加成性或協同性的方式來增進治療癌症的免疫治療效果。發明人認為這代表含有魚油及硒的營養補充劑, 得以補充性、加成性或協同性的方式來增進治療癌症的免疫治療效果。

【0187】 萎縮/惡病質

【0188】 由於脂肪組織的損失及肌肉萎縮(惡病質), 患有癌症的個體經常出現體重減輕的情況。除了直接因為腫瘤生長及進展產生的那些影響之外, 這樣的體重減輕還可能導致嚴重的健康問題。發明人發現, 包含魚油及硒的營養補充劑可以減少惡病質症狀, 特別是當這種營養補充劑與一或多種化學治療劑合併使用時。有或沒有經過化學治療劑治療的荷瘤小鼠也經歷過惡病質。使用這樣的動物模型, 發明人驚奇地發現, 用包含魚油及硒的營養補充劑治療可以降低這

些影響。如圖 75 所示，白色脂肪組織（WAT）、棕色脂肪組織（BAT）及肌肉質量（腓腸肌）的喪失與在荷瘤小鼠中所觀察到的惡病質情況一致，且單獨以它塞瓦進行化學治療僅能略微緩解。以包含魚油及硒的營養補充劑（“Nutrawell”）進行治療，無論是否與化學療法進行合併治療，皆能改善脂肪組織及肌肉的保留情況。

【0189】 如圖 76 所示，腫瘤細胞可以表現可導致過多細胞能量消耗及浪費的基因產物（例如 PTHrP 及 IL-6）。這些基因產物中有些（例如 IL-6）也與發炎有關。這些過程被認為與惡病質的發展有關。如圖 77，以它塞瓦等化學治療藥物進行治療，實際上會增加這類基因產物的表現。令人驚訝的是，用包含魚油及硒的營養補充劑（“Nutrawell”）合併進行的治療或化學治療，會降低這些基因的表現。這種過量能量消耗的降低益於減少發炎及肌肉萎縮，並為恢復及對腫瘤的免疫反應提供更多的能量。

【0190】 除了由腫瘤造成的負擔外，化學治療本身還與各種令人不適且有潛在危險的惡病質效應相關。令人驚訝的是，發明人發現，合併使用包含魚油及硒的營養補充劑與化學治療藥物，可以減少或消除這些惡病質效應。圖 78 中顯示了使用人類腫瘤細胞植入小鼠及包括魚油及硒的營養補充劑（「Nutrawell」）所進行的一種典型研究實例。如圖所示，一些組別的小鼠係使用多種化學治療藥物進行治療。如圖 79 所示，用 ω -3 脂肪酸（例如 T ω 3、T ω 6）一如在魚油中所發現的一進行治療，可以抑制荷瘤小鼠與細胞自噬相關的蛋白質表現（例如 LC3B-I 及／或 LC3B-III）。細胞自噬的減少可能與荷瘤小鼠體重及身體組織的保持有關，特別是在化學治療期間。如圖 80 及圖 81 所示，用化學治療劑所治療的荷瘤小鼠，其減少脂肪組織重量的效果超過腫瘤本身的效果。然而，合併使用這種化學療法與包含魚油及硒的營養補充劑（“Nutra”），會顯著改善脂肪組織重量。

【0191】 如圖 82 所示，化學治療劑與含有魚油及硒的營養補充劑的合併療法也可以緩解肌肉萎縮（在這種情況下係以腓腸肌的質量作為代表）。在腓腸肌重量及總骨骼肌重量的研究中也出現類似的數據（參見圖 83）。如圖所示，相對於未施與補充劑的化學治療藥物治療所影響的肌肉質量，使用包含魚油及

硒的營養補充劑（「N」）及化學治療藥物（Alimta／順鉑或又稱 AC、它塞瓦或又稱 T）的合併療法會改善肌肉質量的保留。在分析包含魚油及硒的營養補充劑（「N」）與不同化學治療劑對各種器官，包括腦（圖 84，圖式左側區域）、肝臟（圖 84，圖式右側區域）、心臟（圖 85，圖式左側區域）、脾臟（圖 85，圖式右側區域）、肺（圖 86，圖式左側區域）、及無轉移乳腺（圖 86，圖式右側區域）重量所造成的影響時，也出現類似的結果。

【0192】 在分子層級上，使用包括魚油及硒的營養補充劑與化學治療劑的合併治療會明顯減少惡病質症狀。發明人觀察到，使用這種營養補充劑，無論是單獨使用還是與化學治療藥物合併使用（如紫杉醇、阿黴素、癌思停），皆可有效預防或改變與肌肉萎縮及炎症相關的特定生化標誌物表現的變化。如圖 87 所示，這個現象在分子層級上也很明顯。圖 87 顯示在線粒體（UCP3、UCP2）中發現到的肌肉相關蛋白以及在細胞質中的發炎相關細胞因子（IL6）的表現。圖 88 顯示另一組線粒體肌肉標誌物，即複合物 IV 及複合物 III 的表現。包含魚油及硒的營養補充劑，無論是單獨使用還是與紫杉醇、阿黴素或癌思停合併使用，皆會導致粒線體蛋白的顯著增加。相反地，這種營養補充劑，無論是單獨使用還是與紫杉醇、阿黴素或癌思停合併使用，皆會使肌肉組織中的發炎降低（以 IL6 的減少作為代表）。

【0193】 本文還發現，使用含有魚油及硒的營養補充劑，不論是有無合併化學治療劑進行治療，皆會調節與脂肪組織及代謝相關的生化標誌物的表現。如圖 89（圖式左下側區域）所示，相對於非腫瘤組織（NT），在腫瘤組織（T）中其 UCP-1 及 ATGL 的表現有增加。這個情況可藉由使用紫杉醇（TT）治療及使用包括魚油及硒的營養補充劑（TN）進行治療而降低，而在合併治療（TTN）中，會使表現有明顯的降低（即協同的）。在激素敏感性脂酶（HLS）及脂肪三酸甘油酯解酶（ATGL）以及 UCP-1 的西方墨點分析中，也出現類似的明顯結果（圖 89，圖式右側區域）。

【0194】 令人驚訝的是，本文還發現用包含魚油及硒的營養補充劑進行治療，會降低荷瘤動物的 PTHrP 表現（TN，參見圖 89 的左上側區域）。當化學治療劑（Taxol，單獨使用實際上會增加表現）與補充劑合併使用時，會以協同方

式增強這個效果。這代表含有魚油及硒的補充劑可用於治療癌症患者的礦物質不平衡。

【0195】 在臨床研究中，還發現使用包含魚油及硒的營養補充劑治療對於頭頸部癌症患者的惡病質的改善。如圖 90 所示，這種營養補充劑係有效維持體重（圖式左側區域）以及在某些情況下（例如 BMI <19）增加體重（圖式右側區域）。如圖 22（圖式左側區域）所示，動物模型中也出現類似的結果。應當理解的是，這些效果不是因為單純增加熱量攝取，因為用同等卡路里的常規營養補充劑進行的治療無法提供這種效果。

【0196】 腫瘤的存在及化學療法的使用經常與噁心及食慾不振有關，這些情況可能導致惡病質。令人驚訝的是，發明人已經發現，使用包含魚油及硒的營養補充劑可以增加動物模型中的採食量，儘管補充劑本身也提供額外的卡路里（參見圖 91）。

【0197】 細胞激素表現

【0198】 腫瘤的存在通常與發炎相關，是一個至少部分由細胞激素所介導的過程。細胞因子還可以參與其他腫瘤相關過程，例如血管生成。令人驚訝的是，發明人發現包含魚油及硒的營養補充劑可以調節各種細胞激素的水平，特別是當這種補充劑與化學治療藥物合併使用時。如圖 92 所示，在乳癌體內模型中合併使用這種營養補充劑與化學治療劑（在這個實施例中 Taxol，簡稱「tax」、以及阿黴素，簡稱「adria」）進行的治療，可降低血漿中 VEGF 濃度，代表它可以提供抗發炎及抗血管生成的作用。用癌思停也發現類似的結果（參見圖 93）。單獨使用補充劑可看到效果，並且與這種補充劑併用的療法，會增強化學治療藥物的 VEGF 降低效果。

【0199】 如圖 94 及圖 95（圖式左側區域）所示，在體內乳癌模型中，也出現 TNF- α 降低的類似效果，其中 TNF- α 係與腫瘤血管生成、生長及轉移相關。也出現 IL1- β 減少的類似效果（也參見圖 96，圖式左側區域），其中 IL1- β 係與腫瘤血管生成、生長及轉移相關。在圖 97 中顯示了含有魚油及硒的營養補充劑，在單獨使用及與化學治療藥物合併使用時，對乳癌體內模型中血漿 IL-1 β 所造成的影響。類似的研究（參見圖 98 及圖 95，圖式右側區域）顯示血漿

IL6 有減少，其中 IL6 係與腫瘤血管生成、保護腫瘤免受氧化壓力、以及抗細胞凋亡作用相關。在用含有魚油及硒 (N) 的補充劑治療（不論是單獨使用及與化學治療藥物合併使用）的體內腫瘤模型中，IL-10 的血漿濃度同樣也有降低（在某些情況下達到無法檢測的水平），儘管單獨使用這些藥物時，IL-10 濃度會升高（圖 96，圖式右側區域）。

【0200】 相反地，發明人已經發現，含有魚油及硒的營養補充劑，不論單獨使用及與化學治療藥物合併使用，均可以增加血漿中某些細胞激素的濃度。舉例而言，如圖 99 及圖 100（圖式右側區域）所示，在經治療的乳腺癌的體內模型中，血漿 IL2 濃度有增加。應當理解的是，IL2 被認為是用於某些癌症的免疫治療藥物。在體內乳腺癌模型中，也發現了 IL10（另一種免疫活化細胞激素）有類似結果（參見圖 101）。如圖 102 及圖 100（圖式左側區域）所示，本研究也觀察了另一種免疫活化細胞因子 IFN- γ 的血漿濃度。

【0201】 總而言之，發明人認為包含魚油及硒的營養補充劑（作為單獨治療及與一或多種化學治療藥物的合併治療），可用於降低與發炎及腫瘤生長／進展相關細胞因子在血漿中的濃度。應當理解的是，即使所使用的是在沒有前述補充劑的情況下會提高這種前述細胞因子血漿濃度的化學治療藥物，此種營養補充劑也能提供這種減少效果，且這種減少效果會藉由合併治療而加強（代表協同作用）。類似地，這種補充劑，當單獨使用及與一或多種化學治療藥物合併使用進行治療時，可導致免疫活化細胞激素在血漿中的濃度增加。

【0202】 AXL 訊息傳遞

【0203】 如圖 103 所示，腫瘤中的 AXL 訊息傳遞與促進腫瘤進展的各種下游效應相關。如圖所示，腫瘤微環境中的 AXL 訊息傳遞可以促進免疫抑制作用、癌症幹細胞表型的發展、對各種抗癌療法（包括抗癌藥物）的抗藥性、腫瘤細胞增生、對細胞凋亡及／或細胞自噬的抗性、上皮至間質轉化、以及轉移。因此，AXL 訊息傳遞的調節（例如，使細胞恢復到更接近正常細胞的狀態）可以做為治療癌症，特別是抗藥性癌症的治療靶標。

【0204】 在本發明構思的一些實施例中，發明人發現包含魚油及硒的營養補充劑可有效調節細胞中的 AXL 訊息傳遞，特別是可有效調節抗藥性腫瘤細胞

中的 AXL 訊息傳遞。如圖 104 所示，相對於敏感性原 HCC827 細胞，抗藥（艾瑞莎）性 HCC827GR 細胞的 AXL 及 p-MET 蛋白表現有升高。令人驚訝的是，發明人發現硒酵母（營養素 A）及魚油（營養素 B）的組合會顯著降低抗藥性 HCC827GR 的 AXL 表現（參見圖 105）。應當理解的是，用 1 μ M 艾瑞莎進行治療沒有效果。

【0205】 本發明人進一步研究了所述營養補充劑可以調節細胞中 AXL 蛋白濃度的機制。圖 106 描繪了 AXL 表現的路徑，路徑中有不同的節點可以被靶向來調控 AXL 的表現。如圖所示，AXL 依賴熱休克蛋白 90（HSP90）來進行正確折疊。不正確的蛋白質折疊會導致降解速率增加。如圖 107 所示，相對於無抗藥性原 HCC827 細胞，抗藥（艾瑞莎）性 HCC827GR 腫瘤細胞中 AXL 及 HSP90 的蛋白水平顯著升高。

【0206】 令人驚訝的是，發明人發現含有硒酵母（營養素 A）及魚油（營養素 B）組合的補充劑，會降低抗藥（艾瑞莎）性 HCC827GR 細胞的 AXL 及 HSP90（參見圖 108）。當合併使用營養補充劑與艾瑞莎時，會出現顯著的協同作用。

【0207】 mTOR 路徑也與腫瘤細胞的抗藥性有關。如圖 109 所示，mTOR 可以響應生長因子而被磷酸化來影響細胞生長及增生。令人驚訝的是，發明人發現，使用結合了硒酵母（營養素 A）及魚油（營養素 B）的補充劑，無論是在有無該藥物的情況下，都可以降低抗藥（艾瑞莎）性 HCC827GR 細胞的 p-mTOR 量（參見圖 110）。更令人驚訝的是，合併使用的營養補充劑能夠回復抗藥性細胞中因化學治療劑處理而升高的 p-mTOR 量。

【0208】 接著，本文也使用三陰性人類乳癌的體內動物模型來研究，含有魚油及硒的營養補充劑在單獨使用及與化學治療劑合併使用的效果，而結果顯示在圖 111 及圖 112 中。以含有魚油及硒的營養補充劑（例如，表 1 中所示配方）、紫杉醇（「tax」）、阿黴素（「adyri」）、癌思停，或合併使用營養補充劑與個別化學治療劑來治療動物。如圖 111 所示，未經治療的腫瘤樣本中，有大量的 HSP90 表現（西方墨點法分析）。令人驚訝的是，以僅含有魚油及硒的營養補充劑進行治療，在一定程度上降低了 HSP90 表現。用紫杉醇進行治療，對

HSP90 表現的影響很小，但是當紫杉醇與含有魚油及硒的營養補充劑合併使用時，發現 HSP90 的表現有顯著降低。當以阿黴素治療以及阿黴素與這種補充劑進行合併治療時，也可以發現類似的結果。雖然以癌思停進行治療，可一定程度的降低這些腫瘤中 HSP90 表現，但是使用癌思停與含有魚油及硒的營養補充劑的合併治療，會導致 HSP90 的表現有急劇下降，這代表協同效應的出現。

【0209】圖 112 顯示了腫瘤的 p-AXL 含量的類似分析結果。如圖所示，p-AXL 在未治療的腫瘤中是明顯的，且在僅用含有魚油及硒的營養補充劑進行治療時會大幅降低。單獨使用紫杉醇進行治療，可降低 p-AXL 表現，而使用紫杉醇與含有魚油及硒的營養補充劑進行的合併治療，會使 p-AXL 降低至幾乎無法檢出的量（代表協同效應）。單獨用阿黴素或癌思停進行治療，幾乎無法減少 p-AXL 表現，而合併使用每一種這些藥物與這種補充劑進行治療，會大幅降低 p-AXL 表現。總體來說，使用含有魚油及硒的營養補充劑顯然可以有效地調節 AXL 訊號傳遞（例如降低 p-AXL 及 HSP90 的表現），且這種補充劑可與各種化學治療藥物合併使用來進行治療，以展現出修飾這種 AXL 信號傳導的協同作用。

【0210】存活率

【0211】如上所述，含有魚油及硒的營養補充劑的使用在癌症治療方面有許多有益效果，包括減少腫瘤細胞增生、腫瘤尺寸及血管形成、對化學療法的抗藥性、以及轉移。合併使用這種補充劑與一或多種化學治療劑進行的治療，會以協同方式增強這些作用。此外，這些補充劑能夠減少或改變與癌症相關的惡病質症狀，並調節細胞激素的血漿濃度。這些益處直接解決了癌症患者的許多生活品質問題。此外，發明人已經發現，使用含有魚油及硒的營養補充劑也會影響存活率。如圖 113 所示，接受這種營養補充劑（「營養藥物配方」）的癌症患者的兩年存活率，是接受相同熱量的現有技術補充劑（「一般配方」）的類似患者的兩年存活率的兩倍以上。當研究 BMI 小於 19 的患者時，相對於使用一般配方，使用含有魚油及硒的營養補充劑的患者，其兩年存活率會提高 500%。發明人認為，使用包含魚油及硒的營養補充劑可以大幅改善癌症患者的存活率，特別是那些 BMI 低的患者。

【0212】對於本領域技術人員應當明瞭，在不脫離本發明概念的情況下，

除了前述已記載的實施例之外，可能存在其他更多的修改形式。因此，任何未脫離本發明之精神與範疇，而對其進行之等效修改或變更，均應包含於後附之申請專利範圍中。此外，在解釋說明書及請求項時，所有技術用語應以與上下文一致之最廣的可能方式進行解釋。特別是用語「包含」及「包括」，應解釋為其係以非排他性的形式指稱元件、成分或步驟，其係表示所指稱之元件、成分或步驟可與其他未被明確提及的元件、成分或步驟一起存在、使用或結合。凡是說明書或申請專利範圍中提及某物係選自由 A、B、C...及 N 所組成的群組中的至少一者時，該敘述應被解釋為僅需要群組中一個元件存在即可，而非必須要有 A 加 N、或 B 加 N 等等。

【符號說明】無。

【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於增進癌症化學療效之組合物及方法

【英文發明名稱】 COMPOSITIONS AND METHODS FOR ENHANCING
CANCER CHEMOTHERAPY

【中文】

已發現一種包含魚油及硒的營養補充劑，可以提供有益於治療癌症及相關病症的各種效果。當這種補充劑與化學治療藥物合併使用時，在減少癌細胞增生方面會展現協同作用，並且當這種補充劑與細胞已產生抗性的那種化學治療藥物合併使用時，可以減少抗藥性癌細胞的增生。還發現了減少血管生成、減少轉移、減少循環癌細胞數量及調節AXL訊號傳導的作用。此外，還發現使用這種補充劑可減少與惡病質相關的肌肉萎縮並減少與發炎相關的循環細胞激素。整體的效果可以延長臨床研究中的存活率。

【英文】

A nutritional supplement that includes fish oil and selenium has been found to provide a variety of activities beneficial in treating cancer and associated conditions. Such a supplement provides synergistic effects in reducing cancer cell proliferation when used in combination with chemotherapeutic drugs, and can reduce proliferation in drug-resistant cancer cells when used in combination with chemotherapeutic drugs to which the cells are resistant. Effects in reducing angiogenesis, reducing metastasis, reducing the number of circulating cancer cells, and modifying AXL signaling were also found. In addition, use of such a supplement was found to reduce wasting associated with cachexia and reduce circulating cytokines associated with inflammation. Overall effects were found to extend survival in clinical studies.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種治療癌症的組合物，包括：

一藥物製劑，包括一化合物，該化合物被用於治療癌症且有效抑制腫瘤細胞的複製；

魚油；以及

硒。

【第2項】如申請專利範圍第 1 項所述的組合物，其中該醫藥化合物係選自於由艾瑞莎（Iressa）、它塞瓦（Tarceva）、愛寧達（Alimta）、順鉑（Cisplatin）及歐洲紫杉醇（Docetaxel）所組成之群組。

【第3項】如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述的組合物，其中該藥物製劑包括複數個化學治療化合物。

【第4項】如申請專利範圍第 3 項所述的組合物，其中該複數個化學治療化合物係選自於由艾瑞莎、它塞瓦、愛寧達、順鉑、紫杉醇（Taxol）、阿黴素（Adriamycin）、癌思停（Avastin）及歐洲紫杉醇所組成之群組。

【第5項】如申請專利範圍第 1 至第 4 項任一項所述的組合物，其中該硒係以硒酵母所製備的一胜肽或一胺基酸。

【第6項】如申請專利範圍第 1 至第 5 項任一項組合物，其中該硒及該魚油係作為一營養補充劑。

【第7項】如申請專利範圍第 6 項所述的組合物，其中該營養補充劑包括至少三種表 1 所示的成分。

【第8項】如申請專利範圍第 7 項所述的組合物，其中該營養補充劑係根據表 1 所示的含量配製。

【第9項】一種增加癌症化學治療劑功效的方法，包括給與一營養補充劑，該營養補充劑包括魚油及硒胜肽與該癌症化學治療劑的組合，其中該癌症化學治療劑包括一或多個醫藥化合物。

【第10項】如申請專利範圍第 9 項的方法，其中該醫藥化合物係選自於由艾瑞莎、它塞瓦、愛寧達、順鉑及歐洲紫杉醇所組成之群組。

【第11項】如申請專利範圍第 9 項或第 10 項所述的方法，其中該醫藥製劑包括複數個化學治療化合物。

【第12項】如申請專利範圍第 11 項所述的方法，其中該複數個化學治療化合物係選自於由艾瑞莎、它塞瓦、愛寧達、順鉑、紫杉醇、阿黴素、癌思停及歐洲紫杉醇所組成之群組。

【第13項】如申請專利範圍第 9 項至第 12 項任一項所述的方法，其中該硒係以硒酵母所製備的一胜肽或一胺基酸。

【第14項】如申請專利範圍第 9 項至第 13 項任一項所述的方法，其中該營養補充劑包括如表 1 所示的成分。

【第15項】根據申請專利範圍第 15 項所述的方法，其中該營養補充劑係根據表 1 所示的含量配製。

【第16項】一種調節一腫瘤細胞之細胞週期分佈的方法，包括將一營養補充劑併同一癌症化學治療劑投與至該一第一腫瘤細胞群，以對處在該細胞週期的一時期中的該腫瘤細胞的一部份產生一調節，該營養補充劑包括魚油及硒胜肽的組合。

【第17項】如申請專利範圍 16 項所述的方法，其中該調節包括相對於僅用該癌症化學治療劑進行治療的一第二腫瘤細胞群，處在 S 期的該腫瘤細胞的該部分有增加。

【第18項】如申請專利範圍第 16 項或第 17 項的方法，其中該調節包括相對於僅用該癌症化學治療劑進行治療的一第二腫瘤細胞群，處在次 G1 期的該腫瘤細胞的該部分有增加。

【第19項】如申請專利範圍第 16 項至第 18 項任一項所述的方法，其中該醫藥化合物係選自於由艾瑞莎、它塞瓦、愛寧達、順鉑、紫杉醇、阿黴素、癌思停及歐洲紫杉醇所組成之群組。

【第20項】如申請專利範圍第 16 項至第 19 項任一項所述的方法，其中該硒係以硒酵母所製備的一胜肽或一胺基酸。

【第21項】根據申請專利範圍第 16 項至第 20 項任一項所述的方法，其中該營養補充劑包括如表 1 所示的成分。

【第22項】 根據申請專利範圍 21 項所述的方法，其中該營養補充劑係根據表 1 所示的含量配製。

【第23項】 一種使一具抗性之腫瘤細胞增加對一癌症化學治療劑敏感性的方法，包括使該具抗性之腫瘤細胞與一營養補充劑接觸，該營養補充劑包括硒、魚油，或硒及魚油的組合，其中該癌症化學治療劑包括一或多個醫藥化合物。

【第24項】 如申請專利範圍第 23 項所述的方法，其中該醫藥化合物係選自於由艾瑞莎、它塞瓦、愛寧達、順鉑、紫杉醇、阿黴素、癌思停及歐洲紫杉醇所組成之群組。

【第25項】 如申請專利範圍第 23 項或第 24 項所述的方法，其中該醫藥製劑包括複數個化學治療化合物。

【第26項】 如申請專利範圍第 25 項所述的方法，其中該複數個化學治療化合物係選自於由艾瑞莎、它塞瓦、愛寧達、順鉑、紫杉醇、阿黴素、癌思停及歐洲紫杉醇所組成之群組。

【第27項】 如申請專利範圍第 23 項至第 26 項任一項所述的方法，其中該硒係以硒酵母所製備的一胜肽或一胺基酸。

【第28項】 如申請專利範圍第 23 項至第 27 項任一項所述的方法，其中該營養補充劑包括表 1 所示的成分。

【第29項】 如申請專利範圍第 28 項所述的方法，其中該營養補充劑係根據如表 1 所示的含量配製。

【第30項】 一種降低一癌症化學治療劑的惡病質作用（cachectic effects）的方法，包括對接受該癌症化學治療劑之化學治療者提供一營養補充劑，該營養補充劑含有硒、魚油，或硒及魚油的組合，其中該癌症化學治療劑包括一或多個醫藥化合物。

【第31項】 如申請專利範圍 30 項所述的方法，其中該醫藥化合物係選自於由艾瑞莎、它塞瓦、愛寧達、順鉑、紫杉醇、阿黴素、癌思停及歐洲紫杉醇所組成之群組。

【第32項】 如申請專利範圍第 30 項或第 31 項所述的方法，其中該醫藥製劑包括複數個化學治療化合物。

【第33項】 如申請專利範圍第 32 項的方法，其中該複數個化學治療化合物係選自於由艾瑞莎、它塞瓦、愛寧達、順鉑及歐洲紫杉醇所組成之群組。

【第34項】 根據申請專利範圍第 30 項至第 33 項任一項所述的方法，其中該硒係以硒酵母所製備的一胜肽或一胺基酸。

【第35項】 根據申請專利範圍第 30 項至第 34 項任一項所述的方法，其中該營養補充劑包括表 1 所示的至少三種成分。

【第36項】 如申請專利範圍第 35 項所述的方法，其中該營養補充劑係根據如表 1 所示的含量配製。

【第37項】 一種治療癌症的組合物，包括：

魚油；以及

硒，

其中魚油及硒的提供劑量係對一癌症治療方式有效地提供一協同作用，且該協同作用超過僅提供相應劑量的魚油或硒所產生的累加效果。

【第38項】 如申請專利範圍 37 項所述的組合物，其中該癌症治療模型係選自於由抑制癌細胞複製、減少轉移、增加一化學治療藥物功效、使具抗性的一癌細胞對一化學治療藥物敏感、以及減少一化學治療藥物的惡病質副作用所組成之群組。

【第39項】 如申請專利範圍第 37 項或第 38 項所述的方法，其中該硒係以硒酵母所製備的一胜肽或一胺基酸。

【第40項】 如申請專利範圍第 37 項至第 39 項任一項所述的方法，其中該營養補充劑包括表 1 所示的至少三種成分。

【第41項】 如申請專利範圍第 40 項所述的組合物，其中該營養補充劑係根據如表 1 所示的含量配製。

【第42項】 一種降低一癌症幹細胞的幹細胞特性的方法，包括使該癌症幹細胞與一組合物接觸，該組合物包括硒、魚油或硒及魚油的組合。

【第43項】 如申請專利範圍第 42 項所述的方法，其中硒酵母係源自硒酵母的一胜肽或一胺基酸的形式。

【第44項】如申請專利範圍第 42 項或第 43 項所述的方法，其中該癌症幹細胞中的 p-mTOR 或波形蛋白（vimentin）的表現降低。

【第45項】如申請專利範圍第 42 項至第 44 項任一項所述的方法，其中該癌症幹細胞中的 Beclin-1 增加。

【第46項】如申請專利範圍第 42 項至第 45 項任一項所述的方法，其中接觸係將包括如表 1 所示的複數個化合物的組合物給與患有一癌症的一患者來進行。

【第47項】如申請專利範圍第 42 項至第 46 項任一項所述的方法，其中該複數個化合物係以一配方的方式提供，該配方包括如表 1 所示的該複數個化合物的含量。

【第48項】一種減少癌症幹細胞增生的方法，包括使該癌症幹細胞與一組合物接觸，該組合物包括硒、魚油，或硒及魚油的組合。

【第49項】如申請專利範圍第 48 項的方法，其中硒係源自硒酵母的一胜肽或一胺基酸的形式。

【第50項】如申請專利範圍第 48 項或第 49 項所述的方法，其中該癌症幹細胞中的 GRP78 的表現降低。

【第51項】如申請專利範圍第 48 項至第 50 項任一項所述的方法，其中該癌症幹細胞中的 CHOP 表現增加。

【第52項】如申請專利範圍第 48 項至第 51 項任一項所述的方法，其中藉由將一組合物給與患有一癌症的一患者來提供接觸，該組合物包括如表 1 所示的複數個化合物。

【第53項】如申請專利範圍 52 項所述的方法，其中該複數個化合物係以一配方的方式提供，該配方包括如表 1 所示的該複數個化合物的含量。

【第54項】一種治療癌症的方法，包括：

在一第一時間點，給與一營養補充劑，該營養補充劑包括魚油及硒；

在一第二時間點，給與一化學治療藥物，

其中，該第一時間點在該第二時間點之前，且該第一時間點與該第二時間點之間有一預處理間隔。

【第55項】如申請專利範圍 54 項所述的方法，其中該預處理間隔為約 72 小時。

【第56項】如申請專利範圍第 54 項或第 55 項所述的方法，其中該營養補充劑包括表 1 所示的成分。

【第57項】一種減少一腫瘤之血管生成的方法，包括給與一營養補充劑的步驟，該營養補充劑包括魚油及硒。

【第58項】如申請專利範圍第 57 項所述的方法，還包括給與一化學治療藥物的步驟。

【第59項】如申請專利範圍第 57 項或第 58 項所述的方法，其中該營養補充劑包括表 1 所示的成分。

【第60項】一種降低一腫瘤中對氧化壓力的反應能力的方法，包括給與一營養補充劑的步驟，該營養補充劑包括魚油及硒。

【第61項】如申請專利範圍第 60 項所述的方法，還包括給與一化學治療藥物的步驟。

【第62項】如申請專利範圍第 60 項或第 61 項所述的方法，其中該營養補充劑包括表 1 的成分。

【第63項】一種減少患有一腫瘤的一患者的循環腫瘤細胞的方法，包括給與一營養補充劑的步驟，該營養補充劑包括魚油及硒。

【第64項】如申請專利範圍第 63 項所述的方法，還包括給與一化學治療藥物的步驟。

【第65項】如申請專利範圍第 63 項或第 64 項所述的方法，其中該營養補充劑包括至少三種表 1 所示的成分。

【第66項】如申請專利範圍第 63 項至第 65 項任一項所述的方法，其中在投與該營養補充劑之前，該患者的循環腫瘤細胞的一第一含量係為在投與該營養補充劑之後的該患者的循環腫瘤細胞的一第二含量的至少 10 倍。

【第67項】一種增進腫瘤特異性免疫療法的方法，包括給與一營養補充劑的步驟，該營養補充劑包括魚油及硒。

【第68項】如申請專利範圍第 67 項所述的方法，還包括給與一化學治療藥物的步驟。

【第69項】如申請專利範圍第 67 項或第 68 項所述的方法，還包括施用腫瘤特異性免疫療法的步驟。

【第70項】如申請專利範圍第 67 項至第 69 項任一項所述的方法，其中該營養補充劑包括至少三種表 1 所示的成分。

【第71項】一種誘發一腫瘤中細胞凋亡的方法，包括給與一營養補充劑的步驟，該營養補充劑包括魚油及硒。

【第72項】如申請專利範圍第 71 項所述的方法，還包括給與一化學治療藥物的步驟。

【第73項】如申請專利範圍第 71 項或第 72 項所述的方法，其中該營養補充劑包括至少三種表 1 所示的成分。

【第74項】一種改善一荷瘤患者群體 (tumor-bearing patient population) 其兩年存活率的方法，包括給與一營養補充劑的步驟，該營養補充劑包括魚油及硒。

【第75項】如申請專利範圍第 74 項所述的方法，還包括給與一化學治療藥物的步驟。

【第76項】如申請專利範圍第 74 項或第 75 項所述的方法，其中該營養補充劑包括表 1 所示的至少三種成分。

【第77項】如申請專利範圍第 74 項至第 76 項任一項所述的方法，其中在接受該營養補充劑的一荷瘤患者群體的兩年存活率，是接受一般補充劑的一荷瘤群體的兩年存活率的至少兩倍。

【第78項】如申請專利範圍第 74 項至第 76 項任一項所述的方法，其中在接受該營養補充劑且 BMI 小於 19 的一荷瘤患者群體的兩年存活率，是接受一般補充劑且 BMI 小於 19 的一荷瘤群體的兩年存活率的至少五倍。

【第79項】如申請專利範圍第 77 項或第 78 項所述的方法，其中該荷瘤患者群體包括患有頭部及／或頸部腫瘤的患者。

【第80項】一種調節一腫瘤細胞中 AXL 的方法，包括：

給與一營養補充劑，該營養補充劑包括魚油及硒，該魚油及硒的給與劑量係有效降低該腫瘤細胞中的 AXL 濃度。

【第81項】如申請專利範圍第 80 項所述的方法，其中該腫瘤細胞是一抗藥性腫瘤細胞。

【第82項】如申請專利範圍第 80 項或第 81 項所述的方法，其中該營養補充劑包括至少三種表 1 所示的成分。

【第83項】如申請專利範圍第 80 項至第 82 項任一項所述的方法，還包括給與一化學治療藥物的步驟。

【第84項】一種調節一腫瘤細胞中熱休克蛋白的方法，包括：

給與一營養補充劑，該營養補充劑包括魚油及硒，該魚油及硒的給與劑量係有效降低該腫瘤細胞中的該熱休克蛋白的濃度。

【第85項】如申請專利範圍第 84 項所述的方法，其中該熱休克蛋白為 HSP90。

【第86項】如申請專利範圍第 84 項或第 85 項所述的方法，其中該腫瘤細胞是一抗藥性腫瘤細胞。

【第87項】如申請專利範圍第 84 項至第 86 項任一項所述的方法，其中該營養補充劑包括表 1 所示的至少三種成分。

【第88項】如申請專利範圍第 84 項至第 87 項任一項所述的方法，還包括給與一化學治療藥物的步驟。

【第89項】一種調節一腫瘤細胞中 mTOR 的磷酸化的方法，包括：

給與一營養補充劑，該營養補充劑包括魚油及硒，該魚油及硒的給與劑量係有效降低該腫瘤細胞中的 mTOR 的磷酸化。

【第90項】如申請專利範圍第 89 項所述的方法，其中該腫瘤細胞是一抗藥性腫瘤細胞。

【第91項】如申請專利範圍第 89 項或第 90 項所述的方法，其中該營養補充劑包括至少三種表 1 所示的成分。

【第92項】如申請專利範圍第 89 項至第 91 項任一項所述的方法，還包括給與一化學治療藥物的步驟。

【第93項】一種調節一腫瘤細胞中 AXL 及一熱休克蛋白的方法，包括：
給與一營養補充劑，該營養補充劑包括魚油及硒，該魚油及硒的給與劑量係有效降低該腫瘤細胞中的 AXL 及該熱休克蛋白兩者的濃度。

【第94項】如申請專利範圍第 93 項所述的方法，其中該熱休克蛋白為 HSP90。

【第95項】如申請專利範圍第 93 項或第 94 項所述的方法，其中該腫瘤細胞是一抗藥性腫瘤細胞。

【第96項】如申請專利範圍第 93 項至第 95 項任一項所述的方法，其中該營養補充劑包括表 1 所示的至少三種成分。

【第97項】如申請專利範圍第 93 項所述的方法，還包括給與一化學治療藥物的步驟。

【第98項】一種調節一腫瘤細胞中 m-TOR 磷酸化及 AXL 的方法，包括：
給與一營養補充劑，該營養補充劑包括魚油及硒，該魚油及硒的給與劑量係有效降低該腫瘤細胞中的 AXL 及 m-TOR 磷酸化。

【第99項】如申請專利範圍第 98 項所述的方法，其中該腫瘤細胞是一抗藥性腫瘤細胞。

【第100項】如申請專利範圍第 98 項或第 99 項所述的方法，其中該營養補充劑包括表 1 所示的至少三種成分。

【第101項】如申請專利範圍第 98 項至第 100 項任一項所述的方法，還包括給與一化學治療藥物的步驟。

【第102項】一種調節一腫瘤細胞中 mTOR 磷酸化及一熱休克蛋白的方法，包括：

給與一營養補充劑，該營養補充劑包括魚油及硒，該魚油及硒的給與劑量係有效降低該熱休克蛋白的濃度及腫瘤細胞中的 mTOR 磷酸化。

【第103項】如申請專利範圍第 102 項所述的方法，其中熱休克蛋白是 HSP90。

【第104項】如申請專利範圍第 102 項或第 103 項所述的方法，其中該腫瘤細胞是一抗藥性腫瘤細胞。

【第105項】如申請專利範圍第 102 項至第 104 項任一項所述的方法，其中該營養補充劑包括表 1 所示的至少三種成分。

【第106項】申請專利範圍第 102 項至第 105 項任一項所述的方法，還包括給與一化學治療藥物的步驟。

【第107項】一種調節一腫瘤細胞中 mTOR 磷酸化、AXL 及熱休克蛋白的方法，包括：

給與一營養補充劑，該營養補充劑包括魚油及硒，該魚油及硒的給與劑量係有效降低該腫瘤細胞中的 AXL 濃度、該熱休克蛋白濃度及 mTOR 磷酸化。

【第108項】如申請專利範圍第 107 項所述的方法，其中熱休克蛋白是 HSP90。

【第109項】如申請專利範圍第 107 項或第 108 項所述的方法，其中該腫瘤細胞是一抗藥性腫瘤細胞。

【第110項】如申請專利範圍第 107 項至第 109 項任一項所述的方法，其中該營養補充劑包括表 1 所示的至少三種成分。

【第111項】如申請專利範圍第 107 項至第 110 項任一項所述的方法，還包括給與一化學治療藥物的步驟。

【第112項】一種減少一腫瘤中 VEGF 的方法，包括提供一營養補充劑，該營養補充劑的提供劑量係足以降低該腫瘤中 VEGF 濃度，其中該營養補充劑包括硒及魚油。

【第113項】根據申請專利範圍第 112 項所述的方法，其中該營養補充劑包括至少三種表 1 所示的成分。

【第114項】如申請專利範圍第 112 項或第 113 項所述的方法，包括給與一化學治療藥物的額外步驟。

【第115項】一種降低一腫瘤中 HIF- α 的方法，包括提供一化學治療藥物，該化學治療藥物的提供劑量係有效降低該腫瘤中的 HIF- α 濃度。

【第116項】如申請專利範圍第 115 項所述的方法，其中該化學治療藥物係選自於由紫杉醇、阿黴素及癌思停所組成之群組。

【第117項】如申請專利範圍第 115 項或第 116 項所述的方法，包括提供一營養補充劑的額外步驟，該營養補充劑包括硒及魚油。

【第118項】如申請專利範圍第 117 項所述的方法，其中該營養補充劑包括表 1 所示的至少三種成分。

【第119項】一種降低一腫瘤中 HIF- α 的方法，包括提供一營養補充劑，該營養補充劑的提供劑量係有效降低該腫瘤中的 HIF- α 濃度，其中該營養補充劑包括硒酵母及魚油。

【第120項】如申請專利範圍第 119 項所述的方法，其中該營養補充劑包括至少三種表 1 所示的成分。

【第121項】如申請專利範圍第 119 項或第 120 項所述的方法，包括給與一化學治療藥物的額外步驟。

【第122項】一種減少一腫瘤中 CD31 的方法，包括提供一化學治療藥物，該化學治療藥物的提供劑量係有效降低該腫瘤中的 CD31 濃度。

【第123項】如申請專利範圍第 122 項所述的方法，其中該化學治療藥物選自於由紫杉醇、阿黴素及癌思停所組成之群組。

【第124項】如申請專利範圍第 122 項或第 123 項所述的方法，包括提供一營養補充劑的額外步驟，該營養補充劑包括硒及魚油。

【第125項】如申請專利範圍第 124 項所述的方法，其中該營養補充劑包括至少三種表 1 所示的成分。

【第126項】一種減少腫瘤中 CD31 的方法，包括提供一營養補充劑，該營養補充劑的提供劑量係足以降低腫瘤中 CD31 濃度，其中該營養補充劑包括硒及魚油。

【第127項】如申請專利範圍第 126 項所述的方法，其中該營養補充劑係如表 1 所示的補充劑。

【第128項】如申請專利範圍第 126 項或第 127 項所述的方法，包括給與一化學治療藥物的額外步驟。

【第129項】一種降低一癌細胞中 PD-L1 表現的方法，包括使該癌細胞與一化學治療藥物接觸，其中化學治療藥物的提供含量係足以降低該癌細胞中的 PD-L1 表現。

【第130項】如申請專利範圍第 129 項所述的方法，還包括使該腫瘤細胞與一營養補充劑接觸的步驟，該營養補充劑包括魚油及硒，且該補充劑的提供劑量係足以降低該癌細胞中的 PD-L1 表現。

【第131項】如申請專利範圍第 130 項所述的方法，其中硒為硒酵母的形式。

【第132項】如申請專利範圍第 130 項或第 131 項所述的方法，其中該營養補充劑包括表 1 所示的至少三種成分。

【第133項】如申請專利範圍第 132 項所述的方法，其中該至少三種成分的劑量如表 1 所示。

【第134項】一種降低一癌細胞中 PD-L1 表現的方法，包括使該癌細胞與一營養補充物接觸，該營養補充物包括魚油及硒，其中該補充物的提供劑量係足以降低該癌細胞中 PD-L1 表現。

【第135項】如申請專利範圍第 134 項所述的方法，還包括使該腫瘤細胞與一營養補充劑接觸的步驟，該營養補充劑包括魚油及硒，且該補充劑的提供劑量係足以降低該癌細胞中的 PD-L1 表現。

【第136項】如申請專利範圍第 134 項或第 135 項所述的方法，其中硒為硒酵母的形式。

【第137項】如申請專利範圍第 134 項至第 136 項任一項所述的方法，其中該營養補充劑包括至少三種表 1 所示的成分。

【第138項】如申請專利範圍第 137 項所述的方法，其中該至少三種成分的劑量如表 1 所示。

【第139項】一種化學治療化合物及營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效治療癌症，其中該化學治療化合物是用於治療該癌症且有效抑制腫瘤細胞複製的一化合物，且其中該營養補充劑包括魚油及硒。

【第140項】如申請專利範圍第 139 項所述的用途，其中該醫藥化合物係選自於由艾瑞莎、它塞瓦、愛寧達、順鉑及歐洲紫杉醇所組成之群組。

【第141項】如申請專利範圍第 139 項或第 140 項所述的用途，其中該化學治療化合物包括複數個化合物，該複數個化合物係在癌症的治療中使用且係有效地抑制腫瘤細胞的複製。

【第142項】如申請專利範圍第 141 項所述的用途，其中該複數個化學治療化合物係選自於由艾瑞莎、它塞瓦、愛寧達、順鉑、紫杉醇、阿黴素，癌思停、歐洲紫杉醇所組成之群組中的二或多種。

【第143項】如申請專利範圍第 138 項至第 142 項任一項所述的用途，其中該硒係以硒酵母所製備的一胜肽或一胺基酸。

如申請專利範圍第 138 項至第 142 項任一項所述的用途，其中該營養補充劑包括三種或大於三種如表 1 所示的成分。

【第144項】如申請專利範圍第 7 項所述的用途，其中該營養補充劑係根據表 1 所示的含量配製。

【第145項】一種營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效增加一癌症化學治療劑的功效，其中該營養補充劑包括魚油及硒，其中該營養補充劑的提供劑量係足以增加癌症化學治療劑的功效，且其中該癌症化學治療劑包括一種或多種醫藥化合物。

【第146項】如申請專利範圍第 145 項所述的用途，其中該醫藥化合物係選自於由艾瑞莎、它塞瓦、愛寧達、順鉑及歐洲紫杉醇所組成之群組。

【第147項】如申請專利範圍第 145 項或第 146 項所述的用途，其中該硒係以硒酵母所製備的一胜肽或一胺基酸。

【第148項】如申請專利範圍第 145 項至第 147 項任一項所述的用途，其中該營養補充劑包括三種或大於三種如表 1 所示的成分。

【第149項】如申請專利範圍第 148 項所述的用途，其中該營養補充劑係根據表 1 所示的含量配製。

【第150項】一種營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，當該營養補充劑與一化學治療劑合併使用時，係有效調節複數個腫瘤細胞的細胞週期分佈，其中該營養補充劑包括魚油及硒，且其中當該營養補充劑與該化學治療劑合併使

用時，該營養補充劑的提供劑量係對該複數個腫瘤細胞的細胞週期分佈有效提供一調節。

【第151項】如申請專利範圍第 150 項所述的用途，其中該調節包括相對於僅用該癌症化學治療劑進行治療的一第二腫瘤細胞群，處於 S 期的一第一腫瘤細胞群有增加。

【第152項】如申請專利範圍第 150 項或第 151 項所述的用途，其中該調節包括相對於僅用該癌症化學治療劑進行治療的一第四腫瘤細胞群，處於次 G1 期的一第三腫瘤細胞群有增加。

【第153項】如申請專利範圍第 150 項至第 152 項任一項所述的用途，其中該醫藥化合物係選自於由艾瑞莎、它塞瓦、愛寧達、順鉑、紫杉醇、阿黴素、癌思停及歐洲紫杉醇所組成之群組。

【第154項】如申請專利範圍第 150 項至第 153 項任一項所述的用途，其中該硒係以硒酵母所製備的一胜肽或一胺基酸。

【第155項】如申請專利範圍第 150 項至第 154 項任一項所述的用途，其中該營養補充劑包括三種或大於三種如表 1 所示的成分。

【第156項】如申請專利範圍第 155 項所述的用途，其中該營養補充劑係根據表 1 所示的含量配製。

【第157項】一種營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效增加具抗性腫瘤細胞對一癌症化學治療劑的敏感性，其中該營養補充劑包括硒、魚油，或硒及魚油的組合，且其中該癌症化學治療劑包括一種或多種醫藥化合物。

【第158項】如申請專利範圍第 157 項所述的用途，其中該醫藥化合物係選自於由艾瑞莎、它塞瓦、愛寧達、順鉑、紫杉醇、阿黴素、癌思停及歐洲紫杉醇所組成之群組。

【第159項】如申請專利範圍第 157 項至第 158 項任一項所述的用途，其中該硒係以硒酵母所製備的一胜肽或一胺基酸。

【第160項】如申請專利範圍第 157 項至第 159 項任一項所述的用途，其中該營養補充劑包括三種或大於三種如表 1 所示的成分。

【第161項】如申請專利範圍第 160 項所述的用途，其中該營養補充劑係根據表 1 所示的含量配製。

【第162項】一種營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效降低一癌症化學治療劑的惡病質作用，該營養補充劑含有硒、魚油，或硒及魚油的組合，其中該癌症化學治療劑包括一或多個醫藥化合物。

【第163項】如申請專利範圍第 162 項所述的用途，其中該醫藥化合物係選自於由艾瑞莎、它塞瓦、愛寧達、順鉑、紫杉醇、阿黴素、癌思停及歐洲紫杉醇所組成之群組。

【第164項】如申請專利範圍第 162 項或第 163 項所述的用途，其中該硒係以硒酵母所製備的一胜肽或一胺基酸。

【第165項】如申請專利範圍第 162 項至第 164 項任一項所述的用途，其中該營養補充劑包括三種或大於三種如表 1 所示的成分。

【第166項】如申請專利範圍第 165 項所述的用途，其中該營養補充劑係根據表 1 所示的含量配製。

【第167項】一種營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效降低一癌症幹細胞的幹細胞特性，其中該營養補充劑包括硒、魚油，或硒及魚油的組合。

【第168項】如申請專利範圍第 167 項所述的用途，其中硒係源自硒酵母的一胜肽或一胺基酸的形式。

【第169項】如申請專利範圍第 167 項或第 168 項所述的用途，其中該幹細胞特徵係 p-mTOR 或波形蛋白的表現，且其中該癌症幹細胞中的 p-mTOR 或波形蛋白的表現降低。

【第170項】如申請專利範圍第 167 項至第 169 項任一項所述的用途，其中該幹細胞特徵係 Beclin-1 的表現，並且其中該癌症幹細胞中的 Beclin-1 增加。

【第171項】如申請專利範圍第 167 項至第 170 項任一項所述的用途，其中該營養補充劑包括表 1 所示的三種或更多種化合物。

【第172項】一種營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效減少癌症幹細胞增生，其中該營養補充劑包括硒、魚油，或硒及魚油的組合。

【第173項】如申請專利範圍第 172 項所述的用途，其中硒係源自硒酵母的一胜肽或一胺氨酸的形式。

【第174項】如申請專利範圍第 172 項或第 173 項所述的用途，其中該藥物係有效減少該癌症幹細胞中 GRP78 的表現。

【第175項】如申請專利範圍第 172 項至第 174 項任一項所述的用途，其中該藥物係有效增加該癌症幹細胞中 CHOP 的表現。

【第176項】如申請專利範圍第 172 項至第 175 項任一項所述的用途，其中該營養補充劑包括三種或大於三種如表 1 所示的成分。

【第177項】如申請專利範圍第 176 項所述的用途，其中該三種或更多種成分係以一配方的方式提供，該配方包括表 1 所示的該複數個化合物的含量。

【第178項】一種營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效減少一腫瘤之血管生成，其中該營養補充劑包括魚油及硒。

【第179項】如申請專利範圍第 178 項所述的用途，其中當該藥物與一化學治療藥物合併使用時，該藥物提供一協同作用以減少該腫瘤血管的血管生成。

【第180項】如申請專利範圍第 178 項或第 179 項所述的用途，其中該營養補充劑包括三種或大於三種如表 1 所示的化合物。

【第181項】一種營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效減少一腫瘤對氧化壓力的一反應能力，其中該營養補充劑包括魚油及硒。

【第182項】如申請專利範圍第 181 項所述的用途，其中當該藥物與一化學治療藥物合併使用時，該藥物提供一協同作用以減少該腫瘤對氧化壓力的該反應能力。

【第183項】如申請專利範圍第 181 項或第 182 項所述的用途，其中該營養補充劑包括三種或大於三種如表 1 所示的化合物。

【第184項】一種營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效減少一患有一腫瘤的患者的循環腫瘤細胞，其中該營養補充劑包括魚油及硒。

【第185項】如申請專利範圍第 184 項所述的用途，其中當該藥物與一化學治療藥物合併使用時，該藥物提供一協同作用以減少該患者的循環腫瘤細胞。

【第186項】 如申請專利範圍第 184 項或第 185 項所述的用途，其中該營養補充劑包括三種或大於三種如表 1 所示的化合物。

【第187項】 如申請專利範圍第 184 項至第 186 項任一項所述的用途，其中該藥物係使在投與該營養補充劑之前該患者的循環腫瘤細胞的一第一含量，有效減少至在投與該營養補充劑之後該患者的循環腫瘤細胞的一第二含量，其中該第二含量為該第一含量的 10%或更少。

【第188項】 一種營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效增進腫瘤特異性免疫療法，其中該營養補充劑包括魚油及硒。

【第189項】 如申請專利範圍第 188 項所述的用途，其中當該藥物與一化學治療藥物合併使用時，該藥物提供一協同作用以增進腫瘤特異性免疫療法。

【第190項】 如申請專利範圍第 188 項或第 189 項所述的用途，其中該營養補充劑包括三種或大於三種如表 1 所示的化合物。

【第191項】 一種營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效誘發一腫瘤的細胞凋亡，其中該營養補充劑包括魚油及硒。

【第192項】 如申請專利範圍第 191 項所述的用途，其中當該藥物與一化學治療藥物合併使用時，該藥物提供一協同作用以誘發該腫瘤的細胞凋亡的。

【第193項】 如申請專利範圍第 191 項或第 192 項所述的用途，其中該營養補充劑包括三種或大於三種如表 1 所示的化合物。

【第194項】 一種營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效改善一荷瘤患者群體的兩年存活率，其中該營養補充劑包括魚油及硒。

【第195項】 如申請專利範圍第 194 項所述的用途，其中當該藥物與一化學治療藥物合併使用時，該藥物提供一協同作用以改善一荷瘤患者群體中的兩年存活率。

【第196項】 如申請專利範圍第 194 項或第 195 項所述的用途，其中該營養補充劑包括三種或大於三種如表 1 所示的化合物。

【第197項】 如申請專利範圍第 194 項至第 196 項任一項所述的用途，其中該藥物是有效地使接受該營養補充劑的一荷瘤患者群體中的兩年存活率，是接受一般補充劑的一荷瘤群體的兩年存活率的至少兩倍。

【第198項】如申請專利範圍第 194 項至第 196 項任一項所述的用途，其中該藥物是有效地使接受該營養補充劑且 BMI 小於 19 的一荷瘤患者群體中的兩年存活率，是接受一般補充劑且 BMI 小於 19 的一荷瘤群體的兩年存活率的至少五倍。

【第199項】如申請專利範圍第 14 項至第 198 項任一項所述的用途，其中該荷瘤患者群體包括患有頭部及／或頸部腫瘤的患者。

【第200項】一種營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效調節腫瘤細胞中 AXL，其中該營養補充劑包括魚油及硒，該魚油及硒的給與劑量係有效降低該腫瘤細胞中的 AXL 濃度。

【第201項】如申請專利範圍第 200 項所述的用途，其中該腫瘤細胞是一抗藥性腫瘤細胞。

【第202項】如申請專利範圍第 200 項或第 201 項所述的用途，其中該營養補充劑包括三種或大於三種如表 1 所示的成分。

【第203項】如申請專利範圍第 200 項至第 202 項任一項所述的用途，更包括給與一化學治療藥物的步驟，其中當該藥物與一化學治療藥物合併使用時，該藥物提供一協同作用以降低該腫瘤細胞中的 AXL 濃度。

【第204項】一種營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效調節一腫瘤細胞中的熱休克蛋白，其中該營養補充劑包括魚油及硒，該魚油及硒的給與劑量係有效降低該腫瘤細胞中的該熱休克蛋白的濃度。

【第205項】如申請專利範圍第 204 項所述的用途，其中該熱休克蛋白是 HSP90。

【第206項】如申請專利範圍第 204 項或第 205 項所述的用途，其中該腫瘤細胞是一抗藥性腫瘤細胞。

【第207項】如申請專利範圍第 204 項至第 206 項任一項所述的用途，其中該營養補充劑包括三種或大於三種如表 1 所示的成分。

【第208項】如申請專利範圍第 204 項至第 207 項任一項所述的用途，更包括給與一化學治療藥物的步驟，其中當該藥物與一化學治療藥物合併使用時，該藥物提供一協同作用以降低該腫瘤細胞中的 HSP90。

【第209項】一種營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效調節一腫瘤細胞中 mTOR 的磷酸化，其中該營養補充劑包括魚油及硒，該魚油及硒的給與劑量係有效降低該腫瘤細胞中的 mTOR 的磷酸化。

【第210項】如申請專利範圍第 209 項所述的用途，其中該腫瘤細胞是一抗藥性腫瘤細胞。

【第211項】如申請專利範圍第 209 項或第 210 項所述的用途，其中該營養補充劑包括表 1 所示的至少三種或更多種成分。

【第212項】如申請專利範圍第 209 項至第 211 項任一項所述的用途，更包括給與一化學治療藥物的步驟，其中當該藥物與一化學治療藥物合併使用時，該藥物提供一協同作用以降低該腫瘤細胞中 mTOR 的磷酸化。

【第213項】一種營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效調節一腫瘤細胞中 AXL 及一熱休克蛋白，其中該營養補充劑包括魚油及硒，該魚油及硒的給與劑量係有效降低該腫瘤細胞中的 AXL 及該熱休克蛋白兩者的濃度。

【第214項】如申請專利範圍第 213 項所述的用途，其中該熱休克蛋白為 HSP90。

【第215項】如申請專利範圍第 213 項或第 214 項所述的用途，其中該腫瘤細胞是一抗藥性腫瘤細胞。

【第216項】如申請專利範圍第 213 項至第 215 項任一項所述的用途，其中該營養補充劑包括三種或大於三種如表 1 所示的成分。

【第217項】如申請專利範圍第 213 項至第 216 項任一項所述的用途，更包括給與一化學治療藥物的步驟，其中當該藥物與一化學治療藥物合併使用時，該藥物提供一協同作用以降低該腫瘤細胞中的 AXL 及該熱休克蛋白兩者濃度。

【第218項】一種營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效調節一腫瘤細胞中 m-TOR 磷酸化及 AXL，其中該營養補充劑包括魚油及硒，該魚油及硒的給與劑量係有效降低該腫瘤細胞中的 AXL 濃度及 m-TOR 磷酸化。

【第219項】如申請專利範圍第 218 項所述的用途，其中該腫瘤細胞是一抗藥性腫瘤細胞。

【第220項】如申請專利範圍第 218 項或第 219 項所述的用途，其中該營養補充劑包括三種或大於三種如表 1 所示的成分。

【第221項】如申請專利範圍第 218 項至第 220 項任一項所述的用途，更包括給與一化學治療藥物的步驟，其中當該藥物與一化學治療藥物合併使用時，該藥物提供一協同作用以降低該腫瘤細胞中的 AXL 表現及 m-TOR 磷酸化。

【第222項】一種營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效調節一腫瘤細胞中 mTOR 磷酸化及一熱休克蛋白，其中該營養補充劑包括魚油及硒，該魚油及硒的給與劑量係有效降低該熱休克蛋白的濃度及腫瘤細胞中的 mTOR 磷酸化。

【第223項】如申請專利範圍第 222 項所述的用途，其中熱休克蛋白是 HSP90。

【第224項】如申請專利範圍第 222 項或第 223 項所述的用途，其中該腫瘤細胞是一抗藥性腫瘤細胞。

【第225項】如申請專利範圍第 222 項至第 224 項任一項所述的用途，其中該營養補充劑包括三種或大於三種如表 1 所示的化合物。

【第226項】如申請專利範圍第 222 項至第 225 項任一項所述的用途，更包括給與一化學治療藥物的步驟，其中當該藥物與一化學治療藥物合併使用時，該藥物提供一協同作用以降低該熱休克蛋白的濃度及腫瘤細胞中的 mTOR 磷酸化。

【第227項】一種營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效調節一腫瘤細胞中 mTOR 磷酸化、AXL 及一熱休克蛋白表現，其中該營養補充劑包括魚油及硒，該魚油及硒的給與劑量係有效降低腫瘤細胞中的 AXL 濃度、該熱休克蛋白濃度及 mTOR 磷酸化。

【第228項】如申請專利範圍第 227 項所述的用途，其中該熱休克蛋白是 HSP90。

【第229項】如申請專利範圍第 227 項或第 228 項所述的用途，其中該腫瘤細胞是一抗藥性腫瘤細胞。

【第230項】如申請專利範圍第 227 項至第 229 項任一項所述的用途，其中該營養補充劑包括三種或大於三種如表 1 所示的化合物。

【第231項】如申請專利範圍第 227 項至第 230 項任一項所述的用途，其中當該藥物與一化學治療藥物合併使用時，該藥物提供一協同作用以降低該腫瘤細胞中的 mTOR 磷酸化、該熱休克蛋白濃度及 AXL 表現。

【第232項】一種營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效減少一腫瘤中 VEGF，其中該營養補充劑包括魚油及硒，該魚油及硒的給與劑量係有效降低該腫瘤中 VEGF 濃度。

【第233項】如申請專利範圍第 232 項所述的用途，其中該營養補充劑包括三種或大於三種如表 1 所示的成分。

【第234項】如申請專利範圍第 232 項或第 233 項所述的用途，包括給與一化學治療藥物的額外步驟。

【第235項】一種化學治療藥物的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效降低一腫瘤中的 HIF- α ，其中該化學治療藥物的給與劑量係有效降低該腫瘤中的 HIF- α 。

【第236項】如申請專利範圍第 235 項所述的用途，其中該化學治療藥物係選自於由紫杉醇、阿黴素及癌思停所組成之群組。

【第237項】如申請專利範圍第 235 項或第 236 項所述的用途，其中該藥物還包括一營養補充劑，該營養補充劑包括硒及魚油。

【第238項】如申請專利範圍第 237 項所述的用途，其中該營養補充劑包括至少三種表 1 所示的成分。

【第239項】一種營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效降低一腫瘤中的 HIF- α ，其中該營養補充劑包括魚油及硒，該魚油及硒的給與劑量係有效降低該腫瘤中的 HIF- α 濃度。

【第240項】如申請專利範圍第 239 項所述的用途，其中該營養補充劑包括至少三種表 1 所示的成分。

【第241項】一種化學治療藥物的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效降低腫瘤中的 CD31，其中該化學治療藥物的給與劑量係有效降低該腫瘤中的 CD31。

【第242項】如申請專利範圍第 241 項所述的用途，其中該化學治療藥物選自於由紫杉醇、阿黴素及癌思停所組成之群組。

【第243項】如申請專利範圍第 241 項或第 242 項所述的用途，其中該藥物還包括一營養補充劑，該營養補充劑包括硒及魚油。

【第244項】如申請專利範圍第 243 項所述的用途，其中該營養補充劑包括三種或大於三種如表 1 所示的成分。

【第245項】一種營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效減少一腫瘤中的 CD31，其中該營養補充劑包括魚油及硒，該魚油及硒的給與劑量係有效降低該腫瘤中的 CD31 濃度。

【第246項】如申請專利範圍第 245 項所述的用途，其中該營養補充劑包括三種或大於三種如表 1 所示的成分。

【第247項】一種化學治療藥物的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效降低一癌細胞中 PD-L1，其中該藥物包括該化學治療藥物，該化學治療藥物的給與劑量係有效降低該腫瘤中的 PD-L1。

【第248項】如申請專利範圍第 247 項所述的用途，其中該藥物還包括一營養補充劑，該營養補充劑包括硒及魚油。

【第249項】如申請專利範圍第 248 項所述的用途，其中硒為硒酵母的形式。

【第250項】如申請專利範圍第 248 項或第 249 項所述的用途，其中該營養補充劑包括至少三種表 1 所示的成分。

【第251項】如申請專利範圍第 250 項所述的用途，其中該至少三種成分的劑量如表 1 所示。

【第252項】一種營養補充劑的用途，其係用於製備一藥物，該藥物係有效降低一癌細胞中 PD-L1 表現，其中該營養補充劑包括魚油及硒，該魚油及硒的給與劑量係有效降低該腫瘤中的 PD-L1 濃度。

【第253項】如申請專利範圍第 252 項所述的用途，其中硒為硒酵母的形式。

【第254項】如申請專利範圍第 252 項或第 253 項所述的用途，其中該營養補充劑包括至少三種表 1 所示的成分。

【第255項】如申請專利範圍第 254 項所述的用途，其中該至少三種成分的劑量如表 1 所示。

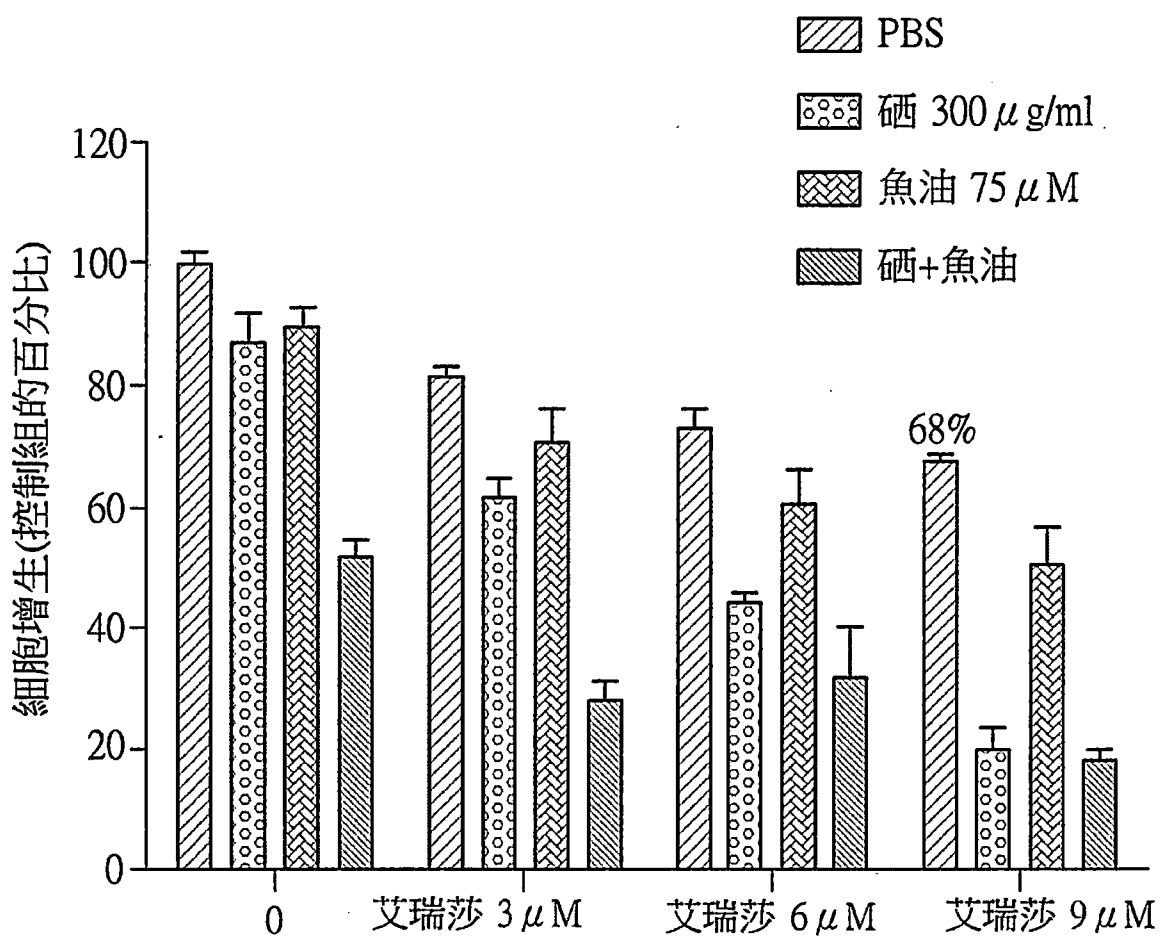


圖 1

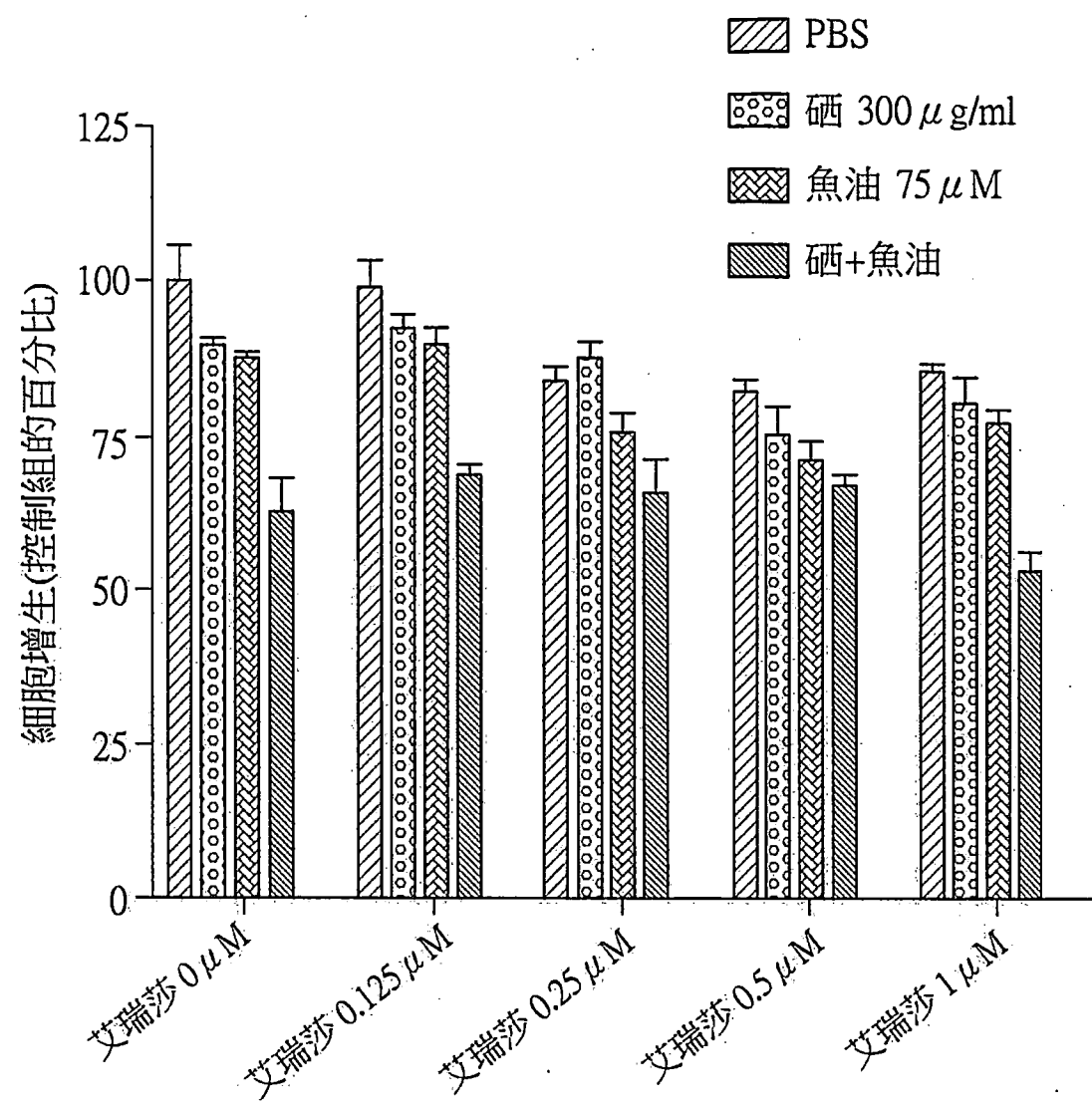


圖 2

用化學治療藥物對A549細胞進行治療72小時

 PBS
 硒 500 $\mu\text{g/ml}$
 魚油 75 μM
 硒+魚油

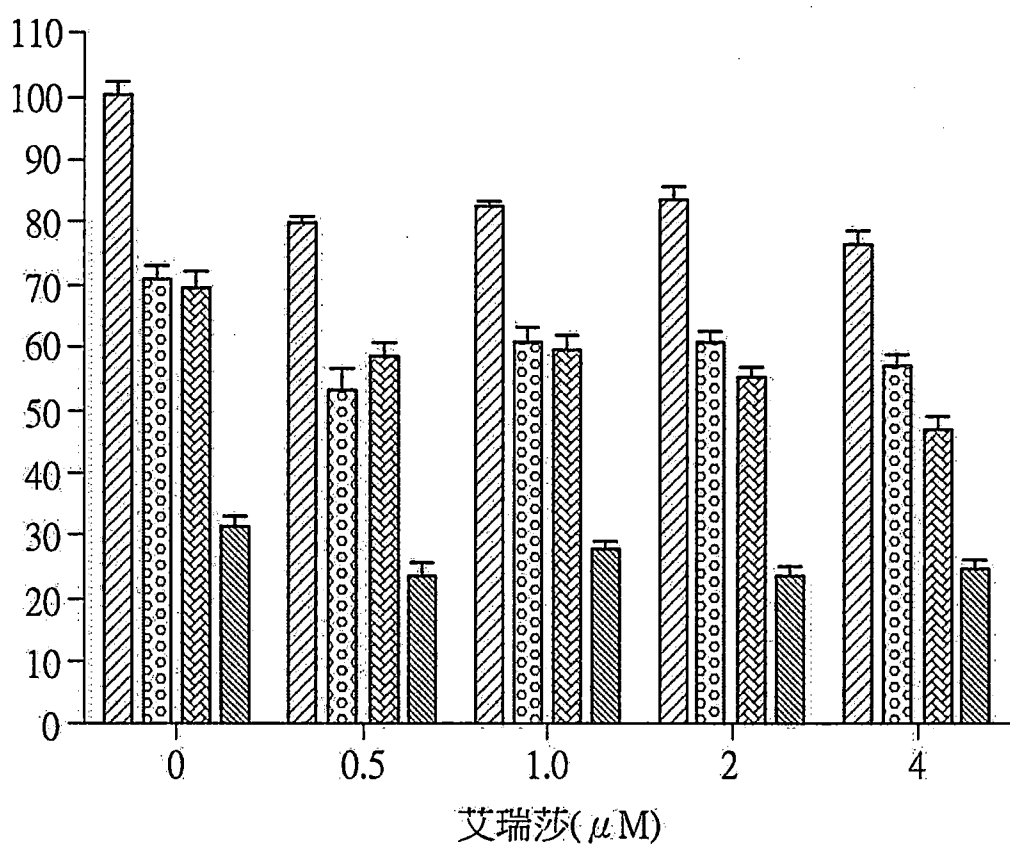


圖 3

用化學治療藥物對A549細胞進行治療72小時

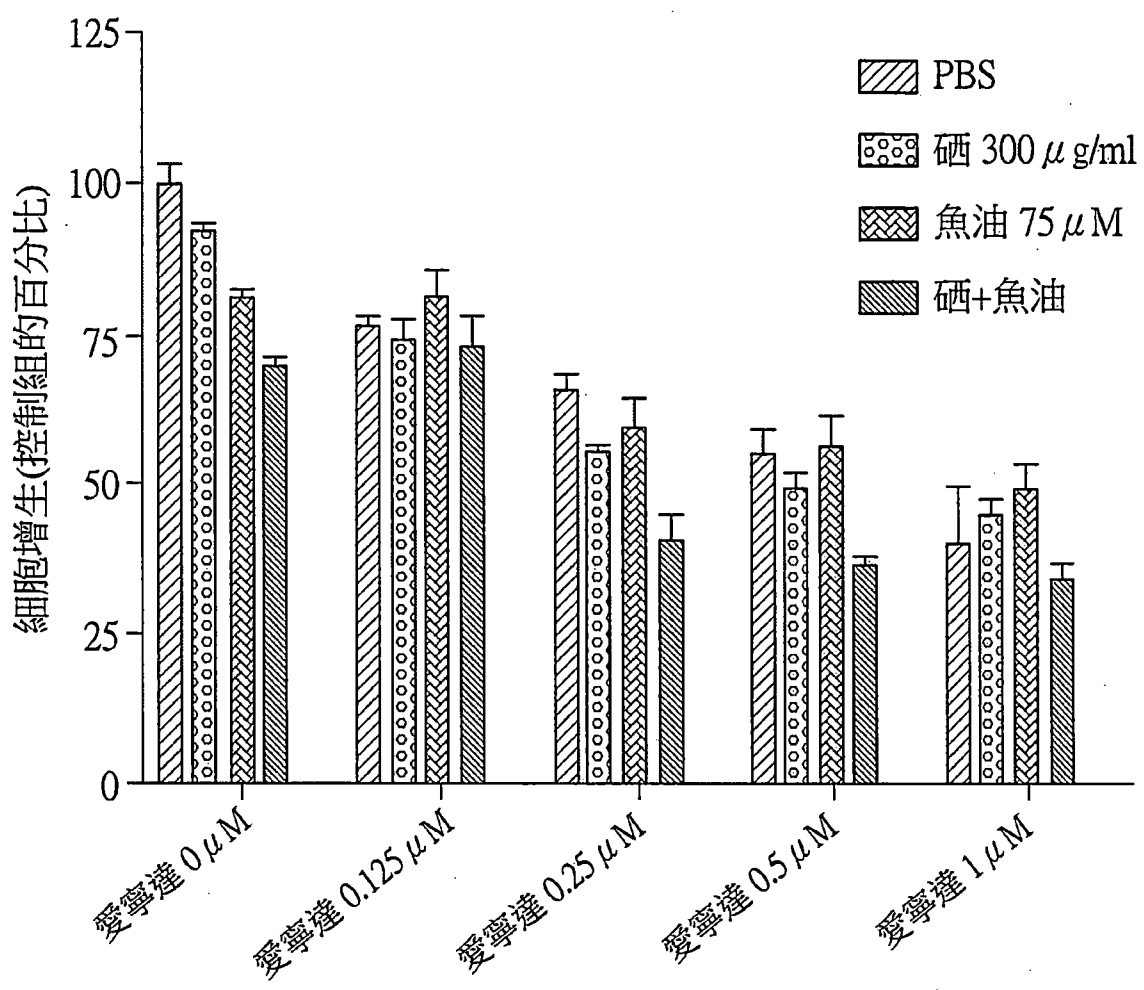


圖 6

硒酵母及魚油對A549細胞的細胞週期分佈所造成的影響(治療72小時)

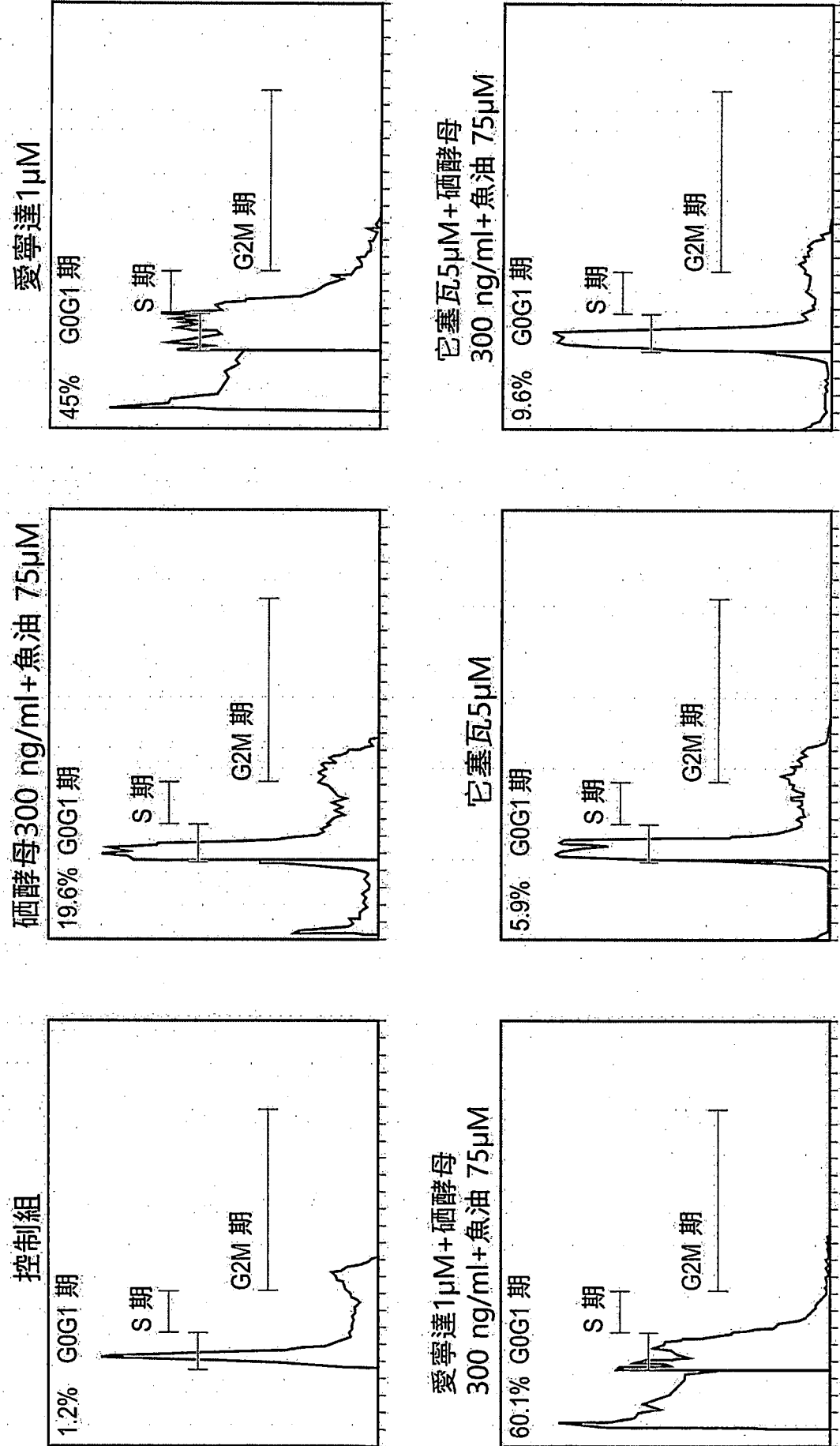


圖 34

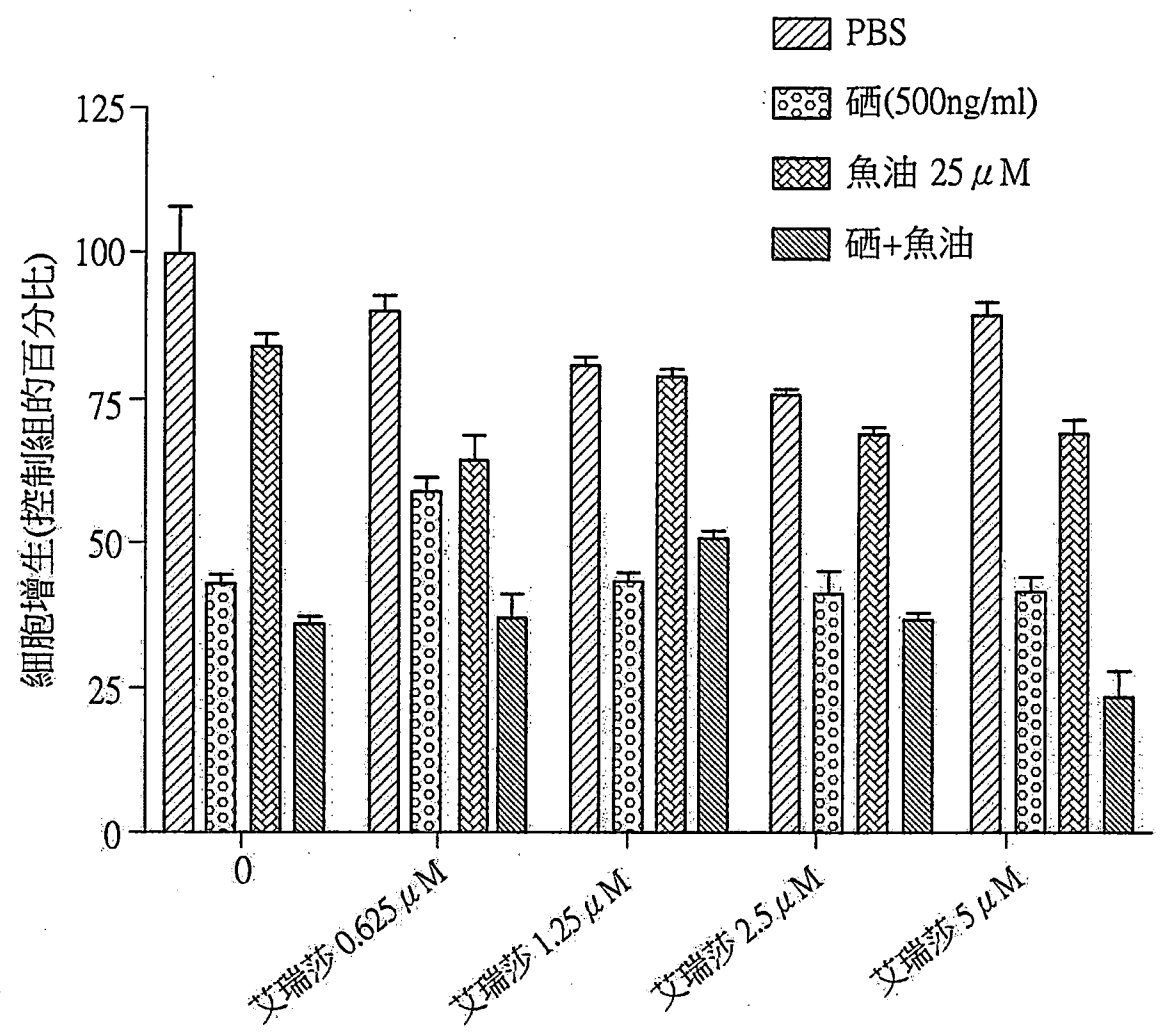


圖 43

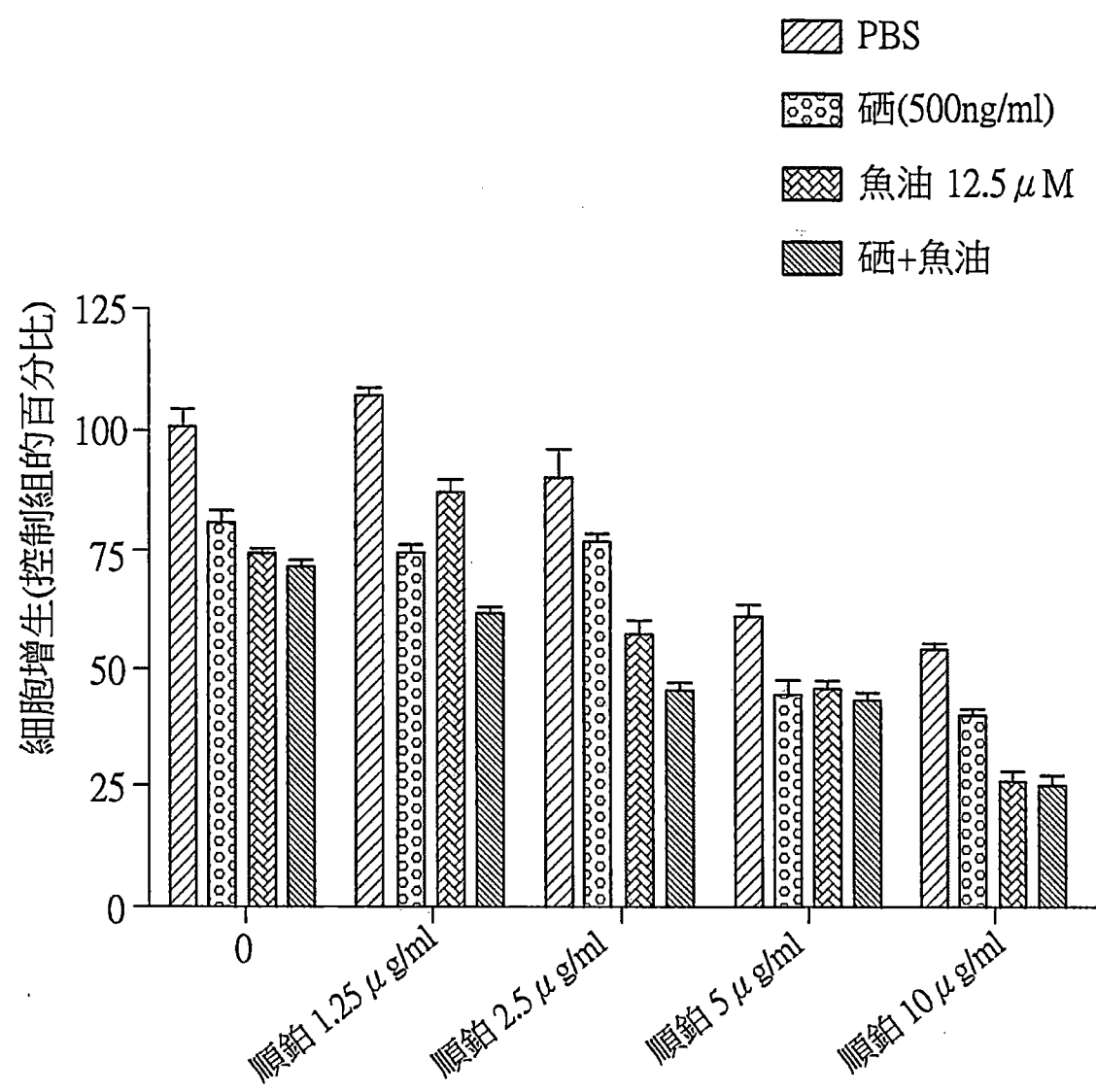


圖 46

硒酵母及魚油對A549球體細胞的細胞週期分佈所造成的影響(治療72小時)原始數據

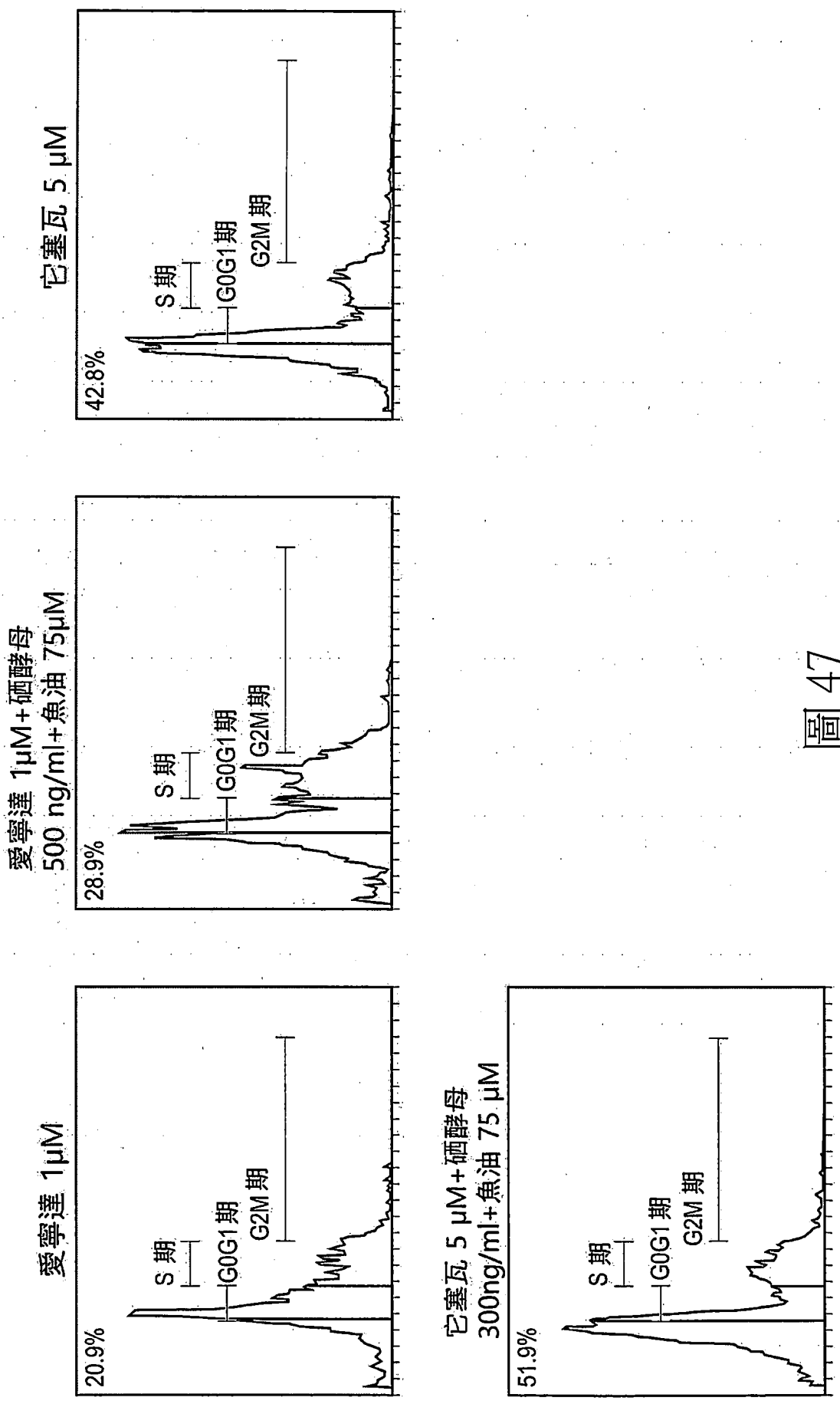
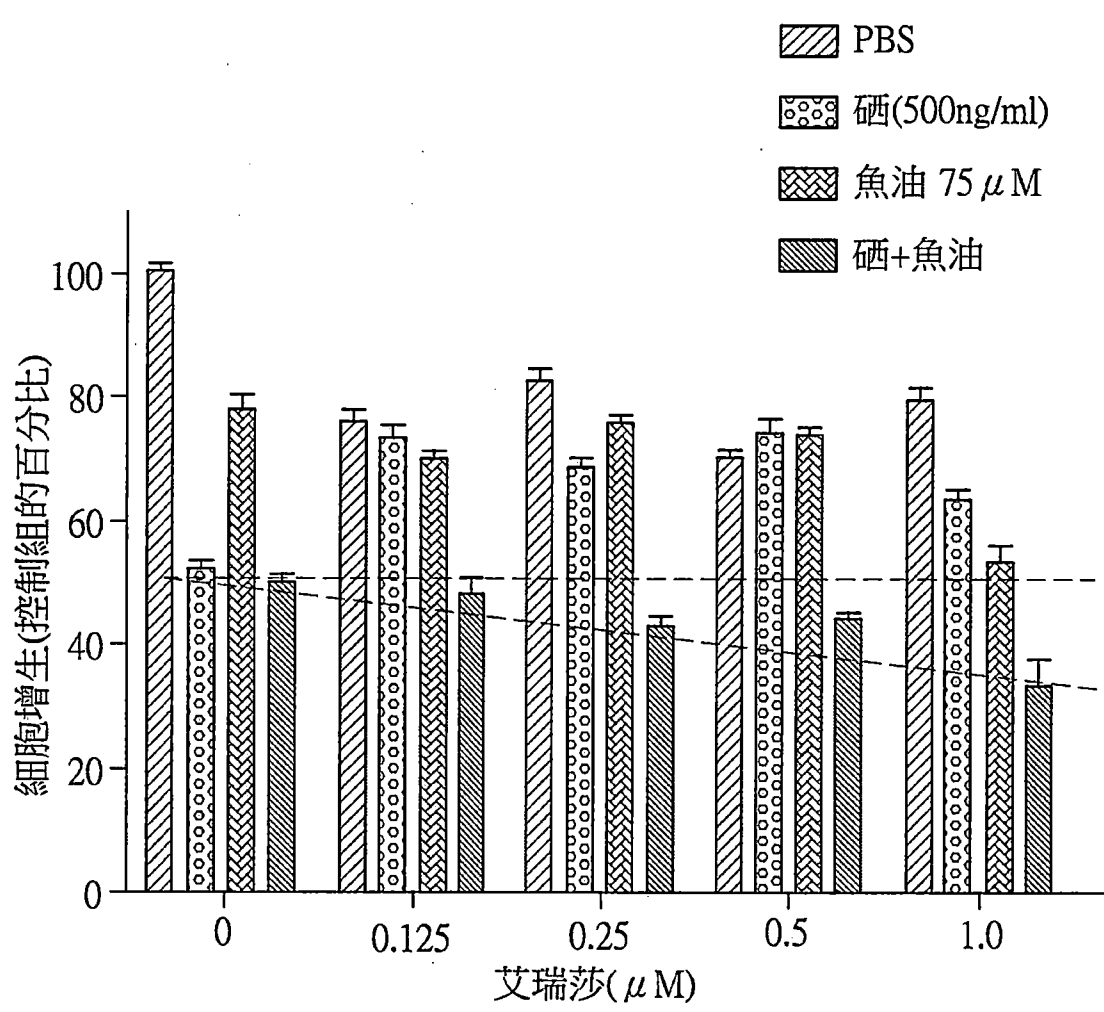
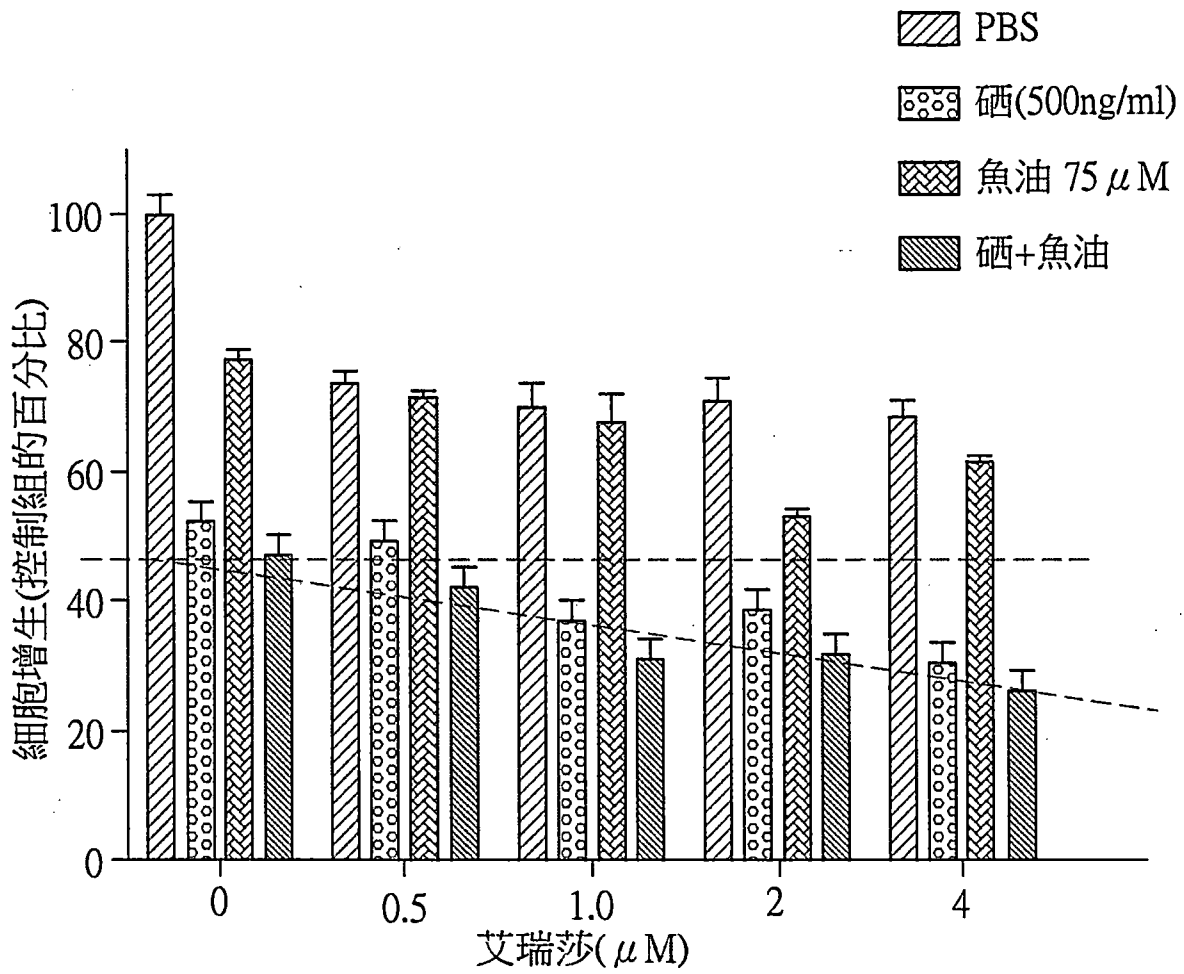


圖 47



艾瑞莎在具抗藥性的肺癌細胞中效果不佳，但是在添加
硒酵母及魚油後，其展現了減緩細胞增生的協同效應

圖 57



即使將艾瑞莎的劑量增加到4 μM，還是沒有明顯抑制癌細胞增生的效果。然而，在添加硒酵母及魚油後，其展現了抑制細胞增生的協同效應

圖 58

編號	抽血日期	姓名	模式	抗體	CTC 計數	抗- CAM	抗- 同種型	恢復率	CTC%	平均總 細胞計數	細胞 分選計數
W1 P001	20170629	ShihXX	BD	EpCAM,Draq7	187	519	332	35.78%	0.12569	148775.5	198
W16 P001	20171013	ShihXX	BD	EpCAM,Draq7	9	637	628	47.75%	0.11112	80951	153

CTC數量分析 ↓

細胞總數 ↓

圖 68

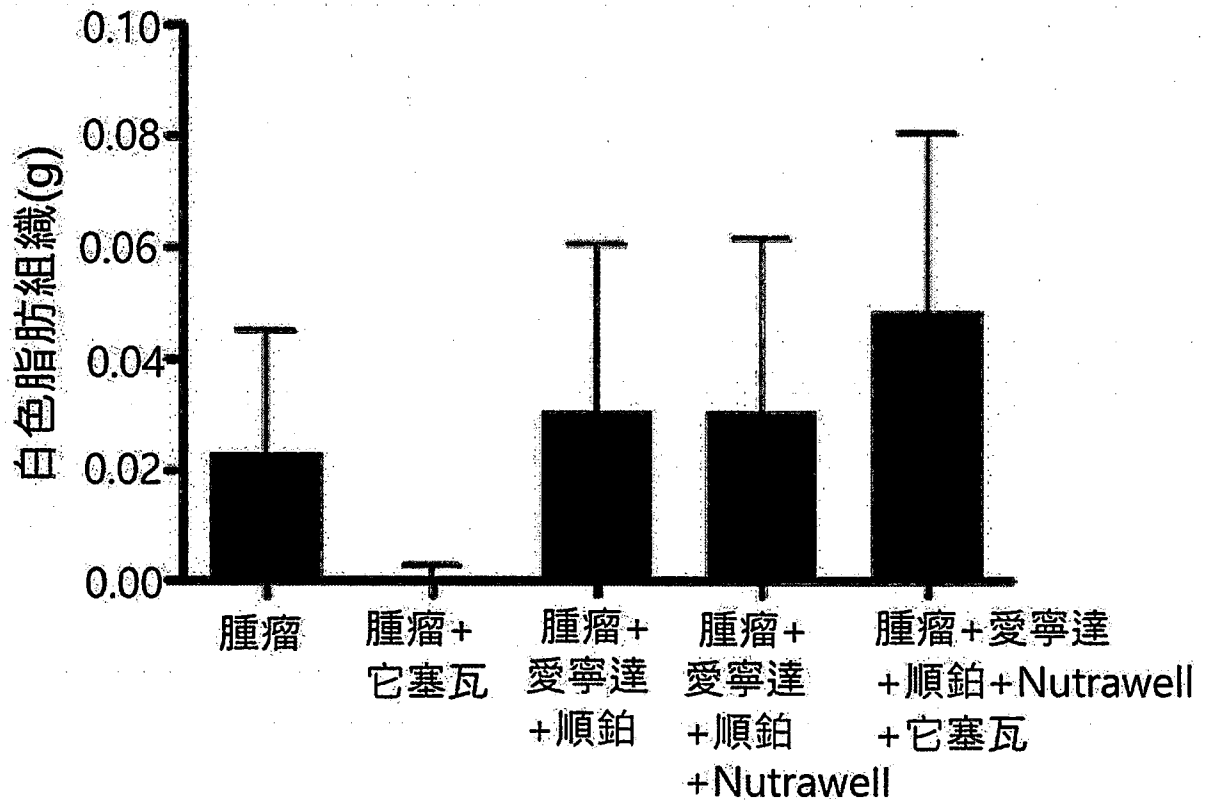
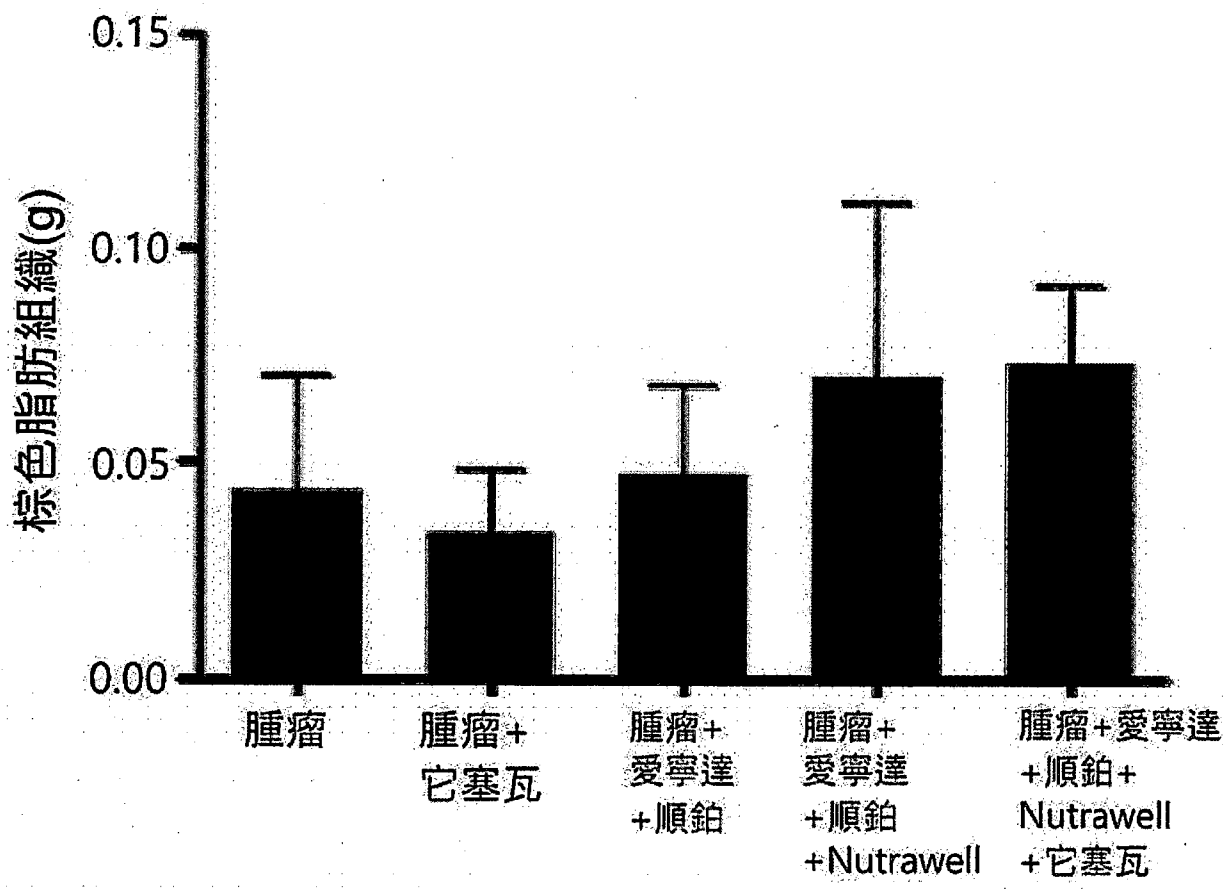


圖 81

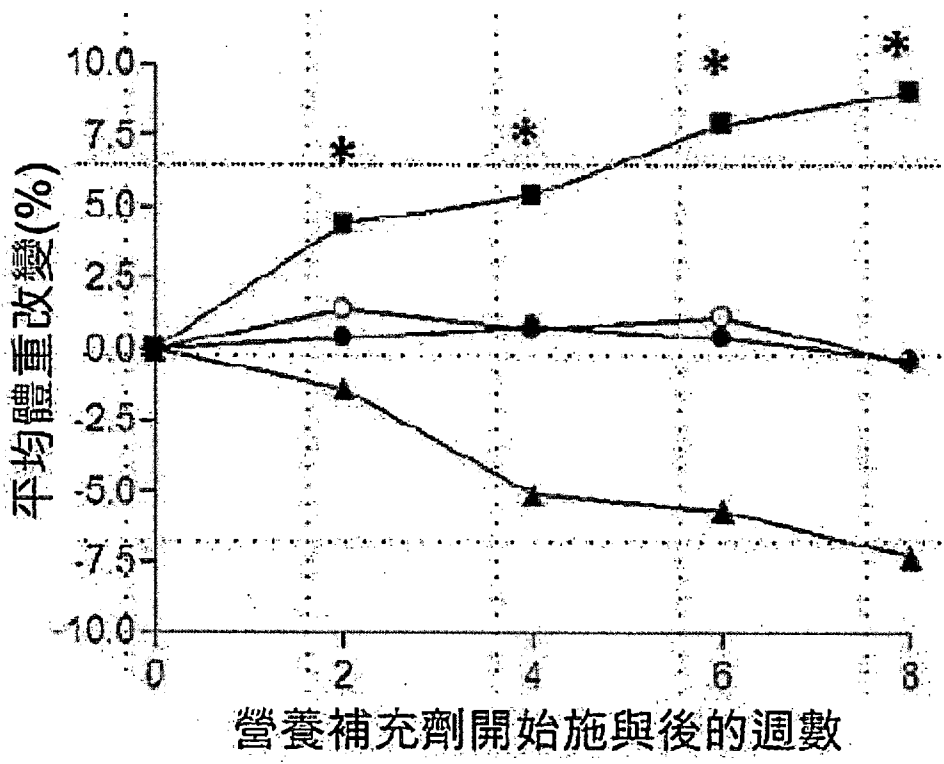
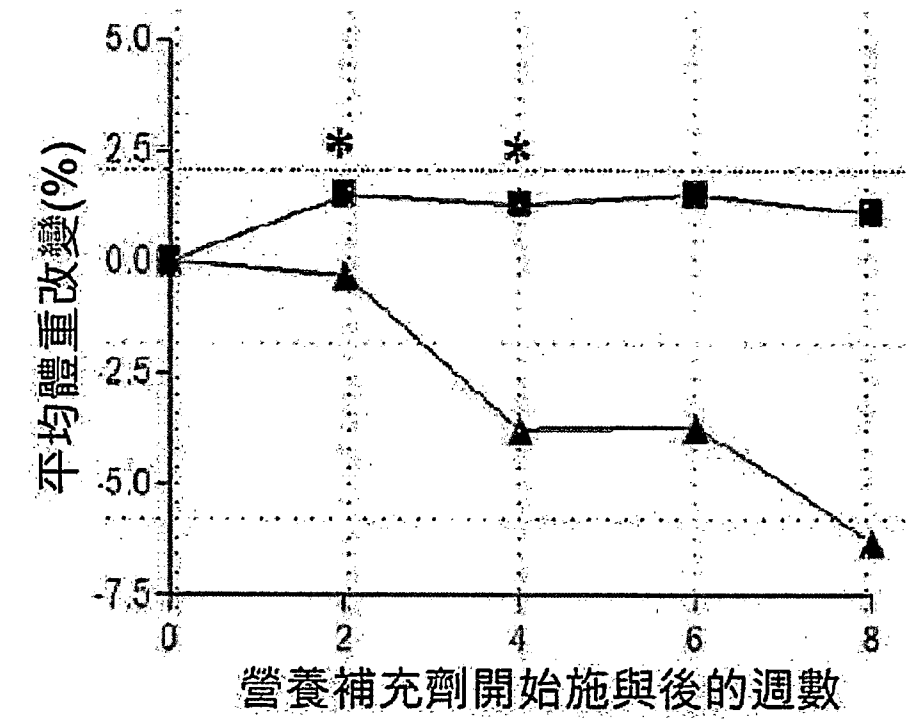


圖 90

