

Szupportív kezelés fermentált búzacsíra-kivonattal colorectalis carcinomában

Farkas Elek dr.

Biomedicina Első Magyar Rákkutatási Részvénytársaság, Budapest

A közlemény áttekintést ad a készítmény colorectalis rák kezelésében betöltött szerepéről az eddigi experimentális és klinikai eredmények ismeretében. A daganatos betegségek kiegészítő kezelésében speciális – gyógyászati célra szánt – tápszer minőségben törzkönyvezett fermentált búzacsíra-kivonat (kódnév: MSC, kereskedelmi név: Avemar) daganatgátló hatást fejt ki HCR-25 humán colonicarcinoma xenograftban, 5-fluorouracillal szinergizmusban pedig egér C-38 colorectalis carcinomában. Azoximetánnal indukálható F-344 patkány colonicarcinomában kemopreventív. A daganatgátló hatás egyik fontos tumorspecifikus mechanizmusa a daganatsejtek apoptózisának fokozása a PARP kaspázmediált hasításának indukciója útján. A fermentált búzacsíra-kivonat – szupportív terápia keretei közt – daganatgátló hatásának bizonyult colorectalis rákban. 30 radikálisan operált lege artis posztoperatív kezelésben részesült beteg közül 12 részesült fermentált búzacsíra-kivonat kiegészítésben, akiknél 9 hónapos megfigyelési idő alatt nem alakult ki távoli áttét, szemben a kontrollcsoport 4 betegével. 34 radikálisan operált posztoperatív kemoterápiában részesült beteg közül 17-nél a kezelést fermentált búzacsíra-kivonattal is kiegészítették; ebben a csoportban a túlélés meghosszabbodását észlelték. Nyílt multicentrikus kohorszalapú vizsgálatban 170 radikálisan operált beteg részesült lege artis kezelésben (kemo-, ill. radioterápia), közülük 66-an emellett fermentált búzacsíra-kivonatot is kaptak. Eredmények (fermentált búzacsíra-kivonat vs. kontroll): új lokális recidíva: 3% vs. 17,3% ($p < 0,01$), új szervi áttét: 7,65% vs. 23,1% ($p < 0,01$), exitus: 12,1% vs. 31,7% ($p < 0,01$). Progressziós események összesen: 16,7% vs. 42,3% ($p < 0,001$). A progressziómentes és ösztülélés valószínűsége szignifikánsan nagyobb volt a fermentált búzacsíra-kivonatot is szedő csoportban. Cox-féle proportional hazard módszerrel a klinikai stádium és a fermentált búzacsíra-kivonat kezelés túlélésre gyakorolt prediktív hatását igazolták. Enyhe gastrointestinalis mellékhatások 9 esetben jelentkeztek. A fermentált búzacsíra-kivonat szupportív alkalmazása colorectalis carcinomában a lege artis terápia része.

Kulcsszavak: fermentált búzacsíra-kivonat, Avemar, MSC, szupportív kezelés, colorectalis rák, apoptózis, kohorszvizsgálat, progressziómentes túlélés

Fermented wheat germ extract in the supportive therapy of colorectal cancer. The role of the product in the treatment of colorectal cancer is reviewed in the light of experimental and clinical results to date. The fermented wheat germ extract (code name: MSC, trade name: Avemar) registered as a dietary food for special medical purposes for cancer patients to complement the active oncotherapy, exerted a growth inhibitory effect in HCR-25 human colon carcinoma xenograft, and had a synergistic effect with 5-FU in mouse C-38 colorectal carcinoma. The product is capable of chemoprevention of colon carcinoma in F-344 rats. One of the most significant underlying mechanism is a highly cancer cell specific induction of caspase-3 mediated cleavage of PARP. In the frame of supportive therapy, fermented wheat germ extract proved to be efficient in the treatment of colorectal cancer in humans. 30 patients following radical operation were treated with standard postoperative therapy, 12 of them were given fermented wheat germ extract as additive treatment: following a 9 month long administration, no new distant metastases were detected, in contrast to 4 out of 18 treated with standard therapy alone. Out of 34 patients following radical surgery and treated with chemotherapy, 17 who were given fermented wheat germ extract, achieved an improved survival rate. In the frame of a controlled multicenter open label cohort study, 170 colorectal cancer patients received anticancer therapies (chemo/radiotherapy) completed with fermented wheat germ extract in 66 of them. Results (fermented wheat germ extract vs. control): new recurrences: 3.0% vs. 17.3% ($p < 0.01$); new metastases: 7.6% vs. 23.1% ($p < 0.01$); deaths: 12.1% vs. 31.7% ($p < 0.01$), progression-related events in total: 16.7% vs. 42.3% ($p < 0.001$). Survival analysis showed significant improvements in the fermented wheat germ extract group, regarding progression-free ($p = 0.0184$) and overall survival probabilities ($p = 0.0278$). Strong predictors of survival determined by Cox's proportional hazards were UICC stage and fermented wheat germ extract treatment. Mild gastrointestinal side effects were observed in 9 cases. Supportive application of fermented wheat germ extract in colorectal cancer is highly recommended.

Keywords: fermented wheat germ extract, Avemar, MSC, supportive therapy, colorectal cancer, apoptosis, cohort study, progression-free survival

A táplálkozástudományon belül fokozott figyelemmel illetik a természetes, elsősorban növényi eredetű, jól definiált biológiai, sőt farmakológiai hatású, élelmiszer eredetű készítményeket (nutraceutikumok). Ezek, a nem szorosan vett tápanyagkategóriába sorolható biológiaiailag aktív anyagokat tartalmazó készítmények nemcsak az élelmiszeripar, hanem az orvostudomány számára is mind fontosabb csoportot képeznek (2).

Hatásuk valamely (néha több) egészségi probléma kezelésére irányul. Fejlesztésük mindinkább a gyógyszereknél érvényes szigorú, ill. szigorodó előírások szerint lehetséges, a hatékonyság és biztonság dokumentációjával (1). A témánkat képező fermentált búzacsíra-kivonat fejlesztése ezen szigorú feltételrendszer szabályai szerint történt.

A fermentált búzacsíra-kivonat (kódnév: MSC, Avemar) búzacsírából származó természetes anyagok kémiai átalakításával – fermentációs-biotechnológiai transzformációs módszerrel – előállított, standardizált összetételű molekulakeverék. A keletkező félig szintetikus, félig természetes anyag olyan granulátum, melyet vízben feloldva, szájon át kell alkalmazni. A készítmény hazánkban 1998 óta van forgalomban, a preklinikai és klinikai vizsgálatok eredményei alapján daganatos betegek tápszere minőségében 2002-ben törzskönyvezték (korábban OÉTI engedéllyel volt forgalomban, étrend-kiegészítő kategóriában). Javallata: „szedése ajánlott rosszindulatú daganatos megbetegedésben szenvedők klinikai onkológiai kezelésének (műtét, radioterápia, kemoterápia, immunterápia stb.) kiegészítésére”.

A molekulakeverék kiemelten fontos komponensei a kinonok, pontosabban a metoxi-helyettesített benzokinonok (27). Kinonok találhatók számos növényben (fotoszintézishez szükséges ubikinonok, plasztokinonok), az emberi szervezet kinonjai többek között a sejtlegzésben vesznek részt. Szent-Györgyi Albert élete utolsó kutatási periódusában a kinonok biokémiájával foglalkozott (28), és elsőként vetette fel a kinonok rákellenes hatásának lehetőségét. Figyelme az „ún. peroxidáz típusú növényekre”, köztük a búzacsírára irányult, e csoportra jellemző a parafenilén-diamin kék színű iminné történő oxidálódása. Ez a reakció számos állati, sőt emberi szövetben is kiváltható, az elszíneződésért kinonok, hidrokinonok felelősek. Ez a színreakció rákos szövetekben nem hozható létre, ami a malignus transzformáció és a metoxi-szubsztituált benzokinonok (ill. az, aszkorbinsav) hiánya közötti kapcsolatra utal. Az 1980-as években Szent-Györgyi Ehrlich-féle ascitestumorban igazolta a szintetikus metoxikinonok daganatellenes hatását.

Rövidítések: CAD = kaspázaktivált dezoxi-endonukleáz; COX = ciklooxigenáz; DTIC = dikloro-tetraimidazol-karboxamid; 5-FU = 5-fluorouracil; GMP = good manufacturing practice; ICAM-I = intercelluláris adhéziós molekula-I; ISO = international standard organisation; MHC-I = főhisztokompatibilitási komplex-I; NAD = nikotinamid-adenin-denukleotid; NK = természetes ölő (natural killer); NSAID = nem szteroid gyulladásgátló (non steroid anti-inflammatory drug(s)); OÉTI = Országos Élelmiszer- és Táplálkozástudományi Intézet; PARP: poli-(ADP-ribóz)- polimeráz; PH = proportional hazard; TNF α = tumornecrosis faktor-alfa; TTP = progressziómentes túlélés (time to progression); UICC = Nemzetközi Rákellenes Unió, Genf (Unio Internationalis Contra Cancrum)

Szent-Györgyi halála után kutatásait Hidvégi Máté és munkatársai folytatták. Céljuk természetes alapú kinonkoncentrátum előállításuk volt. Munkájukat siker koronázta, előállítottak egy olyan fermentált búzacsíra-kivonatot, amely optimális mennyiségben tartalmazott benzokinonokat (27). A technológiát sikerült üzemi méretekre kiterjeszteni. A fermentált búzacsíra-kivonat előállítása gyógyszergyárban, GMP és az ISO 9001 követelményeknek megfelelő gyártási és minőségbiztosítási feltételek mellett történik. A készítményt metoxi-helyettesített benzokinonokra, 2-metoxi-benzokinonra és 2,6-dimetoxi-benzokinonra egyesítették.

A fermentált búzacsíra-kivonat kategóriába sorolása, helyének meghatározása a daganatos betegek komplex kezelésében nem egyszerű feladat. Szupportív szer, nem alkalmazható a jelenlegi standard onkoterápiás eljárások (sebészet, sugárterápia, kemoterápia stb.) helyett, csakis azok kiegészítőjeként, bizonyított daganatgátló hatásai ellenére. Számos olyan (későbbiekben részletezett) hatása is van, melyek tartós szedését a kezelési szünetekben, ill. az aktív onkoterápia befejezése után is indokolják, eddigi tudásunk szerint korlátlan ideig.

A benzokinonvegyületek önmagukban alkalmazva nem képesek a fermentált búzacsíra-kivonat bizonyított hatásainak töredékét sem kifejtetni, ez érvényes búzacsíra, búzafű vagy csíráztatott búza fogyasztására is. Az eddig ismert hatások előfeltétele a gyártási titokkal védett fermentált extraktum hiánytalan összetétele.

Jelen közlemény témáját az eddig rendelkezésünkre álló, ezen belül a colorectalis rák vonatkozásában fontos experimentális és klinikai eredmények összegzése képezi, célunk az volt, hogy a külön-külön már ismert adatok szintézise révén átfogó képet alakítsunk ki a klinikai hatékonyságban szerepet játszó mechanizmusokról, egyben pontosítsuk a fermentált búzacsíra-kivonat potenciális szerepét a colorectalis rák komplex kezelési stratégiáján belül.

Az állatkísérletes vizsgálatok eredményei

1. *Áttétképzés gátlása egerekben.* A vizsgálatokat 8–10 hetes beltenyésztett, 20–22 g testsúlyú G57B1/6 egerekben végezték, a következő daganatsejt-vonalakban: a) erősen metasztatizáló Lewis tüdőcarcinoma (3LL-HH) lépbe oltva, B-16 egérmelanoma izomba oltva és HCR-25 humán coloncarcinoma xenograft, lépbe oltva (16). Ez utóbbi rendszerben a fermentált búzacsíra-kivonat adagolását napi 3 g/kg-os adagban 24 órával a daganatsejtek implantációját követően kezdték meg. 50 napos fermentált búzacsíra-kivonat kezelés mind a májáttétek nagyságában és számában, mind a lépbe oltott primer tumor méretében 50%-os, szignifikáns csökkenést okozott a kontrollokhoz képest. Hasonlóan eredményes volt a 3LL-HH tumorban, és különösen B-16 melanomában, ahol is az áttétek száma 21 napos kezelés után 85%-kal csökkent.

2. *Fermentált búzacsíra-kivonat és citosztatikumok kombinációja.* Egér C-38 colorectalis carcinomában hetente 3-szor 1 mg/kg 5-fluorouracil (5-FU) ip. + napi 3 g/kg fermentált búzacsíra-kivonat per os alkalmazása mellett a májtátek száma a csak 5-FU-lal kezeltékhez képest szignifikánsan csökkent, az áttétek gyakorlatilag teljes mértékben eltűntek. B-16 melanomában DTIC + fermentált búzacsíra-kivonat kombinált alkalmazása a tüdőáttétek teljes eradicióját eredményezte. A fermentált búzacsíra-kivonat tehát potenciózza a citosztatikumok áttétképződést gátló hatását (16).

3. *Carcinogenesis gátlása:* F344 patkányokon azoximetán adagolásával colonicarcinoma indukálható. 4 hetes beltenyészett patkányokból 4, egyenként 10-es létszámú csoportot alakítottak ki: 1. kezeletlen kontroll, 2. 15 mg/kg azoximetán sc., hetente, összesen 3-szor, 3. azoximetán + fermentált búzacsíra-kivonat, utóbbi naponta 3 g/kg, 2 héttel az első azoximetán inj. (adagolás: mint 2. csoport) beadása előtt kezdve, majd 32 héten át folytatva. 4. Kizárólag fermentált búzacsíra-kivonat (adagolás: mint 3. csoport). A vizsgálat végén az állatokat leölték (34). A tumor megeredését a csoportonként tumorban megbetegedett állatok százalékos arányának (1. érték) és az egy állaton belül kialakult tumoros góccok számának (a csoport egészére kivetített átlagban kifejezve) (2. érték) egybevetésével vizsgálták. Az eredmény így módon: 1. cs.: 0%, 0; 2. cs.: 83,0%, 2,3; 3. cs.: 44,8%, 1,3; 4. cs.: 0%, 0. A 2. és 3. csoport között a százalékos arányban ($p < 0,001$) és az állatonkénti góccok számában ($p < 0,004$) szignifikáns volt a különbség. A tumorok összfelületének összehasonlításakor is erősen szignifikáns ($p < 0,0001$) különbség volt a fermentált búzacsíra-kivonat + azoximetán és a csak azoximetánnal kezelt csoportja között, az előbbi javára. A fenti eredmények experimentális colontumorban igazolták a fermentált búzacsíra-kivonat kifejezett mértékű rák megelőző, anticarcinogen, kemopreventív hatását.

4. *Csontvelő-regeneráló hatás.* Állatkísérletekben besugárzást, ill. cyclophosphamidkezelést követő csontvelő-károsodásban igazolták a fermentált búzacsíra-kivonat jótékony hatását a haemopoiesis regenerációjára (13). Megjegyezzük, hogy többéves klinikai tapasztalat után sem talákoztunk a fermentált búzacsíra-kivonat hematológiai toxicitásával.

Hatásmechanizmusának tisztázására számos vizsgálat történt. Nagyfokú tumorelles szelektivitása daganatsejtekre jellemző folyamatok befolyásolásának köszönhető.

1. *Celluláris immunválasz fokozása:*

a) *Blastos transzformáció fokozása:* egerekben, ^3H -timidin-inkorporáció módszerével vizsgálva, fermentált búzacsíra-kivonat hatására fokozódott a lymphocyták Concanavalin-A-val indukált blastos transzformációja (17).

b) *Bőrallograft beültetése:* thymectomizált egerekbe ültetett bőrallograft kilökődése fermentált búzacsíra-kivonat hatására megrövidült, ez a szer nagyfokú immunrestitúciós hatását igazolja (17).

2. *Apoptosist (programozott sejthalál) fokozó hatás:*

Jurkat T-leukaemiás sejtekben fermentált búzacsíra-kivonat hatására a sub-G1 fázisú sejtek aránya

– az apoptosist indirekt jeleként – az S fázisúak rovására megnövekedett, a tumorsejtek áramlási citometriás analízise ezt direkt mikroszkópos úton is megerősítette. A mechanizmus lényege a kaszpáz-3 enzim aktivitásának fermentált búzacsíra-kivonat hatására bekövetkező megnövekedése (l. bővebben az NSAID mechanizmusok kapcsán) (6).

3. *Glukóz/nukleinsav-anyagcserehatások.* A fermentált búzacsíra-kivonat dóziszfüggő módon csökkenti a daganatsejtek glukózfelvételét, és befolyásolja a felvett cukor sejten belüli átalakulását. Csökkenti a messenger- és riboszomális RNS szintézisét, tumorsejtre szelektív módon gátolja a transzketoláz, a nukleinsav cukor-foszfát vázához szükséges ribózsintézis kulcsenzimének aktivitását (3). A készítmény mindezt nagyfokú szelektivitással éri el, egészséges sejtek anyagcserejét a javasolt humán dózis 50-szeres (!) értékén belül nem befolyásolja.

4. *Egyéb mechanizmusokról:* a) szuperoxidgyök-fogó (scavenger) hatását írták le (25).

b) MHC-I antigének expressziójának gátlása a daganatsejtek felszínén, eredmény: az NK-sejtek jobban kötődnek a tumorsejtekhez (10).

c) A tumornecrosis faktor-alfa (TNF α) termelődésének fokozása, ez a direkt daganatellenes hatás mellett metasztázisgátlást is jelent a tumoros angiogenesis gátlása következtében (8).

d) ICAM-I: szintjét növeli, siettetve a granulocyták és lymphocyták daganatsejt közelébe jutását (8).

Fermentált búzacsíra-kivonat és colorectális rák kapcsolata a betegség oldaláról megközelítve

A colorectális rák előfordulási aránya az Európai Unión belül 53/100 000 lakos, mortalitása 30/100 000 lakos (14). Hazánkban 2001-ben 2594 férfi és 2258 nő halt meg ebben a rákféleségben, ami a 25 évvel korábbinak, egyben a jelenlegi EU átlagnak is mintegy kétszerese (12). Az összes rákos megbetegedés mintegy 13%-át teszi ki a colon és rectum területéről kiinduló rák, a diagnózis felállításakor az esetek mintegy felében már mikrometasztázisok vannak jelen, ezért a korai szisztémás kezelés fontos része a globális stratégiának (9, 14). A kuratív műtéti megoldás nemcsak a lokalizált elsődleges tumorok, hanem a jól körülhatárolt máj- vagy tüdő-áttétek eltávolítását is jelentheti. A műtét része a patológiai feldolgozáshoz elegendő számú (itt minimálisan 12) regionális nyirokcsomó eltávolítása is. A preoperatív sugárkezelés elsősorban a helyi recidíva kialakulásának gátlásában lehet hatékony módszer (9).

Posztoperatív radio- és kemoterápia

Posztoperatív radioterápia (többnyire 50 Gy körüli dózisban) egyidejűleg alkalmazott 5-fluorouracil (5-FU) alapú kemoterápiával pT3 és pT4 besorolású (más módon Dukas' B2 és B3) primer tumor, valamint N1-2 besorolású nyirokcsomó-áttétek (más-

módon Dukes' C1-3) esetén javasolt, amennyiben preoperatív radioterápiára nem került sor. Az 5-FU alapú kemoterápiát a radioterápia befejezését követő 2–4 hónapon keresztül kell folytatni. A széles körben alkalmazott sémák egyike: 5-FU: 425 mg/m² + Leucovorin: 20 mg/m² 1–5 napig). Újabb gyógyszerek, irinotecan és oxaliplatin hozzáadásával – főként előrehaladott esetekben – növelhető az 5-FU alapú kemoterápia hatékonysága (33).

A szisztémás kezelés hatékonysága behatárolt, tehát van még teendő a terápiás hatékonyság növelése érdekében. Az experimentális adatok, a több támadáspontú szelektív tumorelles hatás és korábbi klinikai megfigyelések birtokában joggal várhattunk eredményt a szupportív keretek között alkalmazott fermentált búzacsíra-kivonat kezelésétől.

Az összefüggések jobb megértését szolgálja a NSAID szerek és az apoptózis kapcsolatának leírása.

NSAID és apoptózis

A colorectalis carcinoma és a nemszteroid gyulladásgátlók (NSAID) kapcsolata többszörös. Az NSAID-ok gyulladásgátló hatásának mechanizmusa, apoptózis-indukáló hatása, ezzel összefüggésben colonpolyposisra és colorectalis carcinomára gyakorolt gátló hatása terén számos analógia fedezhető fel a fermentált búzacsíra-kivonattal. Mind állatkísérletek, mind klinikai populációs vizsgálatok megerősítik azt a tényt, hogy NSAID-ok alkalmazása mellett csökken a colorectalis rák kialakulásának kockázata. Feltételezhető, hogy a gastrointestinalis (GI) traktusban mind az ulcerogén, mind a tumorgátló hatás támadáspontja az intracelluláris glukózanyagcsere pentóz-foszfát ága, az NADPH és ribóz-5-foszfát szintézisének gátlása a DNS- és RNS-szintézis következményes gátlásával (24). Csökkent NADPH-szint mellett a sejt nem képes megvédeni magát az oxidatív folyamatok okozta károsodásuktól (23). A ciklooxigenáz (COX) enzimek közül a COX-1 főleg normális szöveti izoenzimek formájában van jelen, a prosztaglandin arachidonsavból történő képződését katalizálja, melynek gátlása GI ulcerációt okoz(hat). A COX-2 aktivitása nyugalmi állapotban igen csekély, de gyulladásos állapotokban jelentős szintet ér el. Az NSAID-ok széles palettáján mindkét enzimfajta gátlására akad példa (23). Az apoptózis létrejöttéhez új gén expressziójára van szükség (az ismertebbek: bcl-2, p53 és myc). Közülük a colorectális rák szempontjából a p53 szerepe fontos (35). Ez a gén a 17-es kromoszóma rövid karján foglal helyet, a DNS-repair károsodásakor apoptosist stimuláló szerepe van. Colonicarcinomás sejtek mintegy 75%-ában hiányzik ez a gén, a sejtkinetikai egyensúly felborul, ami a normális colonehám adenomává, ill. carcinomává történő alakulásának melegegya.

A kaszpáz egy ciszteinben gazdag fehérje, az apoptózis egyik kulcsfigurája, több fontos fehérje hasítására képes, közöttük van a PARP, mely a DNS-repair kulcsenzime. A gyomor-bél traktus sejtjeiben a kaszpáz-3 izoenzim van jelen, mely a DNS-molekula bontására nem képes, ezt a feladatot endonukleáz enzimek végzik. Közülük egy, a kaszpázaktivált de-

zoxi-endonukleáz (CAD) aktiválását is a kaszpáz-3 végzi (32). Az NSAID gyógyszerek többsége alkalmas GI apoptózis kiváltására. A rákos folyamat lényegi része a sejtek keletkezése és pusztulása közötti egyensúly zavara, ennek csak egyik oldala a fokozott proliferáció, a másik a csökkent apoptosiskészség. Aspirinnel C-29 coloncarcinoma sejtek apoptosisa, és ezáltal a sejtciklus blokkolása idézhető elő G0/G1 fázisban egy kaszpázfüggő folyamat, az ún. foszfatidil-szerin-externalizáció útján (az elnevezés a sejtthártya belső felszínéről a külsőre történő áthelyeződést jelöli). Ez a lépés ahhoz szükséges, hogy a macrophagok felismerjék és eltakarítsák az apoptotikus sejteket (5).

A COX-2-gátló aspirinszármazék, a mesalasin, helyi alkalmazással coloncarcinomában úgy fokozza a tumoron belüli apoptosist, hogy közben nem okoz semmilyen károsodást a tumor 5 cm-es körzetében levő ép nyálkahártyában. Ez a fajta szelektivitás csak úgy jöhet létre, hogy a tumorsejtekben magasabb a COX-2-aktivitás, mint a környező normális szövetekben (4). Epidemiológiai vizsgálatokkal is igazolták, hogy az NSAID-ok tartós alkalmazása megfékezheti a colorectális rák kifejlődését. Ezt, egyebek mellett, egy 105 000 beteg felölő tanulmány alapján mondhatjuk ki, melyben a vizsgálat időpontja előtti 5 évben legalább 4 éven át folyamatos NSAID-kezelésben részesülő betegek adatait dolgozták fel. A teljes populációhoz viszonyítva a colorectalis rák kialakulásának relatív kockázata a felére csökkent (RR = 0,49). A fenti észlelés készítménytől és dózistól függetlenül érvényes (26).

A fermentált búzacsíra-kivonat COX enzimekre kifejtett hatását illetően utalunk a humán rheumatoid arthritis kísérletes patkánymodelljében, az ún. adjuváns arthritisben végzett vizsgálatokra (21). Dexamethason- és indomethacinkezeléssel hasonlítva össze a fermentált búzacsíra-kivonat napi 2 × 1,0, ill. 2 × 2,5 g/kg-os adagját, mind a primer, mind a szekunder gyulladásos reakcióban a fermentált búzacsíra-kivonat szignifikáns, az említett két konveccionális gyulladáscsökkentővel összemérhető gátló hatást fejtett ki, amit az ízületek szövettani vizsgálata is megerősített. Kombináció esetén diclofenackal additív szinergista hatást észleltek. Eszerint a fermentált búzacsíra-kivonat gyulladásgátló hatásának mechanizmusa hasonló az NSAID-okéhoz. Legújabbban a Bécsi Orvostudományi Egyetem Központi Klinikáján *Illmer és munkatársai* kimutatták, hogy a fermentált búzacsíra-kivonat HT-29 humán coloncarcinoma sejtenyészetben mind a COX-1, mind a COX-2 aktivitását gátolta, és daganatsejtek vonatkozásában szelektív gátló hatást fejt ki a DNS-szintézis egyik kulcsenzimére, a ribonukleotid-reduktázra is. A vizsgálók szerint ez a hatás részben magyarázhatja a fermentált búzacsíra-kivonat többek által igazolt klinikai hatékonyságát colorectalis carcinomában. Külön említést érdemel hogy, COX-1-gátlással kapcsolatba hozható mellékhatásokat mind ez ideig sem experimentális, sem klinikai szinten nem észleltek. A COX-2-gátlást ismerve feltételezhető, hogy az ezzel összefüggő daganatellenes hatások fermentált búzacsíra-kivonat esetében az NSAID-okéhoz hasonlóan mennek vég-

be (18). Fermentált búzacsíra-kivonat hatására az említett mechanizmusok közül igazolást nyert az apoptózis indukciója (áramlási citometriával igazolva), a foszfatidil-szerin externalizációja, továbbá a PARP enzimek proteolitikus hasadása szintjén (6).

Klinikai vizsgálatok colorectalis carcinomában

Az experimentális szinten tapasztalt pozitív eredmények alapján a Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Oktató Kórházának sebészeti-érsébszeti osztályán 1998–1999. folyamán 30 colorectalis rákban szenvedő, radikálisan operált beteget vontak be egy klinikai vizsgálatba, közülük 18-an (11 férfi, 7 nő, átlagéletkor 70 év) 5-FU alapú adjuváns kemoterápiát kaptak (Mayo protokoll) (19). 12 beteg (6 férfi, 6 nő, átlagéletkor: 64 év) adjuváns kemoterápiát + fermentált búzacsíra-kivonatot kapott. A fermentált búzacsíra-kivonatot is szedő csoportban több volt az előrehaladott stádiumú beteg, mint az összehasonlítható csoportban. A vizsgálattal arra kerestek választ, milyen terápiás eredménnyel jár a lege artis posztoperatív kezelés kiegészítése fermentált búzacsíra-kivonattal. Kilenchónapos átlagos megfigyelési idő után a fermentált búzacsíra-kivonatot szedők csoportjában új távoli áttét egyáltalán nem alakult ki, a kontrollcsoportban viszont 4 betegnél észlelték új áttétek kialakulását. 0/12 vagy 4/18 – bár orvosilag jelentős különbség –, a csekély esetszám miatt szignifikancia meghatározásához nem elegendő.

Kóti és Lengyel a Berettyóújfalvai Területi Kórház sebészeti osztályán 1997. március és 2000. december között 34 beteget kezeltek rectum vagy sigma adenocarcinoma miatt végzett műtét után, közülük 17 beteg 5-FU alapú kezelést kapott 6 ciklusban; 17 betegnél ezt a kezelést kiegészítették napi 9 g fermentált búzacsíra-kivonattal. Az átlagos követési idő 46 hónap volt. Az alacsony esetszám ellenére a túlélés tekintetében jól érzékelhető előny mutatkozott a fermentált búzacsíra-kivonattal kiegészített csoport javára (22).

Az említettekkel párhuzamosan került sor egy nagyobb beteganyagot felölelő nyílt, kohorsz elrendezésű multicentrikus klinikai vizsgálatra 1998. november és 2001. március között 3 onkológiai sebészeti központ (Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Oktató Kórháza, Szegedi Egyetem és Debreceni Egyetem Sebészeti tanszékei) 170 colorectalis rákban szenvedő betegének bevonásával (20). Lege artis aktív onkoterápiával kezelt, ill. lege artis + fermentált búzacsíra-kivonattal kezelt betegek csoportjaiban hasonlították össze a progressziós események kialakulásának gyakoriságát. A lege artis kezelés az aktuális klinikai stádiumnak megfelelően radikális műtétet, ill. posztoperatív kemo- és/vagy radioterápiát jelentett. A kemoterápia minden esetben 5-FU alapú kezelést jelentett.

Fontosabb beválasztási kritériumok: a) igazolt adenocarcinoma, b) WHO performance status (fizikai teljesítőképesség) 0–2, c) várható élettartam \geq 6 hó-

nap, d) radikális műtét. Klinikai stádium szerinti korlátozás nem volt, így a beteganyagban valamennyi TNM- (1–IV.), más módon Dukes- (A–D) stádium fellelhető volt. Az eredmények összevontan értendőek a colon, a sigma és a rectum területéről kiinduló adanocarcinomákra, tehát mind a prognózis, mind a kezelés tekintetében valamelyest eltérő alcsoportokra. A kiindulási bélszakasz szerinti differenciált értékelés az elemszám olyan fokú csökkenésével járt volna együtt, mely mellett statisztikailag szignifikáns különbségek kimutatása nem lehetséges. A colon és a rectum tumorainak terápiája főleg a preoperatív kezelés módjában különbözik (9), így a kivétel nélkül radikális műtéten átesett betegek esetében ez a különbség csak közvetett jelentőségű. A preoperatív kezeléstől eltekintve a nemzetközi szakirodalom is többnyire egységesen alkalmazza a colorectalis rák kifejezést, a klinikai vizsgálatok interpretációja során is.

Fontosabb kizárási kritériumok: nem tumoros eredetű parenchymás májkárosodás, súlyos veseelégtelenség, súlyos cardiovascularis betegség (kórelőzményben is).

A kohorszok kialakítása a betegek részvételi szándékának függvényében történt. A fermentált búzacsíra-kivonatot elutasító betegek alkották a kontrollcsoportot.

Adagolás: A fermentált búzacsíra-kivonatot napi adagja 9 g volt, amit megszakítás nélkül szedtek a vizsgálat végéig, de legalább 6 hónapon keresztül. Értékeléskor a kezelés tartamát az első és utolsó vizit között eltelt időben határozták meg. Progresszióknak tekintették a daganat össztömegének legalább 25%-os növekedését, új daganatos góc megjelenését, továbbá az elhalálózást. Az események bekövetkeztéig eltelt időt a diagnózis felállításától számították.

Statisztikai módszerek: A TTP-értéket (time to progression) log rank teszttel hasonlították össze (Kaplan–Meier-módszer). Az egyes változók túlélésre gyakorolt hatását a Cox-féle proportionális hazard (PH) módszerrel vizsgálták.

A beteganyag jellemzői: A kontrollcsoport (K) betegének átlagos életkora szignifikánsan magasabb volt, K: 66,1 év (40–79) A: 61,7 év (36–88), a fermentált búzacsíra-kivonatot (A) csoportban pedig a klinikai stádiumok megoszlása volt kedvezőtlenebb, lényegesen több IV. stádiumú beteg került a fermentált búzacsíra-kivonatot csoportba [St IV.: A: 18, K: 4 ($p < 0,001$)]. Azonos irányú szignifikáns eltérés volt a máj- és tüdőáttétek gyakorisága között is ($p < 0,01$). A diagnózistól a vizsgálat megkezdéséig átlagosan eltelt időtartam a két csoportban jelentősen különbözött a fermentált búzacsíra-kivonattal kezelt betegek hátrányára. Összességében tehát a fermentált búzacsíra-kivonattal kezelt betegek – az életkort leszámítva – jelentősen rosszabb prognosztikai faktorokkal rendelkeztek.

A kezeléssel kapcsolatos fontosabb adatok: Az értékelésig eltelt idő átlagos hossza hasonló volt. A kemoterápiában részesült betegek számában nem, de a sugárkezeltekében szignifikáns különbség volt a fermentált búzacsíra-kivonatot csoport hátrányára ($p < 0,001$).

Eredmények: A vizsgálati végpontok, tehát a progressziós események (újabb recidíva, új metasztázis, haláleset) lényegesen nagyobb gyakorisággal következtek be a kontrollcsoportban: fermentált búzacsíra-kivonat vs. kontroll: új lokális recidíva: 3% vs. 17,3% ($p < 0,01$), új távoli szervi áttét: 7,65% vs. 23,1% ($p < 0,01$), exitus: 12,1% vs. 31,7% ($p < 0,01$). Progressziós események összesen: 16,7% vs. 42,3% ($p < 0,001$). Mind a progressziómentes mind az ösztülélés kumulatív valószínűsége jelentősen kedvezőbb volt a fermentált búzacsíra-kivonat csoportban (log rank analízis, Kaplan–Meier-féle becslés, $p = 0,0184$ ill. $p = 0,0278$).

A Cox-féle PH-módszer szerint erősen prediktív paraméter volt a klinikai stádium ($p = 0,0004$) és a fermentált búzacsíra-kivonat kezelése ($p = 0,0045$). Az alábbi mellékhatásokról számoltak be: diarrhoea (4 eset), hányás/hányinger (2 eset), flatulentia, lágyabb széklet és obstipatio (1–1 eset).

Megbeszélés

Az eddigi legnagyobb, fermentált búzacsíra kivonattal végzett kontrollált klinikai vizsgálatban nyert eredmények lege artis kezeléssel együtt, ill. azt követően alkalmazott fermentált búzacsíra-kivonat kezelésre vonatkoznak. Biztonsággal kijelenthető, hogy colorectalis rákban a hagyományos onkológiai kezelések fermentált búzacsíra-kivonattal kiegészített kombinációi jelentősen jobb terápiás eredményt adnak, mint a hagyományos kezelések önmagukban.

A colorectalis rák nem az egyetlen emberi daganatfajta, amelyben klinikai szinten daganatgátló hatást sikerült igazolni. Melanoma malignum esetében mind a haematogen, mind a lymphogen metasztázisképzés szignifikáns csökkenését igazolták dacarbazin kiegészítéseként alkalmazott fermentált búzacsíra-kivonat hatására (7). Szájüregi planocellularis rákok szupportív kezelésében is sikerült igazolni a fermentált búzacsíra-kivonat progressziós események gátlására gyakorolt hatékonyságát (31). Előrehaladott tüdőrákban az életminőség több paraméterében észleltek szignifikáns javulást, a fáradékonyság (fatigue) mérséklődése külön említést érdemel (15). A főbb klinikai eredmények ismertetése korábbi közleményeinkben szerepel (11, 29).

A hatásmechanizmus összetevőit, és a tumorgátló hatás nagyfokú szelektivitását ismerve nem meglepő a klinikai szinten is beigazolódott hatékonyság.

Következtetések

A sebészi sugár- és/vagy kemoterápiás kezelés kiegészítéseként alkalmazott fermentált búzacsíra-kivonatot a colorectalis rák valamennyi stádiumában gátolja a betegség progresszióját, késlelteti a távoli át-

tétek képződését, továbbá meghosszabbítja a progressziómentes és ösztülélést: a tápszer szupportív alkalmazása colorectalis carcinomában a lege artis terápia része. A klinikai hatékonyság mechanizmusát számos releváns experimentális adat alapján mind jobban ismerjük. A kezelés eredményessége és a mellékhatások minimális mértéke a daganatellenes szelektivitás magas fokával függ össze.

IRODALOM: 1. Ashley, J. M., Hamson, G.: Dietary supplements, medical foods and functional foods. In: Nutritional Oncology. Szerk.: Heber, D., Blackburn, G. L., Go, V. L. W. Academic Press, New York, 1999, p. 371-378. old. – 2. Bonney, R. C.: Nutraceuticals and functional foods. A new market for the pharmaceutical industry. Scrip Reports, 1999, BS 1017, PJB Publications Ltd., Richmond, UK. – 3. Boros, L. G., Lapis, K., Szende, B. és mtsai: Wheat germ extract decreases glucose uptake and RNA ribose formation but increases fatty acid synthesis in MIA pancreatic adenocarcinoma cells. Pancreas, 2001, 23, 141-147. – 4. Bus, P. J., Nagtegaal, I. D., Verpsaget, H. W. és mtsai: Mesalazine-induced apoptosis of colorectal cancer. Aliment. Pharmacol. Ther., 1999, 13, 1397-1402. – 5. Castano, E., Dalmau, M., Barragán, M. és mtsai: Aspirin induces cell death and caspase-dependent phosphatidylserine externalisation in HT29 human colon adenocarcinoma cells. Br. J. Cancer, 1999, 81, 294-299. – 6. Comin-Anduix, B., Boros, L. G., Marin, S. és mtsai: Fermented wheat germ extract inhibits glycolysis/pentose cycle enzymes and induces apoptosis through poly(ADP-ribose) polymerase activation in Jurkat T-cell leukemia tumor cells. J. Biol. Chem., 2002, 277, 46408-46417. – 7. Demidov, L. V., Manzhuk, G. Y., Pirogova, N. A. és mtsai: Antimetastatic effect of Avemar in high-risk melanoma patients. 18th UICC International Cancer Congress. Oslo, Norway, 30 June–5 July, 2002. Int. J. Cancer, 2002, 100 (S13), 408. (Abstract). – 8. Duda E.: Az Avemar hatása a falósejtekre és a kapilláris endothel sejtekre. Magyar Egészségpiac, 2000, 3, 208-209. – Telekes, A., Kiss-Tóth, E., Nagy, T. és mtsai: Synergistic effect of Avemar on proinflammatory cytokine production and Ras-mediated cell activation. Ann. NY. Acad. Sci., 2005, 1051, 515-528. – 9. ESMO Minimal Recommendations for Diagnosis, Treatment and Follow-up of Colorectal Cancer. Ann. Oncol., 2003, 14, 1006-1007. – 10. Fajka-Boja, R., Hidvégi, M., Shoenfeld, Y. és mtsai: Fermented wheat germ extract induces apoptosis and downregulation of major histocompatibility complex class I proteins in tumor T and B cell lines. Int. J. Oncol., 2002, 20, 563-570. – 11. Farkas E.: Áttekintés az Avemar onkológiában betöltött szerepéről. Magy. Belorv. Arch., 2004, 57, 4-9. – 12. Gaudi I., Kásler M.: A rosszindulatú daganatos halálozás változása 1975 és 2001 között Magyarországon, Magyar Onkológia, 2002, 46, 291-295. – 13. Gidáli J., Hidvégi M., Lapis K. és mtsai: Avemar-kezelés hatása szubletálisan besugárzott vagy ciklofoszfamiddal kezelt egerek leukocita-, thrombocyta- reticulocyta- regenerációjára. (Abstract). LAM, 2001, 11 (Suppl. 1.), 1-32. – 14. Greenle, R. T., Huill-Harmon, M. B., Murray, T. és mtsai: Cancer Statistics 2001. Cancer J. Clin., 2001, 51, 15-36. – 15. Hidvégi M., Moldvay J., Ajkay Z. és mtsai: Fermentált búzacsíra tartalmú készítmény alkalmazásakor javul a tüdőrákos betegek életminősége. Medicus Anonymus/Pulmonology, 2003, 11 (S2), 13-14. – 16. Hidvégi, M., Rásó, E., Tömösközi-Farkas, R. és mtsai: MSC, a new benzoquinone-containing natural product with antimetastatic effect. Cancer Biother. Radiopharm., 1999, 14, 277-289. – 17. Hidvégi, M., Rásó, E., Tömösközi-Farkas, R. és mtsai: Effect of MSC on the immune response of mice. Immunopharmacology, 1999, 41, 183-186. – 18. Illmer, C., Madlener, S., Horvath, Zs. és mtsai: Immunologic and biochemical effects of the fermented wheat germ extract Avemar. Exp. Biol. Med., 2005, 230, 144-149. – 19. Jakab, F., Mayer, Á., Hoffmann, A. és mtsai: First clinical data of a natural immunomodulator in colorectal cancer. Hepatogastroenterology, 2000, 47, 393-395. – 20. Jakab, F., Shoenfeld, Y., Balogh, Á. és mtsai: A medical nutriment has supportive value in the treatment of colorectal cancer. Br. J. Cancer, 2003, 89, 465-469. – 21. Jelentés „Az Avemar hatása adjuváns arthritésre Wistar patkányokban” Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertudományi Kar, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet, Szeged 2000. november 14. – 22. Kóti, Cs., Lengyel, L.: Rectum és sigma tumorok posztoperatív kemoterápiás kezelésének kiegészítése Avemarral. Magyar Sebészet, 2004, 57, 168.

(Abstract) – 23. *Mitchell, J. A., Warner T. D.*: COX-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. *Br. J. Pharmacol.*, 1999, 128, 1121-1132. – 24. *Porter, S. N., Howarth, G. S., Butler, R. N.*: Non-steroidal antiinflammatory drugs and apoptosis in the gastrointestinal tract: potential role of pentose phosphate pathway. *Eur. J. Pharm.*, 2000, 397, 1-9. – 25. *Prónai, L., Cascante, M., Comin Anduix, B. és mtsai*: Antioxidative properties of Avemar, a fermented wheat germ extract (kézirat) – 26. *Smalley, W., Ray, W. A. Daugherty, J. és mtsai*: Use of non-steroidal antiinflammatory drugs and incidence of colorectal cancer. *Arch. Intern. Med.*, 1999, 159, 161-166. – 27. *Szende B., Rásó E., Hidvégi M. és mtsai*: Egy új szubsztituált benzokinon tartalmú antimetasztatikus készítmény. *Orv. Hetil.*, 1998, 139, 2893-2897. – 28. *Szent-Györgyi, A.*: Metabolism and cancer. *Int. J. Quant. Chem. Quant. Biol. Symp.*, 1985, 12, 257-261. – 29. *Telekes A., Hidvégi M.*: Az Avemar hatásmódja (1) rákellenes hatások laboratóriumi állatokban és daganatos betegekben. *Nőgyógyászati Onkológia*, 2000, 5, 188-189. – 30. *Tömösközi-Farkas R.,*

Hidvégi M.: Szubsztituált p-benzo- és hidrokinonok folyadékromatográfiás meghatározása faminákban. *Magy. Kém. Folyóirat*, 1996, 102, 320-325. – 31. *Ujjpál, M., Fülöp, E., Hidvégi, M. és mtsai*: Az Avemar alkalmazásának eredményei szájüregi daganatos betegekben. *Magyar Arc-Állcsont és Szájsebészeti Társaság VII. Kongresszusa*, Pécs, 2003. október 16-18. – 32. *Villa, P., Kaufmann, S. H., Earnshaw, W. C.*: Caspases and caspase inhibitors. *Trends Biochem. Sci.*, 1997, 22, 388-393. – 33. *Wilke, H. J., Van Custem, E.*: Current treatments and future prospectives in colorectal and gastric cancer. *Ann. Oncol.*, 2003, 14, 49-55. – 34. *Zalatnai, A., Lapis, K., Szende, B. és mtsai*: Wheat germ extract inhibits experimental colon carcinogenesis in F-344 rats. *Carcinogenesis*, 2001, 22, 1649-1652. – 35. *Zunino, F., Perego, P., Pilitti, S. és mtsai*: Role of apoptotic response in cellular resistance to cytotoxic agents. *Pharmacol. Ther.*, 1997, 76, 177-185.

(Farkas Elek dr., *Budapest*, Madách út 9. 1075
e-mail: elek.farkas@biromedicina.com)

a MEDICINA

KÖNYVKIADÓ kínálatából

Radiológia

Szerkesztette: Fráter Loránd

Társszerkesztők: Makó Ernő – Palkó András

Kollár József – Batthyány István



A képalkotó diagnosztika az elmúlt évtizedekben forradalmi fejlődésen ment át. Ennek magyarázata, hogy erre a szakterületre – az orvostudomány általános haladásán túlmenően is – nagy hatást gyakorolt az elmúlt évtizedben jelentősen felgyorsult technikai fejlődés. A radiológiában már több mint negyedszázada megjelentek a számítógépek, amelyek teljesen új modalitások kifejlesztését, gyors elterjedését tették lehetővé. Az ultrahang, a computertomographia, a digitális subtractió angiographia, a digitális radiographia, a mágneses rezonanciás képalkotás, ill. a digitális formában keletkező képeket archiváló és közvetítő számítógépes rendszerek ennek az időszaknak a leglényegesebb fejlesztései. Nagy számban fejlődtek ki olyan intervenciósi radiológiai eljárások, amelyek lehetővé teszik egy sor betegség műtét nélküli kezelését, ennek révén javítja a betegek gyógyulási esélyeit. Az új módszerek elterjedése, egyre szélesebb körű hozzáférhetősége jelentős mértékben megváltoztatta a képalkotó diagnosztika szerepét, helyét a diagnosztikus folyamatban. A modalitások számának, bonyolultsági fokának növekedése következtében ma már a beteget gyógyító orvostól nem várható el, hogy a képalkotó diagnosztika valamennyi ágában részletekbe menő jártassággal rendelkezzen. Nem célja ezért a tankönyvnek, hogy túlzottan részletes tünettan ismeretekkel verteze fel az olvasót. A cél sokkal inkább annak felvázolása, hogy az egyes szervek, szervrendszerek betegségeinek kivizsgálásában mely módszerek milyen megbízhatósággal és mekkora kockázat árán alkalmazhatók a betegek gyógyítása érdekében. A kötet használhatóságát bőséges tárgymutató, az elmélyültebb tanulást az alapvető műveket tartalmazó irodalomjegyzék támogatja.

Terjedelem: 528 oldal Bolti ár: 9800 Ft

