

A kiújulás megelőzése érdekében végzett flavonoid kezelés prospektív kohorsz összehasonlítása olyan betegeknél, akiknél vastagbélrák kimetszésre került sor

[Harald Hoensch](#), [Bertram Groh](#), [Lutz Edler](#) és [Wilhelm Kirch](#)

Harald Hoensch, Kreiskrankenhaus Gross-Gerau, Innere Abteilung, Wilhelm-Seipp Strasse, Gross-Gerau D64521 Németország

Lutz Edler, German Cancer Research Center, Division of Biostatistics [Német Rákkutatási Központ, Biostatistikai Részleg], Im Neuenheimer Feld 280, Heidelberg, D69120, Németország

Bertram Groh, Wilhelm Kierch, Department of Clinical Pharmacology, Medical Faculty, Technical University [Klinikai Farmakológiai Osztály, Orvosi Kar, Műszaki Egyetem] Dresden, Fiedler Strasse 27, Dresden D01307, Németország

A szerzők közreműködése: Hoensch H., Groh B. egyformán járult hozzá ehhez a munkához, elvégezték a kutatást és az adatgyűjtést; Edler L. elemezte az adatokat; Kirch W. tervezte a kutatást

Levelezés: Professor Harald Hoensch, Marien-hospital, Darmstadt, Martinspfad 72. Darmstadt D-64285 Germany h.p.hoensch@vff.unifrankfurt.de

Kivonat

CÉL: A daganatképződés kiújulási kockázatának flavonoidokkal történő biológiai megelőzését vizsgáltuk olyan betegeknél, akiknél vastagbél rák kimetszés és azt követően adenoma polip eltávolítás történt.

ELJÁRÁSOK: Nyolcvanhét beteget, 36 vastagbél kimetszésen és 51 polipeltávolításon átesett beteget 2 csoportra osztottunk: az egyik csoportot flavonoid keverékkel kezeltük (a napi standard adag 20 mg apigenin és 20 mg epigallocatechin-gallát, 31 fő esetében) és összehasonlítottuk a nekik megfelelő kontroll csoporttal (56 fő). Mindkét csoportot megfigyelés alatt tartottuk 3 – 4 éven keresztül, felügyeleti vastagbélükrözéssel és kérdőívvel.

EREDMÉNYEK: Az ebbe a kísérletbe bevont 87 személy közül 36-nál volt kimetszett vastagbélrák és ezek közül a betegek közül 29-nél végeztek felügyeleti vastagbélükrözést. A flavonoiddal kezelt vastagbél rák kimetszésen átesett betegeknél (14 fő) nem történt rák kiújulás, és egy esetben fejlődött ki adenoma. Ezzel szemben a 15, nekik megfelelő nem kezelt kontroll személyeknél a rák kiújulása 20 % (három a 15-ből) volt, és ezek közül a betegek közül 4-nél adenomák fejlődtek ki (27 %). A kombinált daganatképződés kiújulási aránya 7 % (egy a 14-ből) volt a kezelt betegeknél, és 47 % (hét a 15-ből) a kontrolloknál ($P = 0,027$).

KÖVETKEZTETÉS: a flavonoid keverékkel történő hosszú távon fenntartott kezelés csökkentette a vastagbél rák kiújulási arányát vastagbél rák kimetszésen átesett betegeknél.

BEVEZETÉS

A vastagbélrák kimetszésen átesett betegek ki vannak téve a rákkiújulás kockázatának, ami főleg a daganat stádiumától függ. A gyógyítási céllal történt sebészeti kimetszést követően 4 – 5 éven belül a betegek 40 % - 50 %-a esetében következik be a daganat kiújulás akkor, ha a kezdeti daganat stádiumuk az International Union against Cancer (UICC) [Nemzetközi Rákellenes Unió] osztályozása szerint II-es vagy III-as stádiumú volt. A daganat kiújulás jelentkezhet helyi kiújulásként a kimetszés helyén, eltérő idejű (metakron) daganatképződésként valahol másutt a vastagbélben, illetve helyi vagy távoli áttétként. A vastagbélben történő kiújulás a daganatképződés három formáját öltheti: vagy incidentális karcinoma, vagy incidentális adenoma vagy a kettő kombinációja.

Fennáll a kiújulás veszélye azoknál a vastagbél polipos (adenómás, túlfejlődött [hiperpláziás] polipos, fűrészfogas polipos) betegeknél is, akiknél polipkimetszést végeztek. Index polipkimetszést követően ezeknél a betegeknél az esetek 40 %-ában 3 éven belül kifejlődhetett incidentális adenoma a polip szövettanától függően. Az adenoma kiújulása a legmagasabb az olyan nagy és többes adenomák esetében, amelyeknek adenoma szerkezete kóros elváltozást mutat.

Sok vita van a körül, hogy a daganatos és polipos betegeknél mit lehet tenni annak érdekében, hogy csökkenjen a daganatképződés kiújulásának kockázata. Ezeknél a betegeknél sürgősen szükség van másodlagos megelőzésre; azonban még nem egyértelmű, hogy milyen intézkedések a leghatékonyabbak. Epidemiológiai kutatások azt jelzik, hogy a ballasztanyaggal kiegészített élelmiszerekkel történő étrendi intervenciók sikeresek lehetnek a vastagbél karcinómák elsődleges megelőzésében. Másfelől viszont a korpával illetve gyümölcszel és zöldséggel kiegészített étrendek a polipkimetszést követően nem gátolják meg a vastagbélrák kifejlődését. Egyéb olyan étrendi összetevők, mint amilyen a folsav, a kalcium, a D vitamin és a szelén vagy elhanyagolható, vagy pedig semmiféle hasznos hatást nem mutattak a megelőzésre. Antioxidáns vitaminok nem tudták megelőzni az emésztőrendszeri rák kialakulását. Az étrendi tényezők (bioprevenció) mellett kémiaiilag meghatározott intervenciók aszpirinnel és nem-steroidos gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel (NSAID-ek [nonsteroidal anti-inflammatory drugs]) hatásosaknak tűnnek a vastagbél-daganatképződés elsődleges és másodlagos megelőzésére. A nem kívánatos mellékhatások és komplikációk (fekélyesedés, vérzések és a thrombus embóliás események) azonban gátolják a kockázatcsökkentésre történő általános alkalmazásukat.

A bioprevenció számos módját vizsgálták étrendi összetevőkkel főleg epidemiológiai kutatásokban, valamint sejtenyészeten végzett vizsgálatokkal és egyéb in vitro tesztekkel. A klinikai kutatások jelöltjei között voltak másodlagos növényi termékek, amelyek flavonoidokat, indolokat, izotiocianátokat, glukozinolátokat, allylokat, resveratrolt, kurkumint, szaponinokat és terpéneket tartalmaztak. Néhány ezek közül a növényi termékek közül tablettá formájában táplálék kiegészítőként alkalmazható, megkönnyítve ezáltal mellékhatások és megfelelőségi problémák nélküli hosszú távú alkalmazásukat. A zöld teából és kamillából származó flavonoidok flavonokat, flavonolokat és flavanolokat tartalmaznak. Kimutatták róluk, hogy különböző rákellenes sejtburjánzás gátló, mutáció gátló és antioxidáns tulajdonságokkal rendelkeznek in vivo és in vitro. Az étrendi flavonoidok bizonyos fajtái alkalmasak voltak a vastagbélrák kockázatának csökkentésére még dózis függő módon is. Ez nem igaz általában a vastagbél neoplaziára [rákos sejtburjánzás]. Az utóbbi időkben egy klinikai kutatásban azt állították, hogy a flavonol-querctin a kurkuminnal együtt szedve csökkentette az adenomás polipok növekedését olyan betegeknél, akik örökletes vastagbél polipózis szindrómában (családi adenomás polipózis, FAP) szenvedtek.

Úgy döntöttünk, hogy prospektíve vizsgáljuk a tea alapú flavonoid keverékkel végzett hosszú távú kezelés hatásait a neopláziás eltérés fejlődésére kimetszett vastagbélrák kimetszésen átesett betegek, valamint polip kimetszésen átesett betegek nagy kockázatú kohorsza esetében. Ebben az alapelv bizonyító kutatásban azt találtuk, hogy a flavonoid intervenció csökkentheti a rák kiújulását elszört vastagbél neoplaziában szenvedő neopláziás betegeknél, összehasonlítva egy nekik megfeleltetett kezeletlen kontroll csoporttal.

ANYAGOK ÉS ELJÁRÁSOK

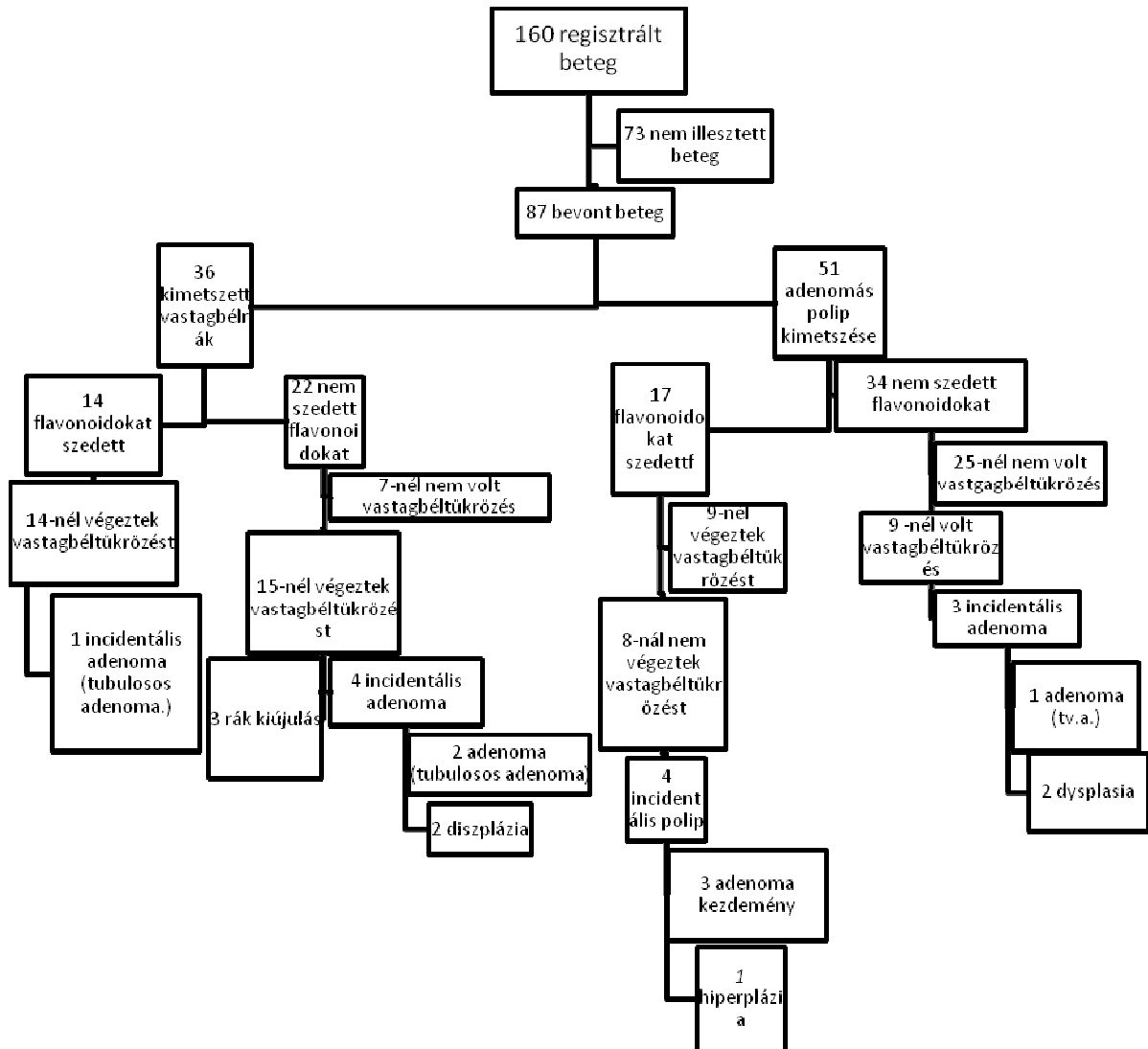
A kutatás alanyai

2000 januárja és 2003 decembere között 160 vastagbél neopláziás beteget (index páciens) toboroztunk, akiknek az adatait a Groß-Gerau-i, Németország Közkórház [Community Hospital] (Department of Internal Medicine and General Surgery [Belgyógyászati és Általános Sebészeti Osztály] kórlapjairól gyűjtöttük ki és belevettük egy erre a kutatásra szolgáló rák nyilvántartásba. Minden vastagbélrákos és vastagbél polipos beteg, akiknek a diagnózisát patológiai jelentés erősítette meg, kiválasztható volt erre a kutatásra, ha kitöltöttek egy klinikai kérdőívet és vastagbélrák kimetszést vagy sebészeti polip eltávolítást végeztek el rajtuk. 2003 végére a toborzást befejeztük és 2005-ig 87 beteget követtünk felügyeleti vastagbéltükrözéssel. Azokat a betegeket, akik ebben az időben még mindig részt vettek a kutatásban, a teljes túlélés tekintetében cenzorált eseteknek tekintettük. Minden adatot a helyi klinika ráknyilvántartásából vettünk és álnévvel láttunk el a kutatás számára. Ebben a prospektív megfigyeléses kohorsz vizsgálatban a kutatók nem vállaltak szerepet a klinikai kezelésben; minden, a kezelésre vonatkozó döntést (kivéve a flavonoid táplálék kiegészítés meghatározását) és a vizsgálati vastagbél tükrözési beosztást a kezelést végző orvos döntésére bízták. A vizsgálati adatokat prospektíve gyűjtötték. Mind a 160 beteget a German Association for Digestive and Metabolic Diseases [Az Emésztőszervi és Anyagcsere Betegségek Német Szövetsége] által kiadott vastagbélrák és vastagbél adenoma követéses vizsgálatára vonatkozó klinikai irányelvek szerint kezelték. Ezt a kutatást jóváhagyta az Ethics Committee of Technical University of Dresden, Germany [A Drezdai (Németország) Műszaki Egyetem Etikai Bizottsága]. A betegek saját maguk által kitöltött kérdőívet használva szolgáltatott információkat és így írásbeli hozzájárulást szereztek be tőlük, amely felhatalmazást adott adataik ehhez a kutatáshoz történő felhasználására.

Vizsgálati protokoll

Ennek a kontrollált kutatásnak a kísérleti profil-, az eredmény- és a beteg folyamatát az **1. ábra** mutatja be. Százhatvan beteget regisztráltak és ebből 87 beteget vontak be a flavonoidok hatékonyságának vizsgálatába. A 2000 januárjától 2003 decemberéig eltelt négy év során a 160 betegből 31-et arra toboroztunk, hogy járuljanak hozzá daganat megelőzési célból történő flavonoid táplálékiegészítő szedéséhez. A kezeléshez való csatlakozást követően ezt a 31 beteget 56 kontroll személynek feleltettük meg. Nem, életkor (10 éves időszakok) és neoplázia típusok (kimetszett karcinoma szemben polipkimetszéses adenomákkal) szerinti megfeleltetést végeztünk 129 nem kezelt beteg adatainak felhasználásával. A teljes 160-ból megmaradt 73 beteget, akik nem teljesítették a megfeleltetési követelményeket, nem követtük tovább ebben a kutatásban. A flavonoiddal kezelt betegek a flavonoid keverékből 2 tablettás napi dózist kaptak, amely tablettánként 10 mg apigenint és 10 mg epigallocatechin-gallátot tartalmazott. Ezt a táplálék kiegészítőt (tea bioflavonoidokat) a Köhler-Pharma, Alsbach-Hähnlein, Németország Jó Gyártási Gyakorlat [Good Manufacturing Practice] elveivel összhangban gyártottuk. A termék minden egyes sarzsát kémiai analízissel (HPLC technika [High

Performance Liquid Chromatography – Nagy teljesítményű folyadék kromatográfia) vizsgáltuk be. A flavonoidokat 2 – 5 éven keresztül szedték; azt, hogy betartották-e a kezelést, kérdőívvel értékeltük.



Az eredményeket a protokoll elveinek megfelelően értékeltük: a flavonoidokat szedő betegek (31 fő) adatait a kezelés időtartamának figyelmen kívül hagyásával vizsgáltuk. Ennek a kutatásnak az elsődleges végpontja az incidentális neoplázia [abnormális sejtnövekedés] (rák és/vagy adenomák) volt, amelyet felügyeleti vastagbéltükrözéssel vizsgáltunk.

A saját kitöltésű kérdőív információkat szolgáltatott az idetartozó klinikai eltérésekről, amelyek befolyásolhatják a betegség klinikai kimenetelét. Ezek magukban foglalják az életstílus béli változásokat, a testtömeg indexet (Body Mass Index, BMI), egy étrendi ételmiszerfogyasztási gyakoriság kérdőívet, az orvosi kezelésre vonatkozó információkat, a rokonokra vonatkozó rák-és adenoma kórtörténeteket és a tea fogyasztást (**1.táblázat**). A vastagbél tükrözési leleteket a standardizált endoszkópiás protokollokból vettük és áttettük a nyilvántartásba. A klinikai patológus által adott neopláziás szövettani leleteket a fent említett alapelvek szerint rangsoroltuk. A daganat stádiumát a sebészeti protokollok szerint értékeltük és az UICC [Union of International Cancer Control – Nemzetközi Rákellenes Unió] szerint rangsoroltuk.

1. táblázat

Flavonoidokkal kezelt betegek és kontrollok betegség kimeneteli és demográfiai adatai

	kezelt betegek (31 fő)	kontrollok (56 fő)	P érték
férfiak/nők	17/14	31/25	>0,9
életkor (év) középpérték (IQR*)	74 (68-80)	77 (69-82)	0,35
BMI* (kg/m ²) középpérték (IQR*)	26,1 (24,4-28,2) (28 fő)	27,5 (35,0-30,3) (45 fő)	0,32
kimetszett vastagbél rák/vastagbél polip	14/17	22/34	0,65
felügyeleti vastagbéltükrözés/nincs	22/9	24/32	0,014 ¹
felügyeleti idő vastagbél tükrözéssel évek: középpérték (IQR)	3,5 (3-4,75) (22 fő)	3,0 (2-3) (24 fő)	0,019 ¹
felügyeleti idő kérdőív alapján: évek: középpérték (IQR)	3,6 (3,1-4,7)	2,9 (2,5-3,4)	0,004 ¹
rák kiújulás/nincs kiújulás	0/20	3/18	0,23
polip kiújulás/nincs kiújulás	5/15	7/14	0,73
neoplázia kiújulás/nincs kiújulás	5/15	10/11	0,20
dohányzó/nem dohányzó	2/27	6/48	0,71

alkoholt fogyaszt/nem fogyaszt	24/5	33/20	0,08
fekete teát fogyaszt/nem fogyaszt	16/15	27/26	>0,9
zöld teát fogyaszt/nem fogyaszt	13/16	21/27	>0,9
gyümölcs fogyasztás $\begin{matrix} \wedge \\ \text{3} \\ \text{---} \\ \geq 3x \text{ hetente} \end{matrix}$	8/20	17/35	0,80
zöldség fogyasztás $\begin{matrix} \wedge \\ \text{3} \\ \text{---} \\ \geq 3x \text{ hetente} \end{matrix}$	15/13	29/22	0,82
aszpirint szed/nem szed	11/20	18/37	0,82
nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert (NSAID=nonsteroidal anti-inflammatory drug) szed/nem szed	2/29	3/52	>0,9
vastagbélrák előfordulás a családban/nem fordult elő	1/30	6/49	0,41
adenoma előfordulás a családban/nem fordult elő	2/29	1/54	0,29

***IQR** (interquartile range) = interkvartilis tartomány (25-75%)

***BMI** (body mass index) = testtömeg index

¹ = P<0,05-nél jelentősen eltér

Statisztikai elemzés

A 160 főből álló teljes kohorsz adatait két alap alcsoportra osztottuk: a csak megfigyelt betegek (73 fő) és a másodlagos megelőzés céljából figyelt betegek (87 fő) csoportjára. Az utóbbi csoportot a Kutatási Protokollban leírtak szerint felosztottuk egy kezelési csoportra (31 fő) és egy kontroll csoportra (56 fő). A két vizsgálati csoportra - a kezelt betegek protokoll szerinti csoportja (31 fő) és kontrolljaik (56 fő) – összehasonlítottuk a betegek kiinduláskori és a betegség kimenetelére vonatkozó változóit, leíró és ellenőrzéses statisztikai módszerekkel. A kategorikus változókat Khi-négyzet (χ^2) próbával vagy 2 oldalú Fisher-féle egzakt próbával elemeztük kis előfordulási gyakoriságok esetében. A folytonos változókat (életkor, BMI [testtömeg index]) a nem-paraméteres Wilcoxon-Mann-Whitney U próba alkalmazásával elemeztük. Ezeket középértékükkel és interkvartilis tartományukkal (IQR) írjuk le. Az IQR-t az adatok empirikus eloszlásának 25. és 75. percentilje közé eső tartományként definiáljuk.

A kiújulási eltéréseket az abszolút eltérések százalékos arányaként fejeztük ki. A viszonylagos kockázati arányt (RRR – Relative Risk Ratio) és a kezelésre szorulókat számát (NNT – number needed to treat) számítottuk. Ennek a kutatásnak a megfigyeléses természete miatt a sokféleségre vonatkozó kiigazítást nem alkalmaztunk és a $P < 0,05$ -öt statisztikailag szignifikánsnak tekintettük.

EREDMÉNYEK

A kezelt betegek prognosztikusan releváns változóit összehasonlítottuk a nekik megfelelő betegekéivel (**1. táblázat**). A kutatási időszak során a kezelt csoport egy betege és a kontroll csoport két betege meghalt a daganat kiújulásával kapcsolatban nem álló ok következtében. A kezelt csoport betegeinél szignifikánsan magasabb számú követéses vastagbéltükrözést végeztek, mint a kontroll csoport betegeinél (**1. táblázat**). Mind a vastagbél tükrözéssel, mind pedig a kérdőívvel felügyelt idő szignifikánsan hosszabb volt a kezelt csoportnál (**1. táblázat**). A rákos és polipos betegek aránya nem volt szignifikánsan eltérő (45 % szemben 39 %-kal) a kezelt és a kontroll csoport között.

A rák kiújulási aránya 20-ból 0 volt a kezelt csoportban, szemben a 21-ből 7-tel a kontroll csoportban ($P = 0,23$). A polip kiújulási arány 20-ból 5 volt a kezeltéknél, és 21-ből 10 a kontrolléknél ($P = 0,20$). Ezek az eltérések statisztikailag nem szignifikánsak, de fennáll egy kedvezőbb kimenetelre mutató trend a flavonoidok hatásának kitett betegek esetében. Megjegyzendő, hogy egyik csoportnál sem történt beállítás felügyeleti vastagbéltükrözésre és a neoplázia típusa szerint sem. Ennél az alapelv bizonyítási kutatásnál a mintaméret kicsi. Ahogyan azt látni lehet az **1. ábrán**, a kontroll csoportban előforduló polipok súlyos adenomák voltak (4 adenoma fejlődési rendellenességgel [diszpláziával], egy tubulusos-bolyhos adenoma); és csak két tubulusos adenoma. A kezelt betegek körében 3 kicsi tubulusos adenoma (polip bimbó), egy túlfejlődött (hiperpláziás) polip és egy tubulusos adenoma (10 mm-es átmérővel) volt megtalálható. Ez azt mutatja, hogy előrehaladottabb stádiumú adenomák voltak jelen a kontroll csoportban, mint a kezelt csoportban.

A heti 3 napnál kevesebb napon történő gyümölcsfogyasztást alacsony bevitelnek tekintik és ez a kezelt csoport 29 %-ánál (28-ből 8-nál) volt megtalálható, összehasonlítva a kontroll csoport 33 %-ával (52-ből 17-nél) ($P = 0,80$). Heti három napnál kevesebb napon történő rendszeres zöldségfogyasztást közöltek 54 % esetében (28-ből 15-nél) a kezelt csoportnál, szemben a kontroll csoportban közölt 57 %-kal (51-ből 29-nél). A zöld- és fekete tea fogyasztás nem volt szignifikánsan eltérő a két csoportnál; körülbelül 44 % ivott zöld teát, és 51 % fekete teát. Mindkét csoportban a betegeknek körülbelül 10 %-a dohányzott és körülbelül 30 %-a szedett aszpirint rendszeresen. Nem szteroidos gyulladáscsökkentő gyógyszert [NSAID – Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug] hosszú távon a betegeknek 5% - 6%-a szedett mindkét csoportban. Rendszeres alkoholfogyasztást 83 % közölt a kezelt csoportban, összehasonlítva a kontroll csoport 62 %-ával ($P = 0,08$). A nem, életkor és BMI [testtömeg index] szerinti eloszlás megközelítőleg egyenletes volt a két csoportnál.



A flavonoiddal kezelt csoportban levő legtöbb beteg (31-ből 20) több, mint 12 hónapon keresztül szedte a táplálékkiegészítőt, 8 beteg 3 hónapnál kevesebb ideig szedte, 2 beteg 6 hónapig és egy beteg 12 hónapig. 27-ből három (11 %) enyhe kellemetlen érzésről számolt be és abbahagyta a flavonoid kezelést 3 hónapon belül. A 65 % többsége (26-ből 17) a flavonoidokat folyamatosan, naponta szedte.

Mivel az **1. táblázat** adatai alapján felvetődik, hogy a flavonoidok alkalmazásának van lehetséges kezelési hatása, gyógyászati vastagbélrák kimetszésen átesett betegek megfelelően kiválasztott csoportján elemeztük adatainkat. A kezelt csoport 14 kimetszett vastagbélrákos betege került összehasonlításra 15 kontroll beteggel (**2. táblázat**); valamennyien átesettek felügyeleti vastagbélrák tükrözésen. A kezelt személyek egyikénél sem fordult elő rák kiújulás, szemben a kontrolléknél előforduló 20%-kal (15-ből 3). A kontrollok közül két betegnél fordult elő áttétes vastagbélrák és egynél volt helyi rák kiújulás a sebészeti visszasarjadzásnál (anasztomózis). A visszaesési idő 2-3 év volt a sebészeti beavatkozást

követően azoknál a betegeknél, akiknél a rák kiújult. A kezelt betegek 7 %-ánál (14-ből 1-nél) és a kontrollok 27 %-ánál (15-ből 4-nél) adenomák fejlődtek ki, beleértve két diszpláziás adenomát (**3. táblázat**). Statisztikailag jelentős eltérés ($P = 0,02$) volt a két csoport között, amikor a rák kiújulás kombinált végpontját (incidentális rák és incidentális adenoma) értékeltük. A két csoport esetlegesen zavaró betegjellemzői nem különböztek szignifikánsan, kivéve a szokásos alkoholfogyasztást, amely szignifikánsan jelentősebb volt a kezelt betegeknél, mint a kontrolloknál. A rák kiújulás előre jelezhetően legfontosabb tényezője a korábbi rák stádium volt, ami nem volt szignifikánsan eltérő a két csoport között.

2. táblázat

A felügyeleti vastagbéltükrözés során a vastagbél rák eltávolításon átesett flavonoidokkal kezelt betegek és kontrollok klinikai változóinak összehasonlítása

	flavonoidos kezelés (14 fő, %)	kontrollok (15 fő, %)	P érték
férfiak/nők	7/7	7/8	>0,9
életkor (év) középvérték (IQR*)	75,0 (77-82)	81,0 (77-86)	0,12
BMI* (kg/m ²) középvérték (IQR*)	26,2 (24,6-28,0) (13 fő)	25,9 (24,5-27,5) (10 fő)	0,57
dohányzó/nem dohányzó	0/13 (0)	1/12 (8)	0,9
alkoholt rendszeresen fogyaszt/nem fogyaszt	13/0 (100)	7/5 (58)	0,015 ¹
fekete teát fogyaszt/nem fogyaszt	5/9 (36)	8/5 (61)	>0,26
zöld teát fogyaszt/nem fogyaszt	5/8 (36)	5/6 (45)	>0,9
gyümölcs fogyasztás  ≥ 3 napon hetente	2/11 (15)	2/10 (17)	>0,9
zöldség fogyasztás  ≥ 3 napon hetente	6/7 (46)	8/4 (67)	0,43
aszpirint szed/nem szed	4/10 (28)	7/7	0,44
nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert (NSAID=nonsteroidal anti-inflammatory drug) szed/nem szed	0/14 (0)	1/13 (7)	>0,9
vastagbélrák szemben a végbélrákkal	13/1 (93)	9/6 (60)	0,080
alacsony stádium szemben a magas stádiummal (I és II/III)	9/5 (64)	9/6 (60)	>0,9

felügyeleti idő vastagbél tükrözéssel évek: középérték (IQR)	4,0 (3,25-5)	3,0 (2-3)	0,022 ¹
---	-----------------	--------------	--------------------

***IQR** (interquartile range) = interkvartilis tartomány (25-75%)

***BMI** (body mass index) = testtömeg index

¹ = P<0,05-nél jelentősen eltér

3. táblázat

Vastagbélrák eltávolításon átesett flavonoidokkal kezelt betegek vastagbél neoplázia kiújulásának összehasonlítása a kontrollokkal

	kezelték (az összes %-a, 14 fő)	kontrollok (az összes %-a, 15 fő)	abszolút eltérés (%)	RRR* (relatív kockázati arány)	NNT* (kezelésre szoruló száma)	P érték
rák kiújulás/ nincs kiújulás	0/14 (0)	3/12 (20)	20		5	0,125
adenoma kiújulás/nincs kiújulás	1/13 (7)	4/11 (27)	20	3,9	5	0,101
neoplázia kiújulás/nincs kiújulás	1/13 (7)	7/8 (47)	40	6,7	2,5	0,0271*

*RRR= relative risk ratio – relatív kockázati arány

*NNT=number needed to treat – kezelésre szoruló száma

*¹ = jelentősen eltér P <0,05-nél

MEGÁLLAPÍTÁSOK

A korábban vastagbél rák eltávolításon átesett betegek fő aggodalmát rák kiújulási kockázata jelenti. A II. és III. stádiumú (az UICC [International Union against Cancer – Nemzetközi rákellenes Szövetség] stádium rendszere szerint) sebészetileg gyógyítható vastagbélrák eseteinél a követéses vizsgálat 3-4 éven belüli 40 %-os kiújulást mutatott. A legjobb eredményeket az I. és II. stádiumú rákokra jelentették (körülbelül 90 %-os túlélés, kiújulás nélkül). A III. stádiumú rák prognózisa (rákos helyi nyirokcsomók) kevésbé kedvező, de javítható kiegészítő kemoterápiával. A kutatásunkban részt vevő kezelt személyek és kontrollok nem különböztek a kezdeti rákos stádiumot tekintve a sebészeti beavatkozáskor; mindkét csoport körülbelül 40 %-a III. stádiumú rákos volt, közülük csak 2 (kontrollok) részesült kiegészítő kemoterápiában, mivel a sebész biztos volt benne, hogy a legtöbb beteg nem lesz alkalmas a kiegészítő kemoterápiára. A daganat kiújulást a kemoterápiás kezelésben részesült betegek esetében a kontrolloknál nem vizsgálták, de túl kevés volt a beteg ahhoz, hogy elbírálhassuk, hogy ez befolyásolta volna-e az

eredményeket. A várt kiújulási arányokat találtuk a kontrolloknál (**3. táblázat**), de semmilyen incidentális rákot és csak egy incidentális adenomát találtunk a flavonoid hatásnak kitett betegeknél. A nyilvántartásban szereplő 160 betegből nyolcvanhetet választottunk ki, mivel csak 56 olyan kontrollt találtunk, akiket megfelelően hozzá lehetett illeszteni a 31 kezelt betegre. A körülbelül egy a kettőhöz (31 kezelt beteg, szemben az 56 kontrollal) megfelelési arány alkalmasnak látszott. Ebben a valós világ kutatásban a kezelt betegek 76 %-ánál és a kontrollok 43%-ánál végeztek felügyeleti vastagbélrák tükrözést; a kimetszéses betegek 80 %-ánál volt felügyeleti vastagbélrák tükrözés, de a polipkimetszéses betegeknek csak 33 %-ánál. Ez a tény befolyásolhatja az adenoma kiújulásra vonatkozó következtetések megbízhatóságát.

Kontrollált klinikai kísérletünk prospektív és megfigyeléses kohorsz kutatás volt, amelyet azzal a céllal végeztünk, hogy kiderítsük: a rák nyilvántartásból kiválasztott betegeknél vajon a hosszú távú flavonoid hatásnak való kitettség megváltoztatja-e a betegség kimenetelét a kezeletlen kontroll betegekkel összehasonlítva. Az alapelv igazolási kutatásnak ezen a bizonyítéka alapján a flavonoidok alkalmazhatóak kimetszéses vastagbélrákos betegeknél a kiújulási arány csökkentésére. A flavonoidok jó jelöltek a vastagbélrák elsődleges és másodlagos megelőzésére, mivel számos in vitro kutatás és állatkísérlet között jótékony hatásokat a rákburjánzás elnyomása, az antioxidáns- és érképző tulajdonságok tekintetében. Epidemiológiai vizsgálatok, in vivo és in vitro kísérletek és egy klinikai intervenciós kutatás alátámasztja ezt a koncepciót. Más szerzők nem tapasztaltak a flavonoidokhoz kapcsolódó védő hatást a vastagbélrák előfordulások esetében. A tea növényekből kivont flavonoidokat lehet bioprevenációs eszközként alkalmazni és ezeket táplálék kiegészítőkként gyártják és forgalmazzák. Egyéb megelőzési módszerek (pl. vitaminok, kivéve a folsavat) nem hatékonyak: vagy csak elhanyagolható hatékonyságot mutatnak (pl. kalcium, szelén), vagy általánosan nem alkalmazhatóak nem kívánatos mellékhatásaik vagy komplikációik miatt (aszpirin, NSAID-ok [Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs - Nem Sztteroidos Gyulladás Csökkentő Gyógyszerek]).

Vizsgáltuk a flavonoid táplálék kiegészítés hatékonyságát nagy kockázatú populáció esetében (kimetszett vastagbélrák), hogy vizsgáljuk hatását aránylag kis számú betegen, prognosztikus relevanciával rendelkező különböző klinikai változókra történő beállítást követően. Vannak azonban olyan prognosztikus klinikai tényezők, amelyeket nem vettünk figyelembe: ilyen a behatolás mélysége a vastagbél falába vagy a szövettani osztályozás. Nagyobb mintaméretű és nagyobb statisztikai érzékenységgű klinikai kutatásokra van szükség annak bemutatására, hogy a daganat kiújulásait illetően a flavonoidok hatásának való kitettség megváltoztatja a betegség kimenetelét. A flavonoidok képesek megakadályozni a daganat kiújulását a vastagbél hám genomjának védelme révén az olyan genotoxikus támadásokkal szemben, mint amilyenek az oxidatív károsodás, a szabad gyökök támadásai és az addukt képződés. A flavonoidok másodlagos növényi termékek, amelyek okozhatják a zöldségek és gyümölcsök néhány egészségügyi hatását. Még mindig nem ismert azonban, hogy a zöldségek és gyümölcsök milyen összetevői hatékonyak a daganat megelőzésben; a ballasztanyagok, a rostok és a másodlagos növényi termékek is jelentős szerepet játszanak. A flavonoidok, az indolok, az izocianátok, a kurkumin, a resveratrol, a glukozinolátok és egyéb növényi termékek hatással vannak a rákkeltő, a mutációt előidéző és a daganatos mechanizmusokra, de a bélrendszeri nyálkahártyát védő enzimeket is létrehozhatnak. A kémiai és a biológiai megelőzés típusa mellett életmódbeli tényezők, a tea fogyasztás típusa és mennyisége, genetikai tényezők, az aszpirin és az NSAID gyógyszeres kezelés is befolyásolhatja a betegség kimenetelét. Ezeket a változókat figyelembe kell venni, amikor a flavonoid intervenció hatásait értékeljük. Ahogyan azt az 1. és a 2. táblázatban bemutatjuk, ezek a változók jól kiegyensúlyozottak az esetek és kontrollok között. Azonban az alkoholfogyasztás jellemzőbb volt a kimetszett vastagbélrákkal kezelt betegeknél, mint a kontrolloknál. Nem hisszük, hogy a szokásos alkoholfogyasztásban mutatkozó

eltérések magyarázzák a kiújulásbeli különbségeket, mivel ha az etanolt hisszük rákkeltő kockázati tényezőnek, akkor inkább a flavonoid hatásnak kitett betegeknel növelné a kiújulás kockázatát.

Azt, hogy a betegek eleget tettek-e a flavonoid kezelésre vonatkozó előírásoknak, egy kérdőívbeli merített információk alkalmazásával értékeltük, amelyet a kezelt csoport 31 kezelt betegének adtunk. Ezeknek a kezelt betegeknek 67 %-a szedte a táplálék kiegészítőt 12 hónapnál hosszabb ideig, csak 10 %-uk hagyta abba a szedést az első 3 hónapon belül. Semmilyen mellékhatásról vagy nemkívánatos tünetről nem számoltak be.

A betegek szokásos zöldségfogyasztása mind a kezelt, mind pedig a kontroll csoportban **(1. és 2. táblázat)** meglehetősen alacsony volt (kevesebb, mint 3 napon hetente) és a betegeknek csak körülbelül 40 % - 50 %-a fogyasztott zöldséget három, vagy háromnál több napon hetente, ami még mindig nem elegendő a rák megelőzéshez. A betegeknek körülbelül 16 % - 30 %-a (esetek és kontrollok) között alacsony gyümölcsfogyasztást az étrendjében (kevesebb, mint 3 napon hetente). Így, az étrendi szokások nem szignifikáns eltéréseit figyeltük meg a kezelt és a nem kezelt betegek között. A saját maguk által kitöltött kérdőív, amelyet az étrendi szokások értékeléséhez használtunk, csak durva becslést nyújtottak és nem lettek validálva; azonban egy egyszerű és praktikus eszköz, amelyet jól fogadtak és megértettek a betegek.

A flavonoidok részei az emberi táplálkozásnak, tartalmazzák a zöldségek és a gyümölcsök, különösen az alma, a hagyma, a bogyós gyümölcsök, a citrusfélék, a tea, de még a csokoládé is. A betegek tea fogyasztása mérsékelt volt és a legtöbb esetben csak eseti tea fogyasztásról számoltak be..

A kontroll csoport vastagbélrák kimetszésen átesett betegei közül többen (14-ből heten, 50 %) szedett aszpirint, összehasonlítva az esetekkel (14-ből négyen, 28 %), de ez az eltérés nem volt statisztikailag szignifikáns (2. táblázat).

Vastagbélükrözéssel több felülvizsgálatot végeztek az eseteknél (65 %), mint a kontrolloknál (38 %) és a vastagbélükrözéssel lefedett időszak hosszabb volt az eseteknél, mint a kontrolloknál **(1. táblázat)**. Így tehát a kezelt betegeknek jobb esélyük volt a daganat felderítésre, ami a kezelés hasznáival szemben előítéletet kelthet. Amennyiben a kontrolloknál magasabb lett volna a felülvizsgálat intenzitása, a kiújulási arány náluk még magasabb lett volna.

Azoknál a betegeknel, akiknél korábban polipkimetszéssel eltávolított adenomák fordultak elő, a flavonoidokkal kezelték a kontrollokéhoz hasonló kiújulási arányt mutattak (körülbelül 50 %). Azonban a flavonoid kezelés alacsony kockázati incidenciájú adenomákhoz kapcsolódott, míg a kontroll csoport tartalmazott két rendellenes fejlődésű polip kiújulást **(1. ábra)**. Ezek az eltérések nem voltak statisztikailag szignifikánsak, de azt jelzik, hogy a flavonoidok is elnyomhatják az adenoma fejlődést és kialakulást. Cruz-Corea és mások nemrégiben azt közölték, hogy quercetin (ami egy flavonol) és kurkuminnal (curryből) történt kombinált kezelés gátolta az adenoma burjánzást családi adenomás polyposis coli [APC gén által kódolt fehérje]-val rendelkező betegeknel. Ez rámutat arra a lehetőségre, hogy magas kockázatú betegeknel a flavonoidok hosszú távú kezelés keretében történő szedése elnyomhatja a daganat kiújulást.

Következtetés: egy kontrollált, prospektív és megfigyeléses kísérleti kutatás felveti annak lehetőségét, hogy a hosszú távú flavonoid kezelés csökkentheti a vastagbélrák kiújulását magas kockázatú betegeknel, különösen azoknál, akiknél végeztek vastagbélrák kimetszést. Ezért a flavonoid táplálék kiegészítést vizsgálni kell további klinikai kutatásokkal, hogy bebizonyíthassuk ennek a koncepciónak a hatékonyságát és validitását.

Háttér

A rák kiújulása vastagbélrákos betegeknél gyógyászati célú sebészeti kimetszést követően általános probléma, amely körülbelül 20 % - 40 %-ban fordul elő a megelőző rákos stádiumtól függően. Ezeknek a betegeknek a számára alapvető, hogy megtalálják a módját ennek a szerencsétlenségnek a megelőzésére.

Kutatási frontvonalak

A kiújulás megelőzését el lehet érni azzal, hogy ragaszkodunk a sok gyümölcsöt és zöldséget tartalmazó étrendhez, vagy magasabb stádiumú daganatok esetében sejtsztódás gátló (citosztatikus) kemoterápiával (kiegészítő kemoterápia). A kemoterápia nagyon kimerítő és kellemetlen mellékhatásokkal jár. Az étrendi rendelkezéseket nehéz betartani és felfúvódást, gázokat és gyomorfájdalmakat idézhetnek elő.

Újítások és áttörések

Más szerzők és cikkek felvetik azt, hogy a flavonoidok megelőzhetik a vastagbélrákot egészséges étrendi szokások révén, vagyis magas flavonoid tartalmú ételek bevitele révén. Az összes ilyen kutatás epidemiológiai adatokon alapul, nem mindig konzisztens és néha ellentmondásos, A mi kutatásunk intervenciós megközelítésen alapul táplálék kiegészítéssel (tabletták formájában) és ilyet korábban még nem végeztek. Adataink arra utalnak, hogy minden olyan beteget, akinél fennáll a vastagbélrák kiújulásának veszélye, flavonoid táplálék kiegészítővel kellene kezelni.

Szakértői értékelés

Jól megtervezett cikk. A szerzők bemutatták, hogy a flavonoid keverékkel hosszú távon fenntartott kezelés csökkentheti a vastagbélrák kiújulási arányát olyan személyeknél, akik áttestek kimetszéses vastagbélrákon. Érdekes cikk.