

BJC

British Journal of Cancer

Egy orvosi tápszerrel végzett szupportív kezelés hatékonyak bizonyult kolorektális rák kezelésében*

F Jakab, Y Shoenfeld, Á Balogh, M Nichelatti, A Hoffmann,
Zs Kahán, K Lapis, Á Mayer, P Sáy, P,
F Szentpétery, A Telekes, L Thurzó, A Vágvölgyi and M Hidvégi

*Eredeti megjelenés: Jakab F, Shoenfeld Y, Balogh Á, Nichelatti M, Hoffmann A, Kahán Zs,
Lapis K, Mayer Á, Sáy P, Szentpétery F, Telekes A, Thurzó L, Vágvölgyi A, Hidvégi M:
A medical nutriment has supportive value in the treatment of colorectal cancer.
Br J Cancer 89: 465-469. 2003.

British Journal of Cancer (2003) 89, 465 – 469

© 2003 Cancer Research UK All rights reserved 0007–0920/03 \$25.00



www.bjcancer.com

Egy orvosi tápszerrel végzett szupportív kezelés hatékonynak bizonyult kolorektális rák kezelésében

F Jakab¹, Y Shoenfeld^{*2}, Á Balogh³, M Nichelatti⁴, A Hoffmann⁵, Zs Kahán⁶, K Lapis⁷, Á Mayer⁸, P Sáyó⁹, F Szentpétery¹, A Telekes⁵, L Thurzó⁶, A Vágvölgyi⁹ és M Hidvégi¹⁰

¹Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház, Sebészeti és érsebészeti osztály, Budapest, Magyarország, ²Sackler Orvostudományi Egyetem, 'B' Orvosi Intézet, Tel-Aviv Egyetem, Sheba Orvosi Központ (Department of Medicine 'B', Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Sheba Medical Center) Tel-Hashomer 52621, Izrael, ³Szegedi Tudományegyetem, Sebészeti Klinika, Magyarország, ⁴Biostatistikai Részleg (Biostatistics Unit), Associazione Malattie del Sangue, Hospital Niguarda Ca Granada, Milánó, Olaszország, ⁵Biomedicina Első Magyar Rákutató és Onkológiai Zrt., Budapest, Magyarország, ⁶Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Magyarország, ⁷Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákutató Intézet, Budapest, Magyarország, ⁸Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház, Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Budapest, Magyarország, ⁹Debreceni Egyetem, II. sz. Sebészeti Klinika, Magyarország, ¹⁰Országos Rabbiképző-Zsidó Egyetem, Budapest, Magyarország

Az MSC (Avenar) egy olyan orvosi tápszer, amely preklinikai és megfigyeléses klinikai vizsgálatok eredményei alapján antimetasztatikussá tehető, toxicitás nélkül. Jelen, nyílt elrendezésű, kohort vizsgálat a rákellenes kezeléshez adott MSC (9 g naponta egy alkalommal) és az önmagában alkalmazott rákellenes kezelés hatását hasonlította össze három onkosebészeti központból bevont, kolorektális rákban szenvedő betegeknél. A vizsgálat során a kohortokba való kerülés a betegek kívánsága alapján történt. 66 kolorektális rákban szenvedő beteg részesült több mint 6 hónapig kiegészítő MSC kezelésben, míg a kontroll csoportot 104 beteg alkotta (ők csupán rákellenes kezelésben részesültek). A két csoport között nem mutatkozott statisztikai különbség a diagnózis felállításától az utolsó vizit idejéig eltelt időszakban. A végpontelemzés alapján a progresszióval összefüggő események szignifikánsan ritkábban jelentkeztek az MSC csoportban (újraonkorecidencia: 3,0 kontra 17,3 %, $p < 0,01$; új metasztázisok: 7,6 kontra 23,1 %, $p < 0,01$; elhalálozás: 12,1 kontra 31,7 %, $p < 0,01$). A túlélésre vonatkozó elemzés szignifikáns mértékű javulást észlelt az MSC csoportban a progressziómentes ($p = 0,0184$) és a teljes túlélés ($p = 0,0278$) valószínűségében. A Cox-féle proporcionális kockázat szerint a túlélés prediktorainak az UICC stádium és az MSC kezelés bizonyultak. A rákellenes kezelés kiegészítése MSC-vel több mint 6 hónapon keresztül, kedvező hatású kolorektális rákban szenvedő betegeknél a teljes és a progressziómentes túlélés tekintetében.

British Journal of Cancer (2003) 89, 465-469. doi:10.1038/sj.bjc.6601153

www.bjcancer.com

Kulcsszavak: fermentált búzacsíra kivonat, kolorektális rák, kohort vizsgálat, progressziómentes és teljes túlélés

A metoxi-szubsztituált benzokinonokra standardizált, Magyarországon 2002 óta orvosi tápszerként bejegyzett (törzskönyvi szám: 503), fermentált búzacsíra kivonatról (kódnév: MSC, kereskedelmi név: Avenar) mostanában bizonyosodott be, hogy tumoros sejtekben apoptózist indukál, gátolja a nukleinsav szintézishez szükséges enzimátikus folyamatokat (Boros *et al*, 2001; Comin-Anduix *et al*, 2002) valamint az I. típusú fő hisztokompatibilitási komplex (MHC I) fehérjék sejtfelszíni koncentrációjának csökkenését indukálja (Fajka-Boja *et al*, 2002). Kimutatták továbbá, hogy a kivonat erőteljesen gátolja az azoximetán által indukált vastagbélrákot patkányokban (Zalatnai *et al*, 2001). Egérkísérletekben az 5-fluorouracil (5FU) injekció és a per os MSC kombinált alkalmazása az 5FU monoterápiánál hatékonyabban gátolta a vastagbélrák által adott májmetasztázisok kialakulását (Hidvégi *et al*, 1999). A fenti eredményekből kiindulva nyílt elrendezésű, multicentrikus kohort vizsgálatot terveztünk annak céljából, hogy megállapítsuk a progressziómentes túlélés várható különbségét rákellenes kezelésben vagy kombinált, rákellenes és MSC kezelésben részesülő, kolorektális rákban szenvedő betegek esetében.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Nyílt elrendezésű, összehasonlító, kohort vizsgálatot végeztünk annak érdekében, hogy megállapítsuk, vajon az MSC-vel kiegészített sebészi és radio-és/vagy kemoterápia hatékonyabb-e az önmagában alkalmazott sebészi és radio-és/vagy kemoterápiánál. A vizsgálatba citológiai vagy hisztológiai dokumentált, kolorektális rákban (Dukes A-D stádium) szenvedő, a WHO szerinti 0, 1-es vagy 2-es performance státusszal, megfelelő szervfunkciókkal, legalább 6 hónapos várható túléléssel rendelkező, legalább 18 éves betegeket vontunk be. Nem vettük figyelembe a diagnózis felállításának dátumát. Nem tekintettük kritériumnak a korábbi radio-és/vagy kemoterápiát, azonban minden betegnek kuratív sebészi beavatkozásra kellett átesnie betegségének diagnosztizálásakor. Ez magába foglalta a primer tumor teljes eltávolítását, valamint a megfelelő limfadenektómiát. A preoperatív kivizsgálás által feltárt távoli metasztatikussá válások esetén máj- és/vagy tüdőrezekciót szintén végrehajtottak. A vizsgálatba történő bevonás időpontjában azonban több beteg rendelkezett kimutatható és inoperábilis metasztázissal.

A kizárási kritériumok a következők voltak: májattétellel nem összefüggő, súlyos, parenchimális májbetegség; súlyos veseelégtelenség, légzési elégtelenség; súlyos kardiovaszkuláris betegség a kórelőzményben, egyéb rákos megbetegedés a kórelőzményben, terhesség és szoptatás. A vizsgálati tervet jóváhagyta a Regionális Helsinki Bizottság, továbbá minden beteg a vizsgálatba történő belépése előtt írásos hozzájárulását adta a részvételhez.

*Felelős szerző: Dr. Y. Shoenfeld; E-mail: shoenfel@post.tau.ac.il

Érkezett: 2002. november 21; átdolgozva: 2003. április 8; elfogadva: 2003. május 25.

Tekintettel arra, hogy az MSC vény nélkül, szabadon hozzáférhető volt a betegek számára, a betegek döntésük alapján kerültek a két csoportba (MSC és „kontroll”) valamelyikébe. Amennyiben a betegek hajlandók voltak MSC-t szedni, akkor az MSC vizsgálati csoportba kerültek. Azon betegek, akik elutasították az MSC szedését, a kontroll csoportba kerültek. A betegek döntése alapján történő csoportosítás során etikai szempontokat is figyelembe vettünk, azaz azon betegek, akik egyébként is hajlandók lettek volna szedni az MSC-t, ingyen kapták meg azt, míg akik egyébként sem szedték volna az MSC-t, a kontroll csoportot alkották. Az eljárás jellege miatt sem randomizációt, sem rétegzést nem hajtottunk végre. A kontroll vizsgálatok során a betegeket rutinszerűen megkérdeztük arról, hogy szednek-e bármilyen táplálékkiegészítőt vagy orvosi tápszert, beleértve az MSC-t, és ezen betegek szérumaik közül véletlenszerűen, két MSC szedésre jellemző molekula, a 2-metoxi-benzokinon (MBQ) és 2,6-dimetoxi-benzokinon (DMBQ) vizsgálatát végeztük el. Azon betegeket, akik a feltett kérdésre igennel válaszoltak, vagy akik széruma a fenti molekulák egyikére pozitívnak bizonyult, kizártuk a kontroll csoportból. Az MSC szedés monitorizálását és a betegek compliance-ét a metoxi-szubsztituált benzokinonok (MBQ és DMBQ) abszorpciójának vizsgálatával végeztük. Ez a két marker a feldolgozatlan búzacsrában glikozidok formájában van jelen, majd a fermentáció során aglikonná alakul. A szérumokat szilárd fázisú extrakcióval készítettük elő, majd fordított fázisú, nagyteljesítményű folyadékkromatográfiát végeztünk. Az MBQ és DMBQ markereket tömegspektrometriával, egyetlen ion detekcióval azonosítottuk. Az összetevőket atmoszférikus nyomású kémiai ionizációval elemeztük. A detekciós küszöb 2 ng/10 ml szérum volt. Az elemzések mellett az MSC csoport betegeinek vissza kellett szolgáltatniuk az üres tápszereket, mielőtt az új tápszereket megkapták volna.

A túlélésre vonatkozó elemzésnél a statisztikai próba erejét $1-\beta=0,8=80\%$ -nál, míg a szignifikancia szintet $\alpha=0,05=5\%$ -nál határoztuk meg. Ennek megfelelően, Freedman módszerét alkalmazva, feltételezve, hogy a kontroll csoportban az átlagos utánkövetés melletti betegségmentes túlélési valószínűség hozzávetőlegesen 50%, valamint az MSC csoportban előzetes állatkísérletek és korai klinikai tapasztalatok alapján megbecsült, 25%-os betegségmentes túlélési valószínűség növekedésével számolva, a csoportonkénti minimális betegszám 62 volt.

Az MSC csoport betegei rákellenes kezelés mellett 9g, 150 ml vízben feloldott MSC-t kaptak per os, amit a vizsgálat teljes ideje alatt, vagy legalább 6 hónapon keresztül, naponta egyszer, egyszerre kellett meginniük. A kezelési időt az első és az utolsó teljesített vizit közötti idővel határoztuk meg. A kontroll csoport betegei kizárólag rákellenes kezelésben részesültek. „Rákellenes kezelés” alatt a Mayo Klinika standard kemoterápiás protokollja alapján meghatározott, 5-FU alapú kezelés és/vagy műtétet követő radioterápia értendő.

Minden beteget megvizsgáltunk a vizsgálatba történő belépéskor, az első hónap végén, valamint ezt követően minden 12. héten. A vizsgálatok során minden, képpalkotó eljárásokkal (röntgensugárzás, ultrahang vagy mágneses rezonancia) detektálható léziót megmértünk, laboratóriumi vizsgálatot (hematológiai, kémiai és vizeletvizsgálat) és fizikális vizsgálatot végeztünk, valamint rögzítettük a kezeléssel összefüggő, toxicitásokra vonatkozó adatokat. Tumorprogresszióknak a tumor teljes területének legalább 25%-os növekedését vagy bármilyen új lézió megjelenését tekintettük. A progresszió megállapításánál az elhalálozásokat is figyelembe vettük. Az idővel összefüggő eseményeknél a diagnózis felállításának dátumát tekintettük kiindulásnak.

Jelen vizsgálat elsődleges végpontja a két csoport progressziómentes túlélésének megállapítása volt. Ennek megállapításához kétoldalú, nem rétegzett log-rank próbát (Kaplan-Meier módszer) alkalmaztunk, ahol statisztikailag szignifikánsnak a $p<0,05$ értéket tekintettük. A többi összehasonlításnál z -próbát, Mann-Whitney-féle z -próbát, Fisher-féle exakt próbát és Student-féle t -próbát alkalmaztunk.

Az eltérő változók (kor, nem, betegség stádiuma, kemoterápia, radioterápia, MSC kezelés) túlélésre gyakorolt hatásának elemzésére a Cox-féle

proporcionális kockázati (PK) modellt alkalmaztuk. A jelen elemzés során figyelembe vett hat független változó (lásd még a 3. táblázatot) kapcsán megállapított Cox-féle PK az általános képlet

$$r_{uj} = x_{uj} - \frac{\sum_{k \in R_j} x_{uk} \exp(x_k \hat{\beta}_x)}{\sum_{k \in R_j} \exp(x_k \hat{\beta}_x)}$$

Schoenfeld-féle reziduuumainak (Schoenfeld, 1982) felhasználásával történt mindegyik x_u kovariáns esetén úgy, hogy az r_{uj} értéke a sikertelen j -edik megfigyelés kovariánsa és a kovariáns értékek átlaga közti különbségnek felel meg, a Cox-féle modell becsült kockázatai szerint súlyozva. A Grambsch és Therneau (1994) által kifejlesztett általánosított módszerrel végzett reziduális elemzés nem észlelte a Cox-féle PK feltevésének megsértését.

EREDMÉNYEK

1998 novembere és 2001 márciusa között három onkosebészeti intézményből (Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház, Szegedi Tudományegyetem, és Debreceni Egyetem, Magyarország) összesen 170 kolorektális rákban szenvedő beteg lépett be a vizsgálatba. Az intézményekben a független adatgyűjtést a Medix CRO Company végezte. A betegeknél vagy újonnan diagnosztizáltak a rákos megbetegedést, vagy kontroll vizsgálatra érkeztek korábban diagnosztizált és kezelt betegségük miatt. Betegségének progressziója miatt a kontroll csoport hat betege döntött az MSC szedés elkezdése mellett. Ezen betegek adatai nem kerültek elemzésre.

A betegek jellemzőit az 1. táblázat mutatja be. Mivel az MSC kezelés a betegek döntésétől függött, a két csoport egyes jellemzők tekintetében nem volt kiegyensúlyozott. A kontroll csoport betegeinek átlag életkor szignifikánsan magasabb volt az MSC csoport betegeinek életkoránál (66,1 *kontra* 61,7; $p=0,004$).

Ezzel ellentétben, az MSC csoport betegeinek előrehaladottabb volt a betegsége (Mann-Whitney próba: $z=4,618$; $p<0,001$). Az MSC csoportban a betegek 27,3%-a, míg a kontroll csoportban 3,8% szenvedett 4. stádiumú (metasztatikus) betegségben ($p<0,001$). A betegség diagnosztizálásától a vizsgálatba történő belépésig eltelt átlagos idő szignifikánsan hosszabb volt az MSC csoportban, mint a kontroll csoportban (11,2 hónap *kontra* 1,1 hónap; $p<0,001$). A két csoport nem különbözött azonban a diagnózis felállítása és az utolsó teljesített vizit között eltelt átlagos idő tekintetében (29,6 az MSC és 34,0 hónap a kontroll csoportban; Student-féle t -próba: $t=1,494$; $p=0,137$). Nem volt szignifikáns különbség a két csoport kemoterápiában részesülő betegeinek számában sem ($z=1,819$; $p=0,069$). A kontroll csoportban ugyanakkor szignifikánsan több beteg részesült radioterápiában ($z=3,406$; $p<0,001$). A vizsgálatba való belépéskor számított átlagos életkort leszámítva, kiindulásakor a prognózis szignifikánsan rosszabb volt az MSC csoportban, mint a kontroll csoportban.

A végpontok elemzésénél a progresszióval összefüggő események (újonnan rekuráló betegség, új metastatikus léziók, elhalálozás) szignifikánsan gyakrabban jelentkeztek a kontroll csoportban (2. táblázat). A log-rank elemzés (Kaplan-Meier becslés) szignifikáns különbséget mutatott mind a progressziómentes, mind a teljes túlélés kumulatív valószínűségének tekintetében az MSC csoport betegeinek javára (1. és 2. ábra).

A Cox-féle proporcionális kockázati modell (változó utánkövetés mellett) szerint az UICC stádium és az MSC kezelés számított a túlélés erőteljes prediktorának (3. táblázat).

Az orvosi tápszert adagolása biztonságosnak bizonyult. Nem észleltünk súlyos nemkívánatos eseményt (NCI-CTC 3-4 fokozat). Összességében a készítmény íze számított a szedéssel összefüggő legkellemetlenebb tapasztalatnak, de ennek ellenére sem észleltünk a betegek részéről rossz compliance-t, és a vérvizsgálatok szerint sem változott az MSC felszívódása a betegek kör-

I. táblázat A betegek kiinduláskor mért jellemzői

	MSC (n=66)		Kontroll (n=104)	
	Szám	%	Szám	%
Nem				
Férfi	40	60,6	57	54,8
Nő	26	39,4	47	45,2
Kor (év)				
Átlag	61,7		66,1	
Terjedelem	36-88		40-79	
A betegség UICC beosztása ^b				
1. stádium	5	7,6	20	19,2
2. stádium	17	25,7	48	46,2
3. stádium	26	39,4	32	30,8
4. stádium ^c	18	27,3	4	3,8
Rekuráló betegség ^d	4	6,1	1	1
Metasztatikus léziók				
Összesen ^e	21		4	
Máj ^f	13		4	
Tüdő ^g	6		0	
Egyéb szervek ^h	2		0	
A diagnózistól a jelen értékelésig eltelt idő ^h (hónapok)				
Átlag	29,6		34,0	
Medián	23,5		28,0	
Szórás (S.D.)	15,8		20,2	
Az átlag szórása (S.E.M.)	1,9		2,0	
Terjedelem	7-71		7-61	
Kemoterápiában részesülő betegek száma ^h	43	65,2	53	51,0
Radioterápiában részesülő betegek száma ⁱ	18	27,3	56	53,8
Az MSC kezelés időtartama (hónapok)				
Átlag	18,3			
Terjedelem	7-31			

^ap=0,004; ^bMann-Whitney-féle z=4,618, p<0,001. ^cp<0,001; ^dNem szignifikáns különbség; ^eFisher-féle exakt próba: p<0,01; ^fFisher-féle exakt próba: p<0,01; ^gFisher-féle exakt próba: p<0,01; ^hNem szignifikáns különbség; z=3,406, p<0,001

2. táblázat A progresszióval összefüggő események előfordulása (végpont elemzés)

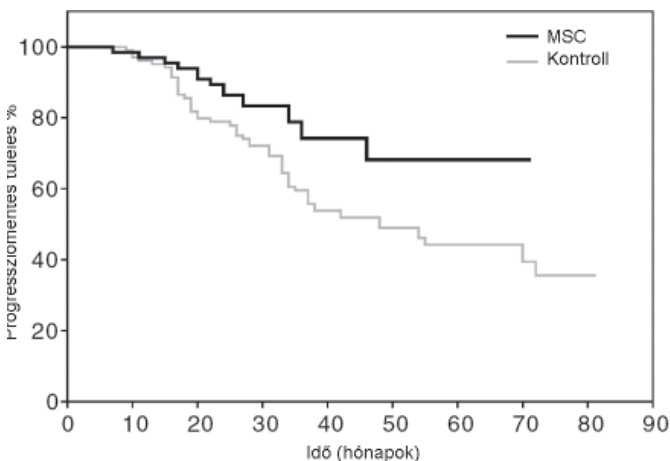
	MSC (n=66)		Kontroll (n=104)	
	Szám	%	Szám	%
Új rekuráló betegségben szenvedő betegek ^a	2	3,0	18	17,3
Új metastatikus betegséggel diagnosztizált betegek ^a	5	7,6	24	23,1
Elhalálozások ^a	8	12,1	33	31,7
Progresszióknak számító eseményeket elszenvedett betegek összesített száma ^b	11	16,7	44	42,3

^ap<0,01; ^bp<0,001

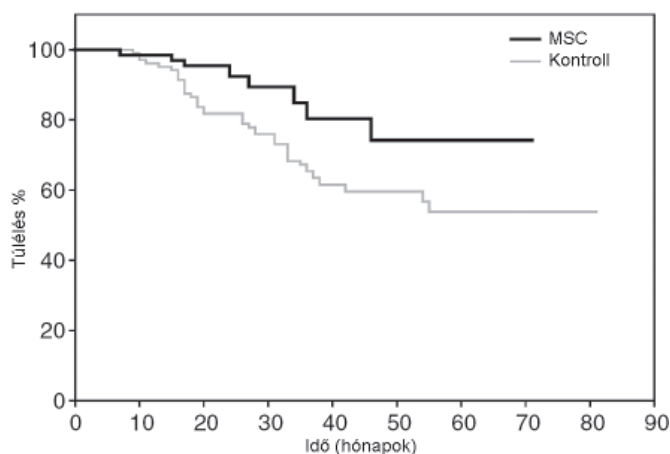
ében. Az MSC csoportban az MSC szedése kapcsán a következő mellékhatások jelentkeztek (zárójelben az események abszolút számát tüntetjük fel): hasmenés (négy), hányinger és hányás (kettő), gázképződés (egy), hasi teltségérzés (egy), laza széklet (egy), székrekedés (egy).

MEGBESZÉLÉS

Legjobb tudomásunk szerint jelen vizsgálat az első a szakirodalomban, amely az emberiség egyik legalapvetőbb élelmiszeréből, a búzából nyert fermentált kivonat szupportív hatását támasztotta alá klinikai adatok segítségével, kolorektális rákos megbetegedések rákellenes terápiájának esetében.



I. ábra Kolorektális rákban szenvedő betegek progressziómentességének túlélési valószínűségének kumulatív becslése Kaplan-Meier szerint. Log-rank próba: $\chi^2=5,32$; $p=0,0184$



2. ábra Kolorektális rákban szenvedő betegek teljes túlélési valószínűségének kumulatív becslése Kaplan-Meier szerint. Log-rank próba: $\chi^2=4,66$; $p=0,0278$

A vizsgálatot az MSC hosszú távú, szupportív hatásának elemzése céljából végeztük kolorektális rákos betegeknél. Jelen kohort vizsgálat elrendezésének hiányosságait etikai megfontolások mellett fogadtuk el. Mivel a betegek saját döntésük alapján kerülhettek a vizsgálati csoportok valamelyikébe, a két csoport kiegyensúlyozatlanná vált, ugyanakkor prognosztikai faktorok tekintetében (az átlagos életkort leszámítva) a kontroll csoport volt kedvezőbb. A kiegyensúlyozatlan csoportok nem befolyásolták az adatgyűjtést. Mivel az MSC csoport betegek a vizsgálatba történő beválasztás időpontjában rosszabb prognózissal rendelkeztek, azt feltételeztük, hogy amennyiben a kontroll csoporttal szemben bármilyen javulást észlelünk, az az MSC jótékony hatását támasztja alá kolorektális betegek esetében. Megállapíthatjuk, hogy ezen búza kivonat sebészi beavatkozással és radio/kemoterápiával kombinálva gátló hatást fejthet ki a teljes tumorprogresszióra, beleértve az új metastázisok kialakulását, valamint meghosszabbíthatja a kolorektális rákban szenvedő betegek túlélési idejét. A Cox-féle regressziós elemzés szerint a túlélés független prediktorainak az UICC és a több mint 6 hónapig tartó MSC kezelés bizonyultak. A bevont betegek életkora nem volt szignifikáns hatású e tekintetben. Tekintettel arra, hogy az MSC-t radio/kemoterápiával kombinációban alkalmazták, valamint hogy az ilyen betegek többségénél (87%) a radio/kemoterápiával egyidejűleg adagolták, az MSC hatásai nem

3. táblázat Kolorektális rákos megbetegedésben szenvedő betegek túlélésének többváltozós elemzése (Cox-féle regresszió), proporcionális kockázati modell: $\chi^2=22,756$; $p=0,0009$

Változó	β	S.E.M.	Szignifikancia	Exp(β)	95% konfidencia intervallum (CI)
UICC stádium	0,704	0,197	$p=0,0004^a$	2,02	1,37-2,98
MSC kezelés	-1,103	0,388	$p=0,0045^a$	0,33	0,16-0,71
Életkor	0,236	0,015	$p=0,113$	1,02	0,99-1,05
Nem	0,261	0,276	$p=0,342$	1,30	0,76-2,23
Radioterápia	-0,204	0,311	$p=0,513$	0,82	0,44-1,50
Kemoterápia	-0,088	0,336	$p=0,794$	0,92	0,47-1,77

^aszignifikáns hatás

választhatók külön a konvencionális kezelésmódszerek hatásaitól, és nem állapítható meg az MSC korábban alkalmazott radio/kemoterápiára gyakorolt esetlegesen jótékony hatása sem. Figyelemre méltó, hogy kísérletes vastagbél karcinogenezis modell kísérletek eredményei szerinti 70%-os neoplasztikus tumorprevenció hatásával (Zalatnai et al, 2001) összhangban, jelen vizsgálatban az MSC kolorektális rákban szenvedő betegeknek közel 70%-kal csökkentette az elhalálozás kockázatát (lásd az exp(β)) értékeket a 3. táblázatban az alábbiak szerint kiszámítva: $100 \times (1 - 0,33) = 0,67 = 67\%$.

A kiegészítő MSC kezelés humán kolorektális rák kezelésében megfigyelt jótékony hatása mellett nemrég közöltek egy randomizált vizsgálatot, ahol a kivonat hatékonynak bizonyult 3. stádiumú melanómában szenvedő betegek progressziójának tekintetében (Demidov et al, 2002). Kimutatták továbbá, hogy a kiegészítő MSC terápia javítja az életminőséget és csökkenti a fáradékonyságot előrehaladott tüdőrákban (Hidvégi et al, 2003).

Az MSC számos hatást fejt ki az immunrendszerre. Az MSC által előidézett I. típusú MHC molekulák downregulációja a tumoros sejtek membránjának külső felszínén elősegíti az NK-sejtek neoplasztikus sejtek ellen kifejtett aktivitását (Fajka-Boja et al, 2002). Az MSC által kezelt makrofágok emelkedett tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α) szekréciója elősegíti ezen sejtek tumorelles aktivitását (Telekes és Hidvégi, 2001). Fontos megjegyezni, hogy az MSC fokozza a két leghatékonyabb tumorelles celluláris immunmechanizmus aktivitását. Kimutatták továbbá, hogy az MSC fokozza az intercelluláris adhéziós molekula-1 (ICAM-1) endotheliális sejtek felszínén történő expresszióját (Telekes és Hidvégi, 2001). Ismert jelenség, hogy a szolid humán tumorok ereinek endotheliális sejtjein az egészséges szövetek endotheliális sejtekhez viszonyítva csökkent az ICAM-1 expressziója, amit a tumorszövet védekező mechanizmusának tekintenek, hiszen így kevésbé jön létre hatékony leukocita infiltráció (Griffionen et al, 1996). Az MSC nem csupán az ICAM-1 termelődést indukálja, hanem a TNF- α hatásával szinergista hatásúnak is bizonyult. Ezen megfigyelések legalább részben magyarázzák az MSC antimetasztikus hatását.

Kimutatták továbbá, hogy az MSC apoptózist indukál a rákos sejtekben (Fajk-Boja et al, 2002). Az MSC programozott sejthalált indukáló hatásának hátterében egy nemrég közölt tanulmány a poli(ADP ribóz) polimeráz ha-

sadását, és ezáltal a kaszpáz-3 szerepét emelte ki, ami az MSC kezelés sejtmotilitást csökkentő és így metasztázis kialakulást gátló direkt hatására utal (Comín-Anduix et al, 2002).

A fenti pozitív klinikai eredmények egy másik lehetséges magyarázata egy olyan kísérletből származik, amely során az MSC szignifikáns terápiás hatékonyságát igazolták olyan egereken, amelyeknél kísérletesen szisztémás lupusz eritematózuszt (SLE) idéztek elő. A kivonat enyhítette a betegség tüneteit, csökkentette az ellenanyag termelődést, növelte a Th1- és késleltette a Th2 sejtek válaszát (Ehremfeld et al, 2001). A Th1/Th2 egyensúly megnövekedett celluláris immunválasz irányába történő eltolódása jótékony hatású lehet az említett humán rákos megbetegedésekben.

Az immunológiai hatások mellett azt is kimutatták, hogy az MSC szelektíven és dózistól függően gátolja a nukleinsavak fontos molekulájának, a ribóz szintézisét rákos sejtekben azáltal, hogy a pentóz-foszfát ciklus nem-oxidatív enzimjeinek aktivitását befolyásolja és a közvetlen glükóz oxidációt a zsírsavszintézis irányába tolja el (Boros et al, 2001, 2002; Cascante et al, 2002). Az MSC kezelés csökkenti a pentóz-foszfát ciklus során a nukleinsav szintézis széntartalmú szubsztrát molekuláinak keletkezését rákos sejtekben, ami a DNS replikáció során redukáló ekvivalensek hiányához vezethet, amely molekulák alapvető szerepet töltenek be a ribonukleinsavak dezoxiribonukleinsavakká történő redukciójában (Comín-Anduix et al, 2002). A glükózból előállított ribóz általi nukleinsav szintézis és a DNS replikáció egyidejű csökkenése a rákos sejtek csökkent mértékű proliferációjához vezethet, ami magyarázhatja a lassú betegségprogressziót és az emelkedett túlélési arányt az MSC csoportban.

Valószínű, hogy a fenti mechanizmusok összessége elegendő elméleti hátteret fog szolgáltatni a fermentált búzacásra kivonat kolorektális rákos megbetegedések kezelése során tapasztalt, szupportív hatásának magyarázatához.

KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Jelen tanulmány a Magyar Köztársaság Kormányának BIO-00098/2000 számú projektjének támogatásával jött létre.

REFERENCIÁK

- Boros LG, Cascante M, Lee W-NP (2002) Metabolic profiling of cell growth and death in cancer: applications in drug discovery (A sejtnövekedés és sejthalál metabolikus profiljának meghatározása rákellenes gyógyszerek kifejlesztése során). *Drug Discovery Today* 7 (6): 18–26
- Boros LG, Lapis K, Szende B, Tömösközi-Farkas R, Balogh Á, Boren J, Marin S, Cascante M, Hidvégi M (2001) Wheat germ extract decreases glucose uptake and RNA ribose formation but increases fatty acid synthesis in MIA pancreatic adenocarcinoma cells (A búzacásra kivonat csökkenti a glükózfelvételt és az RNS ribózképződést, valamint növeli a zsírsavszintézist MIA hasnyálmirigy adenocarcinóma sejtekben). *Pancreas* 23: 141–147

Cascante M, Boros LG, Comín-Anduix B, Aauri P, Centelles JJ, Lee W-NP (2002) Metabolic control analysis in drug discovery and disease. *Nat Biotechnol* 20: 243–249

Comín-Anduix B, Boros LG, Marin S, Boren J, Callol-Massot C, Centelles JJ, Torres JL, Agell N, Bassilian S, Cascante M (2002) Fermented wheat germ extract inhibits glycolysis/pentose cycle enzymes and induces apoptosis through poly(ADP-ribose) polymerase activation in Jurkat T-cell leukemia tumour cells (A fermentált búzacásra kivonat gátolja a glikolízis/pentóz-foszfát ciklus enzimjeit és apoptózist indukál a poli(ADP-ribóz) polimeráz aktiváció által Jurkat T-sejtes leukémia tumorsejtekben). *J Biol Chem* 277: 46408–46414

Demidov LV, Manzhuk LV, Kharkevitch GY, Artamonova EV, Pirogova NA (2002) Antimetastatic effect of Avemar in high-risk melanoma patients. (Az Avemar an-

- timetasztatikus hatása magas rizikójú melanómás betegeknek) (Absztrakt száma: P868). *18th UICC International Cancer Congress*. Oszló, Norvégia, Június 30–Július 5. *Int J Cancer* **100** (Suppl 13): 408
- Ehrenfeld M, Blank M, Shoenfeld Y, Hidvégi M (2001) Avemar (a new benzoquinone-containing natural product) administration interferes with the Th2 response in experimental SLE and promotes amelioration of the disease (Az Avemar (egy új, benzokinon tartalmú, természetes termék) adagolás befolyásolja a Th2 választ kísérletes SLE-ben és elősegíti a betegség javulását). *Lupus* **10**: 622–627
- Fajka-Boja R, Hidvégi M, Shoenfeld Y, Ion G, Demydenko D, Tömösközi-Farkas R, Vizler Cs, Telekes A, Resetár Á, Monostori É (2002) Fermented wheat germ extract induces apoptosis and downregulation of major histocompatibility complex class I proteins in tumour T and B cell lines (Egy fermentált búzacsíra kivonat apoptózist és az I. típusú fő hisztokompatibilitás fehérjék downregulációját indukálja tumoros T és B sejtvonalakban). *Int J Oncol* **20**: 563–570
- Grambsch PM, Therneau (1994) Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals (A súlyozott reziduumon alapuló proporciónális kockázat tesztjei és elemzése). *Biometrika* **81**: 515–526
- Griffioen AW, Damen CA, Martinotti S, Blijham GH, Groenewegen G (1996) Endothelial intercellular adhesion molecule-1 expression is suppressed in human malignancies: the role of angiogenic factors (Csökkent endoteliális intercelluláris adhéziós molekula-1 expresszió humán malignus eltérésekben: az angiogén faktorok szerepe). *Cancer Res* **56**: 1111–1117
- Hidvégi M, Moldvay J, Lapis K, Ajkay Z (2003) Fermented wheat germ extract improves quality of life in lung cancer patients (Egy fermentált búzacsíra kivonat javítja az életminőséget tüdőrákos betegeknek). *Medicus Anonymus/Pulmonologia* **11** (Suppl 1): 13–14, (magyar nyelven)
- Hidvégi M, Rásó E, Tömösközi-Farkas R, Szende B, Paku S, Prónai L, Bocsi J, Lapis K (1999) MSC, a new benzoquinone-containing natural product with antimetastatic effect (MSC, egy új, antimetasztatikus hatású, benzokinon tartalmú természetes termék). *Cancer Biother Radiopharm* **14**: 277–289
- Schoenfeld D (1982) Partial residuals for the proportional hazards regression model (Parciális reziduók alkalmazása proporciónális kockázati regressziós modellekben). *Biometrika* **69**: 239–241
- Telekes A, Hidvégi M (2001) Avemar's mechanism of action (2) – Immunological effects (Az Avemar hatásmechanizmusa (2) – Immunológiai hatások). *Nőgyógyászati Onkológia* **6**: 40–41, (magyar nyelven)
- Zalatnai A, Lapis K, Szende B, Rásó E, Telekes A, Resetár Á, Hidvégi M (2001) Wheat germ extract inhibits experimental colon carcinogenesis in F-344 rats (Egy búzacsíra kivonat gátolja a kísérletes vastagbélrák kialakulását F-344 patkányoknál). *Carcinogenesis* **22**: 1649–1652