

Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals

Az adjuváns terápiaként alkalmazott speciális gyógyászati célra szánt fermentált búzacsíra kivonat (AveMar™) növeli a túlélést a magas kockázatú melanómában szenvedő betegeknél: randomizált, pilot, II-es fázisú klinikai vizsgálat 7 éves utánkövetéssel*

Lev V. Demidov, Ljudmila V. Manziuk,
Galina Y. Kharkevitch, Nina A. Pirogova,
and Elena V. Artamonova

*Eredeti megjelenés: Demidov LV, Manziuk LV, Kharkevitch GY, Pirogova NA, Artamonova EV:
Adjuvant fermented wheat germ extract (AveMar™) nutraceutical improves survival
of high-risk skin melanoma patients: a randomized, pilot, phase II clinical study with a 7-year follow-up.
Cancer Biother Radiopharm 23:477-482, 2008.

Az adjuváns terápiaként alkalmazott speciális gyógyászati célra szánt fermentált búzacsíra kivonat (Avemar™) növeli a túlélést a magas kockázatú melanomában szenvedő betegeknél: randomizált, pilot, II-es fázisú klinikai vizsgálat 7 éves utánkövetéssel

Lev V. Demidov,¹ Ljudmila V. Manziuk,¹ Galina Y Kharkevitch,² Nina A. Pirogova,³ and Elena V. Artamonova²

¹Általános Sebészeti Osztály, Melanoma Részleg, ²Új Rákellenes Gyógyszerkutató Osztály, és ³Klinikai Statisztikai Osztály, az Orosz Orvostudományi Akadémia N. N. Blokhin Rákkutatási Központja, Moszkva, Oroszország

ABSZTRAKT

Cél: Az Avemar™-t, amely a GMP (good manufacturing practice) irányelvei alapján előállított fermentált búzacsíra kivonat (fermented wheat germ extract, FWGE), és amely az Egyesült Államokban a „biztonságosnak nyilvánított” (GRAS) státusszal rendelkezik, Európában speciális – gyógyászati célra szánt – tápszer daganatos betegek részére (a továbbiakban gyógyászati tápszer) kategóriában törzkönyvezték. Ebben a cikkben beszámolunk ezen gyógyászati tápszer adjuváns kezelésként történő használatáról magas kockázatú melanomában szenvedő betegek esetében. **Módszer:** Egy randomizált, pilot, II-es fázisú klinikai vizsgálatban melanomás betegeknél összehasonlítottuk a dacarbazine (DTIC)-alapú adjuváns kemoterápia és az ezt 1 évig FWGE-vel kiegészített terápia hatékonyságát a túlélési paraméterek alapján. **Eredmények:** A kezelést követő 7 éves utánkövetéses időszak végén log-rank-analízis (Kaplan-Meier-vizsgálat) alkalmazásával az FWGE csoportnál szignifikáns előnyt találtunk a progressziómentes (progression free survival, PFS) és a teljes túlélés (Overall survival, OS) tekintetében. Az átlagos PFS az FWGE csoportban 55,8 hónap, míg a kontrollcsoportban 29,9 hónap volt ($p=0,0137$). Az átlagos OS az FWGE csoportban 66,2 hónap, míg a kontrollcsoportban 44,7 hónap volt ($p=0,0298$). **Következtetések:** Az Avemar bevezetése a magas rizikójú melanomás betegek adjuváns terápiájába erősen ajánlott.

Kulcsszavak: fermentált búzacsíra kivonat, nutraceutikum, Avemar, dacarbazine (DTIC), melanoma

Ezen vizsgálat köztes eredményeit „Az Avemar™ antimetasztatikus hatásai magas kockázatú melanomás betegeknél” (Antimetastatic effect of Avemar™ in high-risk melanoma patients) címen prezentáltuk a 18. UICC International Cancer Congress, (2002. június 30 - július 5., Oslo, Norvégia.) rendezvényen; (Absztrakt, No. P868, publikálva: *Int J Cancer* 2002;100 (Suppl 3):408.).

(Lev V. Demidov; Általános Sebészeti Osztály, Melanoma Részleg, és az European School of Oncology (ESO) moszkvai irodája, az Orosz Orvostudományi Akadémia N. N. Blokhin Onkológiai Központja; Kashirskoye Shosse 24, 115478 Moszkva, Oroszország; Tel.:7-095-3241504; Fax:7-095-3235355; E-mail: info@eso.ru)

BEVEZETÉS

Habár az ép melanociták melanomává alakulásának molekuláris útvonalát sokat vizsgálták, a melanoma klinikai kezelése kihívás maradt számunkra és ezen neoplázia harmadik és negyedik stádiuma még mindig gyógyíthatatlan.¹ Annak ellenére, hogy sokat tudunk ezen rosszindulatú kórkép klinikai kimenetelét befolyásoló független prognosztikai faktorokról és számos terápiás eljárást (pl. interle-

ukin-2, alfa interferon és citotoxikus gyógyszerrel kombinált vakcinák) kipróbáltak klinikai vizsgálatokban, egyik sem hozott kielégítő eredményt a túlélési paraméterek tekintetében.^{2,3}

A citotoxikus gyógyszerek közül a dacarbazine (DTIC) önmagában vagy más hatóanyagokkal kombinálva elsőként választandó szer adjuváns terápia esetén. Táplálkozási intervenciók illetve rendszeres vagy nagy mennyiségű étrendkiegészítők, gyógynövény készítmények, és/vagy különböző természetes kivonatok, koncentrátumok alkalmazása sem lassította a betegség progresszióját. Az USA Nemzeti Rákkutató Intézete (National Cancer Institute, NCI) Kiegészítő és Alternatív Orvostudományi Csoportja álláspontja (PDQ Cancer Information Summaries) szerint a nem-hagyományos rákellenes kezelési módszerek közül csak a Newcastle-vírus vakcina (az ún. Csatáry vakcina) mutatott hatékonyságot a III-as stádiumú melanoma progressziójának lassításában, de az eddig publikált eredmények evidencia-szintje az NCI szerint nem meggyőző.^{4,5}

Az 1990-es évek elején egy magyar biokémikus, Hidvégi Máté előállította a fermentált búzacsíra kivonatot (FWGE), amely rákellenes hatást mutatott kísérleti állatokon, majd később rákbetegeknél alkalmazva is hatékonyak bizonyult.^{6,7} Európában az AvemarTM, a GMP (good manufacturing practice) irányelvei alapján előállított speciális – gyógyászati célra szánt – tápszer (a továbbiakban gyógyászati tápszer) rákbetegek számára. Az Egyesült Államokban ez a kivonat a „biztonságosnak nyilvánított” (GRAS – Generally Recognized As Safe)⁸ státuszt és „Az év legjobb új táplálkozástudományi terméke” (NutrAward) díjat kapta meg 2006-ban a kaliforniai Anaheimben megrendezett Natural Products Expo West / Supply Expo kiállításon. Erről a gyógyászati tápszerről számos áttekintő közlemény jelent meg.⁹⁻¹²

Korábban kimutatták, hogy a *per os* FWGE és az 5-FU (5-fluorouracil) intraperitoneális injekció együttes alkalmazása szignifikánsan csökkentette a metasztatikus szóródást C38 colorectalis carcinomás egerekben, később pedig, hogy a kivonat kiegészítő tápszerként való alkalmazása növelte a progressziómentes túlélést (PFS) és a teljes túlélést (OS) colorectalis carcinomában szenvedő betegekben.^{13,14} Mivel az együttesen alkalmazott *per os* FWGE és az intraperitoneális DTIC injekció B16 melanomás egerekben teljes mértékben meggátolta a daganatos sejtek metasztázis szó-

rodását, klinikai kutatást indítottunk az FWGE vizsgálatára melanomás betegekben.

Minthogy a standard terápiában részesülő, a Nemzetközi Rákellenes Unió (International Union Against Cancer, UICC) szerinti III-as stádiumú malignus bőrmelanomás betegségben szenvedők nagy részénél valószínűsíthető a betegség progressziója, egy összehasonlító, randomizált, pilot klinikai vizsgálatot végeztünk a posztoperatív fázisban adjuváns kezelésként alkalmazott FWGE hatékonyságának és tolerálhatóságának vizsgálatára ezen betegekben.

BETEGANYAG ÉS MÓDSZER

Egy nyílt, randomizált, pilot, II-es fázisú klinikai vizsgálatot végeztünk azért, hogy megvizsgáljuk a III-as stádiumú magas kockázatú melanomában szenvedő betegekben a posztoperatív szakaszban adjuváns terápiaként alkalmazott DTIC-alapú kemoterápia FWGE kezeléssel történő kiegészítésének esetleges előnyösségét. A posztoperatív szakaszban lévő betegeket random módon két csoportba osztottuk: FWGE-csoportba (alkalmazott terápia DTIC és FWGE) és kontroll csoportba (DTIC monoterápia). A DTIC-t rövid infúzió formájában alkalmaztuk (250 mg/testfelület m²). Minden ciklus 5 egymást követő nappól állt, havonta ismételtük, összesen négy alkalommal, vagy amíg a betegség nem progrediált. Az adjuváns citotoxikus DTIC monoterápián túl az FWGE csoportba tartozó betegek naponta egyszer 8,5 g, 150 ml vízben feloldott FWGE-t (vízoldékony granulátum formában, édesítőszerrel és ízanyagokkal kiegészítve) fogyasztottak naponta egyszer, minden nap, megszakítás nélkül, a vizsgálatban való részvétel kezdetétől 12 hónapon át folyamatosan. A vizsgálatba való beválogatás feltétele a szövettanilag bizonyított bőrmelanoma nyirokcsomó áttétekkel (III-as stádium), WHO szerinti 0, 1-es vagy 2-es performance státusz, megfelelő szervműködés és legalább 12 hónapos várható élettartam. Minden betegnek radikális műtéti beavatkozásra kellett átesnie, amely magába foglalta az elsődleges tumor és az érintett nyirokcsomók teljes eltávolítását, makroszkopikusan betegségmentes állapotot eredményezve. A betegek kiválasztása és randomizálása a szövettani diagnózist követő egy hónapon belül lezajlott. Kizárási kritérium volt az anamnézisben szereplő, szövettanilag más csoportba osztályozott daganat, terhesség vagy szoptatás. A Helsinki Bizottság

(institutional review board) elfogadta a vizsgálati protokollt és minden beteg a vizsgálatba való felvétel előtt aláírta a beleegyező nyilatkozatot. Minden beteget megvizsgáltunk a vizsgálatba való bekerüléskor (baseline), minden DTIC ciklus végén és 1, 5, illetve 9 hónappal a kemoterápia befejezését követően. A klinikai vizsgálat magába foglalt egy fizikális vizsgálatot, a progresszió meghatározására szolgáló képalkotó eljárásokat (mellkas röntgen, hasi ultrahang, perifériás nyirokcsomók ultrahang vizsgálata), laboratóriumi vizsgálatokat (hematológia, vérkémia és vizeletvizsgálat) és toxicitás monitorizálást a Nemzeti Rákkutató Intézet szerinti Általános Toxicitási Kritériumok (National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria, NCI-CTC) alapján. A betegség progressziójának számított a primer és/vagy recidiváló nyirokcsomó áttét, új lymphaticus és/vagy távoli metasztatikus szóródás, illetve az exitus. A vizsgálat időtartamát 12 hónapban (FWGE kezelés) és egy további hosszú utánkötéses időszakban határoztuk meg. Az időpontokhoz kötött vizsgálatok idejét a vizsgálatba való bekerülés időpontjától számoltuk, melynek számítása jelenleg általánosan elfogadott.¹⁵ Vizsgálatunk fő célja (azaz elsődleges

végpontja) a progressziómentes túlélés (PFS) összehasonlítása volt a két csoporton belül. Ezért kétoldalas nem rétegzett log-rank tesztet (Kaplan-Meier módszer) végeztünk, ahol a $p < 0,05$ jelentette a szignifikancia szintet. Egyéb összehasonlítások végett Fisher-próbát alkalmaztunk. További célunk volt a rákbetegségben szenvedőknél alkalmazott FWGE biztonságosságára vonatkozó adatok gyűjtése.

Habár az FWGE kezelés progressziómentes túlélésre (PFS) gyakorolt hatásának vizsgálata 12 hónapig tartott, a vizsgálatban részvevő betegek utánkötése további 7 évig zajlott. Progresszió esetén a betegek végstádiumig vagy a halál beálltáig ciszplatin, vinblasztin, illetve aranoza¹⁶ kombinált kemoterápiában és/vagy alfa-interferon (IFN) kezelésben részesültek. Vizsgáltuk továbbá a teljes túlélést (OS) a két csoportban.

EREDMÉNYEK

2000 és 2001 között a moszkvai N.N. Blokhin Onkológiai Központban 58 beteget válogattunk be a vizsgálatba. Az FWGE csoportból (29 beteg) 2 be-

1. Táblázat Betegek klinikai paraméterei a vizsgálat kezdetekor (baseline)

Betegek klinikai paraméterei		FWGE (n=26)		Kontroll (n=26)	
		(#)	(%)	(#)	(%)
Nem	Férfi	15	58	15	58
	Nő	11	42	11	42
Életkor (év)	Átlag	50,4 ± 12,6		47,7 ± 13,9	
	Érték-tartomány	25–73		17–72	
Primer tumor lokalizációja	Féj, nyak, törzs	18	69,3	22	84,6
	Végtagok	5	19,2	4	15,4
	Egyéb	3	11,5	—	—
Breslow szerinti tumor vastagság	T1: < 1,0 mm	1	3,8	—	—
	T2: 1,1–2,0 mm	—	—	3	11,5
	T3: 2,1–4,0	6	23,1	7	26,9
	T4: > 4,0 mm	11	42,3	12	46,2
	Ismeretlen	8	30,8	4	15,4
Clark szerinti inváziós mélység	2	1	3,8	2	7,7
	3	11	42,3	12	46,2
	4	4	15,4	3	11,5
	5	2	7,7	3	11,5
	Ismeretlen	8	30,8	6	23,1
Tumor fekélyesedés	Igen	6	23,1	6	23,1
	Nem	13	50,0	20	76,9
	Ismeretlen	7	26,9	—	—
Metasztatikus nyirokcsomók száma	1	14	53,8	10	38,5
	2–3	7	27,0	7	27,0
	4 vagy több	1	3,8	2	7,7
	Ismeretlen	4	15,4	7	26,8
A szövettani diagnózis és a vizsgálatba való belépés között eltelt idő	Átlag	21,2 ± 12,3		25,5 ± 15,8	
	Érték-tartomány	0–49		0–57	

2. táblázat Mellékhatások (NCI-CTC fokozat: G 1–4)

Esemény	Betegek száma							
	FWGE				Kontroll			
	G 1	G 2	G 3	G 4	G 1	G 2	G 3	G 4
Hányinger/hányás	26	6	0	0	26	9	2	1
Hasmenés	12	0	0	0	23	0	0	0
Fáradtság	0	0	0	0	0	7	0	0
Láz/fertőzés	0	2	0	0	0	8	0	0
Leukopenia	0	0	0	0	2	1	0	0
Thrombocytopenia	0	0	0	0	1	1	1	0

NCI CTC National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria.

teg hányinger miatt visszautasította a kezelést, egynek pedig közvetlenül a vizsgálatba való belépése előtt progrediált a betegsége. Ez a 3 beteg nem került be a kiértékelésbe. A kontrollcsoportból (29 beteg), 2 beteg visszautasította a kezelést (egy hányinger, egy pedig hematológiai toxicitás miatt), egyet pedig, valószínűleg a betegsége progressziója miatt, elvesztettünk. Ezek a betegek szintén nem kerültek be a kiértékelésbe.

Az 1. táblázat az 52 kezelt beteg klinikai paramétereit mutatja a vizsgálat kezdetén (baseline). Nem volt statisztikailag különbség a prognosztikai paraméterek (pl. nem, életkor, primer tumor lokalizációja, Breslow szerinti tumor vastagság, Clark szerinti inváziós mélység, fekélyesedés, metasztatikus nyirokcsomók száma, a szövettani diagnózis és a vizsgálatba való belépés között eltelt idő) tekintetében a két csoport között induláskor. Szintén nem találtunk szignifikáns különbséget a DTIC kezelés utáni kombinált kemoterápiában részesülő betegek (FWGE csoportban 8 beteg, azaz 30,8%; míg a kontrollcsoport esetén 9 beteg, azaz 37,5%) és az alfa-IFN kezelésben részesülők (FWGE csoportban 4 beteg, azaz 15,4%; míg a kontrollcsoport esetén 8 beteg, azaz 33,3%) számában a két

csoport között. Az FWGE kezelés hossza $10,2 \pm 3,4$ hónap volt. A gyógyászati tápszer alkalmazása biztonságosnak bizonyult. A mellékhatások az FWGE csoportban átmenetiek és enyhék voltak (2. táblázat). Megjegyzendő, hogy kevesebb toxikus mellékhatás fordult elő a DTIC+FWGE csoportban, mint a kontrollban.

Progressziómentes túlélés (PFS)

Log-rank analízissel (Kaplan-Meier vizsgálat) szignifikáns különbséget találtunk: a progressziómentes túlélés hosszabb volt az FWGE csoport betegeinél. Az átlagos PFS az FWGE csoportban 55,8 hónap, míg a kontrollcsoportban 29,9 hónap volt ($p=0,0137$) (3.táblázat, 1.ábra).

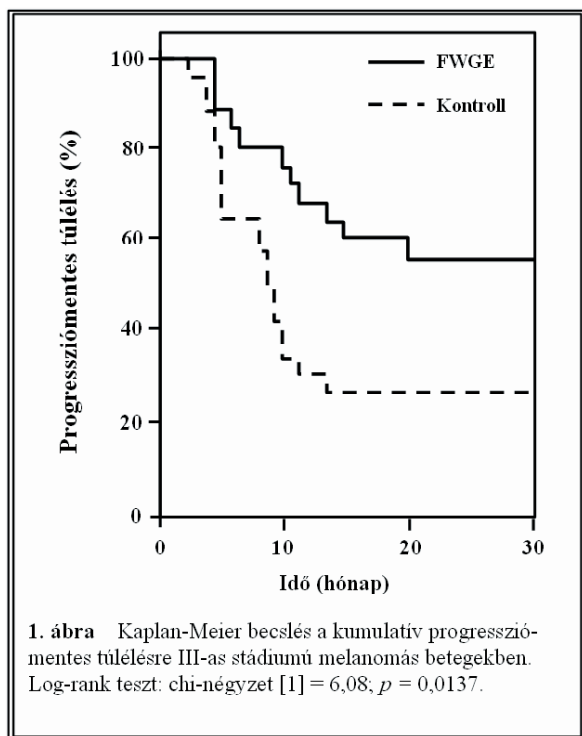
Teljes túlélés (OS)

A log-rank analízis (Kaplan-Meier vizsgálat) alapján a teljes túlélés szintén szignifikánsan hosszabbnak bizonyult az FWGE csoportban. Az átlagos OS az FWGE csoportban 66,2 hónap, míg a kontrollcsoportban 44,7 hónap volt ($p=0,0298$) (3.táblázat, 2.ábra).

3. táblázat III-as stádiumú melanómás betegek túlélése

Túlélés típusa	Csoportok	FWGE	Kontroll
Progressziómentes túlélés (PFS) ^c	Betegek száma	26	26
	Progressziómentes betegek	15 (57,7%)	7 (26,9%)
	Medián [CI ^a] (hónap)	Lásd a jelmagyarázatot ^b	8,5 [7,2–9,8]
	Átlag [CI] (hónap)	55,8 [39,8–71,7]	29,9 [15,3–44,5]
	Életben maradt betegek	17 (65,4%)	10 (38,%)
Teljes túlélés (OS) ^d	Medián [CI ^a] (hónap)	Lásd a jelmagyarázatot ^b	25,7 [11,3–40,1]
	Átlag [CI] (hónap)	66,2 [53,1–79,4]	44,7 [30,2–59,2]
	5 éves túlélés aránya (%)	61,5	36,7

^a95%-os konfidencia intervallum^bMedián nem meghatározható, ha a kumulatív túlélés aránya kevesebb, mint 50%.^cLog-rank teszt: chi-négyzet [1] = 6,08; $p = 0,0137$.^dLog-rank teszt: chi-négyzet [1] = 4,72; $p = 0,0298$.



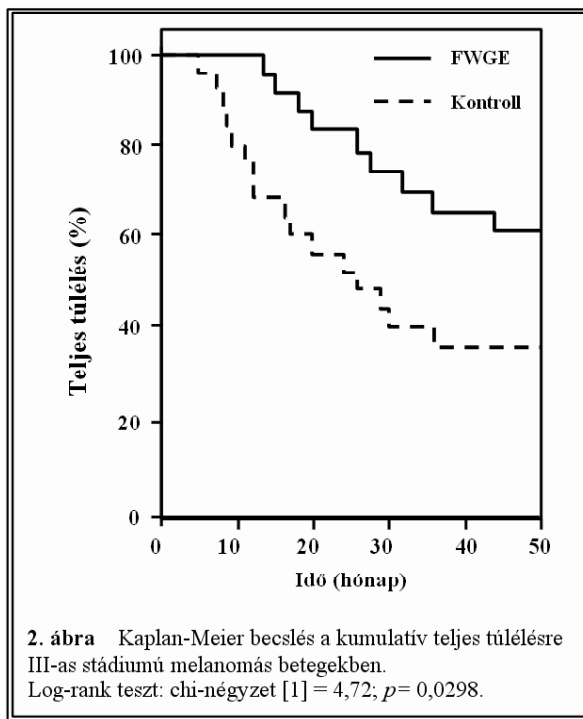
Végpont-analízis (Endpoint Analysis)

A progresszió aránya a következő módon alakult: az FWGE csoportban lévő betegek 42,3%-ának a betegsége progrediált, míg a kontrollcsoportban ez az érték 73,1%-nak bizonyult. Ez szignifikáns különbség ($p < 0,05$). A halálozások aránya is szignifikáns különbséget mutatott: az FWGE csoportban 34,6%, míg a kontrollcsoportban 61,5% volt ($p < 0,05$).

MEGBESZÉLÉS

Randomizált klinikai vizsgálatot végeztünk az adjuváns terápia mellett alkalmazott orális FWGE terápia szupportív hatékonyságának vizsgálatára III-as stádiumú bőrmelanómában szenvedő betegekben. A fermentált búzacsíra kivonatot tartalmazó gyógyszer-tápszert körülbelül egy évig alkalmaztuk a betegeknél, mialatt DTIC kemoterápiában részesültek. A hosszú, 7 éves utánkövetéses vizsgálat eredményei alapján a DTIC infúziók FWGE-vel kiegészítve hatékonyabbnak bizonyultak az önmagában alkalmazott kemoterápiánál a progressziómentes túlélés (PFS) és a legfontosabb, a teljes túlélés (OS) tekintetében. Továbbá kevesebb mellékhatást tapasztaltunk az FWGE csoportban, mint a kontrollcsoportban.

Korábban különböző rákellenes hatásmechanizmusokat írtak le az FWGE-vel kapcsolatban.¹⁷⁻²¹ Biztató eredményekről számolhatunk be a fent leírt klinikai vizsgálatban, amely hosszú hatású előnyét igazolta az FWGE-vel kiegészített adjuváns DTIC terápiának. Ezt a két szer együttes alkalmazásakor fellépő FWGE és DTIC közötti kedvező kölcsönhatás magyarázhatja. Mint korábban említettük, ilyen szinergista kölcsönhatás volt megfigyelhető a DTIC és FWGE-vel kezelt melanomás egerek preklinikai vizsgálatában, ahol az együttes alkalmazásuk teljesen meggátolta a metasztázisok kialakulását. Ezen szinergizmus magyarázatát megtalálhatjuk abban a vizsgálatban, amely leírja, hogy az FWGE szelektíven és szignifikánsan gátolta a poly (ADP-ribóz) polimeráz DNS javító enzimet, melynek túlaktíválódása megfigyelhető a daganatos sejtekben.²² A DTIC hatásmechanizmusa jól ismert: ez a szer DNS károsodást okoz az új DNS-t szintetizáló sejtekben. Így, amikor a poly (ADP-riboziláció)-t az FWGE meggátolja, a dacarbazine-indukálta DNS károsodások javíthatóságának aránya csökken. Ezzel a gátlással tehát együtt jár a DTIC növekvő citotoxicitása, amely így hatékonyabb adjuváns kezelést eredményez.



KÖVETKEZTETÉSEK

Ezek alapján erősen ajánljuk a fermentált búzacsíra kivonat alapú speciális – gyógyászati célra szánt – tápszer beemelését a magas kockázatú melanómás betegek kezelési protokolljába. Továbbá arra biztatjuk a kollégákat, hogy, melanómában vagy más daganatokban továbbvizsgálják ezen nem toxikus aktív készítmény hatékonyságát.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetet szeretnének mondani Dr. Paksy Andrásnak (Simmelweis Egyetem, Orvosi Kar, Biometriai Részleg, Budapest, Magyarország) a statisztikai vizsgálatokban nyújtott segítségével.

REFERENCES

1. Miller AJ, Mihm MC. Melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355:51.
2. Balch CM, Soong S-J, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622.
3. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004;351:998.
4. Batliwalla FM, Bateman BA, Serrano D, et al. A 15-year follow-up of AJCC stage III malignant melanoma patients treated postsurgically with Newcastle disease virus (NDV) oncolysate and determination of alterations in the CD8 T-cell repertoire. *Mol Med* 1998;4:783.
5. National Cancer Institute. Complementary and alternative medicine, 2008. Online document at: www.cancer.gov/cancertopics/pdg/NDV/HealthProfessional/page8 Accessed August 12, 2008.
6. Nichelatti M, Hidvegi M. Experimental and clinical results with Avemar (a dried extract from fermented wheat germ) in animal cancer models and in cancer patients. *Nogygyaszati Onkologia* 2002;7:40.
7. Garami M, Schuler D, Babosa M, et al. Fermented wheat germ extract reduces chemotherapy induced febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:631.
8. Heimbach JT, Sebestyen G, Semjen G, et al. Safety studies regarding a standardized extract of fermented wheat germ. *Int J Toxicol* 2007;26:253.
9. Boros LG, Nichelatti M, Shoenfeld Y. Fermented wheat germ extract (Avemar) in the treatment of cancer and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:529.
10. Pfeifer B. Avemar. In: Pfeifer B, Preis J, Unger C, eds. *Onkologie Integrativ*. Munchen: Elsevier, Urban and Fischer, 2006;226.
11. Johanning GL, Wang-Johanning F. Efficacy of a medical nutriment in the treatment of cancer. *Altern Ther Health Med* 2007;13:56.
12. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Wheat germ extract, 2008. Online document at: www.mskcc.org/mskcc/html/69418.cfm Accessed August 12, 2008.
13. Hidvegi M, Raso E, Tomoskozi-Farkas R, et al. MSC, a new benzoquinone-containing natural product with antimetastatic effect. *Cancer Biother Radiopharm* 1999; 14:277.
14. Jakab F, Shoenfeld Y, Balogh A, et al. A medical nutriment has supportive value in the treatment of colorectal cancer. *Br J Cancer* 2003;89:465.
15. Berd D, Mastrangelo MJ, Sato T. Calculation of survival of patients with stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2005;23:9427.
16. Gorbunova VA, Orel NF, Semina OV, et al. Aranoza—a new Russian antineoplastic drug. [In Russian]. *Vopr Onkol* 2001;47:672.
17. Boros LG, Lapis K, Szende B, et al. Wheat germ extract decreases glucose uptake and RNA ribose formation but increases fatty acid synthesis in MIA pancreatic adenocarcinoma cells. *Pancreas* 2001;23:141.
18. Lee SN, Park H, Lee KE. Cytotoxic activities of fermented wheat germ extract on human gastric carcinoma cells by induction of apoptosis. *J Clin Oncol* 2005;23:4254.
19. Telekes A, Raso E. Changes in the kinase expression panel of K562 human leukemia after Avemar treatment. *J Clin Oncol* 2007;25:14143.
20. Tejada M, Gaál D, Szucs I, et al. Avemar inhibits the growth of mouse and human xenograft mammary carcinomas comparable to endocrine treatments. *J Clin Oncol* 2007;25:21132.
21. Saiko P, Ozsvar-Kozma M, Madlener S, et al. Avemar, a nontoxic fermented wheat germ extract, induces apoptosis and inhibits ribonucleotide reductase in human HL-60 promyelocytic leukemia cells. *Cancer Lett* 2007; 250:323.
22. Comin-Anduix B, Boros LG, Marin S, et al. 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.
23. Lonn U, Lonn S. Inhibition of poly(ADP-ribose) synthetase potentiates cell dacarbazine cytotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;142:1089.