

Co nowego w profilaktyce nowotworów układu pokarmowego – przegląd piśmiennictwa 2009–2010

What is new in gastrointestinal cancer prevention – a review of the literature 2009-2010

Justyna Klusek¹, Stanisław Głuszek^{1,2}, Dorota Kozieł¹

¹Zakład Chirurgii i Pielęgniarstwa Chirurgicznego z Pracownią Badań Naukowych Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

²Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Endokrynologicznej Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach

Przegląd Gastroenterologiczny 2011; 6 (2): 78–84
DOI: 10.5114/pg.2011.21717

Słowa kluczowe: kancerogeny, *Helicobacter pylori*, rak żołądka, rak jelita grubego.

Key words: carcinogens, *Helicobacter pylori*, gastric cancer, colon cancer.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Stanisław Głuszek, Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Endokrynologicznej, Wojewódzki Szpital Zespołowy, ul. Loefflera 17, 25-550 Kielce, tel. +48 602 715 889, e-mail: sgluszek@wp.pl

Streszczenie

Znaczenie diety, aktywności fizycznej i ogólnie pojętego stylu życia w profilaktyce nowotworów jest aktualnie przedmiotem wielu badań. Czerwone i przetworzone mięso, bogate w żelazo hemowe, może zwiększać ryzyko zachorowania na raka jelita grubego. Zalecane są warzywa i owoce w dużych ilościach, ale świeże, spożywane na surowo, w przeciwieństwie do tych konserwowanych solą. Ważnym czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia raka żołądka jest zakażenie *Helicobacter pylori*, obecnie kładzie się duży nacisk na rolę eradykacji tych zakażeń w profilaktyce raka żołądka. Trwają też badania nad skutecznością zielonej herbaty, której korzystne działanie obserwowane *in vitro* niestety nadal rzadko znajduje odzwierciedlenie w badaniach epidemiologicznych. Podkreślane jest znaczenie aktywności fizycznej, prawidłowej masy ciała oraz ograniczenia spożycia tłuszczu zwierzęcych na korzyść roślinnych. Nie zaleca się natomiast suplementacji witamin, gdyż na obecnym etapie badań nie ma dowodów na ich skuteczność i bezpieczeństwo w profilaktyce raka.

Wstęp

Znaczenie diety, aktywności fizycznej i ogólnie pojętego stylu życia w profilaktyce nowotworów jest obecnie przedmiotem wielu badań. Szacuje się, że aż do 90% zachorowań na nowotwory złośliwe w państwach Europy Zachodniej jest wynikiem oddziaływania środowiska – nawyków żywieniowych i czynników społeczno-kulturowych. Rocznie na świecie odnotowuje się ponad

Abstract

The importance of diet, physical activity and general lifestyle in the prevention of cancer is currently the subject of many studies. Red and processed meat, rich in haem iron, may increase the risk of developing colon cancer. Fruits and vegetables are recommended in large quantities, but only fresh, eaten raw, rather than those preserved in salt. An important factor increasing the risk of gastric cancer is *Helicobacter pylori* infection. There is a strong emphasis on the role of eradication of these infections in the prevention of gastric cancer. There are ongoing studies on the effectiveness of green tea, although the beneficial effects observed *in vitro*, unfortunately, are still rarely reflected in epidemiological studies. The importance of physical activity and normal body weight and reducing the consumption of animal fats in favour of plant fats is emphasized. Vitamin supplementation is not recommended since at this stage of research there is no evidence of their efficacy and safety in cancer prevention.

875 tys. nowych przypadków raka jelita grubego i liczby te wykazują tendencję wzrostową [1]. Związek pomiędzy dietą a nowotworami jest nadal w pewnym stopniu tajemnicą, ponieważ rak jest chorobą o wielu twarzach, a dieta czynnikiem bardzo złożonym [2].

Opublikowany w 2003 r. „Europejski kodeks walki z rakiem” zawiera aktualne zalecenia dotyczące profilaktyki nowotworowej, opracowane na podstawie wybranych czynników ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej.

wej, których rola w etiologii tej choroby została dostatecznie udowodniona w badaniach epidemiologicznych. Próby określenia roli różnych czynników dietetycznych i chemioterapeutyków w profilaktyce raka podejmowane są jednak nadal w wielu ośrodkach naukowych na całym świecie [3]. Pojawiają się podsumowania potwierdzające dotychczasowe zalecenia dotyczące sposobu odżywiania.

Czerwone mięso

Wielu badaczy na podstawie danych epidemiologicznych ostatnich lat podkreśla jeszcze raz znaczenie diety ubogiej w czerwone i przetworzone mięso oraz węglowodany proste, za to bogatej w warzywa i owoce w profilaktyce raka jelita grubego [3–5]. Czerwone i przetworzone mięso może zwiększać ryzyko wystąpienia tego nowotworu. Jedną z przyczyn może być oksydacyjne uszkodzenie nici DNA, indukowane zarówno przez żelazo niehemowe, jak i hemowe, zawarte w dużej ilości w czerwonym mięsie. Zwłaszcza żelazo hemowe jest groźne w kontekście tworzenia wolnych rodników tlenowych, ze względu na jego wysoką biodostępność. Wiadomo, że istnieje dodatnia korelacja pomiędzy spożyciem tej formy żelaza a endogennym tworzeniem związków nitrozowych, jednych z najsilniejszych chemicznych kancerogenów [6].

Okazuje się, że zwłaszcza spożywanie dobrze wysmażonego czerwonego mięsa wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zachorowania na raka jelita grubego. Prawdopodobnie wynika to z faktu, że podczas przetwarzania mięsa w wysokiej temperaturze produkowane są takie mutageny, jak heterocykliczne aminy (*heterocyclic amines* – HCA) czy policykliczne węglowodory aromatyczne (*polyaromatic hydrocarbons* – PAH). Zależność pomiędzy tymi związkami mutagennymi a zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego u ludzi potwierdzono w badaniach epidemiologicznych w latach ubiegłych [6].

Innym przypuszczalnym mechanizmem zwiększonego ryzyka wystąpienia kancerogenezy może być zmiana stężenia hormonów i innych czynników krążących we krwi mających wpływ na inicjację czy rozwój nowotworu. Takimi czynnikami mogą być: leptyna, malondialdehyd czy interleukiny [7].

Warzywa i owoce

Bardzo duże spożycie błonnika, zwłaszcza pochodzącego z warzyw i owoców, jest odwrotnie proporcjonalne do ryzyka wystąpienia raka żołądka [8] i jelita grubego [9, 10]. W poprzednich latach w doniesieniach na ten temat nie było przekonujących dowodów, jednak Dahm i wsp. [9] po zbadaniu ponad 2,5 tys. pacjentów stwierdzili, że rozbieżności w wynikach pochodziły prawdopodobnie z różnic metodologicznych dotyczących instru-

mentów oceny diety pacjentów, definicji błonnika czy projektu badawczego.

Spożywanie warzyw i owoców jest od dawna zalecane w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia raka żołądka [3]. Ich ogromna rola w prawidłowo zbilansowanej, zdrowej diecie nie pozostawia wątpliwości. Należy jednak pamiętać, że najbardziej wartościowe są warzywa świeże, nieprzetwarzane, spożywane na surowo. Zastanawiające jest, że w Japonii czy Korei, gdzie całkowite spożycie warzyw jest bardzo duże, przypadki raka żołądka pojawiają się stosunkowo często. Przyczyną może być fakt, że w krajach tych konsumuje się głównie warzywa przetworzone (gotowane, solone, peklowane), za to niewiele świeżych. Tezę tę potwierdza badanie, w którym stwierdzono, że bardzo duże spożycie peklowanych warzyw nie tylko nie przynosi korzyści w zapobieganiu rakowi żołądka, ale wręcz zwiększa ryzyko wystąpienia tej choroby. Przyczyną tego zjawiska może być obecność wspomnianych już kancerogenów – związków nitrozowych lub bardzo duża zawartość soli w tak przetwarzanych warzywach [11]. Po raz pierwszy spożycie soli jako czynnik rozwoju raka żołądka zaproponowano w 1959 r. Hipoteza ta pojawiła się, gdy okazało się, że przetrzymywanie jedzenia w lodówkach i związane z tym mniejsze spożycie produktów konserwowanych solą wyraźnie zmniejszyło częstość występowania raka żołądka. Uważa się, że bardzo duże spożycie soli może zmieniać lepkość śluzówki żołądka, ekspozując ją na takie czynniki rakotwórcze, jak związki nitrozowe. Ponadto bardzo duże stężenie soli w żołądku może prowadzić do uszkodzenia błony śluzowej i reakcji zapalnej, powodującej zwiększoną proliferację komórek jako część procesu naprawczego, która z kolei zwiększa prawdopodobieństwo endogennych mutacji. Istnieje też przypuszczenie, że bardzo duże spożycie soli zwiększa częstość występowania infekcji *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), uznawanej za kolejny czynnik ryzyka wystąpienia raka żołądka [12].

Zakażenie a rak żołądka

Rak żołądka jest obecnie drugą co do częstości występowania przyczyną zgonów spowodowanych nowotworami w skali światowej. Dlatego kładzie się duży nacisk na badania w kierunku czynników ryzyka tej choroby i prawidłowej profilaktyki. Ostatnio szczególnie dużo uwagi badacze poświęcają zagadnieniu eradykacji *H. pylori* jako skutecznej metodzie profilaktyki raka żołądka. Zakażenie tą bakterią uważa się obecnie za jeden z najistotniejszych czynników ryzyka rozwoju tego typu nowotworu, obok polimorfizmu genów pacjenta i uszkodzeń błony śluzowej żołądka [13, 14]. Rola *H. pylori* w powstawaniu wrzodów żołądka znana jest dzięki Marshallowi i Warrenowi od blisko 30 lat (Nagroda Nobla dla odkrywców tej zależności w 2005 r.).

Infekcja *H. pylori* powoduje w żołądku ostre dysplazje zwiększające ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej. W badaniu przeprowadzonym na myszach zainfekowanych *H. pylori* stosowano m.in. dwa rodzaje terapii zapobiegającej rozwojowi raka żołądka: niesteroidowy lek przeciwwzapalny (NLPZ) w jednej grupie i ten sam NLPZ w połączeniu z eradykacją antymikrobiologiczną w grupie drugiej. Otrzymane wyniki pozwalają wysunąć wniosek, że sam lek przeciwwzapalny zwiększa zależne od *H. pylori* zapalenie żołądka i może promować kancerogenezę, w której pośredniczy proces zapalny. Natomiast połączenie NLPZ i eradykacji ogranicza ekspresję cytokin prozapalnych w żołądku i zapobiega przemianie dysplazji w raka żołądka [15].

Uwaga badaczy w ostatnich latach skupia się właśnie na roli zakażeń tą bakterią w kancerogenezie i wpływie eradykacji *H. pylori* na rozwój raka żołądka. Liczne dane w piśmiennictwie wskazują na silny związek pomiędzy infekcją tymi Gram-ujemnymi pałeczkami a rakiem żołądka [16, 17]. Rozpoznanie infekcji *H. pylori* jako krytycznego czynnika ryzyka rozwoju raka żołądka otwiera nowe możliwości zapobiegania tej chorobie [18]. W badaniu przeprowadzonym przez Asakę i wsp. [17], gastroenterologów z Uniwersytetu Medycznego w Sapporo, liczba przypadków metachronicznego raka żołądka w grupie po eradykacji *H. pylori* była znacząco mniejsza w porównaniu z grupą kontrolną. Uważa się, że eradykacja *H. pylori* statystycznie zmniejsza liczbę przypadków klinicznych raka żołądka o ok. 1/3. Takie ograniczenie występowania raka żołądka może mieć kilka prawdopodobnych przyczyn: eradykacja *H. pylori* hamuje pojawianie się nowych zachorowań na raka żołądka, cofa lub hamuje wzrost tego raka, ewentualnie zaburza jego wykrycie.

Ze względu na specyfikę proliferacji komórek rakowych dopiero długoterminowa obserwacja może wyjaśnić właściwy wpływ terapii eradykacyjnej na ograniczenie śmiertelności z powodu raka żołądka [16]. Obok infekcji *H. pylori* duże znaczenie mają też pozostałe wspomniane czynniki ryzyka, takie jak skłonność genetyczna i tryb życia pacjenta. Należy tu zaznaczyć ich wzajemną korelację. Przykładowo w przeglądzie piśmiennictwa dotyczącego wpływu infekcji *H. pylori*, palenia tytoniu i antyoksydantów w diecie na kancerogenezę stwierdzono, że ryzyko wystąpienia raka żołądka związanego ze spożywaniem czerwonego mięsa i endogennym formowaniem nitrozoamin wydaje się istotne tylko u osób zakażonych *H. pylori* [14].

Chemioprofilaktyka

Poszukuje się więc substancji czy składników pokarmowych hamujących rozwój bakterii i o aktywności antyrakowej. Jak donoszą Lee i wsp. [19], takie właści-

wości może mieć ekstrakt z gardenii jaśminowatej, krzewu popularnego we wschodniej Azji. Wyciąg ten, od lat stosowany w ludowej chińskiej medycynie, jest bogaty w genipinę i kwas ursolowy, które mają właściwości antyoksydacyjne, neutralizujące kwaśne pH, hamujące wzrost *H. pylori*. Stwierdzono ponadto, że ekstrakt z *Gardenia jasminoides* wykazuje aktywność cytotoksyczną przeciw dwóm rodzajom komórek nowotworowych żołądka [19]. Silne działanie bakteriostatyczne stwierdzono też w przypadku zielonej herbaty (*Camellia sinensis*). W badaniach *in vitro* prowadzonych na hodowlach płytkowych *H. pylori* i *in vivo* prowadzonych na myszach zakażonych tą bakterią wykazano istotne właściwości bakteriostatyczne wyciągu z zielonej herbaty. Co ważne, w badaniu zastosowano napój o stosunkowo małym stężeniu (ok. 1%), odpowiadający ilości konsumowanej przez ludzi na co dzień [20].

Już od pewnego czasu poszukuje się zależności pomiędzy piciem zielonej herbaty a ryzykiem wystąpienia raka żołądka w ogóle. Duże zainteresowanie tym tematem płynie z faktu, że herbata jest najpopularniejszym po wodzie napojem na całym świecie [21]. Ponadto główne składniki zielonej herbaty są dobrze scharakteryzowane, co umożliwia dokładne badanie ich aktywności biologicznej. Są to katechiny, czyli związki polifenolowe z grupy flawonoidów. Czarna i zielona herbata pochodzą z liści tej samej rośliny *Camellia sinensis*, poddawane są natomiast innej preparatyce. W zielonej herbacie zawartość katechin jest większa niż w czarnej (10–15% suchej masy liści), ponieważ liście są parzone w celu inaktywacji oksydazy polifenolowej, enzymu odpowiedzialnego za rozkład katechin. Z kolei czarna herbata ma znacznie mniejszą zawartość tych flawonoidów, ponieważ liście poddaje się tzw. fermentacji, polegającej na utlenianiu i polimeryzacji katechin [22]. Najwięcej korzyści z picia tego napoju zaobserwowano w przypadku herbaty zielonej, prawdopodobnie ze względu właśnie na największą zawartość katechin [23].

Wielokrotnie w ubiegłych latach badano wpływ herbaty na kancerogenezę na modelach zwierzęcych. U myszy otrzymywano zwykle pozytywne wyniki, wykazujące ujemny wpływ związków fenolowych z zielonej herbaty na rozwój różnych postaci raka przewodu pokarmowego. W badaniach na szczurach wyniki nie były już tak jednoznaczne [21]. W badaniach *in vitro* zielona herbata wyraźnie hamuje wzrost komórek nowotworowych, np. z linii HeLa [24]. *In vivo* wyniki te nie zawsze są jednoznaczne, co może mieć związek z faktem, że przy doustnym podaniu wyciągu z zielonej herbaty substancje potencjalnie aktywne nie osiągają wymaganych stężeń we krwi [21]. Ciekawe wyniki otrzymali Inoue i wsp. [25], ukazujące różnice w oddziaływaniu zielonej herbaty w zależności od płci badanej osoby. Wyraźne

zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka żołądka zaobserwowano tylko u kobiet spożywających nie mniej niż 5 filiżanek zielonej herbaty dziennie. U mężczyzn nie stwierdzono istotnej redukcji ryzyka w porównaniu z grupą kontrolną, pijącą mniej niż 1 filiżankę zielonej herbaty w ciągu dnia.

Pojawiły się też badania nad synergistycznym wpływem zielonej herbaty i kurkuminy – wskaźnik proliferacji komórek rakowych zmniejszył się znacznie bardziej w grupie, której podawano jednocześnie obydwa badane składniki w porównaniu z grupą wyłącznie pijącą zieloną herbatę oraz w stosunku do grupy, której podawano wyłącznie kurkuminę [26].

Kurkumina, składnik indyjskiej przyprawy – kurkumy, jest znanym czynnikiem chemioprolaktycznym w przebiegu raka żołądka [27] oraz jelita grubego [10]. Hamuje ona proliferację i inwazję komórek nowotworowych. Ostatnio odkryto mechanizm tego antyrakowego działania kurkuminy. Substancja ta hamuje ekspresję HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) oraz aktywność kinazy PAK1 (*p21-activated kinase 1*) [28] odgrywającej pośrednią rolę w transformacji nowotworowej [27]. Kurkumina obniża ponadto ekspresję cykliny D1, hamując przejście komórek z fazy G1 do fazy S cyklu komórkowego [28]. Uważa się od dawna, że nadmierna aktywność cykliny D1 sprzyja transformacji nowotworowej.

Azjatycka kuchnia jest bogata w produkty o potencjalnym korzystnym wpływie w profilaktyce raka żołądka. Obok kurkumy udokumentowaną aktywność przeciwnowotworową ma żeń-szeń, zarówno biały, jak i czerwony, prawdopodobnie ze względu na zawartość polifenoli i saponin, tzw. ginsenozydów [29].

Tłuszcze

Spśród tłuszczu jednym z najkorzystniejszych pod wieloma względami jest oliwa z oliwek z pierwszego tłoczenia na zimno (*virgin*). Uważa się, że oprócz zmniejszenia ryzyka wystąpienia pewnych typów nowotworów, w tym raka okrężnicy, zmniejsza również ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, miażdżycy czy chorób neurodegeneracyjnych. Obok frakcji glicerolowej stanowiącej ponad 90% owoców drzewa oliwnego, zawiera ona liczne składniki fenolowe. Jakiś czas temu właściwości prozdrowotne oliwy z oliwek przypisywano frakcji glicerolowej ze względu na duże stężenie jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (*monounsaturated fatty acid* – MUFA). Okazało się jednak, że oleje z nasion (słonecznik, rzepak, soja) – również bogate w MUFA – nie wykazują takiego działania ochronnego jak oliwa z oliwek z pierwszego tłoczenia. Dlatego kolejne badania skupiły się na aktywności biologicznej składników fenolowych zawierających (jak stwierdzono do dziś) przynajmniej 36 różnych związków. Wykazały

one, że jeden z takich związków – hydroksytyrozol (3,4-dihydroksyfenyloetanol) hamuje proliferację linii ludzkich komórek raka okrężnicy [30]. Silny efekt antyproliferacyjny hydroksytyrozolu wykazano też wobec gruczolakoraka okrężnicy [31]. Ponadto oliwa bogata w związki fenolowe obniża stres oksydacyjny w komórkach, ograniczając oksydacyjne uszkodzenia DNA, które mogą być prekursorem kancerogenezy [29]. Badania na zwierzętach potwierdzają te dane, wykazując, że dieta wzbogacona w oliwę z oliwek z pierwszego tłoczenia ma protekcyjny wpływ na uszkodzenia DNA [32].

W profilaktyce raka jelita grubego pewną rolę mogą odgrywać również długołańcuchowe, wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3, które przypuszczalnie mają właściwości antyneoplastyczne w okrężnicy. Hipotezę tę wspiera badanie przeprowadzone na niespełna 2 tys. osób w Północnej Karolinie, w Stanach Zjednoczonych, w którym spożycie kwasów eikozapentaenowego (*eicosapentaenoic acid* – EPA) i dokozaheksaenowego (*docosahexaenoic acid* – DHA) wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zachorowania na raka jelita grubego [33].

Wapń i witamina D

Pojawiły się też nowe doniesienia na temat diety bogatej w nabiał, wapń i jej znaczenia dla rozwoju raka przewodu pokarmowego. Znaczenie to jest kontrowersyjne, ponieważ w badaniach epidemiologicznych z poprzednich lat uzyskano zróżnicowane wyniki dla kilku rodzajów nowotworów. W przypadku raka jelita grubego większość badań wskazywała na protekcyjny wpływ nabiału i wapnia. W badaniu z 7-letnią kontynuacją stwierdzono, że dieta nabiałowa, bogata w wapń, wpływa u mężczyzn na ryzyko wystąpienia nowotworów układu pokarmowego, natomiast u kobiet wykazano nieliniową zależność tego rodzaju diety i nowotworów w ogóle. Szczególnie wyraźne zmniejszenie ryzyka zachorowania obserwowano w przypadku raka jelita grubego [3, 10, 34]. Homeostaza wapnia w organizmie regulowana jest za pośrednictwem witaminy D. Duże nadzieje wiąże się z tą witaminą, odkąd jej hipotetyczne działanie profilaktyczne w przebiegu raka jelita grubego zasugerowali Garland i Garland w 1980 r. [za 35]. Od tego czasu trwają starania, by potwierdzić tę hipotezę w badaniach epidemiologicznych. Przeglądy i podsumowania pojawiające się w ostatnim czasie napawają optymizmem. Giovannucci [35], analizując liczne badania epidemiologiczne, zauważa wyraźny związek przyczynowy pomiędzy zwiększoną podażą witaminy D a zmniejszonym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego, jak również zmniejszoną śmiertelnością z powodu tej choroby. Grant [36] w swojej krytycznej analizie także stwierdza stanowczo, że dotychczasowe wyniki wystarczająco dowodzą korzystnych efektów

rozważnej ekspozycji na promieniowanie słoneczne UVB i zwiększonego statusu witaminy D₃, chociaż potrzebne są kontrolowane badania z randomizacją, by przekonać sceptyków.

Aktywność fizyczna

Profilaktyczna dieta to nie tylko dbanie o odpowiednie składniki pożywienia, ale też ograniczenie ilości jedzenia oraz zwiększenie aktywności fizycznej. Uważa się bowiem, że obserwowane zwiększenie liczby zachorowań na raka jelita grubego w krajach rozwiniętych może być wynikiem siedzącego trybu życia i zbyt dużej podaży kalorii [37]. Również liczba zgonów z powodu tej choroby w pewnym stopniu zależy od wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI) [38]. Kluczowe znaczenie może tu mieć leptyna, czyli pluripotencjalna cytokina wydzielana przez adipocyty, regulująca apetyt i podaż energetyczną. Jak się okazało, leptyna może również oddziaływać na komórki nowotworowe, ponieważ mają one receptory dla tej cytokiny (ObR). Wykazano, że otyłość i zwiększone stężenie leptyny sprzyjają rozwojowi raka jelita grubego [34]. W badaniu z 16-letnim okresem obserwacji prowadzonym w Holandii od 1986 r. stwierdzono, że ostra restrykcja kaloryczna w dzieciństwie i/lub wieku dojrzewania może zmniejszyć ryzyko wystąpienia raka jelita grubego, szczególnie u mężczyzn [39]. Wynik ten potwierdza, że ograniczenie spożywanych kalorii jest istotnym czynnikiem w zapobieganiu powstawania nowotworu.

W utrzymywaniu właściwego BMI, obok ograniczenia ilości spożywanych kalorii, duże znaczenie ma również regularna aktywność fizyczna. Dodatkowo stwierdzono protekcyjny wpływ aktywności fizycznej na inne czynniki związane z rozwojem raka okrężnicy, takie jak: kondycja układu immunologicznego, metabolizm kwasów żółciowych, stężenie prostaglandyn, insuliny, cholesterolu osocznego.

Podsumowanie

Po analizie kolejnych doniesień na przestrzeni lat nasuwa się wniosek, że do nowych wyników należy podchodzić z umiarkowanym entuzjazmem, gdyż wiele substancji, które wydają się mieć dobroczynne działanie w danym aspekcie, w innym mogą zaszkodzić. Przegląd takich nietrafionych zaleceń przedstawia Tim Byers na łamach czasopisma *American Journal of Epidemiology* [40], gdzie opisuje w chronologicznej kolejności „odkryć” różne witaminy jako nowych bohaterów w profilaktyce raka, stosunkowo szybko detronizowanych jednak przez nowsze badania. Przykładem z tego artykułu jest β -karoten, główny prekursor witaminy A, którego suplementację zalecano w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia nie-

których nowotworów już 30 lat temu, kiedy to odkryto ich związek z niedoborami witaminy A. Niestety w kolejnych latach przeprowadzono wiarygodne badania z randomizacją, które wykazały związek pomiędzy spożyciem bardzo dużych dawek β -karotenu i zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka płuc [40] oraz żołądka [41]. Nie stwierdzono natomiast żadnych korzystnych efektów takiej suplementacji w przypadku innych rodzajów nowotworów, więc dziś już nie jest ona zalecana przez lekarzy. Po witaminie A analizowano szeroko wpływ kwasu foliowego i askorbinowego oraz witaminy E. Podobnie, na podstawie licznych badań, suplementacja tych witamin okazywała się nieskuteczna lub wręcz szkodliwa w nadmiernych ilościach. Publikacja Byersa skłania do głębokich przemyśleń dotyczących nowości w nauce i sugeruje przede wszystkim zdrowy rozsądek i sprawdzone rady dotyczące stosowania prawidłowej diety w zapobieganiu nowotworom.

Podsumowując – piśmiennictwo ostatnich dwóch lat nie tyle wprowadza nowe zasady profilaktyki dietetycznej nowotworów, co rozszerza wiedzę na temat mechanizmów, które leżą u podłoża obecnych zaleceń.

1. Należy istotnie ograniczać spożycie czerwonego mięsa ze względu na wysoką zawartość żelaza hemowego, na korzyść drobiu i ryb. Jeśli już sporadycznie spożywa się czerwone mięso, to nie powinno być ono dobrze wysmażone, aby unikać wytwarzania w nim mutagenów (PAH i HCA).
2. Trzeba zwiększyć spożycie warzyw i owoców – zawarty w nich błonnik ma potwierdzone działanie protekcyjne wobec kancerogenezy. Zalecenie to dotyczy jednak wyłącznie świeżych warzyw i owoców, gdyż konserwowane solą (peklowane) nie tylko nie wykazują tych ochronnych właściwości, ale wręcz sprzyjają rozwojowi nowotworów, zmieniając właściwości śluzówki żołądka.
3. Ważnym zaleceniem jest eradykacja zakażenia *H. pylori* jako krytycznego czynnika raka żołądka. Bakteria, powodując uszkodzenia błony śluzowej żołądka i proces zapalny, zwiększa podatność tkanki na nowotworzenie. Leczenie przeciwwzapalne nie wystarcza, niezbędnym elementem ochrony jest tu antybiotykoterapia.
4. Zielona herbata doskonale się sprawdza w profilaktyce nowotworów w badaniach *in vitro*. W badaniach *in vivo* jej działanie nie jest tak jednoznaczne, prawdopodobnie ze względu na fakt, że katechiny, którym przypisuje się tę aktywność, nie osiągają wystarczających stężeń we krwi. Zaleca się spożywanie nie mniej niż 5 filiżanek dziennie, mniejsze dawki nie są skuteczne w profilaktyce nowotworów, ale też na pewno nie szkodzą.
5. Powinno się ograniczyć spożycie tłuszczu zwierzęcych na korzyść oliwy z oliwek, zwłaszcza tej z pierwszego

tlóczenia na zimno oraz olejów bogatych w kwasy tłuszczowe omega-3. Substancją aktywną oliwy z oliwek o działaniu profilaktycznym w kancerogenezie jest hydroksytyrozol, który ma właściwości antyproliferacyjne. Kwasy omega-3 o właściwościach antyneo-plastycznych zawarte są głównie w takich olejach, jak: lniany, oleje z ryb (tran), rzepakowy czy z orzechów włoskich.

- Należy dbać o masę ciała, utrzymywać prawidłowy BMI i zwiększać aktywność fizyczną. Aktualne badania potwierdzają istotny wpływ otyłości i siedzącego trybu życia na rozwój raka jelita grubego.
- Znaczenie suplementacji β -karotenem jest dyskusyjne. Dane dotyczące jego związku z rozwojem raka płuc nie są jednoznaczne. Nie ma obecnie wystarczająco przekonujących badań epidemiologicznych z randomizacją potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo suplementacji jakiegokolwiek witaminy, choć badania dotyczące witaminy D są obiecujące.

Piśmiennictwo

- Gil J, Stembalska A, Łączmańska I, Szaśiadek M. Sporadyczny rak jelita grubego – czynniki modulujące indywidualną wrażliwość na zachorowanie. *Współcz Onkol* 2010; 3: 211-6.
- Bode AM, Dong Z. Cancer prevention research – then and now. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 508-16.
- Kono S. Host and environmental factors predisposing to cancer development. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010; 37: 571-6.
- Miller PE, Lesko SM, Muscat JE, et al. Dietary patterns and colorectal adenoma and cancer risk: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 2010; 62: 413-24.
- Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2029-43.
- Ferrucci LM, Sinha R, Graubard BI, et al. Dietary meet intake in relation to colorectal adenoma in asymptomatic women. *2009*; 104: 1231-40.
- Toden S, Belobrajdic DP, Bird AR, et al. Effects of dietary beef and chicken with and without high amylose maize starch on blond malondialdehyde, interleukins, IGF-I, insulin, leptin, MMP-2 and TIMP-2 concentrations in rats. *Nutr Cancer* 2010; 62: 454-65.
- Bravi F, Scotti L, Bosetti C, et al. Dietary fiber and stomach cancer risk: a case-control study from Italy. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 847-53.
- Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, et al. Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case – control study using food diaries. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 614-26.
- Olejnik A, Tomczyk J, Kowalska K, Grajek W. The role of natural dietary compounds in colorectal cancer chemoprevention. *Postępy Hig Med Dośw* 2010; 7: 175-87.
- Kim HJ, Lim SY, Lee JS, et al. Fresh and pickled vegetable consumption and gastric cancer in Japanese and Korean populations: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Sci* 2010; 101: 508-16.
- Wang XQ, Terry PD, Yan H. Review of salt consumption and stomach cancer risk: epidemiological and biological evidence. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2204-13.
- Hartgrink HH, Jansen EP, van Grieken NC, van de Velde CJ. Gastric cancer. *Lancet* 2009; 374: 477-90.
- Gonzalez CA, Lopez-Carrillo L. Helicobacter pylori, nutrition and smoking interactions: their impact in gastric carcinogenesis. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 6-14.
- Lee CW, Rickman B, Rogers AB, et al. Combination of sulindac and antimicrobial eradication of Helicobacter pylori prevents progression of gastric cancer in hypergastrinemic INS-GAS mice. *Cancer Res* 2009; 69: 8166-74.
- Ito M, Takata S, Tatsugami M, et al. Clinical prevention of gastric cancer by Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review. *J Gastroenterol* 2009; 44: 365-71.
- Asaka M, Kato M, Graham DY. Prevention of gastric cancer by Helicobacter pylori eradication. *Intern Med* 2010; 49: 633-6.
- Malfertheiner P, Bornschein J, Selgrad M. Role of Helicobacter pylori infection in gastrin cancer pathogenesis: a chance for prevention. *J Dig Dis* 2010; 11: 2-11.
- Lee JH, Lee DU, Jeong CS. Gardenia Jasminoides Ellis ethanol extract and its constituents reduce risks of gastritis and reverse gastric lesions in rats. *Food Chem Toxicol* 2009; 47: 1127-31.
- Stoicov C, Saffari R, Houghton JM. Green tea inhibits Helicobacter growth in vivo and in vitro. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 473-8.
- Yang C, Lambert JD, Sang S. Antioxidative and anti-carcinogenic activities of tea polyphenols. *Arch Toxicol* 2009; 83: 11-28.
- Yang CS, Wang X, Lu G, Picinich SC. Cancer prevention by tea: animals studies, molecular mechanisms and human relevance. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 429-39.
- Chacko SM, Thambi PT, Kuttan R, Nishigaki I. Beneficial effects of green tea: a literature review. *Chinese Medicine* 2010; 13: 1-9.
- Sommer AP, Zhu D, Scharnweber T. Extraordinary anticancer effect of green tea and red light. *Photomed Laser Surg* 2010; 28: 429-30.
- Inoue M, Sasazuki S, Wakai K, et al. Green tea consumption and gastrin cancer in Japanese: a pooled analysis of six cohort studies. *Gut* 2009; 58: 1323-32.
- Xu G, Ren G, Xu X, et al. Combination of curcumin and green tea catechins prevents dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis. *Food Chem Toxicol* 2010; 48: 390-5.
- Somanath PR, Vijai J, Kichina JV, et al. The role of PAK-1 in activation of MAP kinase cascade and oncogenic transformation by Akt. *Oncogene* 2009; 24: 2365-9.
- Cai XZ, Wang J, Li XD, et al. Curcumin suppresses proliferation and invasion in human gastrin cancer cells by downregulation of PAK1 activity and cyclin D1 expression. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 1360-8.
- Wang H, Peng D, Xie J. Ginseng leaf-stem: bioactive constituents and pharmacological functions. *Chin Med* 2009; 4: 20-7.
- Cicerale S, Lucas L, Keast R. Biological activities of phenolic compounds present in virgin olive oil. *Int J Mol Sci* 2010; 11: 458-79.
- Corona G, Deiana M, Incani A, et al. Hydroxytyrosol inhibits the proliferation of human colon adenocarcinoma cells through inhibition of ERK1/2 and cyclin D1. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53: 897-903.

32. Jacomelli M, Pitozzi V, Zaid M, et al. Dietary extra-virgin olive oil rich in phenolic antioxidants and the aging process: long-term effects in the rat. *J Nutr Biochem* 2010; 21: 290-6.
33. Kim S, Sandler DP, Galanko J, et al. Intake of polyunsaturated fatty acids and distal large bowel cancer risk in Whites and African Americans. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 969-79.
34. Park Y, Leitzmann MF, Subar AF, et al. Dairy food, calcium and risk of cancer in NIH-AARP diet and health study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 391-401.
35. Giovannucci E. Epidemiology of vitamin D and colorectal cancer: casual or causa link? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 349-54.
36. Grant WB. A critical review of vitamin D and cancer: a report of the IARC Working Group. *Dermatoendocrinol* 2009; 1: 25-33.
37. Bartucci M, Svensson S, Ricci-Vitiani L, et al. Obesity hormone leptin induces growth and interferes with cytotoxic effects of 5-FU in colorectal tumor stem cells. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 823-33.
38. Parr CL, Batty GD, Lam TH, et al. Body-mass index and cancer mortality in the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration: pooled analyses of 424,519 participants. *Lancet Oncol* 2010; 11: 741-52.
39. Hughes LA, van den Brandt PA, Goldbohm RA, et al. Childhood and adolescent energy restriction and subsequent colorectal cancer risk: results from Netherlands Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2010; 39: 1333-44.
40. Byers T. Anticancer vitamins du Jour – The ABCED's so far. *Am J Epidemiol* 2010; 1: 1-3.
41. Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, et al. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2010; 127: 172-84.