

NIEMIEC, Rafał, BRANEWSKA, Justyna, OSTROWSKA, Barbara, MATYSEK, Mikołaj, OLSZANICKA, Anna, IMIOŁO, Jan, MACIĄG, Anna, HOP, Izabela, KOŁODZIEJCZYK, Kacper & GALAS, Adam. The role of flavonoids in digestive tract cancer prevention: a review article. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;37(1):41-52. e-ISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.37.01.003>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43873>  
<https://zenodo.org/record/8005802>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023.

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 07.05.2023. Revised: 10.05.2023. Accepted: 05.06.2023. Published: 10.06.2023.

## **The role of flavonoids in digestive tract cancer prevention – a review article** **Rola flawonoidów w prewencji nowotworów przewodu pokarmowego – artykuł przeglądowy**

Rafał Niemiec, Justyna Branewska, Barbara Ostrowska, Mikołaj Matysek, Anna Olszanicka, Jan Imioło, Anna Maciąg, Izabela Hop, Kacper Kołodziejczyk, Adam Galas

### **Rafał Niemiec**

[germanik1997@gmail.com](mailto:germanik1997@gmail.com)

Szpital Uniwersytecki w Krakowie ul. Kopernika 36 31-501

<https://orcid.org/0009-0007-9310-3285>

### **Justyna Branewska**

[justynabranewska@gmail.com](mailto:justynabranewska@gmail.com)

Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespólny; Arkońska 4, 71-455 Szczecin

<https://orcid.org/0009-0009-9523-9551>

### **Barbara Ostrowska**

[ostrowskaxb@gmail.com](mailto:ostrowskaxb@gmail.com)

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. F. Chopina w Rzeszowie; Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów

<https://orcid.org/0009-0005-1241-1450>

### **Mikołaj Matysek**

[matysek0602@gmail.com](mailto:matysek0602@gmail.com)

Szpital Miejski Specjalistyczny im. Gabriela Narutowicza w Krakowie; ul. Prądnicka 35-37, 31-202 Kraków

<https://orcid.org/0000-0002-4826-3008>

### **Anna Olszanicka**

[olszanicka1995@gmail.com](mailto:olszanicka1995@gmail.com)

Szpital Uniwersytecki w Krakowie ul. Kopernika 36 31-501

<https://orcid.org/0009-0009-9381-978X>

### **Jan Imioło**

[jimiolo95@gmail.com](mailto:jimiolo95@gmail.com)

Szpital Specjalistyczny im. Stefana Żeromskiego SP ZOZ w Krakowie; Osiedle Na Skarpie 66, 31-913 Kraków

<https://orcid.org/0009-0009-1575-6998>

**Anna Maciąg**

[anna.maciag95@gmail.com](mailto:anna.maciag95@gmail.com)

Centrum Medyczne w Łąncucie SP. Z O.O. - Szpital Św. Michała Archanioła, ul. Ignacego Paderewskiego 5, 37-100 Łącut

<https://orcid.org/0009-0000-1338-1883>

**Izabela Hop**

[iza2310@gmail.com](mailto:iza2310@gmail.com)

109 Szpital Wojskowy z Przychodnią SP ZOZ w Szczecinie; ul. Piotra Skargi 9-11, 70-965 Szczecin

<https://orcid.org/0009-0007-9260-8409>

**Kacper Kołodziejczyk**

[kakol0496@gmail.com](mailto:kakol0496@gmail.com)

109 Szpital Wojskowy z Przychodnią SP ZOZ w Szczecinie; ul. Piotra Skargi 9-11, 70-965 Szczecin

<https://orcid.org/0009-0009-0004-9908>

**Adam Galas**

[galasadam3372@gmail.com](mailto:galasadam3372@gmail.com)

Szpital Uniwersytecki w Krakowie ul. Kopernika 36 31-501

<https://orcid.org/0009-0009-5491-0687>

## Abstract

**Introduction:** Flavonoids are bioactive chemical compounds crucial for the functioning of plant organisms. Recently, they have been intensively studied in search of their potential application in medicine. One of the most popular fields in that regard is oncology. Digestive tract cancers are still a challenge for contemporary medicine. Our diet seems to have a direct impact on the etiology of colorectal, gastric, and esophageal cancers. The relationship between the consumption of flavonoids, their specific fractions, and digestive tract cancer morbidity is nowadays frequently investigated.

**Purpose:** This review article aims to discuss the most recent scientific reports and summarize the current state of knowledge, considering the role of flavonoids in digestive tract cancer prevention.

**Materials and methods:** Our work is based on articles accessed through medical information databases (Google Scholar, PubMed, CrossRef), various scientific books, and official NFZ and WHO-certified sites.

**Results:** Total flavonoid intake lowers gastric and esophageal cancer morbidity. A high amount of dietary catechins prevents the growth of gastric and colorectal cancer. Increased consumption of anthocyanidins, flavones, and flavanones decreases esophageal cancer morbidity. Isoflavones, procyanidines, anthocyanidins, flaonols, and flavones severely decrease the chance of developing colorectal cancer.

**Conclusions:** Flavonoids can play an important role in digestive tract cancer prevention. They suppress the growth of colorectal, gastric, and esophageal cancers. Nevertheless, new, high-quality studies are needed in order to compile adequate procedures and bring new, potential drugs to the

market.

**Keywords:** flavonoids, gastric cancer, esophageal cancer, colorectal cancer

## Abstrakt

**Wprowadzenie:** Flawonoidy są kluczowymi bioaktywnymi związkami chemicznymi w funkcjonowaniu organizmów roślinnych. W ostatnim czasie prowadzone są intensywne badania nad ich potencjalnym zastosowaniem w medycynie. Szczególnym zainteresowaniem w tym względzie cieszy się obszar szeroko pojętej onkologii. Nowotwory przewodu pokarmowego stanowią poważne wyzwanie dla współczesnej medycyny. Dieta zdaje się pełnić istotną rolę w etiologii raka jelita grubego, żołądka i przełyku. Związek pomiędzy spożyciem flawonoidów i ich poszczególnych frakcji, a zapadalnością na nowotwory przewodu pokarmowego jest przedmiotem licznych badań naukowych.

**Cel pracy:** Artykuł przeglądowy ma za zadanie omówić obecnie najbardziej aktualne doniesienia naukowe i podsumować obecny stan wiedzy dotyczący roli flawonoidów w prewencji nowotworów przewodu pokarmowego.

**Material i metodyka:** Praca bazuje na artykułach udostępnianych przez bazy informacji medycznych: Google Scholar, PubMed, CrossRef, a także na pozycjach książkowych oraz oficjalnych stronach internetowych certyfikowanych przez WHO i NFZ.

**Wyniki:** Spożycie flawonoidów jako grupy bioaktywnych związków zmniejsza zapadalność na raka żołądka i przełyku. Wysoka zawartość katechin w diecie działa prewencyjnie w raku żołądka, przełyku i raku jelita grubego. Zwiększone spożycie antocyjanidyn, flawonów i flawanonów zmniejsza zapadalność na raka przełyku. Izoflawony, procyjanidyny, flawonole, antocyjanidyny i flawony w znaczącym stopniu ograniczają ryzyko zachorowania na raka jelita grubego.

**Wnioski:** Flawonoidy mogą odegrać znaczącą rolę w prewencji nowotworów przewodu pokarmowego: raka jelita grubego, żołądka i przełyku. Potrzebne są dalsze, wysokiej jakości badania naukowe, celem opracowania standardów postępowania i potencjalnego wprowadzenia poszczególnych związków na rynek pod postacią farmaceutyków.

**Słowa kluczowe:** Flawonoidy, rak żołądka, rak przełyku, rak jelita grubego.

## I. WPROWADZENIE

Flawonoidy to duża i różnorodna grupa związków chemicznych występujących w organizmach roślinnych. Zbudowane są z pierścienia aromatycznego złożonego z 15 atomów węgla, z trzema grupami hydroksylowymi (-OH) i jednym atomem tlenu w pozycji 4 [1]. Flawonoidy można podzielić na kilka klas w zależności od struktury pierścienia i podstawników [1]:

- Flawony - zawierają pierścień flawonowy złożony z dwóch pierścieni aromatycznych połączonych jednym atomem tlenu np. luteolina.
- Flawanony - zawierają pierścień flawanowy złożony z jednego pierścienia aromatycznego i jednego pierścienia heterocyklicznego np. naryngina.
- Izoflawony - zawierają pierścień izoflawonowy zbudowany z jednego pierścienia aromatycznego i jednego pierścienia heterocyklicznego np. genisteina.
- Antocyjany - zawierają pierścień antocyjanidyny złożony z jednego pierścienia heterocyklicznego związanego z cukrem np. cyjanidyna.
- Chalkony - zawierają pierścień chalkonowy złożony z jednego pierścienia aromatycznego połączonego z grupą ketonową.

Istnieją także inne klasy flawonoidów, takie jak: dihydroflawonole, dihydrochalkony, flawanole (np. katechina) i flawonole (np. kwercetyna) [1].

Biosynteza flawonoidów w roślinach obejmuje szereg reakcji chemicznych [2,3,4]. Szlak biosyntezy flawonoidów rozpoczyna się od syntezy ich prekursorów z dwóch szlaków metabolicznych: szikimowego i izoprenoidowego. W przypadku szlaku szikimowego, pochodzący z fotosyntezy kwas szikimowy przekształcany jest w 4-kumaryloil-CoA. Natomiast w szlaku izoprenoidowym, acetylo-CoA jest przekształcany w izoprenoidy, które są następnie używane jako substraty do syntezy prekursorów flawonoidów. Szlak syntezy flawonoidów właściwych składa się z szeregu reakcji katalizowanych przez enzymy, w tym syntazy chalkonowej (CHS), izomerazy chalkonowej (CHI), 3-hydroksylazy (F3H), flawonoidowych 3',5'-hydroksylaz (F3'5'H), dioksygenaz (DFR), antocyjanidynowych 3-glukozylotransferaz (3GT) i innych [2,3,4].

## II. DZIAŁANIE LECZNICZE FLAWONOIDÓW

Temat wpływu flawonoidów na organizm ludzki i ich właściwości leczniczych zyskuje obecnie na coraz to większej popularności. Najczęściej badane są pod kątem ich potencjalnych właściwości przeciwnowotworowych [8], przeciwzapalnych, antyoksydacyjnych [9] i neuroprotekcyjnych [10]. Aktywność przeciwnowotworowa tych związków uwarunkowana jest wieloma mechanizmami, w tym regulacją proliferacji komórek, ich różnicowaniem i apoptozą, a także wpływem na potencjał do przerzutowania, angiogenezą czy reakcją zapalną [11].

Nowotwory złośliwe pochodzenia nabłonkowego, a więc raki, stanowią jedno z największych wyzwań współczesnej medycyny [29]. Do 74 roku życia rak wystąpi u ponad 20% ogółu populacji. Prognozuje się, że do roku 2060 zastąpi on chorobę niedokrwienną mięśnia sercowego na pierwszym miejscu pod względem śmiertelności na świecie [29]. Dlatego celem niniejszego artykułu jest przegląd i przybliżenie najnowszych doniesień naukowych dotyczących klinicznych zastosowań flawonoidów w onkologii na podstawie dostępnej literatury.

### III. RAK JELITA GRUBEGO

Rak jelita grubego jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych na świecie, a jego częstość występowania zwiększa się z wiekiem[34]. Stanowi on najczęstszy nowotwór złośliwy przewodu pokarmowego [34]. Wśród czynników ryzyka dla raka jelita grubego wskazuje się przede wszystkim wiek, choroby zapalne jelit, polipy jelita grubego, dziedziczność, niewłaściwą dietę bogatą w tłuszcze i ubogą w błonnik, brak aktywności fizycznej, palenie papierosów oraz nadmierne spożycie alkoholu[31]. Niektóre czynniki ochronne, takie jak dieta bogata w owoce, warzywa, pełnoziarniste produkty zbożowe oraz aktywność fizyczna, mogą zmniejszyć ryzyko zachorowania na raka jelita grubego. Kluczowymi elementami w patogenezie raka jelita grubego są mutacje genów supresorowych oraz aktywacja szlaków sygnalizacyjnych związanych z proliferacją i apoptozą komórek. Geny supresorowe, takie jak APC, DCC, p53 i SMAD4 regulują różnorodne procesy

w komórce: proliferację, angiogenezę, adhezję i apoptozę. Ich mutacje mogą umożliwić niekontrolowany wzrost i podział komórek, co z kolei prowadzi do rozwoju nowotworu. Ponadto, w patogenezie raka jelita grubego ważną rolę odgrywa aktywacja szlaków sygnalizacyjnych związanych z proliferacją i apoptozą komórek, takich jak szlak Wnt, szlak RAS/RAF/MAPK, szlak PI3K/AKT/mTOR, szlak JAK/STAT i szlak NF- $\kappa$ B. Szlaki te są regulowane przez wiele czynników, takich jak czynniki wzrostu, cytokiny, hormony i czynniki stresowe, a ich nieprawidłowa aktywacja może prowadzić do niekontrolowanego wzrostu i podziału komórek [31].

Diagnostyka raka jelita grubego obejmuje badania laboratoryjne (np. testy krwi utajonej w kale), badania obrazowe (np. kolonoskopia, tomografia komputerowa), a także badania histopatologiczne (biopsja) [31]. W Polsce obowiązuje program bezpłatnych badań przesiewowych pod postacią kolonoskopii. Jest on przewidziany dla osób od 50 do 65 roku życia, lub od 40 do 49 roku życia, jeśli u najbliższych krewnych pacjenta, rozpoznano nowotwór jelita grubego [31, 32]. Leczenie raka jelita grubego zależy od stadium choroby i obejmuje przede wszystkim chirurgiczne usunięcie guza, a także chemioterapię i/lub radioterapię. W niektórych przypadkach zaleca się również immunoterapię. Wczesne stadia raka jelita grubego, zwykle z dobrym rokowaniem, mogą być całkowicie wyleczone przez chirurgiczne usunięcie guza. W późniejszych stadiach choroby, gdy guz jest już duży lub rozprzestrzenił się na inne części ciała, zaleca się zazwyczaj chemioterapię i/lub radioterapię [31]. W literaturze istnieje wiele badań opisujących związek pomiędzy spożyciem flawonoidów a zapadalnością na raka jelita grubego.

Chang Hui i współpracownicy [35] przeprowadzili analizę 5 badań kohortowych i 7 badań kliniczno-kontrolnych mających na celu zidentyfikowanie związku pomiędzy zawartością w diecie

flawonoidów lub ich frakcji, a zapadalnością na raka jelita grubego [35]. Wykazano, że zwiększone spożycie flawonoli, antocyjanidyn i flawonów istotnie zmniejsza prawdopodobieństwo rozwoju raka jelita grubego. Natomiast nie potwierdzono, by całościowe, zwiększone spożycie flawonoidów, flawon-3-oli, czy flawononów wiązało się z mniejszą zapadalnością na nowotwór. Ponadto, udowodniono, że zwiększone spożycie flawonoli zmniejsza prawdopodobieństwo zachorowania na raka okrężnicy, nie wpływając w istotny sposób na zapadalność na raka odbytnicy. Odwrotny efekt kliniczny wykazano dla flawonów. Ich zawartość w diecie korelowała odwrotnie z ryzykiem wystąpienia raka odbytnicy, pozostając bez istotnie klinicznego związku z zapadalnością na raka okrężnicy. Należy brać pod uwagę znaczącą heterogenność analizowanych badań kliniczno-kontrolnych, czy też wpływ innych, różnorodnych, aktywnych biologicznie składników pożywienia, mogących zakłócać wynik badania. Autorzy zwracają również uwagę na potencjalny wpływ na wyniki różnorodnej mikrobioty jelitowej u badanych osób. W ich opinii może ona warunkować zróżnicowane efekty kliniczne zwiększonej podaży flawonoidów w diecie u różnych grup pacjentów [35].

Filippini i współpracownicy [18] przedstawili wyniki badań dotyczących wpływu spożycia zielonej herbaty bogatej we flawonoidy (katechiny, czyli flawon-3-ole) na zapadalność na raka jelita grubego. W pracy wzięto pod uwagę 9 kohortowych i 8 kliniczno-kontrolnych badań. Ryzyko względne dla okrężnicy i jelita grubego jako całości istotnie zmniejsza się wraz ze zwiększeniem spożycia zielonej herbaty. Wykazano również niewielki wpływ zwiększonego spożycia zielonej herbaty na obniżenie ryzyka względnego dla raka odbytnicy [18].

Xing kang i współpracownicy [33] przeprowadzili metaanalizę 9 badań kliniczno-kontrolnych i 9 badań kohortowych, w których badana była zależność pomiędzy spożyciem flawonoidów, a ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego. Wykazano istotną odwrotną korelację pomiędzy zapadalnością na raka jelita grubego, a spożyciem izoflawonów i procyjanidyn [33].

#### **IV. RAK ŻOŁĄDKA**

Prawie 6% wszystkich nowotworów złośliwych zdiagnozowanych na świecie w 2020 roku stanowił rak żołądka [20]. Zachorowania te stanowią 4 najczęstszą przyczynę zgonu z powodu raka [21]. Szacuje się, że około 50% zdiagnozowanych raków żołądka ma swoje podłoże w czynnikach środowiskowych [22]. Zakażenie bakterią *Helicobacter pylori* jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka dla raka żołądka [23]. Wśród pozostałych należy wymienić: czynniki genetyczne, dietę bogatą w sól i konserwanty, palenie tytoniu, przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka,

wiek, płeć męską, rasę białą, otyłość, operacje żołądka, czy dietę ubogą w owoce i warzywa [22,23,24,25].

Według najpopularniejszej klasyfikacji Lauren, raka żołądka dzielimy na dwa typy: typ I - jelitowy, częstszy i mocniej związany ze środowiskowymi czynnikami ryzyka oraz typ II - rozlany, w którym na znaczeniu zyskują czynniki genetyczne [26]. Podstawowymi metodami diagnostyki są gastroskopia, badanie histopatologiczne pobranych w trakcie gastroskopii próbek tkankowych oraz badania obrazowe takie jak tomografia komputerowa (TK) i endosonografia (EUS) [27]. Natomiast chirurgiczne usunięcie zmian nowotworowych jest podstawową metodą leczenia raka żołądka, szczególnie we wczesnym stadium choroby. W przypadku zaawansowanej choroby stosuje się chemioterapię, radioterapię lub ich kombinację. W ostatnich latach na znaczeniu zyskuje także terapia celowana. Opiera się ona na identyfikacji specyficznych białek i cząsteczek, które stymulują rozwój komórek nowotworowych, a następnie na zaprojektowaniu leków, które hamują ich funkcjonowanie. W przypadku raka żołądka, terapia celowana jest stosowana w połączeniu z chemioterapią i obejmuje inhibitory receptora kinazy tyrozynowej (TKI), takie jak trastuzumab i ramucirumab, które są skuteczne u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka z dodatnim wynikiem testu na ekspresję receptora HER2 [27].

Szacowane pięcioletnie przeżycie w populacji europejskiej dla wszystkich stadiów wynosi 10-30% [28]. W dalszym ciągu znaczna część raków żołądka wykrywana jest w późnym stadium. Chociaż obecnie częstość występowania tej choroby spada w większości krajów, to prognozuje się ponowny wzrost zapadalności w związku ze starzeniem się społeczeństw. Obecnie, wysiłki koncentrują się na skuteczniejszej prewencji i szybszym wykrywaniu zmian chorobowych we wczesnym stadium [27]. Warto zaznaczyć, że związek pomiędzy spożyciem flawonoidów a zapadalnością na raka żołądka jest przedmiotem wielu badań naukowych.

Bo i współpracownicy [15] przeprowadzili trzy badania kliniczno-kontrolne i 3 badania kohortowe pod kątem wpływu flawonoidów na raka żołądka. Analiza poszczególnych podgrup potwierdziła odwrotną zależność pomiędzy zawartością flawonoidów w diecie, a zapadalnością na raka żołądka dla populacji europejskiej. Natomiast nie stwierdzono wspomnianej zależności dla populacji azjatyckiej i dla mieszkańców USA. Autorzy doszukują się powodów odmienności wyników przede wszystkim w różnicach na tle kultury kulinarnej i dostępności poszczególnych produktów na rynkach [15, 30].

Filippini i współpracownicy [18] badali związek pomiędzy spożyciem katechin zawartych w zielonej herbacie, a ryzykiem zachorowania na raka żołądka. Przeprowadzono analizę 7 badań kohortowych i 11 badań kliniczno-kontrolnych. Badania kohortowe nie wykazały istotnego wpływu wspomnianego związku, w przeciwieństwie do badań kliniczno-kontrolnych, których wyniki wskazują na znaczący efekt kliniczny [18].

## V. RAK PRZĘŁYKU

Rak przełyku to nowotwór stanowiący w dalszym ciągu duże wyzwanie terapeutyczne. Plasuje się na 9 pozycji w klasyfikacji najczęściej występujących nowotworów złośliwych pochodzenia nabłonkowego, jak również stanowi 6 najczęstszą przyczynę śmierci w związku z rakiem na całym świecie [12]. Do najważniejszych czynników prawdopodobnego wystąpienia raka przełyku u ludzi zaliczamy: palenie papierosów, spożywanie alkoholu, otyłość, niezdrowa dieta, zakażenie wirusem HPV, refluks żołądkowo-przełykowy, choroba refluksowa przełyku, przewlekła dysfagia oraz wiek [13].

Wyróżniamy dwie zasadnicze postaci raka przełyku: raka płaskonabłonkowego związanego patofizjologicznie najczęściej z bezpośrednim oddziaływaniem karcynogenów na śluzówkę przełyku, a także gruczolakoraka związanego z metaplazją nabłonka - najczęściej w wyniku choroby refluksowej [12]. Podstawowym narzędziem pozwalającym zdiagnozować raka przełyku pozostaje badanie endoskopowe z pobraniem wycinków [12]. Leczenie raka przełyku zależy od stadium zaawansowania choroby, lokalizacji zmiany i ogólnego stanu zdrowia pacjenta [14]. W przypadku wczesnego raka przełyku zwykle stosuje się chirurgiczne usunięcie guza lub terapię endoskopową. W zaawansowanych przypadkach konieczna jest chemioterapia i radioterapia przed lub po operacji. W ostatnich latach pojawiły się nowe metody leczenia, takie jak immunoterapia i terapia celowana, które skutecznie zwalczają niektóre rodzaje raka przełyku [14].

Kolejne badania kliniczne [18] podsumowują wpływ spożycia zawartych w zielonej herbacie katechin na zapadalność na raka przełyku [18]. Wykazano znaczący efekt kliniczny i zależność pomiędzy spożyciem katechin, a prawdopodobieństwem zachorowania na raka przełyku. Zależność tą określono na podstawie 12 badań kliniczno-kontrolnych i jednego badania kohortowego. Wyniki wskazują na obecność istotnej klinicznie, odwrotnej korelacji pomiędzy zawartością katechin w diecie a zapadalnością na raka przełyku [18].

Podobną odwrotną zależność pomiędzy zapadalnością na raka przełyku a zawartością flawonoidów w diecie wykazali Cui i współpracownicy [19]. W analizie uwzględniono 6 badań kliniczno-kontrolnych i jedno badanie kohortowe. Wyniki oparte były o porównanie grup o największym i najmniejszym spożyciu flawonoidów i ich podklas. Wspomniany efekt kliniczny wykazano zarówno dla całościowego spożycia flawonoidów jak i dla frakcji antocyjanidyn, flawonów i flawononów. Zależności nie potwierdzono dla pozostałych grup flawonoidów [19].

## VI. PODSUMOWANIE



Katechiny, antocyjanidyny, flawony i flawanony należące do grupy flawonoidów istotnie zmniejszają ryzyko wystąpienia raka przełyku u ludzi, co potwierdza większość dostępnej literatury naukowej.

Dla katechin wykazano również istotną korelację pomiędzy spożyciem a zapadalnością na raka żołądka. Udowodniono wpływ spożycia ogółu flawonoidów na zachorowalność w powyższej jednostce chorobowej, lecz jedynie wśród populacji europejskiej. Nie zaobserwowano natomiast tego efektu wśród populacji azjatyckiej i mieszkańców USA. Warto zaznaczyć, że na powyższe wyniki mogła wpłynąć różnica na tle kultury kulinarnej i dostępności poszczególnych produktów na rynkach.

Izoflawony, katechiny, procyanidyny, flawonole, antocyjanidyny i flawony w znacznym stopniu zapobiegają wystąpieniu raka jelita grubego. Warto podkreślić, że dla flawonoli zaobserwowano zmniejszenie zapadalności na raka okrężnicy bez istotnego wpływu na zapadalność na raka odbytnicy. Dla zwiększonej zawartości flawonów w diecie udowodniono odwrotną zależność, a więc zmniejszoną zapadalność na raka odbytnicy i brak związku z zapadalnością na raka okrężnicy.

Podsumowując, mimo wielu przeprowadzonych badań klinicznych pod kątem wpływu flawonoidów na różnego rodzaju nowotwory istnieje konieczność przeprowadzenia dalszych badań wyższej jakości, by jeszcze lepiej poznać zależność pomiędzy spożyciem flawonoidów a zapadalnością na konkretne nowotwory, co przyczyni się do opracowania nowych i potencjalnych leków farmaceutycznych.

## VII. REFERENCJE

1. Flavonoids: Chemistry, Biochemistry, and Applications; Edited By Oyvind M. Andersen, Kenneth R. Markham Copyright 2006 ISBN 9780849320217 1252 Pages 189 B/W Illustrations Published December 9, 2005 by CRC Press.

2. Winkel-Shirley B. Flavonoid biosynthesis. A colorful model for genetics, biochemistry, cell biology, and biotechnology. *Plant Physiol.* 2001 Jun;126(2):485-93. doi: 10.1104/pp.126.2.485. PMID: 11402179; PMCID: PMC1540115.

3. Grotewold E. The genetics and biochemistry of floral pigments. *Annu Rev Plant Biol.* 2006;57:761-80. doi: 10.1146/annurev.arplant.57.032905.105248. PMID: 16669781.

4. Saito K, Matsuda F. Metabolomics for functional genomics, systems biology, and biotechnology. *Annu Rev Plant Biol.* 2010;61:463-89. doi: 10.1146/annurev.arplant.043008.092035. PMID: 19152489.

5. Jiang N, Doseff AI, Grotewold E. Flavones: From Biosynthesis to Health Benefits. *Plants (Basel).* 2016 Jun 21;5(2):27. doi: 10.3390/plants5020027. PMID: 27338492; PMCID: PMC4931407.

6. Falcone Ferreyra ML, Rius SP and Casati P (2012) Flavonoids: biosynthesis, biological functions, and biotechnological applications. *Front. Plant Sci.* 3:222. doi: 10.3389/fpls.2012.00222.
7. Agati G, Azzarello E, Pollastri S, Tattini M. Flavonoids as antioxidants in plants: location and functional significance. *Plant Sci.* 2012 Nov;196:67-76. doi: 10.1016/j.plantsci.2012.07.014. Epub 2012 Aug 11. PMID: 23017900.
8. Chang H, Lei L, Zhou Y, Ye F, Zhao G. Dietary Flavonoids and the Risk of Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis of Epidemiological Studies. *Nutrients.* 2018 Jul 23;10(7):950. doi: 10.3390/nu10070950. PMID: 30041489; PMCID: PMC6073812.
9. González-Gallego J, García-Mediavilla MV, Sánchez-Campos S, Tuñón MJ. Fruit polyphenols, immunity and inflammation. *Br J Nutr.* 2010 Oct;104 Suppl 3:S15-27. doi: 10.1017/S0007114510003910. PMID: 20955647.
10. Cao W, Liu W, Wu T, Zhong D, Liu G. Dengzhanhua preparations for acute cerebral infarction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD005568. doi: 10.1002/14651858.CD005568.pub2. PMID: 18843694.
11. Ravishankar D, Rajora AK, Greco F, Osborn HM. Flavonoids as prospective compounds for anti-cancer therapy. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013 Dec;45(12):2821-31. doi: 10.1016/j.biocel.2013.10.004. Epub 2013 Oct 12. PMID: 24128857.
12. Lagergren, J., Smyth, E., Cunningham, D., & Lagergren, P. (2017). Oesophageal cancer. *The Lancet*, 390(10110), 2383–2396. doi:10.1016/s0140-6736(17)31462-9.
13. Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg.* 2018 May;41(3):210-215. doi: 10.1016/j.asjsur.2016.10.005. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27986415.
14. Harada K, Rogers JE, Iwatsuki M, Yamashita K, Baba H, Ajani JA. Recent advances in treating oesophageal cancer. *F1000Res.* 2020 Oct 1;9:F1000 Faculty Rev-1189. doi: 10.12688/f1000research.22926.1. PMID: 33042518; PMCID: PMC7531047.
15. Bo, Y. *et al.* Dietary flavonoid intake and the risk of digestive tract cancers: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 6, 24836; doi: 10.1038/srep24836 (2016).
16. Hollman, P. C., de Vries, J. H., van Leeuwen, S. D., Mengelers, M. J. & Katan, M. B. Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. *Am J Clin Nutr* 62, 1276–1282 (1995).
17. Lee, M. J. *et al.* Analysis of plasma and urinary tea polyphenols in human subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 4, 393–399 (1995).
18. Filippini T, Malavolti M, Borrelli F, Izzo AA, Fairweather-Tait SJ, Horneber M, Vinceti M. Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Mar 2;3(3):CD005004. doi: 10.1002/14651858.CD005004.pub3. PMID: 32118296; PMCID: PMC7059963.

19. Cui L, Liu X, Tian Y, Xie C, Li Q, Cui H, Sun C. Flavonoids, Flavonoid Subclasses, and Esophageal Cancer Risk: A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *Nutrients*. 2016 Jun 8;8(6):350. doi: 10.3390/nu8060350. PMID: 27338463; PMCID: PMC4924191.
20. Globocan 2020 - Global Cancer Observatory, WHO.
21. Zhang X.-Y., Zhang P.-Y. Gastric cancer: Somatic genetics as a guide to therapy. *J. Med. Genet.* 2016;54:305–312. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-104171.
22. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 4;21(11):4012. doi: 10.3390/ijms21114012. PMID: 32512697; PMCID: PMC7312039.
23. Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT. Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Oct;23(4):713-39. doi: 10.1128/CMR.00011-10. PMID: 20930071; PMCID: PMC2952980
24. Bouras, E.; Tsilidis, K.K.; Triggs, M.; Siargkas, A.; Chourdakis, M.; Haidich, A.-B. Diet and Risk of Gastric Cancer: An Umbrella Review. *Nutrients* 2022, 14, 1764. <https://doi.org/10.3390/nu14091764>
25. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 May;23(5):700-13. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24618998; PMCID: PMC4019373
26. Ma J, Shen H, Kapesa L, Zeng S. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. *Oncol Lett*. 2016 May;11(5):2959-2964. doi: 10.3892/ol.2016.4337. Epub 2016 Mar 16. PMID: 27123046; PMCID: PMC4840723.
27. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet*. 2020 Aug 29;396(10251):635-648. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5. PMID: 32861308.
28. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res*. 2018 Feb 7;10:239-248. doi: 10.2147/CMAR.S149619. PMID: 29445300; PMCID: PMC5808709.
29. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*. 2019 Dec;9(4):217-222. doi: 10.2991/jegh.k.191008.001. PMID: 31854162; PMCID: PMC7310786.
30. Yao, L. H. *et al.* Flavonoids in food and their health benefits. *Plant Foods Hum Nut* 59, 113–122 (2004)
31. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019 Oct 19;394(10207):1467-1480. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0. PMID: 31631858.
32. NFZ; programy profilaktyczne; program badań przesiewowych raka jelita grubego 2023.
33. He X, Sun LM. Dietary intake of flavonoid subclasses and risk of colorectal cancer: evidence from population studies. *Oncotarget*. 2016 May 3;7(18):26617-27. doi: 10.18632/oncotarget.8562. PMID: 27058896; PMCID: PMC5042003.
34. A Davidson. Principles & Practice of Surgery; Sixth edition; red. O. James Garden, Andrew W. Bradbury, John L.R. Forsythe, Rowan W. Parks, 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved ISBN 978-0-

7020-4316-1.

35. Chang H, Lei L, Zhou Y, Ye F, Zhao G. Dietary Flavonoids and the Risk of Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis of Epidemiological Studies. *Nutrients*. 2018 Jul 23;10(7):950. doi: 10.3390/nu10070950. PMID: 30041489; PMCID: PMC6073812.