Anorexia-Cachexia Syndrome을 가진 말기 암 환자에서 비타민 C 사용여부에 따른 사이토카인 변화 비교

국민건강보험공단 일산병원 가정의학과[1], 연세대학교 의과대학 가정의학과학교실[2],
국민건강보험공단 일산병원 임상병리과[3], 가톨릭대학교 의과대학 의학통계학교실[4]

염창환[1] · 서상연[1] · 조경희[1] · 이혜리[2] · 선영규[3] · 박용규[4]

Abstract

Comparison of Serum Cytokines (IL-1β, IL-6, and TNF-α) between Terminal Cancer Patients Treated with Vitamin C and Them without Vitamin C Therapy

Chang-Hwan Yeom, M.D.[1], Sang Youn Suh, M.D.[1], Kyung-Hee Cho, M.D.[1], Hye-Ree Lee, M,D,[2], Young Gyu Sun, M.D.[3], and Yonggyu Park, Ph.D.[4]

[1]Department of Family Medicine, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital,
[2]Department of Family Medicine, College of Medicine, Yonsei University
[3]Department of Clinical Pathology, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital,
[4]Department of Biostatistics, College of Medicine, Catholic University of Korea

Purpose : Anorexia-cachexia syndrome is one of the most common symptoms and main cause of death in terminal cancer patients. This symptom is due to the enlarged cancer mass as well as tumor released cytokines. Some doctors have suggested that vitamin C was preferentially toxic to tumor cells in vitro and in vivo, and improved clinical symptoms in terminal cancer patients. Therefore, we measured cytokines in serum of terminal cancer patients to determine whether vitamin C treatment improved the anorexia-cachexia syndrome.

Methods : We investigated that 49 terminal cancer patients admitted to the department of family medicine, National Health Insurance Corporation Ilsan hospital from March 1, 2002 to August 31, 2002. The study was done on 22 patients who were given 10 g/day of vitamin C infusions during 1 week and 27 patients who were not infused. We measured the cytokines levels (IL-1β, IL-6, and TNF-α) before and after 1 week between terminal cancer patients treated vitamin C and without vitamin C.

Results : Out of 49 patients, patients treated with vitamin C infusions were 22 (12 male, 10 female), and these without vitamin C were 27 (18 male, 9 female). In patients treated with vitamin C, IL-1β were 6.19±5.17 before day and 8.76±5.72 after 1 week, IL-6 were 3.07±8.09 before day and 1.31±2.36 after 1 week, and TNF-α were 2.74±14.24 before day and 0.50±2.00 after 1 week. In patients treated without vitamin C, IL-1β were 2.50±3.58 before day and 6.49±

* 본 논문은 국민건강보험공단 일산병원에서 연구비 받았음.
책임저자 : 이혜리, 서울시 강남구 도곡동 146-92 연세의대 영동세브란스병원 가정의학과
Tel : 02)3497-3482, Fax : 02)3463-3287, E-mail : love0614@yumc.yonsei.ac.kr

12.01 after 1 week, IL-6 were 1.00±2.19 before day and 17.16±81.55 after 1 week , and TNF-α were 1.19±2.98 before day and 1.27±1.52 after 1 week. The level of cytokines in patients treated with vitamin C decreased more than those without vitamin C. However, this represented no statistical value (P=0.0598 in IL-1β, P=0.1664 in IL-6, and P=0.5395 in TNF-α).

Conclusion : In terminal cancer, even if there was no statistical difference in the cytokines levels between patients treated with vitamin C and those not treated, those who were treated had a decrease all cytokines levels. Vitamin C is very safe with almost no side effects. Therefore, vitamin C treatment in terminal cancer patients can be seen as beneficial and helpful for clinical symptoms.

Key Words : Anorexia-Cachexia syndrome, Vitamin C

서 론

Anorexia-cachexia syndrome은 말기 암 환자의 85% 이상에서 발생하는 흔한 증상이며, 암 환자의 주된 사망 원인 중 50%나 차지할 만큼 중요한 문제이다[1, 2]. Anorexia-cachexia syndrome이란 암 환자에서 식욕부진, 액악질, 체중 감소를 동반한 경우를 말하는데 주로 암 성장으로 인해 탄수화물, 지방, 단백질, 에너지 대사의 변화로 인해 허약감, 피곤감, 전신무력감과 근육과 지방조직 감소가 온다[3].

과거에는 anorexia-cachexia syndrome이 주관적 증상으로만 거론되어 기전에 대해서는 사실 등한시한 경향이 있었으나 최근 연구 자료에 의하면 3가지 기전이 관여한다고 한다[3]. 첫째 직접적인 종양 효과, 둘째 종양에서 분비되는 물질, 셋째 동반된 요인이다. 직접적인 종양 효과와 종양에서 분비되는 물질은 직접 근육과 중추신경계에 자극을 주어 허약감을 유발하고 동반된 요인인 피곤, 탈수, 저산소증 등은 직접 그 자체가 허약감을 발생시킨다. 3가지 기전 중 동반된 요인은 원인 교정이 가능하지만 나머지 두 가지는 암이 치료되지 않으면 해결되지 않는 문제이다. 현재의 치료방법은 환자의 감정을 지지하는 정신 사회적 상담이 주 치료였고, 약물 치료로는 스테로이드, progestational drugs, cyproheptadine 등이 있다[4]. 스테로이드는 아직 기전은 밝혀지지 않았지만 많은 연구에서 효과가 있는 것으로 나왔지만 시간이 지나면 근육의 위축과 부종이 생겨 장기간의 효과를 얻기는 어렵다[5, 6]. megestrol acetate는 호르몬 제제로 처음에 유방암 환자에서 식욕증진 및 체중증가 효과를 보여 식욕부진 환자에서 사용하고 있다[7, 8]. 이 약물은 사용용량과 치료 시기, 환자의 연령에 따라 효과의 차이를 보였다. 일부 연구에서 이 약물이 생명을 단축시킨다는 보고가 있으므로 진단 초기의 환자에서는 사용하지 않는다[9, 10]. Cyproheptadine은 항히스타민제제로서 antiserotonine 작용을 가지고 있으며, Kardinal 연구에 의하면 암 환자에서 식욕을 증진시킨다고 하였다[11]. 그러나 불행하게도 체중 감소를 막을 수 없고 알약이 커서 복용하기가 어렵다. 그래서 말기 암 환자에서 anorexia-cachexia syndrome을 치료하기는 어렵다.

일부 연구에서 비타민 C를 고용량을 사용하였을 때 말기 암 환자에서 anorexia-cachexia syndrome 뿐만 아니라 여러 가지 증상을 호전시킨다는 보고가 있다[12]. 카메론과 캠벨의 연구에 의하면 비타민 C를 복용한 환자에서 초기부터 식욕이 증진하고, 정신이 맑아지며, 진통제 사용이 감소하였다고 보고하였다[13]. 비타민 C는 수용성 비타민으로 강력한 항산화제이며, 다양한 생리적인 반응 및 작용을 가지고 있다[14]. 그것은 collagen과 caritine 합성에 관여하며, 신체의 면역 기능을 유지하기 위해 중요한 역할을 한다. 또한 일부 연구에서는 암 세포에 대해 선택적으로 작용하여 죽이는 기능이 있다고 한다[15]. 비타민 C는 부작용이

거의 없고 누구나 쉽게 구할 수 있는 영양소이기 때문에 말기 암 환자의 anorexia-cachexia syndrome에 도움이 된다면 그 의의는 클 것으로 생각된다.

이에 저자 등은 비타민 C가 anorexia-cachexia syndrome을 유발시키는 기전 중의 하나인 사이토카인에 어떤 영향을 주는 지를 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

2002년 3월 1일부터 2002년 8월 31일까지 국민건강보험공단 일산병원 가정의학과에 입원한 환자를 대상으로 하였다. 환자가 1주일 이내에 사망한 경우는 제외하였다.

2. 방 법

총 49명의 환자가 연구에 참여하였으며, 그중 22명은 비타민 C를 1주일동안 지속적으로 10 g을 정맥 주사하였고, 나머지 27명은 비타민 C를 주사하지 않았다. 대상이 된 환자의 비타민 C를 주기 전과 주고 1주일 지난 후의 혈액을 채취하여 cytokines (IL-1β, IL-6, and TNF-α)의 변화가 있는 지를 비교분석하였다.

Table 1. The Dermographic Characteristics

		Vitamin C therapy	
		Yes	No
Age		60.7±10.7	67.4±9.3
Sex	Male	12	18
Cancer type	Female	10	9
	Stomach	5	9
	Lung	3	2
	Liver	3	
	Cervix		3
	Breast		1
	Colo-rectal	4	6
	Other	7	6
Total		22	27

3. 통계 방법

두 군과의 차이가 있는 지를 Wilcoxon rank sum test를 이용하였고, *P*값이 0.05미만일 때 통계학적으로 의미가 있는 것으로 하였다.

결 과

대상이 된 총 49명의 환자 중 22명(남자 12명, 여자 10명)이 비타민 C를 사용하였고, 27명(남자 18명, 여자 9명)이 비타민 C를 사용하지 않았다(Table 1). 비타민 C를 사용한 환자에서 IL-1β는 사용 전에는 6.19±5.47이고, 사용 1주일 후에는 8.76±5.72로 2.94±7.29만큼 증가하였고, IL-6는 사용 전에는 3.07±8.09이고 사용 1주일 후에는 1.31±2.36로 -1.57±7.96만큼 감소하였으며, TNF-α는 사용 전에는 2.74±14.24이고 사용 1주일 후에는 0.50±2.00로 -4.13±18.74만큼 감소하였다(Table 2). 비타민 C를 사용하지 않은 환자에서는 IL-1β는 사용 전에는 1.00±2.19이고, 사용 1주일 전에는 17.16±81.55로 16.50±81.71만큼 증가하였고,

Table 2. The Comparison of Serum IL-1β, IL-6, and TNF-α between Terminal Cancer Patients Treated with Vitamin C and them Without Vitamin C

	Vitamin C therapy		*P*-value
	yes	no	
IL-1β			
Before	6.19±5.47	1.00±2.19	
After 1 week	8.76±5.72	17.16±81.55	
Difference	2.94±7.29	16.50±81.71	0.06
IL-6			
Before	3.07±8.09	2.50±3.58	
After 1 week	1.31±2.36	6.49±12.01	
Difference	-1.57±7.96	4.11±12.14	0.16
TNF-α			
Before	2.74±14.24	1.19±2.98	
After 1 week	0.50±2.00	1.27±1.52	
Difference	-4.13±18.74	-0.07±4.36	0.54

IL-6는 사용 전에는 2.50±3.58이고, 사용 1주일 후에는 6.49±12.01로 4.11±12.14 만큼 증가하였으며, TNF-α는 사용 전에는 1.19±2.98이고, 사용 1주일 후에는 1.27±1.52로 -0.07±4.36만큼 감소하였다. 비타민 C를 사용한 환자와 사용하지 않은 환자에서 사이토카인 변화는 모두 비타민 C를 사용한 환자가 사용하지 않은 환자보다 감소하거나 더 적게 증가하였지만 각각 통계학적인 의미는 없었다(IL-1β에서는 P=0.06, IL-6에서는 P=0.166, TNF-α에서는 P=0.54).

고 찰

말기 암 환자에서 anorexia-cachexia syndrome은 흔한 증상으로 환자를 고통스럽게 할 뿐만 아니라 사망의 주된 원인 중의 하나이다. Anorexia-cachexia syndrome의 원인은 뚜렷하게 밝혀진 것이 없지만 암으로 인해 생긴 것으로 생각한다. 이미 서론에서 언급한 것처럼 그 기전은 크게 3가지로 첫째 직접적인 종양 성장, 둘째 종양에서 분비되는 물질, 셋째 동반된 요인이다. 동반된 요인은 교정이 가능한 것이 있는 반면 직접적인 종양 성장과 종양에서 분비되는 물질은 암을 치료하지 않는 한 해결할 방법이 없었다. 특히 말기 암 환자에서는 수술, 항암치료, 방사선 치료 등의 기존의 암 치료가 끝난 상태이거나 받기가 어려운 상황이므로 이들 환자에게 도움이 되는 치료 방법은 없었다.

비타민 C는 1950년대부터 암 환자에서 암 치료를 위해 사용하였지만 그것의 항암 효과는 아직까지 의견이 분분하였다[16]. 단 부작용이 거의 없기 때문에 암 환자의 증상 조절을 위해 사용해 볼 수 있다. 암 환자에서 항암 효과를 보는 가장 객관적인 지표는 CT나 MRI를 통한 암 크기를 재는 것이지만 말기 암 환자에서는 그렇게 하기가 어렵다. 그러므로 anorexia-cachexia syndrome을 유발시키는 기전 중 하나인 사이토카인의 혈중 농도를 측정하여 비타민 C의 효과를 보았다. 비록 비타민 C를 사용한 환자와 사용하지 않은 환자에서 통계학적인 의미는 없었지만 IL-1β, IL-6, TNF-α의 변화는 모두에서 비타민 C를 사용한 환자가 사용하지 않은 환자보다 감소하거나 더 적게 증가하였다. 이는 암 환자의 증상조절에 도움이 됨을 시사하는 바이다.

말기 암 환자에서 기대되는 비타민 C의 효과를 보면 다음과 같다. 첫째는 항암 효과, 둘째는 중추신경계와 정신적인 작용, 셋째는 통증 감소를 들 수 있다. 그 외에도 비타민 C의 말기 암 환자에서의 작용은 많이 있다. 비타민 C의 항암 효과는 첫째는 직접적인 암세포 파괴, 둘째는 collagen 합성 증가, 셋째는 항산화 작용, 넷째는 면역 기능 증가이다. 다섯째는 일부 아미노산(lysine, cystein)의 농도 감소이다. 첫째, 직접적인 암 세포 파괴는 다음과 같은 기전으로 설명된다[17]. 혈중으로 들어온 ascorbic acid는 dehydroascorbate로 전환되며, 이것은 glucose transport를 통해 세포 내외로 자유로이 왔다 갔다 할 수 있다. 단 암 세포내에서는 GSH라는 reductase가 있어 dehydroascorbate를 ascorbic acid로 전환시키는 데 이것은 glucose transport를 통해 세포 밖으로 자유롭게 나갈 수가 없다. 암세포 내에서 생성된 ascorbic acid는 다시 dehydroascorbate로 전환되면서 H_2O_2가 생성되어 이 H_2O_2가 암 세포를 파괴시킨다. 비타민 C는 정상 세포에 비해 암 세포 주위에 더 높게 존재한다[18]. Casciari 등의 연구에 의하면 비타민 C의 혈중 농도가 11.2 mM이면 암 세포에서 apoptosis가 42.9%, necrosis가 24.4% 일어나고, 33.7 mM이면 apoptosis가 57.6%, necrosis가 33.1% 일어난다고 보고하였다[19]. 정맥 주사로 비타민 30 g일 때 혈중 농도가 11.0 mM에 도달하고, 비타민 C 60 g일 때 21.8 mM에 도달한다고 언급하였다. 둘째, collagen 합성 증가는 암세포의 성장을 막아 자연히 정지시키거나 괴사시키는 것이다[14]. 즉 암 세포는 주위 세포나 조직을 침범하기 위해서 collagenase라는 효소를 분비하는데 이 효소가 세포와 세

포 사이의 결합력을 유지시키는 collagen을 파괴하여 세포의 응집력이 없어져 암 세포가 쉽게 침범하거나 성장할 수 있게 한다. 그러므로 collagen 생성 증가는 암 세포에 의해 분비되는 collagenase로부터 세포들 사이의 결합력을 유지시켜 암 세포의 성장을 막아준다. 셋째, 항산화 작용은 free radicals로부터 지속적으로 생기게 유도하는 암 세포를 사전에 차단시키는 것이다[14]. 넷째, 면역 기능 증가를 통해 백혈구의 탐식 작용과 인테페론 생산 등에 관여하여 암 세포를 억제하거나 제거하는 것이다[20]. 다섯째, 일부 아미노산(lysine, cystein)의 농도를 감소시켜 그것의 작용을 소실시킨다[21, 22]. lysine과 cystein은 암 세포가 번식하는 데 필요한 아미노산이다[23].

비타민 C의 중추신경계와 정신적인 작용은 다음과 같다. 첫째는 c-AMP 증가로 비타민 C가 phosphodiesterase를 차단하여 이 효소에 의해 c-AMP가 가수 분해되는 것을 막는다[24]. 혈중 c-AMP 증가하게 되면 우울한 기분이 좋아진다. 둘째는 neurotoxin의 생성을 막는다. 비타민 C가 부족하면 neurotransmitter인 adrenaline이나 noradrenaline이 neurotoxin인 adrenochrome이나 noradrenochrome이 생성되어 여러 가지 문제를 유발시킬 수 있다[25].

비타민 C의 통증 감소는 여러 가지 다른 기전에 의해 효과를 본다고 설명하고 있다. 첫째는 비타민 C는 c-AMP를 증가시켜 ACTH에서 스테로이드 생성 증가로 항염 효과를 나타내며[26], 둘째는 비타민 C는 Ca과 결합하여 혈중 Ca 농도를 낮추고, 뼈로 Ca의 uptake를 증가시켜 bone pain을 감소시킨다[27].

1928년 교르기에 의해 처음 밝혀진 이후 75년이란 세월이 지났지만 아직까지 비타민 C에 대한 연구는 계속되고 있고, 그것에 대한 논쟁은 끝나지 않았다. 라이너스 폴링과 유안 카메론의 연구 결과와는 달리 Mayo clinic의 연구 결과에서는 효과가 없는 것으로 나왔다[28, 29]. 두 기관의 연구 결과의 차이는 Mayo clinic의 연구는 경구용 비타민 C만 사용하였고, 라이너스 폴링의 연구에서는 먼저 정맥 주사용 비타민 C 10 g을 사용한 후에 경구용 비타민 C를 사용한 것이다. 즉 경구용 비타민 C와 정맥 주사용 비타민 C 사용의 차이이다. Casciari 등의 보고에 의하면 비타민 C가 항암 효과를 충분히 얻으려면 60 g이상 정맥주사로 사용하여야 하고 경구용 비타민 C만 가지고는 충분한 혈중 농도에 오르지 못한다고 하였다[19]. 비타민 C는 수용성으로 아무리 고용량이 들어가도 부작용이 거의 없는 안전한 약물이다. 그렇지만 몇 가지 사용전에 주의를 하여야 한다[30]. 첫째는 암 세포 괴사에 의한 출혈이다. 둘째는 신장 기능이 떨어진 환자에서 생길 수 있는 급성 신부전이다. 셋째는 glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) 결핍 환자에서 생길 수 있는 용혈성 빈혈이다. 이들 부작용들은 대부분 사전에 예견이 가능하다. 비타민 C는 가격이 싸기 때문에 말기 암 환자의 증상 조절을 위해 사용하는 것이 바람직하다. 단 효과적인 항암 효과를 얻기 위해서는 반드시 정맥 주사용 비타민 C를 꼭 사용하여야 한다.

이 연구의 제한 점으로 몇 가지 들면 첫째는 말기 암 환자를 대상으로 하였기 때문에 생존 기간이 짧아 사이토카인의 측정 기간이 1주일 밖에 안 되었고, 둘째는 대상이 된 환자가 한 병원에 국한되어 환자 수가 적었으며, 셋째는 의료진의 bios가 들어가지 않기 위해 증상 측정을 하지 않았다. 앞으로 이런 점을 보완한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

배 경 : Anorexia-cachexia syndrome은 말기 암 환자에서 흔한 증상이며, 암 환자의 주된 사망 원인이 되기도 한다. 이들 증상들은 주로 암 세포 성장과 암 세포에서 분비되는 cytokines이 중요한 역할을 한다고 한다. 일부 의사들은 비타민 C가 선택적인 항암 효과를 가지고 있을 뿐만 아니라 여러 가지 말기 암 환자에서 임상 증상을 호전시키는 데 도움이 된다고 보고

하였다. 이에 저자 등은 비타민 C가 anorexia-cachexia syndrome을 유발시키는 기전 중의 하나인 사이토카인에 어떤 영향을 주는 지를 알아보고자 한다.

방 법 : 2002년 3월 1일부터 2002년 8월 31일까지 국민건강보험공단 일산병원 가정의학과에 입원한 환자 49명을 대상으로 22명은 비타민 C를 1주일동안 지속적으로 10 g을 정맥 주사하였고, 나머지 27명은 비타민 C를 주사하지 않았다. 대상이 된 환자의 비타민 C를 주기 전과 주고 1주일 지난 후의 혈액을 채취하여 cytokine의 변화가 있는 지를 wilcoxon rank sum test를 이용하여 비교분석하였다.

결 과 : 대상이 된 총 49명의 환자 중 22명(남자 12명, 여자 10명)이 비타민 C를 사용하였고, 27명(남자 18명, 여자 9명)이 비타민 C를 사용하지 않았다. 비타민 C를 사용한 환자에서 IL-1β는 사용 전에는 6.19±5.47이고, 사용 1주일 후에는 8.76±5.72로 2.94±7.29만큼 증가하였고, IL-6는 사용 전에는 3.07±8.09이고 사용 1주일 후에는 1.31±2.36로 -1.57±7.96만큼 감소하였으며, TNF-α는 사용 전에는 2.74±14.24이고 사용 1주일 후에는 0.50±2.00로 -4.13±18.74만큼 감소하였다. 비타민 C를 사용하지 않은 환자에서는 IL-1β는 사용 전에는 1.00±2.19이고, 사용 1주일 전에는 17.16±81.55로 16.50±81.71만큼 증가하였고, IL-6는 사용 전에는 2.50±3.58이고, 사용 1주일 후에는 6.49±12.01로 4.11±12.14만큼 증가하였으며, TNF-α는 사용 전에는 1.19±2.98이고, 사용 1주일 후에는 1.27±1.52로 -0.07±4.36만큼 감소하였다. 비타민 C를 사용한 환자와 사용하지 않은 환자에서 사이토카인 변화는 모두 비타민 C를 사용한 환자가 사용하지 않은 환자보다 감소하거나 더 적게 증가하였지만 각각 통계학적인 의미는 없었다(IL-1β에서는 P=0.06, IL-6에서는 P=0.166, TNF-α에서는 P=0.54).

결 론 : 비타민 C 사용여부에 따른 cytokines의 변화는 비록 통계학적인 차이는 없지만 비타민 C를 사용한 환자의 cytokines이 모두 사용하지 않은 환자에 비해 감소하였음을 보였다. 비타민 C는 부작용이 거의 없는 안전한 약으로서 말기 암 환자에서 비타민 C 사용은 임상 증상을 호전시키는 데 도움이 될 것이라 생각된다.

참 고 문 헌

1) Bruera E, Fainsinger RL. Clinical management of cachexia and anorexia. In: Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N. Oxford textbook of palliative medicine. 2nd ed. Oxford. Oxford university press 1998:548-57.
2) Lawson DH, Richmond A, Nixon DW, Rudman D. Metabolic approaches to cancer cachexia. Annual Review of Nutrition 1982;2:277-301.
3) Jaskowiak NT, Alexander HR Jr. The pathophysiology of cancer cachexia. In: Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N. Oxford textbook of palliative medicine. 2nd ed. Oxford. Oxford university press. 1998:534-48.
4) 염창환 외 15명. 완화의학. 서울. 군자출판사. 2000. 72-4.
5) Robustelli Della Cuna G, Pellegrini A, Piazzi M. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo controlled, multi-center study. Eur J Cancer and Clin Oncol 1989;25:1817-21.
6) Popiela T, Lucchi R, Giongo F. Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients. Eur J Can and Clin Oncol 1989;25:1823-9.
7) Cavalli F, Goldhirsch A, Jungi F. Randomized trial of low versus high dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of post-menopausal patients with advanced breast cancer. In: Pellegrini A, Robustelli G, eds. Role of Medroxyprogesterone in Endocrine-related tumors. New York: Raven Press, 1984:79-80.
8) Cruz JM, Mus HB, Brockschmidt JK, Evans GW. Weight changes in women with metastatic breast cancer treated with megesterol acetate: a comparison of standard versus high dose therapy. Seminars in Oncology 1990;17(Suppl 9): 63-7.
9) McBeth F, Gregor A, Coltier B. A randomized study of megesterol acetate and prednisolone for

anorexia and weight loss in patients with lung cancer. Abstract, World Conference on Lung Cancer, 1994.
10) MacDonald RN. Research frontiers in controlling confusion, cachexia and dyspnea. Western J Med 1995;163:278-86.
11) Kardinal C, Loprinzi C, Shaid DJ, Hass AC, Dose AM, Athmann LM, et al. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia. Cancer 1990;65:2657-62.
12) Cameron E, Pauling L, Leibovitz B. Ascorbic acid and cancer: a review. Cancer Res 1979;39: 663-81.
13) Cameron E, Campbell A. The orthomolecular treatment of cancer. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. ChemoBiol Interact 1974;9:285-315.
14) Henson DE, Block G, Levine M. Ascorbic acid: biologic functions and relation to cancer. J National Cancer Institute 1991;83:547-50.
15) Riordan NH, Riordan HD, Xeng X, Li Y, Jackson JA. Intravenous ascorbate as a tumor cytotoxic chemotherapeutic agent. Medical Hypotheses 1995;44:207-13.
16) Hoffer LJ. Proof versus plausibility : rules of engagement for the struggle to evaluate alternative cancer therapies. CMAJ 2001;164:351-3.
17) Agus DB, Vera JC, Golde DW. Stromal cell oxidation: a mechanism by which tumors obtain vitamin C. Cancer Research 1999;59:4555-8.
18) Langemann H, Torhorst J, Kabiersch A, Krenger W, Honegger CC. Quantitive determination of water and lipid soluble antioxidants in neoplastic and non-neoplastic human breast tissue. Int J Cancer 1989;43:1169-73.
19) Casciari JJ, Riordan NH, Schmidt TL, Meng XL, Jackson JA, Riordan HD. Cytotoxicity of ascorbate, lipoic acid, and other antioxidants in hollow fibre in vitro tumours. Br J Cancer 2001;84: 1544-50.
20) Cameron E, Pauling L. Vitamin C and the immune system. In: Cancer and vitamin C. 2nd ed. USA. Camino book. 1990:108-11.
21) Tsao CS, Miyashita K. Effects of high intake of ascorbic acid on plasma levels of amino acids. IRCS Med Sci 1984;12:1052-3.
22) Tsao CS, Miyashita K. Effects of large intake of ascorbic acid on urinary excretion of amino acids and related compounds. IRCS Med Sci 1985;13:855-6.
23) Basu TK. Possible role of vitamin C in cancer therapy. In: Hanck A and Ritzel G. VitaminC: Recent Advances and aspects in virus disease, Cancer and in lipid metabolism, Hans Huber, 1979:95-102.
24) Lewin S. The link between ascorbate and c-AMP and c-GMP. In: Vitamin C: Its molecular biology and medical potential. London 1976:93-8.
25) Lewin S. Activity of ascorbate in the adrenals. In: Vitamin C: Its molecular biology and medical potential. London 1976:93-8.
26) Lewin S. Maintenance of physiological actions by c-AMP and c-GMP. In: Vitamin C: Its molecular biology and medical potential. London 1976:92-3.
27) Cameron E, Baird G. Ascorbic acid and dependence on opiates in patients with advanced disseminated cancer. IRCS letter to the editor, August.
28) Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR, Schutt AJ, O'Connell MJ, Rubin J, et al. Failure of high-dose vitamin C therapy to benefit patients with advanced cancer. N Engl J Med 1979;301: 687-90.
29) Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET, Rubin J, O'Connell MJ, Ames MM. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. N Engl J Med 1985;312:137-41.
30) Rivers JM. Safety of high-level vitamin C ingestion. In: Third conference on AA. Ann N Y Acad Sci 1987;498:95-102.