

Original Article

말기암환자에서 혈청
비타민 C 농도와 연관된 인자들김형준 · 황인철 · 염창환* · 안홍엽[†] · 최윤선[‡] · 이재준 · 임수혁가천대학교 길병원 가정의학과, *유셀의원,
[†]동국대학교 통계학과, [‡]고려대학교 구로병원 가정의학과Factors Related to Serum Vitamin C Level in
Terminally Ill Cancer PatientsHyung Jun Kim, M.D., In Cheol Hwang, M.D., Ph.D.,
Chang Hwan Yeom, M.D., Ph.D.*, Hong Yup Ahn, Ph.D.[†],
Youn Seon Choi, M.D., Ph.D.[‡], Jae Jun Lee, M.D. and Su Hyuk Lim, M.D.Department of Family Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon,
*Ucell Clinic, [†]Department of Statistics, Dongguk University,
[‡]Department of Family Medicine, Korea University Guro Hospital, Seoul, Korea

Purpose: Serum vitamin C is one of the indicators for antioxidant levels in the body and it is lower in cancer patients compared with the healthy population. However, there have been few studies on the levels of serum vitamin C in terminally ill cancer patients and related factors. **Methods:** We followed 65 terminal cancer patients who were hospitalized in two palliative care units. We collected data of age, sex, cancer type, functional status, clinical symptoms, history of cancer therapy, and various laboratory findings including serum vitamin C level. Patients were categorized into two groups according to the quartile of serum vitamin C level (Q1-3 vs. Q4), which were compared each other. Stepwise multiple logistic regression analysis was used to identify factors related to serum vitamin C levels. **Results:** The mean serum vitamin C level was 0.44 $\mu\text{g/mL}$, and all patients fell into the category of vitamin C deficiency. Univariate analysis showed that The serum vitamin C level was lower in non-lung cancer patients ($P=0.041$) and febrile patients ($P=0.034$). Multivariate analysis adjusted for potential confounders such as lung cancer, fever, dysphagia, dyspnea, C reactive protein, and history of chemotherapy demonstrated that odds for low serum vitamin C level was 3.7 for patients receiving chemotherapy ($P=0.046$) and 7.22 for febrile patients ($P=0.02$). **Conclusion:** Vitamin C deficiency was very severe in terminally ill cancer patients, and it was associated with history of chemotherapy and fever.

Key Words: Neoplasms, Terminal care, Ascorbic acid, Statistical factor analysis

Received August 4, 2014, Revised August 20, 2014, Accepted October 23, 2014

Correspondence to: In Cheol Hwang

Department of Family Medicine, Gachon University Gil Medical Center, 1198 Guwol-dong, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea

Tel: +82-32-460-3354, Fax: +82-32-460-3354, E-mail: spfe0211@hanmail.net

Co-Correspondence to: Chang Hwan Yeom

Ucell Clinic, 25 Seocho-daero 77gil, Seocho-gu, Seoul 137-070, Korea

Tel: +82-2-534-9925, Fax: +82-2-534-9950, E-mail: u_cell@naver.com

This work was supported by a grant from the Korean Association for Vitamin Research.

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

악성종양 환자에서는 에너지 대사의 변화나 만성 염 증 반응, 그리고 항암제의 사용 등에 의해 산화 스트레스가 증가한다(1,2). 이러한 산화 스트레스의 증가는 항산화제와 산화 스트레스의 불균형을 가져와 암 신생을 더 자극하거나, 구역, 피로, 식욕저하, 무력감 등의 다양한 증상에 영향을 줄 수 있다(3,4). 산화 스트레스는 우리 몸에 있거나 외부에서 섭취를 통해 얻어지는 항산화 물질과 지속적인 상호작용을 통해 조절되는데, 그 중 최근까지도 활발히 연구되고 있는 것이 비타민 C이다(5,6).

비타민 C는 포유류의 간에서 포도당으로부터 만들어지는 물질이지만 인간에서는 생합성 되지 않는 것으로 알려져 있다(7). 주로 과일이나 채소에 함유되어 있는 비타민 C는, 전자 공여자로서 세포에서 생성된 활성 산소종 등에 전자를 제공하여 항산화제로서 역할을 하게 되는데, 비타민 C가 함유된 음식의 섭취가 부족할 경우 결핍이 일어나 많은 질병의 원인이 될 수 있다(8).

악성종양 환자에서의 혈청 비타민 C에 대해서는 여러 연구가 시행되었다. 암환자에서는 일반인에 비해 혈청 비타민 C의 농도가 낮고(9), 특정 암에서 생존율과 유의한 관계를 보이는 것으로 알려지고 있다(10). 이러한 결과는 항암 치료의 효과는 상승시키고 부작용은 완화하는 기전으로 주로 설명되고 있어(11), 최근에는 다양한 중재연구가 진행되고 있다(12-14). 하지만, 말기암 환자에서 혈청 비타민 C에 대한 연구는 매우 드물다(15). 본 연구에서는 호스피스 말기암환자의 비타민 C 부족의 정도를 살펴보고, 그와 관련된 인자를 추출함으로써 말기암환자에 있어서 비타민 C에 대한 관심을 촉구하고, 나아가 이러한 환자군에서 향후 비타민 C의 중재연구에 근거를 제시하고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 ‘말기암환자에서 혈청 비타민 C와 산화 스트레스의 임중예측’을 목적으로 진행되었던 임상연구의 세부분석 결과이다(16). 2012년 1월부터 2012년 6월까지 서울과 인천에 소재한 2개 기관의 완화의료 병동에서 입원 치료를 받은 말기암환자 65명을 대상으로 하였다. 말기암환자는 암 진단 후 수술이나 항암요법 등의 치료

가 더 이상 치료효과를 기대하기 어려운 환자로 정의하였으며(17), 연구에 참여한 환자는 연구참여 2일전부터 비타민 C 제제를 섭취하지 않았고, 일주일 이내 수혈이나 알부민 제제를 투여 받지 않았으며, 만성 신장 질환이 없는 고형암환자였다. 본 연구는 헬싱키 선언에 따라 수행하였고, 서면 사전동의를 각각의 대상에게 받았으며, 해당 기관들의 임상심의위원회의 허가를 받았다.

2. 연구 방법

환자들의 인구학적, 임상적 정보는 숙련된 의사와 간호사로 구성된 팀에 의해 수집되었으며, 수집된 정보는 다음과 같다: 나이, 성별, 암의 종류, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (이하 ECOG PS), 임상 증상(열, 식욕저하, 삼킴곤란, 호흡곤란), 완치목적의 암 치료여부(수술, 항암화학요법, 항암방사선요법). 혈액 채취는 주정중정맥에서 시행하였고, 혈액검사에서 백혈구, 총 빌리루빈, 알부민, 요산, 크레아티닌, 유수탈수소효소(lactate dehydrogenase, 이하 LDH), C 반응단백(C-reactive protein, 이하 CRP), 그리고 혈청 비타민 C 수치에 대한 정보를 수집하였다. 혈청 비타민 C의 농도는 고속액체 크로마토그래피법(high performance liquid chromatography)에 의해 측정하였다.

일반적인 혈액검사는 정상범위를 기준으로 하여 군을 분류하였고, 많은 대상자가 정상범위를 벗어난 CRP와 혈청 비타민 C의 경우에는 본 연구 대상자에서의 분포를 기준으로 중위수 또는 사분위수(quartile, 이하 Q)를 기준으로 분류하였다.

3. 통계 방법

자료의 표시는 중위수(interquartile range, IQR) 또는 대상자수(빈도)로 하였다. 혈청 비타민 C 수치를 기준으로 두 군으로(Q1-3 vs. Q4) 분류한 후, 각 군의 임상적 특징의 차이를 카이제곱검정법 또는 Fisher's test를 이용하여 확인하였다. 또한, 로지스틱 회귀분석으로 사용하여 혈청 비타민 C 수치에 밀접한 관련이 있는 임상적 인자를 결정하기 위해 단계적 변수선정(stepwise variable selection)을 적용했다. 이를 위해 단순 로지스틱 회귀모형(simple logistic regression model)을 이용하여 $P < 0.1$ 인 인자들을 먼저 선별하고, 이들을 모두 포함하는 모형에 stepwise variable selection을 적용하여 최종적으로 혈청 비타민 C 수치와 관련된($P < 0.05$) 변수를 선정하였다. 모든 통계는 통계분석 프로그램 STATA SE 9 (STATA Corporation, Texas, US)를 이용하여 분석하였으며, 양측검정으로 통

계적 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

대상자의 일반적 특징은 Table 1과 같다. 평균 나이는 66세였고 성비 구성은 남자 34명(52.3%)과 여자 31명(47.7%)으로 비슷하였다. 원발암은 폐암이 24.6%로 가장 많았으며, 그 다음으로 위장관암(20.0%), 췌장암(16.9%), 간담도암(15.4%)의 순서였다. 완치목적의 암치료에는 항암화학치료를 받은 경우가 67.7%로 가장 많았고, 수술이 44.6%, 방사선 치료가 43.1%였다. 신체 기능은 ECOG PS 2~3점이 67.7%, 4점이 32.3%였다. 환자들이 호소한 증상은 식욕부진이 90.8%, 열과 삼킴곤란이 36.9%, 호흡

곤란이 23.1%로 나타났다. 혈액검사에서는 정상범위를 기준으로 백혈구, LDH, CRP는 상승되어 있는 반면, 알부민과 혈청 비타민 C 수치는 감소되어 있었다. 혈청 비타민 C의 경우, 대상자 전원이 정상범위의 하한치인 $1.9 \mu\text{g}$ 미만이었다(표에 제시되지 않음).

Table 2는 혈청 비타민 C 농도와 일반적 특성과의 관계를 나타낸다. 비타민 C의 혈청 농도는 그 분포에 따라 Q3에 해당되는 값($0.89 \mu\text{g/mL}$)을 기준으로 Q1-3 (49명)과 Q4 (16명)로 분류하였다. 나이와 성별분포는 양군간 차이가 없었으며, 암의 종류에서는 폐암의 비중이 Q4에서 유의하게 높았다(43.8% vs. 18.4%; $P=0.041$). 암 치료력에서는 Q1-3군에서 항암화학요법을 받은 환자의 비율이 높은 경향(73.5% vs. 50.0%; $P=0.081$)을 보였고,

Table 1. Characteristics of Study Patients (N=65).

Characteristic	n (%)	Median (IQR)
Age (yr)		66 (58~76)
Sex		
Male	34 (52.3)	
Female	31 (47.7)	
Primary cancer site		
Lung	16 (24.6)	
Gastrointestinal	13 (20.0)	
Pancreas	11 (16.9)	
Hepatobiliary	10 (15.4)	
Others	15 (23.1)	
Treatment		
Surgery	29 (44.6)	
Chemotherapy	44 (67.7)	
Radiotherapy	28 (43.1)	
ECOG performance status		
2~3	44 (67.7)	
4	21 (32.3)	
Symptom presence		
Fever	24 (36.9)	
Anorexia	59 (90.8)	
Dysphagia	24 (36.9)	
Dyspnea	15 (23.1)	
Laboratory findings (reference range)		
White blood cell count, $10^3/\text{mm}$ (3.7~9.5)		11.1 (7.2~15.7)
Bilirubin, mg/dL (0.2~1.2)		0.6 (0.3~1.2)
Creatinine, mg/dL (0.5~1.2)		0.6 (0.4~0.9)
Lactate dehydrogenase, U/L (200~485)		557 (427~776)
Uric acid, mg/dL (2.5~8.3)		3.7 (2.6~6.0)
Albumin, g/dL (3.5~5.2)		3.0 (2.6~3.3)
C-reactive protein, mg/dL (<0.5)		6.5 (3.1~10.9)
Vitamin C, $\mu\text{g/mL}$ (1.9~15.0)		0.44 (<0.03~0.89)

IQR: interquartile range, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Table 2. Association of Serum Vitamin C Level with Subjects' Characteristics.

	Serum vitamin C, μ g/mL		P [†]
	Q4 (≥ 0.89) n (%)	Q1-3 (< 0.89) n (%)	
Age (>65 years)	8 (50.0)	25 (51.0)	0.943
Sex (female)	10 (62.5)	21 (42.9)	0.172
Cancer type			
Lung cancer	7 (43.8)	9 (18.4)	0.041
Non-lung cancer	9 (53.6)	40 (81.6)	
Treatment			
Chemotherapy	8 (50.0)	36 (73.5)	0.081
Radiotherapy	6 (37.5)	22 (44.9)	0.604
Performance status (ECOG=4)	6 (37.5)	15 (30.6)	0.609
Symptom presence			
Fever	2 (12.5)	22 (44.9)	0.034 [†]
Anorexia	16 (100)	43 (87.8)	0.142
Dysphagia	3 (18.8)	21 (42.9)	0.135 [†]
Dyspnea	1 (6.3)	14 (28.6)	0.091 [†]
Laboratory findings			
Leukocytosis	10 (62.5)	27 (55.1)	0.604
Hyperbilirubinemia	4 (25.0)	14 (28.6)	1.000 [†]
Hypoalbuminemia	12 (75.0)	42 (85.1)	0.321
Hyperuricemia	3 (18.8)	8 (16.3)	1.000 [†]
Elevated creatinine	2 (12.5)	7 (14.3)	1.000 [†]
Elevated lactate dehydrogenase	12 (75.0)	34 (69.4)	0.668
High* C-reactive protein	5 (31.3)	28 (57.1)	0.072

ECOG: European Cooperative Oncology Group. *More than the median value in the current sample, [†]By χ^2 test, [†]Fisher's exact test.

Table 3. Factors Related to Low* Serum Vitamin C Level.

	Stepwise multiple logistic regression		
	OR	95% CI	P
Chemotherapy			
Non-received	1		
Received	3.70	1.03~13.36	0.046
Fever			
Absent	1		
Present	7.22	1.37~38.01	0.020
Cancer type			
Non-lung cancer	1		
Lung cancer	0.49	0.12~1.98	0.318
Dyspnea			
Absent	1		
Present	4.48	0.48~42.13	0.123
C reactive protein levels [†]			
Low	1		
High	2.18	0.53~8.97	0.240

OR: odds ratio, CI: Confidence interval. *Q1-3 in the current sample. [†]Based on median value in the current sample.

혈액검사에서는 Q1-3군에서 높은 CRP를 갖는 환자가 많았다(57.1% vs. 31.3%; P=0.072). 발열이 있는 환자의 비율이 Q1-3에서 유의하게 더 높았고(45% vs. 13%; P=0.034), 호흡곤란(P=0.091)도 비슷한 경향을 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았다.

단변량 분석에서, 혈청 비타민 C 수치와 연관이 있는 변수(P<0.10)를 포함하여, 단계적 다중 로지스틱 회귀 분석을 시행한 결과는 Table 3과 같다. 이전에 항암요법을 받은 군은 그렇지 않은 군에 비해 혈청 비타민 C의 수치가 낮을 확률이 3.7배(P=0.046) 높았고, 발열이 있는 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 7.22배(P=0.02) 높았다.

고찰

본 연구는 호스피스 병동의 말기암환자를 대상으로 하여 혈청 비타민 C 부족 현황 및 그와 관련된 인자를 찾는데 목적이 있었다. 연구결과 혈청 비타민 C 수치는 현저히 감소되어 있었으며, 그러한 결핍은 항암요법을

받은 환자와 발열이 있는 환자에서 유의하였다. 지금까지 완치목적의 치료를 받는 암환자에서 비타민 C 부족과 그 임상적 의의를 살핀 연구들은 많았으나, 말기암환자를 대상으로 시행된 연구는 매우 드물다.

본 연구에서는 대상자 모두에서 혈청 비타민 C 수치가 정상범위를 벗어나 현저히 낮은 수치를 보였는데, 이는 이전의 다른 연구와 비슷한 결과이다(9,18,19). Mahdavi 등(9)의 연구에 의하면, 방사선 치료예정인 3~4병기의 암환자를 대상으로 그들의 혈청 비타민 C 수치를 정상인과 비교했을 때 현저히 낮은 수치를 보였다. 그들의 연구에서 57명의 암환자의 평균 혈청 비타민 C 수치는 0.17 mg/dL ($\approx 1.7 \mu\text{g/mL}$)이었고, 이는 우리 연구에서의 0.44 $\mu\text{g/mL}$ 보다는 상당히 높은 수치였는데, 아마도 말기로 진행할수록 혈청 비타민 C의 수치는 어떤 형태로든 감소하는 것으로 보인다.

이러한 개념을 기반으로, 혈청 비타민 C 수치가 암환자의 예후에 어떤 영향을 미칠 것인가에 대한 몇몇 연구가 있었다. Guo 등의 연구에서는 유방암환자의 사망과 혈청 비타민 C의 수치가 중등도의 음의 상관관계가 있음을 보고하였고(20), 말기암환자를 대상으로 한 Mayland 등의 연구에서는 사망을 예측하는 인자로 제시하기도 하였다(15). 하지만, 이들 연구들에서는 그 동안 밝혀진 말기암환자에서의 임종 예측인자들에 대한 고려 없이 단순 상관관계만을 통해 결과를 제시하였고, Mayland 등의 연구에서는 다변량 분석 시 혈청 비타민 C의 유의성은 사라졌다. 본 연구에서도 생존과의 관련성은 확인할 수 없었는데(16), 이는 말기로 갈수록 다발장기부전(multi-organ failure) 등에 의해 매우 복잡한 임종과정이 일어나고(21), 그로 인해 혈청 비타민 C 수치의 감소가 선형으로 이루어지지 않았기 때문으로 생각된다. 또한, 다른 임종예측인자들의(22) 영향을 능가하지 못하거나 그러한 주요인자에 의한 부수적인 결과일 개연성도 배제하기 어려우며, 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다.

호스피스 환자에서의 심각한 비타민 C 부족현상은 섭취의 부족과 진행되는 암으로 인한 것으로 알려져 있다(15). 식이섭취의 감소 외에도, 암환자에서는 말기로 진행함에 따라 체내에서 산화 스트레스가 증가하게 되고, 이에 상호작용을 하는 항산화제의 필요가 증가하게 되는데, 항산화제로 작용하는 혈청 비타민 C의 감소는 이러한 맥락에서 설명될 수 있다(23). 최근 말기암환자에서 산화 스트레스의 수치가 매우 높았고 혈청 비타민 C와 음의 상관관계를 갖는다는 연구결과가 이를 뒷받

침한다(16).

본 연구에서, 이전의 항암요법치료는 말기 호스피스 환자에서 낮은 혈청 비타민 C 수치를 예측하는 독립적인 인자로 확인되었다. 항암화학요법에서 사용되는 항암제는 자유 라디칼을 생성하며 이것은 지방, 단백질, 그리고 핵산 등을 산화시켜 산화 스트레스의 증가와 조직의 손상을 야기시키는데(24,25), 이렇게 증가한 산화 스트레스를 막기 위해 체내 항산화물질이 소모된다(26,27). 이는 항암치료를 받은 환자에서 혈청 항산화물질 농도가 항암치료를 받지 않은 환자에서의 그것보다 낮다는 연구결과에 의해 뒷받침되며(28), 본 연구결과에 따르면 이러한 영향은 말기상태까지 미치는 것으로 판단된다.

이 외에도 혈청 비타민 C 수치와 관련성을 보인 몇 가지 인자가 있었다. 첫째, 본 연구에서 발열은 낮은 혈청 비타민 C 수치를 예측하는 독립적인 인자였으며, 염증지표인 CRP의 상승 또한 (통계적으로 유의하진 않았지만) 비슷한 경향을 보였다. 발열은 염증반응의 대표적인 증상으로서 산화 스트레스의 증가와 더불어 조직손상을 가속화시킨다(29). 또한, 역으로 이러한 염증과 세포조직의 손상, 그리고 cytokine의 발현 등은 발열의 원인이 될 수 있다(30). 둘째, 암의 종류에 따른 분석에서 폐암만이 통계적 유의성을 보였는데, 다른 암종에 비해 혈청 비타민 C의 수치가 오히려 높았다. 혈청 비타민 C 수치는 폐암에서도 같은 양상을 보이는 것으로 알려져 있어서(31), 이러한 결과는 암종류에 따른 것이라기보다는 환자의 상태에 의한 것으로 생각된다. 본 연구에서 전체 환자들의 평균 생존기간은 19일이었던데 반해, 폐암 환자군의 평균 생존기간은 32일로 다른 암종에 비해 가장 긴 생존기간을 보였었다(16).

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 2개 기관에서 진행된 소규모의 연구로 일반화하기 어려우며, 적은 표본수로 인해 보다 구체적인 가설을 검증하기 위한 세부분석을 진행하기 어려웠다. 둘째, 본 연구는 다른 주제로 진행되었던 임상연구의 자료를 단면적으로 분석한 결과로, 혈청 비타민 C 감소와 연관이 있는 몇 가지 인자들을 확인은 하였지만 그 인과 관계는 분명치 않다. 셋째, 혈청 비타민 C 농도와 관련 있을 것으로 제시된 다양한 증상들에 대한 정보를 함께 분석하지 못했다(32).

이상의 제한점에도 불구하고, 본 연구는 호스피스 말기암환자에 있어서 심각한 혈청 비타민 C 부족을 확인하였으며, 이와 관련된 임상적 특징을 선별한 매우 드

문 연구이다. 본 연구결과는 이러한 환자군에서 향후 증상이나 기능, 나아가 생존기간의 향상에 도움이 될 수 있을지 확인할 수 있는 중재연구에 소중한 자료가 될 것으로 생각된다.

요 약

목적: 혈청 비타민 C 수치는 체내 항산화상태를 나타내는 지표로서, 암환자에서는 정상인에 비해 감소되어 있다. 하지만, 이 지표가 말기암환자에서 어느 정도 감소되어 있고, 그 감소에 어떤 요인들이 관련되는지에 대한 연구는 매우 드물다.

방법: 두 개 기관의 완화의료병동에 입원했던 암환자 65명을 대상으로 하였다. 환자의 나이, 성별, 암의 종류, 기능상태, 임상증상, 완치 목적의 암 치료력, 그리고 혈청 비타민 C를 포함한 혈액검사 자료를 수집하였다. 혈청 비타민 C 수치의 사분위수를 기준으로 두 군(3사분위수 이하 vs. 4 사분위수)으로 분류한 후 각 군의 차이를 비교하였고, 단계적 다중 로지스틱 회귀분석을 통해 혈청 비타민 C 수치와 관련된 인자를 확인하였다.

결과: 대상자의 혈청 비타민 C의 평균은 $0.44 \mu\text{g/mL}$ 이었으며, 대상자 전체가 비타민 C 결핍에 해당되었다. 단변량 분석에서는, 비폐암 환자이거나($P=0.041$) 발열이 있는 환자($P=0.034$)에서 낮은 혈청 비타민 C 수치를 보였다. 폐암, 발열, 삼킴곤란, 호흡곤란, C 반응단백, 그리고 항암화학요법 등의 잠재적인 인자들을 보정한 다변량 분석에서, 낮은 혈청 비타민 C 수치를 나타낼 가능성은 항암화학요법을 받은 군에서 그렇지 않은 군에 비해 3.7배 높았고($P=0.046$), 발열이 있는 군에서 그렇지 않은 군에 비해 7.22배 높았다($P=0.020$).

결론: 말기암환자에서 비타민 C 부족은 매우 심각하였고, 항암화학요법 치료력과 발열이 관련 있었다.

중심단어: 암, 말기 돌봄, 비타민 C, 요인 분석

REFERENCES

1. Weijl NI, Cleton FJ, Osanto S. Free radicals and antioxidants in chemotherapy-induced toxicity. *Cancer Treat Rev* 1997;23:209-40.
2. Sabitha KE, Shyamaladevi CS. Oxidant and antioxidant activity changes in patients with oral cancer and treated with radiotherapy. *Oral Oncol* 1999;35:273-7.
3. Yeh CC, Hou MF, Tsai SM, Lin SK, Hsiao JK, Huang JC, et al.

- Superoxide anion radical, lipid peroxides and antioxidant status in the blood of patients with breast cancer. *Clin Chim Acta* 2005; 361:104-11.
4. Pathak SK, Sharma RA, Steward WP, Mellon JK, Griffiths TR, Gescher AJ. Oxidative stress and cyclooxygenase activity in prostate carcinogenesis: targets for chemopreventive strategies. *Eur J Cancer* 2005;41:61-70.
5. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, Mura L, Massa E, Gramignano G, et al. Reactive oxygen species, antioxidant mechanisms and serum cytokine levels in cancer patients: impact of an antioxidant treatment. *J Cell Mol Med* 2002;6:570-82.
6. Park S. The effects of high concentrations of vitamin C on cancer cells. *Nutrients* 2013;5:3496-505.
7. Chatterjee IB, Majumder AK, Nandi BK, Subramanian N. Synthesis and some major functions of vitamin C in animals. *Ann N Y Acad Sci* 1975;258:24-47.
8. Chambial S, Dwivedi S, Shukla KK, John PJ, Sharma P. Vitamin C in disease prevention and cure: an overview. *Indian J Clin Biochem* 2013;28:314-28.
9. Mahdavi R, Faramarzi E, Seyedrezazadeh E, Mohammad-Zadeh M, Pourmoghaddam M. Evaluation of oxidative stress, antioxidant status and serum vitamin C levels in cancer patients. *Biol Trace Elem Res* 2009;130:1-6.
10. Harris HR, Orsini N, Wolk A. Vitamin C and survival among women with breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2014; 50:1223-31.
11. Lee KW, Lee HJ, Surh YJ, Lee CY. Vitamin C and cancer chemoprevention: reappraisal. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1074-8.
12. Ma Y, Chapman J, Levine M, Polireddy K, Drisko J, Chen Q. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med* 2014;6:222ra18.
13. Carr AC, Vissers MC, Cook J. Relief from cancer chemotherapy side effects with pharmacologic vitamin C. *N Z Med J* 2014; 127:66-70.
14. Padayatty SJ, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, Hoffer LJ, Levine M. Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases. *CMAJ* 2006;174:937-42.
15. Mayland CR, Bennett MI, Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med* 2005;19:17-20.
16. Yeom CH, Choi YS, Ahn HY, Lee SH, Hwang IC. Oxidative stress level is not associated with survival in terminally ill cancer patients: a preliminary study. *BMC Palliat Care* 2014;13:14.
17. Yun YH, Heo DS, Heo BY, Yoo TW, Bae JM, Ahn SH. Development of terminal cancer prognostic score as an index in terminally ill cancer patients. *Oncol Rep* 2001;8:795-800.
18. Manju V, Kalaivani Sailaja J, Nalini N. Circulating lipid peroxidation and antioxidant status in cervical cancer patients: a case-control study. *Clin Biochem* 2002;35:621-5.
19. Senthil K, Aranganathan S, Nalini N. Evidence of oxidative stress in the circulation of ovarian cancer patients. *Clin Chim Acta*

- 2004;339:27-32.
20. Guo WD, Chow WH, Zheng W, Li JY, Blot WJ. Diet, serum markers and breast cancer mortality in China. *Jpn J Cancer Res* 1994;85:572-7.
 21. Mayr VD, Dunser MW, Greil V, Jochberger S, Luckner G, Ulmer H, et al. Causes of death and determinants of outcome in critically ill patients. *Crit Care* 2006;10:R154.
 22. Hui D, dos Santos R, Chisholm G, Bansal S, Silva TB, Kilgore K, et al. Clinical signs of impending death in cancer patients. *Oncologist* 2014;19:681-7.
 23. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med* 2010;49:1603-16.
 24. Vera-Ramirez L, Sanchez-Rovira P, Ramirez-Tortosa MC, Ramirez-Tortosa CL, Granados-Principal S, Lorente JA, et al. Oxidative stress status in metastatic breast cancer patients receiving palliative chemotherapy and its impact on survival rates. *Free Radic Res* 2012;46:2-10.
 25. Vera-Ramirez L, Sanchez-Rovira P, Ramirez-Tortosa MC, Ramirez-Tortosa CL, Granados-Principal S, Fernandez-Navarro M, et al. Does chemotherapy-induced oxidative stress improve the survival rates of breast cancer patients? *Antioxid Redox Signal* 2011;15:903-9.
 26. Ozben T. Oxidative stress and apoptosis: impact on cancer therapy. *J Pharm Sci* 2007;96:2181-96.
 27. Ratnam DV, Ankola DD, Bhardwaj V, Sahana DK, Kumar MN. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *J Control Release* 2006;113:189-207.
 28. Suhail N, Bilal N, Khan HY, Hasan S, Sharma S, Khan F, et al. Effect of vitamins C and E on antioxidant status of breast-cancer patients undergoing chemotherapy. *J Clin Pharm Ther* 2012;37:22-6.
 29. Bhattacharyya J, Biswas S, Datta AG. Mode of action of endotoxin: role of free radicals and antioxidants. *Curr Med Chem* 2004;11:359-68.
 30. Hou CC, Lin H, Chang CP, Huang WT, Lin MT. Oxidative stress and pyrogenic fever pathogenesis. *Eur J Pharmacol* 2011;667:6-12.
 31. Lowe FJ, Luettich K, Gregg EO. Lung cancer biomarkers for the assessment of modified risk tobacco products: an oxidative stress perspective. *Biomarkers* 2013;18:183-95.
 32. Yeom CH, Jung GC, Song KJ. Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration. *J Korean Med Sci* 2007;22:7-11.