

Intravenózně podávaný vitamin C v onkologii: systematický přehled

Fritz H, Flower G, Weeks L, et al.
Intravenous Vitamin C and Cancer: A Systematic Review. Integr Cancer Ther. 2014;13:280-300.

ODBORNÁ REDAKCE EDUKAFARM

*Intravenózně podávaný vysokodávkovaný vitamin C (IVC) se řadu let využívá na některých pracovištích (např. v USA) jako adjuvantní terapie, doplňující standardní onkologickou léčbu s cílem ochránit zdravé tkáně před nežádoucími účinky chemoterapie, zlepšit její snášenlivost, případně podpořit její účinnost. V současné době jsou k dispozici výsledky řady studií na toto téma. V časopise *Integrative Cancer Therapies* byl v roce 2014 publikován systematický přehled výsledků dosavadního výzkumu IVC v onkologických indikacích (farmakokinetiky, mechanismů účinku, bezpečnosti a účinnosti).¹ O obsahu tohoto review referujeme v tomto článku.*

Úvod

Průzkum z roku 2010 ukázal, že podávání IVC je např. v USA relativně často používanou terapií; 84% lékařů účastnících se konferencí o komplementární medicíně (172 ze 199 respondentů) tuto metodu použilo u více než 11 000 pacientů v různých indikacích včetně onkologických.^{1a} Navíc narůstá počet prací, které dokládají prospěšné účinky u onkologických pacientů. V roce 2006 Canadian Medical Association Journal publikoval 3 kazuistiky remise nádorového onemocnění po léčbě IVC.² Od té doby se rozvinul výzkum v této oblasti; v současné době je k dispozici řada studií, z toho v posledních třech letech 4 studie fáze I.³⁻⁸ Poprvé se použití vitaminu C v onkologické léčbě objevilo v pracích Paulinga a Camerona, kteří publikovali studie, v nichž u onkologických pacientů v pokročilém stádiu vedlo podávání vitaminu C (intravenózně a následně perorálně) k prodloužení době přežití ve srovnání se skupinou, již vitamin C podáván nebyl.^{10,11} Později se ukázalo, že k dosažení potřebných účinků je zapotřebí milimolárních koncentrací askorbátu v séru, jichž lze docílit pouze intravenózním podáváním vysokých dávek askorbátu v řádu gramů,^{15,16} zatímco perorálním opakovaným podáváním dávek v řádu gramů pouze hladin v řádu mikromolů.¹⁷

Laboratorní studie ukázaly, že v milimolárních koncentracích působí askorbát na některé typy nádorových buněk cytotoxicky, přičemž mechanismy tohoto účinku mohou být různé, například prostřednictvím peroxidu vodíku tvořeného preferenčně v okolí maligních buněk,¹⁸⁻²² kterým navíc chybí kataláza k odstranění peroxidu, zatímco normální buňky jsou tímto enzymatickým systémem chráněny. Některé typy nádorových buněk navíc ve zvýšené míře podporují pomocí transportérů GLUT intracelulární vstup askorbátu.²⁵⁻²⁹ Na zdravé buňky působí askorbát ochranně (antio-

xidačně) a tím podporuje jejich normální funkci; zlepšuje tím i funkci imunitního systému, což má význam pro protinádorovou imunitu.

Výsledky uvedených studií spolu s poznáním farmakokinetiky vitaminu C vedly k zintenzivnění výzkumu této oblasti v posledních letech. Novější klinické a laboratorní studie ukázaly vliv vysokodávkovaného askorbátu na zvýšení kvality života onkologických pacientů, na potlačení nežádoucích účinků chemoterapie, v některých případech i na inhibici růstu tumorů.^{3,7} V laboratorních studiích bylo prokázáno protinádorové působení vysokodávkovaného parenterálně podávaného vitaminu C a synergie této léčby s účinkem některých chemoterapeutik (chemosenzitivizace).¹²⁻¹⁴ Klinické studie ukázaly účinnost IVC ve smyslu zlepšení kvality života pacientů a snížení intenzity příznaků souvisejících s nádorovým onemocněním.^{6,8} Vzhledem k velmi dobrému bezpečnostnímu profilu a dosavadní evidenci prospěšných účinků IVC se proto jeví jako perspektivní doplňková léčba v onkologii (dosavadní data jsou uvedena na webových stránkách amerického National Cancer Institute).

Autoři pro zpracování výsledků dosavadních studií intravenózně podávaného vitaminu C v onkologii vybrali z celkového počtu nalezených 897 publikovaných sdělení celkem 39 reprezentativních prací. Publikace na téma intravenózně podávaného vitaminu C byly rozděleny na většinu těch, které se zabývaly vysokodávkovaným vitaminem C (s jednotlivými dávkami minimálně 5 g), a malou skupinu studií s nízkodávkovaným askorbátem (s jednotlivými dávkami 1 g). Vzhledem k tomu, že se hlavní proud současného výzkumu úlohy askorbátu v onkologii soustřeďuje na vysoké dávky, referujeme pouze o studiích vysokodávkovaného intravenózně podávaného vitaminu C (i v dalším textu používáme zkratku IVC v tomto významu). Pokud jde o aplikaci IVC v oblasti onkologie, byla provedena a do přehledu zařazena jedna randomizovaná kontrolovaná studie, 7 studií fáze I/II, 6 observačních studií a 14 kazuistik.

Přehled studií

Randomizovaná studie

V roce 2014 byla publikována pilotní randomizovaná studie použití IVC u pacientek s karcinomem ovaria.³⁷ Do studie bylo zařazeno 27 pacientek s nově diagnostikovaným karcinomem ovaria ve stadiu III nebo IV. Pacientky byly randomizovány na skupinu, ve které byla podávána pouze chemoterapie (paklitaxel a karboplatina), a na skupinu, v níž byl podáván kromě chemoterapie i IVC. Obě skupiny byly porovnávány, pokud jde o bezpečnost, resp. toxicitu léčby. Chemoterapie byla podávána počátečních 6 měsíců a IVC celkem 12 měsíců. Pacientky byly sledovány celkem 5 let pro hodnocení přežití. IVC byl podáván ve stoupajících dávkách, nejvyšší podávané dávky byly 75 nebo 100 g a řídí-

ly se cílovou vrcholovou plazmatickou koncentrací askorbátu, která byla stanovena na 20 až 23 mmol/l. Výsledky ukázaly, že aplikace IVC zlepšovala u pacientek snášenlivost chemoterapie v téměř všech kategoriích toxicity. Ve skupině pacientek, u nichž byl k chemoterapii přidán IVC, se projevil trend k prodloužení celkové doby přežití (podíl pacientek, které přežily více než 5 let, byl v této skupině vyšší než ve skupině bez askorbátu) a medián doby do progresu/relapsu byl v této skupině o 8,75 měsíců delší, což autoři označují jako trend k vyšší účinnosti chemoterapie, pokud je k ní podáván IVC.

Studie fáze I/II

Do přehledu bylo zahrnuto 7 nekontrolovaných studií fáze I/II použití IVC v onkologických indikacích.^{3,5,7,38-42} Tyto studie se zabývaly např. maximální plazmatickou koncentrací dosažitelnou intravenózní aplikací IVC, nežádoucími účinky, toxicitou omezující dávku, bezpečností v kombinaci s chemoterapií a přinesly předběžné výsledky, pokud jde o vliv na progresi tumoru, přežití a kvalitu života pacientů.

Farmakokinetika. Čtyři studie fáze I (a 1 observační studie) ukázaly, že plazmatické koncentrace v rozmezí 20 až 25 mmol/l lze docílit podáním 50 až 70 g IVC.^{3-5,7,38} Jak ukázala jedna ze studií, dávkou 140 g lze dosáhnout hladiny až 49 mmol/l, vyšší dávky už hladinu podstatně nevyšší.³ Tato studie také ukázala, že vitamin C je eliminován kinetikou prvního řádu.

Reakce tumoru. Tímto parametrem se zabývaly 2 studie. V první z nich se neprojevila po 4týdenním podávání IVC signifikantní reakce masy tumoru.³ V druhé studii⁵ po 8týdenním podávání IVC pacientům s metastatickým karcinomem pankreatu fáze IV (50, 75 a 100 g 3krát týdně, celkem 8 týdnů společně s gemcitabinem a erlotinibem) se u 8 z 9 pacientů zmenšila masa tumoru, pokles masy se pohyboval v rozmezí od 10 do 42%. IVC nevyšší toxicitu chemoterapie.

Doba přežití. Dvě studie se zabývaly dobou přežití onkologických pacientů, obě u pacientů s karcinomem pankreatu léčených gemcitabinem v monoterapii nebo v kombinaci s erlotinibem v kombinaci s vysokodávkovaným IVC.^{5,7} Monti et al. (podávali IVC v dávkě 50 až 100 g souběžně s uvedenou kombinací chemoterapeutik) uvádějí u 14 pacientů dobu přežití bez progresu 89 dní, celkové přežití 182 dní.⁵ Welsh et al. (podávali IVC v dávkě 50 a 125 g 4 týdny souběžně s gemcitabinem) uvádějí průměrnou dobu přežití 13 měsíců, čas do progresu 26 týdnů.⁷

Kvalita života. Tímto parametrem (QOL) se zabývaly 3 studie, všechny svědčily pro fakt, že IVC zlepšuje kvalitu života.^{3,38,42} Stephenson et al.³ zjistili, že QOL hodnocená dotazníkem European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer (EORTCQLQ-C30) u pacientů léčených IVC se nezhoršovala během prvních dvou týdnů, během dalších týdnů se zlepšovala. Hoffer et al.³⁸ zjistili, že u pacientů, jimž byla podávána dávka IVC 0,6 g/kg těl. hm. či více, došlo ke stabilizaci fyzické funkce (dotazník Functional Assessment of Cancer Therapy-General Questionnaire), u nižších dávek se tato funkce zhoršila. Yeom et al.⁴² pozorovali u pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním, že podávání IVC v dávkě 10 g významně zlepšilo globální skóre zdraví, fyzickou, emoční a kognitivní funkci a intenzitu nežádoucích účinků chemoterapie.

Nežádoucí účinky IVC. V provedených studiích I. fáze se projevily pouze vedlejší účinky mírného stupně, např. nauzea a bolesti hla-

vy.^{3,5,38} Autoři je dávají do souvislosti nikoli s léčivou látkou samotnou, ale s vyšší osmotickou zátěží. V těchto studiích se neprokázal negativní vliv IVC na funkci ledvin u pacientů bez urolitiázy v anamnéze.^{38,40,43}

Interakce. Dosavadní studie ukázaly, že kombinace IVC s většinou chemoterapeutik je bezpečná, s možností synergického působení (např. s gemcitabinem a kombinací paklitaxel/karboplatina, jak ukázaly některé studie.^{5,7,37} Ma et al. ve své randomizované kontrolované studii, do které byly zařazeny pacientky s ovariálním karcinomem, léčené kombinací paklitaxel/karboplatina, zjistili, že přidání vysokodávkovaného IVC zmírnilo nežádoucí účinky chemoterapie a projevil se trend k prodloužení doby do relapsu (oproti samotné chemoterapii).³⁷ Ve studiích I. fáze Montih et al.⁵ and Welshe et al.,⁷ do kterých byli zařazeni pacienti s karcinomem pankreatu, léčení gemcitabinem a/nebo erlotinibem, se projevilo snížení masy tumoru a trend k prodloužení přežití. Aplikace IVC nebyla spojena s projevy toxicity.^{5,7}

Studie Vollbracht et al.,⁶ do níž byly zařazeny pacientky s karcinomem prsu v raném stádiu, léčené chemoterapií epirubicin/cyklofosfamid, cyklofosfamid/metotrexát/fluorouracil nebo fluorouracil/epirubicin/cyklofosfamid, ukázala, že přidání IVC (jednotlivá dávka 7,5 g) k chemoterapii významně redukovalo intenzitu nežádoucích účinků chemoterapie, aniž by zvyšovalo toxicitu léčby. Negativní interakce IVC s chemoterapií se v žádné ze studií neprojevila.

Observační studie

Do přehledu bylo zařazeno 6 observačních studií použití IVC u onkologických pacientů.^{4,6,8,11,44,45} Ve dvou z nich se projevil vliv IVC na zlepšení kvality života a symptomy spojené s chemoterapií nebo základním onemocněním^{6,8} a jedna ze studií ukázala, že IVC má protizánětlivý efekt a snižuje hladinu nádorových markerů (PSA – Prostate-specific antigen),⁴ zatímco další 3 studie ukázaly, že IVC (v kombinaci s perorální aplikací vitamínu C) zvyšoval přežití onkologických pacientů.^{11,44,45}

Farmakokinetika. Retrospektivní studie Mikirov et al. ukázala, že podáním IVC onkologickým pacientům ve vysoké dávkě (50 g) lze dosáhnout plazmatické hladiny až 18 mmol/l.⁴

Kvalita života a vedlejší účinky chemoterapie. Takahashi et al.⁸ v prospektivní observační studii, do které byli zařazeni pacienti s různými typy nádorů v pokročilém stádiu, podávali IVC ve stoupajících dávkách (15, 25, 50 g, nejvyšší dávka byla volena tak, aby byla dosažena plazmatická hladina askorbátu 350–400 mg/dl). Infuze byly podávány 2krát týdně, celkem 4 týdny, k IVC byl doplňován vitamin C p.o. v dávkě 2–4 g/den. Většina pacientů dostávala souběžně chemoterapii. Po 4 týdnech aplikace IVC se projevilo významné zlepšení kvality života (hodnocené dotazníkem EORTCQLQ-C30), snížila se skóre únavnosti, poruch spánku, bolesti, zácpy. U 60% pacientů se zlepšil ukazatel celkového klinického dojmu ze změny (clinical global impression of change), hodnocený pacientem. Léčba IVC byla pacienty dobře tolerována. Veškeré vedlejší účinky byly mírného stupně (např. nauzea, bolest hlavy). Vollbracht et al.⁶ ve své kohortové studii podávali skupině pacientek s karcinomem prsu 7,5 g IVC jedenkrát týdně po dobu 4 týdnů souběžně s chemoterapií (epirubicin/cyklofosfamid, cyklofosfamid/metotrexát/fluorouracil nebo fluorouracil/epirubicin/cyklofosfamid) a porovnávali ji se skupinou pacientek, které byly léčeny jen chemoterapií. Výsledky ukázaly, že IVC přispěl



ke snížení závažnosti nežádoucích účinků chemoterapie (např. nauzey, nechutenství, deprese, poruch spánku, hemoragické diatézy). Pacientky ze skupiny IVC měly také významně vyšší performance status. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky IVC.

Nádorové markery. Mikirova et al.⁴ se ve své retrospektivní kohortové studii zabývala vlivem IVC (v průměru 9 dávek) na nádorové a zánetlivé markery (např. PSA, CRP). U většiny pacientů se snížila vlivem IVC hladina CRP. U pacientů s karcinomem prostaty korelovalo snížení CRP se snížením hladiny nádorového markeru PSA. Vlivem IVC došlo u 53 % pacientů i ke snížení dalších nádorových markerů (CEA, CA 27.29, CA 15.3), nebylo však signifikantní.

Doba přežití. Cameron and Pauling ve svých třech retrospektivních studiích^{11,44,45} s 294, 100 a 100 onkologickými pacienty v terminálním stádiu podávali vitamin C (IVC 10 až 45 g, následně 10 g denně per os). Tyto skupiny byly porovnávány s „historickými“ kontrolními skupinami, tj. záznamy 1532, 1000 a 1000 pacientů tří nemocnic ve Skotsku z let 1978–1982. V první ze studií se ukázalo, že při srovnání 100 onkologických pacientů léčených vitaminem C v terminálním stádiu s 1000 kontrolními pacienty se projevilo ve skupině vitaminu C 4,2krát delší přežití než u kontrol (210 vs. 50 dní).¹¹ Druhá ze studií měla zdokonalený design, s adekvátní kontrolní skupinou; ve skupině, v níž byl aplikován vitamin C, se projevila v průměru o 300 dní delší doba přežití.⁴⁵

Ve skupině vitaminu C přežívalo déle než 1 rok 22 % pacientů, zatímco v kontrolní skupině jen 0,4 % pacientů. 22 pacientů ve skupině vitaminu C přežívalo v průměru 2,4 let, v době závěrečného hodnocení bylo 8 pacientů ještě naživu, zatímco z kontrolní skupiny žádný. Ve třetí ze studií bylo porovnáváno 294 onkologických pacientů v terminálním stádiu s kontrolní skupinou 1826 pacientů. Doba přežití byla ve skupině vitaminu C byla téměř dvojnásobná.⁴⁴

Kazuistiky

Do přehledu bylo zahrnuto 14 publikací, referujících celkem o 153 jednotlivých případech onkologických pacientů.^{2,10,46-56} Pokud jde o zastoupení jednotlivých typů tumorů, šlo o kolorektální karcinom, karcinom prsu, močového měchýře, ledvin, plic, ovaria, žaludku, pankreatu, žlučníku, dále mozkové nádory, lymfom, melanom a další. V kazuisti-

kách byly dokumentovány jeden či několik těchto výsledků: remise tumoru, prodloužení intervalu bez recidivy, výrazně delší očekávaná délka života (life expectancy), regrese nebo stabilizace onemocnění (doložená na stanovení nádorových markerů a zobrazovacích technikách), snížení intenzity nádorové bolesti a snížení potřeby analgetické medikace.^{2,10,46,48,49,51,55,57}

Diskuse

Autoři přehledu shrnují výsledky zpracovaných studií konstatováním, že jsou k dispozici výsledky dosud omezeného, ale vysoce kvalitního výzkumu účinnosti a bezpečnosti vysokodávkovaného intravenózně podávaného vitaminu C u onkologických pacientů. V současnosti není k dispozici dostatek podkladů pro potvrzení předpokladu, že IVC lze použít jako samostatné protinádorové léčivo; heterogenita studií a vyšetřovaných populací prozatím brání zpracování metaanalýzy na toto téma. Naproti tomu výsledky provedené randomizované kontrolované studie ukázaly, že přidání IVC ke standardní chemoterapii u pacientek s karcinomem ovaria může prodloužit dobu do relapsu a snižovat nežádoucí účinky chemoterapie.³⁷ Data ze studií fáze I/II a observačních studií naznačují, že přidání IVC k chemoterapii vede u onkologických pacientů ke zlepšení kvality života a snížení nežádoucích účinků chemoterapie a symptomů základního onemocnění, s možným prodloužením doby přežití.^{5-8,11,44,45} V některých kazuistikách se projevily případy remise nádorového onemocnění spojené s aplikací IVC; remise byly doložené výsledky objektivních vyšetření.^{2,46-50} Pokud jde o bezpečnost IVC v kombinaci s chemoterapií, dosavadní studie tuto bezpečnost potvrzují a data z některých studií naznačují, že IVC zlepšuje výsledky léčby.^{5-7,37}

Doba přežití ve studiích I/II.fáze

Výsledky studií I/II. fáze^{5,7} naznačují, že přidání IVC k chemoterapii u pacientů s nádorovým onemocněním (specificky karcinomu pankreatu) v pokročilé fázi může zlepšit odpověď nádoru na léčbu a prodloužit dobu přežití. Ve studii, do které byli zařazeni pacienti s karcinomem pankreatu (IV. stádium) léčení gemcitabinem v kombinaci s IVC, byla doba

přežití delší ve srovnání se skupinou pacientů (z jiné studie, již autoři použili pro porovnání) léčených samotným gemcitabinem.^{7,63}

ka dobře tolerována, pokračovat dávkou 25–30 g a případně pokračovat vyšší, např. 50 g.^{23,92}

Kvalita života, ovlivnění příznaků

Výsledky zmiňované randomizované kontrolované studie a studií první fáze potvrzují předpoklad, že přidání IVC ke standardní chemoterapii může zlepšovat kvalitu života,^{3,8} podpořit udržování fyzické funkce^{38,42} a zmírnit symptomy spojené s nežádoucími účinky chemoterapie a/ nebo progresí onemocnění.^{6,8,37} Kromě faktu, že tyto výsledky jsou přínosné samy o sobě, může zlepšení tolerance léčby pacientem přispět i ke zvýraznění protinádorového účinku chemoterapie. U pacientů, kteří tolerují dobře chemoterapii, je větší naděje, že absolvují více cyklů a budou mít lepší compliance k léčbě. Navíc snížená toxicita chemoterapie může umožnit aplikování více cyklů, které pacienti budou tolerovat, a tím pacientům může zajistit větší benefit z protinádorové léčby.

Z výsledků uvedené randomizované kontrolované studie vyplývá, že IVC významně zlepšuje toleranci chemoterapie, aniž by snižoval její účinnost. Tato nepřítomnost negativních interakcí IVC s chemoterapií je v souladu s výsledky studií *in vivo*.⁶⁴⁻⁶⁶

Mechanismus účinku

Základním mechanismem účinku vysokodávkovaného IVC se zdá být podle dosavadních výzkumů role askorbátu jako zdroje tvorby peroxidu vodíku v okolí nádorových buněk za účasti přechodných forem kovů, např. železa nebo mědi. Peroxid je prooxidantem poškozujícím selektivně některé linie nádorových buněk, které nejsou vybaveny ochrannými enzymatickými systémy.^{7,15} Typ poškození nádorových buněk peroxidem vodíku může být různý a liší se podle typu buňky a tkáně, např. zastavení buněčného cyklu, inhibice buněčného růstu a dělení, autofagie, apoptóza prostřednictvím AIF (apoptose-inducing factor), aktivace kaspázy 9 a 3, reaktivace proteinu p 53 a další mechanismy.^{22,67-72} Kromě těchto prooxidačních procesů může IVC působit na nádorové buňky ještě prostřednictvím inhibice angiogeneze, ovlivněním NF-κB a dalších mechanismů.⁸¹⁻⁸⁷

Důvody, proč někteří pacienti patří mezi „respondenty“ na aplikaci IVC a jiní nikoli, nejsou zatím jasné. Některé práce ukazují na možné faktory: např. míra exprese transportéru SVCT-2 byla označena za možný biomarker léčebné odpovědi na aplikaci IVC.⁶⁹ Obdobná situace je v rozdílné rezpozivitě různých typů a subtypů tumorů na IVC. Roli zde hrají mimo jiné variace v maximálních dosažitelných intracelulárních koncentracích askorbátu, intracelulární expresi katalázy a dalších faktory.⁸⁹⁻⁹¹

Bezpečnost

Pokud jsou dodrženy kontraindikace, vysokodávkovaný IVC má velmi dobrý bezpečnostní profil. Předpokladem je dodržení kontraindikací, k nimž (kromě přítomnosti urolitiázy, poruchy ledvinné funkce či pacientů na dialýze)⁹² patří deficit glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (pacienti s tímto deficitem mohou být ohroženi hemolýzou). Nežádoucí příznaky, které se ve studiích vyskytly, autoři většinou přičítají souběžně podávané chemoterapii; pokud jde o samotný IVC, vyskytly se v souvislosti s jeho aplikací většinou jen příznaky mírného stupně, např. přechodná nauzea, bolesti hlavy, suchost v ústech.^{3,5,7,40} Pacienti s tumorem mozku nebo s rychle rostoucími nádory by mohli být při nestupňovaném podání vysokodávkovaného IVC ohroženi nekrotizací tumoru,⁵⁶ proto se v současnosti doporučuje postupovat u všech pacientů podle stužovitěho schématu, s počáteční dávkou 10–15 g, a pokud je tato startovní dáv-

Interakce

Ve studiích zahrnutých do tohoto přehledu byl vysokodávkovaný IVC podáván společně s různými chemoterapeutiky. Studie ukázaly, že IVC v kombinaci s paklitaxelem a karboplatinou⁹⁷ či gemcitabinem a erlotinibem^{5,7} může prodloužit dobu do recidivy, dobu přežití a redukovat masu tumoru ve srovnání se samotnou chemoterapií. Jedna z těchto studií také prokázala, že přidání IVC k chemoterapii výrazně snižuje intenzitu nežádoucích účinků chemoterapie, aniž by snižovalo její účinnost, což je považováno za projev zvýšené ochrany zdravých tkání vlivem IVC.⁹⁷ Ve studii, v níž byl podáván IVC souběžně s epirubicinem, cyklofosfamidem, metotrexátem a fluorouracilem, se prokázalo, že přidání IVC nezvyšuje toxicitu chemoterapie, naopak – snižuje míru jejích nežádoucích účinků.⁶ V jedné z kazuistik došlo při podávání IVC v kombinaci s 5-fluorouracilem a leukovorinem k úplné remisi. Přestože jde o předběžná data, lze na jejich základě považovat kombinaci IVC s uvedenými chemoterapeutiky za bezpečnou.⁴⁹ IVC také podle výsledků studií nezvyšuje toxicitu léčby arsen trioxidem, melfalanem, dexametazonem.⁵⁹⁻⁶¹ Celkově lze říci, že dosavadní data svědčí pro pozitivní korelaci mezi IVC a většinou standardně používaných protinádorových léčiv. V různých studiích byl prokázán aditivní účinek vysokodávkovaného vitamínu C s těmito látkami: cisplatinou^{12,99-103} cyklofosfamid,¹⁰⁴ doxorubicin,¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ etoposid,¹⁰⁸ fluorouracil,^{12,14,100} gemcitamin,^{80,109} irinotecan,¹⁴ paklitaxel,^{99,110,111} tamoxifen,¹¹² vinkristin,^{111,113,114} a režimy FOLFIRI¹⁴ a FOLFOX.^{14,65} Podle jedné laboratorní studie (*in vitro*) může IVC snižovat účinnost bortezomibu,¹¹⁶ výsledky pozdější studie to však vyvracejí.¹¹⁵

Dávkovací schémata

Pokud jde o dávkovací schémata, pohybovala se ve studiích frekvence podávání mezi 1krát až 4krát týdně, jako nevhodnější se jeví frekvence podávání IVC 2 až 3krát týdně.^{5,7,8,97} Je vhodné začít testovací dávkou 10 až 15 g, pokud je dobře tolerována, pokračovat střední dávkou 25 až 30 g a třetí dávka se může pohybovat kolem 50 g, případně více.^{3,4,8,92} Podle Riordana má pro dosažení protinádorových účinků léčba pokračovat nejméně 1 rok; v některých studiích byly tyto účinky (prodloužení doby do recidivy, zmenšení velikosti tumoru apod.) dosaženy i po kratší době (např. 6 měsíců či dokonce 8 týdnů).^{7,97} Probíhající výzkum přinese v tomto směru ještě další upřesnění. Kazuistiky, které jsou k dispozici, ukazují, že řada pacientů pokračuje v méně frekventní, ale pravidelné dlouhodobé aplikaci IVC dokonce po dobu několika let s cílem udržet co nejdelší období remise.

Závěr

Výsledky dosavadních studií ukazují, že vysokodávkovaný intravenózně podávaný vitamin C může jako adjuvantní léčba podávaná souběžně se standardní protinádorovou terapií zlepšit toleranci chemoterapie a zvýšit tím kvalitu života onkologických pacientů. Jak ukazují některé kazuistiky a studie, může IVC u některých pacientů i prodloužit dobu do recidivy, v některých případech může přispět i k podpoře redukce masy tumoru a k prodloužení přežití. Dosavadní studie ukázaly, že IVC má dobrý bezpečnostní profil a představuje léčivo se značným potenciálem v onkologii; k důkladnějšímu poznání tohoto potenciálu je zapotřebí dalších klinických studií.

Literatura

1. Fritz H, Flower G, Weeks L, et al. Intravenous Vitamin C and Cancer: A Systematic Review. *Integr Cancer Ther.* 2014;13:280-300.
- 1a. Padayatty SJ, Sun AY, Chen Q, et al. Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medicine practitioners and adverse effects. *PLoS One.* 2010;5:e11414.
2. Padayatty SJ, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, Hoffer LJ, Levine M. Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases. *CMAJ.* 2006;174:937-942.
3. Stephenson CM, Levin RD, Spector T, Lis CG. Phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose intravenous ascorbic acid in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;72:139-146.
4. Mikirova N, Casciari J, Rogers A, et al. Effect of highdose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J Transl Med.* 2012;10:189.
5. Monti DA, Mitchell E, Bazzan AJ, et al. Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *PLoS One.* 2012;7:e29794.
6. Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, Weiss G, et al. Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo.* 2011;25:983-990.
7. Welsh JL, Wagner BA, van't Erve TJ, et al. Pharmacological ascorbate with gemcitabine for the control of metastatic and node-positive pancreatic cancer (PACMAN): results from a phase I clinical trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71:765-775.
8. Takahashi H, Mizuno H, Yanagisawa A. High-dose intravenous vitamin C improves quality of life in cancer patients. *Personalized Medicine Universe.* 2012;2(1):49-53.
9. Cameron E, Pauling L. The orthomolecular treatment of cancer. I. The role of ascorbic acid in host resistance. *Chem Biol Interact.* 1974;9:273-283.
10. Cameron E, Campbell A. The orthomolecular treatment of cancer. II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chem Biol Interact.* 1974;9:285-315.
11. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1976;73:3685-3689.
12. Abdel-Latif MM, Raouf AA, Sabra K, et al. Vitamin C enhances chemosensitization of esophageal cancer cells in vitro. *J Chemother.* 2005;17:539-549.
13. Nagy B, Mucsi I, Molnar J, et al. Chemosensitizing effect of vitamin C in combination with 5-fluorouracil in vitro. *In Vivo.* 2003;17:289-292.
14. Fromberg A, Gutsch D, Schulze D, et al. Ascorbate exerts anti-proliferative effects through cell cycle inhibition and sensitizes tumor cells towards cytostatic drugs. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;67:1157-1166.
15. Levine M, Padayatty SJ, Espey MG. Vitamin C: a concentration-function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries. *Adv Nutr.* 2011;2:78-88.
16. Chen Q, Espey MG, Sun AY, et al. Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:8749-8754.
17. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med.* 2004;140:533-537.
18. Putschala MC, Ramani P, Sherlin HJ, et al. Ascorbic acid and its pro-oxidant activity as a therapy for tumours of oral cavity—a systematic review. *Arch Oral Biol.* 2013;58:563-574.
19. Chen Q, Espey MG, Krishna MC, et al. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:13604-13609.
20. Deubzer B, Mayer F, Kuci Z, et al. H2O2-mediated cytotoxicity of pharmacologic ascorbate concentrations to neuroblastoma cells: potential role of lactate and ferritin. *Cell Physiol Biochem.* 2010;25:767-774.
21. Chen Q, Espey MG, Sun AY, et al. Pharmacologic doses of ascorbate act as a pro-oxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:11105-11109.
22. Fromberg A, Gutsch D, Schulze D, et al. Ascorbate exerts anti-proliferative effects through cell cycle inhibition and sensitizes tumor cells towards cytostatic drugs. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;67:1157-1166.
23. Riordan NH, Riordan HD, Meng X, et al. Intravenous ascorbate as a tumor cytotoxic chemotherapeutic agent. *Med Hypotheses.* 1995;44:207-213.
24. Du J, Martin SM, Levine M, et al. Mechanisms of ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16:509-520.
25. Corpe CP, Eck P, Wang J, et al. Intestinal dehydroascorbic acid (DHA) transport mediated by the facilitative sugar transporters, GLUT2 and GLUT8. *J Biol Chem.* 2013;288:9092-9101.
26. Vera JC, Rivas CI, Zhang RH, et al. Human HL-60 myeloid leukemia cells transport dehydroascorbic acid via the glucose transporters and accumulate reduced ascorbic acid. *Blood.* 1994;84:1628-1634.
27. Kc S, Carcamo JM, Golde DW. Vitamin C enters mitochondria via facilitative glucose transporter 1 (GLUT1) and confers mitochondrial protection against oxidative injury. *FASEB J.* 2005;19:1657-1667.
28. Astuya A, Caprile T, Castro M, et al. Vitamin C uptake and recycling among normal and tumor cells from the central nervous system. *J Neurosci Res.* 2005;79:146-156.
29. Agus DB, Gambhir SS, Partridge WM, et al. Vitamin C crosses the blood-brain barrier in the oxidized form through the glucose transporters. *J Clin Invest.* 1997;100:2842-2848.
30. Salani B, Marini C, Rio AD, et al. Metformin impairs glucose consumption and survival in Calu-1 cells by direct inhibition of hexokinase-II. *Sci Rep.* 2013;3:2070.
31. Szablewski L. Expression of glucose transporters in cancers. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1835:164-169.
32. Fritz H, Kennedy D, Fergusson D, et al. Vitamin A and retinoid derivatives for lung cancer: a systematic review and meta analysis. *PLoS One.* 2011;6:e21107.
33. Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2001;134:663-694.
34. Gagnier JJ, Boon H, Rochon P, et al. Recommendations for reporting randomized controlled trials of herbal interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2006;59:1134-1149.
35. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm.
36. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
37. 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;6:222ra218.
38. Hoffer LJ, Levine M, Assouline S, et al. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann Oncol.* 2008;19:1969-1974.
39. Mikirova NA, Jackson JA, Riordan NH. The effect of high dose IV vitamin C on plasma antioxidant capacity and level of oxidative stress in cancer patients and healthy subjects. *J Orthomol Med.* 2007;22:153-160.
40. Riordan HD, Casciari JJ, Gonzalez MJ, et al. A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients. *P R Health Sci J.* 2005;24:269-276.
41. Stephenson CM, Levin RD, Lis CG. Phase I trial of high-dose intravenous vitamin C treatment for patients with cancer. *J Am Osteopath Assoc.* 2007;107:212-213.
42. 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.
43. Robitaille L, Mamer OA, Miller WH Jr, et al. Oxalic acid excretion after intravenous ascorbic acid administration. *Metabolism.* 2009;58:263-269.
44. Cameron E, Campbell A. Innovation vs. quality control: an "unpublishable" clinical trial of supplemental ascorbate in incurable cancer. *Med Hypotheses.* 1991;36:185-189.
45. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1978;75:4538-4542.
46. Drisko JA, Chapman J, Hunter VJ. The use of antioxidants with first-line chemotherapy in two cases of ovarian cancer. *J Am Coll Nutr.* 2003;22:118-123.
47. Riordan HD, Jackson JA, Riordan NH, et al. Highdose intravenous vitamin C in the treatment of a patient with renal cell carcinoma of the kidney. *J Orthomol Med.* 1998;13:72-73.
48. Riordan HD, Jackson JA, Schultz M. Case study: high-dose intravenous vitamin C in the treatment of a patient with adenocarcinoma of the kidney. *J Orthomol Med.* 1990;5:5-7.
49. Riordan HD, Riordan NH, Jackson JA, et al. Intravenous vitamin C as a chemotherapy agent: a report on clinical cases. *P R Health Sci J.* 2004;23:115-118.
50. Riordan N, Jackson JA, Riordan HD. Intravenous vitamin C in a terminal cancer patient. *J Orthomol Med.* 1996;11:80-82.
51. De Oliveira JLG. A nutritious cocktail for the treatment of melanoma: a case report. *J Orthomol Med.* 1998;13:176-178.
52. Jackson JA, Riordan HD, Bramhall NL, Neathery S. Sixteen year history with high dose intravenous vitamin C treatment for various types of cancer and other diseases. *J Orthomol Med.* 2002;17:117-119.
53. Cameron E, Campbell A, Jack T. The orthomolecular treatment of cancer. III. Reticulum cell sarcoma: double complete regression induced by high-dose ascorbic acid therapy. *Chem Biol Interact.* 1975;11:387-393.
54. Campbell A. Development of a papillary thyroid carcinoma in a patient while on high dosage ascorbic acid therapy. *Chem Biol Interact.* 1980;30:305-308.
55. Campbell A, Jack T, Cameron E. Reticulum cell sarcoma: two complete "spontaneous" regressions, in response to highdose ascorbic acid therapy. A report on subsequent progress. *Oncology.* 1991;48:495-497.
56. Campbell A, Jack T. Acute reactions to mega ascorbic acid therapy in malignant disease. *Scott Med J.* 1979;24:151-153.
57. Jackson JA, Riordan HD, Hunninghake RE, et al. High dose intravenous vitamin C and long time survival of a patient with cancer of head of the pancreas. *J Orthomol Med.* 1995;10:87-88.
58. Dammacco F, Benvestito S. Effects of cefodizime on nonspecific immune functions in patients with multiple myeloma. *Infection.* 1992;20(suppl 1):S64-S66.
59. Berenson JR, Matous J, Swift RA, et al. A phase I/II study of arsenic trioxide/bortezomib/ascorbic acid combination therapy for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2007;13:1762-1768.
60. Abou-Jawde RM, Reed J, Kelly M, et al. Efficacy and safety results with the combination therapy of arsenic trioxide, dexamethasone, and ascorbic acid in multiple myeloma patients: a phase 2 trial. *Med Oncol.* 2006;23:263-272.

61. Berenson JR, Boccia R, Siegel D, et al. Efficacy and safety of melphalan, arsenic trioxide and ascorbic acid combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a prospective, multicentre, phase II, single-arm study. *Br J Haematol*. 2006;135:174-183.
62. Welch JS, Klco J, Gao F, Hassan A, Vij R. A phase I dose escalation study of combination decitabine, arsenic trioxide and ascorbic acid in patients with MDS and AML. 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orlando, FL, 2010. Abstracts 116(21), 2010.
63. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997;15:2403-2413.
64. Park JH, Davis KR, Lee G, et al. Ascorbic acid alleviates toxicity of paclitaxel without interfering with the anticancer efficacy in mice. *Nutr Res*. 2012;32:873-883.
65. An SH, Kang JH, Kim DH, Lee MS. Vitamin C increases the apoptosis via up-regulation p53 during cisplatin treatment in human colon cancer cells. *BMB Rep*. 2011;44:211-216.
66. Espey MG, Chen P, Chalmers B, et al. Pharmacologic ascorbate synergizes with gemcitabine in preclinical models of pancreatic cancer. *Free Radic Biol Med*. 2011;50:1610-1619.
67. Ranzato E, Biffo S, Burlando B. Selective ascorbate toxicity in malignant mesothelioma: a redox Trojan mechanism. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44:108-117.
68. Maramag C, Menon M, Balaji KC, et al. Effect of vitamin C on prostate cancer cells in vitro: effect on cell number, viability, and DNA synthesis. *Prostate*. 1997;32:188-195.
69. Hong SW, Lee SH, Moon JH, et al. SVCT-2 in breast cancer acts as an indicator for L-ascorbate treatment. *Oncogene*. 2013;32:1508-1517.
70. Hong SW, Jin DH, Hahn ES, et al. Ascorbate (vitamin C) induces cell death through the apoptosis-inducing factor in human breast cancer cells. *Oncol Rep*. 2007;18:811-815.
71. Bhat SH, Azmi AS, Hanif S, et al. Ascorbic acid mobilizes endogenous copper in human peripheral lymphocytes leading to oxidative DNA breakage: a putative mechanism for anticancer properties. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38:2074-2081.
72. Park S, Han SS, Park CH, et al. L-Ascorbic acid induces apoptosis in acute myeloid leukemia cells via hydrogen peroxide-mediated mechanisms. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36:2180-2195.
73. Chen P, Yu J, Chalmers B, et al. Pharmacological ascorbate induces cytotoxicity in prostate cancer cells through ATP depletion and induction of autophagy. *Anticancer Drugs*. 2012;23:437-444.
74. Vuyyuri SB, Rinkinen J, Worden E, et al. Ascorbic acid and a cytostatic inhibitor of glycolysis synergistically induce apoptosis in non-small cell lung cancer cells. *PLoS One*. 2013;8:e67081.
75. Kim JE, Kang JS, Lee WJ. Vitamin C induces apoptosis in human colon cancer cell line, HCT-8 via the modulation of calcium influx in endoplasmic reticulum and the dissociation of bad from 14-3-3beta. *Immune Netw*. 2012;12:189-195.
76. Knowles HJ, Raval RR, Harris AL, et al. Effect of ascorbate on the activity of hypoxia-inducible factor in cancer cells. *Cancer Res*. 2003;63:1764-1768.
77. Kuiper C, Molenaar IG, Dachs GU, et al. Low ascorbate levels are associated with increased hypoxia-inducible factor-1 activity and an aggressive tumor phenotype in endometrial cancer. *Cancer Res*. 2010;70:5749-5758.
78. Kim J, Lee SD, Chang B, et al. Enhanced antitumor activity of vitamin C via p53 in cancer cells. *Free Radic Biol Med*. 2012;53:1607-1615.
79. Pollard HB, Levine MA, Eidelman O, et al. Pharmacological ascorbic acid suppresses syngeneic tumor growth and metastases in hormone-refractory prostate cancer. *In Vivo*. 2010;24:249-255.
80. Espey MG, Chen P, Chalmers B, et al. Pharmacologic ascorbate synergizes with gemcitabine in preclinical models of pancreatic cancer. *Free Radic Biol Med*. 2011;50:1610-1619.
81. Bowie AG, O'Neill LA. Vitamin C inhibits NF-kappa B activation by TNF via the activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *J Immunol*. 2000;165:7180-7188.
82. Carcamo JM, Pedraza A, Borquez-Ojeda O, et al. Vitamin C suppresses TNF alpha-induced NF kappa B activation by inhibiting I kappa B alpha phosphorylation. *Biochemistry*. 2002;41:12995-13002.
83. Kim HN, Kim H, Kong JM, et al. Vitamin C down-regulates VEGF production in B16F10 murine melanoma cells via the suppression of p42/44 MAPK activation. *J Cell Biochem*. 2011;112:894-901.
84. Mikirova NA, Casciari JJ, Riordan NH. Ascorbate inhibition of angiogenesis in aortic rings ex vivo and subcutaneous Matrigel plugs in vivo. *J Angiogenes Res*. 2010;2:2.
85. Lee SK, Kang JS, Jung da J, et al. Vitamin C suppresses proliferation of the human melanoma cell SK-MEL-2 through the inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and the modulation of insulin-like growth factor II (IGF-II) production. *J Cell Physiol*. 2008;216:180-188.
86. Yeom CH, Lee G, Park JH, et al. High dose concentration administration of ascorbic acid inhibits tumor growth in BALB/C mice implanted with sarcoma 180 cancer cells via the restriction of angiogenesis. *J Transl Med*. 2009;7:70.
87. Son EW, Mo SJ, Rhee DK, Pyo S. Vitamin C blocks TNFalpha-induced NF-kappaB activation and ICAM-1 expression in human neuroblastoma cells. *Arch Pharm Res*. 2004;27:1073-1079.
88. Klingelhoefter C, Kammerer U, Koospal M, et al. Natural resistance to ascorbic acid induced oxidative stress is mainly mediated by catalase activity in human cancer cells and catalase-silencing sensitizes to oxidative stress. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12:61.
89. Chen AA, Marsit CJ, Christensen BC, et al. Genetic variation in the vitamin C transporter, SLC23A2, modifies the risk of HPV16-associated head and neck cancer. *Carcinogenesis*. 2009;30:977-981.
90. Erichsen HC, Peters U, Eck P, et al. Genetic variation in sodium-dependent vitamin C transporters SLC23A1 and SLC23A2 and risk of advanced colorectal adenoma. *Nutr Cancer*. 2008;60:652-659.
91. Wright ME, Andreotti G, Lissowska J, et al. Genetic variation in sodium-dependent ascorbic acid transporters and risk of gastric cancer in Poland. *Eur J Cancer*. 2009;45:1824-1830.
92. Riordan HD, Hunninghake RB, Riordan NH, et al. Intravenous ascorbic acid: protocol for its application and use. *P R Health Sci J*. 2003;22:287-290.
93. Jackson JA, Hunninghake R, Krier C, et al. Special report: false positive finger stick blood glucose readings after high-dose intravenous vitamin C. *J Orthomol Med*. 2006;21:188-190.
94. Anderson P. Intravenous ascorbate and standard therapies in oncology; the state of the science, application and practice of intravenous ascorbate with standard oncologic therapies. Paper presented at: Conference of the Oncology Association of Naturopathic Physicians (OncANP); Phoenix, AZ; February 2013.
95. Jaipakdee S, Prasongwatana V, Premgamone A, et al. The effects of potassium and magnesium supplementations on urinary risk factors of renal stone patients. *J Med Assoc Thai*. 2004;87:255-263.
96. Ettinger B, Pak CY, Citron JT, et al. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol*. 1997;158:2069-2073.
97. Sullivan GG, Chen Q, Chen P, et al. Prospective randomized phase IIIa pilot trial to assess safety and benefit administering high-dose intravenous ascorbate in combination with chemotherapy in newly diagnosed advanced stage III or Stage IV ovarian cancer. Conference abstract of the Society of Integrative Oncology; Cleveland, OH; 2011.
98. Seely D, Stempak D, Baruchel S. A strategy for controlling potential interactions between natural health products and chemotherapy: a review in pediatric oncology. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29:32-47.
99. Kurbacher CM, Wagner U, Kolster B, et al. Ascorbic acid (vitamin C) improves the antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in human breast carcinoma cells in vitro. *Cancer Lett*. 1996;103:183-189.
100. Prasad KN, Sinha PK, Ramanujam M, Sakamoto A. Sodium ascorbate potentiates the growth inhibitory effect of certain agents on neuroblastoma cells in culture. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1979;76:829-832.
101. Prasad SB, Giri A, Arjun J. Use of subtherapeutic dose of cisplatin and vitamin C against murine Dalton's lymphoma. *Pol J Pharmacol Pharm*. 1992;44:383-391.
102. Reddy VG, Khanna N, Singh N. Vitamin C augments chemotherapeutic response of cervical carcinoma HeLa cells by stabilizing P53. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;282:409-415.
103. Sarna S, Bhola RK. Chemo-immunotherapeutic studies on Dalton's lymphoma in mice using cisplatin and ascorbic acid: synergistic antitumor effect in vivo and in vitro. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1993;41:327-333.
104. Taper HS, de Gerlache J, Lans M, et al. Non-toxic potentiation of cancer chemotherapy by combined C and K3 vitamin pre-treatment. *Int J Cancer*. 1987;40:575-579.
105. Casciari JJ, Riordan NH, Schmidt TL, et al. Cytotoxicity of ascorbate, lipoic acid, and other antioxidants in hollow fibre in vitro tumours. *Br J Cancer*. 2001;84:1544-1550.
106. Marian M, Matkovics B. Potentiation of the biological activities of daunomycin and adriamycin by ascorbic acid and dimethylsulfoxide. *Experientia*. 1982;38:573-574.
107. Wells WW, Rocque PA, Xu DP, et al. Ascorbic acid and cell survival of adriamycin resistant and sensitive MCF-7 breast tumor cells. *Free Radic Biol Med*. 1995;18:699-708.
108. Verrax J, Calderon PB. Pharmacologic concentrations of ascorbate are achieved by parenteral administration and exhibit antitumoral effects. *Free Radic Biol Med*. 2009;47:32-40.
109. Martinotti S, Ranzato E, Burlando B. In vitro screening of synergistic ascorbate-drug combinations for the treatment of malignant mesothelioma. *Toxicol In Vitro*. 2011;25:1568-1574.
110. D'Souza GG, Wang T, Rockwell K, et al. Surface modification of pharmaceutical nanocarriers with ascorbate residues improves their tumor-cell association and killing and the cytotoxic action of encapsulated paclitaxel in vitro. *Pharm Res*. 2008;25:2567-2572.
111. Pathak AK, Singh N, Khanna N, et al. Potentiation of the effect of paclitaxel and carboplatin by antioxidant mixture on human lung cancer h520 cells. *J Am Coll Nutr*. 2002;21:416-421.
112. Prasad KN, Hernandez C, Edwards-Prasad J, et al. Modification of the effect of tamoxifen, cis-platin, DTIC, and interferon-alpha 2b on human melanoma cells in culture by a mixture of vitamins. *Nutr Cancer*. 1994;22:233-245.
113. Chiang CD, Song EJ, Yang VC, et al. Ascorbic acid increases drug accumulation and reverses vincristine resistance of human non-small-cell lung-cancer cells. *Biochem J*. 1994;301(pt 3):759-764.
114. Song EJ, Yang VC, Chiang CD, et al. Potentiation of growth inhibition due to vincristine by ascorbic acid in a resistant human non-small cell lung cancer cell line. *Eur J Pharmacol*. 1995;292:119-125.
115. Bannerman B, Xu L, Jones M, et al. Preclinical evaluation of the antitumor activity of bortezomib in combination with vitamin C or with epigallocatechin gallate, a component of green tea. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68:1145-1154.
116. Perrone G, Hideshima T, Ikeda H, et al. Ascorbic acid inhibits antitumor activity of bortezomib in vivo. *Leukemia*. 2009;23:1679-1686.