

Anna Markowska¹, Karolina Jaszczyńska-Nowinka²,
Joanna Kaysiewicz³, Anna Makówka³, Janina Markowska²

Received: 10.04.2016
Accepted: 18.04.2016
Published: 29.04.2016

Rola witamin antyoksydacyjnych w złośliwych nowotworach ginekologicznych

The role of antioxidant vitamins in gynecologic malignancies

Роль антиоксидантных витаминов в злокачественных гинекологических опухолях

¹ Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Drews

² Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau

³ Roche Polska, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Anna Markowska, Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań

¹ Department of Perinatology and Women's Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland. Head of the Department: Professor Krzysztof Drews, MD, PhD

² Department of Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland. Head of the Department: Professor Rodryg Ramlau, MD, PhD

³ Roche Polska, Warsaw, Poland

Correspondence: Professor Anna Markowska, MD, PhD, Department of Perinatology and Women's Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Polna 33, 60-535 Poznan, Poland

Streszczenie

Witamina D oraz witaminy C, E i A, należące do antyoksydantów, wykazują aktywność przeciwnowotworową. Mechanizm działania witaminy D obejmuje hamowanie proliferacji komórkowej, stymulację apoptozy, hamowanie angiogenezy i zwiększanie aktywności metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej. Witamina D zapobiega rozwojowi raka piersi i progresji choroby; niższe jej stężenia w surowicy kobiet przed menopauzą wiążą się z rozwojem raków potrójnie negatywnych (E-, PR-, HER2-). Badania kohortowe dotyczące wpływu polimorfizmów genu *VDR* (*vitamin D receptor*) oraz badania nad suplementacją witaminy D po menopauzie w kontekście redukcji rozwoju raka piersi są kontrowersyjne. Witamina D ma protekcyjny wpływ w przypadku raka jajnika i endometrium. Witamina C chroni komórki przed mutagennym tworzeniem nitrozwiązków, wzmacnia funkcjonowanie układu immunologicznego przez wzrost aktywności komórek NK oraz limfocytów T i B. Stosowanie witaminy C poprawia wyniki leczenia rozlanego raka piersi; działa ona synergistycznie z cisplatyną, zwiększa cytotoksyczność paklitakselu i doxorubicyny, znosi toksyczny wpływ tamoksyfenu. Witamina C w skojarzeniu z chemioterapią przyczynia się do dłuższego przeżycia pacjentek z rakiem jajnika i poprawia wrażliwość na stosowaną cisplatynę. Witamina E działa przeciwnowotworowo przez wiele ścieżek. Jej zwiększona podaż wiąże się ze spadkiem ryzyka wystąpienia raka piersi i raka jajnika. Obniżenie ryzyka zachorowania na raka endometrium jest kontrowersyjne. Witamina A także ma działanie antyoksydacyjne. Obniża częstość uszkodzeń DNA indukowanych nadtlenkiem wodoru i chroni organella komórkowe (w tym mitochondria) przed negatywnymi skutkami peroksydacji lipidów. Zmniejsza ryzyko rozwoju wielu nowotworów, w tym raka piersi i szyjki macicy.

Słowa kluczowe: witamina D, witamina C, witamina E, witamina A, rak piersi, rak jajnika, rak endometrium, rak szyjki macicy

Abstract

Vitamins D, C, E and A, which belong to antioxidants, exhibit anticancer activity. The mechanism of vitamin D antitumor activity involves the inhibition of cell proliferation, stimulation of apoptosis, inhibition of angiogenesis and an increased activity of metalloproteinases in the extracellular matrix. Vitamin D prevents the development and progression of breast cancer; its lower levels in the serum of premenopausal women are linked to the development of triple negative cancer (E-, PR-, HER2-). Cohort studies on the effects of *VDR* (*vitamin D receptor*) polymorphisms and studies related to vitamin D supplementation in postmenopausal women in the context of reduced risk of breast cancer are controversial. Vitamin D exerts a protective effect against ovarian and endometrial cancer. Vitamin C protects cells against the formation of mutagenic nitro compounds, enhances the immune system by promoting the activity of NK, T and B cells. Vitamin C supplementation improves treatment outcomes in disseminated breast cancer; the vitamin acts synergistically with cisplatin, it increases paclitaxel and doxorubicin cytotoxicity and abolishes toxic effects of tamoxifen. Vitamin C combined with chemotherapy in

ovarian cancer prolongs patient's survival. It increases sensitivity to cisplatin. Vitamin E exerts anticancer effects via multiple pathways. Its increased administration reduces the risk of breast cancer and ovarian cancer. The reduction in the incidence of endometrial cancer remains controversial. Vitamin A also exerts antioxidant effects. The compound reduces the incidence of DNA damage in cells exposed to hydrogen peroxide and protects cell organelles (including mitochondria) against the negative impact of lipid peroxidation. It reduces the risk of multiple tumors, including breast and cervical cancer.

Key words: vitamin D, vitamin C, vitamin E, vitamin A, breast cancer, ovarian cancer, endometrial cancer, cervical cancer

Содержание

Витамин D и витамин C, E и A принадлежащие к антиоксидантам, проявляют противоопухолевую активность. Механизм действия витамина D включает ингибирование клеточной пролиферации, стимуляции апоптоза, ингибирования ангиогенеза, а также повышение активности металлопротеиназа внеклеточного матрикса. Витамин D предотвращает развитие рака груди и прогрессии болезни; низшая его концентрация в сыворотке женщин перед менопаузой связана с развитием тройне-отрицательного рака (E-, PR-, HER2-). Когортные исследования, касающиеся влияния полиморфизма генов *VRD* (*vitamin D receptor*) и исследования приема витамина D после менопаузы в контексте снижения развития рака груди являются спорными. Витамин D оказывает защитное действие при лечении рака яичников и эндометрия. Витамин C защищает клетки от мутагенного образования нитросоединений, усиливает работу иммунной системы путем повышения активности NK-клеток и лимфоцитов T и B. Применение витамина C улучшает лечение метастатического рака молочной железы; он оказывает синергическое действие с цисплатином, повышает цитотоксичность паклитаксела и доксорубина, снимает токсические эффекты тамоксифена. Витамин C в сочетании с химиотерапией способствует длительной выживаемости пациентов с раком яичников и улучшает чувствительность к используемому цисплатину. Витамин E проявляет противораковую активность в течении нескольких путей. Его увеличенное предложение связано со снижением риска развития рака молочной железы и рака яичников. Снижение риска развития рака эндометрия является спорным. Витамин A также проявляет антиоксидантную активность. Снижает частоту повреждений ДНК, индуцированных перекисью водорода и защищает клеточные органеллы (в том числе митохондрии) от вредного воздействия перекисного окисления липидов. Снижает риск развития многих видов рака, включая рак молочной железы и рак шейки матки.

Ключевые слова: витамин D, витамин C, витамин E, витамин A, рак молочной железы, рак яичников, рак эндометрия, рак шейки матки

WSTĘP

Witaminy są grupą organicznych związków o plejotropowym działaniu, niezbędnym dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Niektóre wykazują aktywność przeciwnowotworową. Należą do nich witamina D oraz witaminy C, E i A, zaliczane do antyoksydantów. Antyoksydanty (przeciwutleniacze) niszczą nadmiar wolnych rodników, które mogą wpływać na materiał genetyczny komórek, powodować ich uszkodzenia i mutacje. Wskutek braku kontroli nad wzrostem, różnicowaniem, apoptozą i zaburzeniem sygnałowania, a także za sprawą zmienionej aktywności cytokin i cząstek adhezyjnych dochodzić może do transformacji nowotworowej i rozwoju raka.

WITAMINA D

Źródłami witaminy D są pożywienie i synteza w skórze pod wpływem światła słonecznego – promieniowania UVB o długości fali 290–375 nm. Po wchłonięciu do krwi witamina podlega enzymatycznym reakcjom hydroksylacji (głównie w wątrobie, ale też w innych tkankach organizmu, m.in. w nerkach i płucach) do aktywnego

INTRODUCTION

Vitamins are organic compounds with pleiotropic activity essential for the proper functioning of the body. Some vitamins have shown anticancer activity. These are vitamins D, C, E and A, which belong to antioxidants. Antioxidants neutralize the excess of free radicals, which can affect cellular genetic material, causing damage and mutations. Uncontrolled growth, differentiation, apoptosis and impaired signaling as well as altered activity of cytokines and adhesion molecules can lead to neoplastic transformation and the development of cancer.

VITAMIN D

Sources of vitamin D include food and skin synthesis induced by UVB at wavelengths between 290 and 375 nm. Once absorbed into the blood, vitamin D undergoes hydroxylation (mainly in the liver, but also in other tissues, e.g. kidneys and lungs) to form a biologically active metabolite – 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D₃], known as calcitriol⁽¹⁾. In addition to the well-known regulation of calcium and phosphate balance, vitamin D

biologicznie metabolitu – 1,25-dihydroksycholekalcyferolu [1,25(OH)₂D₃], nazywanego kalcytriolem⁽¹⁾. Poza dobrze poznaną regulacją gospodarki wapniowo-fosforanowej w organizmie witamina D bierze udział w utrzymaniu homeostazy wielu tkanek i wykazuje protekcyjny wpływ w przypadku nowotworów.

Istnieją dwa mechanizmy działania witaminy D na komórki docelowe: pozagenomowy, polegający na aktywacji kinaz tyrozynowych z uruchomieniem licznych szlaków sygnalowania, oraz aktywność genomowa przez receptor jądrowy VDR (*vitamin D receptor*). VDR działa jako czynnik transkrypcyjny zależny od liganda, reguluje ekspresję wielu genów^(2,3).

Aktywność przeciwnowotworowa witaminy D dotyczy wielu mechanizmów, w tym hamowania proliferacji komórkowej i aktywacji apoptozy oraz wpływu na angiogenezę, białka adhezyjne i procesy zapalne⁽⁴⁻⁶⁾. Hamowanie proliferacji komórkowej odbywa się po połączeniu witaminy z VDR. Kompleks ten wiąże się z promotorami genów *p21* i *p27*, zwiększając ich ekspresję – w ten sposób dochodzi do hamowania aktywności cyklin zależnych od kinaz (*cyclin-dependent kinases*, CDK), które tracą zdolność fosforylacji białka niezbędnego do przejścia komórek z fazy G1 do fazy S cyklu komórkowego. Efektem jest zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1^(2,3).

Poznanymi mechanizmami aktywacji apoptozy są: hamowanie ekspresji protoonkogenu *bcl-2*, zwiększanie ekspresji proapoptycznego białka Bax oraz intensywniejsze uwalnianie z mitochondriów cytochromu C, który po połączeniu z odpowiednimi białkami uruchamia kaskadę proapoptycznych kaspaz^(2,5). Metodą określania poziomu witaminy D w organizmie jest pomiar 25(OH)D, czyli 25-hydroksycholekalcyferolu, w surowicy. Norma dla dorosłych wynosi 30–80 ng/ml.

Witamina D wpływa na hamowanie angiogenezy, powodując wzrost stężenia endoteliny 1 (ET-1) i syntezę tlenu azotu (NO) w komórkach endotelialnych. Ponadto hamuje ekspresję proangiogennej interleukiny 8 (IL-8)⁽⁵⁾. Innymi aktywnościami przeciwnowotworowymi witaminy D są hamowanie aktywności metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej związanej z progresją nowotworu, a także wpływ na wzrost ekspresji białek adhezyjnych, w tym kadheryny E, co ogranicza ruchliwość komórek odpowiedzialnych za przerzutowanie^(2,3). Znany jest związek zapalenia z nowotworzeniem, a witamina D ma właściwości przeciwzapalne – stymuluje syntezę peptydów działających przeciwbakteryjnie⁽⁶⁾.

Uważa się, że niedobór witaminy D prowadzi do wzrostu ryzyka rozwoju raka w wielu lokalizacjach, w tym rozwoju złośliwych nowotworów ginekologicznych^(4,7,8).

Rak piersi

Dane laboratoryjne i obserwacje wskazują, że witamina D odgrywa rolę w zapobieganiu zarówno wystąpieniu, jak i progresji raka piersi. Amerykańskie badania populacyjne

helps maintain homeostasis in many tissues and exhibits protective effects against tumors.

Two mechanisms underlying the effects of vitamin D on targeted cells have been distinguished: extragenomic, involving the activation of tyrosine kinases with the triggering of multiple signaling pathways as well as genomic activity via nuclear vitamin D receptor (VDR). VDR act as a ligand-dependent transcription factor by regulating the expression of many genes^(2,3).

The anticancer activity of vitamin D involves a number of mechanisms, including cellular proliferation inhibition and apoptosis activation as well as effects on angiogenesis, adhesion proteins and inflammatory processes⁽⁴⁻⁶⁾. The inhibition of cellular proliferation occurs when vitamin D binds to the VDR. The formed complex binds to *p21* and *p27* gene promoters, thus up-regulating their expression. This leads to the inhibition of the activity of cyclin-dependent kinases (CDK), which lose their ability to phosphorylate protein required for transition from G1 phase of the cell cycle to S phase. As a result, G1-phase cell-cycle arrest occurs^(2,3).

Well-known mechanisms of apoptosis activation include: inhibition of *bcl-2* proto-oncogene expression, up-regulation of proapoptotic Bax protein expression and enhanced release of mitochondrial cytochrome C, which triggers the cascade of proapoptotic caspases when bound to appropriate proteins^(2,5). Vitamin D levels are monitored based on serum 25(OH)D, i.e. serum hydroxycholecalciferol levels. The standard for adults is 30–80 ng/mL.

Vitamin D inhibits angiogenesis by increasing endothelin 1 (ET-1) levels and nitric oxide (NO) synthesis in the endothelial cells. Furthermore, it inhibits the expression of proangiogenic interleukin 8 (IL-8)⁽⁵⁾. Other anticancer effects of vitamin D include the inhibition of the activity of extracellular matrix metalloproteinases, which is associated with tumor progression as well as an impact on the up-regulation in the expression of adhesion proteins, including E-cadherin, which limits the mobility of the cells responsible for metastasis^(2,3). There is a well-known relationship between inflammation and oncogenesis, and vitamin D displays anti-inflammatory effects by stimulating the synthesis of antibacterial peptides⁽⁶⁾. It is believed that vitamin D deficiency increases the risk of cancer in multiple locations, including gynecologic malignancies^(4,7,8).

Breast cancer

Laboratory studies and observations indicate the role of vitamin D in the prevention of breast cancer development and progression. The US population-based studies in women of African (AA) and European (EA) descent showed higher breast cancer incidence among African-American women below the age of 40 years. Breast cancer in the AA group shows higher aggression: advanced clinical stage as well as estrogen, progesterone,

kobiet pochodzenia afrykańskiego (AA) i europejskiego (EA) wykazały, że te pierwsze częściej chorują na raka piersi przed 40. rokiem życia. Raki piersi stwierdzone w grupie AA wykazują większą agresję: zaawansowany stopień kliniczny z ujemnymi receptorami dla estrogenów, progesteronu i HER2. Jednocześnie wykazano, że AA mają niemal 10-krotnie niższe surowicze poziomy witaminy D niż EA. Zdaniem autorów związek między hipowitaminozą D u kobiet AA i rozwojem raka piersi jest oczywisty⁽⁹⁾.

W cytowanej pracy zbadano też surowicze poziomy witaminy D u ponad 570 kobiet pochodzenia europejskiego z rakiem piersi i 570 kobiet z grupy kontrolnej (również EA). Wśród pacjentek przed menopauzą rak piersi wiązał się z niższymi stężeniami surowiczymi witaminy D; receptorowo były to raki potrójnie negatywne (E-, PR-, HER2-). Suplementacja witaminą D, powodująca wzrost o 10 ng/ml jej stężenia w surowicy, przekładała się na 64-procentową redukcję prawdopodobieństwa rozwoju raka potrójnie negatywnego receptorowo. Podobne dane przedstawiają Rainville i wsp.⁽¹⁰⁾ – wśród pacjentek z rakami potrójnie negatywnymi aż 87% miało niskie stężenia witaminy D.

W populacyjnych badaniach raków piersi u kobiet europejskich i wschodnioazjatyckich (1037 uczestniczek z rakami piersi i 1050 w grupie kontrolnej) sprawdzono zależność między chorobą a polimorfizmem dwóch genów związanych z witaminą D: *GC* (*group-specific component*), który koduje globulinę (globulina wiąże witaminę D i transportuje ją do krwi), oraz *VDR*. Nie zaobserwowano związku między polimorfizmami *GC* lub *VDR* a ryzykiem rozwoju raka piersi, ale stwierdzono modyfikację zależności polimorfizmów od statusu menopauzy i podtypu raka piersi. Część polimorfizmów miała związek z rakami potrójnie negatywnymi u kobiet przed menopauzą⁽¹⁰⁾.

W metaanalizie 29 badań nad polimorfizmami genu *VDR*, którą przedstawili Mun i wsp.⁽⁷⁾, polimorfizm genu *FokI* był związany ze wzrostem ryzyka rozwoju raka piersi, a polimorfizm *BsmI* – ze spadkiem tego ryzyka. Z kolei Shahbazi i wsp.⁽¹¹⁾ na podstawie badania wycinków 140 raków piersi i 156 kobiet z grupy kontrolnej stwierdzili wzrost ryzyka rozwoju raka piersi związany z polimorfizmem *BsmI* w genie *VDR*. Dane są zatem kontrowersyjne.

Sprzeczne wyniki zostały przedstawione także w dwóch innych badaniach^(12,13). Lappe i wsp.⁽¹²⁾ przebadali w ciągu 4 lat 1179 mieszkank Stanów Zjednoczonych i dowiedli, że suplementacja witaminą D z wapnem istotnie redukuje ryzyko wszystkich raków u kobiet po menopauzie. Chlebowski i wsp.⁽¹³⁾, którzy badali kobiety po menopauzie z Women's Health Initiative (>36 000 uczestniczek) przyjmujące witaminę D z wapniem, nie wykazali jednak redukcji ryzyka rozwoju raka piersi.

Niemniej inne prace dowodzą, że witamina D jest związana z obniżeniem ryzyka rozwoju raka piersi, znajduje zastosowanie w zwiększaniu radioczułości leczonego raka piersi, a nawet bywa lokalnie podawana w terapii przerzutów skórnych raka piersi^(14,15).

and HER2-receptor negativity. At the same time it was shown that AA females have almost 10-fold lower serum levels of vitamin D compared to the EA group. The authors believe that there is a clear relationship between hypovitaminosis D in AA women and the development of breast cancer⁽⁹⁾.

The authors of the study also assessed serum vitamin D levels in more than 570 European women with breast cancer and 570 women in the control group (also EA women). Premenopausal women with breast cancer had lower serum levels of vitamin D; these were triple-negative breast cancers (E-, PR-, HER2-). Vitamin D supplementation increasing serum vitamin D levels by 10 ng/mL resulted in 64% reduction in the risk of triple-negative cancer. Similar findings were presented by Rainville *et al.*⁽¹⁰⁾, who showed low vitamin D levels in up to 87% of triple-negative cancer patients.

Population-based studies in European and East-Asian women (1,037 patients with breast cancer and 1,050 controls) assessed the relationship between the disease and the polymorphism of two vitamin D-related genes: *GC* (*group-specific component*), encoding globulin (globulin binds to vitamin D and transports it into the blood) and *VDR*. No relationship was found between *GC* or *VDR* polymorphism and the risk of breast cancer, but a modified relationship between polymorphism and the menopausal status and breast cancer subtype was found. Some of the polymorphisms were related to triple-negative cancers in premenopausal women⁽¹⁰⁾.

A meta-analysis of 29 studies on *VDR* gene polymorphism presented by Mun *et al.*⁽⁷⁾ showed that *FokI* polymorphism was associated with an increased risk of breast cancer, while *BsmI* polymorphism reduced this risk. Shahbazi *et al.*⁽¹¹⁾ evaluated 140 breast cancer biopsy specimens and 156 controls and found that the increased risk of breast cancer was related to *VDR BsmI* polymorphism. The data is therefore controversial.

Contradictory findings were also presented in two other studies^(12,13). Lappe *et al.*⁽¹²⁾ evaluated 1,179 US women in a period of 4 years and showed that vitamin D/calcium supplementation significantly reduced the risk of all types of cancers in postmenopausal women. Chlebowski *et al.*⁽¹³⁾, who investigated postmenopausal women participating in Women's Health Initiative (>36,000 participants), who supplemented vitamin D combined with calcium, showed no reduction in the risk of breast cancer.

However, other studies demonstrate that vitamin D is associated with a reduced risk of breast cancer, it is useful in increasing radiosensitivity of treated breast cancer, and is even administered locally in skin metastases of breast cancer^(14,15).

Krishnan *et al.*⁽¹⁶⁾ and Shi *et al.*⁽¹⁷⁾ emphasize in their analyses that the hormonally active vitamin D metabolite – 1,25(OH)₂D₃ – has antiproliferative effects on breast cancer cells, it induces apoptosis and inhibits invasion, metastasis and angiogenesis in experimental models.

Krishnan i wsp.⁽¹⁶⁾ oraz Shi i wsp.⁽¹⁷⁾ podkreślają w swoich analizach, że hormonalnie aktywny metabolit witaminy D – 1,25(OH)₂D₃ – ma działanie antyproliferacyjne w komórkach raka piersi, indukuje apoptozę oraz hamuje inwazję, przerzuty i angiogenezę w modelach eksperymentalnych.

Mechanizmy tego pozytywnego działania to przede wszystkim: supresja ekspresji COX-2 związana z hamowaniem aktywności prostaglandyn, obniżanie ekspresji aromatazy (enzymu katalizującego syntezę estrogenów w komórkach raka piersi i otaczającej je tkance tłuszczowej) oraz obniżanie ekspresji receptora estrogenowego α i zmniejszenie sygnałowania z nim związanego.

Rak jajnika

Wśród ponad 7200 kobiet z amerykańskiego programu NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys) przeprowadzono badania typu *case-control* u pacjentek chorych na raka jajnika i w grupie kontrolnej – oznaczono stężenie 25(OH)D. Uczestniczki z rakiem jajnika miały ponad trzykrotnie niższe stężenie witaminy D (wzięto poprawkę na wiek, BMI i dietę) niż te z grupy kontrolnej⁽¹⁸⁾.

Wiele badań wskazuje na różnorodność mechanizmów związanych z hamującym działaniem witaminy D na rozwój raka jajnika. Jednym z proponowanych wyjaśnień jest interakcja sygnałowania między witaminą D a mikroRNA – rodziną małych i niekodujących cząstek RNA, co miałyby wpływać na hamowanie proliferacji, inwazyjności i migracji komórek raka⁽¹⁹⁾. W innych badaniach na ustalonych liniach komórek raka jajnika wykazano, że dodawanie zarówno witaminy D, jak i VDR hamuje inwazję komórek raka i zdolność przerzutowania⁽²⁰⁾. Podobne badanie na ludzkich komórkach raka jajnika dowiodło, że witamina D hamuje aktywność enzymu COX-2, co wpływa supresyjnie na angiogenezę i migrację komórek raka⁽²¹⁾.

W metaanalizie obejmującej sześć badań (ponad 4000 chorych na raka jajnika i ponad 6000 kobiet z grupy kontrolnej) określano związek między ryzykiem zachorowania na raka jajnika a polimorfizmami genu *VDR* (*Cdx-2*, *FokI*, *BsmI*, *ApaI* i *TaqI*). Polimorfizmy *FokI* oraz *Cdx-2* były związane ze zwiększonym ryzykiem wznów raka, z kolei polimorfizm *BsmI* obniżał to ryzyko⁽⁷⁾. Jak podają Lurie i wsp.⁽²²⁾, u kobiet kaukaskich również polimorfizm *FokI* zwiększa ryzyko zachorowania na raka jajnika.

Rak endometrium

Sugeruje się, że progesteron i witamina D mogą działać preventywnie w przypadku tego raka, chociaż dokładny mechanizm takiej interakcji nie został poznany^(23,24). Być może to VDR hamuje proliferację komórek endometrium na drodze aktywacji kaspazy 3, indukując zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1 z obniżeniem aktywności cykliny D₁ i D₃. Inną drogą jest prawdopodobnie stymulujący

The mechanisms underlying these beneficial effects primarily involve: suppression of COX-2 expression associated with prostaglandin activity inhibition, reduction in aromatase expression (an enzyme catalyzing estrogen synthesis in breast cancer cells and surrounding these cells in the adipose tissue) as well as reduced expression of estrogen receptor α and reduced signaling associated with this receptor.

Ovarian cancer

A total of 7,200 women participating in the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) were enrolled in case-control studies involving ovarian cancer patients and controls. The levels of 25(OH)D were measured. Ovarian cancer patients had more than 3-fold lower vitamin D levels (adjustment was made for age, BMI and diet) compared to controls⁽¹⁸⁾.

A number of studies indicate the existence of various mechanisms involving the inhibitory effects of vitamin D on ovarian cancer. One of the proposed explanations is the signaling interaction between vitamin D and microRNA, a family of small non-coding RNA molecules with potential inhibitory effects on cancer cell proliferation, invasiveness and migration⁽¹⁹⁾. Other studies using established ovarian cancer cell lines showed that the addition of both vitamin D and VDR inhibits cancer cell invasion and metastatic ability⁽²⁰⁾. A similar study on human ovarian cancer cells demonstrated that vitamin D inhibits the activity of COX-2 enzyme, which has suppressive effects on angiogenesis and cancer cell migration⁽²¹⁾.

A meta-analysis of six studies (more than 4,000 ovarian cancer patients and more than 6,000 women in the control group) evaluated the relationship between the risk of ovarian cancer and *VDR* gene polymorphism (*Cdx-2*, *FokI*, *BsmI*, *ApaI* and *TaqI*). *FokI* and *Cdx-2* polymorphisms were associated with increased cancer recurrence, while *BsmI* polymorphism reduced this risk⁽⁷⁾. As reported by Lurie *et al.*⁽²²⁾, *FokI* polymorphism also increases the risk of ovarian cancer in Caucasian women.

Endometrial cancer

It has been suggested that progesterone and vitamin D can exhibit preventive effects in endometrial cancer. However, the exact mechanism of this interaction is unknown^(23,24). Perhaps VDR inhibits endometrial cell proliferation via caspase 3 activation, by inducing the arrest of G1 phase of the cell cycle with reduced activity of D₁ and D₃ cyclin. Stimulatory impact of progesterone and vitamin D on Bax protein is probably another pathway⁽²³⁾. It was also shown that the production of calcitriol, which displays antiproliferative effects in cells, partly depends on the activity of certain CYP enzyme isoforms involved in hepatic vitamin D metabolism⁽²⁴⁾. No relationship was found between *VDR* polymorphisms and the development of endometrial cancer⁽²⁵⁾.

wpływ progesteronu i witaminy D na białko Bax⁽²³⁾. Wykazano również, że produkcja kalcytriolu, mającego antyproliferacyjne działanie w komórkach, zależy częściowo od aktywności pewnych izoform enzymów CYP, biorących udział w metabolizmie witaminy D w wątrobie⁽²⁴⁾. Nie stwierdzono związku między polimorfizmami VDR a występowaniem raka endometrium⁽²⁵⁾.

WITAMINA C (KWAS ASKORBINOWY)

Kwas askorbinowy (witamina C), który odkrył w 1928 roku Albert Szent-Györgyi⁽²⁶⁾, jest rozpuszczalnym w wodzie sześciowęglowym ketolaktonem syntetyzowanym z glukozy przez rośliny i większość zwierząt⁽²⁷⁾. Człowiek, utraciłszy tę zdolność, dostarcza witaminę C do organizmu wraz z pożywieniem lub w postaci suplementów. Dobowe zapotrzebowanie organizmu ludzkiego na witaminę C wynosi średnio 60 mg. Jej niedobór ma poważne konsekwencje – prowadzi do uszkodzeń w potranslacyjnej modyfikacji kolagenu, wywołuje skorbut, a w skrajnych przypadkach może prowadzić do śmierci⁽²⁸⁾.

Proces wchłaniania kwasu askorbinowego z przewodu pokarmowego zależy od przyjmowanej dawki – z uwagi na biodostępność, która dla pojedynczej dawki witaminy C wynosi 200 mg. Przyjmowanie doustne wyższych dawek prowadzi do zmniejszenia wchłaniania, za co odpowiadają mechanizmy obronne wyzwalane przez organizm. Wskutek ograniczenia zdolności absorpcyjnej jelit i wzmożonego wydalania przez nerki człowiek jest chroniony przed zbyt wysokim stężeniem witaminy w organizmie⁽²⁹⁾.

Mechanizm działania kwasu askorbinowego jest niezwykle złożony. Jako donor elektronów witamina C ma silne właściwości redukujące. Jest też bardzo silnym antyoksydantem, zabezpieczającym inne składniki komórkowe przed utlenieniem. „Zmiatając” wolne rodniki (także wspierana innymi antyoksydantami), wpływa na zmniejszenie liczby uszkodzeń nie tylko DNA, lecz także białek i lipidów, a tym samym przyczynia się do osłabienia rozwoju raków⁽³⁰⁾.

Właściwości przeciwnowotworowe kwasu askorbinowego są składową złożonych procesów. Witamina C chroni przed tworzeniem mutagennych N-nitrozwiązków, blokując reakcję nitrozowania, i wzmacnia funkcjonowanie układu immunologicznego, zwiększając *in vivo* aktywność komórek NK (*natural killers*, naturalni zabójcy) oraz limfocytów T i B. Jest ponadto uznawana za inhibitor angiogenezy i przyczynia się do spowolnienia procesu tworzenia przerzutów przez inhibicję hialuronidazy^(31–34).

Pomysł na wykorzystanie witaminy C w terapii przeciwnowotworowej zrodził się ponad 50 lat temu, kiedy Cameron i wsp.^(35–37) wykazali, że zastosowanie jej w farmakologicznych dawkach (>10 g/dz.) doustnie i dożylnie powoduje redukcję wzrostu guza u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby. Doświadczenia te, pomimo zastosowania podobnych dawek, nie zostały jednak potwierdzone w dwóch randomizowanych badaniach (podwójnie zaślepionych, z użyciem placebo) przeprowadzonych w klinice

VITAMIN C (ASCORBIC ACID)

Ascorbic acid (vitamin C) discovered by Albert Szent-Györgyi in 1928⁽²⁶⁾, is a water-soluble 6-carbon ketolactone synthesized from glucose by plants and most animals⁽²⁷⁾. Since humans are unable to synthesize vitamin C, they acquire it from diet or supplements. The average daily required intake of vitamin C is 60 mg. Vitamin C deficiency has serious consequences – it leads to damages in post-translational modification of collagen, it causes scurvy and, in extreme cases, may lead to death⁽²⁸⁾.

Ascorbic acid absorption from the gastrointestinal tract depends on the received dose due to the bioavailability, which is 200 mg for a single vitamin C dose. Higher oral doses decrease absorption due to defense mechanisms triggered by the body. The limited intestinal absorption and increased renal excretion protect against excessive levels of vitamin C⁽²⁹⁾.

The mechanism of action of ascorbic acid is very complex. Vitamin C displays strong reducing properties as an electron donor. It is also a very strong antioxidant, protecting other cellular components against oxidation. By sweeping away free radicals (supported by other antioxidants), it reduces DNA, protein and lipid damage, and thus limits cancer development⁽³⁰⁾.

The anticancer properties of ascorbic acid are underlied by complex processes. Vitamin C protects against the formation of mutagenic N-nitro compounds by blocking the nitrosation reaction and enhances immune function by increasing the *in vivo* activity of natural killers (NK) as well T and B cells. Furthermore, the vitamin is considered an angiogenesis inhibitor and it delays the process of metastasis formation by hyaluronidase inhibition^(31–34).

The idea to use vitamin C in anticancer therapy arised more than 50 years ago, when Cameron *et al.*^(35–37) demonstrated that the use of vitamin C at pharmacological *p.o.* and *i.v.* doses (>10 g/day) reduces tumor growth in patients with advanced cancer. These experiments have not been confirmed in two randomized (double-blind placebo-controlled) trials in Mayo Clinic despite the use of similar doses. The different results are probably due to pharmacokinetics: maximum tolerable oral doses of vitamin C (3 g 3 times a day) do not produce serum levels higher than 220 μmol/L; parenteral administration of a similar dose (10 g) produces more than 25-fold higher serum levels of the vitamin – due to the above mentioned body's control mechanisms.

As demonstrated in the studies, depending on ascorbic acid levels (at physiological concentration 60–100 μmol/L), the compound can display either antioxidant or prooxidant activity (at pharmacological concentration of 0.3–20 mmol/L)⁽³⁸⁾. The mechanism of vitamin C cytotoxic activity at millimolar levels involves the production of hydrogen peroxide, which is formed via ascorbate autooxidation in the tumor interstitial fluid, which can affect cellular differentiation, proliferation and apoptosis. Cancer cells are significantly more susceptible to high H₂O₂

Mayo. Różnicę w wynikach tłumaczy się farmakokinetyką: doustne przyjmowanie maksymalnej tolerowanej dawki witaminy C (3 g 3 razy dziennie) nie pozwala na uzyskanie stężenia we krwi wyższego niż 220 $\mu\text{mol/l}$; podanie pozajelitowe zbliżonej dawki (10 g) pozwala osiągnąć ponad 25-krotnie wyższe stężenie witaminy we krwi – z uwagi na ominięcie wyżej wspomnianych mechanizmów kontrolnych uruchamianych przez organizm.

Jak dowiedziono w badaniach, w zależności od stężenia kwas askorbinowy może wykazywać aktywność antyoksydacyjną (przy stężeniu fizjologicznym 60–100 $\mu\text{mol/l}$) lub prooksydacyjną (przy stężeniach farmakologicznych 0,3–20 mmol/l)⁽³⁸⁾. Mechanizm cytotoksycznego działania witaminy C w stężeniach milimolowych polega na produkcji nadtlenu wodoru – powstającego na drodze autooksydacji askorbinianu w płynie śródmiąższowym guza – który może wpływać na różnicowanie, proliferację, a także apoptozę komórek. Komórki raka wykazują zdecydowanie większą wrażliwość na wysokie stężenia H_2O_2 niż prawidłowe komórki. Duża podatność komórek nowotworowych na wysokie stężenia nadtlenu wodoru ma związek m.in. z występującym deficytem katalazy, będącej enzymem rozkładającym H_2O_2 do O_2 i H_2O . Witamina C może zatem odgrywać istotną rolę jako prolek dla nadtlenu wodoru dostarczanego z krwią do tkanek guza. Ta wybiórcza cytotoksyczność witaminy C w wysokich stężeniach zachęca do badań nad wykorzystaniem jej w walce z procesami nowotworzenia.

Uzyskane wyniki badań *in vivo* i *in vitro* z zastosowaniem dużych stężeń kwasu askorbinowego mogą mieć fundamentalne znaczenie w leczeniu niektórych nowotworów złośliwych.

Rak piersi

Badanie eksperymentalne przeprowadzone przez Riordana i wsp. wykazało poprawę wyników u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi z przerzutami do kości po zastosowaniu terapii dożylną witaminą C (do 100 g dziennie). Autorzy wskazali, że zastosowanie więcej niż 50 g witaminy C *i.v.* dziennie niszczy komórki nowotworowe przy braku toksyczności dla pacjenta⁽³⁹⁾.

W 1996 roku Kurbacher i wsp.⁽⁴⁰⁾ zaobserwowali synergię działania przeciwnowotworowego cisplatyny i witaminy C podawanej dożylnie. Zwrócili uwagę na zwiększenie przez kwas askorbinowy cytotoksyczności paklitakselu w tym wskazaniu oraz przynajmniej addytywny efekt skojarzonego leczenia doksorubicyną i witaminą C dożylnie.

Badanie nad efektywnością działania witaminy C u pacjentek z rakiem piersi otrzymujących tamoksifen – opublikowane w 2014 roku w „Journal of Cellular and Molecular Medicine”⁽⁴¹⁾ – przyniosło nieoczekiwane rezultaty. Dowiedziono, że podawany jednocześnie kwas askorbinowy wykazuje efekt antagonistyczny do tamoksyfenu, czyli znosi jego działanie cytotoksyczne. Badacze wskazują

levels compared to normal cells. This high susceptibility is associated with e.g. deficiency in catalase, an enzyme degrading H_2O_2 to O_2 and H_2O . Therefore, vitamin C is likely to play a significant role as a prodrug for hydrogen peroxide supplied with blood into the tumor tissue. This selective cytotoxicity of high dosage vitamin C encourages research into the use of this compound in the combat against carcinogenesis.

The obtained results of *in vivo* and *in vitro* studies using high ascorbic acid levels may be of fundamental importance in the treatment of certain malignancies.

Breast cancer

An experimental study conducted by Riordan *et al.* demonstrated improved outcomes in advanced breast cancer patients with bone metastases following *i.v.* vitamin C therapy (up to 100 g daily). The authors showed that *i.v.* vitamin C doses of more than 50 g/day destroy cancer cells, with no toxicity to the patient⁽³⁹⁾.

In 1996, Kurbacher *et al.*⁽⁴⁰⁾ observed synergistic anticancer effects of cisplatin and *i.v.* vitamin C. The authors observed an ascorbic acid-induced increase in the cytotoxicity of paclitaxel and at least an additive effect of combined treatment with doxorubicin and *i.v.* vitamin C.

Unexpected results were obtained in a study on the efficacy of vitamin C in tamoxifen-treated breast cancer patients, which was published in the “Journal of Cellular and Molecular Medicine” in 2014⁽⁴¹⁾. It was demonstrated that simultaneously administered ascorbic acid has antagonistic effects to tamoxifen, i.e. it abolishes its cytotoxic effects. The authors point out the need for further studies on the use of vitamin C in patients receiving chemotherapy.

Endometrial cancer

The activity and cytotoxic effects of vitamin C administered at pharmacological concentrations, which involve the inhibition of HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1) activity, were studied in patients with endometrial cancer⁽⁴²⁾.

The diverse potential for cellular accumulation of ascorbic acid may be related to inducing neoplastic processes. Studies in cancerous endometrial tissue demonstrated a relationship between low ascorbic acid levels and an increased HIF-1 activity in endometrial cancer cells.

Ovarian cancer

The interest in alternative therapies, often including antioxidants, has recently increased among patients with ovarian cancer. Drisko *et al.*⁽⁴³⁾ presented cases of patients treated for advanced ovarian cancer (FIGO stage IIIC), who, in addition to standard chemotherapy (carboplatin and paclitaxel, CT), received *i.v.* vitamin C (up to 60 g twice a week during chemotherapy and once a week for a year after cytostatic therapy). A check-up was performed 40 months of

na konieczność dalszych badań nad zastosowaniem witaminy C u pacjentów otrzymujących chemioterapię.

Rak endometrium

Działanie witaminy C podawanej w stężeniach farmakologicznych i jej efekt cytotoksyczny, polegający na hamowaniu aktywności czynnika HIF-1 (*hypoxia-inducible factor 1*, czynnik indukowany hipoksją 1), były przedmiotem badań z udziałem pacjentek cierpiących na raka endometrium⁽⁴²⁾. Zróżnicowana zdolność do akumulacji komórkowej kwasu askorbinowego może mieć związek z indukowaniem procesów nowotworowych. Badania na zmienionych nowotworowo tkankach endometrium dowiodły istnienia zależności między niskim poziomem stężenia kwasu askorbinowego a wzrostem aktywności HIF-1 w komórkach rakowych endometrium.

Rak jajnika

Pacjentki z rakiem jajnika coraz liczniej sięgają po alternatywne terapie, wśród których częstym wyborem są antyoksydanty. Drisko i wsp.⁽⁴³⁾ zaprezentowali przypadki chorych leczonych z powodu zaawansowanego raka jajnika (FIGO IIIC), u których oprócz standardowej chemioterapii (karboplatyna i paklitaksel, KT) podawano dożylnie witaminę C (do 60 g 2 razy w tygodniu podczas trwania chemioterapii, a po ukończeniu leczenia cytostatykami – raz na tydzień przez rok). Po 40 miesiącach od diagnozy badania kontrolne nie wykazały progresji choroby, a marker CA-125 był w normie. Stwierdzono, że zastosowanie witaminy C może zwiększać efektywność i bezpieczeństwo leczenia.

Podobne wnioski wyciągnęli Ma i wsp.⁽⁴⁴⁾ W ich badaniu 25 kobiet z zaawansowanym rakiem jajnika (FIGO III–IV) rozdzielono do dwóch ramion. W jednym ramieniu pacjentki otrzymywały standardowe leczenie (KT) przez 6 miesięcy, a pozostałe wraz z chemioterapią przyjmowały dożylnie witaminę C. Okazało się, że skojarzenie kwasu askorbinowego z chemioterapią może przyczynić się do wydłużenia życia i czasu do progresji, a także do poprawy jakości życia pacjentek. Potwierdzenie tych obserwacji wymaga jednak badań na większej grupie chorych.

Rak szyjki macicy

Badania na myszach pozwoliły zaobserwować wpływ witaminy C na hamowanie rozwoju raka szyjki macicy. U chorych zwierząt odnotowano znacząco mniejsze wewnątrzkomórkowe stężenia witaminy C⁽⁴⁵⁾. Zastosowanie cisplatin (2–10 μM) wraz z witaminą C (1 μM) zwiększyło cytotoksyczność terapii⁽⁴⁶⁾. *In vitro* stwierdzono addytywny efekt działania. Wzrost wrażliwości komórek raka szyjki macicy na chemioterapię wskutek stabilizacji p53 przez kwas askorbinowy stanowi nowy kierunek badań i może mieć znaczenie kliniczne.

the diagnosis and showed no progression as well as normal CA-125 levels. It was found that the use of vitamin C can increase treatment efficacy and safety.

Similar findings were presented by Ma *et al.*⁽⁴⁴⁾ They conducted a study in 25 women with advanced ovarian cancer (FIGO stage III–IV) enrolled in two treatment arms. One group received standard therapy (CT) for 6 months, while the other group received chemotherapy and intravenous vitamin C. It was found that the combination of ascorbic acid with chemotherapy can improve survival and the time to progression as well as the quality of life in patients. However, these findings need to be confirmed in a larger patient population.

Cervical cancer

Studies in mice allowed to observe the effects of vitamin C on the inhibition of cervical cancer development. Significantly lower intracellular vitamin C levels were found in cancer animals⁽⁴⁵⁾. The combined use of cisplatin (2–10 μM) and vitamin C (1 μM) enhanced the therapeutic cytotoxicity⁽⁴⁶⁾. Additive effects were demonstrated *in vitro*. The increased susceptibility of cervical cancer cells to chemotherapy as a result of ascorbic acid-induced p53 stabilization represents a new direction of research and may be of clinical importance.

VITAMIN E

Vitamin E, which was isolated from wheat germ oil by Evans *et al.* in 1936⁽⁴⁷⁾, has eight isomers: four tocopherols (α -T, β -T, γ -T, δ -T) and four tocotrienols (α -TT, β -TT, TT- γ , δ -TT)⁽⁴⁸⁾. Tocopherols are most commonly found in nuts and vegetable oil, while tocotrienols – in palm oil, oats, life, wheat germ, barley and rice bran⁽⁴⁹⁾.

Vitamin E is a potent antioxidant preventing the oxidation of polyunsaturated fatty acids and phospholipids comprising the cell membranes. The compound is involved in the supply of nutrients to the cells. It strengthens the walls of blood vessels and protects red blood cells against premature disintegration. It is used in the treatment of male infertility, muscle disorders, atherosclerosis and heart diseases.

Tocopherols and their metabolites have strong antioxidant effects by nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 activation⁽⁵⁰⁾. Tocotrienols act through multiple signaling pathways, such as NF- κ B, PI3K/Akt, Raf/Erk^(51–55). They also mediate a number of cellular processes, including a reduction in DNA damage, apoptosis activation, cellular cycle arrest induction, proteasome stabilization and a reduction in telomerase activity. Other important properties of tocotrienols include antiangiogenic activity and the ability to inhibit cancer invasion and metastasis. The antiangiogenic effects of δ -TT are due to the regulation of PI3K/Akt signaling pathway and hypoxia-induced VEGF secretion.

WITAMINA E

Witamina E, w 1936 roku wyizolowana z oleju z kielków pszenicy przez Evansa i wsp.⁽⁴⁷⁾, składa się z ośmiu izomerów: czterech tokoferoli (α -T, β -T, γ -T, δ -T) i czterech tokotrienoli (α -TT, β -TT, γ -TT, δ -TT)⁽⁴⁸⁾. Tokoferole najczęściej występują w orzechach i oleju roślinnym, tokotrienole zaś – w oleju palmowym, owsie, życie, kielkach pszenicy, jęczmieniu i otrębach ryżowych⁽⁴⁹⁾.

Witamina E jest silnym antyoksydantem – zabezpiecza przed utlenianiem wielonienasycone kwasy tłuszczowe i fosfolipidy wchodzące w skład błon komórkowych. Bierze udział w dostarczaniu składników odżywczych do komórek. Wzmacnia ściany naczyń krwionośnych i chroni czerwone krwinki przed przedwczesnym rozpadem. Wykorzystuje się ją do leczenia męskiej niepłodności, zaburzeń mięśniowych, miażdżycy i chorób serca.

Tokoferole i ich metabolity mają silne działanie antyoksydacyjne za sprawą aktywacji NF-E2 (*nuclear factor-erythroid 2*), czynnika wiążącego 2⁽⁵⁰⁾. Tokotrienole oddziałują przez wiele ścieżek sygnałowych w komórkach raka, np. NF- κ B, PI3K/Akt, Raf/Erk⁽⁵¹⁻⁵⁵⁾. Pośredniczą również w wielu procesach komórkowych, włącznie ze zmniejszeniem uszkodzeń DNA, aktywacją apoptozy, indukowaniem zatrzymania cyklu komórkowego, stabilizacją proteasomów i obniżeniem aktywności telomerazy. Inne ważne właściwości tokotrienoli to aktywność antyangiogenna oraz zdolność do hamowania inwazji raka i jego przerzutów. Za antyangiogeny efekt działania δ -TT odpowiada regulacja ścieżki sygnałowej PI3K/Akt oraz indukowanie hipoksją sekrecji VEGF.

Rak piersi

Od 1992 roku przeprowadzono wiele badań dotyczących potencjalnej zależności między witaminą E a ryzykiem zachorowania na raka piersi. Wykazano, że zwiększona podaż tej witaminy wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem zachorowania⁽⁵⁶⁻⁶⁰⁾. Ray i Husain⁽⁶¹⁾ w 2001 roku wykazali podwyższone poziomy witaminy E w surowicy kobiet chorych na raka piersi w porównaniu z grupą kontrolną. Z kolei w 2005 roku Tamimi i wsp.⁽⁶²⁾, którzy zbadali 969 pacjentek z rakiem piersi, nie wykazali istotnych różnic, podobnie jak wielu innych autorów prowadzących badania w latach 90. ubiegłego stulecia⁽⁶³⁻⁶⁵⁾.

W 2015 roku ukazała się bardzo ciekawa praca na temat ekspresji białka wiążącego α -tokoferol – TAP (*tocopherol-associated protein*). Przeprowadzono badania immunohistochemiczne, w wyniku których stwierdzono, że wysoka ekspresja TAP była związana z niską częstotliwością nawrotów raka piersi i dłuższym przeżyciem. Badacze wysunęli wniosek, że TAP może być kolejnym markerem prognostycznym, powinien więc posłużyć do badań określających rolę i użyteczność witaminy E jako prewencji raka piersi⁽⁶⁶⁾.

Breast cancer

A number of studies on the potential relationship between vitamin E and the risk of breast cancer have been conducted since 1992. It was shown that the increased intake of this vitamin is associated with a decreased risk of cancer⁽⁵⁶⁻⁶⁰⁾. In 2001, Ray and Husain⁽⁶¹⁾ demonstrated increased serum vitamin E levels in women with breast cancer compared to controls. In 2005, Tamimi *et al.*⁽⁶²⁾, who investigated 969 breast cancer patients, found no differences, and neither did many other authors who conducted research in the 90s of the last century⁽⁶³⁻⁶⁵⁾.

In 2015, a very interesting study was published on the expression of α -tocopherol-associated protein (TAP). Immunohistochemical studies were conducted and it was found that the high expression of TAP was related to low incidence of breast cancer and longer survival. The authors concluded that TAP may represent another prognostic marker, therefore it should be used in studies to determine the role and usefulness of vitamin E in breast cancer prevention⁽⁶⁶⁾.

Ovarian cancer

Gifkins *et al.*⁽⁶⁷⁾ evaluated 205 ovarian cancer patients and 390 healthy women, but identified no relationship between vitamin E supplementation and the risk of cancer. Thomson *et al.*⁽⁶⁸⁾, who assessed 451 patients with ovarian cancer also found no such correlation. Similar findings were presented by other researchers⁽⁶⁹⁻⁷²⁾. Only few authors found a reduced risk of ovarian cancer with increased vitamin E supplementation⁽⁷³⁾. In 2009, Jeong *et al.*⁽⁷⁴⁾ reported that the risk of ovarian cancer in women with high serum levels of α -tocopherol and γ -tocopherol is 0.23 and 0.28-fold lower, respectively.

Pan *et al.*⁽⁷⁵⁾ demonstrated that the risk of ovarian cancer decreased in women who additionally supplemented dietary vitamin E.

Endometrial cancer

In 1996, Negri *et al.*⁽⁷⁶⁾ conducted a study in 368 endometrial cancer patients and 713 controls. The authors showed that vitamin E supplementation reduces the risk of endometrial cancer (a 0.9-fold decrease). Jain *et al.*⁽⁷⁷⁾ showed no relationship between vitamin E intake and the risk of endometrial cancer; study sample size was 221 patients. Another study (669 patients) also failed to demonstrate the relationship between vitamin E supplementation and the risk of endometrial cancer⁽⁷⁸⁾. Another study by Gifkins *et al.*⁽⁷⁹⁾, like the previous ones, did not show such a relationship.

VITAMIN A

The fat-soluble vitamin A (retinol), which is one of the first well-known vitamins, belongs to the group of retinoids.

Rak jajnika

Gifkins i wsp.⁽⁶⁷⁾ zbadali 205 chorych na raka jajnika i 390 kobiet zdrowych, nie znaleźli jednak zależności między przyjmowaniem witaminy E a ryzykiem wystąpienia tego nowotworu. Thomson i wsp.⁽⁶⁸⁾, którzy przebadali 451 pacjentek z rakiem jajnika, również nie zauważyli takiej zależności. Podobne wyniki uzyskano w innych badaniach⁽⁶⁹⁻⁷²⁾. Tylko kilku autorów stwierdziło zmniejszone ryzyko wystąpienia raka jajnika przy zwiększonej podaży witaminy E⁽⁷³⁾. Jeong i wsp.⁽⁷⁴⁾ w 2009 roku podali, że u kobiet, które mają wysokie stężenie α -tokoferolu i γ -tokoferolu w surowicy krwi, ryzyko zachorowania na raka jajnika jest odpowiednio 0,23 i 0,28 raza niższe.

Pan i wsp.⁽⁷⁵⁾ w swoich obserwacjach wykazali, że u kobiet dodatkowo przyjmujących w diecie witaminę E zmniejszyło się ryzyko zachorowania na raka jajnika.

Rak endometrium

W 1996 roku Negri i wsp.⁽⁷⁶⁾ przeprowadzili badanie wśród 368 pacjentek chorujących na raka endometrium i 713 kobiet z grupy kontrolnej. Autorzy wykazali, że przyjmowanie witaminy E zmniejsza ryzyko zachorowania na raka endometrium (0,9 raza). Jain i wsp.⁽⁷⁷⁾ nie wykazali związku między przyjmowaniem witaminy E a ryzykiem zachorowania na raka endometrium; próba liczyła 221 pacjentek. W następnym badaniu – z udziałem 669 chorych – również nie stwierdzono zależności między przyjmowaniem witaminy E a ryzykiem zachorowania na raka endometrium⁽⁷⁸⁾. Kolejna praca Gifkins i wsp.⁽⁷⁹⁾, podobnie jak poprzednie, nie wykazała takiego związku.

WITAMINA A

Witamina A (retinol), jedna z najwcześniej poznanych witamin, rozpuszczalna w tłuszczach, należy do grupy retinoidów. Dostarczana jest do organizmu z pożywieniem: produktami pochodzenia zwierzęcego (np. ryby i podroby) oraz roślinnego (niektóre warzywa i owoce). Warunkuje prawidłowe funkcjonowanie wzroku, wpływa na integralność błon komórkowych, wzmacnia układ odpornościowy, zapobiega zakażeniom, a także reguluje aktywność tkanki łącznej.

Badania epidemiologiczne wskazują na hamujący wpływ retinolu na rozwój wielu nowotworów, co wiąże się głównie z aktywnością antyoksydacyjną⁽⁸⁰⁻⁸²⁾. Witamina A może reagować z rodnikami nadtlenkowymi i wpływać na hamowanie procesu peroksydacji lipidów. W efekcie obniża się nadmierne wytwarzanie reaktywnych form tlenu, co chroni komórkę przed ich toksycznym działaniem^(81,83). Witamina A redukuje uszkodzenia DNA komórek indukowane nadtlenkiem wodoru, zmniejsza częstość aberracji chromosomowych i chroni organella komórki – w tym mitochondria – przed negatywnymi skutkami stresu oksydacyjnego^(84,85).

It is delivered into the body with diet, including animal products (e.g. fish and offal) and plants (some vegetables and fruits). Vitamin A is essential for a proper functioning of eyes, it maintains cellular membrane integrity, enhances the immune system, prevents infections as well as modulates connective tissue activity.

Epidemiological studies indicate inhibitory effects of retinol on many different types of cancer, which is mainly related to its antioxidant activity⁽⁸⁰⁻⁸²⁾. Vitamin A can react with peroxide radicals and inhibit the process of lipid peroxidation. As a result, the excessive generation of reactive oxygen species is reduced, protecting cells against their cytotoxic effects^(81,83). Vitamin A reduces cellular DNA damage induced by hydrogen peroxide, decreases the incidence of chromosomal aberrations and protects cellular organelles (including mitochondria) against the negative effects of oxidative stress^(84,85).

Breast cancer

Studies in breast cancer cell lines and animal models have demonstrated that retinoids inhibit both, the growth of cultured cells and the growth of breast tumors in animals. It was found that retinoic acid, an active vitamin A metabolite, enhances the activity of breast cancer cell growth inhibitors both *in vivo* and *in vitro*. Such inhibitors include the retinoic acid receptor $\beta 2$ (RAR- $\beta 2$) with down-regulated expression in a number of malignancies, including breast cancer. It is supposed that the mechanism of action of retinoic acid through RAR- $\beta 2$ could be used in breast cancer prevention⁽⁸⁶⁾. Li *et al.*⁽⁸⁷⁾ demonstrated that both, retinol and retinoic acid belong to potent suppressors of breast cancer growth due to their strong inhibitory effects on the growth of breast cancer cells and cellular adhesion, which also results in reduced metastatic ability.

Two other mechanisms of retinoid effects on breast cancer have also been described. One of these mechanisms involves stimulation of microRNA-10a expression, which is significantly reduced in breast cancer. MicroRNA-10a belongs to small nucleopeptide non-coding RNA molecules, which are involved in regulating the expression of many genes at the stage of translation. Retinoic acid added to breast cancer cell culture (obtained intraoperatively) significantly increased microRNA-10a levels, which may have positive clinical implications⁽⁸⁸⁾. The second mechanism is associated with decreased levels of retinoic acid by enzyme CYP26A1, affecting fascin expression (a cytoskeletal protein), which influences the invasive behavior of cancer cells (e.g. mobility). Administration of retinoids down-regulates fascin expression⁽⁸⁹⁾.

Retinoids are considered promising in breast cancer prevention and treatment. Matos *et al.*⁽⁹⁰⁾ demonstrated that normal serum vitamin A levels in breast cancer patients receiving irradiation can minimize adverse effects of the therapy.

Rak piersi

Badania na liniach komórkowych raka piersi i na modelach zwierzęcych wykazały, że retinoidy hamują zarówno wzrost komórek w hodowli, jak i wzrost guzów piersi u zwierząt. Stwierdzono, że kwas retinowy – aktywny metabolit witaminy A – wzmacnia działanie inhibitorów wzrostu komórek raka piersi *in vitro* i *in vivo*. Do takich inhibitorów zalicza się receptor β kwasu retinowego (RAR- β – *retinoic acid receptor β*), którego ekspresja jest obniżona w wielu nowotworach złośliwych, w tym w raku piersi. Przypuszcza się, że mechanizm działania kwasu retinowego przez RAR- β może zostać wykorzystany w prewencji raka piersi⁽⁸⁶⁾. Li i wsp.⁽⁸⁷⁾ wykazali, że zarówno retinol, jak i kwas retinowy należą do silnych supresorów wzrostu raka piersi – za sprawą hamującego wpływu na wzrost komórek raka i adhezję komórek, co przekłada się również na mniejszą zdolność przerzutowania.

Opisano też dwa inne mechanizmy wpływu retinoidów na rozwój raka piersi. Jeden z nich polega na stymulacji ekspresji microRNA-10a, istotnie zmniejszonej w raku piersi. MicroRNA-10a należy do małych nukleopeptydowych niekodujących cząstek RNA, które biorą udział w regulacji ekspresji wielu innych genów na etapie translacji informacji genetycznej. Dodanie do hodowli komórek ludzkiego raka piersi (otrzymanych w czasie operacji) kwasu retinowego podwyższało znacznie stężenie microRNA-10a, co może mieć korzystne implikacje kliniczne⁽⁸⁸⁾. Drugi mechanizm jest związany z obniżeniem stężenia kwasu retinowego przez enzym CYP26A1, który wpływa na ekspresję faszyny (białko cytoszkieletu komórki), oddziałującej na zachowanie inwazyjne komórek raka, m.in. ruchliwość. Podawanie retinoidów obniża ekspresję faszyny⁽⁸⁹⁾.

Retinoidy uważa się za obiecujące w profilaktyce i leczeniu raka piersi. Matos i wsp.⁽⁹⁰⁾ wykazali, że prawidłowe stężenie witaminy A w surowicy kobiet z tym rakiem poddanych napromienianiu minimalizuje uciążliwe skutki uboczne terapii.

Rak jajnika

Badania kohortowe przeprowadzone w Ameryce Północnej i Europie, obejmujące 501 878 kobiet, w tym 1973 przypadki raka jajnika, dotyczyły wpływu podawania witaminy A (także witamin C i E) na rozwój raka jajnika. Badania te oparto na kwestionariuszach odnoszących się do sposobu odżywiania, a nie na stężeniach retinoidów w surowicy krwi kobiet; monitorowanie prowadzono przez 7–16 lat. Wykazano brak związku między poborem witaminy A w dorosłym życiu a rozwojem raka jajnika⁽⁹¹⁾.

Rak endometrium

Badania na liniach komórkowych Ishikawa (ustalona linia raka endometrium) i na modelach zwierzęcych (myszy, którym wstrzyknięto komórki Ishikawa) dowodzą,

Ovarian cancer

Cohort studies in North America and Europe in 501,878 women, including 1,973 ovarian cancer cases, assessed the effects of vitamin A (as well as vitamins C and E) on ovarian cancer development. These questionnaire-based studies related to diet, as opposed to serum retinoid levels. Patients were monitored for 7–16 years. No relationship was shown between vitamin A intake in adult life and ovarian cancer development⁽⁹¹⁾.

Endometrial cancer

Studies on Ishikawa cell lines (established endometrial cancer cell line) and in animal models (mice injected with Ishikawa cells) demonstrated that fenretinide, a synthetic retinoid, effectively inhibits the growth of endometrial cancer, which, according to authors, requires further research⁽⁹²⁾.

Tanabe *et al.*⁽⁹³⁾ conducted a study on Ishikawa cell lines and postoperative human endometrium. They confirmed the down-regulated RAR- β expression in endometrial hyperplasia, which indicates a limitation of the suppressor role of this receptor during the neoplastic process. Administration of retinoic acid synthetic analogue (AM580) inhibited the growth of the cultured endometrial cancer cells and increased the expression of suppressor RAR- β .

Cervical cancer

Most studies on the effects of vitamin A on the risk of cervical cancer indicate its protective role. Zhang *et al.*⁽⁹⁴⁾ conducted a meta-analysis of 11 published articles on the diet of women and 4 studies assessing serum vitamin A levels in women in England and China. A total of 12,000 women were included in the study.

The meta-analysis showed that a low intake of vitamin A and its low serum levels increase the risk of cervical cancer. Two case-control studies in Korea support this correlation^(95,96). French *et al.*⁽⁹⁷⁾ investigated serum retinol levels in 1,314 women with HIV. They observed vitamin A deficiency in cervical precancerous patients, which supports the hypothesis that vitamin A exerts protective effects. A study involving 98 women, including 36 patients with confirmed high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and 62 women without cancer (cervical biopsy), was conducted in Brazil. Serum retinol levels tended to be lower in HSIL patients compared to healthy participants, however, the difference was statistically insignificant⁽⁹⁸⁾.

Conflict of interest

Joanna Kaysiewicz and Anna Makówka are employees of Roche Poland Sp. o.o. The other authors of this publication do not report any financial or personal connections with other people or organizations which would have had influence on the content of the publication or which would claim the rights to this publication.w

że fenretinoid – syntetyczny retinoid – skutecznie hamuje wzrost raka endometrium, co według autorów wymaga dalszych badań⁽⁹²⁾.

Tanabe i wsp.⁽⁹³⁾ przeprowadzili badania na liniach komórkowych Ishikawa i na ludzkim endometrium otrzymanym po operacji. Potwierdzili, że ekspresja RAR- β jest obniżona w przypadku przerostu endometrium i raka endometrium, co wskazuje na ograniczenie supresorowej roli tego receptora w trakcie procesu nowotworowego. Podawanie syntetycznego analogu kwasu retinowego (AM580) prowadziło do zahamowania wzrostu komórek raka endometrium w hodowli i wzrostu ekspresji supresorowego RAR- β .

Rak szyjki macicy

Większość badań dotyczących wpływu witaminy A na ryzyko rozwoju raka szyjki macicy wskazuje na jej ochronną rolę. Zhang i wsp.⁽⁹⁴⁾ przeprowadzili analizę 11 opublikowanych artykułów na temat sposobu odżywiania kobiet i 4 prac, w których opisano badanie surowiczego stężenia witaminy A u kobiet w Anglii i Chinach. Badania te obejmowały 12 tys. uczestniczek.

Metaanaliza wykazała, że niski pobór witaminy A i jej małe stężenie w surowicy krwi zwiększają ryzyko rozwoju tego raka. Wyniki dwóch badań typu *case-control* zrealizowanych w Korei potwierdzają powyższą zależność^(95,96). French i wsp.⁽⁹⁷⁾ zbadali surowicze stężenie retinolu u 1314 kobiet dotkniętych HIV. Stwierdzili, że niedobór witaminy A wystąpił u pacjentek ze stanem przedrakowym szyjki macicy, co wspiera hipotezę, iż witamina A ma działanie protekcyjne. W Brazylii przeprowadzono badanie z udziałem 98 kobiet, z których 36 miało potwierdzony stan przedrakowy szyjki macicy (*high-grade squamous intraepithelial lesion*, HSIL), a 62 były wolne od choroby (biopsja szyjki macicy). Stężenie retinolu w surowicy krwi pacjentek ze zmianami typu HSIL często było niższe niż u kobiet zdrowych; różnica nie okazała się jednak znamienna statystycznie⁽⁹⁸⁾.

Konflikt interesów

Joanna Kaysiewicz i Anna Makówka są pracownikami firmy Roche Polska Sp. z o.o. Pozostali autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. Prosser DE, Jones G: Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 664–673.
2. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A *et al.*: Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 2016; 96: 365–408.
3. Kuryłowicz A, Bednarczuk T, Nauman J: [The influence of vitamin D deficiency on cancers and autoimmune diseases development]. *Endokrynol Pol* 2007; 58: 140–152.

4. Tagliabue E, Raimondi S, Gandini S: Vitamin D, cancer risk, and mortality. *Adv Food Nutr Res* 2015; 75: 1–52.
5. Martínez-Miguel P, Valdiviuelso JM, Medrano-Andrés D *et al.*: The active form of vitamin D, calcitriol, induces a complex dual upregulation of endothelin and nitric oxide in cultured endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 307: E1085–E1096.
6. Meeker S, Seamons A, Maggio-Price L *et al.*: Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 933–948.
7. Mun MJ, Kim TH, Hwang JY *et al.*: Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk for female reproductive cancers: a meta-analysis. *Maturitas* 2015; 81: 256–265.
8. Redaniel MT, Gardner MP, Martin RM *et al.*: The association of vitamin D supplementation with the risk of cancer in postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2014; 25: 267–271.
9. Yao S, Ambrosone CB: Associations between vitamin D deficiency and risk of aggressive breast cancer in African-American women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 337–341.
10. Rainville C, Khan Y, Tisman G: Triple negative breast cancer patients presenting with low serum vitamin D levels: a case series. *Cases J* 2009; 2: 8390.
11. Shahbazi S, Alavi S, Majidzadeh AK *et al.*: *BsmI* but not *FokI* polymorphism of *VDR* gene is contributed in breast cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 393.
12. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM *et al.*: Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586–1591.
13. Chlebowski RT, Pettinger M, Johnson KC *et al.*: Calcium plus vitamin D supplementation and joint symptoms in postmenopausal women in the women's health initiative randomized trial. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113: 1302–1310.
14. Polar MK, Gennings C, Park M *et al.*: Effect of the vitamin D₃ analog ILX 23-7553 on apoptosis and sensitivity to fractionated radiation in breast tumor cells and normal human fibroblasts. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 51: 415–421.
15. Bower M, Colston KW, Stein RC *et al.*: Topical calcipotriol treatment in advanced breast cancer. *Lancet* 1991; 337: 701–702.
16. Krishnan AV, Swami S, Feldman D: Vitamin D and breast cancer: inhibition of estrogen synthesis and signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 343–348.
17. Shi J, Grundy A, Richardson H *et al.*: Genetic variation in vitamin D-related genes and risk of breast cancer among women of European and East Asian descent. *Tumour Biol* 2015; DOI: 10.1007/s13277-015-4417-8.
18. Bakhru A, Mallinger JB, Buckanovich RJ *et al.*: Casting light on 25-hydroxyvitamin D deficiency in ovarian cancer: a study from the NHANES. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 314–318.
19. Attar R, Gasparri ML, Donato VD *et al.*: Ovarian cancer: interplay of vitamin D signaling and miRNA action. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 3359–3362.
20. Lungchukiet P, Sun Y, Kasiappan R *et al.*: Suppression of epithelial ovarian cancer invasion into the omentum by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and its receptor. *J Steroid Biochem Met Biol* 2015; 148: 138–147.
21. Thill M, Woeste A, Reichert K *et al.*: Vitamin D inhibits ovarian cancer cell line proliferation in combination with celecoxib and suppresses cyclooxygenase-2 expression. *Anticancer Res* 2015; 35: 1197–1203.
22. Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ *et al.*: Vitamin D receptor gene polymorphisms and epithelial ovarian cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2566–2571.
23. Lee LR, Teng PN, Nguyen H *et al.*: Progesterone enhances calcitriol antitumor activity by upregulating vitamin D receptor expression and promoting apoptosis in endometrial cancer cells. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; 6: 731–743.
24. Bergadà L, Pallares J, Maria Vittoria A *et al.*: Role of local bioactivation of vitamin D by CYP27A1 and CYP2R1 in the control of cell growth in normal endometrium and endometrial carcinoma. *Lab Invest* 2014; 94: 608–622.

25. Liu JJ, Bertrand KA, Karageorgi S *et al.*: Prospective analysis of vitamin D and endometrial cancer risk. *Ann Oncol* 2013; 24: 687–692.
26. Rosenfeld L: Vitamine–vitamin. The early years of discovery. *Clin Chem* 1997; 43: 680–685.
27. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y *et al.*: Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 18–35.
28. Halliwell B: Vitamin C and genomic stability. *Mutat Res* 2001; 475: 29–35.
29. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y *et al.*: Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3704–3709.
30. Suh J, Zhu BZ, Frei B: Ascorbate does not act as a pro-oxidant towards lipids and proteins in human plasma exposed to redox-active transition metal ions and hydrogen peroxide. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 1306–1314.
31. Liu C, Russell RM: Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutr Rev* 2008; 66: 237–249.
32. Drisko JA, Chapman J, Hunter VJ: The use of antioxidant therapies during chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2003; 88: 434–439.
33. Ashino H, Shimamura M, Nakajima H *et al.*: Novel function of ascorbic acid as an angiostatic factor. *Angiogenesis* 2003; 6: 259–269.
34. Lokeshwar VB, Young MJ, Goudarzi G *et al.*: Identification of bladder tumor-derived hyaluronidase: its similarity to HYAL1. *Cancer Res* 1999; 59: 4464–4470.
35. 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.
36. Cameron E, Pauling L: Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 3685–3689.
37. 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 USA* 1978; 75: 4538–4542.
38. 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 USA* 2005; 102: 13604–13609.
39. Riordan NH, Riordan HD, Casciari JP: Clinical and experimental experiences with intravenous vitamin C. *J Orthomolec Med* 2000; 15: 201–213.
40. 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 Letters* 1996; 103: 183–189.
41. Subramani T, Yeap SK, Ho WY *et al.*: Vitamin C suppresses cell death in MCF-7 human breast cancer cells induced by tamoxifen. *J Cell Mol Med* 2014; 18: 305–313.
42. 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.
43. 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.
44. Ma Y, Chapman J, Levine M *et al.*: High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med* 2014; 6: 222ra18.
45. Roomi MW, Cha J, Kalinowsky T *et al.*: Effect of a nutrient mixture on the localization of extracellular matrix proteins in HeLa human cervical cancer xenografts in female nude mice. *Exp Ther Med* 2015; 10: 901–906.
46. 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.
47. Emerson OH, Emerson GA, Evans HM: The isolation from cottonseed oil of an alcohol resembling alpha tocopherol from wheat germ oil. *Science* 1936; 83: 421–444.
48. Traber MG: Vitamin E regulatory mechanisms. *Annu Rev Nutr* 2007; 27: 347–362.
49. Kamal-Eldin A, Appelqvist LA: The chemistry and antioxidant properties of tocopherols and tocotrienols. *Lipids* 1996; 7: 671–701.
50. Ogawa Y, Saito Y, Nishio K *et al.*: γ -Tocopheryl quinone, not α -tocopheryl quinone, induces adaptive response through up-regulation of cellular glutathione and cysteine availability via activation of ATF4. *Free Radic Res* 2008; 7: 674–687.
51. Ahn KS, Sethi G, Krishnan K *et al.*: γ -Tocotrienol inhibits nuclear factor- κ B signaling pathway through inhibition of receptor-interacting protein and TAK1 leading to suppression of anti-apoptotic gene products and potentiation of apoptosis. *J Biol Chem* 2007; 282: 809–820.
52. Shah SJ, Sylvester PW: γ -Tocotrienol inhibits neoplastic mammary epithelial cell proliferation by decreasing Akt and nuclear factor κ B activity. *Exp Biol Med* (Maywood) 2005; 230: 235–241.
53. Samant GV, Sylvester PW: γ -Tocotrienol inhibits ErbB3-dependent PI3K/Akt mitogenic signalling in neoplastic mammary epithelial cells. *Cell Prolif* 2006; 39: 563–574.
54. Sun W, Xu W, Liu H *et al.*: γ -Tocotrienol induces mitochondria-mediated apoptosis in human gastric adenocarcinoma SGC-7901 cells. *J Nutr Biochem* 2009; 20: 276–284.
55. Sylvester PW, McIntyre BS, Gapor A *et al.*: Vitamin E inhibition of normal mammary epithelial cell growth is associated with a reduction in protein kinase Ca activation. *Cell Prolif* 2001; 34: 347–357.
56. Ronco A, De Stefani E, Boffetta P *et al.*: Vegetables, fruits, and related nutrients and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 1999; 35: 111–119.
57. Männistö S, Pietinen P, Virtanen M *et al.*: Diet and the risk of breast cancer in a case-control study: does the threat of disease have an influence on recall bias? *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 429–439.
58. Freudenheim JL, Marshall JR, Vena JE *et al.*: Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 340–348.
59. Braga C, La Vecchia C, Negri E *et al.*: Intake of selected foods and nutrients and breast cancer risk: an age- and menopause-specific analysis. *Nutr Cancer* 1997; 28: 258–263.
60. Bohlke K, Spiegelman D, Trichopoulos A *et al.*: Vitamins A, C and E and the risk of breast cancer: results from a case-control study in Greece. *Br J Cancer* 1999; 79: 23–29.
61. Ray G, Husain SA: Role of lipids, lipoproteins and vitamins in women with breast cancer. *Clin Biochem* 2001; 34: 71–76.
62. Tamimi RM, Hankinson SE, Campos H *et al.*: Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 153–160.
63. Zaroukian S, Pineault R, Gandini S *et al.*: Correlation between nutritional biomarkers and breast cancer: a case-control study. *Breast* 2005; 14: 209–223.
64. Sato R, Helzlsouer KJ, Alberg AJ *et al.*: Prospective study of carotenoids, tocopherols, and retinoid concentrations and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 451–457.
65. Simon MS, Djuric Z, Dunn B *et al.*: An evaluation of plasma antioxidant levels and the risk of breast cancer: a pilot case control study. *Breast J* 2000; 6: 388–395.
66. Wang X, Ring BZ, Seitz RS *et al.*: Expression of α -tocopherol-associated protein (TAP) is associated with clinical outcome in breast cancer patients. *BMC Clin Pathol* 2015; 15: 21.
67. Gifkins D, Olson SH, Paddock L *et al.*: Total and individual antioxidant intake and risk of epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer* 2012; 12: 211–215.
68. Thomson CA, Neuhaus ML, Shikany JM *et al.*: The role of antioxidants and vitamin A in ovarian cancer: results from the Women's Health Initiative. *Nutr Cancer* 2008; 60: 710–719.

69. Chang ET, Lee VS, Canchola AJ *et al.*: Diet and risk of ovarian cancer in the California Teachers Study cohort. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 802–813.
70. Salazar-Martinez E, Lazcano-Ponce EC, Gonzalez Lira-Lira G *et al.*: Nutritional determinants of epithelial ovarian cancer risk: a case-control study in Mexico. *Oncology* 2002; 63: 151–157.
71. Bidoli E, La Vecchia C, Talamini R *et al.*: Micronutrients and ovarian cancer: a case-control study in Italy. *Ann Oncol* 2001; 12: 1589–1593.
72. Fleischauer AT, Olson SH, Mignone L *et al.*: Dietary antioxidants, supplements, and risk of epithelial ovarian cancer. *Nutr Cancer* 2001; 40: 92–98.
73. McCann SE, Moysich KB, Mettlin C: Intakes of selected nutrients and food groups and risk of ovarian cancer. *Nutr Cancer* 2001; 39: 19–28.
74. Jeong NH, Song ES, Lee JM *et al.*: Plasma carotenoids, retinol and tocopherol levels and the risk of ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 457–462.
75. Pan SY, Ugnat AM, Mao Y *et al.*: A case-control study of diet and the risk of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1521–1527.
76. Negri E, La Vecchia C, Franceschi S *et al.*: Intake of selected micronutrients and the risk of endometrial carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 917–923.
77. Jain MG, Howe GR, Rohan TE: Nutritional factors and endometrial cancer in Ontario, Canada. *Cancer Control* 2000; 7: 288–296.
78. Cui X, Rosner B, Willett WC *et al.*: Antioxidant intake and risk of endometrial cancer: results from the Nurses' Health Study. *Int J Cancer* 2011; 128: 1169–1178.
79. Gifkins D, Olson SH, Demissie K *et al.*: Total and individual antioxidant intake and endometrial cancer risk: results from a population-based case-control study in New Jersey. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 887–895.
80. Borek C: Dietary antioxidants and human cancer. *Integr Cancer Ther* 2004; 3: 333–341.
81. Edge R, McGarvey DJ, Truscott TG: The carotenoids as anti-oxidants – a review. *J Photochem Photobiol B* 1997; 41: 189–200.
82. McCullough ML, Giovannucci EL: Diet and cancer prevention. *Oncogene* 2004; 23: 6349–6364.
83. Palace VP, Khaper N, Qin Q *et al.*: Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radic Biol Med* 1999; 26: 746–761.
84. Porrini M, Riso P: Lymphocyte lycopene concentration and DNA protection from oxidative damage is increased in women after a short period of tomato consumption. *J Nutr* 2000; 130: 189–192.
85. Palacios A, Piergiacomi VA, Catalá A: Inhibition of lipid peroxidation of microsomes and mitochondria by cytosolic proteins from rat liver: effect of vitamin A. *Int J Vitam Nutr Res* 1999; 69: 61–63.
86. Yang Q, Sakurai T, Kakudo K: Retinoid, retinoic acid receptor beta and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: 167–173.
87. Li C, Imai M, Matsuura T *et al.*: Inhibitory effects of retinol are greater than retinoic acid on the growth and adhesion of human refractory cancer cells. *Biol Pharm Bull* 2016; 39: 636–640.
88. Khan S, Wall D, Curran C *et al.*: MicroRNA-10a is reduced in breast cancer and regulated in part through retinoic acid. *BMC Cancer* 2015; 15: 345.
89. Osanai M, Lee GH: The retinoic acid-metabolizing enzyme CYP26A1 upregulates fascin and promotes the malignant behavior of breast carcinoma cells. *Oncol Rep* 2015; 34: 850–858.
90. Matos A, Nogueira C, Franca C *et al.*: The relationship between serum vitamin A and breast cancer staging before and after radiotherapy. *Nutr Hosp* 2014; 29: 136–139.
91. Koushik A, Wang M, Anderson KE *et al.*: Intake of vitamins A, C, and E and folate and the risk of ovarian cancer in a pooled analysis of 10 cohort studies. *Cancer Causes Control* 2015; 26: 1315–1327.
92. Mittal N, Malpani S, Dyson M *et al.*: Fenretinide: a novel treatment for endometrial cancer. *PLoS One* 2014; 9: e110410.
93. Tanabe K, Utsunomiya H, Tamura M *et al.*: Expression of retinoic acid receptors in human endometrial carcinoma. *Cancer Sci* 2008; 99: 267–271.
94. Zhang X, Dai B, Zhang B *et al.*: Vitamin A and risk of cervical cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 366–373.
95. Zhang YY, Lu L, Abliz G *et al.*: Serum carotenoid, retinol and tocopherol concentrations and risk of cervical cancer among Chinese women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 2981–2986.
96. Kim J, Kim MK, Lee JK *et al.*: Intakes of vitamin A, C, and E, and beta-carotene are associated with risk of cervical cancer: a case-control study in Korea. *Nutr Cancer* 2010; 62: 181–189.
97. French AL, Kirstein LM, Massad LS *et al.*: Association of vitamin A deficiency with cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-infected women. *J Infect Dis* 2000; 182: 1084–1089.
98. Eleutério J Jr, Giraldo PC, Gonçalves AK *et al.*: The risk of high-grade squamous intraepithelial lesions in women with low serum levels of vitamin A. *Gynecol Obstet Invest* 2014; 78: 235–238.