

Katarzyna Zabłocka, Jadwiga Biernat

WPLYW WYBRANYCH SKŁADNIKÓW POŻYWIENIA NA RYZYKO ROZWOJU RAKA PŁUCA – WITAMINY I PROWITAMINY

Katedra i Zakład Bromatologii i Dietetyki Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. *H. Grajeta* prof. nadzw.

Hasła kluczowe: rak płuca, sposób żywienia, antyoksydanty, witaminy.
Key words: lung cancer, nutritional assesment, antioxidants, vitamins.

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem wśród mężczyzn. Wśród kobiet zachorowalność i umieralność z powodu tej choroby jest również znacząca. Polska znajduje się w czołówce krajów o największej zapadalności i umieralności na raka płuca (1). Współczynnik zachorowań w 2004 r. wyniósł 85,2/100 tys. mężczyzn oraz 23,4/100 tys. kobiet i obecnie obserwuje się systematyczny wzrost liczby zachorowań na tę chorobę, szczególnie w populacji kobiet (2). W ciągu minionych 20 lat liczba zgonów z powodu tego nowotworu wzrosła prawie 4-krotnie, a wyniki leczenia nadal są niezadowolające – zaledwie ok. 12–13% chorych przeżywa 5 lat lub więcej (3). Stały wzrost liczby zachorowań, trudności w diagnostyce i leczeniu oraz wysoki odsetek umieralności powodują, że ciągle poszukuje się przyczyn rozwoju tej choroby i skutecznej metody terapii. Szacuje się, że ok. 80% przypadków zachorowań na ten nowotwór wynika z nałogu palenia tytoniu, dlatego najważniejszym czynnikiem zmniejszającym ryzyko zachorowania na raka płuca jest zaprzestanie palenia (4). Jednak wśród osób niepalących także obserwuje się występowanie tej choroby. W latach osiemdziesiątych XX w. stwierdzono, że prawdopodobnie wśród czynników związanych ze stylem życia istotną rolę w rozwoju raka płuca odgrywa również sposób żywienia. Zaobserwowano, że dieta dostarczająca odpowiednią do zapotrzebowania ilość witamin antyoksydacyjnych, *beta*-karotenu, flawonoidów, izotiocyjanianów i kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 może odgrywać pozytywną rolę w prewencji raka płuca, podczas gdy dieta bogata w cholesterol i tłuszcze zawierające kwasy tłuszczowe nasycone w interakcji z pozostałymi czynnikami ryzyka jak np.: palenie papierosów, zanieczyszczenie środowiska – może przyczynić się do rozwoju choroby (5, 6, 7, 8, 9). Doniesienia w piśmiennictwie o wpływie składników pożywienia na ryzyko zachorowania na raka płuca jednak nie są jednoznaczne i często przedstawiają odmienne rezultaty badań. Nie wyjaśniono roli cholesterolu pokarmowego w rozwoju choroby nowotworowej płuc. Ochronne działanie witamin antyoksydacyjnych nie zostało również jednoznacznie potwierdzone we wszystkich badaniach. Takie rezultaty są przyczynkiem do następnych badań, które mogą wyjaśnić złożony udział poszczególnych składników pożywienia w etiologii raka płuca.

ROLA *BETA*-KAROTENU I POZOSTAŁYCH KAROTENOIDÓW W PREWENCJI RAKA PŁUCA

W badaniach epidemiologicznych wykazano, że spożywanie dużych ilości warzyw i owoców zawierających m.in. karotenoidy ma istotne znaczenie korzystne w profilaktyce choroby nowotworowej płuc. Stwierdzono, że *beta*-karoten oraz inne substancje należące do barwników karotenoidowych wykazują zdolność inaktywacji reaktywnych form tlenu, które reagując z białkami, lipidami i kwasami nukleinowymi uszkadzają ich strukturę. Ingerencja reaktywnych form tlenu w strukturę DNA prowadzi do uszkodzenia materiału genetycznego i inicjacji procesów nowotworzenia. *Beta*-karoten oraz pozostałe karotenoidy stanowią więc naturalną ochronę przed szkodliwym działaniem wolnych rodników. Mają także zdolność pobudzenia enzymatycznych układów przeciwutleniających, w tym katalazy i dysmutazy ponadtlenkowej (10). W badaniach *Comstock* i współpr. (11) stwierdzono wyższe stężenie kryptoksantyny, *beta*-karotenu, luteiny i zeaksantyny w surowicy lub osoczu grupy kontrolnej w porównaniu do grupy badanej z nowotworem płuc. Różnice w stężeniach poszczególnych karotenoidów między grupą kontrolną a badaną były istotne statystycznie i zauważalne jednakowo wśród kobiet, mężczyzn, a także palaczy i byłych palaczy. W badaniach *Wakai* i współpr. (12) również zaobserwowano różnice w stężeniu *alfa*-karotenu, *beta*-karotenu, *beta*-kryptoksantyny i likopenu w surowicy chorych z nowotworami płuc i zdrowych, ale tylko w grupie mężczyzn. *Wright* i współpr. (13) określali wpływ karotenoidów pochodzących z diety na ryzyko zachorowania na nowotwór płuc wśród kobiet. Oceniano spożycie następujących karotenoidów: *alfa*-karotenu, *beta*-karotenu, zeaksantyny i luteiny, *beta*-kryptoksantyny oraz likopenu. Stwierdzono odwrotną zależność między spożyciem *beta*-karotenu, luteiny, zeaksantyny i karotenoidami ogółem w produktach a ryzykiem zachorowania na nowotwór płuc wśród kobiet palących, byłych palaczek i kobiet nigdy nie palących. Tylko jednak u czynnych palaczek zaobserwowano zależność istotną statystycznie. Stwierdzono, że *beta*-karoten, *beta*-kryptoksantyna i karotenoidy ogółem pochodzące z diety wykazywały silniejszy efekt protekcyjny u chorych na płaskonabłonkowego raka płuc i drobnokomórkowego raka płuc, natomiast luteina i zeaksantyna – u chorych na gruczolakoraka. W badaniu wielośrodowym *Brennana* i współpr. (14) przeprowadzonym wśród niepalących z rakiem płuca i w grupie kontrolnej zaobserwowano działanie protekcyjne karotenoidów i retinoli. Stwierdzono, że prowitaminy działają ochronnie tylko przed rakiem płaskonabłonkowym płuca i gruczolakorakiem. W badaniach *Bandery* i współpr. (15), w których oceniano wpływ diety i alkoholu na ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej płuc wśród mieszkańców Nowego Jorku, stwierdzono istotną, odwrotnie proporcjonalną zależność między wystąpieniem raka płuc a spożyciem karotenoidów, ale tylko w grupie mężczyzn. *Rohan* i współpr. (16) badali wpływ karotenoidów diety na ryzyko wystąpienia raka płuc u kanadyjskich kobiet. Stwierdzili znikome działanie ochronne likopenu i *alfa*-karotenu przed wystąpieniem raka płuc, podczas gdy w badaniach *Speizera* i współpr. (5) zaobserwowano istotną odwrotną zależność między ilością dostarczanego w diecie *alfa*-karotenu a ryzykiem zachorowania na ten nowotwór. W latach dziewięćdziesiątych zostało przeprowadzone badanie CARET (The Beta Carotene and Retinol Efficacy), którego celem była

ocena profilaktycznego stosowania suplementacji diety beta karotenem i witaminą E. Wykazano, że dodatkowa suplementacja *beta*-karotenem diet osób wypalających duże ilości papierosów spowodowała zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu płuc. Wzrost zachorowania na nowotwór płuc był znaczący i sięgał aż 28%, wzrosła również umieralność o 17%. Wyniki badania CARET zostały potwierdzone przez kolejne badanie ATBC (Alpha Tocopherol *Beta* Carotene) (17). W badaniu populacyjnym VITAL *Satia* i współpr. (18) określili dodatnią korelację między długotrwałą suplementacją diety *beta*-karotenem a zwiększoną zachorowalnością na raka płuca. Zależność ta była słabo modyfikowana przez następujące czynniki: palenie papierosów, płeć. Z kolei w badaniu *Lin* i współpr. (19) nie stwierdzono, że ekspozycja komórek raka płuca na działanie roztworu *beta*-karotenu, podawanego co drugi dzień, istotnie korzystnie wpływa na mechanizmy molekularne komórek. W badaniu nie oceniono wpływu suplementacji na prawidłowe komórki płuca. Nie zaobserwowano również podwyższonego poziomu wskaźników proliferacji komórkowej w płucach fretek, którym podano roztwór mieszaniny *beta*-karotenu, *alfa*-tokoferolu i palmitynianu askorbinu podczas narażenia na benzo-*alfa*-piren – czynnik kancerogeny pochodzący z dymu tytoniowego. Wskazano brak działania prooksydacyjnego badanych składników suplementów diety w organizmie narażonym na działanie substancji dymu tytoniowego (20). *Beta*-karoten i pozostałe karotenoidy wpływając na szlak apoptotyczny komórki mogą promować śmierć komórkową bądź nadmierną proliferację. Niejednoznaczne ich działanie wynika z wpływu następujących czynników: stężenia karotenoidów w komórce, oddziaływania z innymi mikroskładnikami pożywienia oraz ksenobiotykami, a także rodzaju komórki i jej statusu redox (21).

LIKOPEN

Najsilniejszym antyoksydantem wśród karotenoidów jest likopen. Nie wykazuje on właściwości prowitamins A, natomiast odgrywa znaczącą rolę w zapobieganiu utleniania frakcji LDL cholesterolu oraz obniża ogólny poziom cholesterolu (22). Głównym źródłem likopenu są m.in. pomidory, brzoskwinie, melony, grejpfruty. Stwierdza się lepszą przyswajalność likopenu z produktów przetworzonych niż z surowych (23). Właściwości przeciwutleniające likopenu wynikają ze zdolności do neutralizowania tlenu singletowego i inaktywacji pozostałych wolnych rodników. *Kim* i współpr. (24) badali wpływ likopenu na ryzyko wystąpienia nowotworów płuc. Badania prowadzono na myszach, które były ekspozowane na działanie kancerogennego tlenku-4-nitrochinoliny. Myszom podawano roztwór wodny likopenu w stęż. 0,05% i wykazano silną inhibicję kancerogenezy. Autorzy wnioskują, że likopen może promować apoptozę w wyniku oddziaływania na insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF). Zdolność IGF do zwiększania przeżywalności komórek wynika z fosforylacji białka BAD. Stwierdzono, że likopen zmniejsza fosforylację BAD i zwiększa stężenie kaspazy 3, której aktywność jest hamowana podczas palenia papierosów (21). W kolejnym doświadczeniu *Kim* i współpr. (24) badali wpływ płci na działanie ochronne likopenu. Stwierdzono, że w grupie samców działanie ochronne likopenu było wprost proporcjonalne do jego stężenia, natomiast w gru-

pie samic nie zaobserwowano istotnych zmian w zachorowalności na raka płuc, zależnych od stężenia likopenu. Badanie potwierdziło antykancerogenne działanie likopenu, ale tylko w grupie samców.

W badaniach de *Stefani* i współprac. (25) przeprowadzono ocenę sposobu żywienia w grupie 541 chorych z rozpoznaniem rakiem płuc oraz 540 ludzi zdrowych. Stwierdzono, że średnie spożycie likopenu w grupie chorych wynosiło $1603,4 \pm 1416 \mu\text{g}/\text{dzień}$, a w grupie zdrowych $1666,6 \pm 1439 \mu\text{g}/\text{dzień}$. Różnica w spożyciu nie była jednak istotna statystycznie, co sugeruje, że nie ma istotnego związku pomiędzy podażą karotenoidu a ryzykiem zachorowania na raka płuca.

WPŁYW WITAMIN ANTYOKSYDACYJNYCH NA RYZYKO ROZWOJU RAKA PŁUCA

Witamina C

Kwas askorbowy (witamina C) jest jednym z najważniejszych naturalnych przeciwutleniaczy dostarczanych z pożywieniem. Znajduje się zarówno w płynach pozakomórkowych, jak i wewnątrz komórek organizmu i utrzymuje potencjał redoks na poziomie fizjologicznym. Zabezpiecza lipidy lipoprotein i błon komórkowych przed atakiem wolnych rodników, takich jak: hydroksylowy, oksyalkoholowy, ponadtlenkowy, alkoholowy (26).

W badaniach de *Stefani* i współprac. (25) stwierdzono, że średnie spożycie witaminy C w pokarmach u chorych ze zdiagnozowaną chorobą nowotworową płuca wynosiło $143,4 \pm 64,4 \text{ mg}/\text{dzień}$, a w grupie osób zdrowych – $137,9 \pm 60,3 \text{ mg}/\text{dzień}$ i nie wykazano ochronnego działania tej witaminy przed rozwojem raka płuca. W badaniu *Liaw* i współprac. (27) nie stwierdzono żadnego wpływu między spożyciem witaminy C wraz z pokarmem, a rozwojem raka płuca. Również w prospektywnym, kohortowym badaniu *Slatore* i współprac. (28) przeprowadzonym w grupie ponad 77 tys. osób nie wykazano korzystnego wpływu witaminy C na ryzyko rozwoju raka płuca, przy czym w badaniu skupiono się na suplementacji diety tą witaminą, pomijając ilość witaminy C dostarczanej z pożywieniem. W badaniach *Bandery* i współprac. (15) stwierdzono natomiast, że osoby, u których rozwinął się rak płuca spożywały znacząco mniejsze ilości witaminy C w porównaniu z osobami zdrowymi. Obserwowano to zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Również *Speizer* i współprac. (5) oraz *Voorips* i współprac. (29) stwierdzili odwrotną zależność między ilością spożywaną w diecie i w suplementach witaminy C a ryzykiem rozwoju raka płuca.

Witamina C może wpływać na procesy nowotworzenia przez inhibicję czynnika jądrowego kB (NF-kB) oraz peroksydazy wodorowej, która katalizując reakcję syntezy H_2O_2 , stymuluje proces powstawania kapilar. Nadmierna angiogeneza pobudza rozwój guza i ułatwia tworzenie przerzutów, dlatego ważne jest zahamowanie powstawania kapilar w otoczeniu nowotworu (30). Ochronne działanie witaminy C w chorobie nowotworowej płuc jest prawdopodobnie również wynikiem korzystnego jej wpływu na funkcjonowanie układu immunologicznego. Wysoka podaż witaminy C powoduje wzrost poziomu immunoglobulin IgG i IgM w surowicy krwi (31).

W i t a m i n a E

Witamina E jest nazwą obejmującą wszystkie związki, które wykazują biologiczną aktywność α - tokoferolu. Ich właściwości antyoksydacyjne wynikają z zdolności do neutralizacji wolnych rodników atakujących błony komórkowe lub cząsteczki lipoprotein (26). Tokoferole wykazują również działanie prooksydacyjne. Stymulują powstawanie rodnika OH*, natomiast rodniki tokoferoli potrafią oderwać atom wodoru od cząsteczki wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i przyspieszają utlenianie tłuszczów (10). W badaniach epidemiologicznych *Bandery* i współpr. (15) porównano spożycie witaminy E w grupie chorych z nowotworem płuc oraz ludzi zdrowych i zaobserwowano nieistotny statystycznie wpływ ochronny witaminy E przed rozwojem choroby w grupie kobiet i mężczyzn. Podobnie w badaniach *Voorripsa* i współpr. (29) nie zaobserwowano istotnej różnicy w spożyciu witaminy E między grupą badaną a grupą kontrolną. Z kolei w badaniach *Slatore* i współpr. (28) stwierdzono, że suplementacja diety witaminą E korelowała dodatnio z ryzykiem zachorowania na raka płuca. W badaniu *Quina* i współpr. (32) przeprowadzonym na myszach z wszczepionymi komórkami raka płuca A549 zaobserwowano, że rozmiar i masa guzów w grupie myszy pojonych roztworem bursztynianu tokoferolu były statystycznie mniejsze niż w grupie kontrolnej, której podawano roztwór obojętny. Zauważono również, że proliferacja komórek A549 inkubowanych w roztworze bursztynianu tokoferolu była znacząco wolniejsza niż w roztworze obojętnym. Szybkość proliferacji komórek zależna była od stężenia roztworu i czasu ekspozycji. Całkowite zahamowanie namnażania komórek zaobserwowano przy stężeniu bursztynianu tokoferolu wynoszącym 25 mol/dm³ i czasie inkubacji dłuższym niż 48 godz.

WNIOSKI

Sposób żywienia człowieka odgrywa istotną rolę w profilaktyce choroby nowotworowej płuc. Racjonalne żywienie oparte na zbilansowanej podaży składników odżywczych, połączone z unikaniem dymu tytoniowego i innych szkodliwych substancji inicjujących kancerogenezę może w istotny sposób zmniejszyć zachorowalność na ten szczególnie niebezpieczny typ nowotworu. Niezmiernie ważna jest odpowiednia podaż w diecie witamin antyoksydacyjnych, które chronią komórki organizmu przed wolnymi rodnikami i zapobiegają w konsekwencji chorobom nowotworowym. Należy jednak podkreślić, że ochronny wpływ wykazują witaminy pochodzenia naturalnego, spożywane z pokarmem. Podaż witamin zgodna z zapotrzebowaniem organizmu może zmniejszyć ryzyko zachorowalności na raka płuca. Skuteczność suplementacji diety antyoksydantami nie została potwierdzona w badaniach i nie jest zalecana w prewencji raka płuca.

K. Zabłocka, J. Biernat

PIŚMIENICTWO

1. *Kosacka M., Jankowska R.*: Epidemiologia raka płuca. *Pneumol. Alergol. Pol.*, 2007; 75: 76-80. – 2. *Szczuka I., Roszkowski-Sliż K.*: Rak płuca w Polsce w latach 1970 – 2004. *Pneumol. Alergol. Pol.*, 2008; 76: 19-28. – 3. *Ciszewski P., Skrzypczak M., Chorąży Z., Tyczka J., Sawicz K., Nadolski J.*: Nietypowe przerzuty niedrobnokomórkowego raka płuca – opis przypadku. *Współ. Onkol.*, 2007; 11(10): 503-505. – 4. *Juszek-Piekut M., Moździerz A.*: Rak płuca jako nowotwór tytoniozależny. *Por. farm.*, 2005; 6(14): 1-4. – 5. *Speizer F.E., Colditz G.A., Hunter D.J., Rosner B., Hennekens C.*: Prospective study of smoking, antioxidant intake, and lung cancer in middle-aged women (USA). *Cancer Causes Control*, 1999; 10: 475-482. – 6. *Alavanja M.C.R., Field R.W., Sinha R., Brus C.P., Shavers V.L.*: Lung cancer risk and red meat consumption among Iowa women. *Lung Cancer*, 34 (2001); 37-46. – 7. *Ravina-Ruano A., Figueiras A., Freire-Garabal M., Barros-Dios J.M.*: Antioxidant vitamins and risk of lung cancer. *Curr. Pharm. Des.*, 2006; 12: 599-613. – 8. *Serini S., Trombino S., Oliva F., Piccioni E., Monego G., Resci F., Boninsegna A., Picci E., Ranelletti F.O., Calviello G.*: Docosahexaenoic acid induces apoptosis in lung cancer cells by increasing MPK-1 and down regulating p-ERK1/2 and p-p38 expression. *Apoptosis*, 2008; 13: 1172-1183. – 9. *Alavanja M.C.R., Brownson R.C., Benichou J.*: Estimating the effect of dietary fat on the risk of lung cancer in nonsmoking women. *Lung Cancer*, 1996; 14: 63-74. – 10. *Sroka Z., Gamian A., Cisowski W.*: Niskocząsteczkowe związki przeciwutleniające pochodzenia naturalnego, *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 34-41.
11. *Comstock G.W., Alberg A.J., Huang H.Y., Wu K., Burke A.E., Hoffman S.C., Norkus E.P., Gross M., Cutler R.G., Morris J.S., Spate V.L., Helzlsouer K.J.*: The risk of developing lung cancer associate with antioxidants in the blood: ascorbic acids, carotenoids, *alpha*-tocopherol, selenium and total peroxy radical absorbing capacity, *Am. J. Epidemiol.*, 2008; 1:168(7): 831-840. – 12. *Wakai K., Ando M., Ozasa K., Ito Y., Suzuki K., Nishino Y., Kuriyama S., Seki N., Kondo T., Watanabe Y., Ohno Y., Tamakoshi A.*: Updated information on risk factors for lung cancer: findings from the JACC Study, *J Epidemiol.*, 2005; 15(2): 134-139. – 13. *Wright M.E., Mayne S.T., Swanson C.A., Sinha R., Alavanja M.C.*: Dietary carotenoids, vegetables and lung cancer risk in women: the Missouri women's health study (United States), *Cancer Causes Control*, 2003; 14(1): 85-96. – 14. *Brennan P., Fortes C., Butler J., Agudo A., Benhamou S., Darby S.*: A multicenter case-control study of diet and lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes Control*, 2000; 11(1): 49-58. – 15. *Bandera E.V., Freudenheim J.L., Marshall J.R., Zielezny M., Priore R.L., Brasure J., Baptiste M., Graham S.*: Diet and alcohol consumption and lung cancer risk in the New York State Cohort (United States), *Cancer Causes Control*, 1997; 8: 828-840. – 16. *Rohan T.E., Jain M., Howe G.R., Miller A.B.*: A cohort study of dietary carotenoids and lung cancer risk in women (Canada), *Cancer Causes Control*, 2002; 13(3): 231-237. – 17. *Goldman G.E.*: Prevention of lung cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2000; 33: 187-197. – 18. *Satia J.A., Littman A., Slatore C.G., Galanko J.A., White E.*: Long-term use of beta-carotene, retinol, lycopene, and lutein supplements and lung cancer risk: results from the VITamins And Lifestyle (VITAL) Study. *Am. J. Epidemiol.*, 2009; 169: 815-828. – 19. *Liu C., Wang X.D., Mucci L., Gaziano J.M., Zhang S.M.*: Modulation of lung molecular biomarkers by beta-carotene in the Physician's Health Study. *Cancer*, 2009; 115(5): 1049-1058. – 20. *Fuster A., Pico C., Sanchez J., Oliver P., Zingaretti M.C., Murano I., Morroni M., Hoeller U., Goralczyk R., Cinti S., Palou A.*: Effects of 6-month daily supplementation with oral beta-carotene in combination with benzo[a]pyrene on cell-cycle markers in the lung of ferrets. *J. Nutr. Biochem.*, 2008; 19(5): 295-304.
21. *Palozza P., Serini S., Nicuolo F.D., Calviello G.*: Modulation of apoptotic signaling by carotenoids in cancer cells. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2004; 430: 104-109. – 22. *Bober J., Dolegowska B., Stachowska E., Kucharska E.*: Likopen- naturalny antyoksydant. *Czyn. Ryz.*, 2005; 1-2 (45-46): 62-66. – 23. *Kardasz M., Pawłowska D.*: Rola składników odżywczych oraz innych substancji w powstawaniu nowotworów. *Nowa Med.*, 2008; 2: 7-14. – 24. *Kim D.J.*: Chemoprevention of lung cancer by lycopene, *BioFactors*, 2000; 13: 95-102. – 25. *De Stefani E., Boffetta P., Pellegrini-Deneo H., Mendilaharsu M., Carzoglio J.C., Ronco A., Oliviera L.*: Dietary Antioxidant and Lung Cancer Risk: A case-control study in Uruguay. *Nutr. Cancer*, 1999; 34(1):100-110. – 26. *Konopacka M.*: Rola witaminy C w uszkodzeniach oksydacyjnych DNA. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2004; 58: 343-348. – 27. *Liaw Y.P., Huang Y.C., Lo P.Y., Yeh Y.C.*: Nutrient intake in relation to cancer mortality in Taiwan. *Nutr. Res.*, 2003; 23: 1597-1606. – 28. *Slatore C.G., Littman A.J., Au D.H., Satia J.A., White E.*: Long term use of supplemental multivitamins, vitamin C, vitamin E and folate does not reduce the risk of lung cancer. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2008; 177(5): 524-530. – 29. *Voorrips L.E., Goldbohm R.A., Brants H.A., van Poppel G.A., Sturmans F., Hermus R.J.*

van den Brandt P.A.: A prospective cohort study on antioxidant and folate intake and male lung cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2000; 9(4): 357-365. – 30. *Joško J., Ratman R., Ratman K.*: Angioprewencyjna rola witamin, *Współ. Onkol.*, 2008; 12(4): 168-172.

31. *Bury P., Godlewski D., Wojtys P.*: Witamina C a nowotwory złośliwe – praca przeglądowa. *Współ. Onkol.*, 1999; 3(5): 183-187. – 32. *Quin J., Engle D., Litwiller A., Peralta E., Grasc A., Boley T., Hazelrigg S.*: Vitamin E succinate decreases lung cancer tumor growth in mice. *J. Surg. Res.*, 2005; 127: 139-143.

Adres: 50-140 Wrocław, Plac Nankiera 1.