

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения
«Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных видов
медицинской помощи

(онкологический)»
(Санкт-Петербург, Россия)

ВИТАМИН С: ЕСТЬ ЛИ МЕСТО В ПРОТИВООПУХОЛЕВОМ ЛЕЧЕНИИ?

И.А. Герк, В.М. Моисеенко

VITAMIN C: IS THERE A PLACE IN ANTICANCER TREATMENT?

И.А. Герк

*Врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ГБУЗ
«Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».
197758, Санкт-Петербург, посёлок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А.*

В.М. Моисеенко

*Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор,
директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».*

I.A. Gerik

*Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2,
St. Petersburg KNPTSVMPO.
197758, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya st., 68A, lit. A.*

V.M. Moiseenko

*Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences,
Professor, Director of the St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for
Specialized Types of Medical Care (Oncological).*

Витамин С – незаменимый органический элемент, который обладает множеством полезных свойств для человека, поскольку участвует в метаболических процессах и является антиоксидантом. Все больше данных указывает на то, что высокие дозы витамина С при внутривенном введении могут обладать противоопухолевым эффектом. В статье мы обсуждаем потенциальные механизмы противоопухолевой активности витамина С, а также опубликованные данные о его применении в противоопухолевом лечении у различных групп пациентов в монотерапии и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

Ключевые слова: витамин С, высокие дозы витамина С.

Vitamin C is an essential organic nutrient that has many beneficial properties for humans, as it participates in metabolic processes and acts as an antioxidant. A growing body of evidence indicates that high doses of intravenous vitamin C may have an antitumor effect. In the article, we discuss the potential mechanisms of antitumor activity of Vitamin C, as well as published data on its use as anticancer treatment in various groups of patients in monotherapy and in combination with other anticancer drugs.

Key words: vitamin C, high doses of vitamin C.

Биологические функции Витамина С

Витамин С (ВС) представляет собой водорастворимый витамин с множеством биологически важных функций. Человек не обладает способностью к биосинтезу ВС из глюкозы из-за отсутствия фермента L-гулоно-лактонооксидазы, необходимого для этого метаболического пути.

ВС играет важную роль в обеспечении многих функций организма, в том числе участвует в стабилизации третичной структуры коллагена, биосинтезе карнитина и гормонов (кортикостероидов, альдостерона), а также аминокислот; влияет на экспрессию генов коллагена, секрецию клеточного проколлагена и биосинтез других компонентов соединительной ткани, включая эластин, фибронектин, протеоглики, костный матрикс и эластин-ассоциированный фибриллин. Кроме того, он необходим для биосинтеза катехоламинов (норадреналина и адреналина), а также участвует в метаболизме тирозина. ВС регулирует транскрипцию индуцируемого гипоксией фактора-1 (HIF-1) и действует как кофактор для ферментов семейства диоксигеназ с транслокацией десять-одиннадцать (TET), необходимых для деметилирования 5-метилцитозина в ДНК. Jumonji C (JmjC)-domain-содержащие деметилазы гистонов также нуждаются в ВС в качестве кофактора для деметилирования гистонов. ВС увеличивает кишечную абсорбцию негемового железа из пищи и участвует в усилении активности некоторых гормонов, таких как холецистокинин, окситоцин, вазопрессин и альфа-меланотропин. Противовоспалительные свойства ВС приводят к снижению уровня цитокинов, хемокинов и С-реактивного белка (СРБ) в плазме.

Таким образом, ВС необходим для нормального функционирования организма человека и поэтому является одним из основных веществ в рационе. Его суточная норма в пище составляет 75 мг для женщин и 90 мг для мужчин, а недостаточное потребление приводит к гиповитаминозу, крайним проявлением которого является цинга.

Механизмы противоопухолевой активности Витамина С

ВС в физиологических (микромольных) дозах выполняет функцию антиоксиданта за счет восстановления реактивных форм кислорода (РФК). При этом при достижении миллимольных концентраций в плазме он начинает выполнять про-оксидантную роль, способствуя образованию РФК.

В исследованиях продемонстрировано, что миллимольные концентрации ВС могут вызывать гибель опухолевых клеток *in vitro* и замедлять рост опухоли *in vivo* [1]. Однако ответа на вопрос, почему опухолевые клетки чувствительны к ВС, а нормальные клетки устойчивы, до сих пор нет. Такая селективность зависит от множества факторов, которые включают в себя тип опухоли, конкретные драйверные мутации, ответственные за изменения в метаболизме опухолевых клеток. На данный момент наиболее изученными механизмами противоопухолевой активности являются следующие:

1. Образование свободных радикалов [3].

а) внутриклеточно за счет реакции Фентона (участвует железо) или

б) внеклеточно за счет образования окисленной формы аскорбиновой кислоты – Дегидроаскорбиновой кислоты (ДНА), которая может проникать в клетку благодаря транспортеру GLUT1 и участвовать через окисление глутатиона в образовании свободных радикалов.

2. Воздействие на эпигенетическую регуляцию. ВС активирует белки семейства TET – ten-eleven translocation proteins. Их функция заключается в деметилировании цитозина – важного для синтеза РНК и ДНК азотистого основания. У пациентов с некоторыми злокачественными опухолями нарушен метаболизм в каскаде метилирования за счет определенных мутаций, например мутаций в генах IDH, что приводит к нарушению функции белков TET. При добавлении высоких доз ВС происходит восстановление функций каскада метилирования и снижение злокачественности (восстановление способности к нормальной пролиферации и дифференцировке) [4].

3. Клетки с дефицитом аскорбата могут иметь повышенную функцию белка HIF1 α , что может способствовать прогрессии опухоли [3]. Добавление в этом случае аскорбата может повышать активность гидроксилаз HIF, тем самым подавляя активность HIF1 α и рост опухоли.

4. Влияние на метаболизм за счет подавления гликолиза, что в комбинации с другими агентами, воздействующими на митохондрии, такими как Доксифлюрин, который блокирует окислительное фосфорилирование, предотвращает и блокирует распространение стволовых опухолевых клеток [5].

Имеется немало данных, что ВС обладает цитотоксическим действием, но кроме того, у пациентов с онкологическим заболеванием часто выявляется и гиповитаминоз ВС. Поэтому при добавлении к стандартной терапии ВС у них потенциально может улучшиться общее состояние и переносимость лечения, что было продемонстрировано в ряде исследований. Например, в многоцентровом проспективном исследовании Takahashi et al. [6] отмечалось значительное улучшение качества жизни согласно опроснику EORTC QLQ C-30 после 2-х и 4-х недель лечения высокими дозами ВС у пациентов с диссеминированным раком. Пациенты также отмечали уменьшение слабости, боли и бессонницы.

Отличия перорального применения от парентерального.

Первые клинические данные об эффективности высоких доз ВС были получены в 1970-е годы при последовательном назначении препарата – сначала внутривенно вводилась нагрузочная доза, а затем поддерживающая перорально [7].

В рандомизированном исследовании 1979 г. Creagan et al. [8] проверяли гипотезу об эффективности высоких доз ВС, однако, пациентам назначалась только пероральная форма препарата – 10 грамм в

день. Исследование не показало клинически значимого эффекта перорального ВС в сравнении с плацебо. Похожие результаты были получены в исследовании Moertel et al. [9] с аналогичным дизайном.

В дальнейшем было достоверно показано, что достижение миллимолярных концентраций, необходимых для про-оксидантного эффекта ВС, возможно только при внутривенном введении препарата. Концентрация препарата в крови может быть в 80–100 раз выше при внутривенном введении по сравнению с пероральным.

Клинические исследования высоких доз Витамина С

Доинформационные исследования продемонстрировали высокую противоопухолевую активность ВС в миллимолярных концентрациях (1–20 мМоль) на различных типах опухолей [10]. Наиболее изученными являются лейкоз [5, 11–14], рак ободочной кишки [15–19], меланома [20–22], рак предстательной железы [23, 24], рак поджелудочной железы [25]. Похожие результаты описаны и для других типов опухолей: немелкоклеточный рак легкого [26], рак молочной железы [27], рак яичников [28] и прочие [29–32].

Несмотря на представленные выше механизмы действия и существующие доинформационные данные, которые говорят о противоопухолевом эффекте ВС в высоких дозах, в клинических исследованиях не было продемонстрировано, что его применение в монорежиме приводило бы к увеличению частоты объективных ответов или общей выживаемости у пациентов. В исследовании I фазы Stephenson et al. оценивались безопасность, переносимость и фармакокинетика высоких доз ВС [33]. Семнадцати пациентам с рефрактерными к стандартной терапии опухолями в течение 4-х недель, 4 дня в неделю проводились инфузии в дозе 30–110 г/м². Ни у одного пациента не был зарегистрирован объективный ответ. В исследовании Hoffer et al. препарат вводился пациентам с распространенным раком в дозе 0,4–1,5 г/кг массы тела три раза в неделю в течение в среднем 10 недель [34]. В этом исследовании ни у одного из 24-х участников исследования не был зарегистрирован объективный ответ, однако у 2-х пациентов стабилизация заболевания на фоне лечения сохранялась более 6-ти месяцев. При этом авторы сделали вывод, что препарат безопасный и не обладает значимой токсичностью. Nielsen et al. в исследовании II фазы назначали пациентам с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы внутривенный ВС в течение 12-ти недель с последующей оценкой эффекта (1-ю неделю 5 грамм, 2-ю неделю 30 грамм, 3–12 недели 60 грамм). Первичная конечная точка – снижение ПСА на 50%, – не была отмечена ни у одного пациента; в среднем ПСА увеличивалось на 17 мкг/л [35]. Однако существуют клинические случаи, когда назначение ВС приводило к излечению от заболевания – как, на-

пример, в наблюдении A Campbell [36] и E Cameron [37]. Тогда у пациента с лимфопрлиферативным заболеванием при назначении ВС в высоких дозах дважды произошел спонтанный регресс опухоли, что авторы связали непосредственно с применением препарата. Таким образом, нельзя сделать однозначного вывода о противоопухолевой активности ВС при назначении его в монорежиме. Требуется более глубокое тестирование опухолевого материала пациентов, у которых отмечается положительный эффект, чтобы планировать дальнейшие исследования.

Изучение механизмов противоопухолевой активности ВС показало, что существуют предиктивные маркеры, потенциально повышающие чувствительность опухолевых клеток к высоким дозам ВС. Например, таким биомаркером может быть мутация KRAS. Она встречается в большинстве опухолей поджелудочной железы и более чем у половины пациентов с колоректальным раком. Yun et al. [15] обнаружили, что культура клеток с KRAS- и BRAF-мутациями избирательно погибает при воздействии высоких доз ВС, при этом здоровые клетки остаются интактными. Это происходит за счет повышенного поглощения ДНА через GLUT1 канал, который гиперэкспрессирован у KRAS-мутированных клеток. Внутри клетки ДНА запускает метаболический каскад, который приводит к образованию реактивных форм кислорода (РФК) и гибели клеток. Помимо клеточных культур, высокие дозы ВС замедляли рост опухоли у *Apc/KrasG12D* мутантных мышей. Niessner H. et al. продемонстрировали для BRAF-мутированной меланомы *in vitro*, а также на мышиных моделях, что ВС значительно уменьшает размер опухоли в монорежиме, а также в комбинации с BRAF-ингибитором [38]. Эти данные являются обоснованием для дальнейшего изучения высоких доз ВС у популяции пациентов с KRAS- и BRAF-мутациями.

Альтернативный путь повышения эффективности терапии ВС – назначение его в комбинации с другими препаратами. В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что добавление аскорбиновой кислоты повышает чувствительность раковых клеток к цитостатикам [39]. Более того, совместное применение ВС со многими химиопрепаратами показало, что они действуют синергетически [40]. Так, на основании наблюдений, что комбинация ВС и цитостатиков – карбоплатина и паклитаксела, синергетически действовала против ксенотрансплантата из клеток рака яичников, Ma et al. провели клиническое исследование 1/2а фазы, в котором оценивались токсичность и эффективность добавления ВС к стандартной химиотерапии рака яичников III–IV стадии по схеме карбоплатин+паклитаксел [41]. В исследование было включено 25 пациенток – 12 в группу стандартной терапии и 13 в группу ВС. Химиотерапия проводилась в течение 6-ти месяцев, а терапия ВС 12-ти месяцев. Авторы отметили, что добавление ВС не увеличивало частоту нежелательных явлений 3–4 степени, а также

статистически значимо снижало частоту нежелательных явлений 1–2 степени. Отмечался тренд к увеличению общей выживаемости, а также медианы времени до прогрессирования заболевания (25,5 месяцев против 16,75 месяцев), но эти изменения не были статистически значимы, так как исследование не имело достаточной мощности.

Другие авторы обратили внимание на группу KRAS-мутированных опухолей и назначали у них комбинацию ВС с цитостатиками. В исследовании I фазы Welsh et al. изучали комбинацию гемцитабина и высоких доз ВС у пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы. Пациентам проводилась стандартная терапия гемцитабином, а также 30-минутная инфузия ВС еженедельно в дозе, позволяющей достигнуть концентрацию в плазме более 20 мМоль и поддерживать ее. Девять пациентов были оценены с точки зрения токсичности и эффективности. У них не было отмечено серьезных нежелательных явлений или дозо-лимитирующей токсичности [42], а большинство нежелательных явлений были связаны с гемцитабином. Непосредственно с введением ВС авторы связали только сухость во рту (возникла у 4-х пациентов после введения и разрешилась в этот же день). Что касается эффективности, то в этом исследовании время до прогрессирования составило 26 ± 7 недель, а общая выживаемость (ОВ) 13 ± 2 месяцев, при исторической медиане ОВ на монотерапии гемцитабином 5,65 месяцев. Monti et al. провели исследование I фазы, в котором изучали комбинацию ВС и гемцитабин+эрлотиниб у пациентов с метастатическим заболеванием поджелудочной железы [43]. Инфузия ВС проводилась 3 раза в неделю в течение 8-ми недель в дозе 50, 75 или 100 мг в зависимости от когорты. Все обнаруженные нежелательные события были связаны либо с прогрессированием основного заболевания, либо с проводимой терапией гемцитабин+эрлотиниб. Предварительная оценка эффективности показала, что у 7-ми из 9-ти оцениваемых пациентов отмечалась стабилизация заболевания, у 2-х – прогрессирование. Средняя общая выживаемость в данной группе составила 182 дня. В связи с хорошим профилем токсичности ВС у пациентов с раком поджелудочной железы и с целью оценки эффективности в комбинации со стандартной химиотерапией (гемцитабин+наб-паклитаксел) в данный момент проводится исследование II фазы [434].

Еще одним заболеванием, для которого характерна высокая частота встречаемости KRAS, является колоректальный рак. В рандомизированном исследовании III фазы, представленным Wang et al., сравнивались две группы пациентов с метастатическим колоректальным раком [45]. Обе получали стандартную химиотерапию FOLFOX+бевацизумаб, плюс экспериментальная группа получала ВС в дозе 1,5 г/кг в 1–3 дни цикла. В общей популяции статистически значимых отличий в первичной конечной

точке – медиане времени без прогрессирования (мВБП) получено не было: 8,6 месяцев в группе с ВС и 8,3 месяцев без (ОР 0,86. ДИ 0,70–1,05). Однако при подгрупповом многофакторном анализе оказалось, что у пациентов с выявленной мутацией RAS добавление ВС давало преимущество – мВБП 9,2 месяцев в группе ВС против 7,8 месяцев в группе без (ОР 0,64. ДИ 0,47–0,87, $p=0,004$). Исследователи отметили, что наличие RAS-мутации является независимым фактором благоприятного ответа на терапию ВС в комбинации со стандартной терапией и рекомендовали для будущих исследований выбирать пациентов с наличием мутаций в генах RAS.

Помимо комбинации с цитостатическими препаратами, также изучаются комбинации с таргетными препаратами, в частности, с ингибиторами PARP. При достижении миллимолярных концентраций ВС происходит образование РФК, которые повреждают ДНК. Данный процесс запускает механизм репарации, в частности, активируется белок PARP, что приводит к истощению НАД⁺ и АТФ. Ma et al. продемонстрировали на клеточной культуре нейробластомы, что Аскорбат-индуцированное истощение АТФ вызывает гибель клеток [46]. Однако добавление олапариба – ингибитора PARP, – не просто приводит к восстановлению пула НАД⁺ и АТФ, а сопровождается накоплением повреждений в ДНК, связанным с большим количеством РФК и нарушением репарации, что также вызывает клеточную гибель. Описана серия из 8-ми клинических случаев, где пациенты с нарушениями в генах репарации (BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM) получали комбинацию ингибитора PARP с витамином С в высоких дозах согласно протоколу Riordan IVC [47]. Все пациенты ранее получали не менее 2-х линий стандартной терапии. У 3-х пациентов отмечался полный регресс опухоли, у 5-ти частичный регресс, комбинация имела приемлемый профиль токсичности.

Интерес также представляет влияние высоких доз ВС на иммунную систему с точки зрения взаимодействия с современными иммунотерапевтическими препаратами. В исследовании Luchtel R. A. et al. лечение высокими дозами аскорбиновой кислоты в сочетании с анти-PD1-терапией в модели сингенной лимфомы у мышей приводило к значимому ингибированию роста опухоли по сравнению с применением только одного из этих агентов [48]. Анализ иммунного микроокружения опухоли показал, что ВС значительно увеличивает внутриопухолевую инфильтрацию CD8⁺ Т-клетками и макрофагами, что приводит к усилению иммунного распознавания опухоли. Magri A. et al. показали на сингенных моделях опухолей молочной железы, колоректального рака и поджелудочной железы у мышей, что комбинация ВС и анти-PD-1 препарата приводит к наиболее значительному уменьшению объема опухоли, а также к увеличению выживаемости [49]. При этом самый глубокий эффект наблюдался у мышей с нарушением в системе репарации не-

спаренных оснований (dMMR). Комбинация ВС с анти-CTLA-4 препаратом вызывала полную регрессию опухоли у большинства мышей с нарушением dMMR, и рецидивов не наблюдалось в течение года. Авторы делают вывод, что группа пациентов с высокой мутационной нагрузкой является перспективной для изучения. Совместное применение ВС с иммунотерапией требует дальнейших клинических исследований.

Практические вопросы

Клинические исследования первых и более поздних фаз, а также опыт применения, описанный в сериях клинических случаев, позволяет сделать вывод, что ВС в высоких дозах хорошо переносится пациентами, но, тем не менее, следует учитывать некоторые особенности. У пациентов с почечной недостаточностью, высокие дозы ВС могут вызвать образование камней в почках или острую оксалатную нефропатию [50]. Такое редкое осложнение зарегистрировано у 1-го пациента из группы 9328 больных, получавших высокие дозы ВС [51].

Также перед назначением терапии высокими дозами ВС следует оценить активность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г6ФДГ) эритроцитов. Г6ФДГ в норме «помогает» эритроцитам избавляться от РФК. При дефиците Г6ФДГ эритроциты становятся уязвимыми и при повышении уровня РФК происходит

их гемолиз. Соответственно, дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г6ФДГ) в эритроцитах может привести к развитию гемолитической анемии [52].

Актуальным практическим вопросом является режим назначения витамина С – доза, время введения, частота. Проанализировав опубликованные исследования высоких доз ВС в лечении рака, Böttger et al. [53] делает вывод, что его противоопухолевый эффект отмечается лишь при внутривенном назначении, т.к. только в этом случае достигается необходимая миллимолярная концентрация. Наиболее эффективная доза составляла 1,5–2,2 гр/кг при монотерапии или 75–87,5 грамм при комбинированном назначении. Исходя из результатов наиболее успешных исследований, частота введения составляла не менее двух раз в неделю не менее 8-ми недель. К сожалению, в настоящий момент накоплено еще недостаточно информации об оптимальной дозе, частоте введения и длительности терапии ВС, что затрудняет его применение в широкой клинической практике.

Мы привели в настоящей статье множество доклинических и клинических данных, говорящих о эффективности ВС в противоопухолевом лечении. Поэтому справедливо заключить, что дальнейшее клиническое изучение этого многообещающего и малотоксичного вида терапии рака не только оправдано, но и на самом деле необходимо.

Список литературы

1. Benade L., Howard T., Burk D. Synergistic killing of Ehrlich ascites carcinoma cells by ascorbate and 3-amino-1, 2, 4,-triazole // *Oncology*. – 1969. – Vol. 23. – № 1. – P. 33–43.
2. Vissers M.C.M., Das A.B. Potential mechanisms of action for vitamin C in cancer: reviewing the evidence // *Frontiers in physiology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 809.
3. Ngo B., Van Riper J.M., Cantley L.C., Yun J. Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C // *Nature Reviews Cancer*. – 2019. – Vol. 19. – № 5. – P. 271–282.
4. Mingay M., Chaturvedi A., Bilenky M., Cao Q., Jackson L., Hui T., Moksa M., Herawi-Moussavi A., Humphries R.K., Heuser M., Hirst M. Vitamin C-induced epigenomic remodelling in IDH1 mutant acute myeloid leukaemia // *Leukemia*. – 2018. – Vol. 32. – № 1. – P. 11–20.
5. De Francesco E.M., Bonuccelli G., Maggiolini M., Sotgia F., Lisanti M.P. Vitamin C and Doxycycline: A synthetic lethal combination therapy targeting metabolic flexibility in cancer stem cells (CSCs) // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – № 40. – P. 67269.
6. Takahashi H., Mizuno H., Yanagisawa A. High-dose intravenous vitamin C improves quality of life in cancer patients // *Pers. Med. Universe*. – 2012. – Vol. 1. – P. 49–53.
7. 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. – Vol. 9. – P. 285–315.
8. Creagan E.T., Moertel C.G., O'Fallon J.R., Schutt A.J., O'Connell M.J., Rubin J., Frytak S. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer: a controlled trial // *New England Journal of Medicine*. – 1979. – Vol. 301. – № 13. – P. 687–690.
9. Moertel C.G., Fleming T.R., Creagan E.T., Rubin J., O'Connell M.J., Ames M.M. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy: a randomized double-blind comparison // *New England Journal of Medicine*. – 1985. – Vol. 312. – № 3. – P. 137–141.
10. Chen Q., Espey M.G., Sun A.Y., Pooput C., Kirk K.L., Krishna M.C., Khosh D.B., Drisko J., Levine M. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2008. – Vol. 105. – № 32. – P. 11105–11109.

11. Agathocleous M., Meacham C.E., Burgess R.J., Piskounova E., Zhao Z., Crane G.M., Cowin B.L., Bruner E., Murphy M.M., Chen W., Spangrude G.J., Hu Z., DeBerardinis R.J., Morrison S.J. Ascorbate regulates haematopoietic stem cell function and leukaemogenesis // *Nature*. – 2017. – Vol. 549. – № 7673. – P. 476–481.
12. Bonilla-Porras A.R., Jimenez-Del-Rio M., Velez-Pardo C. Vitamin K3 and vitamin C alone or in combination induced apoptosis in leukemia cells by a similar oxidative stress signalling mechanism // *Cancer cell international*. – 2011. – Vol. 11. – № 1. – P. 1–11.
13. Cimmino L., Dolgalev I., Wang Y., Yoshimi A., Martin G.H., Wang J., Ng V., Xia B., Witkowski M.T., Mitchell-Flack M., Grillo I., Bakogianni S., Ndiaye-Lobry D., Martin M.T., Guillamot M., Banb R.S., Xu M., Figueroa M.E., Dickins R.A., Abdel-Wahab O., Park C.Y., Tsirigos A., Neel B.G., Aifantis I. Restoration of TET2 function blocks aberrant self-renewal and leukemia progression // *Cell*. – 2017. – Vol. 170. – № 6. – P. 1079–1095. e20.
14. Iamsawat S., Tian L., Daenthanasanmak A., Wu Y., Nguyen H.D., Bastian D., Yu X.Z. Vitamin C stabilizes CD8+ iTregs and enhances their therapeutic potential in controlling murine GVHD and leukemia relapse // *Blood advances*. – 2019. – Vol. 3. – № 24. – P. 4187–4201.
15. Yun J., Mullarky E., Lu C., Bosch K.N., Kavalier A., Rivera K., Roper J., Chio I.I., Giannopoulou E.G., Rago C., Muley A., Asara J.M., Paik J., Elemento O., Chen Z., Pappin D.J., Dow L.E., Papadopoulos N., Gross S.S., Cantley L.C. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH // *Science*. – 2015. – Vol. 350. – № 6266. – P. 1391–1396.
16. Aguilera O., Muñoz-Sagastibelza M., Torrejón B., Borrero-Palacios A., Del Puerto-Nevado L., Martínez-Useros J., Rodríguez-Remírez M., Zazo S., García E., Fraga M., Rojo F., García-Foncillas J. Vitamin C uncouples the Warburg metabolic switch in KRAS mutant colon cancer // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7. – № 30. – P. 47954.
17. Cenigaonandia-Campillo A., Serna-Blasco R., Gómez-Ocabo L., Solanes-Casado S., Baños-Herraiz N., Puerto-Nevado L.D., Cañas J.A., Aceñero M.J., García-Foncillas J., Aguilera Ó. Vitamin C activates pyruvate dehydrogenase (PDH) targeting the mitochondrial tricarboxylic acid (TCA) cycle in hypoxic KRAS mutant colon cancer // *Theranostics*. – 2021. – Vol. 11. – № 8. – P. 3595.
18. Mamede A.C., Pires A.S., Abrantes A.M., Tavares S.D., Gonçalves A.C., Casalta-Lopes J.E., Sarmento-Ribeiro A.B., Maia J.M., Botelho M.F. Cytotoxicity of ascorbic acid in a human colorectal adenocarcinoma cell line (WiDr): in vitro and in vivo studies // *Nutrition and cancer*. – 2012. – Vol. 64. – № 7. – P. 1049–1057.
19. Pires A.S., Marques C.R., Encarnação J.C., Abrantes A.M., Mamede A.C., Laranjo M., Gonçalves A.C., Sarmento-Ribeiro A.B., Botelho M.F. Ascorbic acid and colon cancer: an oxidative stimulus to cell death depending on cell profile // *European journal of cell biology*. – 2016. – Vol. 95. – № 6-7. – P. 208–218.
20. Nakanishi K., Hiramoto K., Sato E.F., Ooi K. High-dose vitamin C administration inhibits the invasion and proliferation of melanoma cells in mice ovary // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. – 2021. – Vol. 44. – № 1. – P. 75–81.
21. Chen X.Y., Chen Y., Qu C.J., Pan Z.H., Qin Y., Zhang X., Liu W.J., Li D.F., Zheng Q. Vitamin C induces human melanoma A375 cell apoptosis via Bax-and Bcl-2-mediated mitochondrial pathways // *Oncology letters*. – 2019. – Vol. 18. – № 4. – P. 3880–3886.
22. Serrano O.K., Parrow N.L., Violet P.C., Yang J., Zornjak J., Basseville A., Levine M. Antitumor effect of pharmacologic ascorbate in the B16 murine melanoma model // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2015. – Vol. 87. – P. 193–203.
23. Pollard H.B., Levine M.A., Eidelman O., Pollard M. Pharmacological ascorbic acid suppresses syngeneic tumor growth and metastases in hormone-refractory prostate cancer // *in vivo*. – 2010. – Vol. 24. – № 3. – P. 249–255.
24. Li Z., He P., Luo G., Shi X., Yuan G., Zhang B., Seidl C., Gewies A., Wang Y., Zou Y., Long Y., Yue D., Zhang X. Increased Tumoral microenvironmental pH improves cytotoxic effect of pharmacologic ascorbic acid in castration-resistant prostate Cancer cells // *Frontiers in Pharmacology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 570939.
25. Du J., Martin S.M., Levine M., Wagner B.A., Buettner G.R., Wang S.H., Taghiyev A.F., Du C., Knudson C.M., Cullen J.J. Mechanisms of Ascorbate-Induced Cytotoxicity in Pancreatic Cancer // *Clinical Cancer Research*. – 2010. – Vol. 16. – № 2. – P. 509–520.
26. Schoenfeld J.D., Sibenaller Z.A., Mapuskar K.A., Wagner B.A., Cramer-Morales K.L., Furqan M., Sandhu S., Carlisle T.L., Smith M.C., Abu Hejleh T., Berg D.J., Zhang J., Keech J., Parekh K.R., Bhatia S., Monga V., Bodeker K.L., Abmann L., Vollstedt S., Brown H., Shanaban Kauffman E.P., Schall M.E., Hobl R.J., Clamon G.H., Greenlee J.D., Howard M.A., Schultz M.K., Smith B.J., Riley D.P., Domann F.E., Cullen J.J., Buettner G.R., Buatti J.M., Spitz D.R., Allen B.G. O₂- and H₂O₂-mediated disruption of Fe metabolism causes the differential susceptibility of NSCLC and GBM cancer cells to pharmacological ascorbate // *Cancer cell*. – 2017. – Vol. 31. – № 4. – P. 487–500. e8.
27. Ramezankhani B., Taha M.F., Javeri A. Vitamin C counteracts miR – 302/367 – induced reprogramming of human breast cancer cells and restores their invasive and proliferative capacity // *Journal of cellular physiology*. – 2019. – Vol. 234. – № 3. – P. 2672–2682.
28. Gregoraszczyk E.L., Zajda K., Tekla J., Respekta N., Zdybal P., Such A. Vitamin C supplementation had no side effect in non-cancer, but had anticancer properties in ovarian cancer cells // *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. – 2021. – Vol. 91. – № 3–4. – P. 293–303.

29. *Lu H., Wang C., Fang T., Li T., Lv G., Han Q., Yang W., Wang H.* Vitamin C preferentially kills cancer stem cells in hepatocellular carcinoma via SVCT-2 // *NPJ precision oncology*. – 2018. – Vol. 2. – № 1. – P. 1–13.
30. *Ranzato E., Biffo S., Burlando B.* Selective ascorbate toxicity in malignant mesothelioma: a redox Trojan mechanism // *American journal of respiratory cell and molecular biology*. – 2011. – Vol. 44. – № 1. – P. 108–117.
31. *Su X., Shen Z., Yang Q., Sui F., Pu J., Ma J., Ma S., Yao D., Ji M., Hou P.* Vitamin C kills thyroid cancer cells through ROS-dependent inhibition of MAPK/ERK and PI3K/AKT pathways via distinct mechanisms // *Theranostics*. – 2019. – Vol. 9. – № 15. – P. 4461.
32. *Zhou J., Chen C., Chen X., Fei Y., Jiang L., Wang G.* Vitamin C promotes apoptosis and cell cycle arrest in oral squamous cell carcinoma // *Frontiers in Oncology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 976.
33. *Stephenson C.M., Levin R.D., Spector T., Lis C.G.* Phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose intravenous ascorbic acid in patients with advanced cancer // *Cancer chemotherapy and pharmacology*. – 2013. – Vol. 72. – № 1. – P. 139–146.
34. *Hoffer L.J., Levine M., Assouline S., Melnychuk D., Padayatty S.J., Rosadiuk K., Rousseau C., Robitaille L., Miller W.H. Jr.* Phase I clinical trial of iv ascorbic acid in advanced malignancy // *Annals of Oncology*. – 2008. – Vol. 19. – № 11. – P. 1969–1974.
35. *Nielsen T.K., Højgaard M., Andersen J.T., Jørgensen N.R., Zerahn B., Kristensen B., Henriksen T., Lykkesfeldt J., Mikines K.J., Poulsen H.E.* Weekly ascorbic acid infusion in castration-resistant prostate cancer patients: A single-arm phase II trial // *36. Translational andrology and urology*. – 2017. – Vol. 6. – № 3. – P. 517.
36. *Campbell A., Jack T., Cameron E.* Reticulum cell sarcoma: Two complete 'spontaneous' regressions, in response to high-dose ascorbic acid therapy // *Oncology*. – 1991. – Vol. 48. – № 6. – P. 495–497.
37. *Cameron E., Campbell A., Jack T.* The orthomolecular treatment of cancer: III. Reticulum cell sarcoma: Double complete regression induced by high-dose ascorbic acid therapy // *Chemico-biological interactions*. – 1975. – Vol. 11. – № 5. – P. 387–393.
38. *Niessner H., Burkard M., Leischner C., Renner O., Plöger S., Meraz-Torres F., Böcker M., Hirn C., Lauer U.M., Venturelli S., Busch C., Sinnberg T.* Therapeutic Efficacy of Pharmacological Ascorbate on Braf Inhibitor Resistant Melanoma Cells In Vitro and In Vivo // *Cells*. – 2022. – Vol. 11. – № 7. – P. 1229.
39. *Vissers M.C.M., Das A.B.* Potential mechanisms of action for vitamin C in cancer: reviewing the evidence // *Frontiers in physiology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 809.
40. *Carr A.C., Cook J.* Intravenous vitamin C for cancer therapy—identifying the current gaps in our knowledge // *Frontiers in physiology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1182.
41. *Ma Y., Chapman J., Levine M., Polireddy K., Drisko J., Chen Q.* High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy // *Science translational medicine*. – 2014. – Vol. 6. – № 222. – P. 222ra18–222ra18.
42. *Welsh J.L., Wagner B.A., van't Erve T.J., Zebr P.S., Berg D.J., Halfdanarson T.R., Yee N.S., Bodeker K.L., Du J., Roberts L.J. 2nd, Drisko J., Levine M., Buettner G.R., Cullen J.J.* Pharmacological ascorbate with gemcitabine for the control of metastatic and node-positive pancreatic cancer (PACMAN): results from a phase I clinical trial // *Cancer chemotherapy and pharmacology*. – 2013. – Vol. 71. – № 3. – P. 765–775.
43. *Monti D.A., Mitchell E., Bazzan A.J., Littman S., Zabrecky G., Yeo C.J., Pillai M.V., Newberg A.B., Deshmukh S., Levine M.* Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer // *PloS one*. – 2012. – Vol. 7. – № 1. – P. e29794.
44. *Kasi P.M., Bodeker K., Berg D.J., Chandrasekharan C., Sharif S., Smith B.J., & Cullen J.J.* NCT02905578: A Phase 2 Trial of High-dose Ascorbate for Pancreatic Cancer (PACMAN 2.1).
45. *Wang F., He M.M., Xiao J., Zhang Y.Q., Yuan X.L., Fang W.J., Zhang Y., Wang W., Hu X.H., Ma Z.G., Yao Y.C., Zhuang Z.X., Zhou F.X., Ying J.E., Yuan Y., Zou Q.F., Guo Z.Q., Wu X.Y., Jin Y., Mai Z.J., Wang Z.Q., Qiu H., Guo Y., Shi S.M., Chen S.Z., Luo H.Y., Zhang D.S., Wang F.H., Li Y.H., Xu R.H.* A randomized, open-label, multicenter, phase 3 study of high-dose vitamin C plus FOLFOX+/-bevacizumab versus FOLFOX+/-bevacizumab in unresectable untreated metastatic colorectal cancer // *Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research*. – 2022. – P. CCR-22.
46. *Ma E., Chen P., Wilkins H.M., Wang T., Swerdlow R.H., Chen Q.* Pharmacologic ascorbate induces neuroblastoma cell death by hydrogen peroxide mediated DNA damage and reduction in cancer cell glycolysis // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2017. – Vol. 113. – P. 36–47.
47. *Riordan H.D., Hummingbake R.B., Riordan N.H., Jackson J.J., Meng X., Taylor P., Casciari J.J., González M.J., Miranda-Massari J.R., Mora E.M., Rosario N., Rivera A.* Intravenous ascorbic acid: protocol for its application and use // *Puerto Rico health sciences journal*. – 2003. – Vol. 22. – № 3.
48. *Luchtel R.A., Bbagat T., Pradban K., Jacobs W.R. Jr., Levine M., Verma A., Shenoy N.* High-dose ascorbic acid synergizes with anti-PD1 in a lymphoma mouse model // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2020. – Vol. 117. – № 3. – P. 1666–1677.

49. Magri A., Germano G., Lorenzato A., Lamba S., Chilà R., Montone M., Amodio V., Ceruti T., Sassi F., Arena S., Abrignani S., D'Incalci M., Zucchetti M., Di Nicolantonio F., Bardelli A. High-dose vitamin C enhances cancer immunotherapy // *Science Translational Medicine*. – 2020. – Vol. 12. – № 532. – P. eaay8707.
50. Cossey L.N., Rahim F., Larsen C.P. Oxalate nephropathy and intravenous vitamin C // *American journal of kidney diseases*. – 2013. – Vol. 61. – № 6. – C. 1032–1035.
51. Padayatty S.J., Sun A.Y., Chen Q., Espey M.G., Drisko J., Levine M. Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medicine practitioners and adverse effects // *PloS one*. – 2010. – Vol. 5. – № 7. – P. e11414.
52. Quinn J., Gerber B., Fouche R., Kenyon K., Blom Z., Muthukanagaraj P. Effect of high-dose vitamin C infusion in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient patient // *Case reports in medicine*. – 2017. – T. 2017.
53. Böttger F., Vallés-Martí A., Cabn L., Jimenez C.R. High-dose intravenous vitamin C, a promising multi-targeting agent in the treatment of cancer // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. – 2021. – Vol. 40. – № 1. – P. 1-44.

References

1. Benade L., Howard T., Burk D. Synergistic killing of Ehrlich ascites carcinoma cells by ascorbate and 3-amino-1,2,4-triazole. *Oncology*. 1969; 23(1): 33-43. Doi: 10.1159/000224465. PMID: 5774953.
2. Vissers M.C.M., Das A.B. Potential Mechanisms of Action for Vitamin C in Cancer: Reviewing the Evidence. *Front Physiol*. 2018 Jul 3; 9: 809. Doi: 10.3389/fphys.2018.00809. PMID: 30018566.
3. Ngo B. et al. Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. *Nat Rev Cancer*. 2019 May; 19(5): 271-282. Doi: 10.1038/s41568-019-0135-7. PMID: 30967651.
4. Mingay M., et al. Vitamin C-induced epigenomic remodelling in IDH1 mutant acute myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2018 Jan; 32(1): 11-20. Doi: 10.1038/leu.2017.171. Epub 2017 Jun 2. PMID: 28663574.
5. De Francesco E.M., et al. Vitamin C and Doxycycline: A synthetic lethal combination therapy targeting metabolic flexibility in cancer stem cells (CSCs). *Oncotarget*. 2017 Jun 9; 8(40): 67269-67286. Doi: 10.18632/oncotarget.18428. PMID: 28978032.
6. Takahashi Hidenori, Haruyoshi Mizuno, and Atsuo Yanagisawa. "High-dose intravenous vitamin C improves quality of life in cancer patients." *Personalized Medicine Universe 1.1* (2012): 49-53.
7. 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 Oct; 9(4): 285-315. Doi: 10.1016/0009-2797(74)90019-2. PMID: 4430016.
8. Creagan E.T., et al. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. *N Engl J Med*. 1979 Sep 27; 301(13): 687-90. Doi: 10.1056/NEJM197909273011303. PMID: 384241.
9. Moertel C.G., et al. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *N Engl J Med*. 1985 Jan 17; 312(3): 137-41. Doi: 10.1056/NEJM198501173120301. PMID: 3880867.
10. Chen Q., et al. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Aug 12; 105(32): 11105-9. Doi: 10.1073/pnas.0804226105. Epub 2008 Aug 4. PMID: 18678913.
11. Agathocleous M., et al. Ascorbate regulates haematopoietic stem cell function and leukaemogenesis. *Nature*. 2017 Sep 28; 549(7673): 476-481. Doi: 10.1038/nature23876. Epub 2017 Aug 21. PMID: 28825709.
12. Bonilla-Porras A.R., Jimenez-Del-Rio M., Velez-Pardo C. Vitamin K3 and vitamin C alone or in combination induced apoptosis in leukemia cells by a similar oxidative stress signalling mechanism. *Cancer Cell Int*. 2011 Jun 10; 11: 19. Doi: 10.1186/1475-2867-11-19. PMID: 21663679.
13. Cimmino L., et al. Restoration of TET2 Function Blocks Aberrant Self-Renewal and Leukemia Progression. *Cell*. 2017 Sep 7; 170(6):1079-1095.e20. Doi: 10.1016/j.cell.2017.07.032. Epub 2017 Aug 17. PMID: 28823558.
14. Iamsawat S., et al. Vitamin C stabilizes CD8+ iTregs and enhances their therapeutic potential in controlling murine GVHD and leukemia relapse. *Blood Adv*. 2019 Dec 23; 3(24): 4187-4201. Doi: 10.1182/bloodadvances.2019000531. PMID: 31856270.
15. Yun J., et al. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. *Science*. 2015 Dec 11; 350(6266): 1391-6. Doi: 10.1126/science.aaa5004. Epub 2015 Nov 5. PMID: 26541605.
16. Aguilera O., et al. Vitamin C uncouples the Warburg metabolic switch in KRAS mutant colon cancer. *Oncotarget*. 2016 Jul 26; 7(30): 47954-47965. Doi: 10.18632/oncotarget.10087. PMID: 27323830.
17. Cenigaonandia-Campillo A., et al. Vitamin C activates pyruvate dehydrogenase (PDH) targeting the mitochondrial tricarboxylic acid (TCA) cycle in hypoxic KRAS mutant colon cancer. *Theranostics*. 2021 Jan 25; 11(8): 3595-3606. Doi: 10.7150/thno.51265. PMID: 33664850.
18. Mamede A.C., et al. Cytotoxicity of ascorbic acid in a human colorectal adenocarcinoma cell line (WiDr): in vitro and in vivo studies. *Nutr Cancer*. 2012; 64(7): 1049-57. Doi: 10.1080/01635581.2012.713539. Epub 2012 Sep 13. PMID: 22974001.

19. Pires A.S., et al. Ascorbic acid and colon cancer: an oxidative stimulus to cell death depending on cell profile. *Eur J Cell Biol.* 2016 Jun-Jul; 95(6-7): 208-18. Doi: 10.1016/j.ejcb.2016.04.001. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27083410.
20. Nakanishi K., et al. High-Dose Vitamin C Administration Inhibits the Invasion and Proliferation of Melanoma Cells in Mice Ovary. *Biol Pharm Bull.* 2021; 44(1): 75-81. Doi: 10.1248/bpb.b20-00637. PMID: 33390553.
21. Chen X.Y., et al. Vitamin C induces human melanoma A375 cell apoptosis via Bax- and Bcl-2-mediated mitochondrial pathways. *Oncol Lett.* 2019 Oct; 18(4): 3880-3886. Doi: 10.3892/ol.2019.10686. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31516599.
22. Serrano O.K., et al. Antitumor effect of pharmacologic ascorbate in the B16 murine melanoma model. *Free Radic Biol Med.* 2015 Oct; 87: 193-203. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.032. Epub 2015 Jun 26. PMID: 26119785.
23. Pollard H.B., et al. Pharmacological ascorbic acid suppresses syngeneic tumor growth and metastases in hormone-refractory prostate cancer. *In Vivo.* 2010 May-Jun; 24(3): 249-55. PMID: 20554995.
24. Li Z., et al. Increased Tumoral Microenvironmental pH Improves Cytotoxic Effect of Pharmacologic Ascorbic Acid in Castration-Resistant Prostate Cancer Cells. *Front Pharmacol.* 2020 Sep 23; 11: 570939. Doi: 10.3389/fphar.2020.570939. PMID: 33071784.
25. Du J., et al. Mechanisms of ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2010 Jan 15; 16(2): 509-20. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1713. Epub 2010 Jan 12. PMID: 20068072.
26. Schoenfeld J.D., et al. O₂- and H₂O₂-Mediated Disruption of Fe Metabolism Causes the Differential Susceptibility of NSCLC and GBM Cancer Cells to Pharmacological Ascorbate. *Cancer Cell.* 2017 Apr 10; 31(4): 487-500.e8. Doi: 10.1016/j.ccell.2017.02.018. Epub 2017 Mar 30. Erratum in: *Cancer Cell.* 2017 Aug 14;32(2):268. PMID: 28366679.
27. Ramezankhani B., Taha M.F., Javeri A. Vitamin C counteracts miR-302/367-induced reprogramming of human breast cancer cells and restores their invasive and proliferative capacity. *J Cell Physiol.* 2019 Mar; 234(3): 2672-2682. Doi: 10.1002/jcp.27081. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30191953.
28. Gregoraszczyk E.L. et al. Vitamin C supplementation had no side effect in non-cancer, but had anticancer properties in ovarian cancer cells. *Int J Vitam Nutr Res.* 2021 Jun; 91(3-4): 293-303. Doi: 10.1024/0300-9831/a000634. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32008465.
29. Lu H., et al. Vitamin C preferentially kills cancer stem cells in hepatocellular carcinoma via SVCT-2. *NPJ Precis Oncol.* 2018 Jan 8; 2(1): 1. Doi: 10.1038/s41698-017-0044-8. PMID: 29872720.
30. Ranzato E., Biffo S., Burlando B. Selective ascorbate toxicity in malignant mesothelioma: a redox Trojan mechanism. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011 Jan; 44(1): 108-17. Doi: 10.1165/rcmb.2009-0340OC. Epub 2010 Mar 4. PMID: 20203294.
31. Su X., et al. Vitamin C kills thyroid cancer cells through ROS-dependent inhibition of MAPK/ERK and PI3K/AKT pathways via distinct mechanisms. *Theranostics.* 2019 Jun 9; 9(15): 4461-4473. Doi: 10.7150/thno.35219. PMID: 31285773.
32. Zhou J., et al. Vitamin C Promotes Apoptosis and Cell Cycle Arrest in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol.* 2020 Jun 10; 10: 976. Doi: 10.3389/fonc.2020.00976. PMID: 32587830.
33. Stephenson C.M., et al. Phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose intravenous ascorbic acid in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013 Jul; 72(1): 139-46. Doi: 10.1007/s00280-013-2179-9. Epub 2013 May 14. PMID: 23670640.
34. Hoffer L.J., et al. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann Oncol.* 2008 Nov; 19(11): 1969-74. Doi: 10.1093/annonc/mdn377. Epub 2008 Jun 9. Erratum in: *Ann Oncol.* 2008 Dec; 19(12): 2095. PMID: 18544557.
35. Nielsen T.K., et al. Weekly ascorbic acid infusion in castration-resistant prostate cancer patients: a single-arm phase II trial. *Transl Androl Urol.* 2017 Jun; 6(3): 517-528. Doi: 10.21037/tau.2017.04.42. PMID: 28725594.
36. Campbell A., Jack T., Cameron E. Reticulum cell sarcoma: two complete 'spontaneous' regressions, in response to high-dose ascorbic acid therapy. A report on subsequent progress. *Oncology.* 1991; 48(6): 495-7. Doi: 10.1159/000226988. PMID: 1749589.
37. Cameron E., Campbell A., Jack T. The orthomolecular treatment of cancer. III. Reticulum cell sarcoma: double complete regression induced by high-dose ascorbic acid therapy. *Chem Biol Interact.* 1975 Nov; 11(5): 387-93. Doi: 10.1016/0009-2797(75)90007-1. PMID: 1104207.
38. Niessner H., et al. Therapeutic Efficacy of Pharmacological Ascorbate on Braf Inhibitor Resistant Melanoma Cells In Vitro and In Vivo. *Cells.* 2022 Apr 5; 11(7): 1229. Doi: 10.3390/cells11071229. PMID: 35406796.
39. Vissers M.C.M., Das A.B. Potential Mechanisms of Action for Vitamin C in Cancer: Reviewing the Evidence. *Front Physiol.* 2018 Jul 3; 9: 809. Doi: 10.3389/fphys.2018.00809. PMID: 30018566.
40. Carr A.C., Cook J. Intravenous Vitamin C for Cancer Therapy - Identifying the Current Gaps in Our Knowledge. *Front Physiol.* 2018 Aug 23; 9: 1182. Doi: 10.3389/fphys.2018.01182. PMID: 30190680.
41. Ma Y., et al. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med.* 2014 Feb 5; 6(222): 222ra18. Doi: 10.1126/scitranslmed.3007154. PMID: 24500406.

42. *Welsb J.L., et al.* Pharmacological ascorbate with gemcitabine for the control of metastatic and node-positive pancreatic cancer (PACMAN): results from a phase I clinical trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013 Mar; 71(3): 765-75. Doi: 10.1007/s00280-013-2070-8. Epub 2013 Feb 5. PMID: 23381814.

43. *Monti D.A., et al.* Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *PLoS One.* 2012; 7(1): e29794. Doi: 10.1371/journal.pone.0029794. Epub 2012 Jan 17. PMID: 22272248.

44. *Kasi P.M., et al.* A phase II trial of pharmacological ascorbate, gemcitabine, and nabpaclitaxel for metastatic pancreatic cancer. 2020. Doi: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.TPS791 *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 4_suppl.

45. *Wang F., et al.* A randomized, open-label, multicenter, phase 3 study of high-dose vitamin C plus FOLFOX +/- bevacizumab versus FOLFOX +/- bevacizumab in unresectable untreated metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2022 Aug 5; CCR-22-0655. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0655. Epub ahead of print. PMID: 35929990.

46. *Ma E., et al.* Pharmacologic ascorbate induces neuroblastoma cell death by hydrogen peroxide mediated DNA damage and reduction in cancer cell glycolysis. *Free Radic Biol Med.* 2017 Dec; 113: 36-47. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.09.008. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28916476.

47. *Riordan H.D., et al.* Intravenous ascorbic acid: protocol for its application and use. *P R Health Sci J.* 2003 Sep; 22(3): 287-90. PMID: 14619456.

48. *Luchtel R.A., et al.* High-dose ascorbic acid synergizes with anti-PD1 in a lymphoma mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020 Jan 21; 117(3): 1666-1677. Doi: 10.1073/pnas.1908158117. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31911474.

49. *Magri A., et al.* High-dose vitamin C enhances cancer immunotherapy. *Sci Transl Med.* 2020 Feb 26; 12(532): eaay8707. Doi: 10.1126/scitranslmed.aay8707. PMID: 32102933.

50. *Cossey L.N., Rabim F., Larsen C.P.* Oxalate nephropathy and intravenous vitamin C. *Am J Kidney Dis.* 2013 Jun; 61(6): 1032-5. Doi: 10.1053/j.ajkd.2013.01.025. Epub 2013 Mar 30. PMID: 23548555.

51. *Padayatty S.J., et al.* Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medicine practitioners and adverse effects. *PLoS One.* 2010 Jul 7; 5(7): e11414. Doi: 10.1371/journal.pone.0011414. PMID: 20628650.

52. *Quinn J., et al.* Effect of High-Dose Vitamin C Infusion in a Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase-Deficient Patient. *Case Rep Med.* 2017; 2017: 5202606. Doi: 10.1155/2017/5202606. Epub 2017 Nov 26. PMID: 29317868.

53. *Böttger F., et al.* High-dose intravenous vitamin C, a promising multi-targeting agent in the treatment of cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021 Oct 30; 40(1): 343. Doi: 10.1186/s13046-021-02134-y. PMID: 34717701.