

대장암환자에서 혈중 총 항산화능의 변화

대구효성가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, ¹임상병리학교실
²대구보훈병원 일반외과 및 ³울산대학교 의과대학 외과학교실

권영득 · 이한일 · 박기혁 · 주대현 · 박성환 · 유용운
박기호 · 전창호¹ · 천종울² · 김진천³

= Abstract =

Changes of Antioxidant Capacity in Colorectal Cancer Patients

Young Deuk Kwon, M.D., Han Il Lee, M.D., Ki Hyuk Park, M.D.
Dae Hyun Joo, M.D., Sung Whan Park, M.D., Yong Oon Yoo, M.D.
Ki Ho Park, M.D., Chang Ho Jeon, M.D.¹, Jong Yul Cheon, M.D.²
and Jin Cheon Kim, M.D.³

*Departments of Surgery and ¹Clinical Pathology,
Catholic University of Taegu-Hyosung College of Medicine,
²Department of Surgery, Taegu Veteran's Hospital and
³Department of Surgery, University of Ulsan College of Medicine*

Purpose: Free radicals are defined as any species capable of independent existence that contains one or more unpaired electrons and they have the effects on carcinogenesis and tumor progression by causing mutations on genetic structure or suppressing repair of mutated DNA. This study was aimed to identify changes of antioxidant capacity in carcinogenesis and tumor progression of colorectal cancer (CRC). **Methods:** We studied the level of serum antioxidant capacity using ABTS technique for 34 CRC patients who were operated between July 1997 and January 1998 at department of surgery, Taegu Catholic Medical Center and compared with 38 persons who had normal value of liver function during the same period. **Results:** CRC patients showed decreased serum antioxidant capacity level compared to that of control group (CRC male 1.23 ± 0.15 mmol/L, CRC female 1.11 ± 0.13 mmol/L, control male 1.40 ± 0.15 , control female 1.35 ± 0.11 mmol/L). Changes of antioxidant capacity levels were not correlated with stages, even though the marginal difference between T-stages (T1/2 1.23 ± 0.10 mmol/L, T3/4 1.16 ± 0.15 mmol/L). **Conclusions:** Free radicals may be the causative agent of colorectal carcinogenesis and can be associated with early phase of carcinogenesis rather than tumor progression.

Key Words: Antioxidant capacity, Colorectal cancer

책임저자: 권영득, 대구직할시 남구 대명 4동 3056-6번지, 대구효성가톨릭대학교 의과대학 일반외과(우편번호: 705-034)
(Tel: 053-650-4886, Fax: 053-624-7185, E-mail: Gsjoo@chollian.net)

본 논문은 1998년 춘계대한외과학술대회에서 구연 발표함.

서 론

유리기(free radical)는 하나 또는 그 이상의 짝짓지 않은 전자(unpaired electron)를 가지는 물질로서 과산화기(superoxide radical), 수산화기(hydroxyl radical), 산화기(oxide radical), 과산화초산화기(peroxyl radical) 등이 있으며 Carroll등¹은 뇌질환, 심혈관계 질환, 자가면역질환, 안질환, 위장관질환, 신장질환 등 여러 질환의 발생에 유리기들이 관여함을 보고한 바 있다.

이러한 유리기들은 또한 발암현상(carcinogenesis)에도 관여하는 것으로 알려져 있는데 디옥시라이보핵산(DNA)에 손상을 주고 유전자에 변형을 초래함으로써 발암현상에 관여하는 것으로 알려져 있으며^{2,5} 이러한 유리기로부터 인체의 세포들을 보호해줄 수 있는 항산화물질들의 암에 대한 치료적 효용성² 역시 비록 현재까지는 임상적인 검증은 얻지 못했으나 그 가능성은 인정되고 있으며 이에 대한 많은 연구가 진행중이다.

유리기들은 대장암의 발생과정에서 관찰되는 디옥시라이보핵산의 저메틸화와⁶ K-ras 종양억제 유전자 또는 p53 종양억제유전자의 돌연변이를⁵ 일으킬 수 있으며 이러한 유리기들은 대장암의 발암현상에 원인적인 인자로서 관여하는 것으로

보고되고 있다.⁷⁻¹⁰

저자들은 대장암환자에 있어서 종양의 진행 정도에 따른 혈중 총 항산화능의 변화를 알아보기 위하여 본 연구를 실시하였다.

대상 및 방법

1997년 6월 1일부터 1998년 1월 31일까지 대구 효성가톨릭대학병원 일반외과에서 대장암으로 수술을 받은 34명을 환자군으로 하였으며, 같은 기간내 본원 건강검진센터에서 검진한 40세 이상의 사람들중 간기능 검사상 정상이었던 38명을 대조군으로 하였다.

혈중 총항산화능은 ABTS technique¹¹을 이용하여 측정하였는데 이 검사방법에서는 대상 환자들에서 혈액 3 cc를 채취하여 혈청을 분리, -70°C에 보관후 ABTS[®] (Randox Ltd., Antrim, UK) 억제법을 이용하여 Hitachi747[®] (Hitachi Ltd., Nakashi, Japan)로 측정하였다. 먼저 1차 시약내에 들어 있는 metmyoglobin과 hydrogen peroxide의 반응을 통해서 과산화물이 생성되면 이것은 제 2시약에 들어 있는 ABTS를 산화시켜서 ABTS과산화물을 만들게 되고 이 상태에서 혈액과 반응을 시켰을 때 혈중내 항산화물질이 많이 존재하면 ABTS 과산화물의 생성이 억제되어서 적은 양의 ABTS 과산

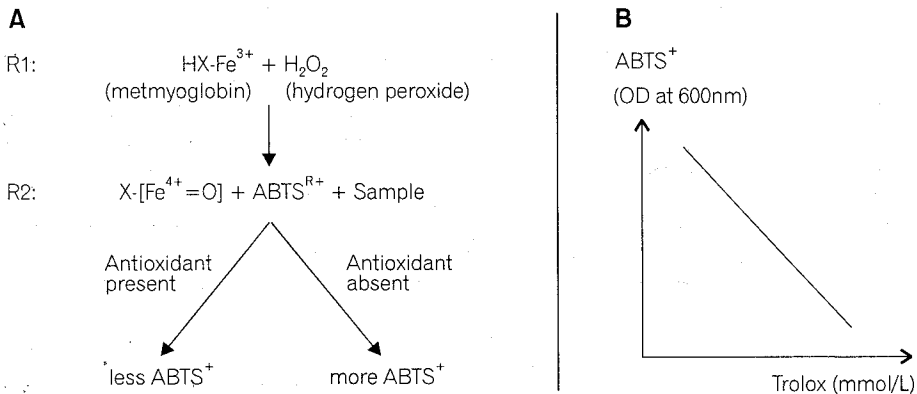


Fig. 1. A. Chemical reaction between metmyoglobin and hydrogen peroxide (R1) and between ABTS^+ and sample (R2). B. Quantitative relationship between ABTS^+ and Trolox.
 ABTS^+ = reductive form of ABTS (2,2'-azinobis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid superoxide)

화물이 만들어지고 혈중내 항산화물질이 적게 존재하면 ABTS 과산화물의 생성이 억제되지 않아서 많은 양의 ABTS과산화물이 발생한다.

ABTS 과산화물은 600 nm의 청녹색을 나타내므로 분광측정기(spectrophotometer)를 이용하여 정량할 수 있다. 합성된 수용성 비타민 E 유도체인 Trolox는 항산화능을 가지는 물질이며 ABTS 과산화물과는 역비례관계를 나타내므로 앞서의 반응에서 측정된 분광측정기상의 수치를 이러한 역비례관계를 나타내는 그래프에 대입하여 혈중 총 항산화능을 Trolox Unit (mmol/L)로 표시하여 측정할 수 있었다(Fig. 1).

혈중 총 항산화능은 알부민, 포도당 및 요산등에 의하여 변화될 수 있고, 또한 간기능 및 신장기능에 따라 변화될 수 있으므로¹¹ 포도당, 알부민, AST, ALT, 콜레스테롤, 요산 및 크레아티닌등의 검사를 함께 실시하였다.

통계는 SPSS (ver. 7.0, SPSS Inc., Chicago, U.S.A.)를 이용한 t-test, chi-square test를 실시하여 $p < 0.05$ 일 때 의의가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1) 성별 및 연령별 분포

환자군에서 남녀의 비는 1.3 : 1이며 평균연령

(± 2 배수 표준편차)은 각각 57.6 ± 12.1 , 62.4 ± 11.5 세였고, 대조군에서는 남녀비 1.18 : 1, 평균연령(± 2 배수 표준편차) 56.1 ± 12.2 , 54 ± 16.7 세로 두 군간에는 통계학적으로 차이가 없었으며 환자군은 1기 2명, 2기 11명, 3기 13명, 4기 8명이었으며 4기에는 1예의 재발성 대장암이 포함되었다(Table 1).

2) 환자군과 대조군의 비교

환자군 남녀의 항산화능 평균(± 2 배수 표준편차)이 각 1.12 ± 0.15 , 1.10 ± 0.13 이었고 대조군에서는 남녀 각 1.4 ± 0.17 , 1.35 ± 0.13 mmol/L로 두 군간에는 통계학적으로 유의하게 환자군에서 대조

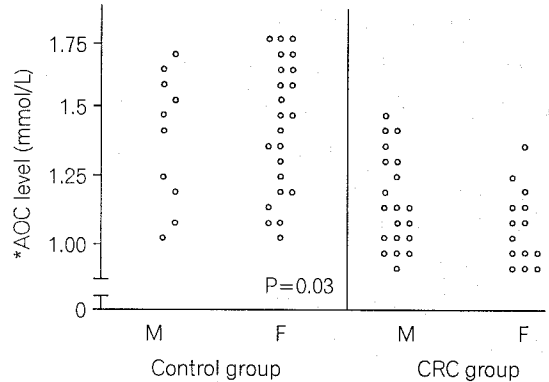


Fig. 2. Comparisons of *AOC levels between CRC and Control group. *AOC = antioxidant capacity

Table 1. Patients profile

	*CRC		Control		P-value
	M	F	M	F	
	19	15	12	26	
Age mean (range)	57 (34~78)	61 (39~86)	54 (40~83)	56 (41~79)	>0.05
† Stage I	1	1			
II	7	4			
III	7	6			
†IV	4	4			

*CRC = colorectal cancer

†AJCC, 1994; † includes one case of recurrent cancer

Table 2. Comparisons of antioxidant capacity between T-stages

T-stage	AOC* (mean±2SD) (mmol/L)	No. of normal limit	No. decreased value	Total
T ₁ /T ₂	1.23±0.010	5	0	5
T ₃ /T ₄	1.16±0.15	17	12	29

p = 0.03

*AOC = antioxidant capacity

Table 3. Comparisons of antioxidant capacity between N-stages

N-stage	AOC (mean±2SD)	No. of normal limit	No. of decreased value	Total
N ₀	1.18±0.16	12	5	17
N ₁₋₃	1.16±0.14	10	7	17

p value > 0.05

Table 4. Comparisons of antioxidant capacity between M-stages

M-stage	AOC (mean±2SD)	No. of normal limit	No. of decreased value	Total
M ₀	1.17±0.16	17	10	27
M ₁	1.16±0.09	5	2	7

p value > 0.05

군에 비해 혈중 총 항산화능이 저하되어 있는 것으로 나타났다(*P*=0.03)(Fig. 2).

3) T 병기에서의 변화

대장암 환자의 혈중 총항산화능의 평균인 1.17 mmol/L를 기준으로 하였을 때, T₂까지가 5예 모두 정상범위였으며 T₃ 이상의 군에서는 29예중 12예(41.3%)에서 감소한 것으로 나타나 두 군간의 비교에서는 T₃ 이상의 군에서 T₂ 이하의 군에 비하여 혈중 총항산화능이 저하되어 있는 것으로 나타났다(*P*=0.03)(Table 2).

4) 림프절 전이 유무에 따른 변화

림프절 전이가 없는 군에서는 17예중 5예(29.4%)에서 감소된 것으로 나타났고 림프절 전이가 있는 군에서는 17예중 7예(41.1%)에서 감소된 것

로 나타나 림프절전이 양성군에서 감소하였으나 통계학적인 차이는 없었다(Table 3).

5) 원격전이 유무에 따른 변화

원격전이가 없는 군에서는 27예중 10예(37%)에서 감소한 것으로 나타났고 원격전이가 있는 군에서는 7예중 2예(28.5%)에서 감소한 것으로 나타나 원격전이 유무에 따른 차이가 없는 것으로 나타났다(Table 4).

6) TNM 병기에서의 변화

TNM병기 1기에서는 항산화능이 2예 모두 정상범위였으며 2기에서는 11예중 4예(36.3%)에서 감소하였고 3기는 13예중 6예(46.1%), 4기에서는 8예중 2예(25%)에서 감소한 것으로 나타나 병기의 진행정도에 따른 항산화능의 차이는 없는 것으로

Table 5. Comparisons of antioxidant capacity between stages*

Stages	AOC (mean ± 2SD)	No. of normal limit	No. of decreased value	Total
I	1.15 ± 0.02	2	0	2
II	1.19 ± 0.20	7	4	11
III	1.14 ± 0.12	7	6	13
IV	1.19 ± 0.13	6	2	8

*AJCC, 1994

p value > 0.05

나타났다(Table 5).

고 찰

유리기는 하나 또는 그 이상의 짝짓지 않은 전자를 가지는 물질로 정의될 수 있고 과산화기, 수산화기, 산화기, 과산화초산기 등이 대표적인 유리기들인데 이러한 물질들은 세포내 환원형 NADH, glutathione, ATP의 농도를 감소시키고 Ca^{2+} 를 증가시켜서 핵산, 단백질, 아미노산, 당질 등의 모든 생화학적 구성물들에 손상을 입히면서 세포막의 기능, 세포내 대사, 유전자 발현과 같은 세포의 활성에 영향을 주고 이러한 기전을 통하여 에이즈, 동맥경화증, 백내장, 중추신경계 질환, 당뇨병, 염증성 장질환, 간질환, 운동신경계의 질환, 파킨슨씨병, 호흡기계 질환, 류마치스성 관절염 등의 여러가지 질환의 발생에 관여하는 것으로 알려져 있다.¹

그외에도 Dasgupta등¹²은 중환자실의 환자들에서 대조군에 비해 혈중 총항산화능이 유의하게 저하되어 있다고 하였고 Paul등¹³은 만성 신부전 환자군에서 혈중 총항산화능이 심혈관계의 합병증발생에 영향을 준다는 것을 보고하고 있어서 유리기들이 인체의 여러 질환의 발생에 원인인자로서 중요한 역할을 함을 알 수 있었으며 위의 두 보고에서는 ABTS technique을 이용하여 혈중 총항산화능을 측정하였다.

항산화제는 이러한 유리기들을 중화시켜주는 물질로서 생체내에서 유리기에 의한 조직 손상 내지는 질환의 발생을 막아주는 기능을 하며^{2,14}

그 기능에 따라 3가지로 구분될 수 있다. 새로운 유리기의 생성을 예방해주는 기능을 하는 일차 항산화물질로는 Superoxide dismutase, Glutathione peroxidase, Ceruloplasmin, Transferrin, Ferritin 등이 있고 새로이 생성된 유리기가 작용을 나타내기 전에 제거해주는 이차 항산화물질에는 Vitamin E, Vitamin C, β -Carotene, Urate, Bilirubin, Albumin 등이 있다. 그리고 유리기에 의한 손상을 복구해주는 삼차 항산화물질에는 DNA repair enzyme, Methionine, Sulphoxide reductase 등이 있는데 Colacchio등¹⁵은 ascorbic acid와 α -tocopherol이 대장암에 대해서 화학적 예방인자로 작용할 수 있다고 보고하였다.

일반적으로 항산화능을 측정하는 방법으로는 Enhanced Chemiluminescence, ABTS (2,2'-azino-bis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) Technique,¹¹ Total Radical Trapping Antioxidant Parameter (TRAP) Technique¹⁶의 3가지가 있으며,¹⁷ 본 연구에서는 이들중 ABTS technique을 이용하여 혈중 총항산화능을 측정하였는데 이것은 다른 두 가지 방법들과 비교하였을 때 비교적 최근에 제안되어서 이용되고 있는 것으로서 특히 TRAP technique에 비해서 보다 간편하고 빠르게 시행할 수 있는 장점이 있으며 주로 혈장과 같은 체액의 항산화능을 측정하는데 적합한 방법이다.¹¹ ABTS technique을 이용하여서 측정된 혈중 총 항산화능은 조직 혹은 세포내의 항산화능을 간접적으로 시사할 수 있는 척도가 될 수 있는데 일반적으로 남자가 여자에 비하여 증가되어 있고 노인들에서는 감소¹⁸되어 있으며 당뇨, 장기 입원환자 및 위급한 환자

등에서는 감소되어 있는 것으로 알려져 있는데 본 연구에서도 환자군과 대조군 모두 남성에서 여성보다 항산화능이 높게 나타났다. 그리고 항산화능은 알부민, 요산, 크레아티닌 및 총 빌리루빈과 상관관계¹¹를 가지고 있으므로 환자군과 대조군의 항산화능 측정시 상기의 인자들도 같이 측정하여서 이들에 의해서 항산화능의 차이가 나타나는 것을 방지할 필요가 있는 것으로 보인다.

이러한 유리기들과 또한 이들의 해독작용으로부터 인체를 보호해주는 기능을 하는 항산화계의 상관관계는 인체의 여러종류의 암의 발생과 진행 과정에 관여하며 이에 대한 많은 연구들이 진행되고 있다. Sun¹⁹은 유리기들이 발암현상 및 종양 진행의 여러 단계에 관여하며 항산화물질이 이에 대한 방어인자로 작용함을 보고하였는데 특히 Cerutti⁵은 DNA에 영구적인 구조적 변화를 일으키거나 세포질 또는 핵내 신호전달체계의 활성화 그리고 스트레스 유전자나 스트레스 단백질의 활성을 조절하는 등의 역할을 하는 것을 통하여 여러 가지 질환과 특히 각종 암의 발생 및 진행에도 관여함을 보고함으로써 유리기들이 발암과정에 관여하는 기전에 대하여 비교적 자세하게 언급하였고, Cerda⁶이 유리기들이 DNA의 메틸화에 변형을 초래하는 것이 발암현상을 촉진한다고 한 것과 Lelia²⁰이 니켈의 유리기를 통한 발암현상 유도를 보고한 것, 그리고 Della²¹이 유리기들이 혈색소의 세포막 투과성을 변형시켜서 산화적 스트레스에 약한 상태로 변형시키는 것이 발암현상에 관여한다고 보고한 것을 통하여 유리기들이 발암과정에서 중요한 역할을 한다고 알려지고 있다. 실제로 자외선에 의한 피부암, 담배로 인한 폐암, 갑상선암,²² 유방암, 간암, 대장암, 전립선암,²³ 자궁경부암²⁴ 등은 모두 유리기들이 그 발생 과정 및 진행에 관여하는 것으로 보고되고 있는 암들이다.

대장암은 유리기들이 발암과정 및 진행에 관여하며⁷ 최균에는 항산화물질들을 대장암의 치료적 인자로 활용하는 것에 대해 활발한 연구가 진행되고 있다. Pappalardo¹⁰은 베타카로텐, 비타민

C, 비타민 E와 대장암의 발암과정의 관계에 대해 보고하였는데 항산화계의 활성이 저하되면서 유리기들의 양이 증가되고 증가된 유리기들에 의하여 DNA가 손상을 받게 되며 결과적으로 유전자에 변형을 초래하게 된다. 이러한 일련의 과정들이 정상점막에서 대장선종 및 대장암으로 진행되는 변형과정을 야기하는 것으로 생각되며 항산화물질들이 대장암의 화학적 예방인자 작용할 수도 있다는 가능성을 제시하였다. 그 외에도 Satomi²⁵은 대장암의 진행에 superoxide dismutase의 활성도가 중요한 역할을 담당한다고 하였으며, Babb⁷은 대장에는 음식물로부터 유래된 철이 다량 존재하며, 여기에서 발생하는 유리기들이 대장암의 원인으로 작용한다고 하였고 Beno²⁶은 대장선종, 대장암, 대조군에서 대장점막의 항산화능을 비교하였을 때 대장선종과 대장암환자의 점막조직에서 유리기들이 증가되면서 항산화물질들도 증가되어 있음을 보고하였는데 이에 의하여 대장선종 및 대장암 환자군의 대장점막에서 유리기들의 발생과 항산화물질의 소모가 많이 일어남을 알 수 있으며 비록 본 연구는 혈중 총항산화능을 비교하였으나 비슷한 결과가 나와서 본 연구에서 대장암환자군에서 혈중 총 항산화능이 대조군에 비해 저하된 것과 관련지어서 고찰할 수 있을 것으로 생각되며 향후 동일환자의 혈중 및 조직내 항산화능의 관계에 대한 조사가 필요할 것으로 보인다.

또한 병기별 항산화능의 비교에서는 T 병기에 따른 혈중 총 항산화능의 변화는 T₁과 T₂ 병기의 환자들을 한 군으로 하고 T₃와 T₄ 병기의 환자들을 다른 한 군으로 하여 비교하였을 때 T₂ 이하의 군에서 5에 모두 혈중 총항산화능이 감소되지 않았고 T₃ 이상의 군에서 총 17예중 12예에서 감소된 것으로 나타나 초기 암에 비하여 진행된 암 환자들에서는 암세포에서 유해산소의 생성이 증가되고 암세포자체의 항산화기전 결핍과 함께, 암에 의한 인체 방어기전 장애로 인하여 혈중 총항산화능이 감소된 것을 알 수 있으나 임파절 전이 유무, 원격전이 유무 및 이상을 종합한 TNM 병기의

비교에서는 각 병기간에 혈중 총항산화능의 변화가 없는 것으로 나타났다.

이상의 결과는 혈중 총항산화능의 감소가 대장암의 발생 및 진행에 중요인자로 관여함을 추정하는 간접적인 증거가 될 수 있을 것으로 보이나 본 연구는 증례수집이 적고 추적기간이 짧다는 한계점을 가지고 있으며 이에 대한 보다 많은 증례수집 및 장기간의 추적조사가 이루어지고 대장암의 발암과정과 전이의 기전에 대한 보다 많은 이해가 이루어지면 유리기들이 대장암에 원인인자로서 작용하는 기전 및 항산화물질들의 대장암에 대한 치료적 효용성에 대해서 보다 명확하게 알 수 있을 것으로 생각된다.

또한 대장암을 예방하는 물질²⁷⁻³⁰인 비타민 A, E, C 및 카로텐 등의 가능성에 대해서는 장기적인 추적조사를 통하여 검증될 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

대장암환자에 있어서 총항산화능은 정상인에 비해 감소한 것으로 나타났으며 종양의 진행에 따라 감소하는 경향을 보였으나 림프절 전이나 원격전이 혹은 이들이 반영된 TNM병기에서는 차이가 없는 것으로 나타났다. 향후 치료에 따른 총항산화능의 변화와 예후 등에 연구가 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Carrol E. Oxygen radicals and human disease. *Ann Int Med* 1987;107:526-32.
2. Borek C. Antioxidants and cancer. *Sci Med* 1997;11:52-61.
3. Dreher D, Junod AF. Role of oxygen free radicals in cancer development. *Eur J Cancer* 1996;32:30-8.
4. Saintot M, Astre C, Pujol H, Gerber M. Tumor progression and oxidant-antioxidant status. *Carcinogenesis* 1996;17:1267-71.
5. Cerutti PA. Oxy-radicals and cancer. *Lancet* 1994;344:862-3.
6. Cerda S, Weitzman SA. Influence of oxygen radical injury on DNA methylation. *Mutation Research* 1997;386:141-52.
7. Babb CF. Free radicals and the etiology of colon cancer. *Free Radic Biol Med* 1990;8:191-200.
8. Bostick RM, Potter JD, Mckenzie DR, Sellers TA, Kushi LH, Steinmetz KA, et al. Reduced risk of colon cancer with high intake of vitamin E: The Iowa women's health status. *Cancer Res* 1993;53:4230-7.
9. Owen RW, Spiegelbalder B, Bartsch H. Faecal phytic acid and its relation to other putative markers of risk for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1998;7:41-54.
10. Pappalardo G, Guadalaxara A, Maiani G, Illomei G, Trifero M, Frattaroli FM, et al. Antioxidant agents and colorectal carcinogenesis: role of beta-carotene, vitamin E and vitamin C. *Tumori* 1996;82:6-11.
11. Nicholas JM, Catherine RE, Michael JD, Vimala G, Anthony M. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Free Radic Res Group* 1993;20:407-12.
12. Dasgupta A, Malhotra D. Decreased total antioxidant capacity but normal lipid hydroperoxide concentration in sera of critically ill patients. *Life Sci* 1997;60:335-40.
13. Paul J, Clodagh M, Janet HL, Peter TM, Ian SY. Effect of hemodialysis on total antioxidant capacity and serum antioxidants in patients with chronic renal failure. *Clin Chem* 1995;41:1135-8.
14. Gaziano JM, Hennekens CH. Update on dietary antioxidants and cancer. *Pathol Biol* 1996;44:42-5.
15. Colacchio TA, Memoli VA, Hildebrandt L. Antioxidants vs carotenoids. Inhibitors or promoters of experimental colorectal cancers. *Arch Surg* 1989;124:217-21.
16. Andrea G, Mauro S, Giuseppe M, Elena A, Anna FL. A fluorescence-based method for measuring total plasma antioxidant capacity. *Free Radic Biol Med* 1995;18:29-36.
17. Heitanen E, Bartsch H. Diet and oxidative stress in breast, colon and prostate cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 1994;48:575-86.
18. Aejmelaeus RT, Holm P. Age-related changes in the peroxyl radical scavenging capacity of human plasma. *Free Radic Biol Med* 1997;23:69-75.
19. Sun Y. Free radicals, antioxidant enzymes and carcinogenesis. *Free Radic Biol Med* 1990;8:583-99.
20. Lelia KT, Thomas MR, Timothy JM, McBride, Lawrence AL. Nickel induces a signature mutation for

- oxygen free radical damage. *Cancer Research* 1993; 53:4172-4.
21. Della R, Granata A, Broccio M, Zirilli A. Hemoglobin oxidative stress in cancer. *Anticancer Res* 1995;15: 2089-99.
 22. Sadani GR, Nadkarni GD. Role of tissue antioxidant defense in thyroid cancers. *Cancer Lett* 1996;109: 231-5.
 23. Baker AM, Oberley LW, Cohen MB. Expression of antioxidant enzymes in human prostatic adenocarcinoma. *Prostate* 1997;32:229-33.
 24. Balasubramanian N, Subramanian S, Govindasamy S. Status of antioxidant systems in human carcinoma of uterine cervix. *Cancer Lett* 1994;87:187-92.
 25. Satomi A, Murakami S, Hashimoto T, Ishida K, Matsuki M, Sonoda M. Significance of superoxide dismutase in human colorectal cancer tissue: correlation with malignant intensity. *J Gastroenterol* 1995;30:177-82.
 26. Beno I, Staruchova M, Volkovova K, Batovsky M. Increased antioxidant enzyme activities in the colorectal adenoma and carcinoma. *Neoplasma* 1995;42: 265-9.
 27. Ann NY. Antioxidant functions of vitamins. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids. *Acad Sci* 1992;669:7-20.
 28. Ann NY. The role of vitamin E in immune response and disease resistance. *Acad Sci* 1990;587:24-33.
 29. Hennekens CH, Mayrent SL, Willett W. Vitamin A, carotenoids, and retinoids. *Cancer* 1986;58:1837-41.
 30. Wang W, Higuchi CM. Induction of NAD (P)H: Quinone reductase by vitamins A, E and C in Colo205 colon cancer cells. *Cancer Lett* 1995;98:63-9.