نقش مکمل‌های دارویی و غذایی در پیشگیری از بروز و پیشرفت انواع سرطان



● **هانیه پورکلهر**

کارشناسی ارشد ژنتیک، کلینیک ژنتیک



● **دکتر داریوش فرهود**

دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه علوم پایه/ اخلاق، فرهنگستان علوم پزشکی ایران، کلینیک ژنتیک

❑ چکیده

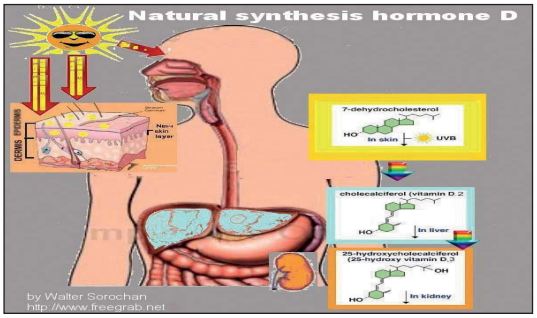
با توجه به رشد روز افزون سرطان، استفاده از ترکیباتی که خاصیت ضد توموری دارند بسیار مورد توجه می‌باشند. پیشگیری از سرطان مجموعه اقداماتی است که جهت پیشگیری از ابتلا و یا پیشرفت سرطان انجام می‌شود و با استفاده از این روش‌ها تعداد موارد جدید سرطان در یک گروه یا جمعیت و نیز موارد مرگ ناشی از سرطان کاهش می‌یابد. جهت پیشگیری از ایجاد موارد جدید سرطان، دانشمندان عوامل خطر و محافظت کننده را ارزیابی می‌کنند. هر عاملی که باعث کاهش ابتلا به سرطان شود یک عامل محافظت کننده می‌باشد که برخی از داروها از این دسته هستند. مکمل‌های دارویی مانند ویتامین D و C و دیگر مواد آنتی اکسیدان و نیز داروهایی که قابلیت مهار تومورزایی یا ایجاد محدودیت رشد تومور دارند، از جمله متفورمین، آترواستاتین، آسپرین و تاموکسیفن را می‌توان نام برد.

کلیدواژه: سرطان، آنتی اکسیدان، مکمل‌های دارویی

❑ مقدمه

امروزه یکی از مهم‌ترین عوامل خطر ساز برای سلامت انسان‌ها، سرطان‌ها هستند که سرطان‌های مربوط به زنان (به ویژه سرطان پستان) بیشترین موارد ابتلا را در بر می‌گیرند به طوری که از هر هشت زن، یک نفر مبتلا به نوعی از این بیماری است. عوامل زیادی در پیشگیری و درمان سرطان‌ها نقش دارند. دارویی مانند تاموکسیفن که داروی اصلی درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان، به ویژه در انواع وابسته به گیرنده استروژن می‌باشد، نقش خود را نشان داده است.

همین طور داروی متفورمین باعث کاهش خطر سرطان‌ها، از جمله سرطان پستان می‌گردد. یافتن داروها و مکمل‌های دارویی با این ویژگی، می‌تواند در کاهش آمار مبتلایان و مرگ و میر ناشی از سرطان‌ها، بسیار مؤثر باشد که در ادامه به نقش برخی از این داروها، در پیشگیری سرطان‌ها از جمله سرطان پستان، معده، روده بزرگ و کبد می‌پردازیم.



نگاره ۱: سنتز ویتامین دی

(http://www.freegrab.net)

❑ اثر ویتامین D و کلسیم در پیشگیری از سرطان پستان و کولورکتال

نتایج تحقیقات حاکی از اثر محافظتی دریافت ویتامین D از منابع مختلف در برابر سرطان پستان می‌باشد.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

هر چند نمی‌توان با قاطعیت گفت که بر اســاس منبعی که ویتامین D دریافت می‌شــود، تفاوتی در این اثر محافظتی وجــود دارد. نقش محافظتی دریافــت ویتامین D از رژیم غذایی و یا مکمل، در برابر سرطان پستان در زنان غیر یائسه محتمل‌تر از زنان یائســه می‌باشد. نتایج مطالعات کوهورت French E3N که تنها مطالعه‌ای است که میزان مواجهه بــا نور فرابنفش در روز را بر اســاس تصاویــر ماهواره‌ای و اطلاعات معتبر کشــوری تخمین زده اســت، حاکی از یک رابطه معنادار و معکوس بین خطر سرطان پستان و مواجهه با اشعه فرابنفش می‌باشد (۱). در مورد نقش غلظت سرمی ویتامین D در پیشــگیری از سرطان پســتان نتایج ضد و نقیض وجود دارد. بنابراین تا زمان دستیابی به نتایج قطعی دریافت مقادیر کافــی ویتامین D (۶۰۰ واحد در روز برای زنان جوان‌تر از ۷۱ سال و ۸۰۰ واحد در روز برای زنان ۷۱ ساله و مســن‌تر) و حفظ غلظت کلســی تریول پلاسما در محدوده ۳۰ تا ۴۹ نانو گرم بر میلی لیتر و بررســی روتین وضعیت ویتامین D در بیماران مبتلا به سرطان پستان و در صورت نیاز تجویز مکمل، منطقی به نظر می‌رسد.

ســرطان کولورکتال دومین علت مرگ و میر ناشی از ســرطان در آمریکا اســت، تمرکز برای پیشگیری از این گونه سرطان بســیار حائز اهمیت است. بیشتر مطالعات مشاهده شــده افزایش مصرف کلسیم و ویتامین D را با کاهش خطر ابتلا به سرطان کولورکتال و پولیپ‌های مکرر همــراه می‌دانند (۵-۲). یک تجزیــه و تحلیل ترکیبی از مطالعات کوهورت که میزان کالری مصرفی و کل مصرف کلسیم (رژیم غذایی و مکمل) را ارزیابی کردند، مشاهده شــد که میزان ســرطان کولورکتال از ۱۰ تا ۱۵ درصد کاهش یافت (۶). افزایش مصرف کلسیم باعث جلوگیری از سرطان کولورکتال می‌شــود که نشان می‌دهد مکمل کلســیم، برخی از پولیپ هــای کولورکتال را تا حدودی کاهش می‌دهد (۷ و ۸).

❑ اثر ویتامین C و دیگر آنتی اکسیدان ها

ویتامین C تاریخچه منقطعی در درمان سرطان دارد اما محققین دانشــگاه آیُوا (UI) بر این باورند که راه درســتی برای استفاده از این ماده، پیش گرفته نشده است.

بســیاری از درمان‌های مبتنی بــر ویتامین C بر دریافت دهانی این ماده استوار هستند. با این وجود دانشمندان UI نشــان داده‌اند که تجویز این ماده به صورت داخل وریدی با حذف متابولیسم‌های کبدی و مسیرهای دفعی سطوحی ۱۰۰ تــا ۵۰۰ برابر تجویز دهانی در بدن ایجاد می‌کند. این سطوح به مقادیر بسیار بالای ویتامین C که برای حمله به سلول‌های سرطانی مورد نیاز است، بسیار نزدیک است.

در مطالعه جدیدی از این تیم که اخیراً در مجله Redox Biology چاپ شده، محققین به بررسی جزئیات بیشتری از نحوه تأثیر ویتامین C (آسکوربات) بر سلول‌های سرطانی پرداخته‌اند. این مطالعه نشــان می‌دهــد که ویتامین C به سرعت به هیدروژن پراکســید شکسته می‌شود و گونه‌های فعال اکســیژن تولید می‌کند. سلول‌های ســرطانی بسیار حساس به صدمه در مقابل غلظت بالای هیدروژن پراکسید هســتند. ســلول‌های طبیعی راه‌های متفاوتی برای حذف هیدروژن پراکســید دارنــد و مقادیر آن را در حد بســیار پایین نگه می‌دارند. در نتیجه آســیبی به این سلول‌ها وارد نمی‌شــود. مطالعات جدید نشــان می‌دهد که آنزیم کاتالاز نقش بســیار حیاتی در حذف هیدروژن پراکسید اضافی را دارد. محققین کشف کرده‌اند که سلول‌ها با مقادیر کمتری از کاتالاز در هنگام رویارویی با غلظت‌های بالای ویتامین C، نسبت به آسیب توسط هیدروژن پراکسید بسیار حساس‌تر هستند (۹).

در مطالعه انجام شــده در دانشگاه پزشکی بوستون آمریکا که در مجله بین المللی تحقیقات و درمان سرطان منتشر شد به این نتیجه رســیدند که روغن ماهی با مهار رشد تومورها از سرطان‌های کولون، سینه و پروستات جلوگیری می‌کند.

مصرف مکمل امگا ۳ به صورت توام با ویتامین D3 از بروز برخی سرطان‌ها به ویژه ســرطان کبد جلوگیری می‌کند. با این که هر دوی این ترکیبات در پیشگیری از سرطان‌ها مؤثر هســتند اما مصرف مکمل آن‌ها به صورت توام اثر هم‌افزایی دارد. استفاده از امگا ۳ به همراه ویتامین D3 سبب می‌شود کــه دوز لازم برای ویتامین D3 کمتر شــود و در نتیجه از افزایش غلظت کلسیم نیز جلوگیری کند (۱۰).

بررسی محققین نشان داده که مصرف ریز مغذی سلنیوم می‌تواند موجب کاهش مرگ و میر ناشــی از ســرطان در

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

آزمایش‌هـــای مداخله‌ای تغذیه‌ای شـــود. ســـلنیوم قادر به تقویت عملکـــرد اتصالات محکم در ســـلول‌های اندوتلیال انسانی اســـت و این امر در سلول‌های سرطانی پستان ثابت شده است. به طور کلی مطالعات بیانگر آن است که سلنیوم به عنوان یک عامل پیشگیری کننده سرطان است و در روند درمان می‌تواند به عنوان یک عامل محافظت کننده در برابر بیماری و جلوگیری از پیشرفت بیماری باشد (۹ و ۱۰).

❑ بررسی اثر داروی متفورمین بر تومور پستان

دیابـــت ملیتوس نوع ۲، به عنوان یک عامل خطر در ابتلا به سرطان پستان به حســـاب می‌آید (۱۱). نتایج مطالعات اخیر نشـــان داده‌اند که مصرف متفورمیـــن، اولین دارو در درمان دیابت نوع ۲، باعث کاهش ریســـک ســـرطان‌ها، از جمله سرطان پستان می‌گردد (۱۲). بیماران مبتلا به دیابت که متفورمین مصرف می‌کنند، نســـبت بـــه بیمارانی که از درمان‌های دیگر استفاده کرده‌اند، ریسک پایین‌تری در ابتلا به سرطان پستان و کولورکتال نشان داده‌اند (۱۳). همچنین مطالعـــات پیش بالینـــی گویای تحریک مرگ ســـلول‌های ســـرطانی توســـط این دارو اســـت (۱۴). در بافت پستان، میتوکندری سلول‌ها نقش مهمی ایفا می‌کنند. میتوکندری ها بـــرای تولید میزان زیـــاد انرژی به فســـفریل‌دار کردن اکسایشـــی اقدام می‌کنند. سلول‌های ســـرطانی، این ساز و کارهای تولید انرژی را تقویت می‌کنند. به طوری که ظرفیت تولید انرژی میتوکندری را به پنج برابر ظرفیت طبیعی آن افزایش می‌دهند (۱۵ و ۱۶). داروی متفورمین باعث توقف این فرآیند شـــده و در نتیجه رشد تومور را تحت تأثیر قرار می‌دهـــد. در روش مســـتقیم اثـــر متفورمیـــن بر مســـیر AMPK (MAP کیناز) در ســـلول‌های سرطان و مهار انتقال پیام و کاهش بیـــان انکوژن هایی چون MTOR و TSC2 اســـت. همچنین به صورت غیر مستقیم متفورمین موجب کاهش سطح انسولین و در نتیجه کاهش سطح رشد سلول‌های تومور می‌شود (۱۷).

بـــه تازگـــی مطالعاتـــی بـــا عنـــوان پنجـــره فرصـــت (Window of opportunity) بـــرای بررســـی آثـــار بیولوژیـــک داروهـــا در فاصله بین نمونه بـــرداری و درمان قطعی تومور (معمولاً جراحی) برنامه ریزی می‌شـــوند (۲۰-۱۸). مطابق یافته‌ها مصرف متفورمین در گروه تحت درمان، موجب کاهش معنا دار سطح انسولین خون و سطح مقاومت انسولین در بیماران شده بود. مطالعات نشان داده که مصرف متفورمین حتی در یـــک دوره درمانی کوتاه مدت می‌تواند تأثیر معنا داری در مهار رشـــد ســـلول‌های سرطانی پستان داشته باشد.

❑ تأثیر متفورمیـــن بر تقویت اثـــر آپوپتوتیک سیس پلاتین در سل ول‌های آدنو کارسینومای معده

اخیراً در مطالعات اپیدمیولوژیک، دیده شده که خطر بروز سرطان کولورکتال، کبد و پانکراس در بیمارانی که از داروی متفورمین اســـتفاده کرده‌اند، کاهش می‌یابد (۲۴-۲۱). در مطالعات مختلف دیده شـــده که متفورمین می‌تواند سبب تقویت اثر ضد سرطانی سیس پلاتین، در سرطان پستان و تخمدان گردد (۲۴ و ۲۵ و ۲۶).

❑ مهار کننده‌های آنزیم سیکلواکسیژنازها در پیشگیری و درمان سرطان

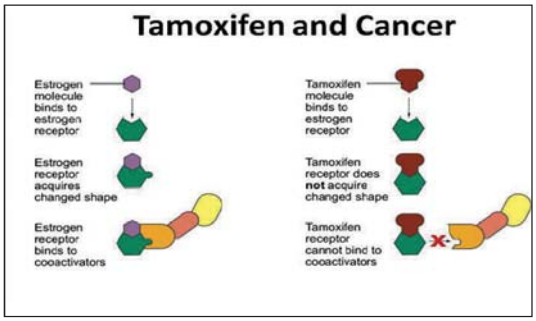
در ســـال ۱۹۹۱ مشـــخص شـــد دو ایزوفـــرم از آنزیـــم سیکلواکســـیژناز (cox) بـــه نام‌هـــای cox-1 و cox-2 با ژن‌هـــای مســـتقل و الگوی بیـــان متفاوت، وجـــود دارند (۲۷ و ۲۸). داروهـــای ضـــد التهابـــی غیراســـتروئیدی نظیر آســـپرین، از صد ســـال پیش جهـــت مهـــار ایزوآنزیم های سیکلواکســـیژناز در اختیـــار همگان می‌باشـــند (۲۹). آنزیم cox-1 در اکثر بافت‌ها به طور پیوسته بیان می‌شود، در حالی که cox-2، بـــه عنوان جزیی از واکنش‌های التهابی به تحریکات خارج ســـلولی ســـریعاً القا می‌گـــردد و میـــزان آن در اغلب بافت‌های طبیعی غیر قابل سنجش می‌باشد. به علاوه cox-2 نقش مهمی در تنظیم تکثیر سلولی، تمایز زدایی و سرطان زایـــی ایفا می‌کند (۳۰). در واقع cox-2 با بروز التهاب، درد، رگ زایی، ســـرطان‌ها و بیماری آلزایمر ارتبـــاط دارد (۲۹). مطالعـــات زیادی افزایـــش میزان COX-2 در ســـلول‌های ترانســـفورم شـــده و انواع مختلف سرطان را نشـــان داده‌اند (۳۱ و ۳۲). مطالعـــات بالینـــی و اپیدمیولوژیکـــی حاکی از کاهش خطر ایجاد تومورهای بدخیم مثل سرطان کولون، در اثر مصرف منظم داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، مانند

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

آسپرین و سولینداک می‌باشند. بنابراین مهار COX-2 به عنوان یک استراتژی امید بخش و مؤثر برای جلوگیری و درمان از سرطان مورد توجه قرار گرفته است (۳۳). مطالعات جمعیتی نشان می‌دهند، افرادی که به طور منظم از آسپرین یا دیگر NSAID ها استفاده می‌کنند ۵۰-۴۰ درصد کمتر به سرطان کلورکتال مبتلا می‌شوند (۲۹). ارتباط میان سیکلواکسیژناز-۲ و سرطان بیشتر در سرطان کلورکتال و به میزان کمتر در سرطان معده و مری مورد بررسی قرار گرفته است. شواهد فارماکولوژی نیز نقش COX-2 را در تومورزایی نشان می‌دهند که باعث کاهش تومورهای زبان، مثانه، ریه، پوست، سینه و روده می‌شود (۳۱).

❑ اثر داروی تاموکسیفن بر بیماران مبتلا به سرطان پستان

تاموکسیفن داروی اصلی درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه و پیشرفته در انواعی از سرطان که وابسته به گیرنده استروژن هستند، می‌باشد. استروژن، تعدیل کننده مهم تکثیر سلول‌های اپی تلیال پستان است. از طرفی دیگر داروی تاموکسیفن، رگ زایی تومور را از طریق کاهش التهاب، می‌کاهد (۳۴). مصرف تاموکسیفن به عنوان بازدارنده گیرنده استروژن موجب کاهش مسیر انتقال پیام استروژن در رشد سلول‌های توموری می‌شود. تاموکسیفن به عنوان آنتاگونیست انتخابی گیرنده استروژن عمل کرده و به صورت رقابتی از اتصال استروژن به گیرنده استروژن جلوگیری می‌کند، از آنجا که استروژن موجب افزایش بیان IL-6 می‌شود، مصرف تاموکسیفن از انتقال پیام استروژن، بازداری و موجب کاهش سطوح IL-6 می‌شود (۳۵).



نگاره ۲: مکانیزم اثر تاموکسیفن
http://www.Healthday.com

❑ اثر استاتین ها بر هپاتوسلولار کارسینوما

در سال‌های اخیر، در خصوص نقش مهم متالوپروتئینازها در فرآیندهایی چون رگ زایی و گسترش سلول‌های سرطانی مطالعات متعددی صورت گرفته و تولید ترکیباتی با قابلیت مهار این ساختارها، جایگاه ویژه‌ای در تحقیقات ایفا می‌کند (۳۶ و ۳۷). استاتین و مشتقات آن به عنوان مهار کننده رقابتی HMG-COA ردوکتاز در کار آزمایی بالینی اثرات خود را در کنترل کلسترول‌های خون نشان داده‌اند (۳۸). در خصوص تأثیر استاتین ها در بدخیمی‌ها، گزارش‌های متناقضی وجود دارد. برخی از آن‌ها را غیر مؤثر دانسته و گروهی اثرات مثبتی را روی انواع سرطان، مثلاً لنفوم و ملانوما، نشان داده‌اند (۴۵-۳۹).

پژوهشی با هدف بررسی اثر ترکیب دارویی آتورواستاتین و آسپرین بر فنوتیپ های سلول‌های سرطانی و سنجش مهارکنندگی آن‌ها بر میزان تکثیر سلول‌های سرطانی و متالوپروتئینازها انجام گردید. یافته‌ها نشان دهنده توانایی القای مرگ برنامه ریزی شده سلولی توسط ترکیب آتورواستاتین و آسپرین در غلظت‌های پایین می‌باشد. به طوری که استفاده توام این دو ترکیب مرگ برنامه ریزی شده سلولی را در مقایسه با استاتین تا سه برابر افزایش می‌دهد. استاتین های مختلف اثرات متفاوتی بر روی HCC نشان می‌دهند (۴۶). یافته‌های سیمون و همکاران موید کاهش پنجاه درصدی در HCC بیماران مبتلا به هپاتیت C و سرطان کبد بوده است (۴۷).

❑ جمع بندی

محققان همچنان در پی دستیابی داروهایی مانند تاموکسیفن با اثر ضد سرطان سینه و داروهای ضد التهاب مانند آسپرین هستند، امید است با یافتن این سری از داروها شمار ابتلا و مرگ و میر ناشی از سرطان‌ها روز به روز کاهش یابد. همینطور مصرف مکمل‌های دارویی و ویتامین‌ها می‌تواند در امر پیشگیری کمک کننده باشد. ویتامین D از ویتامین‌های محلول در چربی است که مانند یک هورمون عمل کرده و متابولیسم استخوان و نیز بیان ژن‌ها را تنظیم می‌کند. ویتامین D در مقابل نور آفتاب در

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

پوســـت ساخته می‌شود. برخی مطالعات حاکی از اثر مکمل یاری توام ویتامین D و کلسیم در کاهش سرطان کولورکتال هستند. با توجه به مطالب ذکر شده، برنامه ریزی برای مهار سرطان، یکی از اصلی‌ترین راه‌های ارتقای سلامت و کیفیت زندگی در کشـــور ما است. از آنجایی که پیشگیری، همیشه خط اصلی و موثرترین راه مبارزه با بیماری است، پیشگیری از ســـرطان باید یکـــی از مهم‌ترین هدف‌هـــای برنامه‌ریزی سیاست گذاران ســـلامت باشد و همچنین هر فرد نیز برای ارتقای ســـلامت خود و خانواده‌اش باید به این مسئله توجه داشته باشد.

References

1- Engel P, Fagherazzi G, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. (2011):Joint effects of dietary vitamin D and sun exposure on breast cancer risk: results from the French E3N cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.; 20(1):187-98.

2- Flood A, Peters U, Chatterjee N, Lacey JV Jr, Schairer C, Schatzkin A. (2005):Calcium from diet and supplements is associated with reduced risk of colorectal cancer in a prospective cohort of women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev;14:126-132.

3- McCullough ML, Robertson AS, Rodriguez C, et al. (2003):Calcium, vitamin D, dairy products, and risk of colorectal cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (United States). Cancer Causes Control;14:1-12.

4- Terry P, Baron JA, Bergkvist L, Holmberg L, Wolk A. (2002):Dietary calcium-vitamin D intake and risk of colorectal cancer: a prospective cohort study in women. Nutr Cancer;43:39-46.

5- Marcus PM, Newcomb PA. (1998):The association of calcium and vitamin D, and colon and rectal cancer in Wisconsin women. Int J Epidemiol;27:788-793.

6- Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. (2004):Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. J Natl Cancer Inst;96:1015-1022[Erratum, J Natl Cancer Inst 2004;96:1724.]

7- Baron JA, Beach M, Mandel JS, et al. (1999):Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. N Engl J Med;340:101-107

8- Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, Rath U, Faivre J. (2000):Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. Lancet;356:1300-1306

9- Doskey, C.M., Buranasudja, V., Wagner, B.A., Wilkes, J.G., Du, J., Cullen, J.J. and Buettner, G.R., 2016. Tumor cells have decreased ability to metabolize H 2 O 2: Implications for pharmacological ascorbate in cancer therapy. Redox Biology, 10, pp.274-284.

10- The Journal of Nutritional Biochemistry, Volume 55, May 2018, Pages 229-242.

11- Sen S, He Y, Koya D, Kanasaki K. (2014):Cancer biology in diabetes. J Diabetes Investig;5(3):251-64.

12- Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. (2012): Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and metaanalysis. PLoS One;7(3):e33411.

13- De Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE, Leeflang S, Ruiter R, van Eijck CH. (2013):Systematic review and

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. Br J Surg;100(11):1421-9.

14- Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, et al. (2010):Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. Cancer Prev Res (Phila);3(11):1451-61.

15- Cazzaniga M, DeCensi A, Pruneri G, Puntoni M, Bottiglieri L, Varricchio C, et al. (2013):The effect of metformin on apoptosis in a breast cancer presurgical trial. Br J Cancer;109(11):27927.

16- Thompson AM(2014).Molecular pathways: preclinical models and clinical trials with metformin in breast cancer. Clin Cancer Res;20(10):2508-15.

17- Dowling RJ, Niraula S, Chang MC, Done SJ, Ennis M, McCready DR, et al. (2015):Changes in insulin receptor signaling underlie neoadjuvant metformin administration in breast cancer: a prospective window of opportunity neoadjuvant study. Breast Cancer Res;17:32.

18- Moller T, Lillelund C, Andersen C, Ejlertsen B, Nørgaard L, Christensen KB, et al. (2013):At cancer diagnosis: a 'window of opportunity' for behavioural change towards physical activity. A randomised feasibility study in patients with colon and breast cancer. BMJ Open;3(11):e003556.

19- Wang T, Seah S, Loh X, Chan CW, Hartman M, Goh BC, et al. (2016):Simvastatin-induced breast cancer cell death and deactivation of PI3K/Akt and MAPK/ERK signalling are reversed by metabolic products of the mevalonate pathway. Oncotarget;7(3):2532-44.

20- Schwab RB, Kato S, Crain B, Pu M, Messer K, Weidner N, et al. (2015):A window-of-opportunity biomarker study of etodolac in resectable breast cancer. Cancer Med;4(10):1583-8.

21- Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. (2005): Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. BMJ; 330(7503): 1304-5.

22- Chong CR, Chabner BA. (2009): Mysterious metformin. Oncologist; 14(12): 1178-81.

23- Lee MS, Hsu CC, Wahlqvist ML, Tsai HN, Chang YH, Huang YC. (2011):Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. BMC Cancer; 11: 20.

24- Rattan R, Graham RP, Maguire JL, Giri S, Shridhar V. (2011):Metformin suppresses ovarian cancer growth and metastasis with enhancement of cisplatin cytotoxicity in vivo. Neoplasia; 13(5): 483-91.

25- Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, MericBernstam F, Liedtke C, Barnett CM, et al. (2009): Metformin and Pathologic Complete Responses to Neoadjuvant Chemotherapy in Diabetic Patients With Breast Cancer. J Clin Oncol; 27(20): 3297-302.

26- Gotlieb WH, Saumet J, Beauchamp MC, Gu J, Lau S, Pollak MN, et al. (2008): In vitro metformin antineoplastic activity in epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol; 110(2): 246-50.

27- Xie WL, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmous DL. (1991):Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthease in regulated by mRNA splicing. Proc Natl Acad Sci USA;88:2692-96.

28- Kujubut DA, Fletcher BS, Varnum BC, Lim RW, Herschman HR. (1991): TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducilble mRNA from Swiss 3t3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. J Biol Chem;266:12866-72.

29- Dubios RN, Abramson SB, crofford L, Gupta RA, Simon LS, Putte L, et al. (1998):Cyclooxygenase in biology and disease. FASEB J;12:1063-73.

30- Higashi Y, Kanekura T, Kanzaki T. (2000): Enhanced expression of cycloxygenase (Cox)-2 inhuman skin epidermal cancer cells: Evidence for growth suppression by inhibiting Cox-2 expression. Int J Cancer;86:667-71.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

31- Dannenberg AJ, Altork: NK, Boyle Jo, Dang C, Howe LR, weksler BB, et al. (2001): Cyclooxygense 2: a pharmacological target for the prevention of cancer. Lancet oncol;2:544-51.

32- Biramijamal F, Allameh A, Mirbod P, Groene HJ, Koomagi R, Hollstein M. (2001):Unusual profile and high prevalence of p53 mutathions in esophageal squamous cell carcinomas from northern Iran. Cancer Res;61:3119-23.

33- Hla T, Bailey DB, Liu CH, Schaefers HJ, Trifan OC. (1999);Cyclooxygenase-1 and-2 isoenzymes. IYBCB;31:551-57.

34- Clemons M, Danson S, Howell A. Tamoxifen ('Nolvadex'): a review: (2002): Antitumour treatment. Cancer treatment reviews; 28(4): 165-80.

35- Yang G, Nowsheen S, Aziz K, Georgakilas AG. (2013):Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other antiestrogen drugs. Pharmacology & therapeutics.

36-Townsend AR, Chong LC, Karapetis C, Price TJ. (2016): Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer.Cancer Treat Rev;50:14854.

37- Kanda T, Masuzawa T, Hirai T, Ikawa O,Takagane A, Hata Y, et al. (2017): Surgery and imatinib therapy for liver oligometastasis of GIST: a study of Japanese Study Group on GIST.Jpn J Clin Oncol.;47(4):369-72.

38- Bibbin-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, GarcíaFA, et al. (2016):Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: us preventive services task force recommendation statement.JAMA; 316(19):1997-2007

39- Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras NM. Statins and cancer risk: (2006):A literature-based meta-analysis and meta-regression analysis of 35 randomized controlled trials. J Clin Oncol.;24(30):4808-17.

40- Friedman GD, Achacoso N, Fireman B, Habel LA. (2016): Statins and reduced risk of liver cancer: evidence for confounding.J Natl Cancer Inst.;108(10).

41- Friis S, Poulsen AH, Johnsen SP, McLaughlin JK, Fryzek JP, Dalton SO, et al. (2005):Cancer risk among statin users: a population-based cohort study. Int J Cancer;114(4):643-7.

42- Tsubaki M, Fujiwara D, Takeda T, Kino T, Tomonari Y, Itoh T, et al. (2017):The sensitivity of head and neck carcinoma cells to statins is related to the expression of their Ras expression status, and statin-induced apoptosis is mediated via suppression of the Ras/ERK and Ras/mTOR pathways. Clin Exp Pharmacol Physiol;44(2):222-34.

43- Cafforio P, Dammacco F, Gernone A, Silvestris F. (2005):Statins activate the mitochondrial pathway of apoptosis in human lymphoblasts and myeloma cells. Carcinogenesis;26(5):883-91.

44- Wang T, Seah S, Loh X, Chan CW, Hartman M, Goh BC, Lee SC. (2016):Simvastatin- induced breast cancer cell death and deactivation of PI3K/Akt and MAPK/ERK signalling arereversed by metabolic products of the mevalonate pathway. Oncotarget.;7(3):253244.

45- Sarrabayrouse G, Pich C, Teiti I, Tilkin-Mariame AF. (2017):Regulatory properties of statins and rho gtpases prenylation inhibitors to stimulate melanoma immunogenicity and promote anti-melanoma immune response. Int J Cancer.;140(4):747-55.

46- Higashi T, Hayashi H, Kitano Y, Yamamura K, Kaida T, Arima, et al. (2016): Statin attenuates cell proliferative ability via TAZ (WWTR1) in hepatocellular carcinoma. Med Oncol;33(11):123.

47- Simon TG, Bonilla H, Yan P, Chung RT, Butt AA. (2016): Atorvastatin and fluvastatin are associated with dose-dependent reductions in cirrhosis and hepatocellular carcinoma, among patients with hepatitis C virus: Results from ERCHIVES.Hepatology.;64(1):47-57.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]