

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

● دکتر داریوش فرهود

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



● هانیه پورکلهر

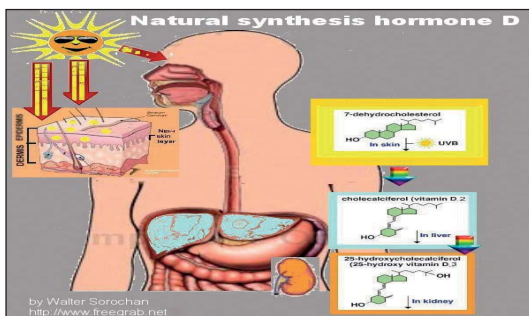
کارشناسی ارشد ژنتیک، کلینیک ژنتیک



## چکیده

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.

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

هر چند نمی‌توان با قاطعیت گفت که بر اساس منبعی که ویتامین D دریافت می‌شود، تفاوتی در این اثر محافظتی وجود دارد. نقش محافظتی دریافت ویتامین D از رژیم غذایی و یا مکمل، در برابر سرطان پستان در زنان غیر یائسه محتمل‌تر از زنان یائسه می‌باشد. نتایج مطالعات کوهورت French E3N که تنها مطالعه‌ای است که میزان مواجهه با نور فرابنفش در روز را بر اساس تصاویر ماهواره‌ای و اطلاعات معتبر کشوری تخمین زده است، 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 پیشگیری از سرطان پستان نتایج ضد و نقیض وجود دارد. بنابراین تا زمان دستیابی به نتایج قطعی دریافت مقادیر کافی ویتامین D (۶۰۰ واحد در روز برای زنان جوان‌تر از ۷۱ سال و ۸۰۰ واحد در روز برای زنان ۷۱ ساله و مسن‌تر) و حفظ غلظت کلسی تریول پلاسما در محدوده ۳۰ تا ۴۹ نانو گرم بر میلی لیتر و بررسی روتین وضعیت ویتامین D در بیماران مبتلا به سرطان پستان و در صورت نیاز تجویز مکمل، منطقی به نظر می‌رسد.

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

### □ اثر ویتامین C و دیگر آنتی‌اکسیدان‌ها

ویتامین C تاریخچه منقطع در درمان سرطان دارد اما محققین دانشگاه آیوا (UI) بر این باورند که راه درستی برای استفاده از این ماده، پیش گرفته نشده است.

بسیاری از درمان‌های مبتنی بر ویتامین C بر دریافت دهانی این ماده استوار هستند. با این وجود دانشمندان UI نشان داده‌اند که تجویز این ماده به صورت داخل وریدی با حذف متابولیسم‌های کبدی و مسیرهای دفعی سطوحی ۱۰۰ تا 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 نشان می‌دهد که ویتامین C به سرعت به هیدروژن پراکسید شکسته می‌شود و گونه‌های فعال اکسیژن تولید می‌کند. سلول‌های سرطانی بسیار حساس به صدمه در مقابل غلظت بالای هیدروژن پراکسید هستند. سلول‌های طبیعی راه‌های متفاوتی برای حذف هیدروژن پراکسید دارند و مقادیر آن را در حد بسیار پایین نگه می‌دارند. در نتیجه آسیبی به این سلول‌ها وارد نمی‌شود. مطالعات جدید نشان می‌دهد که آنزیم کاتالاز نقش بسیار 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 شده در دانشگاه پزشکی بوستون آمریکا که در مجله بین‌المللی تحقیقات و درمان سرطان منتشر شد به این نتیجه رسیدند 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 سرطان کبد جلوگیری می‌کند. با این که هر دوی این ترکیبات در پیشگیری از سرطان‌ها مؤثر هستند اما مصرف مکمل آن‌ها به صورت توام اثر هم‌افزایی دارد. استفاده از امگا ۳ به همراه ویتامین D3 سبب می‌شود که دوز لازم برای ویتامین D3 کمتر شود 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 ناشی از سرطان در



آزمایش‌های مداخله‌ای تغذیه‌ای شود. سلنیوم قادر به تقویت عملکرد اتصالات محکم در سلول‌های اندوتلیال انسانی است 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**  
دیابت ملیتوس نوع ۲، به عنوان یک عامل خطر در ابتلا به سرطان پستان به حساب می‌آید (۱۱). نتایج مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مصرف متفورمین، اولین دارو در درمان دیابت نوع ۲، باعث کاهش ریسک سرطان‌ها، از جمله سرطان پستان می‌گردد (۱۲). بیماران مبتلا به دیابت که متفورمین مصرف می‌کنند، نسبت به بیمارانی که از درمان‌های دیگر استفاده کرده‌اند، ریسک پایین‌تری در ابتلا به سرطان پستان و کولورکتال نشان داده‌اند (۱۳). همچنین مطالعات پیش بالینی گویای تحریک مرگ سلول‌های سرطانی توسط این دارو است (۱۴). در بافت پستان، میتوکندری سلول‌ها نقش مهمی ایفا می‌کنند. میتوکندری‌ها برای تولید میزان زیاد انرژی به فسفریل‌دار کردن اکسایشی اقدام می‌کنند. سلول‌های سرطانی، 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 شده و در نتیجه رشد تومور را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در روش مستقیم اثر متفورمین بر مسیر AMPK (MAP کیناز) در سلول‌های سرطان و مهار انتقال پیام و کاهش بیان انکوژن‌هایی چون MTOR و TSC2 است. همچنین به صورت غیر مستقیم متفورمین موجب کاهش سطح انسولین و در نتیجه کاهش سطح رشد سلول‌های تومور می‌شود (۱۷).

به تازگی مطالعاتی با عنوان پنجره فرصت (Window of opportunity) برای بررسی آثار بیولوژیک داروها در فاصله بین نمونه برداری و درمان قطعی تومور (معمولاً جراحی) برنامه ریزی می‌شوند (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 یک دوره درمانی کوتاه مدت می‌تواند تأثیر معنا داری در مهار رشد سلول‌های سرطانی پستان داشته باشد.

**□ تأثیر متفورمین بر تقویت اثر آپوپتوتیک سیس پلاتین در سلول‌های آدنوکارسینوما معده**  
اخیراً در مطالعات اپیدمیولوژیک، دیده شده که خطر بروز سرطان کولورکتال، کبد و پانکراس در بیمارانی که از داروی متفورمین استفاده کرده‌اند، کاهش می‌یابد (۲۴-۲۱). در مطالعات مختلف دیده شده 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 سال ۱۹۹۱ مشخص شد دو ایزوform از آنزیم سیکلواکسیژناز (COX) به نام‌های COX-1 و COX-2 با ژن‌های مستقل و الگوی بیان متفاوت، وجود دارند (۲۷ و ۲۸). داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی نظیر آسپرین، از صد سال پیش جهت مهار ایزوآنزیم‌های سیکلواکسیژناز در اختیار همگان می‌باشند (۲۹). آنزیم COX-1 در اکثر بافت‌ها به طور پیوسته بیان می‌شود، در حالی که COX-2، به عنوان جزئی از واکنش‌های التهابی به تحریکات خارج سلولی سریع‌القامی گردد و میزان آن در اغلب بافت‌های طبیعی غیر قابل سنجش می‌باشد. به علاوه COX-2 نقش مهمی در تنظیم تکثیر سلولی، تمایز زدایی و سرطان‌زایی ایفا می‌کند (۳۰). در واقع COX-2 با بروز التهاب، درد، رگ زایی، سرطان‌ها و بیماری‌های مزمن ارتباط دارد (۲۹). مطالعات زیادی افزایش میزان COX-2 در سلول‌های ترانسفورم شده و انواع مختلف سرطان را نشان داده‌اند (۳۱ و ۳۲). مطالعات بالینی و اپیدمیولوژیک حاکی از کاهش خطر ایجاد تومورهای بدخیم مثل سرطان کولون، در اثر مصرف منظم داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، مانند

## □ اثر استاتین ها بر هیپاتوسلولار 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 آزمایشی 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 اتورواستاتین و آسپرین بر فنوتیپ‌های 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 اتورواستاتین و آسپرین در غلظت‌های پایین می‌باشد. به طوری که استفاده توأم این دو ترکیب مرگ برنامه ریزی شده سلولی را در مقایسه با استاتین تا سه برابر افزایش می‌دهد. استاتین‌های 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).

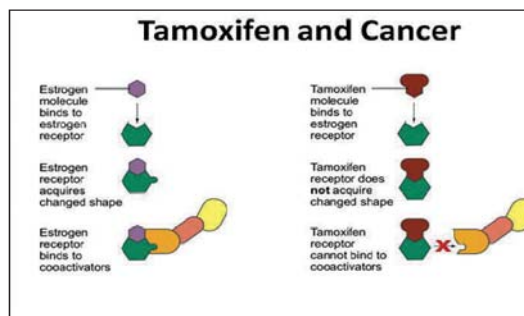
## □ جمع بندی

محققان همچنان در پی دستیابی داروهایمانند 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

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 ۴۰-۵۰ 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>



خط اصلی و موثرترین راه مبارزه با بیماری است، پیشگیری از سرطان باید یکی از مهم‌ترین هدف‌های برنامه‌ریزی سیاست‌گذاران سلامت باشد و همچنین هر فرد نیز برای ارتقای سلامت خود و خانواده‌اش باید به این مسئله توجه داشته باشد.

پوست 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، برنامه‌ریزی برای مهار سرطان، یکی از اصلی‌ترین راه‌های ارتقای سلامت و کیفیت زندگی در کشور ما است. از آنجایی که پیشگیری، همیشه

## 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<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 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





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, Ejlersen 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 synthase is 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-inducible 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 cyclooxygenase (Cox)-2 in human skin epidermal cancer cells: Evidence for growth suppression by inhibiting Cox-2 expression. *Int J Cancer*;86:667-71.





- 31- Dannenberg AJ, Altork NK, Boyle Jo, Dang C, Howe LR, weksler BB, et al. (2001): Cyclooxygenase 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 mutations in esophageal squamous cell carcinomas from northern Iran. *Cancer Res*;61:3119-23.
- 33- Hla T, Bailey DB, Liu CH, Schaefer 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, GarciaFA, 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 are reversed by metabolic products of the mevalonate pathway. *Oncotarget*.;7(3):253244.
- 45- Sarabayrouse 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.

