

سطح سلنیوم سرم زنان مبتلا به سرطان پستان در بیماران مراجعه کننده به انسستیتو کانسر در سال ۱۳۸۳ و مقایسه آن با افراد سالم

دکتر محمد رضا میر^{*}، دکتر پریسا میر^۲، دکتر سارا علمی^۳، دکتر مجتبی ملکی دلا رستاقی^۴

چکیده

مقدمه: سرطان پستان مهمترین سرطان کشنده در خانم‌ها بوده، میانگین سنی آن در کشور ما ۴۸ سال است که از میانگین سن سرطان پستان در کشورهای پیشرفته بسیار پایین تر می‌باشد. از طرفی سلنیوم (Selenium) می‌تواند به طرق مختلف از جمله به وسیله افزایش پاسخ اینمنی، حمایت سلولی در برابر اکسیداسیون را دهد یا با کاهش ایجاد متabolیت‌های سرطان زا، از ایجاد سرطان جلوگیری کند. شیوع بالای سرطان پستان در زنان و میانگین سنی پایین تر آن در کشور ما، این بیماری را حائز اهمیت تر می‌کند. مطالعات مختلف نقش مفید سلنیوم سرم را در جلوگیری از ایجاد سرطان نشان می‌دهند و دیر زمانی است که سلنیوم در کشورهای پیشرفته به عنوان مکمل مفید غذایی استفاده می‌شود. از آنجا که در نقاط مختلف، مطالعات متفاوتی در مورد سطح سلنیوم در بیماران سلطانی انجام شده است، ما نیز تصمیم گرفتیم به بررسی سطح سلنیوم در بیماران ایرانی مبتلا به سرطان پستان بپردازیم. از طرفی دیگر در یک مطالعه موردنظر شاهد، میزان سلنیوم خون افراد مبتلا به سرطان پستان را با گروه شاهد مقایسه کنیم و همچنین بین گروه‌های سنی (بالاتر از ۴۸ سال و زیر ۴۸ سال) مقایسه ای انجام دهیم.

روش بررسی: ۴۵ نفر از افراد زیر ۴۸ سال مبتلا به سرطان پستان را که هیچ درمانی برای تومورشان انجام نشده و ۳۳ نفر افراد بالای ۴۸ سال مبتلا به بیماری که آنها نیز درمان نشده بودند را به عنوان گروه موردنظر و ۴۶ نفر افراد سالمی که از نظرسن و مکان زندگی با مبتلایان جور شده بودند را به عنوان گروه شاهد انتخاب نمودیم؛ بدین نحو که از گروه شاهد، ۲۳ نفر بالای ۴۸ سال و ۲۳ نفر زیر ۴۸ سال سن داشتند. بعد از جمع آوری نمونه خون و آماده سازی آنها، غلظت سلنیوم به روش جذب اتمی (Atomic absorption) اندازه گیری شد. اطلاعات مربوط به نوع یافته شناسی، درجه و مرحله تومور، مصرف سیگار و فاکتورهای ایمونوھیستوشیمی (IHC) Imunohystochemistry نیز جمع آوری شد.

نتایج: متوسط سطح سلنیوم سرم ۸۷ نفر زن مبتلا به سرطان پستان $1/\mu\text{g}$ با انحراف معیار $161/20$ و متوسط سطح سلنیوم سرم ۴۶ زن گروه شاهد $1/\mu\text{g}$ با انحراف معیار $187/71$ می‌باشد که تفاوت آماری معنی داری است ($P=0/001$). متوسط میزان سلنیوم در زنان مبتلا به سرطان کوچکتر از ۴۸ سال، $1/\mu\text{g}$ با انحراف معیار $169/35$ و متوسط میزان سلنیوم سرم در زنان مبتلا به سرطان مسن تر از ۴۸ سال $1/\mu\text{g}$ با انحراف معیار $155/39$ که از سه گروه دیگر کمتر بود. تفاوت سطح سلنیوم سرم بین گروه موردنظر و شاهد، در زنان مسن تر بیشتر بود ($P=0/007$) در حالی که زنان جوانتر از ۴۸ سال تفاوت معنی داری نداشتند ($P=0/23$).

نتیجه گیری: ممکن است تجویز سلنیوم به عنوان مکمل غذایی و به ویژه در سنین بالاتر، نقش محافظتی در مقابل ابتلاء به سرطان پستان داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: سلنیوم، سرطان پستان

مقدمه

سرطان پستان مهمترین سرطان کشنده در زنان است و میانگین سنی آن در کشور ما ۴۸ سال است که نسبت به کشورهای دیگر، میانگین پایین تر می‌باشد.^(۱) سلنیوم با مصرف غذاهای مختلف مثل گوشت و حبوبات وارد بدن می‌شود. تنوع جغرافیایی در توزیع سلنیوم و کم بودن مقدار این ماده در غذا منجر به انجام تحقیقاتی بر پایه فرضیاتی از جمله

*-نویسنده مسئول: دانشیار گروه جراحی عمومی - بیمارستان امام خمینی (ره)
انسستیتو کانسر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران،
تلفن همراه: ۰۹۱۲۱۱۵۸۹۰۲، Email: mrmir@tums.ac.ir

-پژوهش محقق مرکز تحقیقات سرطان، انسستیتو کانسر

-دانشجوی پزشکی
۲-دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، بیمارستان امام خمینی (ره)
۳-دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، بیمارستان امام خمینی (ره)
۴-دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، بیمارستان حضرت رسول
اکرم (ص)
۵-تاریخ پذیرش: ۱۳۸۵/۳/۱۰، تاریخ دریافت: ۱۳۸۵/۹/۱۴

مطالعه ای که توسط Gupta و همکارانش انجام شد ارتباط بین سطوح Se با محل و گسترش بیماری، میزان عود بیماری، تشخیص بافت شناسی و کم خونی در بیماران سرطانی ارزیابی شد. در ۱۰۰ بیمار مورد مطالعه، میانگین سطح سلنیوم ۷۵/۳۵ ng/ml بود که به طور مشخصی از گروه شاهد (۱۱۶/۹۹ ng/ml) کمتر بود ($P < 0.003$). در این بین، قوی ترین ارتباط بین سطوح پلاسمایی سلنیوم و بروز سرطان پستان یافت شد چرا که سطوح Se در مبتلایان به سرطان پستان از دیگر سرطان‌ها کمتر ($70/50$ ng/ml) بود. سطح سلنیوم با پیشرفت و عود بیماری کاهش می‌یافتد اما تشخیص‌های بافت شناسی و کم خونی با سطوح Se ارتباطی نداشتند.^(۹)

در مطالعات Dorgan^(۱۰), Mannitso^(۱۱) و Ghadirian^(۱۲) نشان داده شد سلنیوم اثر محافظتی در پیشگیری از سرطان نداشته است در حالی که در مطالعات JuanBasco-Lopez^(۱۳) Singh^(۱۴) Bratakos, Yeou-lih Hang^(۱۵) و Bratakos, Yeou-lih Hang^(۱۶) تفاوتی واضح در سطح سلنیوم میان دو گروه مبتلا به سرطان پستان و افراد سالم دیده شد. در پژوهش Kowalska و همکارانش مشاهده شد تجویز مکمل‌های خوراکی Se در زنان دارای ژن BRCA1 باعث کاهش تواتر شکست‌های توآترشکست‌های کروموزومی شده، متوسط تواتر شکست‌های در گروه مورد، مشابه گروه شاهد کرده بود.^(۱۶)

Shah و همکارانش دریافتند سلنیوم با کاهش تعداد گیرنده‌های استروژن در تومورهای ER مثبت، باعث کاهش میزان رشد تومور خواهد شد و نتیجه گرفتند می‌توان از سلنیوم در زنان در معرض خطر به عنوان ماده پیشگیرنده و در تومورهای ER مثبت همچون یک روش درمانی بهره گرفت.^(۱۷)

در مطالعه Singh و همکارانش، سطوح ویتامین‌های C و E و سلنیوم در افراد مبتلا به سرطان پستان نسبت به افراد سالم پایین تر بود و در صورتی که سطوح ویتامین‌های C و E و سلنیوم یک واحد بالاتر می‌رفت خطر ایجاد سرطان پستان به ترتیب حدود ۷۷٪ و ۸۴٪ کاهش می‌یافتد. آنها نتیجه گرفتند در افراد هندی همراهی قوی بین سطوح پایین ویتامین E، C و سلنیوم و سرطان پستان وجود دارد.^(۱۴)

Ghadirian و همکارانش در مونترال نه تنها هیچ ارتباطی بین میزان سلنیوم ناخن پا و خطر ایجاد سرطان پستان پیدا نکردند بلکه

ارتباط شیع سرطان‌های مختلف با کمبود سلنیوم شد که ذکر می‌کنند در بعضی نواحی، ممکن است کمبود سلنیوم، یک عامل خطر برای سرطان باشد.^(۲)

Shamberger Frost در سال ۱۹۶۹^(۳) گزارش کردند مرگ و میر ناشی از سرطان در آمریکا با توزیع جغرافیایی سلنیوم، ارتباط معکوس دارد. Salonen و همکارانش^(۴) و Willis و Shamberger^(۵) در مطالعات مختلف نشان داده اند سلنیوم (Se) می‌تواند به وسیله افزایش پاسخ اولیه اینمی از ایجاد سرطان جلوگیری کند. Se کوفاکتور آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز است که یک آنتی اکسیدان عمده سلول می‌باشد. اثرات مفید سلنیوم با کاهش ایجاد متابولیت‌های سرطان‌زا و ممانعت از آئریوژن در بدخیمی‌ها نیز اعمال می‌گردد.^(۶)

گلوتاتیون پراکسیداز به همراه ویتامین E و آنزیم سوپراکسید دسموتاز، آنتی اکسیدان‌های سلول هستند و طبق تصوری‌های جدید، دو ماده اخیر نگه دارنده‌های سلنیوم می‌باشند.^(۷) برای بررسی میزان سلنیوم فرد از دو روش اندازه گیری Se در ناخن و سرم استفاده می‌شود. غلظت Se خون کامل، وابستگی کمتری به تغییرات دریافت ماده دارد اما اندازه گیری آن مشکل‌تر است. از آنجا که تنظیم Se بدن با ترشح کلیوی صورت می‌گیرد، اندازه گیری Se ادرار ارزش تحقیقاتی ندارد.^(۸)

در مطالعات متفاوت در مناطق مختلف نتایج گوناگونی در مورد سطح سلنیوم در بیماران سرطانی به دست آمده است. در سال ۱۹۹۷ Navarro-Alarcon با استفاده از تکنیک جذب اتمی، غلظت Se را در سیستم‌های مختلف بدن شامل سیستم‌های تنفسی، گوارش، خونی و مقدار اندازه گرفت که سطح آن در بیماران با $P < 0.001$ از گروه کنترل پایین تر بود.^(۸)

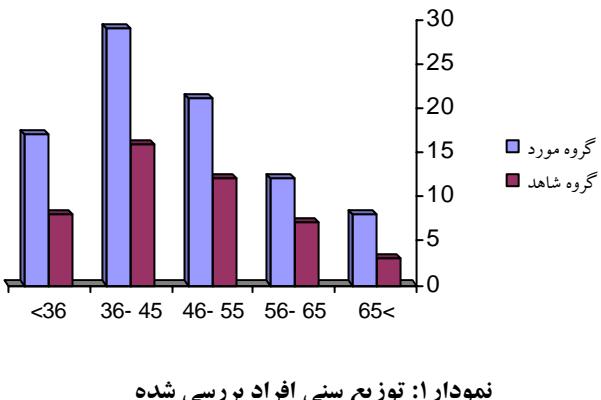
در مطالعه دیگری Yeou-lih Hang و همکارانش به بررسی مواد کمیاب خون افراد مبتلا به سرطان پستان پرداختند که میزان آنها از جمله Se در افراد مبتلا به سرطان پستان از گروه کنترل کمتر بود.^(۹) Pawlowicz و همکارانش در لهستان سلنیوم سرم خون را در افراد مبتلا به سرطان‌های پستان، معده و کولورکتال اندازه گیری کرده، با افراد سالم مقایسه نمودند. در همه بیماران مبتلا به سرطان، سلنیوم خون و پلاسمای افراد سالم کمتر بود.^(۷) در

جمع آوری شد. سرم در لوله های آزمایشگاهی در سرمای ۲۰ درجه سانتی گراد فریزر نگهداری شد. پس از اتمام جمع آوری، نمونه های آماده شده با حفظ شرایط نگهداری به کرمانشاه منتقل شد Atomic absorption تعیین شد. در این روش با استفاده از اسپکتروفوتومتری Spectrophotometry کامپیوتر، غلظت سلنیوم مشخص می شود. در ضمن اطلاعات مربوط به نوع بافت شناسی سرطان، مرحله و درجه آن، معیارهای IHC از نظر وجود یا عدم وجود گیرنده های استروژن و پروژسترون، مصرف سیگار و محل زندگی جمع آوری شد. در نهایت اطلاعات و نتایج با نرم افزار SPSS مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج

در این مطالعه ۸۷ نفر در گروه مورد و ۵۲ نفر در گروه شاهد قرار گرفتند که از ۸۷ نفر بیمار، ۴۵ نفر کوچکتر از ۴۸ سال و ۳۳ بزرگتر از ۴۸ سال بودند. از ۵۲ نفر افراد سالم نیز ۲۳ نفر بالای ۴۸ سال و ۲۳ نفر پایین ۴۸ سال سن داشتند. بر اساس مطالعات قبلی صورت گرفته مثل Gupta و همکارانش، حجم نمونه باید دست کم ۴۶ نفر می بود که تعداد افراد گروه مورد در بررسی ما بیشتر از این رقم و تعداد افراد گروه شاهد که از نظر جلب رضایت برای همکاری، رفتاری مشکل تر نیز داشتند، دقیقاً برابر همین رقم می باشد.

توزیع سنی گروه های مورد و شاهد در نمودار (۱) نمایش داده شده است که محور عمودی نشانگر تعداد و محور افقی مؤید سن افراد می باشد.



نمودار ۱: توزیع سنی افراد بررسی شده

میانگین سطح سلنیوم در ۸۷ نفر افراد گروه مورد، $161/20 \mu\text{g}/\text{dl}$ با انحراف معیار $1/27 \mu\text{g}/\text{dl}$ و در ۴۶ نفر افراد گروه شاهد، $187/71 \mu\text{g}/\text{dl}$ با انحراف معیار $1/48/75 \mu\text{g}/\text{dl}$ بوده است که تفاوت معنی داری وجود

به رابطه ای معکوس بین سطح سلنیوم و سرطان رکتوم در هر دو جنس دست یافتند. با این حال در این مطالعه، افراد غیرسیگاری و افراد گروه شاهد سطح سرمی سلنیوم بالاتر داشتند^(۱۲).

Juan Basco-Lopez و همکارانش پس از سنجش غلظت سلنیوم سرم در خانم های مبتلا به سرطان پستان، خانم های سالم و خانم های مبتلا به بیماری های مزمن به این نتیجه رسیدند که میانگین غلظت سرم در خانم های مبتلا به سرطان پستان $81/1 \mu\text{g}/\text{dl}$ و در خانم های بدون بیماری $98/5 \mu\text{g}/\text{dl}$ بود که تفاوتی کاملاً معنی دار دارند ($P < 0.001$)^(۱۳).

روش بررسی

مطالعه ما یک مطالعه مورد - شاهد Case-Control بوده، برای مقایسه غلظت سلنیوم سرم بین خانم های سالم و خانم های مبتلا به سرطان پستان انجام شده است. گروه مورد در این مطالعه، کل خانم های مبتلا به سرطان پستان بودند که در سال ۱۳۸۳ به درمانگاه جراحی انسیتو کانسر بیمارستان امام خمینی تهران مراجعه کردند و تشخیص بیماری آنها به وسیله پاتولوژی تأیید شده بود. این افراد از نقاط مختلف کشور مراجعه کرده بودند و تاکنون برای سرطان پستانشان، هیچ گونه درمانی اعم از جراحی، شیمی درمانی و بر تودمانی دریافت نکرده بودند. از سوی دیگر افراد گروه شاهد که از نظر سنی با بیماران جور شده بودند، خانم های سالمی از خانواده های همین بیماران بودند که حاضر به همکاری شده، در همین سال به طور سرپایی به آزمایشگاه بیمارستان امام خمینی مراجعه کرده بودند. برآکندگی محل سکونت گروه مورد و گروه شاهد بدین صورت با هم جور شده بود تا تأثیر مکان زندگی بر سطح سلنیوم سرم از میان بود.

از آنجا که سن متوسط ابتلا به سرطان پستان در کشور ما ۴۸ سال گزارش شده است، این سن را به عنوان مبنای تقسیم بندی سنی دو گروه مورد و شاهد در نظر گرفتیم. افراد مورد مطالعه شامل ۴۵ نفر افراد زیر ۴۸ سال و ۳۳ نفر افراد بالای ۴۸ سال می شدند. گروه شاهد در ابتدا شامل ۵۲ نفر افراد سالم بود که از نفر آنها بیش از ۴۸ سال و ۲۶ نفر دیگر کمتر از ۴۸ سال سن داشتند. از هر دو زیرمجموعه گروه شاهد، آزمایشات سه نفر قابل استفاده بود که از مطالعه حذف شدند. بعد از اخذ رضایت شفاهی، ۵CC خون از این افراد گرفته شده، به آزمایشگاه انسیتو کانسر فرستاده شد و در آنجا سرم خون

انجام گرفته با هم متفاوت می باشد. در یک سری مطالعات مثل مطالعه Ghadirian، ارتباطی بین سلنیوم ناخن پا و خطر ایجاد سرطان پستان پیدا نکردند.^(۱۲) در مطالعه Dorgan^(۱۰)، Mannitso^(۱۱) و همکارانشان نیز سلنیوم اثر محافظتی در پیشگیری از سرطان Juan^(۱۳) نداشت. اما در مطالعات دیگر از جمله مطالعه ای که توسط Basco-Lopez^(۱۴) و همکارانش انجام شد تفاوت واضح در سطح سلنیوم دو گروه مبتلا به سرطان پستان و افراد سالم دیده شد. مطالعه ما نیز کمتر بودن سطح سلنیوم را در زنان مبتلا به سرطان پستان، در مقایسه با گروه افراد سالم نشان داد.

در مطالعه ای که توسط Vittorio Krogh^(۱۵) و همکارانش بر روی مبتلایان به سرطان پستان انجام گرفت، نشان داده شد کمترین میزان سلنیوم در بیماران بین ۴۱ تا ۶۰ ساله دیده می شود و در بیماران کوچکتر از ۴۰ سال، سطح سلنیوم تفاوت زیادی با زنان سالم نداشت. همچنین در مقایسه بین دو گروه قبل و بعد از یانسگی در افراد بدون تومور، تفاوتی در سطح سلنیوم وجود نداشت در صورتی که در مبتلایان به سرطان، سطح سلنیوم در افراد یائسه پایین تر بوده است. در مطالعه ما نتایج مشابهی به دست آمد، بدین صورت که سطح سلنیوم بین افراد سالم و بیمار، در زنان جوان تراز ۴۸ سال تفاوت معنی داری نداشت ($P=0.23$). اما در افراد مسن تراز ۴۸ سال، این تفاوت معنی دار شده بود ($P=0.007$). به عبارت دیگر ما در این مطالعه به این نتیجه رسیدیم که کمبود سلنیوم در سنین بالاتر نقش مهمتری ایفا می کند و در جوان ترها کمبود آن با احتمال کمتری منجر به ایجاد سرطان می شود.

در مطالعه نورایی^(۱۶) و همکارانش که در ایران انجام شده به بررسی غلظت Se سرم در افراد سالم ساکن نواحی پر خطر از نظر سرطان های دستگاه گوارش فوقانی مثل استان های گلستان، مازندران، اردبیل و کرمان پرداختند. غلظت سلنیوم در استان های اردبیل، مازندران، گلستان و کرمان به ترتیب $82\text{ }\mu\text{g/l}$ ، $123\text{ }\mu\text{g/l}$ ، $155\text{ }\mu\text{g/l}$ و $199\text{ }\mu\text{g/l}$ بود که استان اردبیل به طور کاملاً معنی دار، سطح سرمی پایین تری ($P=0.005$) نسبت به سایر استان ها داشته است. در مطالعه ما، میانگین سطح سلنیوم در تهران، شمال و لرستان با هم متفاوت بود اما احتمالاً به علت تعداد کم حجم نمونه، تفاوت معنی داری به دست نیامد ($P=0.284$).^(۱۷)

داشت (۰/۰۰۱). سطح سلنیوم در ۴۵ نفر زنان کوچکتر از ۴۸ سال مبتلا به سرطان پستان، $169\text{ }\mu\text{g/l}$ با انحراف معیار $35\text{ }\mu\text{g/l}$ و در ۲۳ نفر زنان کوچکتر از ۴۸ سال گروه شاهد، $47\text{ }\mu\text{g/l}$ با انحراف معیار $34\text{ }\mu\text{g/l}$ بود که تفاوت معنی داری نداشتند ($P=0.23$). سطح سلنیوم در زنان مبتلا به سرطان بزرگتر از ۴۸ سال که $33\text{ }\mu\text{g/l}$ با انحراف معیار $39\text{ }\mu\text{g/l}$ بود که تفاوت معنی داری نداشتند ($P=0.007$).^(۱۸)

سطح سلنیوم سرم زنان مبتلا به سرطان پستان در مناطق مختلف ایران متفاوت بود جدول (۱) ولی این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0.284$).^(۱۹)

جدول (۱): سطح سلنیوم سرم در مناطق مختلف ایران

	تعداد $1/\mu\text{g}$ میانگین $1/\mu\text{g}$ انحراف معیار
تهران	$159\text{ }\mu\text{g/l}$ / ۲۲
شمال	$141\text{ }\mu\text{g/l}$ / ۸۶
لرستان	$191\text{ }\mu\text{g/l}$ / ۲۰

سطح سلنیوم زنان مبتلا به انواع سلولی مختلف سرطان پستان تفاوت آماری معنی داری نداشت ($P=0.635$). در ضمن در گروه مورد، سطح سلنیوم سرم با وجود یا عدم وجود گیرنده های پروژسترون ارتباط آماری معنی داری نداشت ($P=0.23$). اما ارتباطی معنی دار و معکوس میان سطح سلنیوم سرم و گیرنده های استروژن دیده می شد ($P=0.006$).^(۲۰)

بحث

سرطان پستان مهمترین سرطان کشنده در خانم هاست و میانگین سنی آن در کشور ما ۴۸ سال است که نسبت به کشورهای پیشرفته پایین تر می باشد.^(۲۱)

یون سلنیوم ماده کمیابی است که میزان نیاز روزانه به آن در زنان $60\text{ }\mu\text{g}$ می باشد.^(۲۲) تنوع جغرافیایی در توزیع سلنیوم و کم بودن این ماده در غذا منجر به تحقیقاتی بر پایه فرضیاتی شد که ارتباط بین شیوع سرطان با کمبود سلنیوم را در نظر داشتند.^(۲۳) نتایج مطالعات مختلفی که در مورد تأثیر سلنیوم بر ایجاد سرطان پستان

این مطالعه هیچ گونه رابطه با معنی بین سیگار کشیدن و سطح سلنیوم سرم یافت نشد.

نتیجه گیری

در نهایت می توان از این بررسی دریافت که احتمالاً سلنیوم، به ویژه در سنین بالاتر اثر محافظتی در برابر سرطان پستان ایفا می کند و بخشی از این اثر ممکن است به علت تأثیر آن بر گیرنده های استروژن باشد. از این رو ممکن است تجویز سلنیوم به عنوان مکمل غذایی و به ویژه در سنین بالاتر، نقش محافظتی در مقابل ابتلا به سرطان پستان داشته باشد. در ضمن باید خاطرنشان کرد که حجم نمونه ما در این پژوهش کم بوده و برای رسیدن به نتایجی قاطع، لازم است مطالعات وسیع تری در این مورد صورت پذیرد.

در تأیید گزارش Shah و همکارانش، در این مطالعه سطح سلنیوم سرم زنان، ارتباطی با وجود یا عدم وجود گیرنده های پروژسترون نداشت اما به شکل معنی داری با وجود یا عدم وجود گیرنده های استروژن مرتبط بود.^(۱۷)

همان طور که در مطالعه Gupta^(۹) و همکارانش ارتباطی بین سطح سلنیوم سرم با تشخیص بافت شناسی آن نیافتد، در پژوهش ما نیز سطح سلنیوم سرم بین انواع مختلف سلولی سرطان پستان تفاوت آماری معنی داری نداشته است اما علیرغم یافته های مطالعه مذکور مبنی بر ارتباط سطح سلنیوم سرم با پیشرفت و عود بیماری، در بررسی ما ارتباط معنی داری بین درجه و مرحله بیماری با سطح سلنیوم سرم یافت نشد.

از سوی دیگر علیرغم اظهارات Ghadirian^(۱۲) و همکارانش، در

References

- 1- Harirchi I, Karbakhsh M, Kashefi M, Momtahen AJ. *Breast cancer in Iran results of a multi-center study*. Asian Pac J cancer prev 2004;5(1):215-23.
- 2- WHO: *International Program on Chemical Safety. Environmental Health Criteria* . Selenium. Geneva, World Health Organization, 1987.
- 3- Shamberger RJ, Frost DU. *Possible effect of selenium against human cancer*. Can Med ASSoc J 1969 ; 100 : 682-9.
- 4- Salonen JT, Salonen R, Lappetelainen R, Maenpaa PH, Althan G, Puska P. *Risk of cancer in relation to serum concentrations of selenium and vitamins A and E: Matched case-control analysis of prospective data*. Br Med J 1985 ; 290 : 417-20.
- 5- Shamberger RJ, Willis CE. *Selenium distribution of human cancer mortality*. Crit Rev Clin Lab Sci 1971 ; 2 : 211-4.
- 6- Yeou-lih Hang, Jenn-Yuan Shen, Te-Hsien Lin . *Association between oxidative stress and changes of trace elements in patients with breast cancer*. Clinical Biochem 1999 ; 32(2) : 131- 6.
- 7- Pawlowicz Z, Zachara BA, Trafikowska U, Maciąg A, Marchaluk E, Nowicki A. *Blood selenium concentrations and glutathione peroxidase activities in patients with breast cancer and with advanced gastrointestinal cancer*. J trace Elelctrocytes Health Dis 1991 Dec ; 5(4) : 275-7.
- 8- Navarro, M-Alarcon, H. Lopez-G, V.Perez-

- Valero, C. Lopez-Martinez. *Serum selenium levels as indicators of body status in cancer patients and their relationship with other nutritional and biochemical markers.* Sci Total Environ 1998 ; 212 : 195-202.
- 9- Gupta S, Narang R, Krishnaswami K, Yadav S. *Plasma selenium level in cancer patients.* Indian J Cancer 1994 Sep ; 31(3) : 192-7.
- 10- Dorgan JF, Sowell A , Swanson CA, Potischman N, Miller R, Schussler N & et al. *Relationships of serum carotenoids, retinol , alpha-tocopherol and selenium with breast cancer risk: results from a prospective study in Columbia, Missouri (united states).* Cancer causes control 1998 ; 9(1) : 89-97.
- 11- Mannitso S, Alfthan G, Virtanen M, Kataja V, Uusitupa M, Pietinen P. *Toenail selenium and breast cancer-a case-control-study in Finland.* Eur J Clin Nutr 2000 Feb ; 54(2) : 98-103.
- 12- Ghadirian Parviz, Maisonneuve Patrick, Perret Chantal, Kennedy Greg, Boyle Peter, Krewski Daniel & et al. *A case-control study of toenail selenium and cancer of the breast, colon and prostate.* Cancer Detection & Prevention 2002; 24(4) : 305-313.
- 13- Juan-Basco Lopez ,Avelino Senra-Varela , Lorenzo Pousa-Esteres. *Selenium in Breast Cancer.* Spain oncology 2003;64:227-231.
- 14- Singh P, Kapil U , Shukla NK, Deo S, Dwivedi SN. *Association between breast cancer and vitamin C, vitamin E and Se levels: results of case-control study in India.* Asian Pac J Cancer Prev 2005 Apr-Jun ; 6(2) : 177-80.
- 15- Bratakos MS, Vouterakos TP, Ioannou PV. *Selenium status of cancer patients in Greece.* Sci Total Environ 1990 Mar ; 92 : 207-22.
- 16- Kowalska E, Narod SA, Huzarski T, Zajaczek S, Huzarska J, Gorski B & et al. *Increased rates of chromosome breakage in BRCA carriers are normalized by oral selenium supplementation.* Cancer Epidemiol Biomarkers prev.2005 may ; 14(5) : 1302-6.
- 17- Shah YM, Kaul A, Dong Y, Ip C, Rowan BG. *Attenuation of estrogen receptor alpha (ERalpha) signaling by Selenium in breast cancer cells via downregulation of ERalpha gene expression.* Breast Cancer Res Treat 2005 Aug ; 92(3) : 239-50.
- 18- Vittorio Krogh, Valeria Pala, Marco Vinceti, Franco Berrino, Andrea Micheli, Paolo Mutti & et al. *Toenail Selenium as biomarker: reproducibility over a one-year period and factors influencing reproducibility.* J trace Elem Med Biol 2003; 17(Suppl.1): 31-6.
- 19- Nouarie M, Pourshams A, Kamangar F, Sotoudeh M, Derakhshan MH, Akbari MR & et al. *Ecologic study of serum selenium and upper gastrointestinal cancers in Iran.* World J Gastroenterol. 2004 Sep 1; 10(17) : 2544-6.