

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

دکتر محمدرضا میر^{۱*}، دکتر پروسا میر^۲، دکتر سارا علمی^۳، دکتر مجتبی ملکی دلارستانی^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 می باشد. از طرفی سلنیوم (Selenium) می تواند به طرق مختلف از جمله به وسیله افزایش پاسخ ایمنی، حمایت سلول در برابر اکسیداسیون رادیکال‌های آزاد یا با کاهش ایجاد متابولیت‌های 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 حایز اهمیت تر می کند. مطالعات مختلف نقش مفید سلنیوم سرم را در جلوگیری از ایجاد سرطان نشان می دهند و دیر زمانی است که سلنیوم در کشورهای پیشرفته به عنوان مکمل مفید غذایی استفاده می شود. از آنجا که در نقاط مختلف، مطالعات متفاوتی در مورد سطح سلنیوم در بیماران سرطانی 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 مورد-شاهد، میزان سلنیوم خون افراد مبتلا به سرطان پستان را با گروه شاهد مقایسه کنیم و همچنین بین گروه‌های سنی (بالا تر از ۴۸ سال و زیر ۴۸ سال) مقایسه ای انجام دهیم.

روش بررسی: ۴۵ نفر 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 مورد و ۴۶ نفر افراد سالمی که از نظر سن 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 بافت شناسی، درجه و مرحله تومور، مصرف سیگار و فاکتورهای ایمنو هیستوشیمی (Imunohistochemistry (IHC نیز جمع آوری شد.

نتایج: متوسط سطح سلنیوم سرم ۸۷ نفر زن مبتلا به سرطان پستان $161/20 \mu\text{g/l}$ با انحراف معیار $46/27 \mu\text{g/l}$ و متوسط سطح سلنیوم سرم ۴۶ زن گروه شاهد $187/71 \mu\text{g/l}$ با انحراف معیار $48/75 \mu\text{g/l}$ می باشد که تفاوت آماری معنی داری است ($P=0/001$). متوسط میزان سلنیوم در زنان مبتلا به سرطان کوچکتر از ۴۸ سال، $169/35 \mu\text{g/l}$ با انحراف معیار $47/34 \mu\text{g/l}$ و متوسط میزان سلنیوم سرم در زنان مبتلا به سرطان مسن تر از ۴۸ سال $155/39 \mu\text{g/l}$ با انحراف معیار $46/68 \mu\text{g/l}$ که از سه گروه دیگر کمتر بود. تفاوت سطح سلنیوم سرم بین گروه مورد 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 ابتلا به سرطان پستان داشته باشد.

واژه های 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 تری می باشد^(۱). سلنیوم با مصرف غذاهای مختلف مثل گوشت و حبوبات وارد بدن می شود. 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)، انستیتو کانسر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران،
تلفن همراه: ۰۹۱۲۱۱۵۸۹۰۲،
Email: mrmir@tums.ac.ir
۲- پزشک محقق مرکز تحقیقات سرطان، انستیتو کانسر
۳- دانشجوی پزشکی
۲،۳- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، بیمارستان امام خمینی (ره)
۴- دستیار گروه گوش و حلق و بینی و جراحی سر و گردن
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)
تاریخ دریافت: ۱۳۸۵/۳/۱۰ تاریخ پذیرش: 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 سelenium ۷۵/۳۵ ng/ml بود که به طور مشخصی از گروه شاهد (۱۱۶/۹۹ ng/ml) کمتر بود ($P < ۰/۰۰۳$). در این بین، قوی ترین ارتباط بین سطوح پلاسمایی سelenium و بروز سرطان پستان یافت شد چرا که سطوح Se در مبتلایان به سرطان پستان از دیگر سرطان ها کمتر (۷۰/۵۰ ng/ml) بود. سطح سelenium با پیشرفت و عود بیماری کاهش می یافت اما تشخیص های بافت شناسی و کم خونی با سطوح Se ارتباطی نداشتند.^(۹)

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

Shah و همکارانش دریافتند سelenium با کاهش تعداد گیرنده های استروژن در تومورهای ER مثبت، باعث کاهش میزان رشد تومور خواهد شد و نتیجه گرفتند می توان از سelenium 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 ویتامین های C و E و سelenium در افراد مبتلا به سرطان پستان نسبت به افراد سالم پایین تر بود و در صورتی که سطوح ویتامین های C و E و سelenium یک واحد بالاتر می رفت خطر ایجاد سرطان پستان به ترتیب حدود ۸۴٪، ۷۲٪ و ۷٪ کاهش می یافت. آنها نتیجه گرفتند در افراد هندی همراهی قوی بین سطوح پایین ویتامین E، C و سelenium و سرطان پستان وجود دارد.^(۱۴)

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

ارتباط شیوع سرطان های مختلف با کمبود سelenium شد که ذکر می کنند در بعضی نواحی، ممکن است کمبود سelenium، یک عامل خطر برای سرطان باشد.^(۲)

Frost و Shamberger در سال ۱۹۶۹^(۳) گزارش کردند مرگ و میر ناشی از سرطان در آمریکا با توزیع جغرافیایی سelenium، ارتباط معکوس دارد. Salonen و همکارانش^(۴) و Willis و Shamberger^(۵) در مطالعات مختلف نشان داده اند سelenium (Se) می تواند به وسیله افزایش پاسخ اولیه ایمنی از ایجاد سرطان جلوگیری کند. Se کوفاکتور آنزیم گلوکوتیون پراکسیداز است که یک آنتی اکسیدان عمده سلول می باشد. اثرات مفید سelenium با کاهش ایجاد متابولیت های سرطان زا و ممانعت از آنژیوژن در بدخیمی ها نیز اعمال می گردد.^(۶)

گلوکوتیون پراکسیداز به همراه ویتامین E و آنزیم سوپراکسید دسموتاز، آنتی اکسیدان های سلول هستند و طبق تئوری های جدید، دو ماده اخیر نگه دارنده های سelenium می باشند.^(۷)

برای بررسی میزان سelenium فرد از دو روش اندازه گیری Se در ناخن و سرم استفاده می شود. غلظت Se خون کامل، وابستگی کمتری به تغییرات دریافت ماده دارد اما اندازه گیری آن مشکل تر است. از آنجا که تنظیم Se بدن با ترشح کلیوی صورت می گیرد، اندازه گیری Se ادرار ارزش تحقیقاتی ندارد.^(۸)

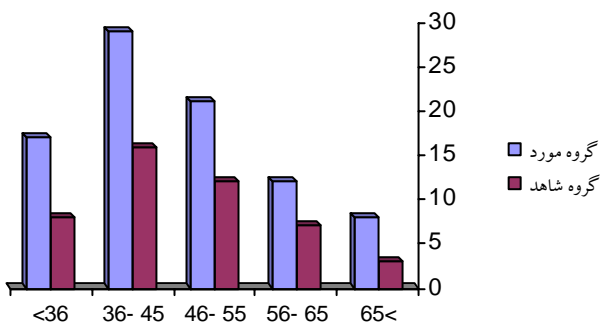
در مطالعات متفاوت در مناطق مختلف نتایج گوناگونی در مورد سطح سelenium در بیماران سرطانی به دست آمده است. در سال ۱۹۹۷، Navarro-Alarcon با استفاده از تکنیک جذب اتمی، غلظت Se را در سیستم های مختلف بدن شامل سیستم های تنفسی، گوارش، خونی و مقعد اندازه گرفت که سطح آن در بیماران با $P < ۰/۰۰۱$ از گروه کنترل پایین 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.^(۶) Pawlowicz و همکارانش در لهستان سelenium سرم خون را در افراد مبتلا به سرطان های پستان، معده و کولورکتال اندازه گیری کرده، با افراد سالم مقایسه نمودند. در همه بیماران مبتلا به سرطان، سelenium خون و پلازما از 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 و در آزمایشگاه آن دانشگاه سطح سلینیوم با روش Atomic absorption تعیین شد. در این روش با استفاده از اسپکتروفتومتری Spectrophotometry، ترسیم منحنی و تجزیه و تحلیل با کامپیوتر، غلظت سلینیوم 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 سلینیوم در ۸۷ نفر افراد گروه مورد، $161/20 \mu\text{g/l}$ با انحراف معیار $46/27 \mu\text{g/l}$ و در ۴۶ نفر افراد گروه شاهد، $187/71 \mu\text{g/l}$ با انحراف معیار $48/75 \mu\text{g/l}$ بوده است که تفاوت معنی داری وجود

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

Juan Basco-Lopez و همکارانش پس از سنجش غلظت سلینیوم 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 Se سرم در خانم های مبتلا به سرطان پستان $81/1 \mu\text{g/dl}$ و در خانم های بدون بیماری تومورال $98/5 \mu\text{g/l}$ 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 سلینیوم 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 پرتودرمانی 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. پراکندگی محل سکونت گروه مورد و گروه شاهد بدین صورت با هم جور شده بود تا تأثیر مکان زندگی بر سطح سلینیوم سرم از میان برود.

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 ۲۶ 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 نبود که از مطالعه حذف شدند. بعد از اخذ رضایت شفاهی، ۵۵CC خون از این افراد گرفته شده، به آزمایشگاه انسیتو کانسر فرستاده شد و در آنجا سرم خون

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

در مطالعه ای که توسط Vittorio Krogh^(۱۸) و همکارانش بر روی مبتلایان به سرطان پستان انجام گرفت، نشان داده شد کمترین میزان سلیوم در بیماران بین ۴۱ تا ۶۰ ساله دیده می شود و در بیماران کوچکتر از ۴۰ سال، سطح سلیوم تفاوت زیادی با زنان سالم نداشت. همچنین در مقایسه بین دو گروه قبل و بعد از یائسگی در افراد بدون تومور، تفاوتی در سطح سلیوم وجود نداشت در صورتی که در مبتلایان به سرطان، سطح سلیوم در افراد یائسه پایین تر بوده است. در مطالعه ما نتایج مشابهی به دست آمد، بدین صورت که سطح سلیوم بین افراد سالم و بیمار، در زنان جوان تر از ۴۸ سال تفاوت معنی داری نداشت (P=۰/۲۳) اما در افراد مسن تر از ۴۸ سال، این تفاوت معنی دار شده بود (P=۰/۰۰۷). به عبارت دیگر ما در این مطالعه به این نتیجه رسیدیم که کمبود سلیوم 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^(۱۹) و همکارانش که در ایران انجام شده به بررسی غلظت Se سرم در افراد سالم ساکن نواحی پرخطر از نظر سرطان های دستگاه گوارش فوقانی مثل استان های گلستان، مازندران، اردبیل و کرمان پرداختند. غلظت سلیوم در استان های اردبیل، مازندران، گلستان و کرمان به ترتیب ۸۲ μg/l، ۱۲۳ μg/l، ۱۵۵ μg/l و ۱۹۹ μg/l بود که استان اردبیل به طور کاملاً معنی دار، سطح سرمی پایین تری (P=۰/۰۰۵) نسبت به سایر استان ها داشته است. در مطالعه ما، میانگین سطح سلیوم در تهران، شمال و لرستان با هم متفاوت بود اما احتمالاً به علت تعداد کم حجم نمونه، تفاوت معنی داری به دست نیامد (P=۰/۲۸۴).

داشت (P<۰/۰۰۱). سطح سلیوم در ۴۵ نفر زنان کوچکتر از ۴۸ سال مبتلا به سرطان پستان، ۱۶۹/۳۵ μg/l با انحراف معیار ۴۷/۳۴ μg/l و در ۲۳ نفر زنان کوچکتر از ۴۸ سال گروه شاهد، ۱۸۴/۲۶ μg/l با انحراف معیار ۴۹/۲۶ μg/l بود که تفاوت معنی داری نداشتند (P=۰/۲۳). سطح سلیوم در زنان مبتلا به سرطان بزرگتر از ۴۸ سال که ۳۳ نفر بودند ۱۵۵/۳۹ μg/l با انحراف معیار ۴۶/۶۸ μg/l و در زنان سالم بزرگتر از ۴۸ سال که ۲۳ نفر بودند، ۱۹۱/۱۶ μg/l با انحراف معیار ۴۸/۲۴ μg/l بود که تفاوت معنی داری وجود داشت (P=۰/۰۰۷).

سطح سلیوم سرم زنان مبتلا به سرطان پستان در مناطق مختلف ایران متفاوت بود جدول (۱) ولی این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود (P=۰/۲۸۴).

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

تعداد	μg/l میانگین	μg/l انحراف معیار	
۳۱	۱۵۹/۲۲	۵۴/۱۰	تهران
۵	۱۴۱/۸۶	۳۲/۹۵	شمال
۵	۱۹۱/۲۰	۲۵/۲۷	لرستان

سطح سلیوم زنان مبتلا به انواع سلولی مختلف سرطان پستان تفاوت آماری معنی داری نداشت (P=۰/۶۳۵). در ضمن در گروه مورد، سطح سلیوم سرم با وجود یا عدم وجود گیرنده های پروژسترون ارتباط آماری معنی داری نداشت (P=۰/۰۲۳) اما ارتباطی معنی دار و معکوس میان سطح سلیوم سرم و گیرنده های استروژن دیده می شد (P=۰/۰۰۶).

بحث

سرطان پستان مهمترین سرطان کشته در خانم هاست و میانگین سنی آن در کشور ما ۴۸ سال است که نسبت به کشورهای پیشرفته پایین تر می باشد^(۱).

یون سلیوم ماده کمیابی است که میزان نیاز روزانه به آن در زنان ۶۰ μg/l می باشد^(۶). تنوع جغرافیایی در توزیع سلیوم و کم بودن این ماده در غذا منجر به تحقیقاتی بر پایه فرضیاتی شد که ارتباط بین شیوع سرطان با کمبود سلیوم را در نظر داشتند^(۲). نتایج مطالعات مختلفی که در مورد تأثیر سلیوم 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 خاطر نشان 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 نیافتند، 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, Momtahan 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, Maciag A, Marchaluk E, Nowicki A. *Blood selenium concentrations and glutathione peroxidase activities in patients with breast cancer and with advanced gastrointestinal cancer*. J trace Elem Electrocytes 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, Sowel 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, Uusitupe M, Pietinen P. *Toenail selenium and breast cancer-a case-cotrol-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 Muti & 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.