

## تاریخچه سرطان، روش های درمان باستان و مدرن

نسرین خردمند<sup>۱</sup>، آرش بابایی<sup>۲</sup>، میترا محمدی<sup>۲</sup> و مریم رحیمی<sup>\*۲</sup>

<sup>۱</sup> اراک، دانشگاه اراک، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

<sup>۲</sup> ملایر، دانشگاه ملایر، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

\* پست الکترونیکی: [m.rahimi@malayeru.ac.ir](mailto:m.rahimi@malayeru.ac.ir)

### چکیده

مرور اولین توصیفات کتبی و گزارش های سرطان نشان می دهد که پزشکان و جراحان باستانی پیشرفت تدریجی در درک سرطان داشتند. در سی سال گذشته، پژوهشگران پیشرفت های قابل توجه ای در شناخت علل زیستی سرطان های انسان داشته اند. اختلالات ژنتیکی از طریق وراثتی و محیطی موجب تحولات جدیدی در کنترل رشد سلولی می شود. به کمک پیشرفت های چشمگیر در بیوانفورماتیک و روشهای مولکولی، اطلاعات زیادی به دست آمده که در شناخت زودرس بیماری سرطان کمک خواهد کرد و همچنین غربالگری به موقع برای بعضی از سرطان ها کمک موثری در تشخیص زودرس آن می کند. در سال های اخیر مطالعات ژنتیک مولکولی اساس مکانیسم ایجاد و پیشرفت سرطان ها را توجیه کرده است. در کل امروزه دانشمندان به این نتیجه رسیده اند که با تشخیص زودرس و برداشت کامل سلول های سرطانی، قبل از گسترش سرطان، می توانند بهترین نتیجه را به دست آورند.

واژه های کلیدی: تاریخچه، سرطان، راههای پیشگیری، درمان های نوین

### ۱- تاریخچه سرطان

سرطان دومین علت مرگ و میر در جهان پس از بیماریهای قلبی عروقی است. نیمی از مردان و یک سوم زنان در ایالات متحده در طول عمر خود سرطان را تجربه خواهند کرد. امروزه میلیون ها انسان به علت شناسایی و درمان زودرس سرطان، به زندگی خود را ادامه می دهند. سرطان یک بیماری جدید نیست. اولین توصیف سرطان، به ۱۶۰۰ سال قبل از میلاد مسیح در تمدن مصر باستان برمی گردد. در آن زمان اگرچه از واژه سرطان استفاده نشده است اما از یادداشت های به جا مانده حالات ۸ بیمار مبتلا به سرطان پستان توصیف شده است. پزشکان مصری محل سرطان را با کمک مته آتشی میسوزاندند، اگر چه این روش طول عمر بیمار را کمی افزایش می داد اما در یادداشت های آنها نوشته شده سرطان غیرقابل درمان است. بقراط که به عنوان پدر علم پزشکی شناخته میشود اولین فردی بود که سرطان را به عنوان یک بیماری شناخت. او در یادداشت هایش نوشته است که صفرای سیاه عامل به وجودآورنده سرطان است. بقراط سرطانهای پوست و بینی و پستان را دیده بود و ظاهر آنها را به خرچنگ تشبیه کرده بود. او برای نامیدن بیماری سرطان از کلمه خرچنگ (carsinos) استفاده کرد. بعدها سلسیوس، پزشک رومی از کلمه cancer که مترادف

خرچنگ بود استفاده کرد. پزشکان مسلمان هم از مترادف این کلمه یعنی سرطان به معنی خرچنگ استفاده کردند(۱و۲).

### ۲- علت سرطان چیست؟

سرطان یکی از بیماری هایی است که تلاش زیادی برای عوامل ایجاد کننده آن و همچنین درمان آن به عمل آمده است. سرطان زمانی ایجاد می شود که سلول های طبیعی در یک بخش خاص از بدن شروع به رشد خارج از کنترل می کنند. تمام انواع سلول های سرطانی همچنان به رشد، تقسیم و تقسیم دوباره می پردازند و سلول های غیرطبیعی جدید را تشکیل می دهند. به طور کلی سلول های سرطانی به علت آسیب DNA از سلول های طبیعی تولید می شوند. اغلب زمانی که DNA آسیب ببیند، بدن قادر است آن را تعمیر کند، متأسفانه در سلول های سرطانی، DNA آسیب دیده اصلاح نمی شود. افراد همچنین می توانند DNA های آسیب دیده را از والدین به ارث برده، و استعداد به ابتلای سرطان را به ارث ببرند. تحقیقات نشان داده است که عوامل مختلف مثل جهش، اشتباه در همانندسازی DNA، نوترکیبی ویا جابه جایی های کروموزومی، تغییرات نا به جای اپی ژنتیکی و... با ایجاد تغییراتی در DNA سلول باعث ایجاد سرطان می شوند. بیشتر این

تغییرات باعث افزایش فعالیت انکوژن ها (از جمله *c-myc* و *ras*)، کاهش فعالیت ژن های سرکوب کننده تومور (از جمله *PTEN* و *P53*) و همچنین کاهش فعالیت ژن های (*Bax* و *Caspases*) دخیل که در مرگ برنامه ریزی شده سلول (apoptosis) می شوند (۳-۷). سرطان به طور کلی به عنوان یک تومور سفت شکل می گیرد. بعضی از سرطانها مانند لوسمی (سرطان خون) تومور تشکیل نمی دهند. سلول های سرطانی دارای ویژگی هایی هستند که می تواند آنها را از سلول های طبیعی متمایز کند. یکی از تفاوت های مهم این سلول ها عملکرد غیر تخصصی آنها نسبت به سلول های طبیعی است. این بدان معنی است که در حالی که سلول های طبیعی به انواع سلول های متفاوتی با عملکرد اختصاصی بلوغ میابند، سلول های سرطانی این توانایی را ندارند. این یکی از دلایلی است که باعث می شود برخلاف سلول های طبیعی، سلول های سرطانی بدون توقف به تقسیم ادامه دهند. بنابراین سلول های سرطانی مکانیسم های کنترل کننده رشد، تقسیم و تمایز سلولی را از دست می دهند و از خود سیگنال های رشد ترشح می کنند و دائماً تکثیر می شوند. این سلول ها در مراحل اولیه رشد باقی مانده، فاقد توانایی تبدیل به سلول های بالغ هستند که بر اساس سازوکارهای مرگ برنامه ریزی شده از بین می روند. پس دیده می شود که سلول های سرطانی دارای نوعی اختلال در مسیر روند های رشد و نمو طبیعی هستند و یا به عبارتی یک اختلال تکوینی (development) دارند (۸-۱۰). بعلاوه سلول های سرطانی سیگنال هایی را که به طور معمول دستور توقف تقسیم یا شروع فرایند شناخته شده بنام مرگ برنامه ریزی شده سلول (که بدن با استفاده از آن از سلول های غیر ضروری رها می شود) را نادیده می گیرند. یکی دیگر از ویژگی های سلول های سرطانی تهاجم یا متاستاز آنها به بافت های دیگر است. متاستاز نقش ویژه ای در گسترش سرطانهایی دارد که منجر به مرگ می شود. وقتی سلول جهش یافته تقسیم می شود، به ۲ سلول جدید جهش یافته تبدیل می گردد و این فرآیند به همین ترتیب ادامه می یابد تا همان یک سلول موزی به توده ای از سلولها که تومور نامیده می شود، تبدیل می شود. گاهی این تومورها، خوش خیم بوده و رشد نمی کنند. ولی در صورتی که سلولهای تومور رشد کنند و تقسیم شوند و سلولهای طبیعی اطراف خود را از بین ببرند و به نقاط دیگر بدن هم

### ۳- نظریه های قدیمی درباره سرطان

#### ۳-۱- نظریه هومورال

بقراط معتقد بود که بدن انسان از چهار خلط خون، بلغم، صفرا و سودا تشکیل شده است که هر گونه عدم تعادل این مایعات باعث ایجاد بیماری می شود و اضافه شدن صفرا در یک ارگان خاص باعث ایجاد سرطان می شود.

متوجه شدند که سرطان می تواند از توسط مواد شیمیایی سرطان زا، اشعه، ویروس ها ایجاد شود و همچنین از والدین به ارث برده شود. آنها متوجه شدند که بیشتر مواد سرطان زا به DNA آسیب می رسانند، که منجر به رشد غیر طبیعی سلول ها می شود. آنها به این نتیجه رسیدند که سلول های سرطانی با DNA آسیب دیده نمی میرند، در حالی که سلول های طبیعی با DNA آسیب دیده از بین می روند. در طی دهه ۱۹۷۰ دانشمندان دو خانواده مهم ژن مسئول در ایجاد سرطان (انکوژن ها و ژن های سرکوب کننده تومور) را کشف کردند.

### ۳-۷-۱- انکوژن ها

این ژن ها، که تغییر شکل یافته ژنهای طبیعی موسوم به پروتوانکوژن هستند، باعث می شوند سلول های طبیعی از کنترل خارج شوند و به سلول های سرطانی تبدیل شوند. انکوژن ها از جهش در پروتوانکوژن ها (ژن هایی که به طور نرمال تقسیم سلولی و درجه ای از تمایز سلول را مشخص می کنند) به وجود می آیند.

### ۳-۷-۲- ژن های سرکوب کننده تومور

اینها ژنهای عادی هستند که کنترل تکثیر سلول ها، تعمیر DNA سلول بر عهده دارند و در نهایت سلول ها را هنگام مرگ شناسایی می کنند. هنگامی که یک ژن سرکوب کننده تومور به درستی کار نمی کند، سلول ها می توانند از کنترل خارج شوند، که می تواند منجر به سرطان شود. دانشمندان ژنهای سرکوبگر تومور و سرطانی را شناسایی کرده اند که توسط مواد شیمیایی یا اشعه آسیب می بینند. به عنوان مثال، کشف ژن های سرطان سینه *BRCA1* و *BRCA2*. ژن های دیگری هم کشف شده اند که در ارتباط با سرطان های مربوط به یک خانواده هستند نظیر تیروئید، پانکراس، رکتوم، روده بزرگ، کلیه، تخمدان و سرطان پوست (۲۳) و (۲۴).

### ۴- نظریه های جدید درباره سرطان

سرطان نوعی بیماری ژنتیکی است اما از سطح یک سلول شروع می شود برخی از انواع سرطان ها به ارث می رسند اما بیشتر سرطان ها به علت جهش در سلول های سوماتیک به وجود می آیند و علت این جهش ها هم یا خطای ذاتی در رونویسی DNA و یا قرار گرفتن در معرض مواد سرطانزا است. به طور معمول تغییرات ژنتیکی

این نظریه در قرون وسطی برای بیش از ۱۳۰۰ سال مورد پذیرش بود(۵).

### ۳-۲- نظریه لنفاوی

این نظریه پیشنهاد کرد که تشکیل سرطان به وسیله مایع به نام لنف انجام شده است. اعتقاد بر این بود که زندگی مداوم از مایعات مانند خون و لنف در بدن تشکیل شده است. تئوری لنفاوی در قرن ۱۷ میلادی حمایت شد که تومورها از لنف که به طور مداوم توسط خون ایجاد می شود رشد می کنند(۱۹).

### ۳-۳- نظریه بلاستما

مولر در سال ۱۸۳۸ نشان داد که سرطان از سلول تشکیل شده است و از لنف تشکیل نشده است دانش آموز وی، ویرشو (۱۸۹۱-۱۸۲۱) نشان داد که تمام سلول های سرطانی از سلول های دیگر به وجود می آیند (۵ و ۲۰).

### ۳-۴- تئوری تحریک مزمن

ویرشو پیشنهاد کرد که تحریک مزمن علت سرطان است. بعدها تیریش نشان داد که متاستاز سرطان ها از طریق انتشار برخی از مایعات ناشناخته نیست بلکه از طریق پخش سلول های سرطانی بدخیم به دیگر قسمت های بدن است (۵ و ۲۱).

### ۳-۵- تئوری تروما

از اواخر دهه ۱۸۰۰ تا ۱۹۲۰، دانشمندان بر این عقیده بودند که سرطان به علت ایجاد آسیب، ضربه یا تروما به وجود می آید (۱۹-۲۲).

### ۳-۶- تئوری انگل

تا قرن هجدهم، دانشمندان معتقد بودند سرطان مسری است و از طریق انگل گسترش می یابد(۵).

### ۳-۷- کشف آنکوژن و ژنهای سرکوبگر تومور

دانشمندان در اواسط قرن بیستم به حل مسائل پیچیده شیمی و زیست شناسی در سرطان پرداختند. واتسون و کریک در سال ۱۹۶۲ جایزه نوبل برای کشف ساختار مارپیچ DNA رادریافت کردند. دانشمندان بعدها به این نتیجه رسیدند که چگونه ژن ها کار می کنند و چگونه می توانند توسط جهش ها آسیب ببینند. دانشمندان در آن زمان

گرما اکسیداسیون، پرتو تابی و تغییرات یا انقباض فیزیکی. شایعترین تغییرات ژنتیکی عبارتند از فعال شدن پرتو انکوژن ها یا غیر فعال شدن ژنهای مهار کننده تومور. عوامل محیطی نقش مهمی در بیان ژنی سلول هدف دارند هر کدام از سیگنال هایی که توسط یک سلول خاص دریافت می شود به فعال شدن مجموعه ویژه ای از عوامل رونویسی منجر می شود. الگوی بیان ژنی عاملی است که تعیین می کند سلول تقسیم شود یا تمایز یابد یا بمیرد. عوامل سرطان شامل موادی مثل مواد شیمیایی موجود در دود سیگار، اشعه ماوراء بنفش، چاقی، رژیم غذایی نامناسب، عدم فعالیت بدنی، مصرف الکل است. (۳۴-۳۰). عوامل دیگر عبارتند از عفونت های خاص مثل هپاتیت B، هپاتیت C و ویروس پاپیلوما ی انسانی (HPV)، قرار گرفتن در برابر اشعه های یونیزه و آلاینده های زیست محیطی که این عوامل تا حدودی با تغییر ژنی در سلول انسان عمل می کنند (۳۵ و ۳۳ و ۳۲). در کل نمی توان سرطان را به طور مطلق یک بیماری ارثی نامید. در برخی سرطانها مانند سرطان پروستات، پستان و کولون شواهد اثبات شده ای از انتقال ژن معیوب سرطانها از پدر و مادر به فرزند، صرف انتقال ژن معیوب سرطانها از پدر و مادر به فرزند، نمی توان حکم به ابتلای قطعی سرطان کودک داد. زیرا عوامل بازدارنده زیادی در بدن انسان وجود دارد، تا مانع بروز سرطان شوند. اما اگر شرایط برای بیان این ژن معیوب فراهم شود امکان ابتلا به سرطان وجود دارد (۳۰-۳۵).

#### ۵- انواع سرطان

بیش از 100 نوع سرطان وجود دارد. انواع سرطانها معمولاً بر اساس اینکه از چه نوع سلولی منشا گرفته اند یا اینکه در چه بافت یا اندامی تشکیل شده اند نامگذاری می شوند (۳۶ و ۳۷).

۵-۱- **کارسینوم:** نوعی سرطان است که از سلول های اپیتلیال منشا می گیرد. یعنی از بافتی شروع می شود که سطح داخلی یا خارجی بدن را می پوشاند. در کل از سلول هایی منشا می گیرند که در دوران جنین زایی از اندودرم یا اکتودرم به وجود آمده اند. مثل سرطان پوست، سرطان ریه، سرطان سینه. کارسینوما شایع ترین نوع سرطان است. کارسینوما که در سلول های اپیتلیال متفاوت ایجاد می شود در هر قسمت نامی اختصاصی دارد: اندوکارسینوما،

پیش نیاز ایجاد سرطان است. حدود 10 - 5 درصد از سرطانها به علت نقص ژنتیکی به ارث رسیده از پدر و مادر بروز می کنند. وجود یک آسیب ژنتیکی به تنهایی قادر به ایجاد یک سلول سرطانی نیست. برای ایجاد سرطان چندین جهش (۵ تا ۱۰) که قادر به ایجاد اختلال در برخی محصولات ژنی باشند لازم است (۲۵). سرطان در هر فرد دارای یک ترکیب منحصر به فرد از تغییرات ژنتیکی است. حتی در درون تومورهای سلول های مختلف ممکن است تغییرات ژنتیکی مختلف ایجاد شود به طور کلی سلول های سرطانی نسبت به سلول های نرمال دارای تغییرات ژنتیکی بیشتری مانند جهش در DNA هستند. برخی از این تغییرات ممکن است هیچ ربطی به سرطان نداشته باشند؛ تغییرات ژنتیکی ممکن است در نتیجه ایجاد سرطان به وجود آمده باشند نه اینکه عامل ایجاد آن باشند. بیش از ۲۰۰ نوع سلول در بدن وجود دارد که به یک اندازه استعداد ابتلا به سرطان را ندارند (۲۶-۲۸). برخی سلول ها مثل سلول های عضله قلب، گیرنده نور، گیرنده صدا، فیبرهای عدسی و سلول های عصبی در تمام طول حیات فرد ثابت هستند و تقسیم یا جایگزین نمی شوند. در چنین بافت های سرطان خیلی نادر است. با این حال بیشتر بافت های تمایز یافته مقداری ترمیم ثابت دارند که با مرگ سلول و جایگزینی آن مشخص می شود. سرطان در بافت های دارای ترمیم سریع مثل پوست، مغز استخوان و لایه پوششی دستگاه گوارش، خصوصاً آنهایی که بیشتر در معرض عوامل سرطان زای محیطی قرار دارند، شایع تر است. همچنین سرطان در بافت هایی که تنظیم تکثیر آنها توسط هورمون ها صورت می گیرد شیوع بیشتری دارد (۲۹). در این بافت ها سلول های تمایز نیافته ای وجود دارند که تقسیم می شوند و از تقسیم آنها دو سلول دختر به وجود می آید. سلول های دختر بسته به شرایط و علائم محیطی می توانند به سلول های بنیادی جدید (تمایز نیافته) یا سلول های تمایز یافته تبدیل شوند. سلول هایی که قابلیت تقسیم دارند تمایز نیافته اند در حالی که سلول های کاملاً تمایز یافته توانایی تقسیم ندارند. تفاوت این دو نوع سلول این است که الگوی بیان ژنی متفاوتی دارند. بیان ژنی تحت تاثیر واکنش متقابل بین برنامه ریزی ویژه هر بافت و عوامل محیطی است. این عوامل عبارتند از: تماس های سلول با سلول، واکنش متقابل با ماتریکس خارج سلولی، هورمون های اندوکرین، عوامل رشد و تمایز پاراکرین، استرس هایی مثل

لنفوم سرطانی است که در لنفوسیت (سلول های B و T) ایجاد می شود. این سلول های سفید خون برای مبارزه با بیماری هستند که بخشی از سیستم ایمنی بدن می باشند. در لنفوم، لنفوسیت های غیر طبیعی در غدد لنفاوی، و عروق لنفاوی و همچنین سایر اندام های بدن ساخته می شوند. لوسمی براساس طیف، شدت و سرعت پیشرفت روند بیماری به دو دسته حاد (acute) و مزمن (chronic) تقسیم می شود (۳۶ و ۳۷).

حاد: رشد سریع همراه با تعداد زیادی گویچه های سفید نابالغ است و مدت فاصله زمانی بین شروع بیماری و گسترش دامنه آن بسیار کوتاه است.

مزمن: رشد آهسته همراه با تعداد بیشتری سلول های سرطانی بالغ تر است و مدت زمان طولانی تا بروز علائم بالینی آن دارد.

لوسمی بر اساس نوع گویچه سفید خون که دچار تراریختگی و سرطان شده به دو دسته تقسیم می شود:

۱- لنفوئیدی (lymphocytic) یا لنفوبلاستی (lymphoblastic)؛ ۲- میلوئیدی (myelogenous)

با توجه به طبقه بندی فوق، شایع ترین اشکال لوسمی بر اساس سرعت پیشرفت روند بیماری و نوع گویچه سفید خون دچار تراریختگی و سرطان به چهار گروه تقسیم می شوند که عبارتند از: لوسمی لنفوئیدی یا لنفوبلاستی حاد، لوسمی میلوئیدی حاد، لوسمی لنفوئیدی مزمن، لوسمی میلوئیدی مزمن (۴۱ و ۴۲).

۴-۵- مولتیپل میلوما یا میلوم متعدد: یک نوع دیگر سرطان خون است و معمولاً در مغز استخوان وجود دارد. در این بیماری، نوع خاصی از سلول های سفید خونی به نام پلاسموسیت، که وظیفه آنها ترشح آنتی بادی است شروع به تکثیر غیرطبیعی در مغز استخوان می کنند. مولتیپل میلوما همچنین پلاسماسل میلوما و بیماری کاهلر نیز نامیده می شود (۳۶ و ۳۷).

۵-۵- ملانوما: کشنده ترین نوع سرطان پوستی که در آن سلول های رنگدانه ساز غیر طبیعی در اپیدرم و درم ظاهر می شوند و عامل ۳٪ از کل مرگ های ناشی از سرطان است و در کشورهایی با نژاد سفید پوست شایع تر است.

سرطانی است در سلول های اپیتلیال که مایعات یا موکوس را تولید می کنند. بافت این نوع سلول های اپیتلیال گاهی اوقات بافت غده ای نامیده می شود. بیشتر سرطان های پستان، روده بزرگ و پروستات آندوکارسینوما هستند. کارسینوم سلول بازال سرطانی است که در لایه های پایین تر یا پایه اپیدرم است. کارسینوم سلول سنگفرشی سرطانی است که در سلول های سنگفرشی تشکیل می شود، که سلول های اپیتلیال کاذب درست زیر سطح بیرونی پوست کاذب تشکیل شده اند. سلول های سنگفرشی همچنین بسیاری از ارگان های دیگر از جمله معده، روده، ریه، مثانه، کلیه ها را می پوشاند. سلول های سنگفرشی در زیر میکروسکوپ شبیه فلس ماهی دیده می شوند. کارسینوم سلول سنگفرشی گاهی اوقات سرطان اپیدرموئید نامیده می شود. کارسینوم سلول انتقالی سرطانی است که در یک نوع از بافت پوششی بنام اپیتلیوم انتقالی یا اوروتلیوم تشکیل میشود. این بافت که از تعداد زیادی لایه های سلول اپیتلیال ساخته شده و میتواند بزرگتر و کوچکتر شود، در دیواره مثانه، میزنا، و بخشی از کلیه (لگنچه کلیه) و دیگر بافت ها وجود دارد. بیشتر سرطان های مثانه، میزنا و کلیه کارسینوم سلول انتقالی هستند (۳۸ و ۳۹).

۵-۲- سارکوم: نوعی سرطان است که از سلول هایی منشا می گیرند که در دوران جنین زایی از مزودرم به وجود آمده اند مثل غضروف، استخوان، عضلات، چربی و... استئوسارکوم شایع ترین سرطان استخوان است. شایع ترین اشکال از سارکوم بافت نرم لیومیوسارکوم، کاپوزی سارکوم، فیروز هیستوسیتوما فیروز بدخیم، لیوسارکوم، و درماتوفیبرو سارکوم پروتوبران هستند (۴۰).

۵-۳- لوسمی: شامل سرطانهایی است که از سلولهای تشکیل دهنده خون و سلولهای ایمنی منشاء می گیرند. لوسمی سرطانی است که در بافت تشکیل دهنده خون شروع میشود، مانند مغز استخوان و سبب تولید تعداد زیادی از سلول های خونی غیر نرمال و ورود آن به خون میشود. این سرطان تومور های جامد تولید نمی کند. در عوض، تعداد زیادی از سلول های غیر طبیعی سفید خون در خون و مغز استخوان ساخته میشوند و از سلول های طبیعی خون متراکم تر می شوند. سطح پایین تر سلول های طبیعی خون میتواند اکسیژن رسانی به بافت ها، کنترل خونریزی، یا مبارزه با عفونت را برای بدن سخت تر کند.

ضد آفتاب، واکسیناسیون علیه بیماریهای ویروسی) به این پیشگیری کمک می کنند. ساده ترین قدمی که مردم در پیشگیری از سرطان می توانند بردارند تغییر رژیم غذایی و سبک درست زندگی است با خوردن رنگین کمائی از مواد غذایی و یا با اهمیت دادن به گروه های مواد غذایی، افراد می توانند محافظ فتوشیمیایی متنوعی را در رژیم غذایی خود بگنجانند. ما روزانه در معرض مواد اکسید کننده و سرطان زا قرار داریم، اما ترکیبات موجود در میوه جات و سبزیجات به محدود کردن ایجاد رادیکال های آزاد و صدمات ناشی از این مواد سرطان زا کمک می کنند و در نتیجه برای کاهش بروز انواع سرطان گزینه مناسبی به نظر می رسند. عوامل پیشگیری شیمیایی داروها یا ریز مغذیها (مواد معدنی یا ویتامینها) هستند (۴۵-۴۷). واکسن های ضد ویروسی از سرطان هایی با عامل ویروسی می توانند پیشگیری کنند. بنابراین بررسی عفونت ویروسی و احتمال ارتباط آن با سرطان حائز اهمیت است. برخی سرطان ها به طور معمول حامل ژنوم گاما ویروس هستند. با این حال، در آنها بیان ژن های ویروسی مشابه با سلول های تغییر نیافته است و به طور عمده اعمال جهش در میزبان سرطانی متفاوت است. بنابراین به نظر می رسد که عفونت نقش جانبی یا محرک را در سرطان داشته باشد. طبق طرح فرضیه "ضربه واجرا"، تجمع جهش در میزبان می تواند باعث از بین رفتن کامل ژنوم ویروسی شود، به طوری که تنها بخشی از سرطان با عامل ویروسی به واسطه عفونت ایجاد می شود. این می تواند مفاهیم قابل توجهی برای کنترل بیماری داشته باشد (۴۸ و ۴۹). اولین آزمایش پیشگیری ثانویه (کشف زودرس بیماری) که به آن غربالگری سرطان هم گفته می شود به طور گسترده ای مورد استفاده قرار گرفت، آزمایش پاپ بود. این آزمایش ابتدا توسط George Papanicolaou به عنوان یک روش برای درک چرخه قاعدگی مورد استفاده قرار گرفت (۵۰). او همچنین از این تست برای تشخیص زودهنگام سرطان دهانه رحم استفاده کرد. در دهه ۱۹۶۰ ماموگرافی برای شناسایی سرطان سینه توسعه یافت. بعد از آن تشخیص زودهنگام سرطان دهانه رحم، پستان، روده بزرگ، راست روده، اندومتر، پروستات، تیروئید، حفره دهان، پوست، گره های لنفاوی، بیضه ها و سرطان تخمدان ها در کلینیک ها آغاز شد. امروزه غربالگری سرطان شامل یک معاینه پزشکی و یک یا

۵-۶- ژرمینوما: یک نوعی از سرطان که به واسطه تکثیر زیاد از حد germ cells (سلول های زایا) به وجود می آید که می تواند خوش خیم یا بد خیم باشد. این نوع سرطان بیشتر در مغز، نخاع، تخمدان و بیضه ها به وجود می آید (۳۶ و ۳۷).

#### ۶- پیشگیری از سرطان

بروز سالانه سرطان ها در ایران حدود ۷۰۰۰۰ مورد و مرگ و میر در حدود ۳۰۰۰۰ نفر است (۳۸). تقریباً ۱۵۰ نوع سرطان در انسان دیده شده و حداقل ۵۰۰ نوع مختلف عامل ایجاد کننده سرطان شناسایی شده اند (۳۸). پیشگیری از سرطان شامل پیشگیری اولیه (جلوگیری از بروز بیماری) و پیشگیری ثانویه (کشف زودرس بیماری) است. اکثریت قریب به اتفاق موارد ابتلا به سرطان به دلیل عوامل خطر زیست محیطی هستند. بسیاری از این عوامل محیطی با توجه به انتخاب سبک زندگی قابل کنترل است. بنابراین، به طور کلی سرطان قابل پیشگیری است. بین ۷۰ تا ۹۰ درصد سرطانهای شایع به علت عوامل محیطی در افرادی که زمینه ارثی این نوع سرطان را دارند، ایجاد می شوند و بنابراین به طور بالقوه قابل پیشگیری هستند. بیش از ۳۰٪ مرگ و میر ناشی از سرطان را می توان با دوری از عوامل خطر شامل دخانیات، چاقی، رژیم غذایی نامناسب، عوامل عفونی، نورخورشید، فشار روانی، عدم فعالیت بدنی، آلوده کننده های محیطی و تصحیح سبک زندگی جلوگیری کرد.

دانشمندان در حال مطالعه بر روی روش های متفاوتی برای کمک به جلوگیری از سرطان هستند. برخی از اینها عبارتند از:

راه هایی برای شناخت و جلوگیری از عوامل ایجاد کننده سرطان؛ تغییر در رژیم غذایی و شیوه زندگی؛ -پیدا کردن شرایط مستعد ایجاد سرطان؛ پیشگیری شیمیایی (داروهای برای درمان یک بیماری مستعد ایجاد سرطان یا برای حفظ از ابتلا به سرطان) و کاهش خطر انجام عمل جراحی.

پیشگیری اولیه از سرطان با اجتناب از عامل مسبب (اجتناب از توتون و تنباکو، اجتناب از چاقی، عدم مصرف الکل) یا مصرف ماده ای (از قبیل مصرف زیاد میوه و سبزی) که مانع از پیدایش فرایند سرطان می شود صورت می گیرد. اقداماتی برای کاهش خطرات شیوه زندگی (مصرف غذاهای کم چرب و غنی از فیبر، استفاده از کرم

سرطانی (cryosurgery) در حال مطالعه است. لیزر همچنین می تواند برای برش بافت تومور گردن رحم، حنجره، کبد، راست روده، پوست و سایر اندامها استفاده شود(۵).

#### ۷-۲ - شیمی درمانی و پرتو درمانی

در طول دهه های گذشته قرن بیستم، جراحان روش های جدیدی را برای درمان سرطان در ترکیب جراحی با شیمی درمانی یا اشعه منتشر کردند. رونتگن (Roentgen) ۵۰ سال پس از کشف بیهوشی اشعه X را کشف کرد. از پروتکل های درمانی که تا به امروز مورد استفاده قرار گرفته است به طور معمول شیمی درمانی و پرتو درمانی است. استفاده از داروهای سیتوتوکسیک و اشعه های X و گاما جهت از بین بردن سلول های سرطانی در طیف وسیعی استفاده می شود که البته برای توقف رشد و جلوگیری از پیشرفت بسیاری از انواع سرطان ها موفق بوده است. شیمی درمانی با متوقف کردن یا کاهش رشد سلول های سرطانی، سرعت رشد و تقسیم آنها را کاهش می دهد. اما همچنین می تواند به سرعت تقسیم سلول های سالم نیز آسیب رساند. پرتو درمانی با صدمه زدن به DNA سلول های سرطانی را از بین می برد. پرتو درمانی میتواند به طور مستقیم به DNA آسیب بزند یا با ایجاد ذرات باردار (رادیکال های آزاد) در داخل سلول به آن آسیب برساند. سلول های سرطانی که DNA آنها آسیب دیده ترمیم شان متوقف می شود یا می میرند. هنگامی که سلول های آسیب دیده می میرند، شکسته شده و توسط فرایند های طبیعی بدن حذف می شوند. اما مهمترین نقص این روش ها از بین بردن درصد زیادی از سلول های نرمال همراه سلول های سرطانی به دلیل غیر اختصاصی بودن آنهاست. شیمی درمانی به تنهایی اغلب همراه با توسعه مقاومت دارویی و سمیت سیستمیک است. بنابراین اثرات مفید شیمی درمانی هم محدود است. برای کاهش این عارضه روش دیگر استفاده از روش ترکیب درمانی (یعنی استفاده از داروهای شیمی درمانی همراه با پرتو درمانی و...) است. هدف ترکیب درمانی جلوگیری از مقاومت سلول های سرطانی به یک داروی ویژه و یا رده ای از داروهای شیمی درمانی و کاهش سمیت غلظت بالای داروهای شیمی درمانی است. این دو روش به تنهایی و به صورت ترکیبی تا کنون در

تعدادی از اقدامات تست های آزمایشگاهی، روش های تصویر برداری و بیوپسی (بافت برداری) است.

#### ۷-۱ - روش های درمان سرطان

در سال های اخیر پروتکل های درمانی برای سرطان مطرح شده و در مراکز تحقیقاتی مورد بررسی و تجزیه، تحلیل قرار گرفته است. پروتکل های درمان سرطان بستگی به نوع سرطان، مرحله سرطان، عوارض جانبی احتمالی و سلامت عمومی بیمار دارد.

#### ۷-۱- جراحی و استفاده از تکنولوژی مدرن

جراحان قدیم می دانستند که سرطان معمولا پس از جراحی بر می گردد. امروزه بسیاری از مردم معتقدند که بسیاری از انواع سرطان ها غیر قابل درمان هستند و ممکن است در مراجعه به پزشک در مراحل اولیه تاخیر کنند. بعد از اینکه بیهوشی در سال ۱۸۴۶ اختراع شد، جراحان Halsted و Handley، Bilroth با حذف تمام تومور همراه با غدد لنفاوی درمان سرطان را دنبال کردند. بعدها Paget یک جراح گزارش داد که سلول های سرطانی تومور اولیه از طریق جریان خون به سایر مکان ها گسترش می یابند. درک مکانیسم های گسترش سرطان، عنصر کلیدی در تشخیص محدودیت های جراحی سرطان شد. جراحی (برداشتن بافت سرطانی از بدن) قدیمی ترین نوع از درمان سرطان است. جراحی روشی اولیه از درمان برای سرطان های جامد است و ممکن است نقشی در تسکین و ماندگاری را بازی کند. به طور معمول این بخش مهمی از تشخیص قطعی و درجه بندی تومور و به عنوان نمونه بیوپسی مورد نیاز است. در سرطان موضعی، جراحی معمولا تلاشی برای حذف کل توده همراه با برداشت غدد لنفاوی برخی مناطق در موارد خاص است. برای برخی از انواع سرطان ها جراحی برای از بین بردن سرطان کافی است. در ابتدای دهه ۱۹۷۰، پیشرفت در سونوگرافی، سی تی اسکن، MRI و اسکن PET بیشتر عملیات اکتشافی سرطان را جایگزین کرد. جراحان با استفاده از دوربین های ویدئویی مینیاتوری و آندوسکوپی می توانستند تومورهای کولون، مری و مثانه را از طریق مجراها حذف کنند. به تازگی، روش های تهاجمی کمتری برای از بین بردن تومورها بدون برداشتن آنها شامل استفاده از اسپری نیتروژن مایع برای منجمد کردن و کشتن سلول های

روش نسبتاً جدید در درمان سلول های سرطانی استفاده از ترکیباتی است که به تنهایی یا به صورت ترکیبی رشد و تمایز سلول های سرطانی را اصلاح می کنند که به این روش تمایز درمانی می گویند. اساس این پروتکل درمانی این است که مشاهده شده بسیاری از سلول های سرطانی تغییراتی در برنامه های طبیعی کنترل رشد و تمایز آنها ایجاد شده است که می تواند به وسیله ترکیبات ویژه ای اصلاح شوند. همچنین می توان در روش ترکیب درمانی از روش تمایز درمانی همراه با شیمی درمانی و پرتو درمانی استفاده کرد. در این حالت برخی از سلول های سرطانی که نسبت به داروهای شیمی درمانی و پرتودرمانی مقاومت نشان می دهند به وسیله داروهای تمایز درمانی بالغ می شوند و تکثیر شان مهار شده و در نتیجه دچار مرگ سلولی برنامه ریزی شده می شوند و به این صورت از عود مجدد بیماری توسط سلول های سرطانی مقاوم جلوگیری می شود (۵۸-۶۱).

#### ۷-۶- درمان هدفمند

در این روش از دارو ها یی برای توقف رشد و گسترش سرطان با جلوگیری از تقسیم سلول های سرطانی یا با از بین بردن آنها به طور مستقیم استفاده می شود. در حالی که شیمی درمانی تمام سلول های بدن را تحت تاثیر قرار می دهد، در درمان هدفمند دارو ها یا دیگر مواد ساخته شده خاص ( به عنوان مثال، پروتئین های سیستم دفاعی پرورش یافته در آزمایشگاه) برای حمله به سلول های سرطانی هدایت میشوند. درمان هدفمند ممکن است به صورت قرص خوراکی، تزریق داخل وریدی و یا انتقال از راه های دیگر تجویز شود. برنامه درمان هدفمند برای هر فرد و نوع سرطان او خاص است (۵۵ و ۶۲).

#### ۷-۷- پیوند سلول بنیادی

پیوند سلول بنیادی به طور معمول برای بیمارانی که از دوز بالای مواد شیمی درمانی که گاهی اوقات همراه با رادیو تراپی برای از بین بردن همه ی سلول های سرطانی استفاده میشود به کار می رود. این دوز بالا باعث مرگ سلول های بنیادی مغز استخوان هم می شود. بلافاصله پس از درمان، سلول های بنیادی به منطقه ای که نابود شده اند داده می شود. این سلول های بنیادی، بسیار شبیه به انتقال خون، به ورید تزریق می شود. با گذشت زمان آنها در مغز استخوان

جهت درمان کامل برخی از سرطان ها واقع نشده اند (۵۱-۵۳).

اخیرا پروتکل های درمانی دیگری در خط مقدم تحقیقات سرطان قرار گرفته است که عبارتند از:

#### ۷-۳- ایمونوتراپی

نشریه معتبر ساینس ایمنی درمانی سرطان را بزرگترین تحول علمی سال ۲۰۱۳ دانسته بود. ایمونوتراپی سرطان استفاده از سیستم ایمنی بدن برای درمان سرطان است. ایمونوتراپی را می توان به انواع فعال، غیر فعال و یا ترکیبی (فعال و غیر فعال) دسته بندی کرد. ایمونوتراپی فعال سیستم ایمنی بدن را به حمله به سلول های تومور هدایت میکند. ایمونوتراپی غیر فعال پاسخ ضد تومور های موجود را بالا می برد و شامل استفاده از آنتی بادی مونوکلونال، اینترلوکین ها، اینترفرون  $\alpha$  و سیتوکین ها هستند. با این حال این روش خطراتی هم دارد از جمله حالتی که به آن توفان سایتوکین گفته می شود، تجمع سلول های دفاعی در بدن ابعادی مانند تب، افت فشارخون و آسیب سیستم اعصاب و در نهایت مرگ، پیدا می کند که خطرناک است. از این رو ایمنی درمانی تا به حال به عنوان آخرین تیر در ترکش به کار رفته است، وقتی بیمار به هیچ درمانی پاسخ نداده و بین دو تا پنج ماه بیشتر زنده نیست (۵۴ و ۵۵).

#### ۷-۴- هورمون درمانی

هورمون درمانی یک روش درمانی سرطان است که رشد سرطان هایی که از هورمون برای رشد استفاده می کنند را آهسته یا متوقف می کند. هورمون درمانی معمولا شامل داروهایی می شود که سلول های سرطانی را که برای رشد به هورمون نیاز دارند از دریافت هورمون باز می دارد. هورمون درمانی را در کنار دیگر روش های درمانی سرطان، مانند شیمی درمانی و پرتو درمانی استفاده می کنند (۵۶ و ۵۷).

#### ۷-۵- تمایز درمانی

زیست شناسی در روند درمان سرطان مسیرهایی را در نظر می گیرد که بیشتر از روند های دخیل در طی رشد و نمو طبیعی سلول و تمایز طبیعی سلول ها و برگشت سلول های سرطانی به مسیره های عادی استفاده شود. بر این اساس یک



روش برای درمان آن است. خبر خوب آنکه بسیاری از سرطانات قابل پیشگیری اند. تعدادی از این بیماری ها نیز اگر به موقع تشخیص داده شوند کاملاً قابل درمان خواهند بود. نیمی از افرادی که به سرطان مبتلا می شوند فرصت خوبی برای زنده ماندن دارند. بسیاری از علل بیماری سرطان و اقداماتی که در جهت کاستن از خطرات شان است شناخته شده است. در حال حاضر چون بسیاری از سرطانات زود تشخیص داده می شوند می توان بیمار را تا حد زیادی زنده نگهداشت و بیمار می تواند به زندگی خود ادامه دهد. این مهم با انجام خود آزمایی و غربالگری امکان پذیر است. پیشگیری از سرطان محدود به سن خاصی نیست و باید با تغییرات تدریجی در مسیر زندگی سعی در اصلاح شیوه زندگی خود و جامعه کرد.

مستقر می شوند و شروع به رشد و ساختن سلول های خونی سالم می کنند. این فرایند پیوند نامیده می شود. بیشترین استفاده از پیوند سلول بنیادی در درمان لوسمی و لنفوم است (۵ و ۶۳).

#### ۸- نتیجه گیری

تعداد بیماران سرطانی سال به سال رو به افزایش است و این خود یک معضل پزشکی است. سرطان بیماری است که توسط صدمات جسمانی تولید نمی شود از زمانی که اولین سلول جهش پیدا می کند و به یک سلول سرطانی تبدیل می شود تا زمانی که یک توده سرطانی ایجاد شود تقریباً ۵ تا ۷ سال به زمان نیاز دارد. بنابراین در هر بیماری اولین پروتکل پیشگیری از بیماری است و در صورت بروز بیماری تشخیص زود هنگام آن و به کار بردن بهترین

#### منابع

1. Gallucci BB. Selected concepts of cancer as a disease: from the Greeks to 1900. Oncol Nurs Forum. 1985 Jul-Aug;12(4):67-71.
2. Kardinal C, Yarbro JA. Conceptual history of cancer. Semin Oncol 1979;6:396-408.
3. Erenpreisa J, Cragg S.M. (2007). Cancer: A matter of life cycle? cell Biology International 31, 1507-1510
4. Johnstone W.R, Ruefli A.A, Lowe W. S. (2002). Apoptosis: A link between cancer genetics and chemotherapy. Cell 108, 153-164
5. Akulapalli Sudhakar. History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. J Cancer Sci Ther. 2009 Dec 1; 1(2): 1-4.
6. Kitada S, Pedersen I, Schimmer A, Reed J. (2002). Dysregulation of apoptosis genes in hematopoietic malignancies. Oncogene 21, 3459-3474
7. Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. Nature. 2004 May 27;429(6990):457-63.
8. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. Nat Med. 2004; 10(8): 789-99.
9. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, et al. Genetic alterations during colotectal-tumor development. N Engl J Med. 1988; 319(9): 525-532.
10. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000; 100:57-70.
11. Sonnenschein C, Soto AM. Theories of carcinogenesis: an emerging perspective. Semi Cancer Biol. 2008; 18(5): 372-7.
12. Cross ML, Cook AM, Lin S, Chen JN, Rubinstein LA. Rapid Analysis of Angiogenesis Drugs in a Live Fluorescent Zebrafish Assay. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003; 23: 911-912.
13. Ruegg C. Leukocytes, inflammation, and angiogenesis in cancer: fatal attractions. Journal of Leukocyte Biology. 2006; 80(4): 627-684.
14. Pandya N, Dhalla N, Santani D. Angiogenesis—a new target for future therapy. Vascular Pharmacology. 2006; 44(5): 265-274.
15. Dudley A, Cloer E, Melero-Martin J. The Role of Bone Marrow-Derived Progenitor Cells in Tumor Growth and Angiogenesis. Stem Cells and Cancer Stem Cells, 2012; 8: 45-54.
16. Pasquet M, Golzio M, Mery E, Rafii A, et al. Hospicells (ascites-derived stromal cells) promote tumorigenicity and angiogenesis. International Journal of Cancer. 2010; 126(9): 2090-2101.
17. Garzon R, Marcucci G, Croce CM. Targeting microRNAs in cancer: rationale, strategies and challenges. Nat Rev Drug Discov 2010; 9: 775-789.
18. Blankenstein T, Coulie PG, Gilboa E, Jaffee EM. The determinants of tumour immunogenicity. Nat Rev Cancer 2012; 12:307-313.
19. Diamandopoulos GT. Cancer. An historical perspective. Anticancer Res. 1996;16:1595-1602.
20. Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Jr, Gansler TS. Cancer Medicine. Decker Inc; 2003.
21. Encyclopedia Britannica. See entries on Medicine, History of Cancer.

22. Gallucci BB. Selected concepts of cancer as a disease. From the Greeks to 1900. *Oncol Nurs Forum*. 1985;12:67-71.
23. Diamandopoulos GT. Cancer. An historical perspective. *Anticancer Res* 1996;16:1595-1602.
24. Kufe, DW.; Pollock, RE.; Weichselbaum, RR.; Bast, RC., Jr; Gansler, TS. *Cancer Medicine*. Decker Inc; 2003.
25. Masahito Jimbo, MD, PhD, MPH, Donald E. Nease, Jr, MD, *Information Technology and Cancer Prevention, CA Cancer J Clin* 2006; 56:26-36
26. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med*. 2004; 10(8): 789-99.
27. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, et al. Genetic alterations during colotectal-tumor development. *N Engl J Med*. 1988; 319(9): 525-532.
28. Sonnenschein C, Soto AM. Theories of carcinogenesis: an emerging perspective. *Semi Cancer Biol*. 2008; 18(5): 372-7.
29. Narod SA, Foulkes WD. "BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond". *Nature Reviews on Cancer*. 2004; 4 (9): 665-676.
- 30- Staal SP, Huebner k, Croce CM, Parsa N, et al. The akt-1 proto oncogene maps to human chromosome 14, band q32, a site of chromosome rearrangement in some hematopoietic neoplasma. *Journal of Genomics*. 1988; 2: 96-98.
31. Thomas RK, et al. High-throughput oncogene mutation profiling in human cancer. *Nature Genetics*. 2007; 39: 347-351.
32. National RC. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. Washington. 2011.
33. Fazel R, Krumholz HM, Wang R, et al. Exposure to Low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *N Engl J Med*. 2009; 361(9): 849-57.
34. Seto M, Honma K, Nakagawa M. Diversity of genome profiles in malignant lymphoma. *Cancer Science*. 2010; 101: 573-578.
35. Pakin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the years 2002. *Int J Cancer*. 2006; 118(12) : 3030-44.
36. Berman JJ (March 2004). "Tumor classification: molecular analysis meets Aristotle". *BMC Cancer*. 4 (1): 10. [PMC 415552](#). [PMID 15113444](#). [doi:10.1186/1471-2407-4-10](#)
37. Berman JJ (November 2004). "Tumor taxonomy for the developmental lineage classification of neoplasms". *BMC Cancer*. 4 (1): 88. [PMC 535937](#).
38. Lemoine, Nigel Kirkham, Nicholas R. (2001). *Progress in pathology*. London: Greenwich Medical Media. p. 52. [ISBN 9781841100500](#).
39. "Definition of Carcinoma". Retrieved 27 January 2014.
40. International Agency for Research on Cancer (2002). *Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. St. Louis: WHO Press. [ISBN 9789283224136](#).
41. Colvin G. A.; Elfenbein G. J. (2003). "The latest treatment advances for acute myelogenous leukemia". *Medicine and Health, Rhode Island*. **86** (8): 243-6.
42. Scarpa A, Moore PS, Rigaud G, Meenestrina F. Genetic in primary mediastinal B-cell lymphoma: an update. *Leukemia & Lymphoma*. 2001; 41(2): 47-53.
43. Masahito Jimbo, MD, PhD, MPH, Donald E. Nease, Jr, MD, *Information Technology and Cancer Prevention, CA Cancer J Clin* 2006; 56:26-36
44. Jain K. Personalised medicine for cancer: from drug development into clinical practice. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2005;6(6):1463-1476.
45. Carneiro Teixeira JF, Maia-Lemos PDS, Cypriano MDS, Pellegrini Pisani L. Obesity in Survivors of Childhood Cancer: a Review. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2017 Sep;15(1):33-39.
46. Kim SY, Wie GA, Cho YA, Kang HH, Ryu KA, Yoo MK, Jun S, Kim SA, Ha K, Kim J, Cho YH, Shin S, Joung H. The Role of Red Meat and Flavonoid Consumption on Cancer Prevention: The Korean Cancer Screening Examination Cohort. *Nutrients*. 2017 Aug 25;9(9).
47. Liu SW, Cai Y, Zeng XY, Yin P, Qi JL, Liu YN, Liu JM, Zhao ZP, Zhang M, Wang LM, Wang LJ, Xue M, Zhou MG. Deaths and life expectancy losses attributable to diet high in sodium in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2017 Aug 10;38(8):1022-1027.
48. Lim SG<sup>1</sup>, Mohammed R, Yuen MF, Kao JH. Prevention of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Aug;24(8):1352-7.
49. Nannini P<sup>1</sup>, Sokal EM<sup>1</sup>. Hepatitis B: changing epidemiology and interventions. *Arch Dis Child*. 2017 Jul;102(7):0
50. Siang Yong Tan, MD, JD<sup>1</sup> and Yvonne Tatsumura, MA, MD. George Papanicolaou (1883-1962): Discoverer of the Pap smear. *Singapore Med J*. 2015 Oct; 56(10): 586-587.
51. William WN Jr, Heymach JV, Kim ES, et al. Molecular targets for cancer chemoprevention. *Nat Rev Drug Discov*. 2009; 8(3): 213-25.
52. Strom T, Harrison LB, Giuliano AR, Schell MJ, Eschrich SA, Berglund A, Fulp W, Thapa R, Coppola D, Kim S, Frakes J, Foekens J, Mulé JJ, Torres-Roca JF. Tumour radiosensitivity is

- associated with immune activation in solid tumours. *Eur J Cancer*. 2017 Aug 29;84:304-314.
53. Lawrence TS, Ten Haken RK, Giaccia A. Principles of Radiation Oncology. In: DeVita VT Jr., Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
54. Tai-You Ha. The Role of Regulatory T Cells in Cancer. *Immune Netw*. 2009 Dec; 9(6): 209–235.
55. Per thor Straten and Federico Garrido. Targetless T cells in cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016; 4: 23.
56. Francesmary Modugno, Robin Laskey, Ashlee L Smith, Courtney L Andersen, Paul Haluska, and Steffi Oesterreich<sup>3</sup>. Hormone response in ovarian cancer: time to reconsider as a clinical target? *Endocr Relat Cancer*. Author manuscript; available in PMC 2013 Dec 1.
57. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies *Br J Cancer*. 2011 Aug 23; 105(5): 709–722
58. Differentiation therapy of human cancer : basic science and clinical application. *Pharmacology & therapeutics* 90 ,105-156
59. Miller W , Waxman S. ( 2002). Differentiation induction as a treatment for hematologic malignancies. *Oncogene* 21 , 3496-3506
60. Leszczyniecka M ,Roberts T ,Dent P ,Grant S ,Fisher P.( 2001). Differentiation therapy of human cancer : basic science and clinical application. *Pharmacology & therapeutics* 90 ,105-156
61. Spira A.I , Carducci M.A.( 2003) . Differentiation therapy. *Current opinion in pharmacology* 3, 338-343
62. Ashim K. Mitra, Vibhuti Agrahari, Abhirup Mandal, Kishore Cholkar, Chandramouli Natarajan, Sujay Shah, Mary Joseph, Hoang My Trinh, Ravi Vaishya, Xiaoyan Yang, Yi Hao, Varun Khurana, and Dhananjay Pal. NOVEL DELIVERY APPROACHES FOR CANCER THERAPEUTICS. *J Control Release*. 2015 Dec 10; 219: 248–268.
63. Catriona Elizabeth Mactier<sup>1</sup> and Md Serajul Islam<sup>1,2</sup>. Author information Article notes Copyright and License information . Haematopoietic stem cell transplantation as first-line treatment in myeloma: a global perspective of current concepts and future possibilities. *Oncol Rev*. 2012 Oct 2; 6(2): e14.