

به نام یزدان پاک

۹۴۶۴۶

بسمه تعالی
این پایان نامه با درجه عالی
مورد تأیید قرار گرفت. ۸۶/۸۶۷

ردیف	اسم استاد راهنما و اعضاء هیئت داوران
۱	خانم دکتر مری
۲	آقای دکتر
۳	دکتر

شماره نهایی ۱۹۴



دانشگاه علوم پزشکی کرمان
دانشکده پزشکی افضلی پور

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکترای پزشکی

عنوان

بررسی ارتباط بین سرطان ریه و التهاب مجاری هوایی

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر میترا ثمره فکری

پژوهش و نگارش:

محبوبه افضلی

همکاران

دکتر سید حامد حسینی

دکتر آرمیتا شاه اسماعیلی

پاییز ۸۶

۱۳۸۷ / ۲ / ۲۳

۹۴۶۴۶

تقدیم به پدر و مادر عزیز و مهربانم :

که وجودم برایشان همه رنج بود و وجودشان برایم همه مهر.

آنان که فروغ نگاهشان، گرمی کلامشان و روشنی رویشان

سرمایه های جاودانی زندگیم هستند.

تقدیم به برادر و دو خواهر عزیزم

آنان که خاطره های قشنگ زندگیم با آنها سپری شد. آنان که محبتشان
همیشگی است و تجلی گاه آرزوهایم آینده روشن آنهاست.

و تقدیم به همه آنان که دوستشان دارم.

با تقدیر و سپاس از

استاد ارجمند

سرکار خانم دکتر میترا ثمره فکری

که در تمام مراحل این پایان نامه صمیمانه یاریم کردند.

چکیده :

مقدمه: امروزه نقش بیماری های التهابی، به عنوان یک عامل زمینه ساز در بروز سرطان، مورد بحث می باشد. اما در مورد همراهی بیماری های ریوی ای که با بروز التهاب در مجاری هوایی همراه هستند با سرطان ریه، مطالعاتی متعدد با نتایجی متناقض وجود دارد. به همین دلیل ما بر آن شدیم که در این مطالعه ارتباط آسم و COPD را به عنوان دو بیماری که منجر به بروز التهاب در مجاری هوایی می شوند، با سرطان ریه بررسی کردیم.

روش کار: مطالعه حاضر یک مطالعه مورد شاهد می باشد که در آن با روش نمونه گیری غیراحتمالی آسان، ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان ریه به عنوان گروه مورد و ۱۰۰ بیماری که سابقه ابتلا به سرطان ریه را نداشتند به عنوان گروه شاهد تحت بررسی قرار گرفتند. اطلاعات مورد نیاز شامل سابقه ابتلا به بیماری های آسم و COPD و همچنین متغیرهای دیگری مانند سن، جنس، شغل و مصرف سیگار از طریق مصاحبه با بیماران به دست آمد. جهت تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار آماری SPSS15 و آزمون های Independent T test, Chi-square و مدل Logistic regression استفاده شد. P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری آزمون ها در نظر گرفته شد.

نتایج: در گروه مورد ۲۳٪ افراد و در گروه شاهد ۱۹٪ افراد، از نظر ابتلا به بیماری های التهابی ریه سابقه مثبت داشتند. از طرفی، در گروه مورد ۲٪ بیماران مبتلا به آسم و ۲۱٪ بیماران مبتلا به COPD بودند. در حالیکه در گروه شاهد ۱٪ بیماران مبتلا به آسم و ۱۸٪ آنان مبتلا به COPD بودند. آزمون Chi-Square بین دو گروه اختلاف معنی داری را در رابطه با ابتلا به بیماری های التهابی ریه نشان نداد. (P= ۰/۴۸). نسبت شانس (Odds Ratio) محاسبه شده سابقه بیماری های التهابی ریه ۱/۲۷ بود که از نظر آماری معنی دار نبود. (CI: ۰/۶۴ - ۲/۵۲ %۹۵). پس از وارد کردن تمامی متغیر های مورد بررسی به مدل

Logistic Regression هیچ یک از متغیرها اختلاف معنی داری در دو گروه مورد و شاهد

نشان ندادند.

نتیجه گیری: این مطالعه با هدف تعیین ارتباط بین سرطان ریه و بیماری های ریوی ای که با التهاب مجاری هوایی همراه هستند، شامل آسم و COPD انجام شد. در نهایت آنچه از نتایج مطالعه برآمد این بود که بیماری های التهابی ریه مانند آسم و COPD یک عامل خطر جهت بروز سرطان ریه نیستند.

کلمات کلیدی: chronic obstructive pulmonary disease, asthma, inflammation, Lung cancer.

مقدمه:

سرطان ریه مهمترین عامل مرگ ناشی از سرطان در زنان و مردان، در سراسر دنیا می باشد (۱۵). در ایران نیز، این بیماری یکی از علل عمده مرگ ناشی از سرطان را تشکیل می دهد، به طوریکه میزان بروز آن در زنان ۲/۲ و در مردان ۵/۲ در هر صد هزار نفر جمعیت برآورد شده است (۱۸). استعمال سیگار مهمترین عامل بروز سرطان ریه است (۱۵) و در ۷۵ تا ۹۰ درصد از افراد مبتلا به این بیماری دیده می شود (۱۳). عوامل خطر دیگری مانند تماس های شغلی با آزبست و سایر کارسینوژن ها، آلودگی هوا، سوزاندن ذغال، رادون، رژیم غذایی، عوامل عفونی و استعداد ژنتیکی، نیز در ارتباط با سرطان ریه شناخته شده اند (۱۲).

امروزه نقش بیماری هایی که با التهاب مزمن همراه هستند، به عنوان یک عامل زمینه ساز در بروز سرطان، مورد بحث می باشد. اولین بار در سال ۱۸۶۳، ویرشو این فرضیه را مطرح کرد که نئوپلاسم های بدخیم می توانند در محل التهاب مزمن رخ دهند. او اعتقاد داشت که محرک های آزارنده مختلف منجر به بروز آسیب بافتی، التهاب و در نهایت، افزایش تکثیر سلولی می شوند.

مطالعات مختلفی نشان داده اند که التهاب مزمن در بسیاری از ارگان ها منجر به سرطان می شود (۲۲).

در زمینه نقش بیماری های ریوی ای که منجر به بروز التهاب در مجاری هوایی می شوند، به عنوان یک عامل زمینه ساز سرطان ریه، مطالعاتی متعدد با نتایجی متناقض وجود دارد. تعدادی از این مطالعات، افزایش ریسک سرطان ریه را در مبتلایان به آسم، COPD و بیماری های نسج بینابینی ریه گزارش کرده اند، در حالیکه، مطالعات دیگری ارتباط بین این بیماری ها و سرطان ریه را نفی می کنند. همچنین شواهدی به نفع اینکه مصرف داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، خطر سرطان ریه را کاهش می دهد، وجود دارد (۵، ۶، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۳، ۱۴، ۱۶، ۱۹، ۲۰، ۲۱، ۲۳، ۲۶، ۲۷، ۲۸، ۲۹). علاوه بر این دیده شده است که سیگاری های مبتلا به COPD خطر بیشتری برای ابتلا به سرطان ریه دارند و این مسأله پیشنهاد کننده این است که ارتباطی بین فرایند های التهابی که منجر به COPD و سرطان ریه می شوند، وجود دارد (۳).

آسم و COPD، هر دو با ایجاد یک روند التهابی، منجر به تخریب بافت ریه و ایجاد بیماری می شوند.

مشخص شده است که التهاب موضعی در COPD نقش مهمی در تخریب پارانشیم ریه دارد (۲۲). انواع مختلفی از سلول های التهابی مانند ماکروفاژها و نوتروفیل ها و لنفوسیت های T در پاتوژنز و ایجاد پاسخ التهابی در این بیماری دخیل می باشند (۱۵).

از طرفی، آسم نیز یک بیماری التهابی مجاری هوایی است که با افزایش پاسخ دهی درخت تراکئوبرونشیال به طیف وسیعی از محرکها مشخص می شود. به طوریکه، معروف ترین فرضیه در مورد پاتوژنز آسم از وجود یک التهاب تحت حاد مداوم مجاری هوایی حمایت می کند (۱۵). با این وجود امروزه استفاده از داروهای ضد التهاب در درمان بیماران مبتلا به آسم تنها در شرایط

خاصی صورت می گیرد و این در حالی است که نقش آسم به عنوان یک بیماری التهابی مزمن راه های هوایی به عنوان عامل زمینه ساز سرطان ریه، در مطالعات مختلفی مورد بحث می باشد و در صورت ثابت شدن این ارتباط، شاید استفاده از درمان ضد التهابی در تمامی بیماران مبتلا به آسم، جهت جلوگیری از این عارضه کشنده ضرورت پیدا کند.

از این رو، با توجه به شیوع و مرگ و میر بالای سرطان ریه در تمامی دنیا و از جمله در کشور ما و با توجه به شیوع رو به افزایش آسم و بیماری های التهابی ریه و با در نظر گرفتن اینکه نتایج ضد و نقیضی در این باره وجود دارد، بر آن شدیم تا رابطه بین سرطان ریه و بیماری هایی که با التهاب مجاری هوایی همراه هستند را بررسی نماییم.

روش اجرا:

جمعیت مورد مطالعه و نحوه نمونه گیری: در این مطالعه مورد- شاهد، ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان ریه به عنوان گروه مورد و ۱۰۰ بیمار بستری در سایر بخشهای بیمارستان که از نظر سابقه ابتلا به هر گونه بدخیمی دستگاه تنفسی منفی بودند و از نظر سن، جنس و مصرف سیگار با گروه مورد جورسازی شده بودند، به روش نمونه گیری غیراحتمالی آسان وارد مطالعه شدند. به این ترتیب که ابتدا با مراجعه به بایگانی بخش پاتولوژی مرکز درمانی افضل پور اطلاعات مورد نیاز مربوط به بیمارانی که از ابتدای سال ۱۳۸۴ تا پایان شهریور ۱۳۸۶، بر اساس گزارش پاتولوژی، تشخیص سرطان ریه برای آنها مطرح شده بود، استخراج گردید. در ادامه، از طریق تماس تلفنی، مصاحبه با فرد بیمار و یا در صورت فوت فرد مبتلا، با بازماندگان آنها صورت گرفت. در مصاحبه تلفنی سابقه ابتلا به آسم و COPD (به عنوان دو بیماری شایعی که منجر به بروز التهاب در مجاری هوایی می شوند) و یا داشتن علائم و نشانه های این بیماری ها مورد پرسش قرار گرفت. افراد گروه شاهد با مصاحبه حضوری تحت بررسی قرار گرفتند.

نوع هیستولوژی سرطان ریه بر اساس گزارش موجود در بایگانی بخش پاتولوژی بیمارستان مشخص شد. فقط نمونه هایی که از طریق برونکوسکوپی و یا بیوپسی باز به دست آمده بودند مورد استفاده قرار گرفتند. از ثبت مواردی از بدخیمی های ریوی که از نوع متاستاتیک بودند، مانند موارد آدنوکارسینومای متاستاتیک ریه، خودداری شد. به دلیل اینکه در بعضی از گزارشات، تنها عبارت "positive for malignancy" گزارش شده بود، این موارد از نظر پاتولوژی تحت عنوان "نامشخص" در فرم جمع آوری اطلاعات ثبت گردیدند. از طرفی در بعضی از موارد Non-small cell lung cancer، نوع زیر گروه سلولی مشخص نشده بود که این موارد نیز از نظر زیر گروه سلولی تحت عنوان "نامشخص" نامگذاری شدند.

معیار های تشخیص بیماری های التهابی ریه: جهت تشخیص بیماری التهابی ریه، در طی مصاحبه از بیمار در مورد اینکه آیا تا کنون طبق تشخیص پزشک سابقه ابتلا به بیماری های آسم، برونشیت مزمن و آمفیزم را داشته است و آیا بابت وجود این بیماری ها درمان دارویی مانند اسپری های حاوی مواد گشادکننده برونشی و یا داروهای ضد التهاب مصرف کرده است، سوال میشد. علاوه بر این بیماران از نظر وجود علائم بیماری های التهابی مزمن ریه نیز مورد پرسش قرار می گرفتند. به این صورت که بروز حمله های تنگی نفس و سرفه و خس خس سینه به صورت دوره ای با فواصل بدون علامت بین حمله ها به عنوان آسم و طبق تعریف بالینی وجود سرفه و خلط در اکثر روزها برای حداقل ۳ ماه در ۲ سال متوالی که علت دیگری نداشته باشد، به عنوان COPD در نظر گرفته می شد (۱۵). از طرفی برای جلوگیری از اغتشاش بین علائم این بیماری ها و علائم اولیه سرطان ریه، علائمی که بیشتر از ۳ سال قبل از بروز سرطان ریه وجود داشتند، مورد قبول قرار می گرفتند. از آنجا که این اطلاعات بر اساس شرح حال، پرسش از فرد بیمار

جمع آوری گردید، احتمال *overestimate* و *underestimate* وجود دارد، اما چون این احتمال در هر ۲ گروه مورد و شاهد به صورت یکسان وجود داشت، این خطا رفع می شود.

سابقه مصرف سیگار توسط بیمار در طی مصاحبه به صورت تعداد سال های مصرف سیگار و متوسط نخ های مصرفی در هر روز مورد پرسش قرار گرفت و به صورت واحد " بسته سیگار - سال " ثبت شد، که به صورت تعداد سال های مصرف سیگار ضربدر تعداد متوسط نخ های مصرفی در هر روز تقسیم بر ۲۰ محاسبه می شود.

مشاغل پرخطر: مشاغلی که ارتباط آنها با سرطان ریه ثابت شده است شامل کارگران کارخانه های صنعتی و کارگران معادنی که در تماس با کارسینوژن های ریوی ای مانند آرسنیک، آزبست، کرومات، کلرومتیل اتر، نیکل، هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک و رادون می باشند (۲). با توجه به این موارد، در این مطالعه تنها افرادی که در معادن و کارخانه های صنعتی کار می کردند، به عنوان مشاغل پرخطر در نظر گرفته شدند.

تجزیه و تحلیل داده ها:

داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS 15، پس از تعیین شاخص های توصیفی مرکزی و پراکندگی با استفاده از تست های آماری *Chi-Square*، *Independent T test* و مدل *Logistic Regression* مورد آنالیز قرار گرفتند. *P* کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری آزمون در نظر گرفته شد.

نتایج:

در این مطالعه ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان ریه به عنوان گروه مورد و ۱۰۰ بیمار بدون سابقه ابتلا به سرطان ریه که در سایر بخشهای بیمارستان بستری بودند، تحت عنوان گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. دو گروه از نظر سن، جنس و مصرف سیگار با یکدیگر جورسازی شدند.

میانگین سنی در کل افراد مورد مطالعه $62/02 \pm 11/61$ بود. میانگین سنی در گروه مورد $63/22 \pm 11/51$ و در گروه شاهد $60/81 \pm 10/71$ بود که در بین ۲ گروه اختلاف آماری معنی داری مشاهده نشد. ($P = 0/127$)

میانگین سنی در زنان $63/12 \pm 10/01$ و در مردان $61/66 \pm 11/51$ بود.

۷۵/۵٪ افراد مورد مطالعه (۱۵۱ نفر) مرد $24/5\%$ (۴۹ نفر) زن بودند.

تعداد مردان در گروه مورد، ۷۶ نفر در گروه شاهد ۷۵ نفر و تعداد زنان در گروه مورد ۲۴ نفر و در گروه شاهد ۲۵ نفر بود. بین دو گروه از نظر جنسی اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت. ($P = 0/186$)

۶۴٪ افراد گروه مورد زنده و ۳۶٪ آنها فوت شده بودند. ۱۰۰٪ افراد گروه کنترل زنده بودند.

از نظر سابقه مصرف سیگار ۶۱٪ افراد گروه مورد و ۵۸٪ افراد گروه شاهد، سابقه مصرف سیگار داشتند. بین دو گروه اختلاف آماری معنی داری دیده نشد. ($P = 0/66$)

میانگین مصرف سیگار که به صورت " بسته سیگار- سال " بیان شده بود، در گروه مورد $23/44 \pm 25/29$ و در گروه شاهد $24/16 \pm 21/78$ بود، که در بین دو گروه از این نظر اختلاف آماری معنی داری مشاهده نشد. ($P = 0/63$)

در میان بیماران مبتلا به سرطان ۷۲/۴ درصد مردان و ۲۵ درصد زنان سیگار مصرف می کردند.

۵ درصد افراد گروه مورد و ۲ درصد افراد گروه شاهد دارای شغل پرخطر بودند. اما رابطه شغل و سرطان ریه از نظر آماری معنی دار نبود. ($P=0/088$)

از نظر پاتولوژی نوع سرطان ۲۸ درصد سرطان ها از نوع Squamous cell carcinoma (SCC)، ۲۷ درصد Adenocarcinoma، ۱۷ درصد Small cell carcinoma، ۸ درصد Large cell carcinoma، ۱ درصد Mucoepidermoid carcinoma بودند. در ۱۰ درصد موارد نوع پاتولوژی Non-small cell lung cancer (Non-SCLC) بود که زیر گروه سلولی آن مشخص نشده بود. در ۹ درصد موارد نیز نوع پاتولوژی سرطان مشخص نبود. شایعترین نوع سرطان در میان مردان SCC با شیوع ۳۱/۶ درصد و در میان زنان آدنوکارسینوم با شیوع ۳۳/۳ درصد بود.

۲۳٪ افراد گروه مورد و ۱۹٪ افراد گروه شاهد، از نظر ابتلا به بیماری های التهابی ریه سابقه مثبت داشتند. آزمون Chi-Square بین دو گروه اختلاف معنی داری را در این رابطه نشان نداد. ($P=0/48$)

نسبت شانس (Odds Ratio) محاسبه شده سابقه بیماری های التهابی ریه ۱/۲۷ بود که از نظر آماری معنی دار نبود. ($CI: 0/64 - 2/52$)، ۹۵٪

در گروه مورد ۲٪ بیماران مبتلا به آسم و ۲۱٪ بیماران مبتلا به COPD بودند. در گروه شاهد ۱٪ بیماران مبتلا به آسم و ۱۹٪ آنان مبتلا به COPD بودند.

پس از وارد کردن تمامی متغیرهای مورد بررسی به مدل Logistic Regression هیچ یک از متغیرها اختلاف معنی داری در دو گروه مورد و شاهد نشان ندادند.

شایعترین نوع سرطان ریه هم در میان بیماران که بیماری التهابی ریه داشتند و هم در سایر بیماران، Non-SCLC بود. از بین انواع Non-SCLC، شایعترین نوع در افراد سیگاری، SCC و در افراد غیر سیگاری آدنوکارسینوما بود.

نادرتین نوع هم در افراد سیگاری و هم در افراد غیر سیگاری، موکوپیدرموئید کارسینوما بود. بین مصرف سیگار و نوع سرطان ریه رابطه معنی داری وجود داشت. ($P=0/002$)

فراوانی سابقه مصرف سیگار در افراد مبتلا به آسم $66/7\%$ ، در افراد مبتلا به COPD $97/5\%$ و در افراد بدون هر گونه سابقه آسم و COPD $49/7\%$ بود. بین ابتلا به COPD و مصرف سیگار رابطه آماری معنی داری وجود داشت. ($P=0/001$). Odds Ratio محاسبه شده جهت مصرف سیگار $39/5$ و از نظر آماری معنی دار بود. ($CI= 5/29 - 294/63$)

درصد مردان در کل افراد مبتلا به COPD، $87/5\%$ و در افراد بدون سابقه ابتلا به COPD، 72% بود. رابطه بین جنسیت و COPD از نظر آماری معنی دار بود. ($P=0/43$)

Odds Ratio محاسبه شده $2/72$ و از نظر آماری معنی دار بود. ($CI= 1/003 - 7/40$) اما پس از وارد کردن متغیرهای جنسیت، سیگار و ابتلا به COPD، به مدل Logistic Regression تنها مصرف سیگار را بطه معنی داری را با COPD نشان داد.

	Asthma	COPD	None
Sex			
Male	3 (100.0)	35 (87.5)	113 (72.0)
Female	0 (.0)	5 (12.5)	44 (28.0)
Frequency (%)			
Cigarette smoking			
Yes	2 (66.7)	39 (97.5)	78 (49.7)
No	1 (33.3)	1 (2.5)	79 (50.3)
Frequency (%)			
Total	3(100)	40(100)	157(100)

جدول (۱) : فراوانی بیماری های آسم و COPD بر اساس سن و جنس و مصرف سیگار

	Case N=100	Control N=100	P value
Sex			
Male	76 (76.0)	75 (75.0)	0.86
Female	24 (24.0)	25 (25.0)	
Frequency (%)			
Age	63.22 \pm 11.51	60.81 \pm 10.01	0.127
mean=sd			
Cigarette smoking	61 (61.0)	58 (58.0)	0.66
Frequency (%)			
Pack-year	23.44 \pm 25.29	21.78 \pm 24.16	0.63
mean=sd			
Inflammatory disease	23 (23.0)	19 (19.0)	0.48
Inflammatory disease			
None	77 (77.0)	81 (81.0)	
Asthma	2 (2.0)	1 (1.0)	
COPD	21 (21.0)	18 (18.0)	
Frequency (%)			
Total	100(100)	100(100)	

جدول (۲): مقایسه متغیر های مورد ارزیابی در گروه شاهد و مورد

	Small cell ca.	SCC	Adeno carcinoma	Large cell ca.	Mucoepidermoid ca.	Unknown	Total
Sex							
Male	15 (19.7)	24 (31.6)	19 (25.0)	7 (9.2)	0 (.0)	11 (14.5)	76(76.0)
Female	2 (8.3)	4 (16.7)	8 (33.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	8 (33.5)	24(24.0)
Frequency (%)							
Cigarette smoking							
Yes	13 (21.3)	23 (37.7)	9 (14.8)	6 (9.8)	0 (.0)	10 (16.4)	61 (61.0)
No	4 (10.3)	5 (12.8)	18 (46.2)	2 (5.1)	1 (2.6)	9 (23.1)	39 (39.0)
Frequency (%)							
Pathology	17 (17.0)	28 (28.0)	27 (27.0)	8 (8.0)	1 (1.0)	19 (19.0)	100 (100)
Frequency (%)							

جدول (۳) : فراوانی انواع هیستوپاتولوژیک سرطان ریه بر اساس جنس و مصرف سیگار

بحث:

این مطالعه به منظور بررسی رابطه بین بیماری های ریوی که با بروز التهاب در مجاری هوایی همراه هستند و سرطان ریه انجام شد. همانطور که در نتایج مطالعه مطرح گردید، بین این بیماری ها و سرطان ریه ارتباط معنی داری از نظر آماری دیده نشد.

تا کنون مطالعات متعددی در این زمینه انجام شده است که نتایج متناقضی را در بر داشته اند. برخی از مطالعات انجام شده ، ابتلا به بیماری های التهابی ریه را به عنوان یک عامل خطر ابتلا به

سرطان ریه معرفی کرده اند، درحالیکه مطالعات دیگری چنین ارتباطی را نفی کرده اند. به عنوان مثال در مطالعه ای از نوع مروری که در سال ۲۰۰۷ توسط Merrill و همکارانش انجام شده است، نشان داده شده است که افرادی که مبتلا به آلرژی، از هر نوع آن می باشند، در مقایسه با جمعیت نرمال، در خطر کمتری از نظر ابتلا به سرطان هستند. همچنین این مطالعه نشان داده است که ارتباطی بین آلرژی و آسم با سرطان ریه وجود ندارد (۱۶).

علاوه بر این شواهدی که از ۲ مطالعه مورد- شاهد در دانشگاه مونترال کانادا به دست آمده، نشان داده است که بعضی از بیماری های ریوی غیر بدخیم مانند آمفیزم و پنومونی می توانند فاکتور خطری جهت ابتلا به سرطان ریه باشند، اما این مطالعه ارتباطی بین آسم و خطر ابتلا به سرطان ریه نشان نداده است (۱۹). مطالعه مورد- شاهد دیگری که در مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه تگزاس در سال ۲۰۰۵ توسط Schabath و همکارانش انجام شد، نشان داد که بیماری های ریوی غیر بدخیم به جز آمفیزم با افزایش خطر سرطان ریه مرتبط نیستند (۲۱). Tolak و همکارانش در پژوهش دیگری میزان شیوع بیماری های آلرژیک را در مبتلایان به سرطان ریه بررسی کردند که نتایج حاصل از این بررسی نشان می دهد که شیوع بیماری های آلرژیک مانند آسم و آلرژی دارویی در مبتلایان به سرطان ریه به طور مشخصی کمتر از جمعیت نرمال است (۲۶).

علی رغم تمامی مطالعات فوق که از عدم ارتباط آسم و سرطان ریه حکایت می کنند، پژوهش های متعدد دیگری وجود دارد که وجود رابطه بین بیماری های التهابی ریه و سرطان ریه را تایید می کنند.

Turner و همکارانش در یک مطالعه مروری به این نتیجه رسیدند که سرطان ریه همراهی مثبتی با آسم دارد (۲۷). همچنین در دو مطالعه مروری دیگر نیز خطر افزایش یافته سرطان ریه در افراد مبتلا به آسم گزارش شده است (۲۰، ۲۹). در مطالعه دیگری که توسط مرکز ملی کنترل و پیشگیری بیماری های مزمن در ایالات متحده آمریکا انجام شده است افزایش خطر ابتلا به

سرطان ریه در بین افراد غیر سیگاری مبتلا به آسم دیده شده است (۴). در مطالعه دیگری که Daniels و همکارانش در سال ۲۰۰۵ انجام دادند، مشخص شد که ابتلا به بیماری های بینابینی نسج ریه مانند فیبروز ریوی ایدیوپاتیک، اسکروز سیستمیک و انواع مشخصی از پنوموکونیوز ها با افزایش خطر سرطان ریه همراه هستند (۶). پژوهش های متعددی نیز در رابطه با ارتباط COPD با سرطان ریه انجام شده است که تقریباً تمامی آنها COPD را به عنوان یک فاکتور خطر مستقل در بروز سرطان ریه معرفی کرده اند (۵، ۸، ۹، ۱۳، ۱۴، ۲۱، ۲۳، ۲۸).

به طور کلی، مطالعات سالهای اخیر نشان داده اند که التهاب مزمن به عنوان یک کوفاکتور به همراه سایر کارسینوزن های ریوی عمل می کند (۲۴). التهاب مزمن منجر به پیشرفت دیس پلازی مجاری هوایی می شود و حتی بیومارکر های التهابی مانند CRP می توانند عامل پیش بینی کننده خوبی در تشخیص میزان پیشرفت این ضایعات دیس پلاستیک باشند (۲۵، ۳۰). همچنین دیده شده است که مدیاتور های التهابی ای مانند $IL1\beta$ و $IL6$ در افزایش خطر سرطان ریه و تعیین پروگنوز آن اهمیت دارند (۷، ۲۴، ۳۰).

مطالعات دیگری نیز نشان داده اند که مصرف NSAIDs می تواند اثر محافظت کننده ای بر علیه سرطان ریه داشته باشد. در واقع شاید NSAIDs با مهار آنزیم سیکلو اکسیژناز ۲ و کاهش اثرات التهابی ناشی از آن، ریسک ابتلا به سرطان ریه را کاهش می دهند (۱۱، ۱۰).

نقش التهاب به عنوان عامل خطر ایجاد سرطان در بسیاری از ارگانها ثابت شده است، در واقع التهاب یک واکنش پیچیده نسبت به انواع مختلفی از محرکها و عوامل فیزیکی، شیمیایی و یا میکروبی می باشد که با ارتشاح ماکروفاژها و لنفوسیت ها و آزاد شدن انواع گوناگونی از مدیاتورهای التهابی مانند اینترلوکین ها، کموکین ها، اینترفرون ها و فاکتورهای رشد همراه است. این مدیاتور های التهابی از طریق واکنش با گیرنده های سطح سلولی باعث تکثیر سلولی، افزایش طول عمر سلول های تومورال و تولید عروق خونی جدید و گسترش و تهاجم موضعی سلول ها می شوند، از طرفی فرآورده های متابولیک ناشی از التهاب منجر به بروز استرس اکسیداتیو و



تشکیل رادیکال های آزاد می گردند که این ترکیبات به نوبه خود می توانند موجب آسیب به ساختار DNA و بروز اشتباهات ترجمه ای در ساختمان آن شوند که تمامی این موارد منجر به تحریک و تقویت حساسیت فرد نسبت به کارسینوژن ها می شود. ثابت شده است که التهاب مزمن در ارگان های مختلف با بروز سرطان های موضعی در آن ارگان ها همراه است؛ عفونت با HPV با سرطان های دستگاه تناسلی، ابتلا به هپاتیت های ویروسی با بدخیمی های کبد، عفونت با هلیکو باکتر پیلوری با سرطان معده، ویروس اپشتین بار با بدخیمی های بافت های لنفاوی، ریفلاکس گاستروایزوفازیال با سرطان ایزوفازگوس، کله سیستیت مزمن و کله لیتیاژیس با سرطان کیسه صفرا و بیماری های التهابی روده با سرطان های کولورکتال ارتباط دارند (۲۲).

در مطالعه ای که ما انجام دادیم رابطه ای بین ابتلا به بیماری های ریوی ای که منجر به بروز التهاب در مجاری هوایی می شوند و سرطان ریه دیده نشد. شاید علت این عدم ارتباط کم بودن حجم نمونه و یا اکتفا به شرح حال بیماران جهت تشخیص این بیماری ها باشد. توصیه میشود مطالعات دقیق تری در این زمینه انجام گردد.

همانطور که در نتایج مطرح شد، شایعترین نوع سرطان در بین افراد مورد مطالعه SCC با فراوانی ۲۸٪ بود. پس از آن آدنوکارسینوم با شیوع ۲۷٪ و به دنبال آن، Small cell ca. Large cell ca. موکوپیدرموئیدکارسینوما، در مقام های بعدی قرار داشتند. هر چند که قبل از سال ۱۹۸۰ عمده ترین نوع سلولی سرطان ریه در سراسر جهان SCC بود. اما از دهه ۱۹۸۰ به بعد، به دلایل ناشناخته (۱۵) شاهد یک افزایش تدریجی در میزان بروز آدنوکارسینوم و همزمان با آن کاهش مشابهی در بروز SCC در بسیاری از کشورها بوده ایم. چنین تغییرات مشابهی در میان کشورهای آسیایی نیز مشاهده شده اند (۱۲). در مطالعه ای که در فاصله سال های ۱۳۷۰ تا ۱۳۷۷ جهت تعیین فراوانی انواع هیستوپاتولوژیک بدخیمی های ریه در ایران انجام شد، SCC با درصد فراوانی ۵۱/۸٪ در رتبه اول و پس از آن آدنوکارسینوم با ۱۶/۴٪ در مقام بعدی قرار داشت (۱). همانطور که مشخص است در این مطالعه تفاوت قابل توجهی بین فراوانی این دو نوع