

سرطان ریه

دکتر محسن جانقربانی

سرطان ریه، تومور بدخیم ریه است که با رشد بی‌رویه سلول در بافت‌های ریه مشخص می‌شود. اگر این سرطان درمان نشود، این رشد بی‌رویه سلول می‌تواند در خارج ریه تحت فرایند متاستاز پراکنده شود. سرطان ریه مهمترین علت مرگ ناشی از سرطان و شایع‌ترین سرطان در سراسر جهان است (۱). یکی از دلایل میزان بالای مرگ مبتلایان به سرطان ریه، شیوع بالای این سرطان و میزان پایین بقاء مبتلایان است. در آمریکا تنها ۱۶/۸٪ مبتلایان به سرطان ریه پس از تشخیص، پنج سال زنده می‌مانند (۱)، در حالیکه در کشورهای در حال توسعه پیامدها بسیار بدتر است. در دو دهه اخیر، بهبود آهسته ولی پیوسته در میزان بقاء این سرطان صورت گرفته است و بقاء ۵ ساله آن از ۱۳٪ در سال‌های ۱۹۷۴ تا ۱۹۷۶ به ۱۵/۷٪ در سال‌های ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۰ رسیده است. بقاء ۵ ساله بیماری برحسب مرحله بیماری در هنگام تشخیص از ۴۹٪ برای سرطان‌های موضعی تا ۱۶٪ برای سرطان منطقه‌ای و ۲٪ برای سرطان‌های در مرحله متاستاز متغیر است. مرحله بیماری در هنگام تشخیص بیشترین اثر در پیش‌آگهی را دارد، ولی ویژگی‌های بیمار مثل سن بالاتر و جنس مرد نیز با بقاء بدتر بیماری همراه است. شایع‌ترین علائم سرطان ریه، سرفه (همراه با خون)، کاهش وزن، تنگی نفس و درد قفسه سینه است.

سیر بیماری

منشاء بیش از ۹۰٪ سرطان‌های ریه، سلول‌های بازال اپیتلیوم ریه یا لایه پوششی ریه است. با گذشت زمان از ابتلا به سرطان، تغییراتی در ریه روی می‌دهد. این تغییرات شامل افزایش تعداد سلول‌ها و تغییرات ساختمانی در سلول اپیتلیال خاصی است که باعث عملکرد غیر طبیعی، ظهور علائم و نشانه‌های بیماری و انتشار سرطان می‌شود. انواع سلول‌های اصلی سرطان ریه، سلول‌های سنگفرشی (۳۰-۵۰ درصد)، آدنوکارسینوم (۱۰-۳۰ درصد)، سلول‌های کوچک (۱۰-۳۰ درصد) و سلول‌های بزرگ (۵-۱۵ درصد) است (۱). این چهار نوع سلول حدود ۹۰٪ موارد سرطان ریه را تشکیل می‌دهند. میزان پیشرفت سرطان ریه براساس نوع سلول درگیر متفاوت است. به نظر می‌رسد از بین انواع سلول‌های اصلی، سرطان سلول‌های کوچک سریعتر رشد و منتشر شوند.

اپیدمیولوژی توصیفی

گروه‌های پرخطر

میزان بروز سرطان ریه با بالا رفتن سن، افزایش می‌یابد و متوسط سن در هنگام تشخیص ۶۰ سالگی است. خطر سرطان ریه در افرادی که سابقه خانوادگی سرطان ریه دارند و افرادی که قبلاً به بیماری‌های ریوی خوش‌خیم نظیر سل و آسم مبتلا شده‌اند، بیشتر است. سرطان ریه تا حدود سال ۱۹۳۰ نادر بود، پس از آن به سرعت افزایش یافت

و در حدود اواسط قرن بیستم علت اصلی مرگ ناشی از سرطان در مردان شد (۲). اپیدمی ابتلا به سرطان ریه در زنان، پس از مردان روی داد و میزان آن از سال ۱۹۶۰ تاکنون به سرعت در حال افزایش است. اپیدمی سرطان ریه در زنان دیرتر از مردان آغاز شد که به علت الگوی استعمال دخانیات در گذشته بود با این وجود بروز سرطان ریه در زنان، بر خلاف مردان، هنوز کاهش نیافته است (۱). هر چند، هنوز میزان مرگ سالیانه در مردان مبتلا به سرطان ریه خیلی بیشتر از زنان است، ولی این تفاوت جنسیتی در حال کاهش است و در نهایت از بین خواهد رفت (۳،۴). بررسی روندهای زمانی میزان مرگ ناشی از سرطان ریه بر حسب سن در ایالات متحد آمریکا تفاوت در الگوهای اپیدمی در مردان در مقایسه با زنان را روشن تر می کند. میزان های سرطان ریه در گروه های سنی جوانتر در چند دهه گذشته در مردان و در دهه گذشته در زنان کاهش نشان می دهد (۳). بطور کلی خطر ابتلا به سرطان ریه برای افراد جوان تر رو به کاهش است ولی این کاهش برای مردان بیشتر از زنان است. این الگوهای روند زمانی با الگوهای شیوع سیگار کشیدن با گذشت زمان هم خوانی دارد (۳).

سیگار

ارتباط سیگار با بروز سرطان ریه آن قدر قوی است که داده های اندکی راجع به رویداد سرطان ریه در غیرسیگاری ها وجود دارد. شواهد موجود نشان می دهد که در میزان مرگ ناشی از سرطان ریه در مردان غیر سیگاری روند زمانی مشخصی وجود ندارد، ولی یک روند رو به افزایش در زنان غیرسیگاری مشاهده می شود که بیشتر به زنان سالمند محدود است (۴). اطلاعات انجمن سرطان آمریکا نشان می دهد که میزان مرگ ناشی از سرطان ریه در مردان غیر سیگاری بیشتر از زنان غیر سیگاری و در بین زنان سیاهپوست غیر سیگاری بیشتر از زنان سفید پوست غیرسیگاری است (۴).

نژاد

در حالیکه میزان بروز سرطان ریه در بین زنان سیاهپوست و سفیدپوست آمریکا تا حدی یکسان است، سرطان ریه حدود ۴۵٪ در مردان سیاهپوست بیشتر از مردان سفیدپوست است (۱). این تفاوت نژادی ممکن است ناشی از استعداد بیشتر سیاهپوستان سیگاری در مقایسه با سفیدپوستان به کارسینوژن های موجود در دود سیگار باشد (۵). میزان مرگ بیشتر سیاهپوستان از سرطان ریه نه تنها بروز بیشتر بیماری را در آنها نشان می دهد، بلکه بقا کمتر بیماری را نیز نشان می دهد. میزان بقا ۵ ساله در سال های ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۱ در سیاهپوستان آمریکا، ۱۳٪ کمتر از سفیدپوستان بوده است (۱). این تفاوت نژادی در تمام مراحل تشخیص و در زنان و مردان وجود دارد (۱).

وضعیت اقتصادی - اجتماعی

افراد با وضعیت اقتصادی - اجتماعی و سطح تحصیلات پایین تر در معرض خطر بیشتر ابتلا به سرطان ریه هستند. این یافته ها از بسیاری از کشورهای جهان گزارش شده است. برای مثال، در کانادا این تفاوت در تمام مراحل تشخیص و در زنان و مردان وجود دارد (۱). خطر سرطان ریه در هر دو جنس بطور معکوس با درآمد، تحصیلات و طبقه اجتماعی حتی پس از تطبیق برای سیگار کشیدن رابطه دارد (۶). در چین، خطر سرطان ریه در بین افراد

کم‌درآمد، شش برابر بیشتر از افراد پردرآمد است (۷). در هلند، خطر سرطان ریه بطور معکوس با سطح تحصیلات رابطه داشت، این رابطه به مواجهه شغلی مربوط نبود (۸). وضعیت اقتصادی - اجتماعی پایین‌تر با تشخیص دیرتر بیماری نیز رابطه دارد (۹). وضعیت اقتصادی - اجتماعی پایین با مجموعه‌ای از عوامل خطر سرطان ریه نظیر سیگار کشیدن، رژیم غذایی نامناسب، مواجهه با سرطانها محیطی رابطه دارد. درک ارتباط پیچیده بین وضعیت اقتصادی - اجتماعی و عوامل خطر سرطان ریه برای شناخت موثر این نابرابری اجتماعی و کاهش میزان سرطان ریه در بخش‌های فقیرتر جامعه ضروری است.

توزیع جغرافیایی

سرطان ریه شایع‌ترین سرطانی است که در سراسر دنیا دیده می‌شود (۱۰) ولی توزیع جغرافیایی آن متفاوت است. سرطان ریه در کشورهای توسعه یافته بویژه در آمریکای شمالی و اروپا شیوع بیشتری دارد و در کشورهای در حال توسعه بویژه در آفریقا و آمریکای جنوبی شیوع کمتری دارد (۱۱). اپیدمی سرطان ریه در کشورهای توسعه یافته در حال کاهش است در حالیکه در کشورهای در حال توسعه روند فزاینده دارد (۱۰). در مراکز شهری بیشتر از مناطق روستایی و حومه شهرها روی می‌دهد که به آلودگی هوا نسبت داده شده است (۱۲).

اتیولوژی سرطان ریه

به‌دنبال آسیب به DNA و تغییرات اپی‌ژنتیک، سرطان ایجاد می‌شود. این تغییرات روی عملکرد طبیعی سلول از جمله تکثیر سلولی، آپوپتوز^۱ و ترمیم DNA آسیب دیده اثر می‌گذارد. هر چه آسیب به DNA سلول بیشتر باشد، خطر سرطان بیشتر افزایش می‌یابد (۱۳). هر چند علل سرطان ریه تا حدودی محیطی است، تغییرهای فردی قابل توجهی در استعداد ابتلا به سرطانهای ریوی وجود دارد. خطر ابتلا به سرطان ریه را می‌توان بازتاب مشترک عواقب ارتباط بین عوامل زیر دانست: ۱- مواجهه با عوامل بیماریزا (یا محافظ)، ۲- استعداد فردی نسبت به این عوامل بیماریزا. «محیط» در معنای وسیع آن می‌تواند از طریق مواجهه‌های مستقیم یا غیر مستقیم، روی خطر ابتلا به بیماری تأثیر داشته باشد. با توجه به چند عاملی بودن اتیولوژی سرطان ریه، تعامل همیار (سینرژستیک) بین عوامل خطر باعث سرطان ریه می‌شود. این تعامل، بطور معمول، براساس تعامل عامل با عامل در نظر گرفته می‌شود، نظیر اثر همیار سیگار کشیدن و مواجهه با آزبستوز برخطر سرطان ریه (۱۴). با درک ژنتیک سرطان ریه، تعامل ژن - محیط ارتباط دیگری را نشان می‌دهد.

با توجه به اینکه عوامل خطر متعددی برای سرطان ریه شناخته شده است، پرسش اصلی این است که سهم هر یک از این عوامل در بار اضافی سرطان ریه چقدر است. روش «خطر منتسب جمعیت» روشی است که اندازه خطر نسبی یک مواجهه را همراه با احتمال مواجهه در جمعیت عمومی در نظر می‌گیرد. این برآورد خطر منتسب شامل سهم مشترک عوامل خطر است که گاهی با هم روابط همیار (سینرژستیک) دارند. برای مثال، خطر منتسب سیگار کشیدن شامل خطر سرطان ریه منتسب به اثرات مستقل سیگار کشیدن و نیز شامل خطر سرطان ریه برای سیگار

¹ Apoptosis

کشیدن ناشی از تعامل همیار با عواملی نظیر آزیستوز و رادون است. به همین دلیل جمع درصدهای خطر منتسب بیش از ۱۰۰٪ می شود. برآوردهای خطر منتسب جمعیت سرطان ریه نشان می دهد که در ایالات متحده آمریکا، سیگار کشیدن فعال مسئول ۹۰٪ سرطان ریه است. مواجهه های شغلی با سرطانها به تقریب ۱۵-۹٪، رادون ۱۰٪ و آلودگی هوا احتمالاً ۲-۱٪ سرطان ریه را تشکیل می دهند. سهم عوامل رژیم غذایی را هنوز نمی توان دقیقاً تعیین کرد.

عوامل خطر

سیگار کشیدن: سیگار کشیدن قوی ترین عامل خطر سرطان ریه است (جدول ۱) (۱۵). در دود سیگار حداقل ۷۳ عامل سرطان زای شناخته شده وجود دارد. رابطه سیگار کشیدن و سرطان ریه یکی از روابطی است که بطور گسترده بررسی شده و در اپیدمیولوژی بیماری های مزمن رابطه کاملاً شناخته شده ای است. در مقایسه با افرادی که هرگز بطور مرتب سیگار نکشیده اند، سیگاری ها حدود ۲۰ برابر بیشتر در معرض خطر سرطان ریه هستند. کمتر عامل محیطی است که باعث چنین افزایش خطری شود. استعمال سیگار برگ نیز یک عامل خطر شناخته شده سرطان ریه است (۱۶) ولی از خطر مشاهده شده برای سیگار کشیدن کمتر است که ناشی از تفاوت در تکرار استعمال و عمق دم در هنگام مصرف است. الگوی مشابهی برای کشیدن پپ (۱۷) و قلیان وجود دارد. خطر سرطان ریه با افزایش مدت مصرف و تعداد سیگار مصرف شده در روز افزایش می یابد (۱۸). این یافته بطور مکرر در مطالعه های همگروهی و مورد-شاهدی دیده شده است.

جدول ۱- عوامل خطر قابل اصلاح سرطان ریه

اهمیت	عامل خطر
قوی (خطر نسبی بیشتر از ۴)	<ul style="list-style-type: none"> سیگار کشیدن شغل *
متوسط (خطر نسبی ۲ تا ۴)	<ul style="list-style-type: none"> مواجهه با رادون در محل سکونت مواجهه با دود سیگار دیگران رژیم غذایی با بتاکاروتن کم
احتمالی	<ul style="list-style-type: none"> رژیم غذایی پر چربی آلودگی هوای شهری

* شامل مواجهه شغلی یا آسیستوز، هیدروکربن های حلقوی متعدد، آرسینک و گاز رادون

با ترک سیگار در هر سنی احتمال ابتلا به سرطان ریه کاهش می یابد (۱۹) و هر چه زمان ترک طولانی تر باشد، خطر سرطان ریه بیشتر کاهش پیدا می کند (۲۰). با این وجود، حتی پس از بیش از ۴۰ سال ترک، خطر سرطان ریه در بین کسانی که قبلاً سیگار می کشیدند در مقایسه با کسانی که هرگز بطور مرتب سیگار نمی کشیدند، بالاتر

باقی می‌ماند (۲۰ و ۲۱). منافع ترک سیگار به دوره سیگار کشیدن نیز بستگی دارد. در یک دوره معین ترک، کاهش خطر با کاهش دوره سیگار کشیدن افزایش می‌یابد (۱۹). بطور کلی، نشان داده شده است که پس از ترک، بدون توجه به جنس، نوع سیگار مصرفی و نوع بافت شناسی سرطان ریه، خطر کاهش می‌یابد (۲۱). منافع مداخله پزشکی در ترک سیگار، کاملاً شناخته شده است (۲۲).

سیگاری‌های انفعالی^۱، افراد غیرسیگاری هستند که دود سیگار دیگران را استنشاق می‌کنند و شامل افرادی هستند که با فرد سیگاری کار یا زندگی می‌کند. سیگاری‌های انفعالی مخلوط پیچیده‌ای از دود را استنشاق می‌کنند. نخستین بار در سال ۱۹۸۱ مواجهه با دود سیگار دیگران به‌عنوان یک عامل خطر احتمالی سرطان ریه مطرح شد. در آن زمان دو مطالعه افزایش خطر سرطان ریه در زنانی که هرگز بطور مرتب سیگار نکشیده بودند و با مردان سیگاری ازدواج کرده بودند را نشان داد (۲۳ و ۲۴) و سپس شواهد بیشتری مبنی بر افزایش خطر سرطان ریه در افراد تحت مواجهه با دود سیگار دیگران، به‌دست آمد (۲۵-۲۸). رابطه سیگار کشیدن انفعالی با سرطان ریه ضعیف‌تر از سیگار کشیدن فعال است. بطور کلی، مقادیر مواد سرطان‌زای موجود در دودی که از طریق سیگار کشیدن دیگران به ریه افراد غیرسیگاری می‌رسد خیلی کمتر از مقادیری است که در سیگاری‌های فعال به ریه می‌رسد. مواجهه با دود سیگار دیگران در محیط خانه، خطر سرطان ریه را حدود ۳۰٪ افزایش می‌دهد (۳۰ و ۲۹) و مواجهه با دود سیگار دیگران در محیط کار این خطر را حدود ۱۷٪ افزایش می‌دهد (۲۹).

در خصوص مصرف محصول‌های غیر تنباکویی، نقش بالقوه استعمال ماری جوانا بر خطر سرطان ریه جالب توجه است. دود ماری جوانا حاوی بسیاری از عوامل سرطان‌زای دود سیگار است. با وجود پذیرش ماری جوانا به‌عنوان عامل خطر سرطان ریه، شواهد کنونی پس از تطبیق برای استعمال دخانیات رابطه را تایید نمی‌کنند (۱۷). بر اساس یک مطالعه مروری، استعمال کانابیس، خطر سرطان ریه را دو برابر افزایش می‌دهد (۳۱).

رژیم غذایی: رابطه رژیم غذایی و سرطان ریه حدود ۳۰ سال است که مورد مطالعه و پژوهش قرار می‌گیرد. هدف اصلی این بررسی‌ها، تعیین نقش احتمالی رژیم غذایی در تغییر خطر سرطان ریه است که مبتنی بر شواهدی است که نشان‌دهنده فعالیت ضد سرطانی ریزمغذی‌های خاص می‌باشد. مهمترین عوامل رژیم غذایی بررسی شده آن‌هایی هستند که بنظر می‌رسد بیشترین کارایی را در پیشگیری دارند و عبارتند از میوه‌ها، سبزی‌ها و آنتی‌اکسیدان‌های خاص که معمولاً در میوه‌ها و سبزی‌ها یافت می‌شوند. بیشتر پژوهش‌هایی که روی رابطه رژیم غذایی و سرطان ریه انجام شده براساس این فرضیه است که رژیم‌های غذایی سرشار از آنتی‌اکسیدان‌ها ممکن است آسیب اکسیداتیو DNA را کاهش دهند و در نتیجه در برابر سرطان محافظت ایجاد کنند (۳۲). یافته‌های مطالعات مورد-شاهدی و همگروهی آینده‌نگر نشان داده‌اند که خطر سرطان ریه در افرادی که مقدار زیادی میوه و سبزی مصرف می‌کنند در مقایسه با افرادی که میزان مصرف کمی دارند، کاهش می‌یابد (۳۳). مطالعات همگروهی که تا سال ۲۰۰۰ منتشر شده‌اند از این فرضیه حمایت می‌کنند (۳۴-۳۸). در مطالعات جدیدتر رابطه حفاظتی قوی با مصرف میوه‌ها دیده شده است ولی با مصرف سبزی‌ها، ارتباطی مشاهده نشده است (۴۰ و ۳۹). برای درک بهتر

¹ Passive Smokers

اساس این ارتباط حفاظتی، میوه‌ها و سبزی‌ها به طبقه‌بندی شده‌اند و رابطه هر کدام بطور مجزا با خطر سرطان ریه بررسی شده است. برای مثال، در برخی مطالعات مصرف بیشتر مصرف گوجه فرنگی (۴۳-۴۱) و سبزی‌های خانواده کلم (۳۷ و ۴۳) با کاهش خطر سرطان ریه رابطه داشت. این گونه تحلیل‌ها می‌تواند این موضوع را روشن کند که آیا حفاظت در برابر سرطان ریه ناشی از ترکیبات پیچیده موجود در میوه‌ها و سبزی‌ها است یا ناشی از وجود اجزا بیوشیمیایی خاص در برخی میوه یا سبزی‌های خاص. میوه‌ها و سبزی‌ها منبع اصلی ریز مغذی‌های آنتی‌اکسیدانی می‌باشند. در مطالعه‌های اپیدمیولوژی برای ارزیابی رابطه بین ریز مغذی‌ها و خطر سرطان ریه از دو راهکار استفاده می‌شود: ۱- استفاده از داده‌های خلاصه شده از پرسشنامه‌های بسامد غذایی برای برآورد مصرف ریزمغذی و ۲- گرفتن نمونه‌های خون از شرکت کنندگان در مطالعه و تعیین غلظت ریزمغذی‌های در گردش خون. روش نخست، متوسط مواجهه با ریزمغذی‌ها را بهتر می‌سنجد، در حالی که روش دوم این مزیت را دارد که غلظت‌های ریزمغذی‌ها که به سطح سلولی نزدیک‌ترند و در آنجا اثر بیولوژیک مفروض روی می‌دهد، را اندازه‌گیری می‌کند. نتایج حاصل از این دو روش در برخی موارد متفاوت است. به عنوان مثال بر اساس یک مطالعه متآنالیز، سلنیوم دریافتی با سرطان ریه رابطه نداشت در حالیکه رابطه حفاظتی غلظت‌های سلنیوم که در ناخن شست پا اندازه‌گیری شده بود، مشاهده گردید (۴۵).

بررسی‌های دریافت‌های غذایی (۴۵-۴۸) و غلظت‌های خونی (۴۹، ۵۰) یک رابطه حفاظتی بین کاروتینوئیدها و سرطان ریه را نشان داده‌اند. شواهد برای ویتامین ث اندک است ولی رابطه محافظی را پیشنهاد می‌کند، در حالی که داده‌ها برای ویتامین A ارتباطی را نشان نمی‌دهند (۵۰). مطالعات همگروهی، یافته رابطه حفاظتی بین مصرف انواع کاروتینوئیدها یا شاخص آنتی‌اکسیدان (۴۸) را با خطر سرطان ریه تأیید نموده‌اند (۴۳، ۵۱) ولی دریک متآنالیز (۴۸) شامل هفت مطالعه همگروهی روابط محافظتی قوی با هیچکدام از کاروتینوئیدها بجز بتا-کرپتوگزانتین دیده نشد.

یافته‌های یک متآنالیز نشان داد که مصرف الکل با افزایش خطر سرطان ریه همراه است (۵۲). افراد با شاخص توده بدنی کمتر در مقایسه با افراد سنگین‌تر در معرض خطر بالاتر ابتلا به سرطان ریه هستند (۵۳، ۵۴) ولی ممکن است جدا کردن اثر مصرف الکل و شاخص توده بدنی کم از اثرات همراه سیگار کشیدن دشوار باشد. هرگاه احتمال ارتباط بین سرطان ریه و عواملی نظیر نوشیدن الکل و شاخص توده بدنی کم مد نظر باشد، استعمال دخانیات را نمی‌توان بعنوان توجیه ممکن رد کرد.

سهام بسیار زیادی که استعمال دخانیات به عنوان علت سرطان ریه دارد، کشف نقش سایر عوامل شیوه زندگی نظیر رژیم غذایی که ممکن است در علت سرطان ریه نقش داشته باشد را با چالش مواجه ساخته است. سیگار کشیدن چنان ارتباط تنگاتنگی با شیوه زندگی ناسالم دارد که اغلب جدا کردن عوامل رژیم غذایی مورد نظر از اثر سیگار کشیدن دشوار است (۵۵). استعمال دخانیات می‌تواند بطور مستقیم روی غلظت‌های عوامل رژیم غذایی اثر کند. برای مثال، غلظت‌های خونی آنتی‌اکسیدان‌ها در سیگاری‌ها کمتر است (۵۵). بعلاوه روابط بین عوامل رژیم غذایی و خطر ابتلا به سرطان ریه خیلی ضعیف‌تر از رابطه سیگار کشیدن فعال است و خطاهای اندازه‌گیری رژیم غذایی

خیلی زیادتر از اندازه گیری استعمال دخانیات است. بنابراین، در تفسیر شواهد، مخدوش کنندگان باقیمانده را نمی‌توان به عنوان توجیهی برای رابطه مشاهده شده بین عوامل غذایی و سرطان ریه کنار گذاشت. مطالعات مشاهده‌ای از فرضیه حفاظتی بتاکاروتن و رتینوئیدها بعنوان پیشگیری دارویی محتمل حمایت می‌کنند (۳۲). ولی رابطه حفاظتی بین بتاکاروتن و سرطان ریه در سه کارآزمایی شاهد دارونما دار تصادفی شده دوسوکور (۵۶-۵۸) که در دهه ۱۹۹۰ گزارش شدند یافت نشد. در واقع مکمل‌های بتاکاروتن با افزایش خطر سرطان ریه در سیگاری‌های قهار (۵۷) و کارگران سیگاری مواجهه یافته با آزیستوز رابطه داشت (۵۸).

بطور خلاصه، شواهد مشاهده‌ای حاکی از این است که خطر ابتلا به سرطان ریه در سیگاری‌هایی که سبزی بیشتری مصرف می‌کنند در مقایسه با افراد با میزان مصرف کمتر، کاهش می‌یابد. این شواهد به‌اندازه مصرف میوه ثبات ندارد و معلوم نیست کدام یک از اجزا سبزی‌ها این حفاظت را ایجاد می‌کنند.

فعالیت فیزیکی: چندین مطالعه (۵۹-۶۱) نشان داده‌اند که پس از کنترل اثر سیگار کشیدن، خطر سرطان ریه در افراد با فعالیت فیزیکی بیشتر، کمتر از افراد با فعالیت فیزیکی کمتر است. مثل ارزیابی رابطه هر عامل شیوه زندگی با خطر سرطان ریه، مخدوش کنندگان بالقوه باقیمانده بوسیله استعمال دخانیات باید به عنوان توجیه دیگر در نظر گرفته شود.

مواجهه‌های شغلی: برخی از مشاغل نیز خطر سرطان ریه را افزایش می‌دهند. در بین سرطان‌هایی که با مواجهه‌های شغلی رابطه دارند، سرطان ریه شایع‌ترین است (۶۲). گرچه در خصوص برآوردهای خاص توافق وجود ندارد (۶۳) پیام روشن است. در ملل صنعتی سهم مواجهه‌های شغلی در بار اضافی سرطان ریه در مقایسه با سیگار کشیدن کوچک است، ولی در مقایسه با سهم اغلب مواجهه‌های دیگر سهم آن بزرگ است. استعمال دخانیات اثر برخی از مواد سرطانزای شغلی را قوی‌تر می‌کند (۶۴).

سرطان ریه با مواجهه‌های شغلی زیادی رابطه دارد (۶۵، ۶۶). خطر سرطان ریه در کارگرانی که در مواجهه با قیر و دوده در غلظت‌هایی بیش از هوای شهری هستند (۶۷)، نظیر کارگران کوره‌های کک (۶۵، ۶۶) بیشتر است. مواجهه‌های شغلی با تعدادی از فلزها از قبیل آرسنیک، کروم، و نیکل نیز از علل سرطان ریه هستند (۶۸) و در بسیاری از گروه‌های کارگری که با این فلزها مواجهه یافته‌اند، خطر سرطان ریه افزایش یافته است. ولی در کشورهای توسعه یافته این خطرها به میزان زیادی کنترل شده‌اند. یافته‌های مطالعات مورد-شاهدی و همگروهی، یک رابطه ضعیف بین مواجهه با آگروز موتورهای گازوئیلی و ابتلا به سرطان ریه را نشان داده‌اند (۶۹). این رابطه یکی از نگرانی‌های بهداشت همگانی است، زیرا عموم مردم در مناطق شهری با آگروز موتورهای گازوئیلی مواجهه می‌یابند و در برخی از کشورهای اروپایی از وسایل نقلیه گازوئیلی بطور فزاینده استفاده می‌شود (۷۰). این پرسش که آیا گرد و غبار سیلیس عامل خطری برای سرطان ریه به‌شمار می‌رود، مورد بحث است (۷۱-۷۳). در یک متاآنالیز مواجهه با سیلیکوز، خطر مرگ ناشی از سرطان ریه را دو برابر افزایش داده است

(۷۴). در بیشتر این مطالعات، اثر سیگار کشیدن به خوبی کنترل نشده بود (۷۴). در سال ۱۹۹۷، IARC^۱ سیلیکای کریستالی را بعنوان عامل سرطانزای انسان طبقه بندی کرد (۷۵) ولی هنوز برخی در باره سرطانزایی آن تردید دارند (۷۶، ۷۷).

آزبستوز: آزبستوز، می تواند باعث بیماری های ریوی گوناگون شود. آزبستوز یک عامل سرطانزای شغلی کاملاً شناخته شده است که به چندین نوع الیاف که بطور طبیعی از معادن سیلیکا بدست می آید اطلاق می شود (۷۸). از دهه ۱۹۵۰ شواهد اپیدمیولوژی و قبل از آن مجموعه موارد بالینی موجب این فرضیه شد که آزبستوز باعث سرطان ریه می شود (۷۹، ۸۰). در یک مطالعه همگروهی گذشته نگر که در سال ۱۹۵۵ منتشر شد (۸۱)، در یک کارخانه نساجی آزبستوز در انگلستان خطر سرطان ریه را ده برابر افزایش یافته بود و این افزایش خطر قبل از تصویب محدودیت استفاده از گرد و غبار آزبستوز در کارخانه ها بود. در آمریکا خطر سرطان ریه در بین کارگرانی که با آزبستوز کار می کردند هفت برابر بیشتر بود (۸۲، ۸۳). خطر سرطان ریه با افزایش مواجهه با آزبستوز بیشتر می شود (۸۴) و با نوع تجاری آن رابطه دارد (۸۵). این موضوع که آیا آزبستوز بطور مستقیم بعنوان یک عامل سرطانزا عمل می کند یا از طریق ساز و کار (مکانیسم) غیر مستقیم، نظیر اینکه باعث التهاب مزمن می شود و سپس التهاب مزمن باعث ابتلا به سرطان ریه می شود، هنوز مشخص نشده است (۸۷، ۸۶).

آزبستوز و سیگار کشیدن هر دو علل مستقل سرطان ریه هستند ولی به همراه هم بطور همیار (سینرژیستیک) عمل می کنند، بطوریکه خطر سرطان ریه را بطور تصاعدی افزایش می دهند (۸۸). سیگار کشیدن می تواند خطر سرطان ریه همراه با مواجهه با آزبستوز را افزایش دهد (۸۹). آزبستوز باعث سرطان پرده جنب نیز می شود که به آن مزوتلیوم پرده جنب گویند (با سرطان ریه فرق دارد).

پرتو: مطالعه های اپیدمیولوژیکی در جوامعی که با مقادیر زیاد پرتو مواجهه یافته اند، نشان داده اند که سرطان ریه یکی از سرطان هایی است که با مواجهه با پرتوهای یون ساز همراه است (۹۰). ولی خطر همراه با مقدار کم پرتو که بیشتر به کارکنان و جامعه مربوط است را بسادگی نمی توان توجیه کرد (۹۰). ارزیابی خطر سرطان که با مواجهه با مقدار کم پرتو یون ساز همراه است از نظر روش شناسی دشوار است. به هر حال، مطالعات همگروهی بزرگ (۹۲، ۹۱)، بویژه مطالعه بازماندگان بمباران اتمی ژاپن، خطرهای ناشی از مواجهه با مقدار کم پرتوهای یون ساز را روشن ساخت.

رادون یک گاز خنثی بی رنگ و بی بو است که بطور طبیعی از رادیوم در مجموعه اضمحلال اورانیوم حاصل می شود. دو عدد از محصول های اضمحلال رادون، ذرات آلفا پخش می کنند که در واقع انرژی و توده زیاد آن می تواند به DNA سلول های اپیتلیوم دستگاه تنفس آسیب برساند. مطالعات اپیدمیولوژیکی در معدنچی های اورانیوم و سایر معادن زیر زمینی نشان داد که مواجهه با رادون باعث سرطان ریه می شود (۹۳، ۹۴). در قرن گذشته خطر بسیار زیاد سرطان ریه در معدنچی هایی دیده شد که با رادون مواجهه یافته بودند. اخیراً این خطر کاهش

¹ International Agency for Research on cancer

یافته، ولی هنوز مطالعات اپیدمیولوژیکی (۹۵) شواهد واضحی دال بر وجود خطر سرطان را نشان می‌دهند. سیگار کشیدن و محصول‌های ناشی از اضمحلال رادون بطور همیار (سینرژستیک) روی خطر سرطان ریه اثر می‌کنند (۹۵، ۹۶). برخی گروه‌های شغلی نظیر معدنچی‌های اورانیوم، مواجهه بیشتری با رادون دارند. کمترین غلظت رادون در یک معدن اورانیوم حدود ۵۰ تا ۱۰۰ مرتبه بیشتر از داخل خانه است (۹۶). مواجهه با رادون درون ساختمان نیز بنظر می‌رسد باعث سرطان ریه شود، ولی مقدار خطر هنوز معلوم نیست.

آلودگی هوا: در یک روز معمولی یک انسان بالغ حدود ۱۰۰۰۰ لیتر هوا استنشاق می‌کند (۹۷). در نتیجه، حتی اگر غلظت عوامل سرطانزای موجود در هوا کم باشد، می‌تواند در نقش یک عامل خطر سرطان ریه موجب نگرانی شود. تعمیم خطرهای همراه با مواجهه‌های شغلی با غلظت‌های کمتر عوامل سرطانزا در آلودگی هوای محیط باعث این نتیجه‌گیری شد که نسبت کوچکی از موارد سرطان ریه می‌تواند ناشی از آلودگی هوا باشد (۹۸). در اثر سوختن سوخت‌های فسیلی عوامل سرطانزایی نظیر هیدروکربن‌های حلقوی و فلزها مثل آرسنیک، نیکل و کرومیوم ایجاد می‌شوند (۶۸). ولی مطالعات اپیدمیولوژیکی آلودگی هوا و سرطان ریه با مشکل اندازه‌گیری مواجهه رو به رو هستند. بهرحال، شواهد توصیفی حاکی از نقش آلودگی هوا در ایجاد سرطان ریه باهم ثابت دارند. شهرنشینی و مرگ ناشی از سرطان ریه با هم ارتباط دارند (۹۹-۱۰۱). این ارتباط می‌تواند ناشی از تفاوت‌های موجود در توزیع سایر عوامل خطر سرطان ریه نظیر سیگار کشیدن و مواجهه‌های شغلی باشد. تطبیق برای این عوامل بطور قابل توجهی اثر شهرنشینی را تضعیف می‌کند (۱۰۲، ۱۰۳) ولی در تعدادی مطالعه اثر شهرنشینی باقیمانده است (۶۴). آلودگی هوا بعنوان یک عامل خطر سرطان ریه هم در مطالعات مورد-شاهدی و هم در مطالعات همگروهی ارزیابی شده است. در یک مطالعه در شش شهر ایالات متحده آمریکا (۱۰۴) خطر تطبیق شده مرگ ناشی از سرطان ریه در شهرها با بیشترین غلظت ذرات ریز در مقایسه با شهرها با کمترین آلودگی ۱/۴ برابر بیشتر بود. برخی مطالعات مورد - شاهدی (۱۰۵-۱۰۷) ارتباط بین شاخص‌های آلودگی هوا با افزایش خطر سرطان ریه را گزارش کرده‌اند، ولی برخی دیگر (۱۰۸) چنین رابطه‌ای را مشاهده نکرده‌اند. برآورد شده است که ۲-۱٪ موارد سرطان ریه ناشی از آلودگی هوا است (۶۲) و یافته‌های جدیدتر نیز این برآورد را تایید کرده‌اند (۱۰۹، ۱۱۰). شواهد حاکی از ارتباط آلودگی هوا با سرطان ریه محکم است (۱۰). ولی اثر بهداشتی این مواجهه در مقایسه با استعمال دخانیات کمتر است.

عوامل میزبان: عوامل محیطی حتی استعمال دخانیات، تنها در تعداد کمی از افراد مواجهه یافته باعث سرطان ریه می‌شود که منجر به ارائه فرضیه استعداد ارثی شده است. مطالعات اپیدمیولوژیکی (۱۱) نشان داده‌اند که سابقه خانوادگی سرطان ریه، خطر ابتلا به این سرطان را افزایش می‌دهد، که از فرضیه استعداد ژنتیک ابتلا به سرطان ریه حمایت می‌نماید. اکنون با استفاده از روش اپیدمیولوژیکی مولکولی این فرضیه بیشتر بررسی شده است (۱۱۲-۱۱۷). تجمع خانوادگی سرطان ریه هم در مطالعات مورد-شاهدی و هم در مطالعات همگروهی نشان داده شده است (۱۱۲). در این مطالعات، سابقه خانوادگی سرطان ریه با افزایش خطر این سرطان همراه بوده است. بیشتر این مطالعات اثر استعمال دخانیات را کنترل کرده‌اند. بزرگترین مطالعه سرطان ریه که تاکنون در دو قلوها انجام شده

است، شواهدی دال بر استعداد ژنتیک در ابتلا به سرطان ریه را گزارش نکرده است (۱۱۸). پیگیری ۱۵,۹۲۴ مرد دو قلو در ایالات متحده آمریکا توافق بیشتری بین دوقلوهای تک تخمکی در مقایسه با دو تخمکی نشان نداد و میزان توافق مرگ ناشی از سرطان ریه در این دو گروه در قلوهای زنده مانده که خواهر یا برادر آنها از سرطان ریه فوت کرده بودند، یکسان بود. در یک مطالعه اپیدمیولوژیکی ژنتیک در غیرسیگاریها، خطر خانوادگی برای سرطان ریه دیده شد و رابطه‌ای بین خطر سرطان ریه و سابقه این سرطان در بستگان درجه اول مشاهده شد (۱۱۹). این رابطه در افرادی که هنگام تشخیص ۴۰ تا ۵۹ سال داشتند خیلی قوی‌تر از افراد پیرتر بود. ارتباط این الگوی خطر با سن نشان می‌دهد که عوامل ژنتیکی ممکن است در جوانترها مهم‌تر باشد. برآورد شده است که حدود ۸٪ سرطان ریه می‌تواند ناشی از عوامل ارثی باشد (۱۲۰).

بیماری‌های اکتسابی ریوی: علاوه بر عوامل ارثی، افزایش استعداد ابتلا به سرطان ریه ممکن است ناشی از بیماری‌های اکتسابی ریوی باشد. این بیماری‌های اکتسابی ریوی به دو شکل هستند: ۱- بیماری‌هایی که جریان هوا را مسدود می‌کنند، نظیر COPD^۱ و ۲- اختلال‌های فیبروزی که ظرفیت ریه را محدود می‌کنند نظیر پنوموکوتیوز (۱۲۱). رابطه بین سرطان ریه و هر دو نوع بیماری اکتسابی ریوی دیده شده است، ولی این ارتباط بسیار پیچیده است و حتی پس از ۶۰ سال بحث و جدل هنوز پاسخ روشنی برای آن پیدا نشده است (۱۲۲). شواهد بسیاری نشان داده‌اند، COPD با عملکرد ریوی معیوب با رویداد سرطان ریه رابطه دارد (۱۲۳). استعمال دخانیات علت اصلی هم COPD و هم سرطان ریه است. چنین رابطه قوی با هر دو این بیماری‌ها، ممکن است باعث شده باشد که روشهای تطبیق آماری نتوانند بخوبی اثر سیگار کشیدن را حذف کنند. بنابراین، تا روشن شدن ارتباط بین COPD و ابتلا به سرطان ریه مبنی بر اینکه این رابطه نمی‌تواند بخاطر استعمال دخانیات باشد باید منتظر شواهد بیشتر بود. چندین مطالعه شواهدی دال بر همبستگی معکوس بین آسم و سرطان ریه را نشان داده‌اند (۱۲۴-۱۲۷). یک متآنالیز (۱۲۸) که اثر استعمال دخانیات را به شدت کنترل نمود یک رابطه مثبت بین آسم و خطر سرطان ریه، بویژه سرطان ریه غیر آدنوکارسینوم یافت. متعاقباً در بررسی دوم تغذیه و سلامت ملی^۲ در آمریکا رابطه آسم با مرگ ناشی از سرطان ریه دیده شد (۱۲۹). لازم است مطالعات بیشتری با طراحی مناسب‌تری انجام گیرد تا مشخص شود آیا آسم می‌تواند خطر سرطان ریه را افزایش دهد و اگر چنین است سازوکار (مکانیسم) اثر آن چگونه است. روشن کردن رابطه احتمالی بین پنوموکونیوزها و سرطان ریه بویژه چالش برانگیز است. حتی برای مواجهه با آزیستوز، که بطور واضح بعنوان یک علت بالقوه سرطان ریه مطرح شده است (۸۵)، اینکه سرطان ریه ناشی از خود آزیستوز است یا ناشی از آزیستوزیس هنوز مشخص نیست (۸۶). آزیستوز احتمال دارد از طریق چندین مکانیسم باعث سرطان ریه شود (۱۳۱، ۱۳۲). وضع سایر الیاف معدنی مبهم‌تر است. برای مثال، اثبات این موضوع که مواجهه با سیلیس است که خطر سرطان ریه را در افراد مواجهه یافته با سیلیکا افزایش می‌دهد یا ناشی از سیلیکوزیس، دشوار است (۱۳۳، ۱۳۴). وجود سیلیکوزیس با افزایش خطر سرطان ریه همراه است (۷۴). فهم

¹ Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

² National Health and Nutrition Examination Survey

این رابطه براساس جداسازی اثرات مستقل مواجهه با سیلیکا و سرطان ریه است در حالیکه مواجهه با سیگار و سایر عوامل سرطانزا در نظر گرفته شوند (۷۲، ۸۷).

اپیدمیولوژی سرطان ریه در ایران

اطلاعات زیادی در خصوص سرطان ریه در ایران وجود ندارد. مطالعات پراکنده‌ای که تاکنون انجام شده نشان می‌دهد که سرطان ریه در ایران، بر خلاف کشورهای صنعتی توسعه یافته، ابتلا و مرگ زیادی ندارد و در بین پنج سرطان شایع کشور نمی‌باشد. در سال ۲۰۰۲ میلادی در مردان در رتبه ششم ابتلا و رتبه پنجم مرگ و در زنان در رتبه دهم ابتلا و هشتم مرگ از سرطان‌ها قرار داشته است (۱۳۸). همچنین، سایر مطالعات نشان می‌دهند که در ایران مواجهه‌های شغلی نقش چندانی در ایجاد سرطان ریه ندارند (۱۳۹). در مطالعه‌ای در آذربایجان شرقی نشان داده شده است که میزان بروز سرطان ریه در مردان ایرانی چهار برابر زنان است و بیش از نیمی (۵۸/۶٪) از ضایعه‌ها از نوع کارسینوم سلول‌های پوششی، ۲۷/۶٪ از نوع آدنوم، ۱۲/۶٪ از نوع کارسینوم سلول‌های کوچک، و ۰/۶٪ از نوع کارسینوم سلول‌های بزرگ می‌باشد (۱۴۰). بر اساس گزارش اداره ثبت سرطان کشوری در سال ۱۳۸۸، سرطان ریه با تعداد ۲۱۲۵ مورد و ۵/۲٪ ابتلا در مردان در رتبه هفتم و با ۸۵۵ مورد و ۲/۵٪ ابتلا در زنان در رتبه یازدهم قرار داشته است. بیشترین میزان بروز در مردان از استان مرکزی (۱۴/۴ درصد هزار نفر) و کمترین میزان از استان سیستان و بلوچستان (کمتر از یک درصد هزار نفر) گزارش شده است (۱۴۱). میزان بقای مبتلایان به سرطان ریه در ایران بسیار کوتاه است و میزان بقای یکساله، دو ساله و سه ساله به ترتیب ۳۹٪، ۱۸٪ و ۰/۰۷٪ برآورد شده است (۱۴۲).

پیشگیری و کنترل

پیشگیری از سرطان ریه با شناختن مواجهه‌هایی امکانپذیر است که بطور علتی با سرطان ریه رابطه دارند. اگر مواجهه با این عوامل را بتوان کاهش داد یا حذف کرد، آنگاه انتظار می‌رود خطر سرطان ریه نیز کاهش یابد. پیشگیری اولیه از طریق کاهش مصرف دخانیات اثر فوق‌العاده‌ای بر کاهش مرگ ناشی از سرطان ریه دارد. ترک سیگار نیز به شدت خطر سرطان ریه را کم می‌کند. ده سال پس از ترک سیگار، خطر سرطان ریه در افرادی که سیگار را ترک کرده‌اند به نصف کسانی که به سیگار کشیدن ادامه داده‌اند، تقلیل می‌یابد (۱۳۵). معمولاً سیگار کشیدن در جوانی آغاز می‌شود. بنابراین، پیشگیری از مصرف دخانیات در بین جوانان اهمیت زیادی در کاهش شیوع سیگار کشیدن دارد. راهکارهای کنترل مصرف دخانیات شامل تصویب قوانینی است که تبلیغ برای سیگار کشیدن و دسترسی کودکان به سیگار را محدود کند و استعمال دخانیات در محیط کار، رستوران‌ها و مکان‌های سرپسته را ممنوع نماید. اقامه دعوا بر علیه کارخانه‌های سیگار سازی نیز راه موثری در کنترل مصرف دخانیات شناخته شده است. مداخله‌های رفتاری برای پیشگیری از شروع به استعمال دخانیات در کودکان و نوجوانان و مداخله‌های رفتاری/دارویی برای ترک سیگار، در صورت موفقیت، رویداد سرطان ریه را کاهش می‌دهد. برای پیشگیری از سرطان ریه، گروه‌های خاصی به توجه ویژه نیاز دارند. سرطان ریه یکی از مسائل بهداشتی عمده زنان

است. با توجه به سابقه الگوی مصرف دخانیات، اپیدمی سرطان ریه در زنان دیرتر از مردان آغاز شد، ولی برخلاف وضع آن در مردان، میزان‌های بروز سرطان ریه در زنان هنوز رو به کاهش نیست (۱۳۴). هر چند سرطان ریه هنوز یک مسأله بهداشتی مهم است، کاهش سرطان ریه در بسیاری از کشورهای توسعه یافته، موفقیت راهکارهای پیشگیری را نشان می‌دهد. یک اولویت جهانی مهم، پیشگیری از استعمال دخانیات در کشورهای در حال توسعه است تا از افزایش ابتلا و میرایی از سرطان ریه که در پی افزایش شیوع استعمال دخانیات بطور قطع افزایش خواهد یافت، پیشگیری بعمل آید.

خوشبختانه در کشورهای توسعه یافته، در کاهش مواجهه‌های شغلی به مواد سرطانزا موفقیت‌هایی حاصل شده است، ولی لازم است در کشورهای در حال توسعه نیز عوامل سرطانزای محیط‌های کار کنترل شوند. کارگرانی که با مواد سرطانزای ریه مواجهه می‌یابند نظیر کارگران آذبتوز و معدنچی‌های اورانیوم، نیز باید هدف مداخله قرار گیرند. سطوح رادون در خانه‌ها، بویژه خانه‌هایی که طبقه‌ای در زیر زمین دارند، باید اندازه گرفته شود. اگر سطوح رادون بالا بود باید اصلاح‌های لازم انجام شود (۱۳۶). اصلاح رژیم غذایی با افزایش مصرف میوه‌ها و سبزی‌های تازه می‌تواند خطر سرطان ریه را کم کند. این تغییر رژیم غذایی با راهبردهای رژیم غذایی برای سرطان کولورکتال، بیماری شریانی تاجی، و دیابت نیز سازگار است.

غربالگری و تشخیص بموقع

اگر چه پرتو نگاری از قفسه سینه و آزمایش سلول‌های خلط می‌توانند سرطان ریه را در مراحل اولیه شناسایی کنند، به دلیل هزینه‌های بالای آن، این آزمون‌ها به عنوان ابزار غربالگری همگانی برای افراد بدون علامت، مناسب نمی‌باشد (۱۳۷).

درمان، توانبخشی

درمان سرطان ریه با توجه به نوع سلول و مرحله‌ای که بیماری تشخیص داده شده، تعیین می‌شود. انتخاب درمان شامل جراحی، پرتو درمانی و شیمی درمانی است. با استفاده به هنگام از درمان‌های موجود می‌توان مرگ ناشی از سرطان ریه را تا حدود ۷٪ کاهش داد (۱۳۷).

راهبردهای آینده در پژوهش و پیشگیری

نخست، لازم است نقش عوامل خطر نظیر مواجهه‌های شغلی با رادون و در محل سکونت و تعامل آن با استعمال دخانیات بیشتر بررسی شود. دوم باید نقش احتمالی رژیم غذایی در پیشگیری از سرطان ریه بیشتر ارزیابی شود. سوم باید روش‌های موثر پیشگیری از استعمال دخانیات و روش‌های موثرترک سیگار تعیین و بکار برده شود و هدف آن باید گروه‌های با رفتارهای پرخطر و به سختی قابل دسترس نظیر اقلیت‌ها، فقرا و سیگاری‌های قهار باشد. در پایان لازم است روش‌های موثر و مقرون بصرفه برای کشف سرطان ریه در مراحل اولیه آن شناسایی گردد. تأسیس مراکز ثبت آمار سرطان مبتنی بر جمعیت با گردآوری صحیح و جامع داده‌ها توصیه می‌شود تا بتوان اپیدمیولوژی و توزیع جغرافیایی و عوامل مرتبط را بر مبنای جمعیت بدرستی بررسی نمود.

1. Ries L, Eisner M, Kosary C, eds. Cancer statistics review, 1975–2002. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2005.
2. Cancer facts and figures. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2006.
3. Jemal A, Travis WD, Tarone RE, et al. Lung cancer rates convergence in young men and women in the United States: analysis by birth cohort and histologic type. *Int J Cancer* 2003; 105:101–7.
4. Thun MJ, Henley SJ, Burns D, et al. Lung cancer death rates in lifelong nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:691–9.
5. Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, et al. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 354:333–42.
6. Mao Y, Hu J, Ugnat AM, et al. Socioeconomic status and lung cancer risk in Canada. *Int J Epidemiol* 2001; 30:809–17.
7. Li K, Yu S. Economic status, smoking, occupational exposure to rubber, and lung cancer: a case-cohort study. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2002; 20:21–8.
8. Van Loon AJ, Goldbohm RA, Kant IJ, et al. Socioeconomic status and lung cancer incidence in men in the Netherlands: is there a role for occupational exposure? *J Epidemiol Community Health* 1997; 51:24–29.
9. Schwartz KL, Crossley-May H, Vigneau FD, et al. Race, socioeconomic status and stage at diagnosis for five common malignancies. *Cancer Causes Control* 2003; 14:761–6.
10. World cancer report. Lyon, France: IARC Press, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 2003.
11. International Agency for Research on Cancer: GLOBOCAN 2002. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2002.
12. Stocks P, Campbell JM. Lung cancer death rates among non-smokers and pipe and cigarette smokers; an evaluation in relation to air pollution by benzpyrene and other substances. *BMJ* 1955; 923–9.
13. Brown KM, Keats JJ, Sekulic A, et al. (2010). "Chapter 8". *Holland-Frei Cancer Medicine* (8th ed.). People's Medical Publishing House USA.
14. Saracci R, Boffetta P. Interactions of tobacco smoking and other causes of lung cancer. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer*. New York, NY: Marcel Dekker, 1994; 465–93.
15. Peto R, Lopez AD, Boreham J, et al. Mortality from smoking in developed countries 1950–2000. Indirect estimates from national vital statistics. Oxford, UK: Oxford University Press, 1994.
16. Smoking and tobacco control monograph 9. Cigars: health effects and trends. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1998; publication 98–4302.
17. Boffetta P, Pershagen G, Jockel KH, et al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:697–701.
18. Mehra R, Moore BA, Crothers K, et al. The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006; 166:1359–67.
19. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health* 1978; 32:303–13.
20. Smoking and health: a national status report. Washington, DC: US Government Printing Office, US Department of Health and Human Services, 1987.
21. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General. Washington, DC: US Government Printing Office, US Department of Health and Human Services, 1990; publication 90–8416.

22. Hrubec Z, McLaughlin JK. Former cigarette smoking and mortality among US veterans: a 26-year follow-up, 1954–1980. In: Burns D, Garfinkel L, Samet JM, eds. Changes in cigarette-related disease risks and their implication for prevention and control. Bethesda, MD: US Government Printing Office, 1997; 501–530.
23. Fiore M, Bailey W, Cohen S. Treating tobacco use and dependence: clinical practice guideline. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2000.
24. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *BMJ* 1981; 282:183–5.
25. Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, et al. Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer* 1981; 27:1–4.
26. Environmental tobacco smoke: measuring exposures and assessing health effects. Washington, DC: National Academy Press, National Research Council, Committee on Passive Smoking, 1986.
27. Fontham ET, Correa P, Reynolds P, et al. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women: a multicenter study. *JAMA* 1994; 271:1752–9.
28. Boffetta P, Agudo A, Ahrens W, et al. Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1440–50.
29. Muggli ME, Forster JL, Hurt RD, et al. The smoke you don't see: uncovering tobacco industry scientific strategies aimed against environmental tobacco smoke policies. *Am J Public Health* 2001; 91:1419–23.
30. Boffetta P. Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28(suppl):30–40.
31. Underner, M; Urban T; Perriot J (June 2014). "Cannabis smoking and lung cancer". *Revue des Maladies Respiratoires* **31** (6): 488–498.
32. Taylor R, Cumming R, Woodward A, et al. Passive smoking and lung cancer: a cumulative meta-analysis. *Aust NZ J Public Health* 2001; 25:203–211.
33. Peto R, Doll R, Buckley JD, et al. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981; 290:201–8.
34. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. In: Sadler MJ, Caballero B, Strain JJ, eds. *Encyclopedia of human nutrition*. London, UK: Academic Press, 2005; 272–284.
35. Skuladottir H, Tjoenneland A, Overvad K, et al. Does insufficient adjustment for smoking explain the preventive effects of fruit and vegetables on lung cancer? *Lung Cancer* 2004; 45:1–10.
36. Wright ME, Mayne ST, Swanson CA, et al. Dietary carotenoids, vegetables, and lung cancer risk in women: the Missouri women's health study (United States). *Cancer Causes Control* 2003; 14:85–96.
37. Holick CN, Michaud DS, Stolzenberg-Solomon R, et al. Dietary carotenoids, serum beta-carotene, and retinol and risk of lung cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cohort study. *Am J Epidemiol* 2002; 156:536–47.
38. Neuhauser ML, Patterson RE, Thornquist MD, et al. Fruits and vegetables are associated with lower lung cancer risk only in the placebo arm of the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:350–8.
39. Feskanich D, Ziegler RG, Michaud DS, et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1812–23.
40. Miller AB, Altenburg HP, Bueno-de-Mesquita B, et al. Fruits and vegetables and lung cancer: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2004; 108:269–76.
41. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Fruits, vegetables and lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2003; 107:1001–11.

42. Bond GG, Thompson FE, Cook RR. Dietary vitamin A and lung cancer: results of a case-control study among chemical workers. *Nutr Cancer* 1987; 9:109–121.
43. Brennan P, Fortes C, Butler J, et al. A multicenter case-control study of diet and lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes Control* 2000; 11:49–58.
44. Hu J, Mao Y, Dryer D, et al. Risk factors for lung cancer among Canadian women who have never smoked. *Cancer Detect Prev* 2002; 26:129–138.
45. Zhuo H, Smith AH, Steinmaus C. Selenium and lung cancer: a quantitative analysis of heterogeneity in the current epidemiological literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13:771–8.
46. De Stefani E, Brennan P, Boffetta P, et al. Diet and adenocarcinoma of the lung: a case-control study in Uruguay. *Lung Cancer* 2002; 35:43–51.
47. Knekt P, Jarvinen R, Teppo L, et al. Role of various carotenoids in lung cancer prevention. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:182–4.
48. Mannisto S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13:40–8.
49. Wright ME, Mayne ST, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. Development of a comprehensive dietary antioxidant index and application to lung cancer risk in a cohort of male smokers. *Am J Epidemiol* 2004; 160:68–76.
50. Comstock GW, Alberg AJ, Huang HY, et al. The risk of developing lung cancer associated with antioxidants in the blood: ascorbic acid, carotenoids, alpha-tocopherol, selenium, and total peroxy radical absorbing capacity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6:907–916.
51. Yuan JM, Ross RK, Chu XD, et al. Prediagnostic levels of serum beta-cryptoxanthin and retinol predict smoking-related lung cancer risk in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:767–73.
52. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997.
53. Michaud DS, Feskanich D, Rimm EB, et al. Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US cohorts. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:990–9.
54. Korte JE, Brennan P, Henley SJ, et al. Dose-specific meta-analysis and sensitivity analysis of the relation between alcohol consumption and lung cancer risk. *Am J Epidemiol* 2002; 155:496–506.
55. Knekt P, Heliovaara M, Rissanen A, et al. Leanness and lung-cancer risk. *Int J Cancer* 1991; 49:208–13.
56. Olson JE, Yang P, Schmitz K, et al. Differential association of body mass index and fat distribution with three major histologic types of lung cancer: evidence from a cohort of older women. *Am J Epidemiol* 2002; 156:606–15.
57. Alberg A. The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. *Toxicology* 2002; 180:121–37.
58. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers: the Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330:1029–35.
59. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1145–9.
60. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1150–5.
61. Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and risk of lung cancer. *Int J Epidemiol* 1999; 28:620–5.

62. Mao Y, Pan S, Wen SW, et al. Physical activity and the risk of lung cancer in Canada. *Am J Epidemiol* 2003; 158:564–75.
63. Thune I, Lund E. The influence of physical activity on lung-cancer risk: a prospective study of 81,516 men and women. *Int J Cancer* 1997; 70:57–62.
64. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66:1191–1308.
65. Samet JM, Lerchen ML. Proportion of lung cancer caused by occupation: a critical review. In: Bernard J, Gee L, Keith W, et al, eds. *Occupational lung disease*. New York, NY: Raven Press, 1984; 55–67.
66. Samet JM, Cohen AJ. Air pollution and lung cancer. In: Holgate S, Samet JM, Koren HS, et al, eds. *Air pollution and health*. San Diego, CA: Academic Press, 1999; 841–864.
67. Doll R, Fisher RE, Gammon EJ, et al. Mortality of gasworkers with special reference to cancers of the lung and bladder, chronic bronchitis, and pneumoconiosis. *Br J Ind Med* 1965; 22:1–12.
68. Lloyd JW. Long-term mortality study of steelworkers: V. Respiratory cancer in coke plant workers. *J Occup Med* 1971; 13:53–68.
69. Lawther PJ, Commins BT, Waller RE. A study of the concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons in gas works retort houses. *Br J Ind Med* 1965; 22:13–20.
70. Alberg AJ, Yung R, Strickland PT, et al. Respiratory cancer and exposure to arsenic, chromium, nickel and polycyclic aromatic hydrocarbons. *Clin Occup Environ Med* 2002; 2:779–801.
71. Cohen AJ, Higgins MWP. Health effects of diesel exhaust: epidemiology. In: *Diesel exhaust: a critical analysis of emissions, exposure, and health effects; a special report of the Institute's Working Group*. Cambridge, MA: Health Effects Institute 1995; 251–292.
72. Willett WC. Diet, nutrition, and avoidable cancer. *Environ Health Perspect* 1995; 103:165–170.
73. Goldsmith DF, Guidotti TL, Johnston DR. Does occupational exposure to silica cause lung cancer? *Am J Ind Med* 1982; 3:423–40.
74. Heppleston AG. Silica, pneumoconiosis, and carcinoma of the lung. *Am J Ind Med* 1985; 7:285–94.
75. McDonald JC. Silica, silicosis, and lung cancer. *Br J Ind Med* 1989; 46:289–291.
76. Smith AH, Lopipero PA, Barroga VR. Meta-analysis of studies of lung cancer among silicotics. *Epidemiology* 1995; 6:617–24.
77. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: volume 68; Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. Lyon, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1997.
78. Checkoway H, Franzblau A. Is silicosis required for silica-associated lung cancer? *Am J Ind Med* 2000; 37:252–9.
79. Hessel PA, Gamble JF, Gee JB, et al. Silica, silicosis, and lung cancer: a response to a recent working group report. *J Occup Environ Med* 2000; 42:704–720.
80. *Asbestos in public and commercial buildings: a literature review and a synthesis of current knowledge*. Cambridge, MA: Health Effects Institute, Asbestos Research Committee, Literature Review Panel, 1991.
81. Wedler HW. Asbestosis and pulmonary carcinoma [in German]. *Bull Hyg* 1944; 19:362.
82. Lynch KM, Smith WA. Pulmonary asbestosis: V. A report of bronchial carcinoma and epithelial metaplasia. *Am J Cancer* 1939; 36:567–73.
83. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* 1955; 12:81–6.
84. Selikoff IJ, Churg J, Hammond EC. Asbestos exposure and neoplasia. *JAMA* 1964; 188:22–6.
85. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943–1976. *Ann NY Acad Sci* 1979; 330:91–116.

86. Newhouse ML, Berry G. Patterns of mortality in asbestos factory workers in London. *Ann NY Acad Sci* 1979; 330:53–60.
87. Lemen RA, Dement JM, Wagoner JK. Epidemiology of asbestos-related diseases. *Environ Health Perspect* 1980; 34:1–11.
88. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1666–80.
89. Samet JM. Does idiopathic pulmonary fibrosis increase lung cancer risk? *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1–2.
90. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann NY Acad Sci* 1979; 330:473–490.
91. Churg A, Stevens B. Enhanced retention of asbestos fibers in the airways of human smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1409–13.
92. Boice JD Jr. Studies of atomic bomb survivors: understanding radiation effects. *JAMA* 1990; 264:622–3.
93. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors: report 13; solid cancer and noncancer disease mortality; 1950–1997. *Radiat Res* 2003; 160:381–407.
94. Pierce DA, Sharp GB, Mabuchi K. Joint effects of radiation and smoking on lung cancer risk among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2003; 159:511–20.
95. Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters: BEIR IV. Washington, DC: National Academy Press, National Research Council, Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation, 1988.
96. Lubin JH, Boice JD Jr, Edling C, et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:817–27.
97. Health effects of exposure to radon (BEIR VI). Washington, DC: National Academy Press, National Research Council, Committee on Health Risks of Exposure to Radon, Board on Radiation Effects Research, Commission on Life Sciences, 1999.
98. Lubin JH, Boice JD Jr, Edling C, et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:817–27.
99. Epidemiology and air pollution. Washington, DC: National Academy Press, National Research Council, Commission on Life Sciences, Board on Toxicology and Environmental Health Hazards, Committee on the Epidemiology of Air Pollutants, 1985; 1–224.
100. Doll R. Atmospheric pollution and lung cancer. *Environ Health Perspect* 1978; 22:23–31.
101. Buffler PA, Cooper SP, Stinnett S, et al. Air pollution and lung cancer mortality in Harris County, Texas, 1979–1981. *Am J Epidemiol* 1988; 128:683–99.
102. Nasca PC, Burnett WS, Greenwald P, et al. Population density as an indicator of urban-rural differences in cancer incidence, upstate New York, 1968–1972. *Am J Epidemiol* 1980; 112:362–75.
103. Stocks P. Recent epidemiological studies of lung cancer mortality cigarette smoking and air pollution, with discussion of a new hypothesis of causation. *Br J Cancer* 1966; 20:595–623.
104. Shannon HS, Hertzman C, Julian JA, et al. Lung cancer and air pollution in an industrial city: a geographical analysis. *Can J Public Health* 1988; 79:255–9.
105. Weinberg GB, Kuller LH, Redmond CK. The relationship between the geographic distribution of lung cancer incidence and cigarette smoking in Allegheny County, Pennsylvania. *Am J Epidemiol* 1982; 115:40–58.
106. Dockery DW, Pope CA III, Xu X, et al. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med* 1993; 329:1753–9.
107. Barbone F, Bovenzi M, Cavallieri F, et al. Air pollution and lung cancer in Trieste, Italy. *Am J Epidemiol* 1995; 141:1161–9.

108. Jedrychowski W, Becher H, Wahrendorf J, et al. A case-control study of lung cancer with special reference to the effect of air pollution in Poland. *J Epidemiol Community Health* 1990; 44:114–120.
109. Vena JE. Air pollution as a risk factor in lung cancer. *Am J Epidemiol* 1982; 116:42–56.
110. Samet JM, Humble CG, Skipper BE, et al. History of residence and lung cancer risk in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1987; 125:800–11.
111. Cohen AJ, Ross Anderson H, Ostro B, et al. The global burden of disease due to outdoor air pollution. *J Toxicol Environ Health A* 2005; 68:1301–7.
112. Vineis P, Forastiere F, Hoek G, et al. Outdoor air pollution and lung cancer: recent epidemiologic evidence. *Int J Cancer* 2004; 111:647–652.
113. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005; 93:825–833.
114. Vineis P, Caporaso N. Tobacco and cancer: epidemiology and the laboratory. *Environ Health Perspect* 1995; 103:156–160.
115. Shields PG. Molecular epidemiology of smoking and lung cancer. *Oncogene* 2002; 21:6870–6.
116. Spitz MR, Wei Q, Dong Q, et al. Genetic susceptibility to lung cancer: the role of DNA damage and repair. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:689–98.
117. Schwartz AG. Genetic predisposition to lung cancer. *Chest* 2004; 125:86S–89S.
118. Liu G, Zhou W, Christiani DC. Molecular epidemiology of non-small cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26:265–72.
119. Braun MM, Caporaso NE, Page WF, et al. Genetic component of lung cancer: cohort study of twins. *Lancet* 1994; 344:440–3.
120. Yang, IA; Holloway, JW; Fong, KM (October 2013). "Genetic susceptibility to lung cancer and co-morbidities". *Journal of Thoracic Disease* 5: S454–S62.
121. Schwartz AG, Yang P, Swanson GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. *Am J Epidemiol* 1996; 144:554–62.
122. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease: 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1994.
123. Macklin MT, Macklin CC. Does chronic irritation cause primary carcinoma of the human lung? *Arch Pathol* 1940; 30:924–55.
124. Tockman MS. Other host factors and lung cancer susceptibility. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer*. New York, NY: Marcel Dekker, 1994; 397–412.
125. *The health consequences of smoking: chronic obstructive lung disease; a report of the Surgeon General*. Washington, DC: US Government Printing Office, US Department of Health and Human Services, 1984.
126. Gabriel R, Dudley BM, Alexander WD. Lung cancer and allergy. *Br J Clin Pract* 1972; 26:202–4.
127. Alderson M. Mortality from malignant disease in patients with asthma. *Lancet* 1974; 2:1475–7.
128. Markowe HL, Bulpitt CJ, Shipley MJ, et al. Prognosis in adult asthma: a national study. *BMJ (Clin Res Ed)* 1987; 295:949–52.
129. Eriksson NE, Holmen A, Hogstedt B, et al. A prospective study of cancer incidence in a cohort examined for allergy. *Allergy* 1995; 50:718722.
130. Santillan AA, Camargo CA Jr, Colditz GA. A meta-analysis of asthma and risk of lung cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2003; 14:327–34.
131. Brown DW, Young KE, Anda RF, et al. Asthma and risk of death from lung cancer: NHANES II mortality study. *J Asthma* 2005; 42:597–600.

132. Barrett JC, Lamb PW, Wiseman RW. Multiple mechanisms for the carcinogenic effects of asbestos and other mineral fibers. *Environ Health Perspect* 1989; 81:81-9.
133. Rom WN, Travis WD, Brody AR. Cellular and molecular basis of the asbestos-related diseases. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:408-422.
134. Ng TP. Silica and lung cancer: a continuing controversy. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23:752-5.
135. Pairen JC, Brochard P, Jaurand MC, et al. Silica and lung cancer: a controversial issue. *Eur Respir J* 1991; 4:730-44.
136. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1407-27.
137. US Dept of Health and Human Services. The health benefit of smoking cessation. Rockville, Md: Center for Disease Control, Office on Smoking and Health; 1990, DHHS publication CDC 90-8416.
138. US Environmental Protection Agency. Radon Reduction Methods: A Home-owner's Guide. 3rd ed. Washington, DC : US Environmental protection agency; 1989.
139. Greenwald P, Sondik EJ, eds. Cancer control of objectives for the nation: 1985-2000. National Cancer Institute Monograph, No. 2. Washington, DC: US Govt Printing Office; 1986. DHHS publication 86-2880.
140. Sadjadi A, Nouraie M, Mohagheghi MA, et al. Cancer occurrence in Iran in 2002, an international perspective. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2005; 359-63.
141. Abazari M, Gholamnejad M, Roshanaei G, et al. Estimation of survival rates in patients with lung cancer in west Azerbaijan, the northwest of Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16:3923-6.
142. Mosavi-Jarrahi A, Mohagheghi M, Kalaghchi B, et al. Estimating the incidence of lung cancer attributable to occupational exposure in Iran. *Popul Health Metr* 2009; 7:7.
143. Hashemzadeh S, Hashemzadeh K. Epidemiological study of lung cancer in East Azerbaijan, Iran. *J Cardiovasc Thorac Res* 2009; 1:7-12.

۱۴۴. اعتماد ک، و همکاران. گزارش کشوری ثبت موارد سرطانی سال ۱۳۸۸. اداره سرطان، مرکز مدیریت بیماری های غیر واگیر، معاونت بهداشت، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تابستان ۱۳۹۱.