

## آیا زونا فاکتور خطر برای بدخیمی بعدی است؟

محمد نساجی زواره<sup>۱</sup> (M.D)، فرحناز قهرمان فرد<sup>۲</sup> (M.D)، مژده جهانبانی فر<sup>۳</sup> (M.D)، راهب قربانی<sup>۴</sup> (Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت و گروه داخلی بیمارستان کوثر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲- مرکز تحقیقات سرطان و گروه داخلی بیمارستان کوثر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۳- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۴- مرکز تحقیقات فیزیولوژی و مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت و گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

### چکیده

سابقه و هدف: وجود ارتباط بین زونا و بدخیمی از سال‌ها قبل مورد بررسی قرار گرفته است. هم‌چنین به خوبی اثبات شده است که زونا در بیماران با بدخیمی از قبل تشخیص داده شده، بیش تر رخ می‌دهد، اما این که آیا ریسک ابتلا به بدخیمی در افرادی که سابقه زونا دارند بیش تر است یا نه؟ هنوز مورد بحث است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد شاهدهی، ۲۶۸ نفر افراد بالای ۱۸ سال، که بین سال‌های ۱۳۸۸ لغایت ۱۳۹۲ به بیمارستان فاطمیه (س) سمنان مراجعه و بر اساس شرح حال، پاراکلینیک و پاتولوژی و توسط متخصص انکولوژی، اخیراً برای آنان بدخیمی تشخیص داده شده بود به عنوان مورد و ۲۶۸ نفر از بین افرادی که به علل دیگر به درمانگاه‌ها مراجعه و یا در بیمارستان بستری شده و بدون سرطان شناخته شده بودند، به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. در هر دو گروه سابقه زونا پرسیده شد. علاوه بر آن اطلاعات مربوط به سن، جنس، نوع بدخیمی، سابقه ابتلا به زونا، زمان تشخیص بدخیمی، مدت زمان بین ابتلا به زونا تا تشخیص بدخیمی در چک‌لیست وارد شد. افراد با سابقه مشکوک زونا از مطالعه خارج شدند.

یافته‌ها: دو گروه از نظر سن و جنس جور بودند ( $p > 0.05$ ).  $4/9\%$  (۳ نفر) از بیماران مبتلا به بدخیمی و  $10/4\%$  (۲۸ نفر) از گروه کنترل، سابقه زونا داشتند. سابقه زونا در بیماران دچار بدخیمی به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کم‌تر بود ( $P = 0.017$ ،  $OR = 0.44$ ،  $95\% CI: 0.22-0.86$ ). ارتباط بین بدخیمی و زونا در زنان و هم‌چنین مردان معنی‌دار نبود. ارتباط بین زونا و بدخیمی در افراد ۶۰ ساله یا بیش تر معنی‌دار نبود اما این ارتباط در افراد کم‌تر از ۶۰ سال معنی‌دار بود ( $P = 0.10$ ،  $OR = 0.19$ ،  $95\% CI: 0.05-0.67$ ).

نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان می‌دهد که سابقه زونا نه تنها عامل خطری برای ابتلای بعدی به بدخیمی نمی‌باشد، بلکه احتمال دارد نقش محافظتی در ابتلا به بدخیمی داشته باشد. مطالعات دیگر با نمونه بیش تر در سطح سلولی و ایمونولوژیک توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: زونا، بدخیمی، عوامل خطر، سرطان

### مقدمه

زoster ایجاد می‌شود. به دنبال عفونت اولیه با این ویروس، فرد مبتلا به آبله مرغان می‌شود، که بعد از بهبود آن، ویروس در ریشه‌های خلفی عقده‌های عصبی به صورت نهفته در آمده و

هرپس زoster یا زونا یک عفونت ویروسی پوستی حاد و اسپورادیک است که به علت فعالیت مجدد ویروس واریسلا

فاکتورهای خطر متعددی مثل مصرف تنباکو، عفونت‌ها، تماس با اشعه، نبود فعالیت فیزیکی، رژیم غذایی نامناسب، آلاینده‌های محیطی برای آن‌ها ذکر شده است [۳]. در جهان شایع‌ترین بدخیمی‌ها در مردان به ترتیب ریه، کولون، کبد و مثانه و در زنان پستان کولون، سرویکس و ریه می‌باشند [۴]. در ایران سرطان‌ها بعد از بیماری‌های قلبی و تصادفات، سومین علت مرگ و میر هستند. میزان بروز بدخیمی در ایران به ازای هر صد هزار نفر، ۱۱۰/۴۳ مورد در مردان و ۹۸/۲۳ مورد در زنان می‌باشد. ۵ مورد از شایع‌ترین سرطان‌ها در ایران در مردان به ترتیب معده، مری، کولورکتال، مثانه و لوسمی و در زنان به ترتیب پستان، مری، معده، کولورکتال و سرویکس می‌باشند [۵].

تقریباً ۱۸٪ از بدخیمی‌ها در جهان در ارتباط با بیماری‌های عفونی هستند. شایع‌ترین عوامل عفونی مسبب ویروس‌ها می‌باشند [۶]. هم‌چنین مشاهده شده است که بیماران دچار بیماری هوجکین و لنفوم‌های غیر هوجکین از نظر گسترش زونا در بیش‌ترین خطر قرار دارند و ضایعات پوستی منتشر در حدود ۴۰٪ از این بیماران رخ می‌دهد که در آن‌ها خطر پنومونیت، انسفالیت، هپاتیت و سایر عوارض جدی، ۱۰-۵٪ بیش‌تر از سایرین است [۱].

اما این که آیا افزایش ریسک بدخیمی در افرادی که سابقه ابتلا به زونا دارند، بیش‌تر است یا خیر، هنوز مشخص نیست. مطالعات که در این زمینه صورت گرفته نتایج متناقضی را به دنبال داشته‌اند. در برخی از این مطالعات ارتباط معنی‌داری بین زونا و وجود بدخیمی نهفته هم‌زمان یا بدخیمی‌های بعدی وجود نداشت [۷-۱۳]. در حالی که در بعضی از آن‌ها وجود رابطه مثبت بین زونا و بدخیمی‌ها، به ویژه در بدخیمی‌های لنفاوی و هماتولوژیک دیده شده است [۲۰-۱۴]. بنابراین با توجه به نتایج متناقض مطالعات پیشین و این که بیش‌تر مطالعات به بروز زونا بعد از ایجاد بدخیمی پرداخته‌اند و از طرف دیگر اهمیت تشخیص زود هنگام سرطان در پیش‌آگهی آن، این مطالعه برای بررسی رابطه احتمالی زونای قبلی در فرد

معمولاً سال‌ها بعد از عفونت اولیه مجدداً فعال شده و زونا را ایجاد می‌کند. این بیماری در هر سنی می‌تواند رخ دهد ولی اغلب بعد از دهه ۶ زندگی ایجاد می‌گردد [۱]. میزان بروز سالیانه زونا، ۳/۴-۱/۲ مورد در هر هزار نفر است و چون افزایش سن یک ریسک فاکتور مهم در ایجاد زونا می‌باشد، میزان بروز آن در افراد بالای ۶۵ سال به ۱۱/۸-۳/۹ مورد در هر هزار نفر می‌رسد [۲]. سن بالا مهم‌ترین ریسک فاکتور برای ابتلا به زونا است. سایر ریسک فاکتورهای زونا عبارتند از: ضعف ایمنی، استرس روانی، ایدز، پیوند عضو، سرطان‌ها، مصرف طولانی‌مدت کورتون و تروما که از بین این‌ها ضعف ایمنی بیش‌تر تایید شده است [۱].

مکانیسم فعال شدن مجدد ویروس که منجر به زونا می‌شود، ناشناخته است ولی اعتقاد بر این است که به طور کلی ضعف ایمنی سلولی آغازگر فعال شدن مجدد ویروس است [۲]. علائم اولیه زونا که مرحله پرودروم نامیده می‌شود به صورت احساس درد سوزشی خارش، هیپرستزی یا پاراستزی در درماتوم درگیر ایجاد می‌شود که در اغلب موارد ۲-۳ روز و گاه حتی ۳ هفته طول می‌کشد. بعد از این علائم اولیه، راش‌های پوستی مشخصه بیماری ایجاد می‌شوند که ابتدا به صورت ماکولو پاپولار بوده و بعد ضایعات وزیکولار ایجاد می‌گردد و اغلب در عرض ۲-۳ هفته از بین می‌روند، ولی درد ناشی از بیماری ممکن است تا مدت‌ها ادامه یابد. درگیری زونا به صورت درماتومی و یک طرفه تظاهر می‌کند و از خط وسط تجاوز نمی‌کند. شایع‌ترین درماتوم‌های درگیر شامل توراسیک و تری ژمینال می‌باشد. ندرتاً ممکن است بیش از یک درماتوم را درگیر کند. زونای راجعه نیز به طور نادر در بیماران مبتلا به نقص ایمنی خصوصاً ایدزی‌ها اتفاق می‌افتد [۱].

بدخیمی‌ها گروه بزرگی از بیماری‌ها هستند که مشخصه تمامی آن‌ها رشد نامنظم و خارج از کنترل سلول‌ها می‌باشد. بدخیمی‌ها علت ۱۳٪ از موارد مرگ و میر سالیانه در کل جهان هستند و شیوع آن‌ها با افزایش سن افزایش می‌یابد. در اغلب موارد تعیین علت دقیق ایجاد بدخیمی ممکن نیست ولی

میانگین  $\pm$  انحراف معیار سن بیماران مبتلا به بدخیمی  $53/3 \pm 14/6$  و گروه کنترل  $54/1 \pm 16/9$  سال بوده است که تفاوت معنی دار نبود ( $p=0/563$ ). توزیع جنسی و سنی دو گروه در جدول ۲ آمده است.

جدول ۱) توزیع نوع بدخیمی در بیماران مبتلا به بدخیمی

نوع بدخیمی	تعداد	درصد
پستان	۱۰۸	۴۰/۳
کولون	۴۱	۱۵/۳
معهده	۲۲	۸/۲
مری	۱۲	۴/۵
تخمدان	۱۵	۵/۶
لنفوما	غیر هوچکین	۱۴
	هوچکین	۱۳
لوسمی ها	CLL	۸
	ALL	۸
	AML	۷
	CML	۶
سارکوم	۶	۲/۲
اندومتر	۵	۱/۹
مولتیپل میلوما	۳	۱/۱
کل بیماران	۲۶۸	۱۰۰

در ۱۳ نفر از بیماران دچار بدخیمی که سابقه زونا داشتند میانگین  $\pm$  انحراف معیار فاصله زمانی بین زونا تا بدخیمی  $4/6 \pm 2/7$  سال بوده است. کمترین زمان ۱ سال و بالاترین زمان ۸ سال بوده است و این زمان در ۵۰٪ بیماران تا ۵ سال بوده است.

۴/۹٪ (۱۳ نفر) بیماران مبتلا به بدخیمی و ۱۰/۴٪ (۲۸ نفر) گروه کنترل سابقه زونا داشتند. سابقه زونا در بیماران دچار بدخیمی به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل کم تر بود ( $OR=0/440$ ،  $95\% CI: 0/22-0/86$ ،  $P=0/017$ ).

در زنان، میانگین  $\pm$  انحراف معیار سن بیماران مبتلا به بدخیمی  $51/8 \pm 12/6$  و گروه کنترل  $52/5 \pm 17/7$  سال بوده است که تفاوت معنی دار نبود ( $p=0/657$ ).  $6/4\%$  (۸ نفر) زنان مبتلا به بدخیمی و  $9/7\%$  (۱۴ نفر) زنان گروه کنترل سابقه

با بدخیمی های بعدی که در وی ایجاد می شود، طراحی شده است.

## مواد و روش ها

در این مطالعه مورد شاهدی، ۲۶۸ نفر از افراد بالای ۱۸ سال که بین سال های ۱۳۸۸ لغایت ۱۳۹۲ به بیمارستان فاطمیه (س) سمنان مراجعه و بر اساس شرح حال، پاراکلینیک و پاتولوژی و توسط متخصص انکولوژی اخیراً برای آنان بدخیمی تشخیص داده شده بود، به عنوان مورد در نظر گرفته شدند. افراد گروه کنترل (۲۶۸ نفر) هم از بین افرادی که به علل دیگر به درمانگاه ها مراجعه و یا در بیمارستان بستری شده و بدون سرطان شناخته شده بودند، انتخاب شدند. در هر دو گروه سابقه زونا پرسیده شد. با توجه به این که تشخیص زونا به راحتی توسط پزشک و بر اساس معیارهای بالینی می باشد [۱۳]، ملاک سابقه مثبت زونا سوال از بیمار یا همراهان و این که تشخیص توسط پزشک متخصص بوده است، می باشد. افراد با سابقه مشکوک زونا از مطالعه خارج شدند. اطلاعات مربوط به سن، جنس، نوع بدخیمی، سابقه ابتلا به زونا، زمان تشخیص بدخیمی، مدت زمان بین ابتلا به زونا تا تشخیص بدخیمی در چک لیست وارد شد. در این مطالعه قبل از پر کردن پرسش نامه از افراد رضایت گرفته شد و در ضمن انجام مطالعه، هیچ هزینه ای به آنها تحمیل نگردید و اطلاعات شخصی افراد کاملاً محرمانه ماند.

با استفاده از آزمون کلموگروف اسمیرنوف، کای اسکور، t و رگرسیون لجستیک با استفاده از نرم افزار SPSS18.0 در سطح معنی داری ۵٪ تحلیل داده انجام شد.

## نتایج

از بین ۲۶۸ نفر از بیماران مبتلا به بدخیمی شایع ترین نوع بدخیمی، سرطان پستان (۴۰/۳٪) و بعد از آن کولون (۱۵/۳٪) بوده است. توزیع انواع بدخیمی در جدول ۱ آمده است.  $65/3\%$  بیماران مبتلا به بدخیمی و  $57/5\%$  گروه کنترل زن بودند. دو گروه از نظر جنس جور بودند ( $p=0/062$ ).

زونا داشتند. در زنان، ارتباط بین زونا و بدخیمی معنی دار نبود (OR=۰/۴۸، %۹۵ CI: ۰/۱۹-۱/۱۷، P=۰/۱۰۸).

جدول ۲) توزیع جنسی و سنی بیماران مبتلا به بدخیمی و گروه کنترل

مشخصه		گروه مورد بررسی			
		مبتلا به بدخیمی		کنترل	
		تعداد	درصد	تعداد	درصد
جنسیت	زن	۱۷۵	۶۵/۳	۱۵۴	۵۷/۵
	مرد	۹۳	۳۴/۷	۱۱۴	۴۲/۵
سن (سال)	< ۳۰	۱۸	۶/۷	۲۲	۸/۲
	۳۰-۳۹	۳۲	۱۱/۹	۳۳	۱۲/۳
	۴۰-۴۹	۵۶	۲۰/۹	۶۱	۲۲/۸
	۵۰-۵۹	۷۲	۲۶/۹	۵۲	۱۹/۴
	۶۰-۶۹	۵۱	۱۹/۰	۴۱	۱۵/۳
	۷۰-۷۹	۳۰	۱۱/۲	۳۸	۱۴/۲
≥ ۸۰	۹	۳/۴	۲۱	۷/۸	

در مردان، میانگین  $\pm$  انحراف معیار سن بیماران مبتلا به بدخیمی  $۵۶/۳ \pm ۱۷/۴$  و گروه کنترل  $۵۶/۳ \pm ۱۵/۶$  سال بوده است که تفاوت معنی دار نبود ( $p=۰/۹۹۶$ ).  $۴/۵$  (نفر ۵) مردان مبتلا به بدخیمی و  $۱۲/۳$  (نفر ۱۴) مردان گروه کنترل سابقه زونا داشتند. در مردان، ارتباط بین زونا و بدخیمی معنی دار نبود ( $OR=۰/۴۱$ ، %۹۵ CI: ۰/۱۴-۱/۱۷،  $P=۰/۰۹۶$ ).

در افراد کم تر از ۶۰ سال،  $۷۰/۲$  (نفر ۱۲۵) بیماران مبتلا به بدخیمی و  $۶۲/۵$  (نفر ۱۰۵) گروه کنترل زن بودند که تفاوت معنی دار نبود ( $p=۰/۱۲۸$ ). در این بیماران،  $۱/۷$  (۳ نفر) مبتلایان به بدخیمی و  $۸/۳$  (نفر ۱۴) گروه کنترل، سابقه زونا داشتند. در افراد کم تر از ۶۰ سال، ارتباط بین زونا و بدخیمی معنی دار بود ( $OR=۰/۱۹$ ، %۹۵ CI: ۰/۰۵-۰/۶۷،  $P=۰/۰۱۰$ ).

در افراد با سن ۶۰ سال یا بیشتر،  $۵۵/۶$  (نفر ۵۰) بیماران مبتلا به بدخیمی و  $۴۹/۰$  (نفر ۴۹) گروه کنترل زن بودند که تفاوت معنی دار نبود ( $p=۰/۳۶۶$ ). در این بیماران،

$۱۱/۱$  (نفر ۱۰) مبتلایان به بدخیمی و  $۱۴/۰$  (نفر ۱۴) گروه کنترل، سابقه زونا داشتند. در افراد با سن حداقل ۶۰ سال، ارتباط بین زونا و بدخیمی معنی دار نبود ( $P=۰/۵۵۹$ ، %۹۵ CI: ۰/۳۲-۱/۸۴،  $OR=۰/۷۷$ ).

از ۱۳ بیمار مبتلا به بدخیمی که سابقه ابتلا به زونا داشتند، ۴ نفر به سرطان کولون، ۵ نفر پستان، ۲ نفر لوسمی و ۲ نفر به لنفوم مبتلا بودند. ارتباط بین زونا و هیچ یک از سرطان های فوق معنی دار نبود.

## بحث و نتیجه گیری

یافته های مطالعه حاضر نشان داد  $۴/۹$ ٪ بیماران مبتلا به بدخیمی و  $۱۰/۴$ ٪ گروه کنترل، سابقه زونا داشتند و بین بدخیمی و سابقه زونا ارتباط معنی داری وجود دارد ( $OR=۰/۴۴۰$ ، %۹۵ CI: ۰/۲۲-۰/۸۶،  $P=۰/۰۱۷$ ). به عبارتی دیگر درصد بیماران با سابقه زونا در گروه شاهد بیش تر از بیماران دچار بدخیمی بوده است. این ارتباط در افراد کم تر از ۶۰ سال نیز دیده شد اما در افراد سالمند (۶۰ ساله یا بالاتر)، هم چنین در زنان و مردان ارتباط معنی دار نبود ( $p>۰/۰۵$ ).

مطالعات متعددی نقش محافظتی زونا در ابتلا به بدخیمی یا عدم ارتباط ابتلا به زونا با بدخیمی را گزارش کردند [۲۱، ۱۳، ۱۱، ۹].

در مطالعه Wrensch و همکاران طی سال های ۱۹۹۴-۱۹۹۱ در سانفرانسیسکو بر روی ۴۶۲ نفر بیمار مبتلا به گلیوم و ۴۴۳ نفر از گروه شاهد، به این نتیجه رسیدند که سابقه ابتلا به زونا یا آبله مرغان در مبتلایان به گلیوم، کم تر از گروه شاهد است و در بین افراد با سابقه مثبت زونا، بیماران مبتلا به گلیوم سطوح پایین تری از IgG Ab ضد ویروس واریسلا زوستر را داشتند. محققین پیشنهاد کردند که احتمالاً عفونت با ویروس شانس گسترش سرطان را کاهش داده یا احتمالاً نقشی در از بین بردن سلول های سرطانی دارد [۹].

Wang و همکاران در مطالعه ای آینده نگر، که در بین سال های ۲۰۰۸-۲۰۰۰ در تایوان بر روی ۳۵۸۷۱ بیمار

زونا انجام گرفت، دیده شد که یک افزایش ریسک برای انواع متعددی از بدخیمی‌ها خصوصاً بدخیمی‌های هماتولوژیک و به خصوص در طی سال اول پیگیری وجود دارد. هم‌چنین مشخص شد بستری شدن به علت زونا نشانگری از ریسک ایجاد کانسر در درازمدت حتی بعد از ۱۰ سال می‌باشد [۱۷].

در مطالعه Cotton و همکاران در انگلستان متشکل از ۱۳۴۲۸ بیمار زنایی و ۶۰۶۰۱ بیمار بدون زونا، ۴/۹ درصد بیماران زنایی و ۲/۳ درصد بیماران بدون زونا به سرطان مبتلا شدند. محققین نشان دادند ابتلا به زونا خطر ایجاد سرطان در سال‌های بعد، به خصوص در افراد جوان‌تر، را افزایش می‌دهد. آنان وجود احتمالی تورش کشف (Detection bias) را از محدودیت‌های مطالعه خود ذکر نمودند [۲۲].

Chiu و همکاران در تایوان در مطالعه‌ای کوهورت بر روی ۳۸۷۴۳ نفر بیمار بالای ۵۰ سال مبتلا به زونا و ۱۱۶۲۲۹ نفر گروه کنترل، در پیگیری پنج ساله، نشان دادند خطر سرطان بعدی، در طی زمان تغییر می‌کند. به طوری که خطر سرطان تا دو سال اول پس از تشخیص زونا معنی‌دار بود و بیش‌ترین خطر در یک سال اول پس از پیگیری (بروز ۹۷٪ در بیماران زنایی و ۵۹٪ در گروه کنترل) دیده شد که نشان می‌دهد این ارتباط کوتاه‌مدت می‌باشد. آنان چنین نتیجه‌گیری کردند که زونا یک نشانگر وجود سرطان مخفی است نه عامل مستعدکننده آن. هم‌چنین آنان اظهار داشتند احتمالاً این ارتباط ناشی از تورش کشف و یا شانس بوده است و غربالگری سرطان را در بیماران زنایی توصیه نکردند [۲۳].

Iglar و همکاران در یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر در اونتاریو با استفاده از داده‌های ثبت شده پزشکی، ۵۴۲۵۷۵ بیمار زنایی و با شاهد جور شده از نظر سن و جنس را تا پنج سال برای سرطان پیگیری کردند. میزان بروز سرطان ۵ سال پس از تشخیص زونا در بیماران مبتلا به زونا ۴/۳٪ و در بیماران غیر زنایی ۳/۹٪ بود که خطر نسبی تعدیل شده آن ۱/۰۹ ( $p < 0.01$ ) و معنی‌دار بود. بالاترین مقدار خطر نسبی بروز سرطان، شش ماه پس از تشخیص زونا و برابر ۱/۱۹

زنایی انجام گرفت، میزان بروز انواع مختلف بدخیمی در یک پیگیری ۹ ساله بعد از تشخیص زونا بررسی گردید. در مطالعه مذکور ارتباطی بین زونا و ایجاد بدخیمی متعاقب آن حتی در بین زیر گروه‌های طبقه‌بندی شده با توجه به سن، جنس و سال‌های پیگیری مشاهده نشد. در این مطالعه وجود عوامل دیگری مثل دیابت و بیماری‌های اتوایمیون، بیماری انسدادی ریوی، نارسایی احتقانی قلب و بیماری‌های عروقی مغزی که باعث تغییر در سیستم ایمنی شده و احتمالاً در ایجاد سرطان هم نقش دارند مورد بررسی قرار گرفته بود [۱۳].

مطالعه Yamamoto و همکاران که در سال‌های ۲۰۰۲-۱۹۹۹ در ژاپن بر روی ۱۳۱ بیمار زنایی، که در آن وجود بدخیمی‌های گوارشی با استفاده از آندوسکوپی، کولونوسکوپی و سی تی اسکن در این افراد بررسی شده بود، میزان بروز بدخیمی‌های گوارشی در بیماران زنایی تفاوت قابل ملاحظه‌ای با میزان پیش‌بینی شده نداشت [۱۱].

در مطالعه Buntinx و همکاران نیز که در بین سال‌های ۲۰۰۰-۱۹۹۴ در بلژیک بر روی ۸۰۰۲۸ بیمار صورت گرفت مشخص شد که رابطه‌ای بین وجود زونا و افزایش خطر تشخیص بعدی سرطان، در کل افراد و نیز زنان بالای ۶۵ سال وجود دارد ولی در بیماران زیر ۶۵ سال و هم‌چنین در مردان بالای ۶۵ سال، رابطه‌ای مشاهده نشد. هم‌چنین در این مطالعه رابطه‌ای بین هرپس زوستر و تشخیص سرطان در طی سال اول پیگیری مشاهده نشد [۱۲].

Pundole و همکاران اظهار داشتند در ارزیابی رابطه بین زونا و بروز بدخیمی، نتایج مطالعات بیش‌تر به ارتباط معکوس اشاره دارند و احتمالاً بیماری زونا خطر بدخیمی بعدی را کاهش می‌دهد. آنان مطالعه بیش‌تر در این زمینه، به خصوص مطالعات سلولی و ایمونولوژیک را توصیه نمودند [۲۱].

بر خلاف نتایج مطالعه حاضر، برخی مطالعات دیگر، خطر بدخیمی در بیماران با سابقه زونا را بیش‌تر دانسته‌اند [۱۷-۱۵، ۲۰، ۲۲، ۲۳].

در مطالعه Sorensen و همکاران که در سال‌های ۲۰۰۱-۱۹۸۷ در دانمارک بر روی ۱۳۴۱۴ بیمار بستری شده به علت

نکاتی که در نمونه‌های با حجم بالا باید توجه نمود، این است که حتی با وجود اختلاف کم میزان بروز در دو گروه، معنی‌داری آماری اتفاق می‌افتد [۱۹، ۱۵]. هم‌چنین تورش کشف از محدودیت‌های ذکر شده برخی از مطالعاتی است که ارتباط بین زونا و بدخیمی بعدی را گزارش نمودند [۲۳، ۲۲].

مکانیسم احتمالی اثر ضد توموری عفونت با ویروس واریسلا هنوز نامشخص است. اما فرضیه مطرح شده بدین صورت است که عفونت با این ویروس و آنتی‌بادی ایجاد شده علیه آن با سلول‌های سرطانی و یا ویروس‌های سرطان‌زا واکنش متقابل نشان داده و از این طریق اثر ضد سرطانی اعمال می‌کند. هم‌چنین این ویروس در ایجاد اختلالات آتوپی نقش دارد که خود آتوپی به عنوان عامل احتمالی کاهش بروز بدخیمی‌ها، به خصوص سرطان‌های مغز، مطرح شده است [۲۱].

از محدودیت‌های مطالعه حاضر کم بودن تعداد نمونه در برخی از زیر گروه‌های بدخیمی است که امکان بررسی ارتباط سابقه زونا با هر یک از بدخیمی‌ها میسر نشد. محدودیت دیگر عدم بررسی سایر بیماری‌های زمینه‌ای فرد نظیر دیابت و بیماری‌های اتوایمیون، بیماری انسدادی ریوی، نارسایی احتقانی قلب و بیماری‌های عروقی مغزی که باعث تغییر در سیستم ایمنی شده و احتمالاً در ایجاد سرطان هم نقش دارند، می‌باشد.

به طور کلی یافته‌های ما نشان می‌دهد که سابقه زونا نه تنها عامل خطری برای ابتلای بعدی به بدخیمی نمی‌باشد بلکه احتمال دارد زونا نقش محافظتی در ابتلا به بدخیمی داشته باشد. این اثر ممکن است ناشی از تقابل ویروس با عمل‌کرد و نیز فعالیت سلول‌های سرطانی باشد. مطالعات دیگر با نمونه بیش‌تر در سطح سلولی و ایمونولوژیک در هر یک از بدخیمی‌ها، ضمن بررسی وجود یا عدم وجود بیماری‌های تضعیف‌کننده سیستم ایمنی در بیمار، توصیه می‌شود.

از آنجایی که این داده‌ها برای اهداف تحقیقاتی جمع‌آوری نشده است، ممکن است پزشکان توجه ویژه‌ای برای کشف سرطان در بیماران زونایی در ابتدای تشخیص زونا داشته‌اند. هم‌چنین بروز سرطان هم در مردان و هم در زنان مبتلا به زونا از گروه شاهد بیش‌تر بود. خطر بروز سرطان لیمفوما بیش‌تر از سرطان‌های دیگر بود [۱۹].

Buntinx و همکاران در یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر از بیماران زونایی و گروه شاهد غیر زونایی که از نظر سن و جنس جور شده بودند، هم در کل زنان و هم در زنان بالای ۶۵ سال، بدون هیچ‌گونه تاثیر درمان ضد ویروسی، خطر سرطان پستان و کورکتال در زنان مبتلا به زونا از گروه شاهد بیش‌تر بود. آنان نتیجه‌گیری کردند دلیل کافی برای تست وسیع بیماران مسن مبتلا به زونا برای حضور بدخیمی نهفته وجود ندارد [۲۰].

Zaha و همکاران در یک مطالعه گذشته‌نگر با استفاده از پرونده‌های پزشکی ۲۲۰ بیمار بستری شده برای درمان زونا در ۱۵ سال قبل، ۱/۸٪ بیماران دچار بدخیمی شدند که از مقدار پیش‌بینی شده (۰/۲۷٪) بیش‌تر بود. آنان برای تمام بیماران مبتلا به زونا که نیاز به بستری در بیمارستان داشتند، معاینه از نظر تومورهای بدخیم را پیشنهاد کردند [۱۶].

Liu و همکاران در یک مطالعه در تایوان در ۴۲۴۹۸ بیمار مبتلا به زونا و ۱۶۹۹۸۳ بیمار غیر زونایی جور شده از نظر سن و جنس، میزان بروز سرطان در بیماران زونایی ۲/۴۲٪ و در بیماران گروه کنترل ۲/۲۶٪ بوده است. هم‌چنین بروز بدخیمی لیمفوئید در بیماران زونایی ۰/۱۱٪ و در بیماران گروه کنترل ۰/۰۶٪ بوده است. محققین چنین نتیجه‌گیری کردند که زونا یک فاکتور خطر مستقل برای سرطان لیمفوئید می‌باشد اما بروز بدخیمی غیر لیمفوئید با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت. آنان مطالعات بیش‌تر برای کشف پاتوژنز و استراتژی پیشگیری را در جمعیت آسیایی، توصیه کردند [۱۵].

با توجه به مطالعات فوق، مشاهده می‌شود مطالعاتی که افزایش خطر بروز بدخیمی در مبتلایان به زونا را گزارش کردند، مطالعاتی هستند که با حجم نمونه بسیار بالا بوده‌اند.

## تشکر و قدردانی

[12] Buntinx F, Wachana R, Bartholomeeusen S, Sweldens K, Geys H. Is herpes zoster a marker for occult or subsequent malignancy? *Br J Gen Pract* 2005; 55: 102-107.

[13] Wang YP, Liu CJ, Hu YW, Chen TJ, Lin YT, Fung CP. Risk of cancer among patients with herpes zoster infection: a population-based study. *CMAJ* 2012; 184: E804-809.

[14] Ho JD, Xirasagar S, Lin HC. Increased risk of a cancer diagnosis after herpes zoster ophthalmicus: a nationwide population-based study. *Ophthalmology* 2011; 118: 1076-1081.

[15] Liu YC, Yang YH, Hsiao HH, Yang WC, Liu TC, Chang CS, et al. Herpes zoster is associated with an increased risk of subsequent lymphoid malignancies - a nationwide population-based matched-control study in Taiwan. *BMC Cancer* 2012; 12: 503.

[16] Zaha M, Hayashi I, Odashiro M, Mizoguchi H, Fujiwara M, Kato H, Kawamura J. Herpes zoster and malignancy. (Article in Japanese). *Masui* 1993; 42: 1343-1346.

[17] Sørensen HT, Olsen JH, Jepsen P, Johnsen SP, Schønheyder HC, Møller M, et al. The risk and prognosis of cancer after hospitalisation for herpes zoster: a population-based follow-up study. *Br J Cancer* 2004; 91: 1275-1279.

[18] Soyuncu S, Berk Y, Eken C, Gulen B, Oktay C. Herpes zoster as a useful clinical marker of underlying cell-mediated immune disorders. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38: 136-138.

[19] Iglar K, Kopp A, Glazier RH. Herpes zoster as a marker of underlying malignancy. *Open Med* 2013; 7: e68-73.

[20] Buntinx F, Bartholomeeusen S, Belmans A, Mathei C, Opdenakker G, Sweldens K, Truyers C, Van Ranst M. Association between recent herpes zoster but not herpes simplex infection and subsequent risk of malignancy in women: a retrospective cohort study. *Epidemiol Infect* 2014; 142: 1008-1017.

[21] Pundole X, Amirian ES, Scheurer ME. Role of varicella zoster virus in glioma risk: current knowledge and future directions. *OA Epidemiol* 2014; 2: 6.

[22] Cotton SJ, Belcher J, Rose P, Jagadeesan SK, Neal RD. The risk of a subsequent cancer diagnosis after herpes zoster infection: primary care database study. *Br J Cancer* 2013; 108: 721-726.

[23] Chiu HF, Chen BK, Yuh Yang CY. Herpes zoster and subsequent risk of cancer: a population-based study. *J Epidemiol* 2013; 23: 205-210.

بدین وسیله از کلیه بیماران که برای انجام پژوهش همکاری لازم را داشتند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

مقاله حاضر از پایان‌نامه دکتری پزشکی عمومی دکتر مزده جهانبانی فر فارغ‌التحصیل دانشگاه علوم پزشکی سمنان

استخراج شده است.

## منابع

[1] Fauci A, Braun J, Hauser S, Longo D, Jameson L. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed, USA:Mc Graw-Hill companies; 2012. P.1462-1466.

[2] Singh BS, Scholand SJ. Herpeszoster: A clinical review. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 2011; 28: 211-222.

[3] Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res* 2008; 25: 2097-2116.

[4] Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.

[5] Kolahdoozan S, Sadjadi A, Radmard AR, Khademi H. Five common cancers in Iran. *Arch Iran Med* 2010; 13: 143-146.

[6] Pagano JS, Blaser M, Buendia MA, Damania B, Khalili K, Raab-Traub N, Roizman B. Infectious agents and cancer: criteria for a causal relation. *Semin Cancer Biol* 2004; 14: 453-471.

[7] Bezold G, Lange M, Pillekamp H, Peter RU. Varicella zoster viraemia during herpes zoster is not associated with neoplasia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 357-360.

[8] Wrensch M, Weinberg A, Wiencke J, Miike R, Sison J, Wiemels J, et al. History of chickenpox and shingles and prevalence of antibodies to varicella-zoster virus and three other herpesviruses among adults with glioma and controls. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 929-938.

[9] Wrensch M, Weinberg A, Wiencke J, Masters H, Miike R, Barger G, Lee M. Does prior infection with varicella-zoster virus influence risk of adult glioma? *Am J Epidemiol* 1997; 145: 594-597.

[10] Smith JB, Fenske NA. Herpes zoster and internal malignancy. *South Med J* 1995; 88: 1089-1092.

[11] Yamamoto M, Mine H, Akazawa K, Maehara Y, Sugimachi K. Gastrointestinal cancer and herpes zoster in adults. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1043-1046.

## Is herpes zoster a risk factor for subsequent malignancy?

Mohammad Nassaji (M.D)<sup>1</sup>, Farahnaz Ghahramanfard (M.D)<sup>2</sup>, Mojdeh Jahanbanifar (M.D)<sup>3</sup>, Raheb Ghorbani (Ph.D)<sup>\*4</sup>

1 - Social Determinants of Health Research Center , Dept. of Infection Disease , Semnan University of Medical Sciences , Semnan, Iran

2 – Cancer Research Center and Dept. of Oncology, Kowsar Hospital, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3 - Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

4 – Research Center of Physiology, and Social Determinants of Health Research Center , Department of Community Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Received: 6 Sep 2015; Accepted: 5 Dec 2015)

**Introduction:** The relation between herpes zoster (shingles) and malignancy has been studied for many years. It has been well established that the herpes zoster occurs more frequently in patients with known malignancy but, whether that previous herpes zoster is associated with subsequent risk of malignancy is still controversial and so far studies have led to conflicting results. Therefore we designed this study in order to investigate a possible relationship between the previous shingles and subsequent risk of malignancies.

**Materials and Methods:** This case-control study consisted of 268 adult patients ( $\geq 18$  years) with diagnosis of malignancy (case group), who referred to Fatemeh hospital in Semnan, Iran. Oncology diagnosis of malignancy was based on medical history, clinical findings, and laboratory and pathology results. Adult patients without history of malignancy (n=268) were selected as control group. In both groups, age, gender and history information about shingles, type of malignancy and the interval between occurrence of shingles and cancer diagnosis were recorded in a check list. Patients with uncertain shingles history excluded from the study.

**Results:** The age and gender were similar in both control and case groups ( $p > 0.05$ ). History of herpes zoster was positive in 4.9 % ( 13 patients) of case group and in 10.4% (28 patients) of the control group. The difference between the positive cases in two groups was significant (OR=0.440, 95% CI: 0.22-0.86,  $p=0.017$ ). The relation between shingles history and malignancy was not significant between genders. Also, the association between shingles history and malignancy in patients with 60 years of age or over was not significant, but association between shingles history and malignancy in patients less than 60 years of age was significant (OR=0.19, 95% CI:0.05- 0.67,  $p=0.010$ ).

**Conclusion:** Our findings showed that herpes zoster might not be a risk factor for subsequent malignancy, though in contrast, it may produce a protective effect against the occurrence of malignancy. Further studies with larger samples at the cellular and immunological levels are recommended to more clear the relation between zoster and later malignancies.

**Keywords:** Herpes Zoster, Malignancy, Risk Factors, Cancer

\* Corresponding author. Tel: +98 23 33654367

r\_ghorbani@semums.ac.ir