

## INVITED REVIEW ARTICLE

## COPD 合併肺癌の成因

柴田陽光<sup>1</sup>・梅田隆志<sup>1</sup>・平井健一郎<sup>1</sup>・峯村浩之<sup>1</sup>・  
齋藤純平<sup>1</sup>・金沢賢也<sup>1</sup>・谷野功典<sup>1</sup>

## Pathogenesis of Lung Cancer with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Yoko Shibata<sup>1</sup>; Takashi Umeda<sup>1</sup>; Kenichiro Hirai<sup>1</sup>; Hiroyuki Minemura<sup>1</sup>;  
Junpei Saito<sup>1</sup>; Kenya Kanazawa<sup>1</sup>; Yoshinori Tanino<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pulmonary Medicine, Fukushima Medical University School of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — The greatest risk factor for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a smoking habit, and the prevalence of COPD has been reported to be 8.6% among adults  $\geq 40$  years old in Japan. In addition, the annual incidence rate of lung cancer in patients with COPD was reported to be 1%. The degree of cellular dysplasia observed by bronchial endoscopy in patients with COPD increases as the respiratory function decreases. In addition, microsatellite instability was reported to be frequently observed in the sputum of COPD patients. Therefore, it is assumed that gene mutations are likely to occur in the airways of COPD patients. Although the loss of the DNA repair capacity is assumed to be the mechanism underlying the increased incidence of lung cancer in COPD patients, the genes associated with the DNA repair process have not been reported as involved in the risk of COPD in genome-wide association analyses. Chronic inflammation causes carcinogenesis in many diseases. COPD is a chronic inflammatory disease of the airways. In an epigenome-wide association analysis, methylation of SOCS3, which is a factor related to the JAK-STAT pathway, was reportedly associated with COPD, and this methylation may be linked to the sustained inflammation observed in patients with COPD. Canakinumab is an antibody against interleukin- $\beta$ . Surprisingly, canakinumab significantly suppressed the incidence of lung cancer in a clinical trial (CANTOS). In addition, some cohort studies have shown that inhaled corticosteroids suppressed the lung cancer incidence in COPD patients. Such clinical evidence strongly suggests that chronic airway inflammation is associated with lung cancer development in COPD patients.

(JLCC. 2019;59:447-452)

**KEY WORDS** — Lung cancer, Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Pulmonary emphysema, Inflammation, DNA repair

Corresponding author: Yoko Shibata.

**要旨** — 喫煙生活習慣病である慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における肺癌年間発生率は 1% であると報告されている。気管支内視鏡検査によって観察される細胞異形成の程度は、呼吸機能が低下するにつれて増加する。さらに、マイクロサテライト不安定性は、本患者の痰において頻繁に観察されることが報告された。すなわち遺伝子変異は患者の気道で発生する可能性が高い。DNA 修復能力の喪失は、本患者における肺癌の発生率の増加の機序と想定されるが、これまでゲノムワイド関連解析において関連性は示されていない。COPD は気道の慢性炎症性疾患である。エピゲノムワイド関連解析で

は、SOCS3 のメチル化が COPD と関連することが報告されており、このメチル化は COPD 患者の持続的な炎症と関連している可能性がある。Interleukin- $\beta$  中和抗体 canakinumab は、動脈硬化症の臨床試験 (CANTOS) において肺癌発生を有意に抑制した。さらに、いくつかのコホート研究では、吸入ステロイドが COPD 患者の肺癌発生率を抑制することが報告されている。これらの臨床的エビデンスは、慢性気道炎症が COPD 患者における肺癌の発症と関連していることを示唆している。

**索引用語** — 肺癌, 慢性閉塞性肺疾患 (COPD), 肺気腫, 炎症, DNA 修復

<sup>1</sup>福島県立医科大学医学部呼吸器内科学講座。

論文責任者: 柴田陽光。

## はじめに

本邦における喫煙率は減少傾向にあり、平成30年においては男性27.8%、女性8.7%となっている(JT調査)。しかし、特に高齢者において多くの男性は濃厚な喫煙歴を有することが多い。喫煙によって様々な疾患が惹起されるが、慢性閉塞性肺疾患(COPD)と肺癌は、その代表的な疾患である。

COPD患者は必ずしも呼吸不全によって亡くなるのではなく、多くのCOPD患者は併存症が原因で死亡している。<sup>1</sup> よってCOPD診療においては症状をコントロールすると同時に、併存症を管理することが求められる。中でも致死的な併存症として肺癌があり、これらを如何に早期発見していくかということが重要である。本総説ではCOPD合併肺癌の成因を中心にまとめることにする。

## COPDの定義・疫学

COPD診断と治療のためのガイドラインには「タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生ずる肺疾患であり、呼吸機能検査で気流閉塞を示す。気流閉塞は末梢気道病変と気腫性病変が様々な割合で複合的に関与し起こる。臨床的には徐々に生じる体動時の呼吸困難や慢性の咳、痰を示すが、これらの症状に乏しいこともある。」と定義されている。<sup>2</sup> この定義のように、COPDの症状は咳・痰などのありふれた症状であるため、患者自身が病気であることに気づきにくい傾向にある。

Nippon COPD Epidemiology (NICE) Studyでは、電話帳から無作為に抽出された40歳以上の住民を本邦の人口構成に沿うように年齢を調整し、同意を得られた対象に対してスパイロメトリーを施行した。その結果、10.9%に気流閉塞(1秒率70%未満)が指摘され、問診で喘息を除外することによってCOPDの有病率が8.6%であることが示された。<sup>3</sup> 地域一般住民を対象とした疫学研究である山形高畠研究においては、40歳以上の山形県高畠町における検診参加者に対してスパイロメトリーを実施し、気流閉塞が10.6%の参加者に認められた(男性16.4%、女性5.8%)。特に、70歳以上の高齢男性では25%以上に気流閉塞が指摘された。以上より、本邦においてCOPDは男性高齢者においてはありふれた疾患であることが理解された。<sup>4</sup>

## COPDにおける肺癌合併リスク

悪性腫瘍は本邦において死因の第一位を占めている。中でも肺癌による死亡は年間約7万人にも達しており、癌種の中で最多である。肺癌の予後は他の癌種に比して

不良であり、検診においてスクリーニングが行われているにもかかわらず、すでに進行肺癌の状態では診断されることが多い。

肺癌はCOPDの併存症の一つとされている。Sekineらの報告では、非COPD集団で肺癌年間発症率が0.2%であるのに対して、COPD患者における肺癌の年間発症率は0.8~1.2%であることが示された。<sup>5</sup> 北海道COPD研究においては279名のCOPD患者を5年間フォローし、その期間中に17名が肺癌を発症したことが報告されている。<sup>6</sup> 慶応大学による多施設のCOPDコホート研究においては435名を3年間フォローし、21名に新規の肺癌発症を観察したと報告されている。<sup>7</sup> 山形高畠研究においては気流閉塞を有する参加者は、有さない参加者に比して、約5倍に肺癌死亡が増加していた。<sup>8</sup> COPDの画像上の特徴の一つである肺気腫も、肺癌のリスクであることが知られている。<sup>7</sup> また、COPDでは間質性肺炎が合併することもあり(気腫合併肺線維症(CPFE))、特にこの病型において肺癌の合併が極めて多いことが知られている。

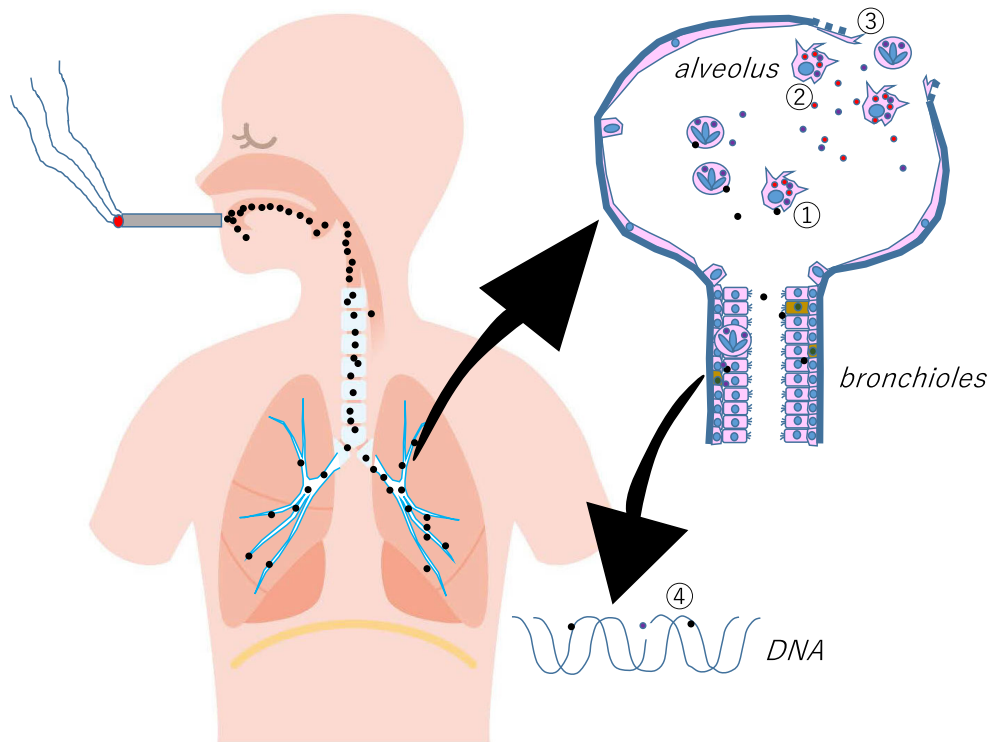
## COPD合併肺癌の成因

COPDにおける肺癌合併には、気道の持続する慢性炎症と、タバコ煙に含まれる発がん物質に起因するDNA損傷が強く関与していると想定される(Figure 1)。

### ①タバコ煙中の発がん物質、酸化ストレス

タバコ煙には4000以上の有害物質が含まれており、その中には発がん作用を有する物も含有される。1例を挙げると、ベンゾ[a]ピレンは有機物質の不完全燃焼の過程で生成される多環芳香族炭化水素であり、活性化によって生じた中間生成物がDNAに結合し、付加生成物を作り、遺伝子の転写阻害やゲノムの不安定化をもたらすことで塩基置換のリスクを増加させることが知られている。<sup>9</sup> このような遺伝子の突然変異はDNA修復機構によって修復されるが、この機構の能力が低下すると発がんのリスクが増加し、遺伝子変異が積み重なることで、癌の発症につながると考えられている(Figure 1)。<sup>10</sup>

COPDにおいてはさらに気道の慢性炎症が生じている。気道にはタバコ煙により、活性化された肺胞マクロファージや好中球が集積し、オキシダントや蛋白分解酵素を産生することで肺胞の破壊や気道のリモデリングがもたらされている(Figure 1)。CD8陽性リンパ球も病態の一翼を担っている。この慢性炎症による酸化ストレスの増大は組織障害をもたらすだけでなく、DNAを損傷させる引き金となる。さらに、組織の損傷の結果、組織を修復する機構が働くため、上皮成長因子(EGF) heregulin(neuregulin 1)、betacellulinといった細胞増殖因子の発現が炎症局所で亢進する。<sup>11</sup> これらの増殖因子



**Figure 1.** Inflammation in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease induces pulmonary emphysema and may increase the risk of lung cancer incidence. Toxic materials contained in cigarette smoke (black circles) activate inflammatory cells in the lungs (1). Proteases (red circles) and oxidants (purple circles) are released from inflammatory cells, such as alveolar macrophages and neutrophils (2), where they degrade alveolar walls and induce apoptosis of respiratory cells (3). This process results in the development of emphysematous change in the lungs of smokers. Simultaneously, some materials contained in cigarette smoke bind to DNA (4). In addition, increased oxidative stress in COPD patients methylates, cleaves or mutates DNA. Failure to repair the degraded DNA in lung cells increases the risk of cancer incidence in patients with COPD.

発現亢進は、DNA 損傷を有し癌化する可能性のある細胞の増殖に寄与することも想定される。

#### ② COPD 患者肺では DNA 損傷が強く生じているのか

20 pack-years 以上の喫煙者 401 名を対象に蛍光気管支内視鏡検査を行った報告では、40% に中等度の異型を、6.5% に重度の異型を、そして 1.8% に上皮内癌が指摘された。そして中等度異型から上皮内癌までの異型所見を有した群では、正常から軽度異型までの所見を有した群に比べて有意に呼吸機能が低値であることが示された。<sup>12</sup> すなわち、重喫煙歴を有する喫煙者の中で、呼吸機能と気道の異型度の関連が示されている。

肺癌組織での 12 個の遺伝子プロモーター領域におけるメチル化を調査した研究においては、COPD 肺癌患者の腫瘍組織において、IL-12Rbeta2 と Wif-1 のメチル化が非 COPD 肺癌患者と比して有意に高頻度であることが示されたが、メチル化は腫瘍病変部特異的であったと報告されている。<sup>13</sup> しかし、Caramori らの報告によると、

酸化ストレスによる DNA 損傷のマーカーである 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OD-dG) は、喫煙者と COPD 患者で有意に増加しており、気道上皮細胞における Ku86 (DNA 修復蛋白質) の核内陰性の割合が、喫煙者よりも COPD 患者で有意に高く、primary bronchial epithelial cell から産生される Ku86 は COPD 患者にて有意に少ないことが示された。<sup>14</sup>

さらに、近年、マイクロサテライト不安定性 (microsatellite DNA instability: MSI) が免疫チェックポイント阻害剤の効果予測バイオマーカーとして着目されているが、これは獲得された体細胞変異のマーカーである。MSI 検査は、腫瘍組織より抽出された DNA からマイクロサテライト反復配列を含む領域を PCR 法で増幅し、配列の反復回数が正常組織に比して変化していれば、MSI 陽性と判定される。Siafakas らは COPD 患者において、24% が喀痰中細胞における MSI が陽性であったのに対して、非 COPD 喫煙者においては 0% であったと報告してい

る.<sup>15</sup> さらに、TzortzakiらはCOPD患者において、38%が喀痰中細胞におけるMSIが陽性であったのに対して、健常者、気管支拡張症患者、非COPD喫煙者においては0%であったと報告した。<sup>16</sup> すなわち、COPD患者におけるMSIの検討から、COPD患者においては気道上皮細胞の体細胞が変異を起こしやすい状態にあることが強く示唆されている。

一方、肺腺癌のドライバー遺伝子変異としてEGF受容体(EGFR)変異が最も頻度が高い。このEGFR遺伝子変異は東洋人女性・非喫煙者に多く、男性喫煙者に多いCOPDとは逆の患者特性である。事実、過去の検討では、肺癌患者のCT肺気腫陽性群では肺気腫陰性群に比べて有意にEGFR遺伝子変異が少ないことが報告されている。<sup>17</sup>

### ③DNA損傷の修復能力と発がん

タバコ煙中の発がん物質や酸化ストレス物質はDNAと結合することでDNAを変性させて、DNAを不安定化することによって遺伝子変異のリスクを増加させる。これに対して、生体は変異を起こしたDNAを修復する能力を有しており、発がんを防いでいる。詳細に関しては最近の英文総説を参照していただきたい。<sup>10</sup>

DNA修復経路には、一本鎖の修復においてはヌクレオチド除去修復 nucleotide excision repair (NER)、塩基除去修復 base excision repair (BER)、DNAミスマッチ修復 DNA mismatch repair (MMR)が働き、二本鎖の修復においては相同組み換え修復 homologous recombination repair (HRR)、非同相末端再結合 non-homologous end-joining (NHEJ)といった機構が働く。<sup>10</sup> このような機構の破綻と肺癌発症との関連の1例として xeroderma pigmentosum group C (XPC) に関して紹介する。

染色体3番短腕(3p)のヘテロ接合性の喪失は肺癌における早期の遺伝学的な重要事項の一つであることが知られている。多くの癌に関連する遺伝子は、アポトーシスや細胞サイクルに関連しており、染色体3pに位置している。XPCも3pに位置しており、NERによるDNA修復に関与している。XPCの発現減少は癌発症早期に重要な役割を演じていると想定されている。野生型マウスに対して喫煙曝露を施しても肺癌の発症は観察されなかったが、XPC遺伝子欠損マウスでは肺癌発症が観察されたことが報告されている。<sup>18</sup> 興味深いことに、XPC遺伝子欠損マウスに対して喫煙曝露を行うと、野生型マウスに比して、気腫性肺病変が強く形成されることも報告されている。<sup>19</sup> COPD患者の肺組織におけるXPCの発現に関しては検討されていないが、両疾患の関連を分子病態的に説明する一つの可能性として着目される。

### ④ゲノムワイド関連解析における共通の候補遺伝子

一般的には重喫煙者の約15%にCOPDが発症すると言われているが、山形高畠研究のデータでは、70歳以上の高齢者で、ブリンクマン指数600以上で、喫煙年数30年以上の対象において、約半数に呼吸機能障害が観察された。<sup>20</sup> 喫煙感受性には体質、すなわち何らかの遺伝的な素因が関連している。近年では全ゲノム関連解析が行われ、遺伝的な素因と疾患の関連が調査されている。COPDにおいてはCHRNA3、CHRNA5、HHIP、FAM13A、IREB2、HTR4が疾患関連遺伝子として知られている。<sup>21</sup> 一方、肺癌においてはCHRNA3、CHRNA5、TERT、MSH5、TP63などが疾患関連遺伝子として報告されている。<sup>21</sup> CHRNA3、CHRNA5はニコチンアセチルコリン受容体のサブユニットであり、喫煙習慣に関連する遺伝子としても知られている。MSH5はMMR機構に関連する遺伝子であるが、<sup>22</sup> COPDとの関連は報告されていない。すなわち、ゲノム関連解析から、DNA損傷修復能の破綻をCOPD患者における肺癌発症の関連と結びつける証拠は乏しいと考えられる。

COPDの疾患関連遺伝子であるFAM13Aはインスリンシグナルに関連し、IREB2は鉄代謝に関連する遺伝子として知られている。両者は重症COPD患者において肺癌との関連が調査され、IREB2変異体が肺癌のリスクの増加に寄与している可能性が示されている。<sup>23</sup> 山形高畠研究において、血清鉄低値はFEV<sub>1.0</sub>低値と関連していることが示されている。<sup>20</sup> また、IREB2遺伝子欠損マウスを用いた検討では、本マウスに喫煙曝露を行うことで肺気腫形成が抑制されることが示された。<sup>24</sup> 以上よりIREB2の遺伝子多型が喫煙による肺の慢性炎症に関連し、気腫化の形成と発がんの両者に関連している可能性がある。また、HHIPは細胞・組織の分化に関連する遺伝子であるが、中国人の疫学研究では肺癌とCOPDへの関連が示されている。<sup>25</sup>

COPDにおける気道炎症の慢性的亢進が肺癌発症のリスクを高めていると考えた場合、必ずしも肺癌とCOPDの遺伝的な素因の一致は求めなくてもいいのかもしれない。近年は遺伝子と環境の関連を考慮した遺伝解析、さらに全エピゲノム関連解析といった先進的な解析が実施されるようになり、上述に加えてさらに様々な疾患候補遺伝子が浮かび上がってきている。全エピゲノム関連解析においては、JAK-STATシグナルに関連する遺伝子(SOCS3)、選択的スプライシングに関連する遺伝子、軸索誘導に関連する遺伝子のメチル化がCOPDと関連することが示された。<sup>26</sup> COPD患者においてはSOCS3のメチル化は気道炎症制御の破綻に関連している可能性があり、それによって気道酸化ストレスが亢進する可能性がある。

## COPD における炎症制御は肺癌発症を抑制可能か

近年、抗炎症薬による肺癌発症抑制の可能性を示唆する報告がなされている。Canakinumab は interleukin-1 $\beta$  を標的とした抗体製剤であり、抗動脈硬化作用を期待されて開発された。その第 III 相無作為二重盲検プラセボコントロール試験である CANTOS 試験は、心筋梗塞の既往があり高感度 CRP 値が 2 mg/l 以上の対象に対して、canakinumab 50, 150, 300 mg を 3 か月ごとに 2 年間投与し、プライマリーエンドポイントを心血管イベントの発症として実施された (n=10061, time-to-event 解析, 現喫煙者 22.9~24.5%, 観察期間中央値 3.7 年)。<sup>27</sup> 心血管イベントは本薬によって有意に抑制されていた。その 2 次解析において、canakinumab 150 mg はプラセボに比べて肺癌の合併を有意に減じており [HR 0.61 (95% CI 0.39~0.97), P=0.0337], 300 mg では HR 0.33 (95% CI 0.18~0.59) であった (P<0.0001)。用量 50 mg では有意な減少効果は認めないことから、用量増強効果があると考えられた。また、canakinumab 300 mg は肺癌死を有意に抑制した [HR 0.23 (95% CI 0.10~0.54), P=0.0002]。<sup>28</sup>

以前から吸入ステロイド薬には肺癌発症を抑制する効果があるとする報告と、それに対して否定的な報告がなされていた。本件に関して、最近ポジティブなコホート研究のデータが 2 つ発表されており、それらを紹介する。スウェーデンのプライマリーセッティングの COPD コホート研究においては (19894 名), 594 名 (3.0%) に肺癌が診断され、多変量解析では、肺癌のリスクは喘息合併例では低かった (HR 0.54, 95% 信頼区間 0.41~0.71)。そして、吸入ステロイド薬を処方された患者では用量依存性に肺癌リスクが減少し、吸入ステロイド薬使用は肺癌リスクを減少させる独立因子であった (HR 0.52, 95% 信頼区間 0.37~0.73)。<sup>29</sup> カナダのブリティッシュコロンビア州における集団ベースの処方データを用いた研究では、1997~2007 年の間の COPD 患者における肺癌発症リスクと吸入ステロイド使用の関連性を評価している。39676 名がコホートの適格基準を満たし、平均年齢は 70.7 歳、53% が女性であった。コホートにおいて、994 名 (2.5%) が肺癌を発症した。リファレンスケース分析 (曝露既往) を行った結果、吸入ステロイドへの曝露は肺癌発症リスクを有意に減少させていた (ハザード比 0.70, 95% 信頼区間 0.61~0.80)。様々な曝露定量を用いても、吸入ステロイドの使用は肺癌の発症リスク減少と関連していた。<sup>30</sup> しかし、ノルウェーで実施された HUNT 試験 (n=65215) においては、吸入ステロイドの使用は肺癌リスクを減少させなかったと報告されており、<sup>31</sup> 今後メタ解析を含めたさらなる検討が必要であると考えられた。

## おわりに~COPD 合併肺癌死を減らすために~

COPD 患者における肺癌の合併は深刻な問題であるというコンセプトを、医学的にも社会的にも共有する必要がある。包括的な遺伝子解析やエピゲノム解析の結果から示唆されるように、COPD 患者における肺癌の易発症は、DNA 修復能力の低下というよりは気道の慢性炎症を背景としていと考えられる。炎症バイオマーカーの値が高いほど肺癌のリスクが上昇するという報告もなされていることから、<sup>32</sup> 一般住民の中から呼吸機能検査もしくは画像的に、COPD/肺気腫患者をスクリーニングし、その中でも特に炎症バイオマーカーが高値の患者に対して CT を用いて積極的に経過観察を行うことが求められると筆者らは考える。そして将来的な可能性として、肺癌高リスクの COPD 患者に対する吸入ステロイドなどによる抗炎症療法は是非も論じていく必要があるかもしれない。そのためには、社会における COPD の認知率を高めるだけでなく、肺癌リスクに関する非専門医も含めた認識の向上、適切な管理のガイドラインへの記載が求められる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:233-239.
2. 日本呼吸器学会. 第 1 章 疾患概念と基礎知識 A. 疾患概念. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン. 第 5 版. 東京:メディカルレビュー社; 2018:8-12.
3. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology.* 2004;9:458-465.
4. Osaka D, Shibata Y, Abe S, Inoue S, Tokairin Y, Igarashi A, et al. Relationship between habit of cigarette smoking and airflow limitation in healthy Japanese individuals: the Takahata study. *Intern Med.* 2010;49:1489-1499.
5. Sekine Y, Katsura H, Koh E, Hiroshima K, Fujisawa T. Early detection of COPD is important for lung cancer surveillance. *Eur Respir J.* 2012;39:1230-1240.
6. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:44-52.
7. Chubachi S, Takahashi S, Tsutsumi A, Kameyama N, Sasaki M, Naoki K, et al. Radiologic features of precancerous areas of the lungs in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1613-1624.
8. Shibata Y, Inoue S, Igarashi A, Yamauchi K, Abe S, Aida Y, et al. A lower level of forced expiratory volume in 1

- second is a risk factor for all-cause and cardiovascular mortality in a Japanese population: the Takahata study. *PLoS One*. 2013;8:e83725.
9. Godschalk R, Nair J, van Schooten FJ, Risch A, Drings P, Kayser K, et al. Comparison of multiple DNA adduct types in tumor adjacent human lung tissue: effect of cigarette smoking. *Carcinogenesis*. 2002;23:2081-2086.
  10. Sears CR. DNA repair as an emerging target for COPD-lung cancer overlap. *Respir Investig*. 2019;57:111-121.
  11. de Boer WI, Hau CM, van Schadewijk A, Stolk J, van Krieken JH, Hiemstra PS. Expression of epidermal growth factors and their receptors in the bronchial epithelium of subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Pathol*. 2006;125:184-192.
  12. Lam S, leRiche JC, Zheng Y, Coldman A, MacAulay C, Hawk E, et al. Sex-related differences in bronchial epithelial changes associated with tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:691-696.
  13. Boelens MC, Gustafson AM, Postma DS, Kok K, van der Vries G, van der Vlies P, et al. A chronic obstructive pulmonary disease related signature in squamous cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2011;72:177-183.
  14. Caramori G, Adcock IM, Casolari P, Ito K, Jazrawi E, Tsaprouni L, et al. Unbalanced oxidant-induced DNA damage and repair in COPD: a link towards lung cancer. *Thorax*. 2011;66:521-527.
  15. Siafakas NM, Tzortzaki EG, Sourvinos G, Bouros D, Tzanakis N, Kafatos A, et al. Microsatellite DNA instability in COPD. *Chest*. 1999;116:47-51.
  16. Tzortzaki EG, Dimakou K, Neofytou E, Tsikritsaki K, Samara K, Avgousti M, et al. Oxidative DNA damage and somatic mutations: a link to the molecular pathogenesis of chronic inflammatory airway diseases. *Chest*. 2012;141:1243-1250.
  17. Takeda K, Yamasaki A, Igishi T, Kawasaki Y, Ito-Nishii S, Izumi H, et al. Frequency of Epidermal Growth Factor Receptor Mutation in Smokers with Lung Cancer Without Pulmonary Emphysema. *Anticancer Res*. 2017;37:765-771.
  18. Zhou H, Saliba J, Sandusky GE, Sears CR. XPC protects against smoking- and carcinogen-induced lung adenocarcinoma. *Carcinogenesis*. 2019;40:403-411.
  19. Sears CR, Zhou H, Justice MJ, Fisher AJ, Saliba J, Lamb I, et al. Xeroderma Pigmentosum Group C Deficiency Alters Cigarette Smoke DNA Damage Cell Fate and Accelerates Emphysema Development. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018;58:402-411.
  20. Shibata Y, Inoue S, Igarashi A, Yamauchi K, Abe S, Aida Y, et al. Elevated serum iron is a potent biomarker for spirometric resistance to cigarette smoke among Japanese males: the Takahata study. *PLoS One*. 2013;8:e74020.
  21. Yang IA, Holloway JW, Fong KM. Genetic susceptibility to lung cancer and co-morbidities. *J Thorac Dis*. 2013;5 (Suppl 5):S454-S462.
  22. Gao X, Zhang Y, Breitling LP, Brenner H. Tobacco smoking and methylation of genes related to lung cancer development. *Oncotarget*. 2016;7:59017-59028.
  23. Ziłkowska-Suchanek I, Mosor M, Gabryel P, Grabicki M, Żurawek M, Fichna M, et al. Susceptibility loci in lung cancer and COPD: association of IREB2 and FAM13A with pulmonary diseases. *Sci Rep*. 2015;5:13502.
  24. Cloonan SM, Glass K, Laucho-Contreras ME, Bhashyam AR, Cervo M, Pabón MA, et al. Mitochondrial iron chelation ameliorates cigarette smoke-induced bronchitis and emphysema in mice. *Nat Med*. 2016;22:163-174.
  25. Xu J, Shang Y, Cai F, Zhang S, Xiao Z, Wang H, et al. Correlation between lung cancer and the HHIP polymorphisms of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Chinese Han population. *Genes Immun*. 2019;20:273-280.
  26. Bermingham ML, Walker RM, Marioni RE, Morris SW, Rawlik K, Zeng Y, et al. Identification of novel differentially methylated sites with potential as clinical predictors of impaired respiratory function and COPD. *EBio-Medicine*. 2019;43:576-586.
  27. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-1131.
  28. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Everett BM, Libby P, Glynn RJ. Effect of interleukin-1 $\beta$  inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017; 390:1833-1842.
  29. Sandelin M, Mindus S, Thuresson M, Lisspers K, Ställberg B, Johansson G, et al. Factors associated with lung cancer in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1833-1839.
  30. Raymakers AJN, Sadatsafavi M, Sin DD, FitzGerald JM, Marra CA, Lynd LD. Inhaled corticosteroids and the risk of lung cancer in COPD: a population-based cohort study. *Eur Respir J*. 2019;53.
  31. Sørli K, Thorvaldsen SM, Hatlen P. Use of Inhaled Corticosteroids and the Risk of Lung Cancer, the HUNT Study. *Lung*. 2018;196:179-184.
  32. Brown D, Zingone A, Yu Y, Zhu B, Candia J, Cao L, et al. Relationship between Circulating Inflammation Proteins and Lung Cancer Diagnosis in the National Lung Screening Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28:110-118.