

lek. Anna Trojnar

Odrębności przebiegu raka płuca u kobiet

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Joanna Domagała-Kulawik

Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2024 r.

Słowa kluczowe: rak płuca, kobiety, różnice między płciami, leczenie chirurgiczne, przeżycie w raku płuca, ocena psychologiczna

Keywords: lung cancer, women, sex differences, surgical treatment, lung cancer survival, psychological evaluation

Podziękowania

*Szczególne podziękowania składam mojej Promotor,
Pani prof. dr hab. n. med. Joannie Domagale- Kulawik
za inspirację, motywację i wszelką pomoc udzielaną na każdym etapie tej pracy.*

*Serdecznie dziękuję Panu dr hab. n. med. Dariuszowi Dziedzicowi
za wszelką pomoc, współpracę i cenne uwagi.*

*Pragnę wyrazić moją wdzięczność
Pani dr hab. n. med. Magdalenie-Knetki-Wróblewskiej
za życzliwość, wsparcie i sugestie.*

*Współautorom publikacji, zawartych w niniejszej pracy,
składam serdeczne podziękowania za owocną współpracę.*

1. Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

1. Domagała-Kulawik J, Trojnar A. Lung cancer in women in 21st century.

J Thorac Dis. 2020 Aug;12(8):4398-4410.

doi: 10.21037/jtd-20-287

punktacja MNiSW: 70, Impact Factor: 2,895

2. Trojnar A, Domagała-Kulawik J, Sienkiewicz-Ulita A, Zbytniewski M, Gryszko GM, Cackowski MM, Dziedzic M, Woźnica K, Orłowski TM, Dziedzic DA; Polish Lung Cancer Study Group (PLCSG). Sex differences in clinico-pathologic characteristics and long-term survival among 17,192 surgically treated NSCLC patients: Nationwide population-based propensity score-matching study.

Surg Oncol. 2022 Dec;45:101873.

doi: 10.1016/j.suronc.2022.101873

punktacja MNiSW: 100, Impact Factor: 2,3

3. Trojnar A, Domagała-Kulawik J, Sienkiewicz-Ulita A, Zbytniewski M, Gryszko GM, Cackowski MM, Dziedzic M, Woźnica K, Orłowski TM, Dziedzic DA. The clinico-pathological characteristics of surgically treated young women with NSCLC.

Transl Lung Cancer Res. 2022 Dec;11(12):2382-2394.

doi: 10.21037/tlcr-22-443

punktacja MNiSW: 140, Impact Factor: 4,0

4. Trojnar A, Knetki-Wróblewska M, Sobieraj P, Domagała-Kulawik J. Lung Cancer in Women-Sociodemographic, Clinical and Psychological Characteristics with Comparison to Men.

J Clin Med. 2024 Mar 2;13(5):1450.

doi: 10.3390/jcm13051450

punktacja MNiSW: 140, Impact Factor: 3,0

Łączna punktacja MNiSW: 450

Łączny Impact Factor: 12,195

Publikacje będą cytowane w pracy jako pozycje 1-4.

Spis treści

1. Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską	4
2. Wykaz stosowanych skrótów	7
3. Streszczenie w języku polskim	9
4. Streszczenie w języku angielskim	12
5. Wstęp	15
5.1. Wprowadzenie	15
5.2. Epidemiologia raka płuca	15
5.3. Czynniki ryzyka z uwzględnieniem różnic płci	16
5.3.1. Palenie papierosów	16
5.3.2. Rak płuca u niepalących	17
5.3.3. Czynniki genetyczne	18
5.3.4. Osłabienie układu odporności w przebiegu raka płuca	19
5.3.5. Wpływ estrogenów	20
5.4. Diagnostyka i badanie przesiewowe	21
5.5. Leczenie i rokowanie	23
5.6. Rak drobnokomórkowy	28
5.7. Uzasadnienie połączenia wskazanych publikacji w cykl	29
6. Materiał i metody	30
7. Założenia i cel pracy	34
8. Kopie opublikowanych prac	35
8.1. Publikacja nr 1	35
8.2. Publikacja nr 2	48
8.3. Publikacja nr 3	55
8.4. Publikacja nr 4	68
9. Podsumowanie wyników	80
10. Wnioski	83
11. Opinia Komisji Bioetycznej	84
12. Oświadczenia współautorów publikacji	87
13. Piśmiennictwo	100

Spis rycin

Rycina 1. Uproszczone etapy procesu diagnostycznego raka płuca (na podstawie Wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego - Nowotwory klatki piersiowej i przeglądu <i>Breathe 2024</i>).....	23
Rycina 2. Uproszczony schemat leczenia raka płuca na podstawie wytycznych ESMO.....	27

2. Wykaz stosowanych skrótów

AIS - (Acceptance of Illness Scale), Skala Akceptacji Choroby

ALK - gen kinazy chłoniaka anaplastycznego

BRAF - protoonkogen B-Raf

CHT - chemioterapia

CTLA-4 - cytotoksyczny antygen typu 4 limfocytów T

DiLO.- karta Diagnostyki i Leczenia Onkologicznego

DRP- drobnokomórkowy rak płuca

E2 - 17 β -estradiol

EBUS-TBNA - (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration) - przezoskrzelowa biopsja igłowa pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej

ECOG - skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu

EGFR-TKI - inhibitory kinaz tyrozynowych związanych z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu

ESMO - (European Society for Medical Oncology), Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

EUS-FNA - (endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration) biopsja igłowa pod kontrolą endosonografii wewnątrzprzełykowej

IHC- immunohistochemia

KRAS - Kirsten rat sarcoma viral oncogen

mSv - milisiwert

NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuca

NDTK - niskodawkowa tomografia komputerowa

NGS - (new generation sequencing), sekwencjonowanie nowej generacji

NOS - (not otherwise specified), rak niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu

NTRK 1/2/3 - gen kinazy tyrozynowej receptora neurotroficznego 1,2,3

p40 - białko p40

PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1

PET-TK - pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową

PLCSG – (Polish Lung Cancer Study Group), Polska Grupa Raka Płuca

pN - stopień patologicznego zaawansowania w obrębie węzłów chłonnych

POChP (COPD) - (chronic obstructive pulmonary disease), przewlekła obturacyjna choroba płuc

PSM - (propensity score matching), dopasowywanie wskaźnika skłonności

PSS-10 - (Perceived Stress Scale), Skala Postrzeganego Stresu

pT - stopień patologicznego zaawansowania w obrębie guza pierwotnego

R0 - doszczętność zarówno makroskopowa jak i mikroskopowa

R1 - niedoszczętność mikroskopowa

R2 - niedoszczętność makroskopowa

RET - rearranged during transfection

ROS1 - protoonkogen ROS

RTH- radioterapia

SBRT - stereotaktyczna radioterapia

SUV - standaryzowany współczynnik gromadzenia znacznika

TK - tomografia komputerowa

TNM - (tumour, node, metastasis), guz (pierwotny), węzeł (chłonny), przerzut

TPS - (ang. tumor proportion score) wskaźnik proporcji guza

TTF1 - (thyroid transcription factor), tarczycowy czynnik transkrypcyjny typu 1

UCK WUM - Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

USG - ultrasonografia

VATS - (video-assisted thoracic surgery), wideotorakoskopia

WHO – (World Health Organization), Światowa Organizacja Zdrowia

3. Streszczenie w języku polskim

Rak płuca jest główną przyczyną zgonów z przyczyn onkologicznych na świecie (rocznie rozpoznaje się około 2,5 mln nowych przypadków i notuje około 1,8 mln zgonów). Występowanie raka płuca wśród chorych na nowotwory ocenia się na 9,4 % u kobiet i 15,2 % u mężczyzn, zaś odsetki dotyczące zgonów z powodu raka płuca szacowane są na 13,5 % zgonów u kobiet i odpowiednio 22,7 % u mężczyzn. Problem raka płuca u kobiet wydaje się być jednak niedoszacowany. Palenie papierosów pozostaje dominującym od lat czynnikiem ryzyka raka płuca i jest odpowiedzialne za ok 85 % zachorowań. Wśród innych czynników, szczególnie istotnych u kobiet, wymienia się m.in. bierne narażenie na dym papierosowy, narażenie na radon, azbest, zanieczyszczenie powietrza, spalanie węgla i drewna w gospodarstwach domowych oraz wpływ estrogenów i czynników genetycznych. Podstawą pewnego rozpoznania pierwotnego raka płuca jest wynik badania histopatologicznego. Wybór metody leczenia jest determinowany między innymi stopniem klinicznego zaawansowania według klasyfikacji TNM, z uwzględnieniem stanu ogólnego chorego i chorób współwystępujących. Zasady diagnostyki i leczenia raka płuca są takie same dla kobiet i mężczyzn. Jednakże nowotwór ten jest powszechnie postrzegany, jako „choroba mężczyzn”. Kobiety są rzadziej kwalifikowane do badań klinicznych i stanowią mały odsetek badanych w badaniach przesiewowych.

Celem pracy była prezentacja obecnych danych na temat raka płuca u kobiet, charakterystyka kliniczno-patologiczna kobiet operowanych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), analiza kliniczna, socjodemograficzna i psychologiczna kobiet chorych na raka płuca w porównaniu do mężczyzn.

Cykl publikacji składa się z 4 artykułów: jednej pracy poglądowej oraz trzech oryginalnych. Publikacja nr 1 jest niejako wstępem do zagadnienia i stanowi aktualne podsumowanie problemu raka płuca u kobiet ze zwróceniem uwagi na epidemiologię, aspekt palenia tytoniu, występowania raka płuca u kobiet niepalących oraz wpływu innych czynników ryzyka m.in. zaburzeń genetycznych, wpływu estrogenów.

Publikacje nr 2 i 3 stanowią retrospektywną analizę chorych leczonych operacyjnie z powodu raka płuca z bazy Polskiej Grupy Raka Płuca (PLCSG). Analizie poddano grupę 17 192 chorych po radykalnej resekcji. Wyższy odsetek niepalących stwierdzono wśród kobiet w porównaniu z mężczyznami (36,1 % vs. 26,0 %, $p < 0,001$). Mężczyźni istotnie częściej mieli wywiad chorób współwystępujących. W obu grupach rak gruczołowy był

dominującym typem histologicznym i występował częściej u kobiet (67.4 % vs. 50.7 %, $p<0,001$). Wykazano pewne różnice w rodzaju wykonywanych zabiegów między kobietami i mężczyznami. Kobiety były diagnozowane na wcześniejszych stadiach choroby w porównaniu do mężczyzn. W analizie jednoczynnikowej stwierdzono istotnie wyższe przeżycie u kobiet niż u mężczyzn. Kobiety miały dłuższe 5-letnie przeżycie w porównaniu z mężczyznami, zarówno w przypadku gruczolakoraka, jak i raka płaskonabłonkowego (66 % vs. 53 %, $p<0,0001$ i 65 % vs. 51 %, odpowiednio $p<0,0001$), zarówno grupie palaczy jak i niepalących (65 % vs. 52 %, $p<0,0001$ i 65% vs. 51 %, odpowiednio $p<0,0001$), we wszystkich grupach wiekowych i stopniach zaawansowania (IA1 do III B).

W związku z wykazaniem dłuższego przeżycia operowanych kobiet niż mężczyzn, w kolejnej publikacji (nr 3) poddano szczegółowej ocenie kobiety leczone operacyjnie z podziałem na młodsze (≤ 55 roku życia) i starsze. Do badania włączono 11 460 kobiet. Dominującym typem histologicznym w badanych grupach kobiet był rak gruczolowy, którego częstość występowania wynosiła 74,3 % w grupie kobiet młodszych w porównaniu do starszych - 63,9 % ($p<0,05$). W obu grupach wywiad palenia tytoniu był porównywalny. Dominującym stopniem zaawansowania w obu grupach był stopień IB, natomiast w grupie kobiet młodszych częściej występował stopień III niż u starszych chorych. Analiza jednoczynnikowa wykazała wyższy odsetek 5-letnich przeżyć w grupie kobiet młodszych niż u kobiet starszych. Pooperacyjne powikłania były częściej obserwowane w grupie starszych kobiet.

Ostatnia publikacja (nr 4), jako kontynuacja analizy problemu odmienności raka płuca u kobiet, stanowi porównanie charakterystyki kobiet i mężczyzn zakwalifikowanych do leczenia z powodu raka płuca. W celu uzyskania szerszej perspektywy przeanalizowano chorych nie tylko w zakresie aspektu klinicznego, ale także socjodemograficznego i psychologicznego. Do badania włączono 100 kolejnych chorych (50 kobiet i 50 mężczyzn). Dane zebrano na podstawie ankiety samodzielnie wypełnionej przez chorych. Ocenę psychologiczną przeprowadzono na podstawie samodzielnie wypełnianych kwestionariuszy Skali Postrzeganego Stresu (PSS-10) i Skali Akceptacji Choroby (AIS). Pozostałe dane kliniczne uzyskano z dokumentacji medycznej. Zdecydowana większość chorych w obu grupach miała wywiad palenia tytoniu (kobiety – 84 %, mężczyźni – 98 %, mediana paczkolet- u kobiet 22,5 wobec 45 u mężczyzn ($p<0,05$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami w zakresie danych demograficznych. W kwestionariuszach oceny psychologicznej (PSS-10 i AIS) uzyskano

porównywalne wyniki w obu grupach. Kobiety częściej deklarowały chęć skorzystania ze wsparcia psychologa lub psychiatry z powodu raka płuca, jednak nie decydowały się na konsultację z powyższymi specjalistami częściej niż mężczyźni. Porównując stosowane metody leczenia, stwierdzono, że immunoterapię rzadziej stosowano u kobiet.

Podsumowując należy stwierdzić, że rak płuca wśród kobiet stanowi ważny i aktualny problem kliniczny. Analiza dużych grup badanych chorych wskazuje, że kobiety leczone chirurgicznie z powodu NDRP były młodsze w porównaniu do mężczyzn, rzadziej paliły papierosy, były diagnozowane częściej w niższym stadium klinicznym i z dominującym rozpoznaniem raka gruczołowego. W przypadku podjęcia leczenia operacyjnego rokowanie u kobiet jest lepsze niż mężczyzn, problem dotyczy także kobiet w młodszym wieku. Wyniki pracy stanowią przesłankę do wzmożonej czujności onkologicznej, włączania kobiet do badań przesiewowych i prób klinicznych z koniecznością modyfikacji kryterium narażenia na dym papierosowy.

4. Streszczenie w języku angielskim

The distinctiveness of lung cancer course in women

Every year 2,5 million new cases of lung cancer are diagnosed and it remains the main cause of death of oncological diseases (approximately 1,8 million cases a year). The incidence of lung cancer in patients monitored globally is 9,4 % in women and 15,2 % in men, whereas the mortality is estimated at 13,5 % in women and 22,7 % in men. Nonetheless, the problem of lung cancer in women seems to be underestimated. Over the years smoking has been the main risk factor for lung cancer responsible for approximately 85 % of cases. Other risk factors, particularly important in women include, i.a., passive effects of cigarette smoke, effects of radon, asbestos, air pollution, coal and wood combustion in households, the impact of estrogens and genetic factors. A basis for a reliable diagnosis of primary lung cancer is the result of histopathological examination. The choice of a treatment method is determined by the degree of clinical advancement according to the TNM classification, taking into account the patient's general condition and comorbidities. The principles of diagnosis and treatment of lung cancer are the same for women and for men. Lung cancer is, yet, commonly perceived as men's illness. Women are less frequently referred for clinical trials and constitute a small percentage of those tested in screening tests.

The aim of the study was to present current data on lung cancer in women, clinicopathological characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) operated women, clinical, sociodemographic and psychological analysis of women with lung cancer compared to men.

The series of publications consists of 4 articles: one review and three original articles.

Publication number 1 is an introduction to the subject and is an up-to-date summary of the problem of lung cancer in women, focused on epidemiology, tobacco smoking, the incidence of lung cancer in non-smoking women and the impact of other risk factors including, i.a., genetic factors and the influence of estrogens.

Publications number 2 and 3 consist in a retrospective analysis of patients undergoing lung cancer surgical treatment, sourced from the database of the Polish Lung Cancer Group (PLCSG).

A group of 17 192 patients after radical resection was analyzed. A higher percentage of non-smokers was found among women (36,1 % vs. 26,0 %, $p<0,001$). Men were significantly more likely to have a history of comorbidities. In both groups, adenocarcinoma was the dominant histological type and occurred more frequently in women (67,4 % vs. 50,7 %, $p<0,001$). Some differences were found in the type of procedures performed in women and in men. Women were diagnosed at earlier stages of the disease compared to men. In a univariate analysis, a significantly higher survival rate was found in women than in men. Women had better 5-year survival compared to men both for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma (66 % vs. 53 %, $p<0,0001$ and 65 % vs. 51 %, $p<0,0001$, respectively), for both smokers and non-smokers (65 % vs. 52 %, $p<0,0001$ and 65 % vs. 51 %, $p<0,0001$, respectively), all age groups, and all stages (IA1 to III B).

Due to the fact that publication number 2 demonstrated a higher survival rate for operated women than for men, the next publication (number 3) includes a detailed evaluation of surgically treated women, divided into younger (≤ 55 years of age) and older ones. 11 460 women were included in the study. The dominant histological type in the studied groups of women was adenocarcinoma, the incidence of which was 74,3 % in the group of younger women compared to older women: 63,9 % ($p<0,05$). In both groups, the history of smoking was comparable. The predominant stage in both groups was stage IB, while stage III was more common in the group of younger women than in the older patients. The univariate analysis showed a higher 5-year survival rate in the group of younger women than in the group of older women. Postoperative complications were more frequently observed in the group of older women.

Finally, publication number 4, as a continuation of the analysis of the problem of differences in lung cancer in women, compares the characteristics of women and men referred for lung cancer treatment. For the purpose of obtaining a broader perspective, patients were analyzed not only in terms of clinical aspects, but also sociodemographic and psychological ones. Additional 100 patients (50 women and 50 men) were included in the study. Data were collected on the basis of a questionnaire completed by patients themselves. Psychological assessment was performed based on self-completed questionnaires on the Perceived Stress Scale (PSS-10) and the Acceptance of Illness Scale (AIS). Other clinical data were obtained from medical records. The vast majority of patients in both groups had a history of smoking (women: 84 %, men: 98 %, median pack-years: 22,5 vs. 45 ($p<0,05$)). No statistically significant differences were found between women

and men in terms of demographic data. In the psychological assessment questionnaires (PSS-10 and AIS), comparable results were obtained in both groups. Women more often declared their willingness to seek support from a psychologist or psychiatrist due to lung cancer, but did not decide to consult the above specialists more often than men. While comparing the methods of treatment, it was found that immunotherapy was used less frequently in women.

To sum up, lung cancer in women is an important and current clinical problem. The analysis of large groups of studied patients indicates that women surgically treated with NSCLC, compared to men, were younger, smoked cigarettes less often, were diagnosed more often at a lower clinical stage and with a predominant diagnosis of adenocarcinoma. If surgical treatment is undertaken, the prognosis in women is better than in men, the problem also affects women at a younger age. The results of this study constitute a premise for increased oncological vigilance, including women in screening tests and clinical trials with the need to revise the criterion of exposure to cigarette smoke.

5. Wstęp

5.1. Wprowadzenie

Nowotwory zajmują pierwsze trzy przyczyny przedwczesnej umieralności kobiet w niemal wszystkich krajach świata. W wielu państwach, niezależnie od regionu geograficznego, kobietom częściej niż mężczyznom brakuje wiedzy i uprawnień do podejmowania świadomych decyzji dotyczących opieki zdrowotnej związanej z nowotworami. Rak płuca odpowiada globalnie za przedwczesne zgony kobiet z przyczyn nowotworowych wieku 30-69 lat w 13,5 % przypadków stanowiąc drugie miejsce po raku piersi. [1,2]. Problem raka płuca u kobiet wydaje się być niedoszacowany w wielu aspektach, takich jak udział w badaniach klinicznych czy badaniach przesiewowych, w których głównym kryterium włączenia jest wieloletni nikotynizm. Dotychczas poznano wiele specyficznych dla kobiet czynników ryzyka raka płuca, jednak nadal głównym czynnikiem (podobnie jak u mężczyzn) pozostaje palenie papierosów. Pomimo tej wiedzy w powszechnej ochronie zdrowia kobiety postrzegane są jako ta populacja, której rak płuca zdaje się nie dotyczyć. Dopiero w ostatnich latach poczyniono kroki zmierzające do zwiększenia świadomości tego problemu i między innymi opublikowano ważny dokument podsumowujący problem raka płuca u kobiet w szerokim zakresie, także legislacyjnym: „*Women, power, and cancer: a Lancet Commission*” [1]. Powyższe przesłanki skłoniły do badań problemu raka płuca u kobiet w niniejszej pracy.

5.2. Epidemiologia raka płuca

Rocznie rozpoznaje się około 2,5 mln nowych przypadków raka płuca i jest on główną przyczyną zgonów z przyczyn onkologicznych (około 1,8 mln zgonów/rok). Występowanie raka płuca wśród chorych na nowotwory ocenia się na 9,4 % wśród kobiet i 15,2 % wśród mężczyzn, zaś odsetki dotyczące zgonów z powodu raka płuca szacowane są na 13,5 % u kobiet i 22,7 % u mężczyzn [2]. W Europie wskaźnik zapadalności standaryzowany pod względem wieku wynosi 17,9 /100 000 u płci żeńskiej i 42,4/100 000 u płci męskiej. Wskaźniki dotyczące śmiertelności wynoszą odpowiednio 12,4/100 000 dla kobiet oraz 32,6/100 000 dla mężczyzn [2]. Na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat obserwuje się w Polsce zmniejszenie zapadalności na raka płuca u mężczyzn i wzrost u kobiet, wskaźniki te są jednak wyższe od średniej europejskiej i wynoszą odpowiednio u kobiet 24,1/100 000 i 52,5/100 000 u mężczyzn. Wyniki w zakresie śmiertelności odbiegają od średnich wyników europejskich – w Polsce śmiertelność wśród u kobiet

wynosi 19,7/100 000 i 44,7/100 000 u mężczyzn [2]. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (z 2021 r.) rak płuca był rozpoznany u 8,2 tys. kobiet (co stanowiło 9,4 % ogółu rozpoznań nowotworów) i u 12,3 tys. mężczyzn (17,6 %). Liczba zgonów wyniosła wśród kobiet 7,8 tys. (co stanowiło 18,1 % zgonów z przyczyn nowotworowych) i 13 tys. wśród mężczyzn (odpowiednio 25,8 %) [3]. Najczęściej rozpoznawane są 4 typy histologiczne: rak gruczołowy (którego częstość występowania rośnie w ostatnich latach), rak płaskonabłonkowy, rak drobnokomórkowy i rak wielkokomórkowy [4]. Rak gruczołowy stanowi najczęstsze rozpoznanie histopatologiczne u obu płci z przewagą występowania u kobiet (57 % u kobiet wobec 39 % u mężczyzn) [5].

W celu oceny stopnia zaawansowania klinicznego stosuje się klasyfikację TNM, która obejmuje ocenę guza pierwotnego (cecha T), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) i występowanie przerzutów do narządów odległych (cecha M). Klasyfikacja ta jest co kilka lat uaktualniana, obecnie stosowana jest 8 edycja [6]. W chwili rozpoznania niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) pacjenci w stopniu I–II stanowią ok 25 % chorych, następnie w III i IV stadium odpowiednio 35 % i 40 % [7]. Rak płuca jest rozpoznawany w stadium III i IV u wyższego odsetka mężczyzn w porównaniu z kobietami (75,6 % vs. 72 %) [8]. Ustalenie typu histopatologicznego, stopnia zaawansowania choroby oraz sprawności chorego w skali sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) stanowią główne czynniki prognostyczne i podstawę do podjęcia decyzji o leczeniu. Dostępne dane dotyczące 5-letniego przeżycia chorych na raka płuca w Polsce w latach 1999–2010 wskazują na jedynie nieznaczną poprawę przeżycia z 11,3 % do 12,6 % dla mężczyzn i z 16,8 % do 18,5 % dla kobiet [9].

5.3. Czynniki ryzyka z uwzględnieniem różnic płci

5.3.1. Palenie papierosów

Palenie papierosów pozostaje dominującym od lat czynnikiem ryzyka raka płuca i jest odpowiedzialne za ok 85 % zachorowań [10]. Wzrost zachorowalności na raka płuca u kobiet w ostatnich dziesięcioleciach można częściowo tłumaczyć faktem innego okresu, na który przypadł szczyt palenia papierosów u kobiet w porównaniu z mężczyznami – nastąpił on około dwie dekady później. Wynika to z faktu, że kobiety zaczęły intensywnie palić głównie w trakcie i po II wojnie światowej, w przeciwieństwie do mężczyzn, którzy zaczęli palenie papierosów na początku XX wieku [11]. Wg szacunków WHO aktualnie na świecie pali tytoń co piąta osoba (około 22,3 %), z czego zdecydowanie częściej sięgają

po tytoń mężczyźni (36,7 %) w porównaniu do kobiet (7,8 %). Wskaźniki dotyczące palenia tytoniu wśród Polaków szacują na rozpowszechnienie tego nałogu wśród 20,1 % kobiet i 27,1 % u mężczyzn. Wykazują one tendencję spadkową w ciągu ostatnich lat obserwacji [12]. Wg polskich danych u pacjentów nie stwierdzono różnic między płciami w zakresie używania tytoniu, tytoniu podgrzewanego ani e-papierosów, co wskazuje na zacieranie się różnic w postawach związanych z używaniem wyrobów tytoniowych między płciami [13]. W systematycznym przeglądzie i metaanalizie, obejmującej dane od ponad 7 milionów uczestników, 99 badań kohortowych i ponad 50 000 przypadków raka płuca, nie znaleziono dowodów na różnicę w ryzyku wystąpienia raka płuca wywołanego paleniem u kobiet w porównaniu z mężczyznami [14].

Uważa się jednak, że kobiety metabolizują tytoń inaczej niż mężczyźni. Większa aktywność cytochromu CYP2A6 u kobiet, która wydaje się być powiązana ze stężeniem estrogenów odpowiada prawdopodobnie ze szybszy metabolizm nikotyny [15]. Ponadto wykazano synergizm 17 β estradiolu oraz benzopirenu (związku silnie rakotwórczego powstającego w wyniku niecałkowitego spalania tytoniu) w zakresie działań rakotwórczych w postaci rosnącej liczby mutacji genetycznych i zaburzeń metabolicznych doprowadzających do rakotwórczej transformacji komórki [16]. U palących kobiet obserwuje się szybsze tempo pogarszania czynności płuc i częstszego rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP) w porównaniu do mężczyzn. Jako przyczynę tego zjawiska upatruje się m.in. odmienną budowę dróg oddechowych, które są u płci żeńskiej stosunkowo mniejsze niż u mężczyzn przy tej samej objętości płuc, co może powodować większe stężenie szkodliwych składników dymu papierosowego na jednostkę powierzchni dróg oddechowych [17]. W aspekcie uzależnienia kobiety częściej sięgają po papierosy z powodu depresji i stanów lękowych, mają więcej objawów odstawiennych i trudniej im trwale zaprzestać palenie [15].

5.3.2. Rak płuca u niepalących

Rak płuca u niepalących występuje w około 15 % ogółu przypadków chorych na ten nowotwór i zajmuje aktualnie 11 miejsce wśród najczęściej występujących nowotworów u mężczyzn i 8 miejsce u kobiet [18]. Wśród środowiskowych czynników ryzyka mogących wpływać na to zjawisko wymienia się m.in. bierne narażenie na dym papierosowy, narażenie na radon, azbest, zanieczyszczenie powietrza cząsteczkami stałymi i oparami oleju napędowego oraz spalanie węgla i drewna w gospodarstwach domowych [19,20,21]. Wyniki badań dotyczące dominacji płci w zakresie niepalących chorych na raka

płuca są niespójne. Ogólnie, wyniki prac obserwacyjnych wskazują na wyższe wskaźniki zachorowania u niepalących kobiet niż u mężczyzn [22,23]. Wyniki te różnią się w grupach wiekowych, w starszym wieku wydaje się zacieć przewaga kobiet [23]. Wskaźniki zapadalności na raka płuca różnią się pomiędzy grupami etnicznymi. W jednym z badań najwyższe wskaźniki skorygowane o wiek na 100 000 odnotowano wśród mężczyzn i kobiet pochodzących z wysp Azji i Pacyfiku (odpowiednio 15,3 i 13,5), następnie w populacji rasy czarnej (14,6; 12,9), w przypadku rasy białej (13,2; 11,8), a najniższe wśród populacji latynoskiej (12,1, 10,6). Dominującym typem histologicznym grupie chorych niepalących pozostaje gruczolakorak [18].

5.3.3. Czynniki genetyczne

Rozwój diagnostyki umożliwił ocenę zaburzeń molekularnych (występujących głównie w rakach gruczołowych płuca), które są podstawą leczenia z wykorzystaniem terapii ukierunkowanych molekularnie za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej. Leczenie to istotnie poprawia przeżycie chorych. Według Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO) u chorych na zaawansowanego niepłaskonabłonkowego raka płuca konieczna jest analiza specyficznych biomarkerów w celu ustalenia optymalnego sposobu leczenia [24]. Wskazania do badania zaburzeń molekularnych w NDRP i stosowania terapii ukierunkowanych molekularnie stopniowo poszerzają się także na wcześniejsze stadia zaawansowania. Aktualnie w Europie przeprowadza się badania molekularne w celu wykrycia: wariantów mutacji w eksonach 18, 19 i 21 genu receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*), rearażacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (*ALK*), protoonkogenu *ROS* (*ROS1*), kinazy tyrozynowej receptora neurotroficznego 1,2,3 (*NTRK1/2/3*) i *RET* (rearranged during transfection) oraz substytucji p.G12C i p.V600E w genach *Kirsten rat sarcoma viral oncogen* (*KRAS*) i protoonkogenu *B-Raf* (*BRAF*). W Polsce u chorych na NDRP zalecane jest wykonanie przynajmniej analiz molekularnych obejmujących identyfikację wariantów punktowych w eksonach 18, 19, 20 i 21 genu *EGFR* i rearażacji genów *ALK*, *ROS1* [25]. Powyższe badania często prowadzi się sekwencyjnie, wykorzystując reakcję łańcuchową polimerazy (PCR), immunohistochemię (IHC) oraz fluorescencyjną hybrydyzację in situ (FISH). Wytyczne ESMO zalecają stosowanie sekwencjonowania nowej generacji (NGS) ze względu na możliwość jednoczesnej oceny wielu różnych zmian molekularnych w grupie odpowiednich genów. Metoda ta pozwala przyspieszyć diagnostykę i zmniejszyć zużycie materiału tkankowego potrzebnego do wykonania badania.

Ogólnie częstość występowania zaburzeń genetycznych w rasie kaukaskiej przedstawia się następująco: mutacje *EGFR* (10–15 %), *KRAS* (15–30 %), *BRAF* (1–3 %), rearanżacje *ALK* (3 % - 5 %), *ROS1* (1 %) [26,27,28]. Oszacowano częstość występowania mutacji *EGFR* w rakach gruczołowych z podziałem geograficznym i na płcie. Najwyższą częstość mutacji *EGFR* odnotowuje się w Azji i wynosi ona wśród kobiet nawet 60 %, a wśród mężczyzn 37 %. W Europie mutacje *EGFR* są odnotowywane w przypadku raka gruczołowego u 22 % kobiet i u 9 % mężczyzn. Rejestrowano także występowanie mutacji *EGFR* w zależności od statusu palenia - były one częściej stwierdzane u osób niepalących w porównaniu z osobami, które kiedykolwiek paliły (w Europie 35 % vs. 8 %; w Azji 64 % vs. 33%) [27]. Pośród mutacji *KRAS*, mutacja *KRASG12C* jest częstsza wśród populacji kaukaskiej (15,51 %) w porównaniu z populacją azjatycką (3,39 %). Rearanżacje *ALK* i *ROS1* są wykrywane częściej wśród chorych na gruczolakoraki wśród rasy azjatyckiej (odpowiednio 5,08 % i 3,56 %) niż wśród rasy kaukaskiej (odpowiednio 3,15 % i 1,32 %) [29]. Rearanżacje *ROS1* występują częściej kobiet, młodszych chorych i niepalących, w 20 % przypadków wykrywane są przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego [28].

Najczęściej obserwowaną zmianą molekularną w gruczolakorakach są mutacje w genie kodującym białko TP53 występująca w populacji kaukaskiej w 45,2 % przypadków a w populacji azjatyckiej w 20,7 % [30]. W grupie palących kobiet obserwuje się także większe spektrum mutacji białka TP53 niż u mężczyzn [31]. Ponadto kobiety częściej mają potwierdzoną mutację w genie *GSTM1*, który odpowiada za inaktywację toksycznych metabolitów i jest powiązany z rozwojem raka płuca u palaczy [32].

5.3.4. Osłabienie układu odporności w przebiegu raka płuca

Mechanizmy immunologiczne wykorzystywane w immunoterapii raka płuca opierają się na aktywacji układu immunologicznego wyposażonego w naturalne mechanizmy obrony przeciwnowotworowej. Stosowane są przeciwciała monoklonalne hamujące punkty kontroli immunologicznej - ukierunkowane na cząsteczkę programowej śmierci komórki (PD-1) i jej ligand- PD-L1 oraz cytotoksyczny antygen typu 4 limfocytów T (CTLA-4). Immunoterapia wpływa na poprawę wyników i profil bezpieczeństwa leczenia w porównaniu z chemioterapią (CHT). Cząsteczka PD-L1 znajduje się na komórkach nowotworowych i na komórkach układu odporności naciekających guz, cząsteczka CTLA-4 odpowiada za hamowanie odpowiedzi limfocytów T [33]. Czynnikiem predykcyjnym, ocenianym przy podejmowaniu decyzji o leczeniu zaawansowanego NDRP jest ekspresja PD-L1 za pomocą badania

immunohistochemicznego. Odsetek komórek wykazujących obecność PD-L1 jest podstawą do podjęcia danego rodzaju immunoterapii, przy czym głównym punktem odcięcia jest 50% wskaźnika proporcji guza (TPS, *ang. tumor proportion score*).

Mechanizmy dotyczące różnic płci w zakresie odpowiedzi układu immunologicznego na raka płuca są skomplikowane. Potwierdzono, że wiele genów biorących udział w regulacji odpowiedzi immunologicznej znajduje się na chromosomie X [34,35]. U kobiet występuje większe ryzyko rozwoju chorób autoimmunologicznych w ciągu całego życia, co wskazuje na odrębne mechanizmy aktywności układu odporności [36]. Ponadto stwierdzono zależności między estrogenami a szlakiem PD1- wyniki badań pokazują, że 17 β -estradiol (E2) prowadzi do zwiększenia ekspresji PD-1 na komórkach regulatorowych T, makrofagach, komórkach B i komórkach dendrytycznych [37, 38]. Ten obszar wymaga dalszych badań.

5.3.5. Wpływ estrogenów

Oceniając odmienności przebiegu raka płuca u kobiet bierze się naturalnie pod uwagę wpływ estrogenów jako czynnika rozwoju i progresji nowotworu. Receptory estrogenowe (ER α i ER β) znajdują się w płucach: komórkach mięśniowych, nabłonkowych oskrzeli i komórkach odpornościowych. Ekspresja ER β jest dwukrotnie wyższa niż ER α [39]. ER β jest także dominującym typem receptorów estrogenowych w NDRP i ulega nadekspresji w 60 - 80% tkanek raka płuca [40,41]. Pojawiły się wyniki badań wskazujące na obecność wyższej ekspresji ER β w rakach płuc u kobiet przed menopauzą niż u kobiet po menopauzie i mężczyzn, co może sugerować, że ekspresja ER β w raku płuca jest częściowo regulowana poprzez krążący estrogen [42]. 17- β -estradiol (E2) będący najsilniejszą formą estrogenu jest badany jako możliwy czynnik rozwoju raka płuca. Wysokie stężenie endogennego E2 w krążeniu powiązano ze niższą przeżywalnością kobiet przed menopauzą. Podobnie mężczyźni z zaawansowanym NDRP i wysokim stężeniem wolnego β -estradiolu w surowicy mieli istotnie niższą przeżywalność niż pacjenci z niższym stężeniem β -estradiolu [43,44].

Ważnym enzymem biorącym udział w powstaniu estrogenów jest aromataza, która przekształca androgeny w estrogeny. Enzym ten jest obecny w komórkach niedrobnokomórkowego raka płuca [45]. Stężenie E2 wewnątrz guza dodatnio koreluje z poziomem ekspresji aromatazy [46]. Doniesienia wskazują, że wysokie stężenie aromatazy może być niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w NDRP u obu płci [47]. Jak wspomniano wcześniej estrogeny wpływają na układ immunologiczny

m.in. modulując cytotoksyczność komórek NK i ekspresję PDL1 oraz stymulując limfocyty CD4+ do odpowiedzi [48].

Dane dotyczące wpływu hormonalnej terapii zastępczej pozostają niespójne [49]. Niektóre badania wykazały zwiększone ryzyko rozwoju raka płuca [50], podczas gdy inne nie potwierdziły tego związku [51,52].

Istnieją także doniesienia dotyczące relacji między mutacjami *EGFR* i estrogenami. Wykazano, że 17- β -estradiol aktywuje szlaki *EGFR* w NDRP oraz stwierdzono związek pomiędzy *EGFR* i ekspresją ER- β [53]. Pomimo znaczącej roli estrogenów nie ma prostej zależności pomiędzy stanem hormonalnym w życiu kobiet a ryzykiem i przebiegiem raka płuca, czego dowodzą liczne badania [54]. Niemniej wyniki prób klinicznych z cząsteczkami hamującymi szlaki estrogenowe, także w połączeniu z klasyczną terapią raka płuca wydają się obiecujące [55].

5.4. Diagnostyka i badanie przesiewowe

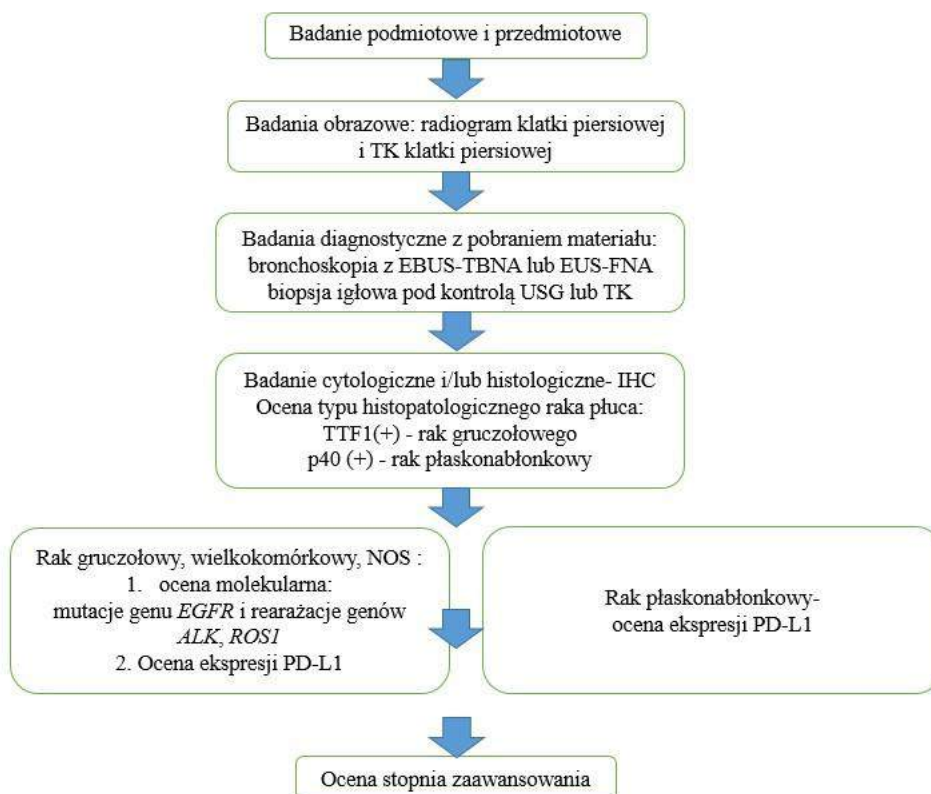
W zakresie zasad diagnostyki nie ma zasadniczej różnicy między kobietami i mężczyznami. Podstawą pewnego rozpoznania pierwotnego raka płuca jest wynik badania histopatologicznego uzupełnionego o badanie immunohistochemiczne z oceną czynników predykcyjnych. Poszczególne etapy procesu diagnostycznego przedstawia rycina 1.

W związku z dominującą śmiertelnością chorych na raka płuca na tle innych nowotworów, (wynikającą między innymi z późnego rozpoznania) od dawna zastanawiano się nad skutecznym badaniem przesiewowym, które wpłynęłoby na poprawę tych wyników. Badaniem tym jest aktualnie niskodawkowa tomografia komputerowa (NDTK), podczas której nie używa się kontrastu, a dawka użytego promieniowania stanowi nawet do 10 % dawki standardowego badania tomograficznego klatki piersiowej [56]. Nowoczesne tomografy komputerowe zapewniają obrazy o wysokiej rozdzielczości, co pozwala na dokładne wykrywanie i pomiar objętości guzków przy bardzo niskiej dawce, tj. znacznie poniżej 1 mSv (milisiwert), co istotnie zmniejsza ryzyko nowotworów wywołanych promieniowaniem [57]. Jednym z pierwszych ukończonych badań przesiewowych w raku płuca było badanie NELSON [58]. W badaniu tym kryteriami włączenia były: wiek 50–75 lat, historia palenia tytoniu: >15 papierosów dziennie przez >25 lat lub >10 papierosów dziennie przez >30 lat, aktualne palenie tytoniu lub zaprzestanie palenia w okresie 10 lat lub mniej. W badaniu NELSON wykazano, że NDTK istotnie zmniejsza śmiertelność w przebiegu tego nowotworu w obserwacji

10-letniej (o 33 % u kobiet i o 24 % u mężczyzn). Udział kobiet był jednak bardzo niski i wynosił tylko 16 % badanych. W poszczególnych krajach aktualne kryteria kwalifikacji chorych do badań przesiewowych nieco się różnią, jednak zawsze uwzględniają wiek i określony wywiad liczby paczkolet palenia tytoniu. Między innymi stosowanie tych kryteriów powoduje, że udział kobiet jest niski [59]. Badanie ankietowe z 2017 r. pokazało, że prawdopodobieństwo otrzymania przez kobiety poradnictwa w zakresie badania przesiewowego w kierunku raka płuca było o 32 % niższe niż w przypadku mężczyzn [60]. Aktualnie wprowadzono specjalną sekcję dedykowaną kobietom w ramach europejskiego programu SOLACE [61], (w którym bierze udział także Polska). Jego celem jest m.in. zwiększenie udziału kobiet w badaniach przesiewowych, charakterystyka kobiet chorujących na raka płuca (w tym także ocena obciążenia psychologicznego) i jej porównanie do mężczyzn.

W 2023 r. zakończono w Polsce Ogólnopolski Program Wczesnego Wykrywania Raka Płuca z wykorzystaniem NDTK. Obecnie oczekujemy na podsumowanie wyników programu i wprowadzenie jego kontynuacji. We wcześniejszych latach kilka polskich ośrodków m.in. Gdańsk, Szczecin, Warszawa, Poznań i Zabrze prowadziło badania pilotażowe z zastosowaniem NDTK klatki piersiowej u pacjentów wysokiego ryzyka. W grupie przebadanych 50 000 osób, raka płuca wykryto u około 1 % chorych, a rak płuca w I stadium stanowił od 64 do 70 % wykrytych nowotworów [62].

W celu przyspieszenia diagnostyki i leczenia chorych podejrzanych o chorobę nowotworową, (w tym raka płuca) od 01.2015 r. istnieje możliwość wystawienia karty Diagnostyki i Leczenia Onkologicznego (DiLO). Chorych tych diagnozuje się w przyspieszonym trybie w oddziałach pulmonologicznych oraz chirurgii klatki piersiowej zgodnie z obowiązującymi zasadami. Mimo to w Polsce, u chorych z guzem płuca średni czas od wykonania TK klatki piersiowej do bronchoskopii wynosi 24 dni, a następnie okres od bronchoskopii do rozpoczęcia leczenia zajmuje kolejne 41,1 dnia, co łącznie daje wynik ponad 2 miesiące diagnostyki [63].



ALK - gen kinazy chłoniaka anaplastycznego, EBUS-TBNA- (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration), przezoskrzelowa biopsja igłowa pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej, *EGFR* - gen receptora naskórkowego czynnika wzrostu, EUS-FNA - (endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration) biopsja igłowa pod kontrolą endosonografii wewnątrżprzełykowej, IHC- immunohistochemia, NGS- (new generation sequencing) sekwencjonowanie następnej generacji, NOS- (not otherwise specified) rak niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu, p40- białko p40, PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1, *ROS1* - protoonkogen *ROS*, TK- tomografia komputerowa, TTF1- (thyroid transcription factor) tarczycowy czynnik transkrypcyjny typu 1, USG- ultrasonografia

Rycina 1. Uprozczone etapy procesu diagnostycznego raka płuca (na podstawie Wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego - Nowotwory klatki piersiowej [7] i przeglądu *Breathe* 2024 [64]).

5.5. Leczenie i rokowanie

Podstawową metodą leczenia NDRP prowadzonego z intencją radykalną we wczesnych stopniach zaawansowania (w kwalifikacji TNM I-IIIa) jest leczenie operacyjne [24]. Kwalifikując chorego do leczenia operacyjnego należy wykonać badanie PET-TK z zastosowaniem fluorodeoksyglukozy (¹⁸F-FDG). Ważną grupą węzłów

chłonnych u chorych z potencjalnie operacyjnym rakiem płuca stanowi grupa węzłów chłonnych N2 (węzły chłonne podostrogowe i śródpiersiowe po stronie guza) - najczęściej potwierdzenie w nich obecności komórek raka płuca wiąże się z dyskwalifikacją z leczenia operacyjnego. W przypadku cech zajęcia kilku węzłów grupy N2 (w badaniu TK klatki piersiowej powiększenia ich wymiaru lub w badaniu PET-TK powiększenia lub wzmożonego wychwytu SUV) koniecznym etapem diagnostyki jest ocena histopatologiczna węzłów chłonnych śródpiersia za pomocą w pierwszej kolejności zabiegów endoskopowych z pobraniem biopsji: EBUS-lub EUS (jako endoskopowe metody mało inwazyjne) lub VATS (wideotorakoskopia).

W przypadku braku powiększania węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk w TK klatki piersiowej i/lub PET-TK z niskim wychwytem standaryzowanego współczynnika gromadzenia znacznika (SUV), obwodowego guza (występującego w zewnętrznej jednej trzeciej płuc) o średnicy ≤ 3 cm możliwe jest leczenie operacyjne bez konieczności weryfikacji histopatologicznej węzłów chłonnych śródpiersia [24].

Weryfikacja histopatologiczna jest także konieczna w przypadku braku cech zajęcia węzłów grupy N2 w badaniach obrazowych, ale z występującym guzem centralnym lub zajęciem węzłów wnęk płucnych. Chorzy z zajęciem węzłów N0-N1 są kandydatami do leczenia operacyjnego. W przypadku zajęcia jednej grupy węzłów z grupy N2 można uznać chorobę za potencjalnie resekcyjną. W takim przypadku zaleca się chemioterapię neoadiuwantową (w ostatnim czasie udokumentowano również wysoką wartość przedoperacyjnej immunochemioterapii). Jeśli po leczeniu indukcyjnym uzyskano zmniejszenie stopnia zaawansowania zajęcia węzłów chłonnych, wówczas możliwe jest leczenie operacyjne. Zajęcie węzłów N3 stanowi przeciwwskazanie do leczenia operacyjnego [24].

W ramach kwalifikacji do operacji torakochirurgicznej należy także ocenić stan kardiologiczny oraz funkcje układu oddechowego, w tym: przedoperacyjną natężoną objętość wydechu w pierwszej sekundzie (FEV1) i pojemność dyfuzyjną płuc dla tlenu węgla (DLCO) w celu zminimalizowania istotnych powikłań pooperacyjnych. U chorych, którzy osiągnęli wartości FEV1 lub DLCO poniżej 80 % wartości należnej należy wykonać badanie ergospirometryczne. Gdy maksymalne zużycie tlenu (VO_{2max}) wynosi <10 mL/kg/min, u pacjentów występuje potencjalnie wysokie ryzyko poważnych powikłań pooperacyjnych i w związku z tym leczenie operacyjne nie jest zalecane [24].

Preferowanym leczeniem operacyjnym jest VATS-lobektomia. Techniki operacyjne dążą do jak najmniej okaleczających procedur. Przestrzeganie zasad

dotyczących zakresu usuwania węzłów chłonnych podczas operacji jest konieczne w celu oceny radykalności zabiegu oraz ewentualnej kwalifikacji do leczenia adiuwantowego. Zaleca się usunięcie przynajmniej 6 węzłów chłonnych obejmujących 3 węzły śródpiersiowe (N2), w tym węzły rozwidlenia tchawicy (podostrogowe) oraz 3 węzły węłki i wewnątrzplucne (N1) [65].

Leczenie operacyjne jest także uzupełnione adiuwantową chemioterapią (w stadium II i IIIA wraz z pooperacyjną immunoterapią atezolizumabem w grupie chorych z ekspresją PD-L1 $\geq$ 50%). W przypadku niedoszczętej resekcji (R1- niedoszczętność mikroskopowa i R2- niedoszczętność makroskopowa) stosuje się także pooperacyjną radioterapię (RTH). Od niedawna w stadium IB-IIIA u chorych po leczeniu operacyjnym z dodatnią mutacją genu *EGFR* (delecja eksonu 19 *EGFR* lub substytucja L858R w eksonie 21) możliwe jest zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej (ozymertynybu), co znamienne zmniejsza ryzyko zgonu lub nawrotu choroby (o 80%) w stopniu IB-IIIA [66].

Wyniki leczenia operacyjnego pokazują, że 5-letnie przeżycie kobiet leczonych operacyjnie z powodu raka płuca jest istotnie wyższe niż mężczyzn. Różnica ta pozostawała niezmienną po analizie wielowymiarowej obejmującej wiek, historię palenia, ECOG, wynik badania histopatologicznego [67].

W przypadku przeciwwskazań do leczenia operacyjnego możliwa jest stereotaktyczna radioterapia (SBRT); w stopniu I-IIA- nie ma większych różnic skuteczności SBRT w porównaniu z leczeniem operacyjnym między mężczyznami i kobietami we wczesnym stadium NDRP [68, 69].

Chorzy w stopniu III są najczęściej leczeni za pomocą radiochemioterapii-jednoczasowej lub sekwencyjnej [24]. Po jednoczasowej radiochemioterapii możliwa jest terapia konsolidująca durwalumabem (w Polsce Program Lekowy umożliwia kwalifikację do durwalumabu niezależnie od ekspresji PD-L1).

W stadium IV możliwe sposoby leczenia to: chemioterapia, leczenie ukierunkowane molekularnie, immunoterapia, paliatywa radioterapia i leczenia objawowe. Uproszczony schemat leczenia raka płuca na podstawie wytycznych ESMO przedstawia rycina 2.

Metaanalizy dotyczące różnic w zakresie przeżycia między płciami u chorych leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej dla *EGFR* (EGFR-TKI) dają niespójne wyniki. Porównując stosowanie EGFR-TKI z chemioterapią u chorych z mutacjami *EGFR* wykazano wyższe przeżycie wśród kobiet w porównaniu z mężczyznami [70]. Inne wyniki przedstawił w metaanalizie Xiao, który nie stwierdził istotnych różnic w zakresie płci

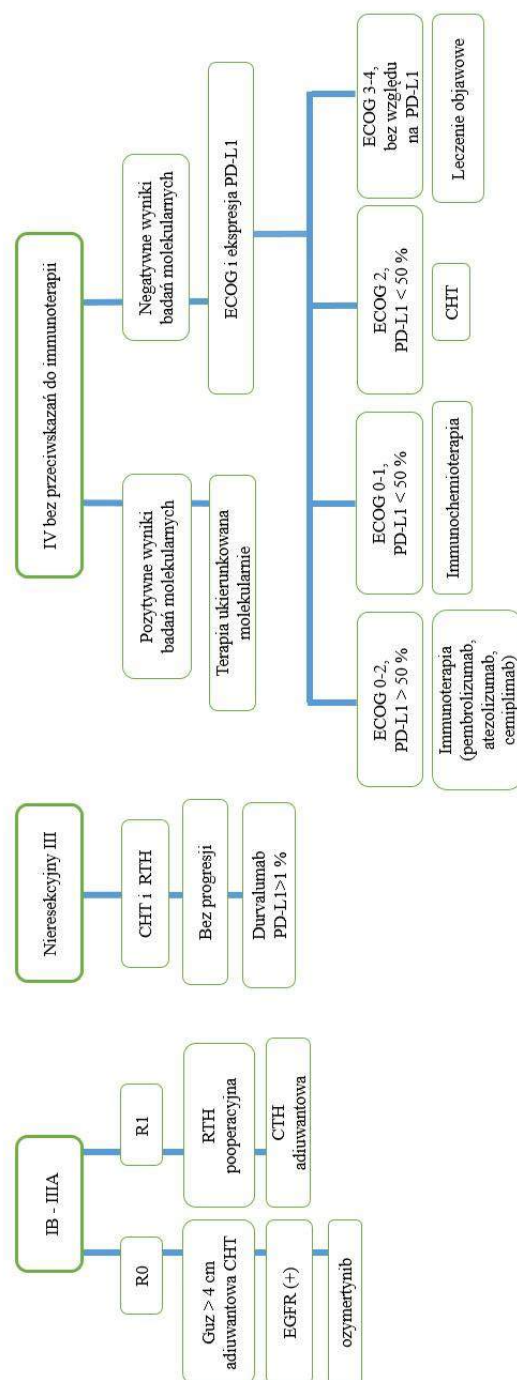
i palenia tytoniu w przeżyciu całkowitym w grupie leczonych EGFR-TKI w porównaniu z innymi terapiami systemowymi. W analizach podgrup, w porównaniu z placebo, wykazano jednak, że pacjentki z NDRP, które otrzymały terapię EGFR-TKI, miały dłuższe przeżycie całkowite niż mężczyźni [71].

Z uwagi na mały odsetek chorych ze zmianami molekularnymi w zakresie *ALK* i *ROS1* nie ma aktualne dowodów potwierdzających różnice w przeżyciu w zakresie płci wśród chorych leczonych inhibitorami *ALK* i *ROS1* [72,73].

Metaanalizy dotyczące różnic w zakresie wyników leczenia za pomocą immunoterapii u obu płci dają niespójne wyniki- zwraca się uwagę na heterogeniczność ramion interwencyjnych i kontrolnych, które stwarzają możliwość wprowadzenia stronniczości w wynikach tych badaniach [49].

Ogólnie zauważa się problem niższej reprezentacji kobiety w badaniach klinicznych [74]. W analizie wszystkich randomizowanych badań klinicznych dotyczących niedrobnokomórkowego raka płuca opublikowanych w latach 2010–2020 zauważono istotną różnicę w reprezentacji mężczyzn i kobiet ($p < 0,0001$). We wszystkich badaniach kobiety stanowiły 38,7 % pacjentów. W porównaniu do badań z lat 2010-2015, w badaniach z lat 2016-2020 udział kobiet wzrósł z 36,7 % do 41,4 % ($p = 0,0091$). Jednak nadal odsetek ten nie odzwierciedla ogólnego udziału kobiet w częstości występowania raka płuc, który w 2022 r. wyniósł około 50,2 % [75].

Pacjenci z zdiagnozowanym NDRP, powinni być uważnie monitorowani, nie tylko pod kątem wznowy ale także wczesnego wykrycia kolejnego pierwotnego raka płuca- ryzyko to szacuje się na 1–2 % rocznie, po leczeniu operacyjnym ryzyko to wynosi średnio 16 % [76].



CHT - chemioterapia, ECOG - skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu, PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1, R0 - doszczętność zarówno makroskopowa jak i mikroskopowa, R1 - niedoszczętność mikroskopowa, RTH- radioterapia

Rycina 2. Uproszczony schemat leczenia raka płuca na podstawie wytycznych ESMO [24].

5.6. Rak drobnokomórkowy

Częstość występowania DRP szacuje się na około 13 % wszystkich pierwotnych nowotworów płuca. Podtyp ten odróżnia występowanie wysokiego wskaźnika proliferacji, krótki okres podwojenia masy guza, bardzo częste występowanie przerzutów w momencie rozpoznania oraz chemiowrażliwość [7]. DRP należy do nowotworów neuroendokrynnych, a markerami wykorzystywanymi w różnicowaniu histopatologicznym tej grupy są m.in. cząsteczka adhezyjna CD56, chromogranina, synaptofizyna [64]. Zasady ustalenia stopnia zaawansowania pozostają takie same jak dla raka niedrobnokomórkowego. W chwili rozpoznania około 65 % chorych ma stawiane rozpoznanie w stadium IV klasyfikacji TNM [7]. Podstawową formą leczenia niezależnie od stopnia zaawansowania jest chemioterapia, także w stadiach zaawansowania I–III. Leczenie chirurgiczne w DRP stosuje się bardzo rzadko (w określonych przypadkach chorych w stadium I i II), jednak chorzy operowani stanowią mniej niż 5 % wszystkich chorych na DRP. W IV stopniu zaawansowania możliwe jest także stosowanie immunoterapii (za pomocą atezolizumabu lub durwalumabu) w skojarzeniu z chemioterapią [7,77]. Zachorowalność na DRP występuje z podobną częstością u obu płci, jest on silnie związany z paleniem tytoniu. Jedynie 2% przypadków chorych na DRP to chorzy, którzy nie byli palaczami tytoniu [78]. Rokowanie jest niepomyślne, pięcioletnie przeżycie wynosi ogółem około 7 % [79]. Baza literaturowa na temat specyfiki DRP u kobiet jest skąpa, obserwacje własne wskazują na brak istotnych różnic między kobietami i mężczyznami w diagnostyce, leczeniu i przebiegu choroby. Ponadto w niniejszej pracy skupiono się na raku niedrobnokomórkowym.

5.7. Uzasadnienie połączenia wskazanych publikacji w cykl

Cykl publikacji składa się z 4 artykułów- jednej pracy pogładowej oraz trzech prac oryginalnych. Wszystkie publikacje są poświęcone specyfice raka płuca u kobiet w różnych, istotnych aspektach w oparciu o badanie dużej grupy chorych. Publikacja nr 1 jest niejako wstępem do zagadnienia i stanowi aktualne podsumowanie problemu raka płuca u kobiet ze zwróceniem uwagi na epidemiologię, aspekt palenia tytoniu, występowania raka płuca u kobiet niepalących oraz wpływu innych czynników ryzyka niż palenie tytoniu m.in. wpływu estrogenów. Publikacje nr 2 i 3 stanowią podsumowanie retrospektywnej analizy chorych leczonych operacyjnie z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca – dane uzyskano z Rejestru Polskiej Grupy Raka Płuca (PLCSG). W publikacji nr 2 poddano analizie charakterystykę kliniczno-patologiczną i parametry przeżycia chorych, z uwzględnieniem różnic między płciami. W związku z wykazaniem w analizie, że u kobiet obserwowano większe korzyści kliniczne, w kolejnej pracy (publikacja nr 3) poddano szczegółowej ocenie kobiety leczone operacyjnie (z podziałem na młodsze i starsze). Ostatnia publikacja (nr 4), jako kontynuacja analizy problemu odmienności raka płuca u kobiet, stanowi porównanie charakterystyki kobiet i mężczyzn zakwalifikowanych do leczenia. Analizie poddano nie tylko aspekty kliniczne, ale także socjodemograficzne i psychologiczne (z wykorzystaniem dwóch testów psychologicznych: Skala Postrzeganego Stresu (PSS-10) i Skala Akceptacji Choroby (AIS).

Ostatecznie połączone publikacje dają aktualny wgląd w zagadnienie. Zabranie dużej liczby chorych pozwoliło, poza analizą sposobów leczenia, na porównanie danych demograficznych pomiędzy kobietami i mężczyznami i wyciągnięcie wniosków o charakterze ogólnym.

6. Materiał i metody

Publikacja 1

Lung cancer in women in 21st century.

doi: 10.21037/jtd-20-287

Publikacja nr 1 stanowi artykuł przeglądowy dotyczący aktualnego problemu raka płuca u kobiet.

Publikacja nr 2

Sex differences in clinico-pathologic characteristics and long-term survival among 17,192 surgically treated NSCLC patients: Nationwide population-based propensity score-matching study.

doi: 10.1016/j.suronc.2022.101873

Dane zebrano retrospektywnie z Rejestru Polskiej Grupy Raka płuca (PLCSG), który gromadzi dane z 30 ośrodków chirurgii klatki piersiowej w naszym kraju. W bazie tej znajdują się informacje o wszystkich chorych operowanych z powodu raka płuca z uwzględnieniem takich danych jak wiek i płeć chorego, stopień klinicznego i patomorfologicznego zaawansowania nowotworu, techniki chirurgicznej i zakresu operacji, powikłań oraz informacji o stanie pacjenta po operacji i wizytach kontrolnych. Do badania włączono grupę 17 192 pacjentów z rozpoznaniem NDRP, których poddano radykalnemu zabiegowi chirurgicznemu (resekcja R0, z wycięciem co najmniej sześciu węzłów chłonnych) w latach 2007–2020. Wykluczono chorych po nieradykalnej resekcji (R1), chorych z niekompletnymi danymi w bazie PLCSG oraz tych, którzy nie ukończyli obserwacji. Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Instytucie Gruźlicy i Choroby Płuc w Warszawie 83/2020). Chorzy podpisali formularz świadomej zgody na umieszczenie ich danych w Rejestrze. Pacjenci w ramach wizyt kontrolnych byli konsultowani przez torakochirurgów w ciągu pierwszych 3 tygodni po zabiegu. Dodatkowo przeprowadzano kontrolne konsultacje z torakochirurgiem co 3–5 miesięcy przez 5 lat i dokonywano kontroli badań obrazowych- w zależności od potrzeby (radiogram klatki piersiowej, tomografia komputerowa lub PET-TK). W badaniu, które stanowiło podstawę publikacji 2. uwzględniono populację pierwotną oraz grupy porównywalne uzyskane po dopasowywaniu wskaźnika skłonności *ang. propensity score matching* (PSM). Celem operacji PSM jest ograniczenie skutków błędów selekcji i czynników zakłócających w porównaniu przeżycia. PSM został oszacowany przy użyciu wielozmiennego modelu

regresji logistycznej, w którym płeć pacjentów była zmienną zależną, a jako zmienne potencjalnie zakłócające uwzględniono: wiek pacjentów, palenie papierosów, stadium kliniczne choroby, kategorię pT (stopień patologicznego zaawansowania guza pierwotnego), kategorię pN (stopień patologicznego zaawansowania zajęcia węzłów chłonnych), dostęp chirurgiczny, rozpoznanie histopatologiczne, rodzaj przeprowadzonej operacji, liczbę badanych i zajętych węzłów chłonnych N1 i N2, choroby współistniejące (np. cukrzycę insulinozależną, choroby układu nerwowego, niewydolność nerek, POChP). Te zmienne zostały uwzględnione w modelu, aby zapewnić, że grupy porównawcze są możliwie najbardziej podobne pod względem kluczowych cech, co pozwala na dokładniejsze porównanie wyników leczenia.

Krzywe przeżycia oszacowano metodą Kaplana-Meiera, a do porównania różnic pomiędzy grupami wykorzystano test log-rank. Model proporcjonalnego hazardu Coxa był stosowany w analizie jednowymiarowej i wieloczynnikowej w celu określenia wpływu na ryzyko śmierci pacjentów. Wartość p-value <0,05 uznawano za istotną statystycznie.

Publikacja nr 3

The clinico-pathological characteristics of surgically treated young women with NSCLC.

doi: 10.21037/tlcr-22-443

Podobnie jak w publikacji nr 2 dane zebrano retrospektywnie z bazy Polskiej Grupy Raka płuca (PLCSG), która obejmuje informacje o chorych operowanych z powodu raka płuca z 30 ośrodków chirurgii klatki piersiowej w Polsce. Do badania włączono grupę 11 460 kobiet w wieku od 22 do 87 lat (średnia wieku 65,5 lat), które leczono chirurgicznie w latach 2007–2020. Kryteria włączenia i wyłączenia oraz model obserwacji chorych po leczeniu były analogiczne jak w analizie stanowiącej podstawę publikacji nr 2. Wstępnie poddano ocenie dostępne dane literaturowe, celem identyfikacji optymalnego punktu odcięcia dla wieku. W dostępnych badaniach dotyczących leczenia chirurgicznego NDRP w różnych grupach wiekowych, młodszy wiek pacjentów wahał się od 40 do 66 lat. Ze względu na te różnice za punkt odcięcia w naszym badaniu został przyjęty wiek 55 lat i wyodrębniliśmy na jego podstawie dwie reprezentatywne grupy badawcze. Istotność statystyczną różnic pomiędzy obiema grupami oceniano za pomocą testu Wilcoxona. W przypadku danych kategoriycznych każdą kategorię zmiennych podsumowano jako odsetek występowania w subpopulacji pacjentów, a istotność statystyczną różnic oceniono

za pomocą testu Chi-kwadrat. W badaniu uwzględniono populację pierwotną oraz grupy porównywalne uzyskane po PSM. W tej metodzie użyto regresji logistycznej, a dostosowanie do potencjalnych czynników zakłócających uwzględniało następujące zmienne: pT, stadium choroby, rodzaj resekcji, dostęp chirurgiczny, rozpoznanie histopatologiczne, obecność mediastinoskopii, historie palenia i choroby współistniejące.

Celem PSM było wyeliminowanie możliwych różnic między grupami wynikających z tych zmiennych, co pozwoliło na bardziej precyzyjne porównanie wyników leczenia w ograniczonej kohorcie, skorygowanej o te kluczowe czynniki. Wybrane zmienne podsumowano za pomocą estymatora krzywej przeżycia Kaplana-Meiera, a różnice oceniono za pomocą testu log-rank. Moc predykcyjną i efekt każdej zmiennej oszacowano w modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

Publikacja nr 4

Lung Cancer in Women-Sociodemographic, Clinical and Psychological Characteristics with Comparison to Men.

doi: 10.3390/jcm13051450

Do badania włączono 100 kolejnych chorych (50 kobiet i 50 mężczyzn) z rozpoznaniem raka płuca i historią jego leczenia przyjmowanych do Poradni Onkologicznej (Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowego Instytutu Onkologii, w Warszawie) oraz Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii UCK WUM w okresie od stycznia do marca 2023 roku. Stosowano następujące kryteria włączenia (takie same dla kobiet i mężczyzn): histopatologiczne potwierdzenie raka płuca, udokumentowanie leczenia raka płuca, zdolność wyrażenia świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu i zrozumienia pytań zawartych w kwestionariuszach. Kryterium wykluczenia stanowiły choroby wskazujące na zaburzenia funkcji poznawczych. Dane demograficzne, informacje dotyczące historii palenia papierosów, wykształcenia, miejsca zamieszkania, wywiadu rodzinnego w kierunku chorób nowotworowych, pierwotnych objawów, przebiegu i historii choroby lub konieczności konsultacji z psychologiem/psychiatry w zakresie raka płuc zebrano na podstawie samodzielnie wypełnionej przez chorych ankiety. Ocenę psychologiczną przeprowadzono na podstawie samodzielnie wypełnianych przez chorych kwestionariuszy PSS-10 i AIS. Dane dotyczące rozpoznania histopatologicznego, rodzaju zmian molekularnych, stopnia zaawansowania (w oparciu o ósmą edycję klasyfikacji TNM)

i zastosowanego leczenia uzyskano z dokumentacji medycznej. Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (AKBE 5/2022).

Dane przedstawiono jako medianę wraz z rozstępem międzykwartylowym lub liczbę wyrażoną w procentach. Dla porównań pomiędzy grupami stosowano testy Wilcoxona lub Chi-kwadrat. Wyniki stosowanych testów uważano za istotne, gdy wartość p wyniosła poniżej 0,05.

7. Założenia i cel pracy

1. Prezentacja obecnych danych na temat raka płuca u kobiet z uwzględnieniem aspektów: zapadalności, badań przesiewowych, czynników ryzyka: palenia tytoniu, wpływu estrogenów, predyspozycji genetycznych.
2. Charakterystyka kliniczno-patologiczna chorych operowanych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca z oceną różnic między płciami oraz charakterystyka młodych kobiet operowanych z powodu raka płuca.
3. Ocena przeżycia kobiet chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca leczonych chirurgicznie w porównaniu do mężczyzn, z uwzględnieniem grupy młodych kobiet.
4. Analiza kliniczna, socjodemograficzna i psychologiczna kobiet chorych na raka płuca w porównaniu do mężczyzn.

8. Kopie opublikowanych prac

8.1. Publikacja nr 1



Review Article

Lung cancer in women in 21st century

Joanna Domagala-Kulawik, Anna Trojnar

Department of Internal Medicine, Pulmonary Diseases and Allergy, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Contributions: (I) Conception and design: J Domagala-Kulawik; (II) Administrative support: None; (III) Provision of study materials or patients: None; (IV) Collection and assembly of data: None; (V) Data analysis and interpretation: None; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

Correspondence to: Prof. Joanna Domagala-Kulawik, Department of Internal Medicine, Pulmonary Diseases and Allergy, Medical University of Warsaw, ul. Banacha 1a, 02 097 Warsaw, Poland. Email: jdomagala@wum.edu.pl

Abstract: Lung cancer is the first cause of death from malignant disease. The distressing epidemiological data show the increasing female to male incidence ratio for this tumor. A high incidence of lung cancer in never smokers with importance of environmental agents makes a problem among women. Adenocarcinoma (ADC) is noted in women with increasing rate and ethnic background impacts female lung cancer with differences in the incidence of genetic aberrations. The conception of different hormonal status is taken into consideration as potential explanation of variant cancer biology and clinical manifestation in women and men. The impact of 17- β -estradiol, estrogen receptors, aromatase expression, pituitary sex hormones receptors in carcinogenesis with relation between estrogens and genetic aberrations are investigated. The response to newest therapies among female is also different than in men. This overview summarizes currently available evidence on the specificity of female lung cancer and presents the direction of necessary studies.

Keywords: Lung cancer; women; adenocarcinoma (ADC); estrogen; *EGFR* mutation

Submitted Jan 08, 2020. Accepted for publication Jun 08, 2020.

doi: 10.21037/jtd-20-287

View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd-20-287>

Introduction

Malignant diseases are leading and growing global health problem. The epidemiologic data show an increasing incidence of many cancers. Among them lung cancer is the first cause of death due to malignancy in both sexes. The last 20 years brought spectacular progress in lung cancer diagnosis, recognition of molecular alterations and the mechanisms of host anti-cancer defense leading to treatment strategies with effective tailored therapies. Precise characterization of cancer (i.e., histology, molecular changes, tumor spread = stage of the disease) and patient (i.e., health conditions, performance status) are the basis for proper qualification to therapy.

The main lung cancer types include small cell lung cancer (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC) (currently occurring in more than 85% of cases). The recognition of main NSCLC types became possible thanks to use of immunohistochemistry with antibodies anti

p40 and anti TTF1. These are: squamous cell carcinoma (SQCC), adenocarcinoma (ADC), not otherwise specified (NOS) recognized in small biopsy and large cell carcinoma possible to diagnose in surgical biopsy (1). In the cases of ADC and NOS further molecular diagnosis is indicated for mutations in epidermal growth factor receptor (*EGFR*) gene and after that for rearrangement of anaplastic lymphoma kinase/c-ros oncogene 1 (*ALK/ROS1*). This molecular characteristic is recently extended with molecular aberrations of *BRAF*, *KRAS*, *MET*, *ERBB2*, *RET* (2).

The stage of disease, which is the most important prognostic factor is defined by TNM classification. This system was introduced in the 1940s. The last 8th lung cancer classification has been used since 2016 (3). In practice the application of this TNM system would not be possible without modern methods of imaging, endoscopy and biopsy techniques. Particularly the use of endobronchial ultrasound guided biopsy (endobronchial ultrasound, esophageal ultrasound with biopsy: EBUS/TBNA, EUS/

TNA) has considerably improved diagnosis of lymph nodes involvement with cancer cells. The resection of the tumor and radiotherapy remain the methods of choice of radical treatment. But yet, the majority of cases (more than 70%) are in the advanced stages of disease at recognition. The prolonged survival in these cases may be achieved thanks to the application of targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) or immunotherapy with immune check points inhibitors (ICIs) (4-6). The results of currently published clinical studies confirm the efficacy of ICIs combined with chemotherapy in advanced NSCLC (6).

The course of lung cancer even among the same histological types, clinical stages and similar molecular pattern is very different and unpredictable. The prognostic and predictive factors for lung cancer are everlastingly investigated. Clinical observation and epidemiological data justify our special attention paid to the distinctiveness of lung cancer in women. The aim of this review is to summarize available reports concerning selected important aspects of female lung cancer.

Taking into account the proper designation of the two terms: 'sex' and 'gender' we would like to point out that they should be differentiated in scientific elaborations. Biological sex refers to the anatomy and physiology of the reproductive system with secondary sex characteristics, while gender reflects an individual identification of the person. Therefore, the term 'sex' is accurate in the context of cancer biology, but the term 'gender' is not without significance in the psychological and behavioral context of the disease.

Lung cancer in women over the years

Chest tumors have been known since the 18th century, first mentioned by Batista Morgagni. The first comprehensive description of tumors of the lung was presented by Isaak Adler about one hundred years ago in the monograph *Primary malignant growth of the lungs and bronchi: a pathological and clinical study* (New York: Longmans, Green & Company 1912) (7,8). The author presented 374 cases of lung cancer estimating that lung cancer cannot be a problem compared to tuberculosis. It accounted for 1% of all malignancies. Unfortunately, no information about sex distribution in these firstly described cases is available. However, a few descriptions of abnormal "nests of epithelial cells...and epithelial clusters in the alveoli upon microscopic examination," in young woman were cited by Adler to emphasized the role of careful autopsy examination for lung

cancer diagnosis (8).

Nowadays the epidemiological data clearly illustrate a real problem of lung cancer. However, they require proper presentation to understand their value. The methodological aspects of the studies should be taken into account when epidemiological data are compared. Some of the cases may be disregarded because of imperfection of the diagnostic procedures or inaccuracy of reporting methods (9). The increasing incidence of the disease may be somewhat relative when diagnosis is improved and the problem is carefully observed. Consequently, the presented data are not always comparable and following the epidemiological changes over time requires caution. Here we demonstrate incidence and mortality due to lung cancer as a proportion of all malignant tumors (*Figure 1*). In our opinion it is proper way of showing current epidemiological status and may prove useful in comparable analyses. These pie charts show a dominant place of lung cancer among all malignant tumors. It seems to be reducing from 2011, when its incidence among women was shown to be 14% and mortality—26% of all cancers (12).

A prolonged survival in the aging population and significant improvement of care of heart and chronic diseases have led to the conditions in which malignant diseases have become a great and serious health problem worldwide. Lung cancer constitute one of the most common cancers among both sexes. Basing on the data from International Agency for Research on Cancer (WHO) the number of new lung cancer cases in 2018 in both sexes was about 2 million, which accounted for 11.6% of all cancers. The estimated global deaths were 1.8 million (1.2 million of males and about 600 thousand of females) what is accounted for 18.4% of all cancer deaths. The lung cancer incidence is the highest in Asia (58.5% of all lung cancer cases), Europe (22.4%) and North America (12.1%) (10). The world averaged incidence age standardized rates are estimated at 31.5 in males and 14.6 in females (per 100,000). The highest age standardized incidence rates in males (more than 40 per 100,000) are reported in Micronesia, Polynesia Central and Eastern Europe and in Eastern and Western Asia. In the countries of North and South America only Uruguay is recorded in the same group. Among women the highest incidence (>24/100,000) was noted in Micronesia, Western and Northern Europe, Northern America and Australia/New Zealand. In Eastern Europe the age standardized incidence rate was 11.9/100,000 (10). In Poland about 21,000 people received annually a new diagnosis of lung cancer (14,460

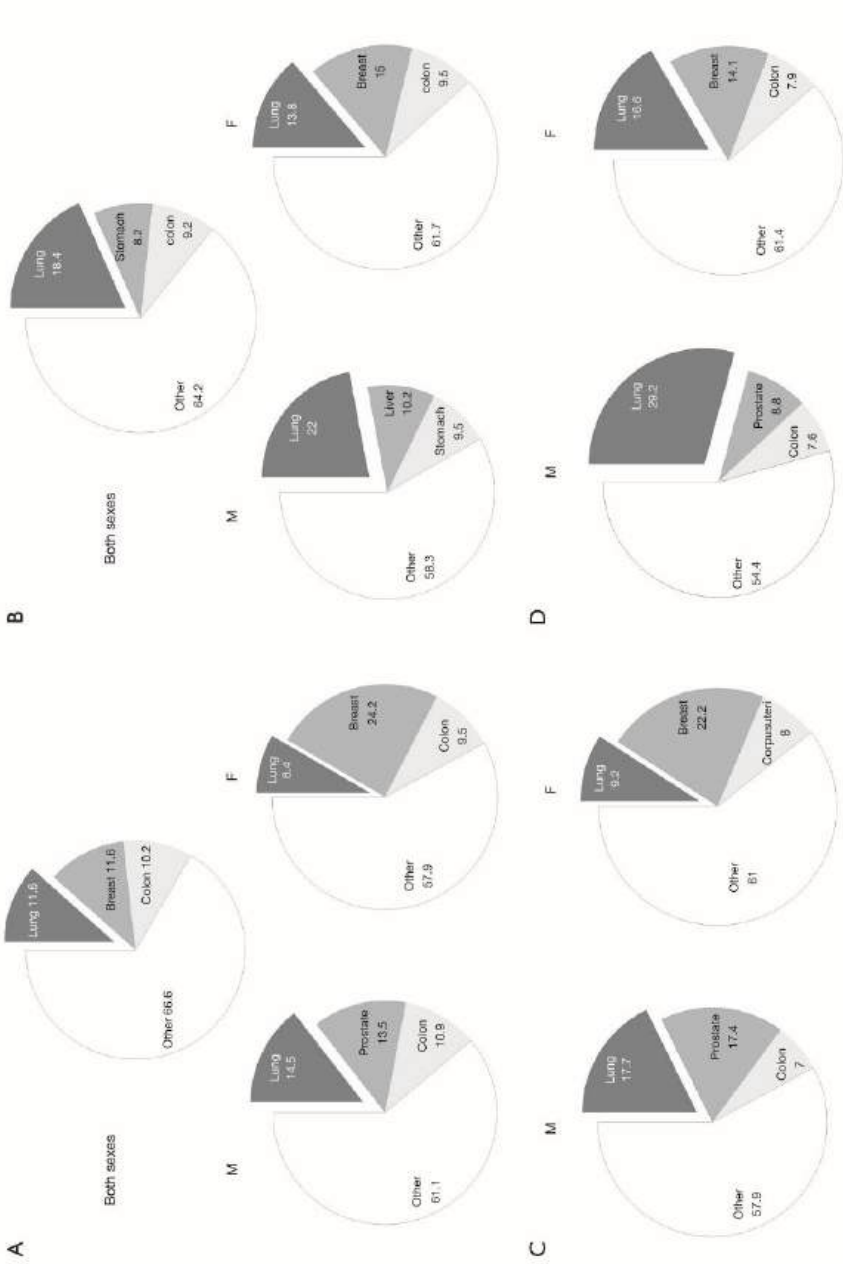


Figure 1 Distribution of new cases and the deaths for three most common cancers in the World [2018] and in Poland [2014]. The pie charts present each cancer proportion of all cancers. (A) Global incidence, (B) global mortality, (C) incidence in Poland, (D) mortality in Poland, M, male; F, female (10,11).

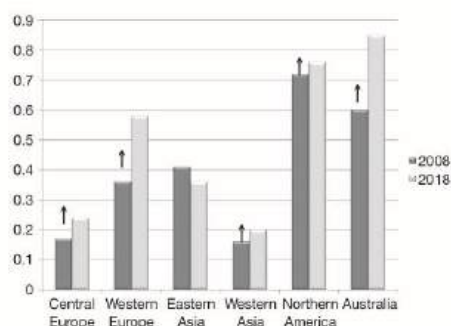


Figure 2 The ratio women to men of age-standardized incidence rate in 2018 vs. 2008 in the different parts of the world. The arrows show increasing tendency of this ratio. Synthesis from numerous cited publications.

men, 7,500 women, according to the data from 2015) (11). Over the last years it was the death cause of about 30% of all malignant neoplasms of males and 15% of females. For about 25 years a downward trend in incidence of lung cancer in males and a tendency to increase in females (Figure 2) have been observed. In the study presented by Radzikowska *et al.* in 1995 of 5,404 lung cancer patients only 14.5% were women. The mean age of women and men was similar (59.7 vs. 61.9 years, respectively). There was a prevalence of women in the group younger than 50 years with the ratio of male to female 1:3, while in patients over 50 years the ratio was 1:7. The study indicated that 75% of women with lung cancer were smokers (13). In addition, it presented a different profile of women and men with lung cancer in a large group. Jemal *et al.* analyzed age specific incidence of lung cancer in the US (14). The decreasing incidence of this cancer in both sexes was confirmed but, the decline was greater among men. The results show that among young white non-Hispanic population, female-to-male incidence rate ratio increased from 0.88 in the period 1995–1999 to 1.17 in the period 2010–2014. This ratio was recently the highest among young women diagnosed with localized, less advanced curable disease (15). The authors concluded that this tendency was not fully explained by susceptibility to smoking. A deep analysis of the epidemiology of lung cancer in women in US was presented by Henley *et al.* (16). Some points are worthy to underline: it was stated that lung cancer incidence does not differ between women and men in the young group of patients. There is a highest incidence

of lung cancer among white women. The non-Hispanic women suffer from more aggressive tumors than Hispanic. On the other hand, the survival rate is lower in black women (16).

Smoking

Cigarette smoking peaked in women 2 decades later than in men therefore the epidemic of lung cancer started later in women (17). Women began smoking predominantly during and after World War II. In contrast to men, who began smoking cigarettes at the beginning of the 20th century, with significant peaks of initiation during the two World Wars (18). Nowadays (data from 2016) it is estimated that in the United States 15.5% of all adults (37.8 million) were current cigarette smokers (among them 17.5% of males, 13.5% of females) (19). In Poland smoking habit among women remains high; in 2012, 24.4% of adults smokers were reported to be women (20). The studies by Jassem *et al.* indicated reduction in the proportion of smokers from 1979 through 2000 to 2013: among men 62.2% by 45% to 34% and among women from 30.3% by 24% to 20% (21,22). However, caution is required when the data concerning smoking are analyzed as some relevant information may be missed due to its collection based on self-reporting.

The susceptibility to harmful influence of tobacco smoke in women is reported with conflicting options. Epidemiological studies show that lung cancer in women is much less tobacco-dependent than in men. It was assessed in 2000 that 47% of lung cancer cases in women were a consequence of tobacco smoke (vs. 85% in men) (23). The group of S. Lam from Canada conducted the investigations of precancerous changes in bronchial epithelium evaluated using fluorescence bronchoscopy and special methods of bronchial biopsy examination (24). In one study 401 subjects were investigated to present sex-related differences in the grading of preinvasive bronchial lesions. The comparable number of cigarette smoking men and women were included in this study. The prevalence of high-grade preinvasive lesions and carcinoma *in situ* related to smoking were found to be lower in women than in men.

Although some authors reported higher risk of lung cancer development in men, the others did not confirm this observation. O'Keeffe *et al.* presented a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies (25). In this analysis data from 99 cohorts, of 7,113,303 individuals (46% women) were available. Current smoking was found to be associated with an age-adjusted relative risk (RR) of lung

cancer of 7.48 in women and 8.78 in men in comparison to non-smokers. The risk was similarly correlated with the number of cigarettes smoked per day in both sexes. The risk among former smokers did not differ between men and women. The authors concluded that a risk of lung cancer related to smoking was similar in both sexes, however, pointing out that it may remain underestimated as self-reported.

In a large study on 1,300,000 UK women the relationship between smoking with and mortality was analyzed (26). The 12 years relative risk of death of ever smoking *vs.* never smoking women was found to be second after chronic lung diseases and was 21.4 (19.7–23.2). An important benefit from early smoking cessation was shown in this study. The opinion that women find it more difficult to quitting smoking than men was repeated (27). In our unpublished observation women remained in abstinence longer than men and they were more likely to undergo anti-nicotine therapy.

Taking into account other risk factors for lung cancer development the environmental tobacco smoke (ETS) is not to overestimated. Yet, it is doubtful whether ETS should be included next to other risk factors apart from smoking. Indeed, this agent is extremely difficult to assess and measure. No data concerning ETS in patients anamneses are available, no objective methods of counting ETS "intensity" have been developed (28). However, our knowledge of relationships at home and in the workplace in the near history justifies the decision to estimate a considerable exposure of women to ETS. In Poland more than 60% of men were smokers in the 1970s and 1980s. Today female lung cancer patients aged 70–80 years, who might have spent almost all their lives in the conditions of tobacco smoke exposure are the 'victims' of common smoking burden. The mechanisms of action of direct and second-hand tobacco smoke differ. It was presented that side stream of smoke is much more dangerous than the main one. Therefore, ETS is an important agent responsible for such high incidence of lung cancer among "never smoking" women in 21st century.

Lung cancer screening

The only method to achieve an early lung cancer diagnosis in population seems to be a screening with low dose computed tomography (LDCT). The goal of lung cancer screening is to detect tumor in early stage when radical therapy is possible, the survival rate and a reduction of mortality can

be achieved. The results of large randomized trial known as the National Lung Screening Trial (NLST) were published in 2011 showing 20% reduction of lung cancer mortality in the LDCT group when compared with classic Chest X-ray or no intervention (29). The debate on the system of qualification to screening program, proper algorithms of care, cost-effectiveness, psychological aspects of lung tumor recognition is ongoing. In recently launched programs one of the criteria is more than 30 pack years smoking history (in majority) (30). It may be discriminating for women, among whom heavy smokers are less numerous than among men. Moreover, lung cancer is a frequent cause of death in never smokers, who are out of screening programs and among whom women are in majority. Interestingly, in NLST the number of women was 10,952 *vs.* 15,770 of men (29). In the other screening programs a proportion of women was lower: mean 60% for men to 30% for women. In the results of the NELSON study the data concerning sex were available (31). In this study inclusion criteria were as follow: subjects aged 50 to 75 years, smokers with history of more than 15 pack years or ex-smokers from less than 10 years ago. There were 16.5% of women in the study group, 17% of women in the group with lung cancers identified by LDCT. The group of women in this study was younger, with shorter history of smoking and the female patients were classified to significantly lower lung cancer stages than male. All of these results provide the evidence of the rationale for the modification of screening programs which would include women with short smoking history or even the never smoking ones with documented exposure to ETS (16).

There is a prevalence of ADC in women. This type of lung cancer presents different forms with different degree of aggressiveness. The early forms of ADC could be detected as ground glass opacities (GGO) by high-resolution computed tomography (HRCT). The presence of solid part in GGO indicates malignant component and influences on classification and prognosis. The following forms of GGO with solid part are presented in 8th lung cancer classification: cT1mi (minimal invasive ADC) with solid part 0–5 mm; cT1a with solid part 6–10 mm; cT1b with solid part 11–20 mm; and cT1c with solid part 21–30 mm (3). Detection of these early forms of cancer is extremely important giving a chance for radical treatment. This may concern in majority women without smoking history. The course of these forms of lung cancer are mainly asymptomatic with incidental recognition. Unfortunately, this early ADC in nonsmoking women is out of screening range.

Lung cancer and never smoking women

Lung cancer in never-smokers is estimated at 10–15% of all cases and is ranked 7th among all causes of cancer deaths (32). NSCLC among never-smokers is diagnosed in about 53% of women and only 15% of men. Incidence rate of lung cancer among never smokers (per 100,000 person-years) ranged from 14.4 to 20.8 in women and 4.8 to 13.7 in men and ADC is the most commonly diagnosed histological type (33). In Japanese population 75% of female patients with lung cancer are non-smokers (34). Thus, lung cancer in never smokers is a real problem among women. As it was presented in the meta-analysis by O'Keeffe *et al.*, among 500,000 subjects the incidence of lung cancer was 30% higher in never smoking women than men in the US, while in an Australian cohort the proportion of patients with lung cancer was 18% for women and 3% for men (25). Other risk factors apart from smoking are numerous, difficult to assess and are not included in screening programs (30,32). These are radon, indoor fumes from cooking and heating stoves. Lung cancer risk connected with combustion of fuel emission was pointed and found to have high prevalence in women. Many analyses from developing countries confirmed increased risk for lung cancer in women exposed to biomass fuel and cooking. The combustion products contain probable carcinogens (as dibenz/*a,b*/anthracene, cyclopenta/*cd*/pyrene and 1,3-butadiene) (35). It is estimated that the lung cancer deaths were connected with PM 2.5 in 10% of men and 18% in women in China. Air pollution is responsible for the significant increase of ADC incidence in China (36). The importance of coal use was emphasized and the association persisted regardless of smoking (37). Recently the additional risk factors for lung cancer e.g., chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and fibrotic lung disorders have been identified (38). COPD is not an uniform disease and the emphysema phenotype is much more associated with lung cancer than the bronchitis pattern (39). A risk of lung cancer in COPD patients is reported to be 2- to 6-fold higher regardless of smoking and in many observational studies COPD occurred in about 50% of lung cancer patients. The study of 2,222 patients from China showed 32.6% prevalence of COPD in newly diagnosed lung cancer cases. There were 552 (24.8%) women in this study group, and in 88 women (12.2%) COPD was diagnosed (40). Women seem to be more susceptible to COPD than men although different risk factors to develop this disease in both sexes are known. Women suffering from COPD are younger,

with shorter smoking history than men and are likely to have a phenotype with bronchitis rather than emphysema. The decline in the results of pulmonary function tests in post-menopausal women regardless of age related changes was observed (41). The quality of life was lower in women suffering from COPD than in men and less successful long term smoking cessation among women was reported (42).

Interstitial lung diseases with most severe e.g. idiopathic pulmonary fibrosis are recognized more frequently among men with an increased risk of SQCC (38;43). This clinical problem in women needs further investigations.

Intrinsic-individual predisposition

The female susceptibility to carcinogenic effect of tobacco smoke being a subject of different opinion might be explained by genetic predisposition. The clearance of nicotine was found to be higher in women than in men independently of hormonal status (44). The expression of *CYP1A1* gene involved in metabolism of polycyclic hydrocarbons from tobacco smoke was found to be elevated in women. The glutathione S transferase M1 enzyme mutation, leading to a high probability of lung cancer development in female smokers was also observed (45). In general, the most frequently mutated gene in all types of lung cancer is tumor protein 53 (TP53). A higher incidence of TP53 mutations in women than in men in the group of smokers was observed whereas in non-smokers the results were opposite (46). The lower capacity of DNA repair is observed in women: both smokers and non-smokers, which shows that this genetic alteration plays smoking-independent role in lung cancer (2,47). Gastrin releasing peptide (GRP) is involved in carcinogenesis. The gene for GRP receptor is linked with X chromosome and is expressed in the airway cells of nonsmoking women but not in men (34). ADC is most the frequently recognized histological type of NSCLC in both sexes with significant predominance in women. The reported proportion varies from 40% to 60%. ADC is not a uniform type of cancer with recognizable early lesions (such as atypical adenomatous hyperplasia) visible in GGO on CT up to very aggressive undifferentiated mucinous forms (2,48). In ADC many driver mutations were identified, as follows: *EGFR* (10–30%), *FGFR1* (20%), *KRAS* (15–30%), *PIK3CA* (2–5%), *ERBB2* (*HER2*) (2–5%), *BRAF* (1–3%), *ALK* (3%), *ROS1* (1%) (49). The high rate of these mutations was found in never smokers and in women, and the higher rate was noted in Asia and South America. This group of

patients have benefit from targeted therapy which refers to monoclonal antibodies or small molecules TKIs. Data from Asia sheds light on genetics of female lung cancer, which shows certain differences when compared to Caucasian patients. These are: a longer survival, higher response rates to chemotherapy and targeted therapy in Asian patients (50). More than 30% of patients with lung cancer in Asia never had a smoking status and more than 50% of lung cancers occur in women who were never-smokers (51). Meta-analyses (52) which were conducted to characterize the patterns of mutations in NSCLC and comparing them between Western and Asian population demonstrate the difference between the incidence of mutation in connection with ethnic background. *EGFR* mutation occurred in Asian population in 47.9% of ADC cases while in Western population in 19.2%. Frequency of *EGFR* mutations in lung cancer is the highest in Vietnam (64.2%), Taiwan (62.1%) and Thailand (53.8%). Also, in the Philippines or China it is observed in more than 50% of patients. It is known that *EGFR* mutation occurs independently of smoking (53). Driver mutations were detected in 79% of female never-smoker Asian patients with lung ADC and the most frequent was *EGFR* mutation (63%) (54), whereas *KRAS* and *LKB1* mutations are more frequent in Western population. Soh *et al.* reported that mutations or copy number gains (CNGs) of the *EGFR* and *KRAS* genes differ between Asian and non-Asian patients with lung ADC (55). *EGFR* CNGs (g*EGFR*) occurred more frequently than *EGFR* mutations (m*EGFR*) (46% vs. 38% in Asians; 21% vs. 10% in non-Asians), whereas *KRAS* mutations (m*KRAS*) were more frequent than *KRAS* CNGs (g*KRAS*) (13% vs. 7% and 35% vs. 4%, respectively). The never smoking status was associated with m*EGFR* and g*EGFR*, in contrast to m*KRAS* occurred significantly more frequently among patients with smoking history (55). As evidenced by the study in which never-smoking women of East Asian origin with ADC were enrolled, patients with *EGFR* amplification had a significantly worse outcome in univariate analysis (56). On the other hand in a retrospective population-based study of NSCLC cases between 1991 to 2005, Asian ethnicity was evidenced as an independent favorable prognostic factor for overall survival in NSCLC regardless of smoking status (57).

Hormonal status

Looking for the reason for the specificity of lung cancer biology and clinics in women, the conception of sex dimorphism is taken into consideration. Estrogens are

postulated as an important agent in cancer development and progression. At the background—two types of estrogen receptors: ER α and ER β in the lung epithelium are identified. However, the expression of ER β is twice more higher than ER α (58) (Figure 3). Their role is to form complete alveolar units in females and males (59). As it was shown in the studies on mice, ER α is responsible for proper differentiation of the lung and provides correct numbers of alveoli per surface, whereas ER β controls the development of extracellular matrix and provide elasticity (60,61). The expression of ER β is elevated in lung cancer (62) and it is noticed more often in premenopausal women than in postmenopausal women and in men (63). 17- β -estradiol (E2) which is the most potent form of estrogen was analyzed in the studies as a possible agent in carcinogenesis. The results show that high concentration of 17- β -estradiol can have an important impact on the development of lung cancer (64). For example, in premenopausal women higher concentration of estrogen is associated with worse survival, just as in men with advanced NSCLC—higher concentration of 17- β -estradiol is related to worse survival than in those men with lower. Estrogens may influence metabolism of carcinogens in tobacco smoke, e.g., by induction of *CYP1A1* gene (34).

Aromatase (ARO) plays a crucial role in estrogen synthesis. High expression, in even up to 86% of NSCLC tissue in both sexes was found (65,66). The higher ARO expression in metastases than in primary tumors was found suggesting that this enzyme is locally synthesized, which can lead to tumor progression (67). Thus, ARO seems to play an important role in carcinogenesis in lung cancer through the local production of 17- β -estradiol and by conversion of androgens to estrogen also in men (34,68). The data which are capable of confirm that postmenopausal women are at higher risk than premenopausal are limited (69). In one study postmenopausal status with elevated ARO and ER β expression was predictor to shorter survival (70).

The group of Kucia *et al.* reported the presence of functional receptors for pituitary sex hormones in lung cancer cell lines (71). They conducted the study to show that pituitary sex hormones are involved in pro-metastatic potency in lung cancer.

There are some reports on the relationship between estrogens and *EGFR* mutations. It was shown that 17- β -estradiol activates *EGFR* pathways in NSCLC and the relationship between *EGFR* and ARO were found. In the study of Deng *et al.* a high expression of ER β correlated with *EGFR* mutations and the opposite prognostic

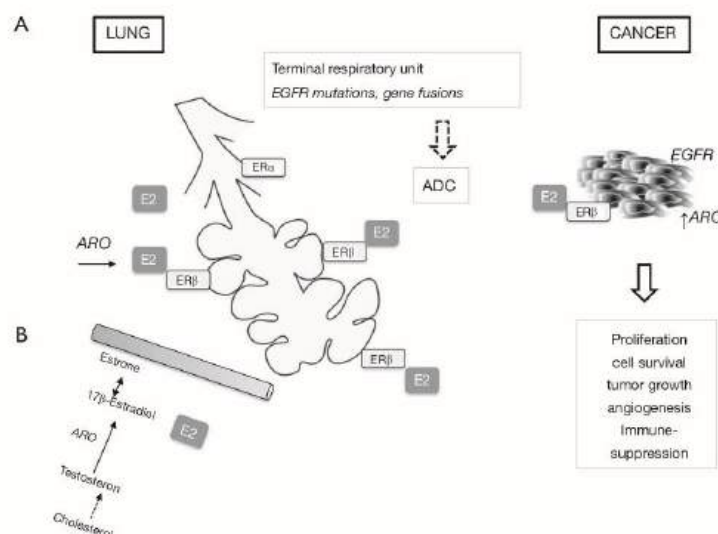


Figure 3 Estrogens in lung adenocarcinoma (ADC). The source of estrogens in lung environment is from circulation (B) or they are produced locally (A). The elevated level of E2 (17- β -estradiol) and overexpression of receptors to E2-ER α as well as aromatase (ARO) enzyme are involved in carcinogenesis in terminal airways and in tumor progression. There is association of thyroid transcription factor-1 (TTF-1) positivity with estrogen axis.

significance was found-positive for EGFR while negative for ER β expression (72). The use of ARO inhibitors could improve response to TKIs in advanced NSCLC supporting the role of estrogens in EGFR pathways (65,66). Recently an impact of estrogens on the modulation of cancer environment has been evaluated. There is some evidence that E2 signaling contributes to pro-tumor immunity and may have an impact on immunotherapy (73).

All of these results beg the question if hormone replacement therapy (HRT) can contribute to lung cancer development. The answer is still not clear. Some studies have shown an increased risk (even up to 50% for 10 years of use) (74) and higher mortality among women receiving HRT whereas others have not confirmed that association (75,76). The answer to HRT is individual; the prolonged estrogen- progestin usage could contribute to cancer development with genetic predisposition and premalignant epithelial damage (77). Recently some clinical trials with the agents targeted estrogen pathways are conducted. These are: ARO inhibitors, the reversible nonsteroidal agents, ER modulators or degraders (77,78).

Clinical course and treatment

There is growing body of evidence that the outcome in thoracic malignancy in women is better than in men (79,80). Over the years the differences between men and women in the survival rate for many cancers were observed. Up to 37% higher risk of death from cancer in men versus women was reported (80). Some explanation may be simple as in the elderly men suffer from many chronic diseases and these comorbidities significantly worse lung cancer course (COPD, heart failure, atherosclerosis, diabetes). All of the above are at least related to smoking and tobacco smoking is an unfavorable prognostic factor in malignant disease and women are saved in this aspect. The large study by Wainer *et al.* was performed to compare sex differences in the context of TNM staging (80). In their study two data set were compared: Australian surgical base (555 patients) and American-SEER registry of patients who had underwent resection (47,706 patients). The aim of the study was to assess the effect of sex on survival in each stage according to the new 8th classification. A prevalence of

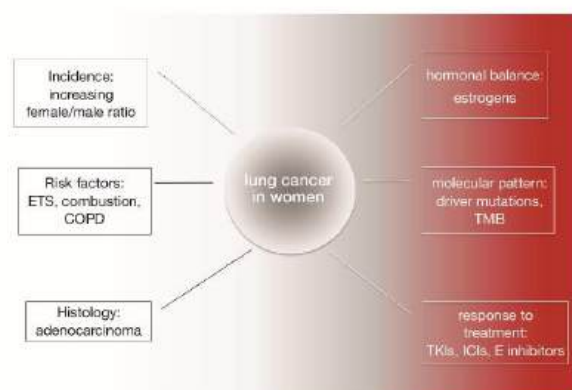


Figure 4 Lung cancer in women: what we know and what should we get to know. COPD, chronic obstructive pulmonary disease; E, estrogens; ETS, environmental tobacco smoke; ICIs, immune checkpoint inhibitors; TKIs, tyrosine kinase inhibitors; TMB, tumor mutational burden.

never smokers among women was noted, but there were only in 27.7%; 72.3% were ever smokers. The ADC was significantly higher in women than in men and it was more than 65%. The output proportion of women and men in each NSCLC stage was comparable. However, the 5-year survival for women was significantly higher than for men (in the Australian cohort 68.9% vs. 53.9%, in SEER 65.6% vs. 55.2% respectively). This difference remains unchanged after multivariate analysis including age, smoking history, ECOG PS, histology. These observations lead to the conclusion that “*incorporating of sex...would allow for more accurate prognostication and heterogeneity currently seen in TNM staging*”.

The response to the newest therapies among female is of interest. As benefits of TKIs in women is well known, the results of immunotherapy with ICIs in women are the subject of research. Our studies we did not find any significant influence of sex on immune status of lung cancer patients (81-83). In the recently published meta-analysis of 23 randomized clinical trials no differences in response to ICIs between sexes were found (84). In the first study showing superiority of nivolumab vs. docetaxel the proportion of women was very low, which was not surprising because the study groups included only patients with SQCC (85). In the Keynote trial with pembrolizumab all lung cancer types were incorporated and proportion of males to females was comparable. The greater benefit of the treatment was found for men. In the study with durvalumab

the proportion of women was 30% and the results of treatment were similar in both sexes (86). In the OAK study conducted with atezolizumab proportion of women was 39%. The results showed that the overall survival in the group treated with ICI was longer in women when compared to docetaxel and when compared with men (16.2 vs. 11.2 vs. 12.6 months respectively) (87). In the meta-analysis presented by Pinto *et al.* no clear benefit for women of nivolumab nor pembrolizumab when compared with chemotherapy was found (88). It may be expected that the influence of sex on ICIs effectiveness will be observed and better elucidated due to the common use of this treatment in practice.

Conclusions

The data presented in this review show that the attention should be focused on the dissimilarity of lung cancer in women. *Figure 4* presents the main aspects of lung cancer in women, importance of some risk factors and the main topics for research. There is evidence showing different tendency in the lung cancer rate in both sexes showing slow decrease or even a lack of decrease of the incidence in women. The different risk factors in women should lead to certain modification in screening programs. More effort should be put into the treatment of nicotine addiction in young women. The exploration of other than cigarette smoke environmental risk factors could bring health-related legal

regulations. Finally, the prevalence of ADC as 'female' lung cancer requires wide area of exploration in the aspect of genetics, female hormone pathways and modification of the tumor environment. There is a growing body of evidence as to how much effort must be put into the reduction of the spread of lung cancer in women.

Acknowledgments

Funding: None.

Footnote

Conflicts of Interest: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form (available at <http://dx.doi.org/10.21037/jtd-20-287>). The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Statement: The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Open Access Statement: This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), which permits the non-commercial replication and distribution of the article with the strict proviso that no changes or edits are made and the original work is properly cited (including links to both the formal publication through the relevant DOI and the license). See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

References

1. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015;10:1243-60.
2. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Lung Cancers: Molecular Characterization, Clonal Heterogeneity and Evolution, and Cancer Stem Cells. *Cancers (Basel)* 2018;10:248.
3. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, et al. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest* 2017;151:193-203.
4. Larsen JF, Cascone T, Gerber DE, et al. Targeted therapies for lung cancer: clinical experience and novel agents. *Cancer J* 2011;17:512-27.
5. Domagala-Kulawik J. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer - towards daily practice. *Adv Respir Med* 2018;86.
6. Brahmer JR, Govindan R, Anders RA, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother Cancer* 2018;6:75.
7. Domagala-Kulawik J. Lung cancer. In 100 years of monograph by Issak Adler. *Pneumonol Alergol Pol* 2012;80:581-2.
8. Classics in oncology. Primary malignant growths of the lung. Isaac A. Adler, A.M., M.D. *CA Cancer J Clin* 1980;30:295-301.
9. Rich A, Baldwin D, Alfageme I, et al. Achieving Thoracic Oncology data collection in Europe: a precursor study in 35 Countries. *BMC Cancer* 2018;18:1144.
10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
11. Dittkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. Cancer in Poland in 2015. *Krajowy Rejestr Nowotworów* 2017.
12. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011;32:605-44.
13. Radzikowska E, Glaz P. Lung cancer—differences of incidence between the sexes. *Pneumonol Alergol Pol* 2000;68:417-24.
14. Jemal A, Miller KD, Ma J, et al. Higher Lung Cancer Incidence in Young Women Than Young Men in the United States. *N Engl J Med* 2018;378:1999-2009.
15. Jemal A, Ma J, Siegel RL. Incidence of Lung Cancer among Young Women. *N Engl J Med* 2018;379:990-1.
16. Henley SJ, Gallaway S, Singh SD, et al. Lung Cancer Among Women in the United States. *J Womens Health (Larchmt)* 2018;27:1307-16.
17. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, et al. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e1S-29S.
18. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1672-94.
19. Jamal A, King BA, Neff LJ, et al. Current Cigarette Smoking Among Adults - United States, 2005-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:1205-11.

20. Giovino GA, Mirza SA, Samet JM, et al. Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. *Lancet* 2012;380:668-79.
21. Jassem J, Przewozniak K, Zatonski W. Tobacco control in Poland: successes and challenges. *Transl Lung Cancer Res* 2014;3:280-5.
22. Wramner B, Zatonski W, Pellmer K. Premature mortality in lung cancer as an indicator of effectiveness of tobacco use prevention in a gender perspective—a comparison between Poland and Sweden. *Cent Eur J Public Health* 2001;9:69-73.
23. Bray F, Tycezyński JE, Parkin DM. Going up or coming down? The changing phases of the lung cancer epidemic from 1967 to 1999 in the 15 European Union countries. *Eur J Cancer* 2004;40:96-125.
24. Lam S, leRiche JC, Zheng Y, et al. Sex-related differences in bronchial epithelial changes associated with tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:691-6.
25. O'Keeffe LM, Taylor G, Huxley RR, et al. Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018;8:e021611.
26. Pirie K, Peto R, Reeves GK, et al. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet* 2013;381:133-41.
27. North CM, Christiani DC. Women and lung cancer: what is new? *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2013;25:87-94.
28. Ni X, Xu N, Wang Q. Meta-Analysis and Systematic Review in Environmental Tobacco Smoke Risk of Female Lung Cancer by Research Type. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:1348.
29. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
30. Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M, et al. ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Respir J* 2015;46:28-39.
31. Horeweg N, van der Aalst CM, Thunnissen E, et al. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:848-54.
32. Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, et al. Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res* 2009;15:5626-45.
33. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol* 2007;25:472-8.
34. Siegfried JM. Women and lung cancer: does oestrogen play a role? *Lancet Oncol* 2001;2:506-13.
35. Ke R, Shukla SD, Gautam SS, et al. The role of environmental exposure to non-cigarette smoke in lung disease. *Clin Transl Med* 2018;7:39.
36. Parascandola M, Xiao L. Tobacco and the lung cancer epidemic in China. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8:S21-30.
37. Kurmi OP, Arya PH, Lam KB, et al. Lung cancer risk and solid fuel smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2012;40:1228-37.
38. Naccache JM, Gibiot Q, Monnet I, et al. Lung cancer and interstitial lung disease: a literature review. *J Thorac Dis* 2018;10:3829-44.
39. Denholm R, Schuz J, Straif K, et al. Is previous respiratory disease a risk factor for lung cancer? *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:549-59.
40. Wang W, Dou S, Dong W, et al. Impact of COPD on prognosis of lung cancer: from a perspective on disease heterogeneity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3767-76.
41. Triebner K, Matulunga B, Johannessen A, et al. Menopause Is Associated with Accelerated Lung Function Decline. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1058-65.
42. Jenkins CR, Chapman KR, Donohue JF, et al. Improving the Management of COPD in Women. *Chest* 2017;151:686-96.
43. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2015;147:157-64.
44. Hukkanen J, Jacob P III, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev* 2005;57:79-115.
45. Tang DL, Rundle A, Warburton D, et al. Associations between both genetic and environmental biomarkers and lung cancer: evidence of a greater risk of lung cancer in women smokers. *Carcinogenesis* 1998;19:1949-53.
46. Toyooka S, Tsuda T, Gazdar AE. The TP53 gene, tobacco exposure, and lung cancer. *Hum Mutat* 2003;21:229-39.
47. Kligerman S, White C. Epidemiology of lung cancer in women: risk factors, survival, and screening. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:287-95.
48. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8:381-5.
49. Levy MA, Lovly CM, Pao W. Translating genomic information into clinical medicine: lung cancer as a

- paradigm. *Genome Res* 2012;22:2101-8.
50. Soo RA, Kawaguchi T, Loh M, et al. Differences in outcome and toxicity between Asian and caucasian patients with lung cancer treated with systemic therapy. *Future Oncol* 2012;8:451-62.
 51. Toh CK, Wong EH, Lim WT, et al. The impact of smoking status on the behavior and survival outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Chest* 2004;126:1750-6.
 52. Dearden S, Stevens J, Wu YL, et al. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol* 2013;24:2371-6.
 53. Mitsudomi T. Molecular epidemiology of lung cancer and geographic variations with special reference to EGFR mutations. *Transl Lung Cancer Res* 2014;3:205-11.
 54. Ha SY, Choi SJ, Cho JH, et al. Lung cancer in never-smoker Asian females is driven by oncogenic mutations, most often involving EGFR. *Oncotarget* 2015;6:5465-74.
 55. Soh J, Toyooka S, Matsuo K, et al. Ethnicity affects EGFR and KRAS gene alterations of lung adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2015;10:1775-82.
 56. Sholl LM, Yeap BY, Iafrate AJ, et al. Lung adenocarcinoma with EGFR amplification has distinct clinicopathologic and molecular features in never-smokers. *Cancer Res* 2009;69:8341-8.
 57. Ou SH, Ziogas A, Zell JA. Asian ethnicity is a favorable prognostic factor for overall survival in non-small cell lung cancer (NSCLC) and is independent of smoking status. *J Thorac Oncol* 2009;4:1083-93.
 58. Ivanova MM, Mazhawidza W, Dougherty SM, et al. Activity and intracellular location of estrogen receptors alpha and beta in human bronchial epithelial cells. *Mol Cell Endocrinol* 2009;305:12-21.
 59. Tam A, Morrish D, Wadsworth S, et al. The role of female hormones on lung function in chronic lung diseases. *BMC Womens Health* 2011;11:24.
 60. Massaro D, Massaro GD. Estrogen regulates pulmonary alveolar formation, loss, and regeneration in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;287:L1154-9.
 61. Massaro D, Massaro GD. Estrogen receptor regulation of pulmonary alveolar dimensions: alveolar sexual dimorphism in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;290:L866-70.
 62. Siegfried JM, Hershberger PA, Stabile LP. Estrogen receptor signaling in lung cancer. *Semin Oncol* 2009;36:524-31.
 63. Rodriguez-Lara V, Pena-Mirabal E, Baez-Saldana R, et al. Estrogen receptor beta and CXCR4/CXCL12 expression: differences by sex and hormonal status in lung adenocarcinoma. *Arch Med Res* 2014;45:158-69.
 64. Bai Y, Shen W, Zhu M, et al. Combined detection of estrogen and tumor markers is an important reference factor in the diagnosis and prognosis of lung cancer. *J Cell Biochem* 2019;120:105-14.
 65. Rodriguez-Lara V, Hernandez-Martinez JM, Arrieta O. Influence of estrogen in non-small cell lung cancer and its clinical implications. *J Thorac Dis* 2018;10:482-97.
 66. Weinberg OK, Marquez-Garban DC, Fishbein MC, et al. Aromatase inhibitors in human lung cancer therapy. *Cancer Res* 2005;65:11287-91.
 67. Márquez-Garban DC, Chen HW, Goodlick L, et al. Targeting aromatase and estrogen signaling in human non-small cell lung cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1155:194-205.
 68. Niikawa H, Suzuki T, Miki Y, et al. Intratumoral estrogens and estrogen receptors in human non-small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:4417-26.
 69. Min L, Wang F, Liang S, et al. Menopausal status and the risk of lung cancer in women: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7065.
 70. Mah V, Seligson DB, Li A, et al. Aromatase expression predicts survival in women with early-stage non small cell lung cancer. *Cancer Res* 2007;67:10484-90.
 71. Abdelbaset-Ismael A, Pedziwiatr D, Schneider G, et al. Pituitary sex hormones enhance the prometastatic potential of human lung cancer cells by downregulating the intracellular expression of heme oxygenase 1. *Int J Oncol* 2017;50:317-28.
 72. Deng F, Li M, Shan WL, et al. Correlation between epidermal growth factor receptor mutations and the expression of estrogen receptor-beta in advanced non-small cell lung cancer. *Oncol Lett* 2017;13:2359-65.
 73. Rothenberger NJ, Somasundaram A, Stabile LP. The Role of the Estrogen Pathway in the Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci* 2018;19:611.
 74. Slatore CG, Chien JW, Au DH, et al. Lung cancer and hormone replacement therapy: association in the vitamins and lifestyle study. *J Clin Oncol* 2010;28:1540-6.
 75. Brinton LA, Schwartz L, Spitz MR, et al. Unopposed estrogen and estrogen plus progestin menopausal hormone therapy and lung cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort. *Cancer Causes Control* 2012;23:487-96.
 76. Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with

- estrogen alone in the women's health initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1413-21.
77. Hsu LH, Chu NM, Kao SH. Estrogen, Estrogen Receptor and Lung Cancer. *Int J Mol Sci* 2017;18:1713.
 78. Almodak AA, Farooqui M, Siegfried JM. Inhibiting pathways predicted from a steroid hormone gene signature yields synergistic anti-tumor effects in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2020;15:62-79.
 79. Nakamura H, Ando K, Shinmyo T, et al. Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011;17:469-80.
 80. Wainer Z, Wright GM, Gough K, et al. Sex-Dependent Staging in Non-Small-Cell Lung Cancer; Analysis of the Effect of Sex Differences in the Eighth Edition of the Tumor, Node, Metastases Staging System. *Clin Lung Cancer* 2018;19:e933-44.
 81. Domagala-Kulawik J, Hoser G, Droszcz P, et al. T-cell subtypes in bronchoalveolar lavage fluid and in peripheral blood from patients with primary lung cancer. *Diagn Cytopathol* 2001;25:208-13.
 82. Domagala-Kulawik J, Guzman J, Costabel U. Immune cells in bronchoalveolar lavage in peripheral lung cancer--analysis of 140 cases. *Respiration* 2003;70:43-8.
 83. Kwiecien I, Stelmaszczyk-Emmel A, Polubiec-Kownacka M, et al. Elevated regulatory T cells, surface and intracellular CTLA-4 expression and interleukin-17 in the lung cancer microenvironment in humans. *Cancer Immunol Immunother* 2017;66:161-70.
 84. Wallis CJD, Butaney M, Satkunasivam R, et al. Association of Patient Sex With Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors and Overall Survival in Advanced Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2019;5:529-36.
 85. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35.
 86. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-29.
 87. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255-65.
 88. Pinto JA, Vallejos CS, Racz LE, et al. Gender and outcomes in non-small cell lung cancer: an old prognostic variable comes back for targeted therapy and immunotherapy? *ESMO Open* 2018;3:e000344.

Cite this article as: Domagala-Kulawik J, Trojnar A. Lung cancer in women in 21st century. *J Thorac Dis* 2020;12(8):4398-4410. doi: 10.21037/jtd-20-287

8.2. Publikacja nr 2

28.10.2024, 21:06

Sex differences in clinico-pathologic characteristics and long-term survival among 17,192 surgically treated NSCLC patients: Nationwide p...



ScienceDirect

Surgical Oncology

Volume 45, December 2022, 101873

Sex differences in clinico-pathologic characteristics and long-term survival among 17,192 surgically treated NSCLC patients: Nationwide population-based propensity score-matching study

Anna Trojnar ^a, Joanna Domagała-Kulawik ^b, Anna Sienkiewicz-Ulita ^c, Marcin Zbytniewski ^c, Grzegorz M. Gryszko ^c, Marcin M. Cackowski ^c, Michał Dziedzic ^d, Katarzyna Woźnica ^e, Tadeusz M. Orłowski ^c, Dariusz A. Dziedzic ^c   on behalf of the Polish Lung Cancer Study Group (PLCSG)

- ^a Department of Internal Medicine, Pulmonary Diseases and Allergy, Medical University of Warsaw, Banacha Street 1a, 02-097, Warsaw, Poland
- ^b Institute of Clinical Sciences, Maria Curie-Skłodowska Medical Academy, PL. Żelaznej Bramy 10, 00-136, Warsaw, Poland
- ^c Department of Thoracic Surgery, National Research Institute of Chest Diseases, Płocka Street 26, 01-138, Warsaw, Poland
- ^d Faculty of Medicine, Medical University of Gdańsk, Skłodowska-Curie Street 3a, 80-210, Gdańsk, Poland
- ^e Faculty of Mathematics and Information Science, Warsaw University of Technology, Koszykowa Street 75, 00-662, Warsaw, Poland

Received 26 May 2022, Revised 21 September 2022, Accepted 3 October 2022, Available online 23 October 2022, Version of Record 3 November 2022.

 [What do these dates mean?](#)



Show less 

 Share  Cite

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960740422001682?via%3Dihub>

1/7

Highlights

- Gender has important role in survival for NSCLC.
- Women had better 5-year survival compared to men overall and in various subgroups.
- Women treated surgically for NSCLC have better outcomes in lower and upper lobectomy.

Abstract

Introduction

More information is needed on gender differences in lung cancer surgery. Thus, we conducted a retrospective study on thoracic treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients between 2007 and 2020 in Poland. The aim was to characterize sex differences in survival after complete surgical resection and to compare postoperative complications between Polish men and women. The main aspects that were compared between women and men were as follows: type of surgery and postoperative staging, morbidity and mortality, thoracic surgery complications, comorbidities, and overall survival based on a univariate analysis including propensity score matching (PSM) and a multivariate analysis.

Materials and Methods

Data were collected retrospectively from the Polish Lung Cancer Study Group database. Patients who were surgically treated for NSCLC between 2007 and 2020 (n=17,192) were included in the study.

Results

The univariate analysis showed significantly better survival in women than in men. Women had better 5-year survival compared to men both for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma (66% vs. 53%, $p<0.0001$ and 65% vs. 51%, $p<0.0001$, respectively), for both smokers and non-smokers (65% vs. 52%, $p<0.0001$ and 65% vs. 51%,

$p < 0.0001$, respectively), all age groups, and all stages (IA1 to III B). In the PSM analysis, statistically significant differences in favor of women were found for lower lobectomy (67% vs. 50%, $p < 0.0001$) and upper lobectomy (67% vs. 56%, $p < 0.0001$). Overall, postoperative complications occurred in 33.1% of patients and were observed more often in men than in women (35.8% vs. 28.6%, $p < 0.001$).

Conclusions

Women with NSCLC who were treated surgically had a better long-term outcome compared to men, with no significant difference in disease severity. In addition to gender, the histological type, comorbidities, and type of surgery and surgical approach are also important.

Introduction

Lung cancer remains a major cause of cancer-related death. Worldwide, lung cancer has been diagnosed in 2.2 million people, and it caused 1.8 million deaths in 2020 (representing 18% of all deaths from cancer). Taking into consideration the global incidence, the age-standardized incidence rate per 100,000 is 31.5 among men and 14.6 among women. Eastern Europe represents an area of high incidence for age-standardized rates (49 per 100,000 among men and 11.6 per 100,000 among women) [1].

Lung cancer was diagnosed in more than 22,000 patients in 2017 in Poland. Additionally, 17% of patients were men and 9% of the patients were women, and for both genders, it was the main cause of cancer-related death [2]. Despite general similarities in epidemiology and clinical management of oncology patients, there is evidence of differences in individual countries. When the standardized lung cancer mortality rates in Poland are compared to those of neighboring countries, there is a high incidence among men (117.1) and women (44.9) (both per 100,000) [3]. There are a few ongoing Lung Cancer National Initiatives to decrease these numbers. The 5-year lung cancer survival rates of Polish patients increased slightly between 1999 and 2010 from 11.3% to 12.6% for men and from 16.8% to 18.5% for women. The data for every patients who undergo thoracic surgery are collected in a Polish Lung Cancer Study Group (PLCSG) database, upon which we based our retrospective study.

World-wide, non-small cell lung cancer (NSCLC) currently occurs in more than 85% of cases, and adenocarcinoma is the most frequent histological type [4]. Over the years, scientists have looked for new risk predictors and methods of early diagnosis and treatment for lung cancer. Smoking as the most important factor has become increasingly less popular over time — the World Health Organization (WHO) points out that the rates of prevalence for current tobacco use are declining for both sexes [5].

Among never smokers, lung cancer is diagnosed more often in women than in men (14.4–20.8 per 100,000 person-years in women and 4.8 to 13.7 per 100,000 person-years in men) [6]. Generally, women have a higher percentage of adenocarcinoma or EGFR (epidermal growth factor receptor) mutations, and they are never smokers in 30% of cases [7].

To determine the cause of this disproportionality, many reports suggest that sex has an impact on the diagnosis, treatment, and outcomes of NSCLC [[7], [8], [9]]. The hormonal factors that are taken into consideration in this issue are as follows: receptors for estrogens, aromatase, pituitary sex hormones, relationship between estrogens, and EGFR mutations. Women with NSCLC have better survival compared to men after surgical treatment in many studies [[10], [11], [12], [13], [14]]. Additionally, women are considered to be a group of patients with significantly lower rates of postoperative cardiovascular and pulmonary complications compared to men [15], but there are not many studies to support this observation.

To provide a better understanding of sex differences in lung cancer surgery, we conducted a retrospective study on thoracic treatment of NSCLC between 2007 and 2020 in Poland. The aim of this study was to characterize in detail the sex differences in survival after complete surgical resection and to compare postoperative complications between Polish men and women.

Section snippets

Patients

The data were collected retrospectively from the PLCSG database, which includes data from 30 thoracic surgery centers in Poland. The PLCSG database contains information on every lung cancer surgery in Poland. Thoracic surgery centers are required to provide all information regarding patient data (such as age and sex), clinical and pathological tumor advancement, surgical technique and extent of the surgery, complications, and information on the patient's condition after surgery and follow-up ...

Population characteristics

The study included 6372 women and 10,820 men who were treated surgically for NSCLC. The median age among women was lower (64.0 years; range: 22.0–87.0 years) compared to men (65.0 years; range: 34.0–96.0 years; $p < 0.001$). There was a higher percentage of non-smokers among women compared to men (36.1% vs. 26.0%, $p < 0.001$). This was also

confirmed by the PSM analysis (36.1% vs. 33.2%, $p < 0.001$). For men, a significantly higher percentage of people with comorbidities was observed, as follows: ...

Discussion

We present a study that included a large group of NSCLC patients who were treated surgically. To the best of our knowledge, our study is one of the few that compared the data including complications and comorbidities between women and men. Our results show better survival among women with lung cancer after surgical treatment, which encourages reflection about the cause of this observation. Some important observations in our study were strongly supported by careful statistical analysis. ...

Conclusions

In conclusion, our study showed that the long-term outcome in NSCLC patients who were treated surgically is better among women than men, but there was no significant difference in the disease severity. In addition to gender, the histological type, comorbidities, the type of surgery, and the surgical approach are also important. Because gender-based differences are starting to be elucidated, there is a question if screening programs should differ depending on gender. Better overall survival ...

Author contributions

Anna Trojnar: Conceptualization, Investigation, Methodology, Writing– original draft; Joanna Domagała-Kulawik: Conceptualization, Investigation, Supervision; Anna Sienkiewicz-Ulita: Investigation, Writing– review & editing; Marcin Zbytniewski: Investigation, Writing– review & editing; Grzegorz M. Gryszko: Investigation, Writing– review & editing; Marcin M. Cackowski: Investigation, Writing– review & editing; Michał Dziedzic: Investigation, Writing– review & editing; Katarzyna Woźnica: Formal ...

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. ...

Declaration of competing interest

None. ...

Acknowledgements

None. ...

[Recommended articles](#)

References (33)

M. Adamek *et al.*

[Lung cancer in Poland](#)

J. Thorac. Oncol. (2020)

J. Lortet-Tieulent *et al.*

[International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women](#)

Lung Cancer (2014)

M.P. Rivera *et al.*

[Gender an lung cancer](#)

Clin. Chest Med. (2004)

R. Cerfolio *et al.*

[Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men](#)

Chest (2006)

A. Elkbuli *et al.*

[Gender disparities in lung cancer survival from an enriched Florida population-based cancer registry](#)

Ann. Med. Surg. (2020)

B. Tong *et al.*

[Sex differences in early outcomes after lung cancer resection: analysis of the Society of Thoracic Surgeons' General Thoracic database](#)

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. (2014)

R. Batevik *et al.*

[The female gender has a positive effect on survival independent of background life expectancy following surgical resection of primary non-small cell lung cancer: a study of absolute and relative survival over 15 years](#)

Lung Cancer (2005)

T. D'Amico *et al.*

Molecular biologic substaging of stage I lung cancer according to gender and histology

Ann. Thorac. Surg. (2000)

D. Debieuvre *et al.*

The new face of non-small-cell lung cancer in men: results of two French prospective epidemiological studies conducted 10 years apart

Lung Cancer (2016)

S. Dearden *et al.*

Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap)

Ann. Oncol. (2013)



View more references

Cited by (1)

Lung Cancer in Women—Sociodemographic, Clinical and Psychological Characteristics with Comparison to Men ↗

2024, Journal of Clinical Medicine

[View full text](#)

© 2022 Elsevier Ltd. All rights reserved.



All content on this site: Copyright © 2024 Elsevier B.V., its licensors, and contributors. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies. For all open access content, the Creative Commons licensing terms apply.



8.3. Publikacja nr 3



Original Article

The clinico-pathological characteristics of surgically treated young women with NSCLC

Anna Trojnar¹, Joanna Domagała-Kulawik^{2^}, Anna Sienkiewicz-Ulita³, Marcin Zbytowski^{1^}, Grzegorz M. Gryszko^{3^}, Marcin M. Cackowski^{3^}, Michał Dziedzic⁴, Katarzyna Woźnica⁵, Tadeusz M. Orłowski³, Dariusz A. Dziedzic^{3^}; on behalf of the Polish Lung Cancer Study Group (PLCSG)

¹Department of Internal Medicine, Pulmonary Diseases and Allergy, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; ²Institute of Clinical Sciences, Maria Curie-Skłodowska Medical Academy, Warsaw, Poland; ³Department of Thoracic Surgery, National Research Institute of Chest Diseases, Warsaw, Poland; ⁴Faculty of Medicine, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; ⁵Faculty of Mathematics and Information Science, Warsaw University of Technology, Warsaw, Poland

Contributions: (I) Conception and design: A Trojnar; (II) Administrative support: J Domagała-Kulawik, TM Orłowski, DA Dziedzic; (III) Provision of study materials or patients: All authors; (IV) Collection and assembly of data: A Trojnar, J Domagała-Kulawik, A Sienkiewicz-Ulita, M Zbytowski, GM Gryszko, MM Cackowski, M Dziedzic; (V) Data analysis and interpretation: K Woźnica; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

Correspondence to: Dariusz A. Dziedzic, Department of Thoracic Surgery, National Research Institute of Chest Diseases, Płocka Street 26, 01-138 Warsaw, Poland. Email: drdariuszdziedzic@gmail.com.

Background: Non-small cell lung cancer diagnosed in young patients is rare. Younger patients with lung cancer are mostly female and have a more advanced stage at initial diagnosis. To our knowledge, no studies have compared single-surgical treatment in different age groups among women. Our study aimed to elucidate the clinicopathological characteristics and the best strategies for surgically treating young women with non-small-cell lung cancer.

Methods: The data were collected retrospectively from the Polish Lung Cancer Study Group database. Women who were surgically treated for non-small-cell lung cancer between 2007 and 2020 were included in the study. The participants (n=11,460) were divided into two subgroups: aged ≤55 and >55 years.

Results: Statistically significant differences were found for grades IB, IIA, IIIA, and IIIB (22.8% vs. 24.5%, 5.3% vs. 7.5%, 19.3% vs. 15.8%, 5.8% vs. 3.2%, for younger and older women, respectively, all P<0.001). The univariate analysis showed a higher percentage of 5-year survival in the group of younger women than in older women (0.67 vs. 0.64, P=0.00076). Regarding the stage of advancement, statistically significant differences in survival were found for stages IA1, IA2, and IIIA (0.95 vs. 0.86, P=0.047; 0.88 vs. 0.79, P=0.003; 0.5 vs. 0.42, for younger and older women, respectively, all P=0.01). Postoperative complications were more common in older than younger women (27.6% vs. 23.1%, P<0.001). However, there were no statistically significant differences in the number of hospitalization days since surgery and postoperative 30-day mortality.

Conclusions: Younger women treated surgically were characterized by a lower percentage of comorbidities, were treated in a more advanced stage of the disease and had a lower percentage of postoperative complications, which, however, did not affect the hospitalization time. Despite the more advanced stage of the disease, survival in selected stages was much better than in the group of older women.

Keywords: Non-small cell lung cancer; lung cancer survival; surgical treatment; women

[^] ORCID: Joanna Domagała-Kulawik, 0000-0002-2260-3676; Marcin Zbytowski, 0000-0002-5507-8812; Grzegorz M. Gryszko, 0000-0002-4257-4470; Marcin M. Cackowski, 0000-0002-3183-6789; Dariusz A. Dziedzic, 0000-0002-3931-8636.

Submitted Jun 09, 2022. Accepted for publication Oct 13, 2022.

doi: 10.21037/tlcr-22-443

View this article at: <https://dx.doi.org/10.21037/tlcr-22-443>

Introduction

The World Health Organization estimates that cancer is the first or second leading cause of death before 70 years old. Looking at the reasons for cancer death, lung cancer remained the leading cause, with an estimated 1.8 million deaths globally (18%). Among women, lung cancer has increased in incidence over recent years and is a dominant cause of death in 25 countries, mainly in Northern America, Oceania, and Europe (1). After 5 years from diagnosis, survival ranges from only 10% to 20% globally (2). It is predominantly identified in the older population (the median age of diagnosis is 71). Non-small cell lung cancer (NSCLC) diagnosed in young patients is rare - according to estimates, the age-adjusted incidence rates in women <50 years is 2.9 and 2.6 in men (per 100,000) (3). Younger patients with lung cancer are the group with an increased likelihood of harboring a targetable genotype (4), are mostly female, have a greater frequency of adenocarcinoma (5,6), and have a more advanced stage at initial diagnosis (7). However young women seems beyond suspicion of lung cancer, what is observed in clinical practice as well in screening programs.

Sex differences in survival concerning surgically treated patients with NSCLC are divergent. In many meta-analyses, women with NSCLC have better general survival than men (8-10). On the other hand, another study show no differences between the sexes (11), or there are studies that demonstrate that better survival in favor of women occurred significantly only in stage I (12,13). However, there are no studies of single surgical treatment in different age groups among women.

Therefore, we aimed to elucidate the clinicopathological characteristics and the best strategies for surgically treating young women with NSCLC compared to older patients. We present the following article in accordance with the STROBE reporting checklist (available at <https://tlcr.amegroups.com/article/view/10.21037/tlcr-22-443/rc>).

Methods

Patients

The data were collected retrospectively from the Polish

Lung Cancer Study Group (PLCSG) database. This database includes data from 30 thoracic surgery centers in Poland and includes information on every lung cancer surgery in Poland. The study included 11,460 women with NSCLC treated surgically between 2007 and 2020, aged 22 to 87 years (mean 65.5 years). In the available studies concerning surgical treatment for NSCLC in different age groups, the selected age of the analyzed younger patients varied from 40 to 66 years (7,9,11,14,15). Due to these differences in the age criterion, we chose 55 years as a cut-off point in our study and we selected two study groups. The age of 55 was the youngest age in which the group of young women was large enough to be statistically comparable with the rest of the group. The first group included younger women aged ≤55 years; 1574 participants aged 23 to 55 years (mean 51.1 years, median 52 years). The second group of 9,886 patients included older women aged >55 years (56 to 87 years, mean 66 years, median 65 years). Age distributions are graphically presented in *Figure 1*. Most patients from both groups were treated in academic hospitals, including a higher percentage of patients hospitalized in academic hospitals in the group of older women than younger (54.1% vs. 50.4%, $P=0.00756$). However, in other medical facilities, younger women were treated more often (49.6% vs. 45.9%). Unfortunately, we do not presented the data on the molecular alterations (EGFR, ALK and ROS1) in tumors that could influence the results because our study includes all years from 2007 when molecular alterations was not yet a standard procedure in resectable NSCLC.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (as revised in 2013). The ethics committee of the National Research Institute of Chest Diseases, Warsaw, Poland, approved this study (No. 96/2021). All the patients signed an informed consent form to be included in the database.

Inclusion and exclusion criteria

The following patients were included in the study: women who underwent surgery between 2007 and 2020 for confirmed NSCLC and who underwent radical surgery (R0) with at least six nodes retrieved according to the European

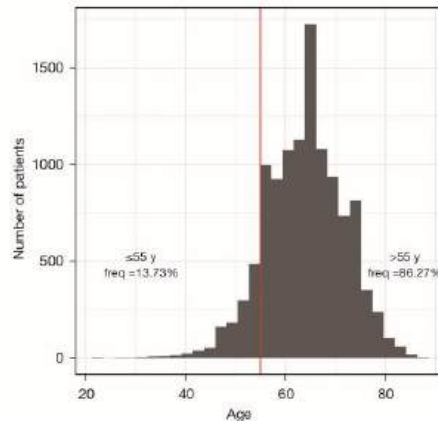


Figure 1 Patients' age distribution. freq, frequency; y, years.

Society of Thoracic Surgeons guidelines; and with complete data in the database. The following patients were excluded: women with nonradical resection (R1); those whose data were lost or incomplete; or those who failed to complete follow-up.

Preoperative staging

Before surgery, tumor staging in patients was assessed using the following tests: chest X-ray, computed tomography (CT), and/or magnetic resonance imaging. When hilar, mediastinal lymph nodes enlarged more than 10 mm were detected, patients underwent more invasive procedures (such as endobronchial ultrasound with guided transbronchial needle aspiration (EBUS/TBNA), endoscopic ultrasound fine-needle aspiration (EUS/FNA), mediastinoscopy, and mediastinotomy). Positron emission tomography (PET-CT) examination was not frequently performed in the initial years of the study period (only 23% of patients from 2008–2010 underwent this examination), but by the end of this study period, the majority of patients had PET-CT done before surgery.

Follow-up

The patients were consulted with a surgeon within the first 3 weeks after surgery. Additionally, they returned for follow-up examinations every 3–5 months for 5 years, at which they had a chest X-ray, CT, or PET-CT when it was

required. The pattern of failures was assessed using follow-up imaging studies and data obtained from procedures such as bronchoscopy; endobronchial ultrasound-guided biopsy, endoscopic ultrasound fine-needle aspiration, transthoracic biopsy, mediastinoscopy, and mediastinotomy. Lymph node failure in the hilum or mediastinum was defined as a new or enlarging lymph node that showed excessive metabolism in PET-CT, or its short axis in the CT image was at least 10 mm. This was consistent with disease progression at the patient's subsequent follow-up. When follow-up data were lost from the PLCSG database, patient data were completed from the Polish National Personal Identity Number database.

Statistical analysis and propensity score matching (PSM)

The study patients were classified into one of two groups under 55 years of age and above and then compared with the presence or intensity of specific diagnostic factors. Continuous factors are summarised as the mean and standard deviation of the values of a given variable in both age groups. In addition, the median and range of accepted values are also given. The statistical significance of differences between the two groups was assessed by the Wilcoxon test. For categorical data, each category of variables was summarized as the percentage of occurrence in the patient sub-population, and the statistical significance of differences was assessed by the Chi-square test.

After propensity score matching, the study was conducted for both the original patient and the limited cohort. The matching method uses logistic regression and is adjusted for pathological T quality, stage, resection type, surgical approach, histopathological recognition, occurrence of mediastinoscopy, smoking history and comorbidities. Selected variables are summarised with the Kaplan-Meier estimator of the survival curve and differences are assessed by log-rank test. Every variable's predictive power and effect are estimated in the multivariate Cox model. Their selection was based on the backward selection. All chosen features are also statistically significant predictors in the univariate Cox model. To detect potential multicollinearity between features, the Generalized Variance Inflation factor (GVIF) is computed for every variable (Tables S1,S2). For all of them, GVIFs are less than 2, so we can assume that problem of collinearity does not apply in the multivariate Cox model. The Benjamini and Hochberg correction was applied for multiple testing and pairwise comparisons. Analysis was performed in R using the survival and survminer package,

the GVIFs were calculated using the car package.

Results

Population characteristics

The characteristics of the groups are presented in *Table 1*. The dominant histological type in both groups was adenocarcinoma, the percentage of which differed statistically in both groups: 74.3% in the group of younger women and 63.9% in the group of older women ($P<0.001$). The percentage of patients with squamous cell carcinoma was 25.7% and 36.1%, respectively ($P<0.001$). In both groups, the percentage of smokers was similar and amounted to, respectively, 64% and 63.7% ($P=0.838$). The predominant stage of advancement for the entire group of patients was IB (for younger and older women, 22.8% vs. 24.5%, $P<0.001$). Statistically insignificant differences were observed in grades IA1, IA2, IA3, and IIB (respectively for younger and older women, 2.3% vs. 2.3%, 14.7% vs. 15.1%, 12.0% vs. 13.0%, 17.7% vs. 18.5%). Statistically significant differences were found for grades IB, IIA, IIIA, IIIB (for younger and older women, respectively, 22.8% vs. 24.5%, 5.3% vs. 7.5%, 19.3% vs. 15.8%, 5.8% vs. 3.2%, $P<0.001$).

Comorbidities

A higher percentage of comorbidities was found in the group of older women. A significantly higher percentage concerned arterial hypertension (50.7% vs. 24.1%, $P<0.001$), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (20.2% vs. 14.6%, $P<0.001$), coronary artery disease (6.6% vs. 1.5%, $P<0.001$), cardiac infarction (4.0% vs. 1.0%, $P<0.001$), insulin-dependent diabetes (3.6% vs. 1.7%, $P<0.001$), cardiac insufficiency (2.2% vs. 0.5%, $P<0.001$), and renal failure (0.9% vs. 0.4%, $P<0.001$). Detailed data on comorbidities are presented in the *Table 2*.

Surgery and postoperative staging

In preoperative invasive diagnostics, the percentage of patients who underwent mediastinoscopy was higher in the group of younger women (5.1% vs. 3.3%, $P<0.001$). Minimally invasive surgical access [video-assisted thoracoscopic surgery (VATS)] was used more often than thoracotomy in the group of older women (25.8% vs. 15.7%, $P<0.001$). The most frequently performed surgery was upper lobectomy (in total 58.5%), less frequently was

lower lobectomy (in total 33.7%) and pneumonectomy (in total 7.9%). A similar percentage of younger and older women underwent upper lobectomy (57.8% vs. 58.6%, $P<0.001$), while significant statistical differences were found in the case of lower lobectomy (28.8% vs. 34.5%, $P<0.001$) and pneumonectomy (13.4% vs. 7.0%, $P<0.001$). The most frequently observed pathological (pT) grade in the whole group was 2a (32.6%). There were no significant statistical differences between the two groups of women for pT grades 1a, 1b and 2a (younger and older women, 2.4% vs. 2.4%, 17.1% vs. 17.3%, 32.6% vs. 32.6%, $P=0.114$, respectively). The percentage of pT1c, pT2b, pT3, and pT4 patients differed statistically between the groups (younger and older women, respectively, 15.2% vs. 16.1%, 9.4% vs. 10.9%, 15.3% vs. 14.3%, 8.0% vs. 6.3%, $P<0.001$). No lymph node metastases were found among the patients in 65.2% of the examined patients. The percentage of pN0 patients in both groups was 59.3% and 66.1%, respectively ($P<0.001$). On the other hand, pN1 advancement was found in 13.0% and 12.3%, respectively ($P<0.001$). Statistically significant differences were shown for the pN2 grade. Metastases to mediastinal nodes in the younger and older women group were found in 14.7% and 10.0%, respectively ($P<0.001$). On the other hand, the percentage of patients with inadequate lymphadenectomy (pNX) was 13.0% and 11.6%, respectively, and was significantly higher in the younger group ($P<0.001$).

Postoperative morbidity and mortality

Postoperative complications occurred in 27.0% of women undergoing surgery, and they were more common in older than younger women (27.6% vs. 23.1%, $P<0.001$). Detailed data on complications are presented in *Table 3*. Statistically significant differences were found in relation to prolonged air leakage (4.5% vs. 7.1%, $P<0.001$), atrial arrhythmias requiring treatment (1.6% vs. 5.2%, $P<0.001$), respiratory complications (0.6% vs. 1.3%, $P=0.0378$), postoperative psychosis (0.3% vs. 0.8%, $P=0.0252$), pleural empyema without fistula (0.4% vs. 0.2%, $P=0.031$), and late bronchial fistula (0.4% vs. 0.2%, $P=0.038$). Patients' drains were cleared on average after 3.64 days, including faster in younger women (3.37 vs. 3.68, $P<0.001$). The average hospitalization time in the whole group was 12.2 days (median 10 days), and no statistically significant differences were found, as was the number of hospitalization days since surgery (mean 7.78 days, median 7 days). Postoperative 30-day mortality in the whole group was 0.7%, and no

Table 1 Female characteristics including PSM (propensity score matching) analysis

Characteristic	Original cohort				Matched cohort			
	≤55 years (N=1,574)	>55 years (N=9,886)	P value	Overall (N=11,460)	≤55 years (N=1,574)	>55 years (N=1,574)	P value	Overall (N=3,148)
Age, years								
Mean (SD)	51.1 (4.34)	66.0 (6.13)	<0.001	63.9 (7.82)	51.1 (4.34)	64.1 (6.00)	<0.001	57.6 (8.35)
Median [Min, Max]	52.0 [22.0, 55.0]	65.0 [56.0, 87.0]		64.0 [22.0, 87.0]	52.0 [22.0, 55.0]	64.0 [56.0, 86.0]		55.5 [22.0, 86.0]
Clinical stage			<0.001				0.202	
IA	558 (35.5%)	3,991 (40.4%)	<0.001	4,549 (39.7%)	558 (35.5%)	574 (36.5%)		1,132 (36.0%)
IB	545 (34.6%)	3,529 (35.7%)		4,074 (35.5%)	545 (34.6%)	507 (32.2%)		1,052 (33.4%)
IIA	50 (3.2%)	311 (3.1%)		361 (3.2%)	50 (3.2%)	36 (2.3%)		86 (2.7%)
IIB	229 (14.5%)	1,052 (10.6%)		1,281 (11.2%)	229 (14.5%)	264 (16.8%)		493 (15.7%)
IIIA	149 (9.5%)	743 (7.5%)		892 (7.8%)	149 (9.5%)	159 (10.1%)		308 (9.8%)
IIIB	33 (2.1%)	196 (2.0%)		229 (2.0%)	33 (2.1%)	23 (1.5%)		56 (1.8%)
IV	10 (0.6%)	64 (0.6%)		74 (0.6%)	10 (0.6%)	11 (0.7%)		21 (0.7%)
Pathological stage			<0.001				0.998	
IA1	36 (2.3%)	231 (2.3%)		267 (2.3%)	36 (2.3%)	39 (2.5%)		75 (2.4%)
IA2	232 (14.7%)	1,497 (15.1%)		1,729 (15.1%)	232 (14.7%)	241 (15.3%)		473 (15.0%)
IA3	189 (12.0%)	1,288 (13.0%)		1,477 (12.9%)	189 (12.0%)	184 (11.7%)		373 (11.8%)
IB	359 (22.8%)	2,426 (24.5%)		2,785 (24.3%)	359 (22.8%)	366 (23.3%)		725 (23.0%)
IIA	84 (5.3%)	743 (7.5%)		827 (7.2%)	84 (5.3%)	85 (5.4%)		169 (5.4%)
IIB	279 (17.7%)	1,824 (18.5%)		2,103 (18.4%)	279 (17.7%)	278 (17.7%)		557 (17.7%)
IIIA	304 (19.3%)	1,561 (15.8%)		1,865 (16.3%)	304 (19.3%)	290 (18.4%)		594 (18.9%)
IIIB	91 (5.8%)	316 (3.2%)		407 (3.6%)	91 (5.8%)	91 (5.8%)		182 (5.8%)
Smoking	1,006 (64.0%)	6,301 (63.7%)	0.838	7,309 (63.8%)	1,006 (64.0%)	1,006 (63.9%)	0.97	2,014 (64.0%)
pT descriptor			0.114				0.998	
1a	38 (2.4%)	242 (2.4%)		280 (2.4%)	38 (2.4%)	39 (2.5%)		77 (2.4%)
1b	269 (17.1%)	1,710 (17.3%)		1,979 (17.3%)	269 (17.1%)	275 (17.5%)		544 (17.3%)
1c	239 (15.2%)	1,591 (16.1%)		1,830 (16.0%)	239 (15.2%)	229 (14.5%)		468 (14.9%)
2a	513 (32.6%)	3,226 (32.6%)		3,739 (32.6%)	513 (32.6%)	519 (33.0%)		1,032 (32.8%)
2b	148 (9.4%)	1,076 (10.9%)		1,224 (10.7%)	148 (9.4%)	143 (9.1%)		291 (9.2%)
3	241 (15.3%)	1,415 (14.3%)		1,656 (14.5%)	241 (15.3%)	240 (15.2%)		481 (15.3%)
4	126 (8.0%)	626 (6.3%)		752 (6.6%)	126 (8.0%)	129 (8.2%)		255 (8.1%)

Table 1 (continued)

Table 1 (continued)

Characteristic	Original cohort			Matched cohort		
	≤55 years (N=1,574)	>55 years (N=9,886)	P value	≤55 years (N=1,574)	>55 years (N=1,574)	Overall (N=3,148)
pN descriptor			<0.001			0.394
0	933 (59.3%)	6,537 (66.1%)		933 (59.3%)	933 (59.3%)	1,866 (59.3%)
1	205 (13.0%)	1,214 (12.3%)		205 (13.0%)	199 (12.6%)	404 (12.8%)
2	232 (14.7%)	984 (10.0%)		232 (14.7%)	210 (13.3%)	442 (14.0%)
X	204 (13.0%)	1,151 (11.6%)		204 (13.0%)	232 (14.7%)	436 (13.9%)
Histopathological recognition			<0.001			0.935
Adenocarcinoma	1,169 (74.3%)	6,314 (63.9%)		1,169 (74.3%)	1,166 (74.1%)	2,335 (74.2%)
Squamous cell carcinoma	405 (25.7%)	3,572 (36.1%)		405 (25.7%)	408 (25.9%)	813 (25.8%)
Surgery			<0.001			0.779
Lobectomy lower	453 (28.8%)	3,407 (34.5%)		453 (28.8%)	469 (29.8%)	922 (29.3%)
Lobectomy upper	910 (57.8%)	5,790 (58.6%)		910 (57.8%)	891 (56.6%)	1,801 (57.2%)
Pneumonectomy	211 (13.4%)	689 (7.0%)		211 (13.4%)	214 (13.6%)	425 (13.5%)
Surgical approach			<0.001			0.854
Thoracotomy	1,327 (84.3%)	7,334 (74.2%)		1,327 (84.3%)	1,322 (84.0%)	2,649 (84.1%)
VATS	247 (15.7%)	2,552 (25.8%)		247 (15.7%)	252 (16.0%)	499 (15.9%)
Mediastinoscopy	80 (5.1%)	331 (3.3%)	<0.001	80 (5.1%)	70 (4.4%)	150 (4.8%)
Clinic center			0.00756			<0.001
Academic	794 (50.4%)	5,348 (54.1%)		794 (50.4%)	889 (56.5%)	1,683 (53.5%)
Other	780 (49.6%)	4,538 (45.9%)		780 (49.6%)	685 (43.5%)	1,465 (46.5%)

SD, standard deviation; pT descriptor, postoperative tumor descriptor; pN descriptor, postoperative nodule descriptor; VATS, video-assisted thoracoscopic surgery.

statistically significant differences were found between the two groups.

Overall survival

Univariate analysis, including PSM

Follow-up in the whole group averaged 3363 days. The univariate analysis showed a higher percentage of 5-year survival in the group of younger women than in older women (0.67 *vs.* 0.64, $P=0.00076$). Moreover, in the PSM analysis the difference in 5-year survival percentage between groups was greater (0.67 *vs.* 0.59, $P<0.0001$, respective) (Figure 2). Regarding the type of resection, the 5-year survival rates were 0.67 for the upper lobectomy, 0.66 for

the lower lobectomy, and 0.44 for the pneumonectomy. The survival depended on the presence of lymph node metastases. In the pN1 and pN2 cases, the survival in the group of younger women was greater (0.74 *vs.* 0.71, respectively, $P<0.0001$; 0.41 *vs.* 0.34, $P<0.0001$). In the case of inadequate lymphadenectomy (pNX), the mean survival was 0.61 and was close to pN1 (it was higher in younger women, 0.64 *vs.* 0.58, $P<0.0001$). Regarding the stage of advancement, statistically significant differences in survival were found for stages IA1, IA2, and IIIA (0.95 *vs.* 0.86, $P=0.047$; 0.88 *vs.* 0.79, $P=0.003$; 0.5 *vs.* 0.42, $P=0.01$). Detailed information concerning groups stage survivals post PSM are found in Table 4 and Figure S1.

In the PSM analysis for the pT feature, statistically

Table 2 Comorbidities in women including PSM (propensity score matching) analysis

Comorbidities	Original cohort				Matched cohort			
	≤55 years old (N=1,574)	>55 years old (N=9,886)	P value	Overall (N=11,460)	≤55 years old (N=1,574)	>55 years old (N=1,574)	P value	Overall (N=3,148)
Arterial hypertension	379 (24.1%)	5,014 (50.7%)	<0.001	5,393 (47.1%)	379 (24.1%)	369 (23.4%)	0.706	748 (23.8%)
COPD	230 (14.6%)	1,996 (20.2%)	<0.001	2,226 (19.4%)	230 (14.6%)	229 (14.5%)	1	459 (14.6%)
Coronary disease	24 (1.5%)	654 (6.6%)	<0.001	678 (5.9%)	24 (1.5%)	27 (1.7%)	0.778	51 (1.6%)
Cardiac infraction	16 (1.0%)	395 (4.0%)	<0.001	411 (3.6%)	16 (1.0%)	16 (1.0%)	1	32 (1.0%)
Insulin-dependent diabetes	26 (1.7%)	355 (3.6%)	<0.001	381 (3.3%)	26 (1.7%)	19 (1.2%)	0.368	45 (1.4%)
Illability of circulatory system	8 (0.5%)	214 (2.2%)	<0.001	222 (1.9%)	8 (0.5%)	8 (0.5%)	1	16 (0.5%)
Kidney failure	6 (0.4%)	91 (0.9%)	0.0433	97 (0.8%)	6 (0.4%)	6 (0.4%)	1	12 (0.4%)
Nervous system diseases	13 (0.8%)	73 (0.7%)	0.829	86 (0.8%)	13 (0.8%)	8 (0.5%)	0.381	21 (0.7%)

COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

Table 3 Complications of lung cancer surgical treatment in women

Type of complication	≤55 years (N=1,574)	>55 years (N=9,886)	P value	Overall (N=11,460)
Total number	364 (23.1%)	2730 (27.6%)	<0.001	3,094 (27.0%)
Intra or postoperative blood transfusion	129 (8.2%)	758 (7.7%)	0.498	887 (7.7%)
Prolonged air leak	71 (4.5%)	705 (7.1%)	<0.001	776 (6.8%)
Atrial arrhythmias requiring treatment	25 (1.6%)	519 (5.2%)	<0.001	544 (4.7%)
Atelectasis requiring bronchoscopy	50 (3.2%)	300 (3.0%)	0.822	350 (3.1%)
Residual air chamber	40 (2.5%)	248 (2.5%)	1	288 (2.5%)
Other respiratory complications	10 (0.6%)	127 (1.3%)	0.0378	137 (1.2%)
Pneumonia	10 (0.6%)	121 (1.2%)	0.0558	131 (1.1%)
Pleural hematoma requires reoperation	13 (0.8%)	75 (0.8%)	0.898	88 (0.8%)
Postoperative psychosis	4 (0.3%)	80 (0.8%)	0.0252	84 (0.7%)
Haemorrhage requiring reoperation	9 (0.6%)	61 (0.6%)	0.968	70 (0.6%)
Other cardiovascular complications	3 (0.2%)	60 (0.6%)	0.0586	63 (0.5%)
Infection of the surgical wound	11 (0.7%)	42 (0.4%)	0.198	53 (0.5%)
Prolonged intubation	6 (0.4%)	44 (0.4%)	0.88	50 (0.4%)
Ventricular arrhythmias requiring treatment	4 (0.3%)	41 (0.4%)	0.466	45 (0.4%)
Prolonged intubation above 48 hours	4 (0.3%)	36 (0.4%)	0.647	40 (0.3%)
Reintubation	6 (0.4%)	32 (0.3%)	0.895	38 (0.3%)
ARDS	2 (0.1%)	30 (0.3%)	0.33	32 (0.3%)
Tracheostomy	2 (0.1%)	29 (0.3%)	0.358	31 (0.3%)
Chylothorax treated with drainage or conservatively	5 (0.3%)	18 (0.2%)	0.416	23 (0.2%)

Table 3 (continued)

Table 3 (continued)

Type of complication	≤55 years (N=1,574)	>55 years (N=9,886)	P value	Overall (N=11,460)
Pleural empyema without fistula	7 (0.4%)	15 (0.2%)	0.031	22 (0.2%)
Stroke or other CNS complication	3 (0.2%)	18 (0.2%)	1	21 (0.2%)
Pulmonary embolism	2 (0.1%)	17 (0.2%)	0.942	19 (0.2%)
Urinary tract infection	3 (0.2%)	16 (0.2%)	1	19 (0.2%)
Late bronchial fistula (after 6 days)	6 (0.4%)	12 (0.1%)	0.038	18 (0.2%)
Myocardial infarction	0 (0%)	18 (0.2%)	0.177	18 (0.2%)
Early bronchial fistula	1 (0.1%)	14 (0.1%)	0.674	15 (0.1%)
Recurrent laryngeal nerve paralysis	1 (0.1%)	12 (0.1%)	0.818	13 (0.1%)
Deep vein thrombosis	0 (0%)	4 (0.0%)	0.943	4 (0.0%)
Intraoperative death	0 (0%)	1 (0.0%)	1	1 (0.0%)
Day of drain removal				
Mean (SD)	3.37 (2.00)	3.68 (2.45)	<0.001	3.64 (2.40)
Median [Min, Max]	3.00 [0, 18.0]	3.00 [0, 26.0]		3.00 [0, 26.0]
Days of hospitalization				
Mean (SD)	12.5 (13.0)	12.2 (11.9)	0.891	12.2 (12.1)
Median [Min, Max]	10.0 [0, 238]	10.0 [0, 337]		10.0 [0, 337]
Number of days from surgery to discharge				
Mean (SD)	8.09 (10.6)	7.73 (7.30)	0.497	7.78 (7.84)
Median [Min, Max]	7.00 [0, 233]	7.00 [0, 310]		7.00 [0, 310]
Death during the hospitalization after surgery	7 (0.4%)	74 (0.7%)	0.24	81 (0.7%)
Death in the first 24 hours after surgery	7 (0.4%)	74 (0.7%)	0.24	81 (0.7%)

ARDS, acute respiratory distress syndrome; CNS, central nervous system; SD, standard deviation.

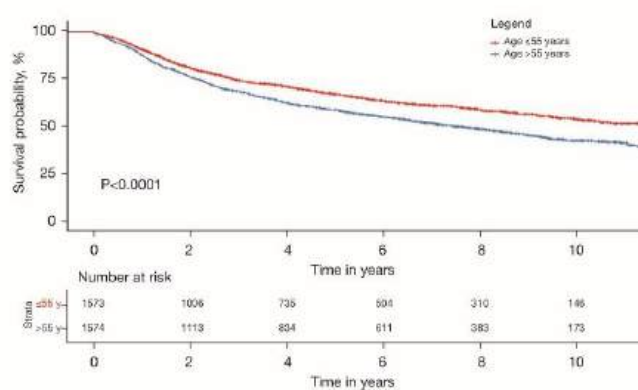


Figure 2 5-year survivals of the patients.

Table 4 The 5-year survival rates in stage subgroups after propensity-score matching

Stage	5-year		P value
	≤55 years, OSR (95% CI)	>55 years, OSR (95% CI)	
IA1	0.95 (0.87, 1)	0.95 (0.87, 1)	0.19
IA2	0.88 (0.83, 0.94)	0.76 (0.71, 0.82)	0.0037
IA3	0.77 (0.7, 0.84)	0.72 (0.66, 0.79)	0.11
IB	0.74 (0.7, 0.8)	0.72 (0.68, 0.77)	0.061
IIA	0.7 (0.59, 0.82)	0.54 (0.44, 0.67)	0.16
IIB	0.64 (0.58, 0.71)	0.53 (0.48, 0.60)	0.018
IIIA	0.5 (0.44, 0.57)	0.32 (0.26, 0.38)	<0.0001
IIIB	0.29 (0.2, 0.42)	0.22 (0.14, 0.34)	0.50

CI, confidence interval; OSR, overall survival rate.

significant differences between the group of younger and older women were found for the pT1b grade (0.84 *vs.* 0.74, $P=0.015$), pT2a (0.68 *vs.* 0.62, $P=0.002$) pT3 (0.57 *vs.* 0.42, $P=0.005$) and pT4 (0.50 *vs.* 0.37, $P=0.034$). In the case of the type of resections, PSM showed differences between the groups concerning the lower lobectomy (0.72 *vs.* 0.62, $P=0.00031$) the upper lobectomy (0.7 *vs.* 0.63, $P=0.00035$) and pneumonectomy (0.48 *vs.* 0.37, $P=0.029$). Regarding the histological type, statistically significant differences were found for adenocarcinoma (0.69 *vs.* 0.60, $P<0.0001$) and squamous cell carcinoma (0.64 *vs.* 0.56, $P=0.0023$). In the PSM analysis, in the case of operative access, younger women showed better survival in the VATS group (0.86 *vs.* 0.72, $P=0.0053$) and the thoracotomy group (0.65 *vs.* 0.57, $P<0.0001$).

Multivariable analysis

The statistically significant independent prognostic factors were as follows: insulin-dependent diabetes (HR 1.981; 95% CI: 1.308–3.002), pneumonectomy (HR 1.374; 95% CI: 1.153–1.638), VATS approach (HR 0.695; 95% CI: 0.546–0.883), pN2 (HR 1.444; 95% CI: 1.155–1.806), pNX (HR 1.355; 95% CI: 1.143–1.607), stages IA3 (HR 2.862; 95% CI: 1.168–7.014), IB (HR 2.843; 95% CI: 1.171–6.902), IIA (HR 4.052; 95% CI: 1.632–10.059), IIB (HR 4.317; 95% CI: 1.769–10.538), IIIA (HR 5.988; 95% CI: 2.444–14.669), IIIB (HR 8.128; 95% CI: 3.248–20.340) and age over 55 years (HR 1.497; 95% CI: 1.335–1.680). All data from the multivariable analysis are presented in Table 5.

Table 5 Multivariable proportional hazards (Cox) regression analyses after propensity score matching

Variable	HR	95% CI	P value
COPD	1.126	0.963–1.316	0.13
Insulin-dependent diabetes	1.981	1.308–3.002	0.001
Upper lobectomy	1.036	0.906–1.184	0.602
Pneumonectomy	1.374	1.153–1.638	<0.001
VATS	0.695	0.546–0.883	0.003
pN1	1.146	0.935–1.405	0.188
pN2	1.444	1.155–1.806	0.001
pNX	1.355	1.143–1.607	<0.001
IA2	1.980	0.807–4.862	0.136
IA3	2.862	1.168–7.014	0.022
IB	2.843	1.171–6.902	0.021
IIA	4.052	1.632–10.059	0.003
IIB	4.317	1.769–10.538	0.001
IIIA	5.988	2.444–14.669	<0.001
IIIB	8.128	3.248–20.340	<0.001
Age over 55 years	1.497	1.335–1.680	<0.001

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; pN, postoperative node; pT, postoperative tumor.

Discussion

Surgical treatment of NSCLC remains the best radical curative method. The differences in surgical outcomes in women with NSCLC according to age are rarely the subject of clinical studies. Here we present the precise clinical analysis of a large group of young women who underwent lung cancer resection. Our results show that lung cancer affects young women on a large scale and differs in many aspects compared to older patients. Our present study fits the current interest in the problem of lung cancer among women and seems to be a valuable supplement to our previous works (16,17).

Most of the publications present material covering both women treated surgically, and women treated with chemotherapy and radiotherapy. In addition, in the part of the studies where there is a distinction between age groups, the entire population of treated patients, including women and men, is analyzed. There are no studies detailing only surgical treatment in different age groups among women.

This rationale behind our retrospective studies targeting risk factors and outcomes among younger and older women undergoing surgery.

The survival studies concerning young people with NSCLC varied. Some of them demonstrated higher survival in younger patients compared with older (18-21). Others rate the survival to be comparable (6,15), whereas others show that the survival rate in younger groups was worse (14,22).

Over the last decade, there has been an increase in the incidence of lung cancer among women, which is one of the most common types of cancer, along with breast cancer and colorectal cancer. In terms of age, there is a downward trend in the age groups 30-39 (-5.31/100,000), 40-49 (-6.27/100,000), and 80-89 (-3.78/100,000) (23). For comparison, there is a decrease in the incidence in all age groups in men, with the greatest decrease in the 40-49 age group. The most important reason for the observed changes is a significant decrease in the percentage of smokers, especially among men, and an increase in the number of NSCLC cases in the group of young, never non-smoking women.

Smoking is known to be one of the most important risk factors for the development of NSCLC. This study found a high proportion of smokers among women in both age groups. In Poland, there is decreasing tendency to smoke among both sexes. However, a higher proportion of smokers is noted among people aged 45-64 years, both females and males (28.3% vs. 30.4%). Never smokers are the most numerous in the group aged 20-44 years, with the domination of females (69.4% vs. 51.5% in men) (24). According to the data from the literature, in the younger group, the percentage of smoking patients diagnosed with NSCLC is 75% (5). Only in the study by Galves-Nino *et al.* this percentage was significantly lower and amounted to only 14.4%, which indicates a significant influence of environmental factors on the development of lung cancer (14). In our study, the percentage of smoking in both the younger and older groups was similar to the global data and amounted to 64.0% and 63.7%, respectively, with no statistical difference between the two groups. This prompts a reflection on the necessity of smoking cessation programs targeted at young women.

The histological type of lung cancer belongs to prognostic factors of importance and some sense to predictive ones. There is evidence that adenocarcinoma is the predominant histological type among women. As demonstrated by Fu *et al.*, adenocarcinoma (44.7%) was predominant in women, followed by small cell carcinoma

(22.6%) and squamous cell carcinoma (21.4%) (25). In our study, the dominant histological type in both age groups was adenocarcinoma (74.3% and 63.9%, respectively), but in the group of elderly people, a significantly higher percentage of squamous cell carcinoma was found (36.1% vs. 25.7%). Similar results were presented by Subramanian *et al.*: the percentage of adenocarcinoma in the group of younger patients was significantly higher than in the group of older people (57.5% vs. 45.2%, $P < 0.0001$), whereas squamous cell carcinoma was substantially less prevalent in the younger group compared to the older group (12.5% vs. 26.4%; $P < 0.0001$) (26).

A greater percentage of elderly people was treated in academic centers (54.1% vs. 50.4%, $P = 0.007$), which can be explained by better preparation for treating patients with multiple comorbidities, where the risk of postoperative complications is higher. It was supported by Arnold *et al.*, who showed that the percentage of comorbidities was significantly higher in the group of older patients than in younger patients (76% vs. 58%, $P < 0.0001$) (27). The presence of comorbidities, the percentage of which was higher in the elderly group, significantly influenced the long-term results. These included insulin-dependent diabetes, previous myocardial infarction, coronary artery disease, cardiovascular disorders, renal failure, arterial hypertension, and COPD. It is assumed that in women, the rate of COPD is 5.6% of the total population and is closely related to cigarette smoking (28). There is growing evidence suggesting that females are more susceptible to developing COPD because exposition to the same dose of smoking causes a higher probability of airflow obstruction in women than in men (29). A higher risk of developing NSCLC before age 55 has been shown in women with COPD (HR = 1.67) (30).

Analysing TNM classification, clear differences were found in the stage of the disease between both groups. In our study, younger women showed a significantly higher percentage of pN1 and pN2 (13.0% vs. 12.3% and 14.7% vs. 10.0%, respectively). A higher percentage of young patients than older was diagnosed with stage IIIA and IIIB disease (19.3% vs. 15.8% and 5.8% vs. 3.2%, $P < 0.001$). Similar observations were presented by Lienert *et al.* (31). In their study, the percentage of younger females in the advanced stage of the disease was significantly higher than in the group of older women and amounted to 73% and 49%, respectively. Similarly, in the work of Arnold *et al.*, in the group of younger people compared to older, the percentage of patients with positive mediastinal nodes was

higher (60% vs. 51%, $P<0.0001$) with stage III (35% vs. 31%, $P<0.0001$) and IV (39% vs. 31%, $P<0.0001$) (27). One of the potential explanations for the above-described fact is the belief that there is a lower risk of cancer among younger people and greater neglect of symptoms. The second probable explanation is the greater biological aggressiveness of the tumor in younger people and the shortening of the time from the onset of symptoms to the development of advanced disease. Concerning preoperative diagnosis, a higher percentage of younger women underwent mediastinoscopy (5.1% vs. 3.3%, $P<0.001$), which is understandable considering the higher percentage of pN1 and pN2 in this group. In the group of younger women, VATS was used less frequently (15.7% vs. 25.8%, $P<0.001$) and pneumonectomy were performed more often (13.4% vs. 7.0%, $P<0.001$). Both facts can be explained by a higher degree of disease advancement, necessitating more extensive resections.

The rate of postoperative complications was higher in the older women than in younger women (27.6% vs. 23.1%, $P<0.001$), which is understandable given the higher percentage of comorbidities. However, this mortality was comparable in both groups (0.4% vs. 0.7%, $P=0.24$). There was also no statistically significant difference in the number of days of hospitalization in both groups. The 5-year survival rates were significantly higher in the group of younger women and amounted to 0.67 and 0.64, respectively ($P=0.0007$). Taking into account the stage of advancement, the PSM analysis showed significantly better survival in the group of younger women with stage IA2 (0.88 vs. 0.76, $P=0.0037$), IIB (0.64 vs. 0.53, $P=0.018$) and IIIA (0.5 vs. 0.32, $P<0.0001$). No significant differences were found in other stages of advancement. The differences in survival in different histological types were found. Younger women with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma after PSM had better survival than the older ones.

Also, the type of resection influenced survival. In the case of all resection type, late results favored younger women. The better long-term results in the group of younger women despite more advanced disease can be explained by the reducing effect of a smaller number of comorbidities and more aggressive surgical treatment. In the literature, data on differences in survival between younger and older patients are not unequivocal. In the study by Shi *et al.*, I-, 3-, and 5-year survival in the group of younger people were 68.58%, 36.86% and 27.14%, respectively, and were worse than in the group of older people (75.11%, 41.83% and 30.82%, respectively) (22). Similar conclusions were reached

by Galvez-Nino *et al.* (14). On the other hand, Hsu *et al.* did not show statistically significant differences between both age groups (32). At the other end of the spectrum, many studies show a better prognosis in young patients. Lienert *et al.* found that the survival in young women with stage I-III NSCLC treated with surgery was 2,238 days and was significantly better than in the group of older women >45 years, where it was only 609 days (31). In some publications, the results vary depending on the stage of advancement. In the study by Arnold *et al.*, better 5-year survival was found in younger patients in stages I and II and similar in patients in stages III and IV (27). Similarly, in our study, better results in the younger population were obtained in selected stages: IA1, IA2, and IIIA, which proves that the distribution of clinical parameters varies within individual stages (e.g., greater comorbidities in older stage I patients). Multivariable analysis showed that comorbidities, pneumonectomy, thoracotomy, advanced disease, and age over 55 are significant poor prognostic factors in the study group.

Our study has some limitations. One limitation is the study's retrospective nature, which may bias the evaluation of the results. The use of the PSM method does not eliminate all potential errors in interpreting the results. We do not presented the data on the molecular alterations in tumors that could influence the results because our study includes all years from 2007 and recently molecular diagnosis of adenocarcinoma is recommended also in resectable NSCLC. The retrospective character of the study did not allow us to collect information about the socioeconomic status of the patient and their family history of cancers.

Conclusions

The occurrence of NSCLC among young women and the most effective treatment i.e. tumor resection is noteworthy. The women younger than 55 years old are treated surgically in a more advanced stage of the disease. The predominant histological type of NSCLC is adenocarcinoma. The more invasive preoperative procedures were performed in this group of patients. Young women with NSCLC had significant lower percentage of comorbidities, a lower percentage of postoperative complications. However mortality in both groups was comparable (0.4% vs. 0.7%, $P=0.24$) what prompts us to the same careful care for young women as for older. Despite the more advanced stage of the disease, basing on PSM analysis survival was much better in younger than in older women only in selected stages of

NSCLC (IA2, IIB, IIIA) whereas no significant differences were found in other stages of advancement. In Poland the opportunity of treatment is equal despite age. Our results do not show significant differences in terms of access to academic centers in both groups. To improve the survival of young women with NSCLC we should take into account lung cancer in differential diagnosis in early stages, enable faster diagnostic path for young patients and be aware of the need for aggressive diagnostics in younger women knowing that they have more often advanced disease at the time of diagnosis and modernize anti-smoking programs.

Acknowledgments

Some of the data presented in this paper were included in an abstract that was accepted on the European Lung Cancer Congress 2022 and published in *Annals of Oncology* (available at: 10.1016/j.annonc.2022.02.108).

Funding: None.

Footnote

Reporting Checklist: The authors have completed the STROBE reporting checklist. Available at <https://tcler.amegroupp.com/article/view/10.21037/tcler-22-443/rc>

Peer Review File: Available at <https://tcler.amegroupp.com/article/view/10.21037/tcler-22-443/prf>

Conflicts of Interest: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form (available at <https://tcler.amegroupp.com/article/view/10.21037/tcler-22-443/coif>). The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Statement: The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (as revised in 2013). The ethics committee of the National Research Institute of Chest Diseases, Warsaw, Poland, approved this study (No. 96/2021). All the patients signed an informed consent form to be included in the database.

Open Access Statement: This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), which permits the non-

commercial replication and distribution of the article with the strict proviso that no changes or edits are made and the original work is properly cited (including links to both the formal publication through the relevant DOI and the license). See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

References

1. (WHO) WHO. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2019. WHO. 2020. Available online: who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghes-leading-causes-of-death. Accessed December 11 2021.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–49.
3. National Cancer Institute: Surveillance Epidemiology, and End Results (SEER). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer: Lung and Bronchus Cancer. 2021. Available online: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>. Accessed March 1st 2022.
4. Sacher AG, Dahlberg SE, Heng J, et al. Association Between Younger Age and Targetable Genomic Alterations and Prognosis in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2016;2:313–20.
5. Li J, Yang F, Li X, et al. Characteristics, survival, and risk factors of Chinese young lung cancer patients: the experience from two institutions. *Oncotarget* 2017;8:89236–44.
6. Maruyama R, Yoshino I, Yohena T, et al. Lung cancer in patients younger than 40 years of age. *J Surg Oncol* 2001;77:208–12.
7. Thomas A, Chen Y, Yu T, et al. Trends and Characteristics of Young Non-Small Cell Lung Cancer Patients in the United States. *Front Oncol* 2015;5:113.
8. Nakamura H, Ando K, Shimmyo T, et al. Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011;17:469–80.
9. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Ann Oncol* 2002;13:1087–93.
10. Wainer Z, Wright GM, Gough K, et al. Sex-Dependent Staging in Non-Small-Cell Lung Cancer; Analysis of the Effect of Sex Differences in the Eighth Edition of the Tumor, Node, Metastases Staging System. *Clin Lung*

- Cancer 2018;19:e933-44.
11. Bugge A, Kongerud J, Brunborg C, et al. Gender-specific survival after surgical resection for early stage non-small cell lung cancer. *Acta Oncol* 2017;56:448-54.
 12. Alexiou C, Onyeaka CV, Beggs D, et al. Do women live longer following lung resection for carcinoma? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:319-25.
 13. Scaglia NC, Chatkin JM, Pinto JA, et al. Role of gender in the survival of surgical patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Med* 2013;8:142-7.
 14. Galvez-Nino M, Ruiz R, Pinto JA, et al. Lung Cancer in the Young. *Lung* 2020;198:195-200.
 15. Hanagiri T, Sugio K, Uramoto H, et al. Results of surgical treatment for lung cancer in young adults. *Int Surg* 2008;93:50-4.
 16. Domagala-Kulawik J, Trojnar A. Lung cancer in women in 21st century. *J Thorac Dis* 2020;12:4398-410.
 17. Trojnar A, Domagala-Kulawik J. Lung cancer among women — identifying risk factors. *Oncology in Clinical Practice* 2021;17:222-8.
 18. Inoue M, Okumura M, Sawabata N, et al. Clinicopathological characteristics and surgical results of lung cancer patients aged up to 50 years: the Japanese Lung Cancer Registry Study 2004. *Lung Cancer* 2014;83:246-51.
 19. Radzikowska E, Roszkowski K, Głaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. *Lung Cancer* 2001;33:203-11.
 20. Rich AL, Khakwani A, Free CM, et al. Non-small cell lung cancer in young adults: presentation and survival in the English National Lung Cancer Audit. *QJM* 2015;108:891-7.
 21. Tian DL, Liu HX, Zhang L, et al. Surgery for young patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2003;42:215-20.
 22. Shi J, Li D, Liang D, et al. Epidemiology and prognosis in young lung cancer patients aged under 45 years old in northern China. *Sci Rep* 2021;11:6817.
 23. Brenner DR, Ruan Y, Shaw E, et al. Age-standardized cancer-incidence trends in Canada, 1971-2015. *CMAJ* 2019;191:E1262-73.
 24. Janik-Konieczny K, Zatońska W, Zatońska K, et al. Cigarette smoking in Poland in 2019: the continuing decline in smoking prevalence. *Journal of Health Inequalities* 2020;6:87-94.
 25. Fu JB, Kau TY, Severson RK, et al. Lung cancer in women: analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Chest* 2005;127:768-77.
 26. Subramanian J, Morgensztern D, Goodgame B, et al. Distinctive characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) in the young: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis. *J Thorac Oncol* 2010;5:23-8.
 27. Arnold BN, Thomas DC, Roscn JE, et al. Lung Cancer in the Very Young: Treatment and Survival in the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol* 2016;11:1121-31.
 28. Gut-Gobert C, Cavaillès A, Dixmier A, et al. Women and COPD: do we need more evidence? *Eur Respir Rev* 2019.
 29. Amaral AFS, Strachan DP, Burney PGJ, et al. Female Smokers Are at Greater Risk of Airflow Obstruction Than Male Smokers. *UK Biobank. Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1226-35.
 30. Schwartz AG, Cote ML, Wenzlaff AS, et al. Chronic obstructive lung diseases and risk of non-small cell lung cancer in women. *J Thorac Oncol* 2009;4:291-9.
 31. Lienert T, Serke M, Schönfeld N, et al. Lung cancer in young females. *Eur Respir J* 2000;16:986-90.
 32. Hsu CL, Chen KY, Shih JY, et al. Advanced non-small cell lung cancer in patients aged 45 years or younger: outcomes and prognostic factors. *BMC Cancer* 2012;12:241.

Cite this article as: Trojnar A, Domagala-Kulawik J, Sienkiewicz-Ulita A, Zbytniewski M, Gryszko GM, Cackowski MM, Dziedzic M, Woźnica K, Orłowski TM, Dziedzic DA; on behalf of the Polish Lung Cancer Study Group (PLCSG). The clinico-pathological characteristics of surgically treated young women with NSCLC. *Transl Lung Cancer Res* 2022;11(12):2382-2394. doi: 10.21037/tlcr-22-443

Article

Lung Cancer in Women—Sociodemographic, Clinical and Psychological Characteristics with Comparison to Men

Anna Trojnar ^{1,*}, Magdalena Knetki-Wróblewska ^{1,2}, Piotr Sobieraj ³ and Joanna Domagała-Kulawik ⁴

¹ Department of Internal Medicine, Pulmonary Diseases and Allergy, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; magdalena.knetki-wroblewska@nio.gov.pl

² Department of Lung Cancer and Chest Tumors, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, 02-781 Warsaw, Poland

³ Department of Internal Medicine, Hypertension and Vascular Diseases, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland

⁴ Maria Skłodowska-Curie Medical Academy, Institute of Clinical Sciences, 00-136 Warsaw, Poland; joanna.domagala-kulawik@uczniamedyczna.com.pl

* Correspondence: anna.trojnar@wum.edu.pl



Citation: Trojnar, A.; Knetki-Wróblewska, M.; Sobieraj, P.; Domagała-Kulawik, J. Lung Cancer in Women—Sociodemographic, Clinical and Psychological Characteristics with Comparison to Men. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 1450. <https://doi.org/10.3390/jcm13051450>

Academic Editor: Roberto Gasparri

Received: 30 January 2024

Revised: 25 February 2024

Accepted: 29 February 2024

Published: 2 March 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: (1) **Background:** There is a difference in the course of lung cancer between women and men. Therefore, there is a need to evaluate various factors in the patient population treated in daily practice. The purpose of this study was to analyze the clinical, sociodemographic and psychological aspects of female lung cancer. To better express the results, we compared women and men. (2) **Methods:** Consecutive patients with a history of lung cancer treatment admitted to the outpatient oncology clinic (Department of Lung Cancer and Chest Tumours, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology in Warsaw) and the Department of Internal Medicine, Pulmonary Diseases and Allergy, were enrolled. We conducted analyses of the clinical, psychological and socioeconomic factors of women with lung cancer treated in everyday practice, including a comparison with a group of men. Demographic data were collected from a self-administered questionnaire. We used the Perceived Stress Scale (PSS-10) and Acceptance of Illness Scale (AIS) questionnaires for psychological evaluation. (3) **Results:** A total of 100 patients with confirmed primary lung cancer with a history of treatment were enrolled in the study (50 women and 50 men). We found a significantly shorter history of smoking in the group of women; at the same time, there were no differences in the reported incidence of COPD. Despite comparable results to men on the psychological questionnaire (PSS-10, AIS), women more often reported a willingness to be supported by a psychologist or psychiatrist due to lung cancer. However, they did not decide to consult them more often than men. Immunotherapy was a significantly less frequently used method in women. (4) **Conclusions:** We should be more active in finding out the willingness to consult a psychologist or psychiatrist among women with lung cancer. The diagnosis of COPD should be considered more often among women due to the lack of differences in the reported incidence of COPD between men and women, despite a clear contrast in the number of pack-years.

Keywords: lung cancer; sex differences; psychological evaluation; females; smoking; psychological questionnaire

1. Background

Lung cancer is the leading reason for mortality from oncological causes. It remains a growing health problem, with smoking as the main risk factor. Current data present an incidence (age-standardized rate per 100,000 people) among men of 31.5, and women 14.6 and mortality among men of 25.9, and women 11.2 [1]. More than 84% of women and 90% of men with a new diagnosis of lung cancer have ever smoked [2]. Fortunately, in the last 20 years, current tobacco users decreased by approximately 10% worldwide, and this rate is projected to decline further [3]. The global reduction in smoking prevalence, the

availability of screening programs and the use of targeted molecular therapies and immune checkpoints inhibitors have improved incidence and mortality outcomes over the past two decades in developed countries [4,5].

Women with lung cancer have certain characteristics that are different from men [6]. Females tend to have later adopted and then ceased tobacco smoking compared to males [7]. Lung cancer in women who have never smoked is diagnosed more often compared to men in all age groups, race/ethnicities and most histological types [2,8]. Adenocarcinoma is the histological type most frequently diagnosed in this group [9]. Women are more often predisposed to lung cancer mutations (EGFR) and rearrangements (ALK, BRAF) [8,10]. Another factor includes hormonal influence—an overexpression of estrogen receptors in adenocarcinomas, the role of aromatase in carcinogenesis of lung cancer and a relationship between estrogens and EGFR mutations [11].

Socioeconomic status remains an important aspect among patients with lung cancer. Based on systematic reviews by Redondo-Sanchez, the risk of lung cancer is 50–80% higher among people with a lower socioeconomic status (smoking is responsible for 40–70% of this risk). A lower socioeconomic status in childhood can have a greater impact on cancer mortality in adulthood (at least due to smoking exposure) [12]. Among the articles included in the above systemic review, only one study was stratified by sex and reported similar results in both sexes [13].

Patients with lung cancer have the highest incidence of mood and anxiety disorders compared to other cancers [14,15]. In a recent Polish study, the prevalence of depression among lung cancer patients was 41.7% and of anxiety was 37.2% [16].

The topic of lung cancer among women was analyzed by us in some aspects previously. We discussed the specificity of lung cancer among women, including risk factors [6], and analyzed surgical treatment and survival in both sexes: women had a better long-term outcome compared to men, with no significant differences in disease severity [17]. We also focused on the characteristics of young women with lung cancer who were surgically treated [18] and we noticed that women under 55 years of age, despite surgical treatment in a more advanced stage of the disease, had less complications and a better 5-year survival compared to older women.

The aim of this study is an analysis of the clinical, sociodemographic and psychological aspects of female lung cancer. To better express the results, we compared women and men.

2. Methods

Consecutive patients admitted between January and March 2023 to the outpatient oncology clinic (Department of Lung Cancer and Chest Tumours, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology in Warsaw) and the Department of the Internal Medicine, Pulmonary Diseases and Allergy were enrolled. The following inclusion criteria (the same for women and men) were used: histopathological confirmation of lung cancer, history of lung cancer treatment, consent to participate and understanding the questions included in the questionnaires. The exclusion criterion was cognitive impairment indicative of dementia.

This study was approved by the Bioethics Committee at the Medical University of Warsaw.

Demographic data, smoking history, education, domicile, family history of cancer, primary symptoms, course of the disease and history or need for consultation with a psychologist/psychiatrist in terms of lung cancer were collected from a self-administered questionnaire.

The patients were evaluated based on the eighth edition of the TNM classification for lung cancer [19], histological diagnosis according to the latest WHO recommendations [20], cancer mutation status and applied treatment according to medical records.

Psychological evaluation was obtained from self-administered questionnaires (the Perceived Stress Scale (PSS-10) and the Acceptance of Illness Scale (AIS)).

The AIS was developed by Felton et al. [21] and adapted for Polish patients by Jurczyński [22]. The scale contains eight statements that describe the negative consequences of

disease. The patients were required to determine their current condition using a five-grade scale (1—strongly agree and 5—strongly disagree). The sum of all points (ranges from 8 to 40) determines the overall assessment of the acceptance of the disease. Low scores (below 20 points) indicate a lack or poor acceptance of the disease, moderate scores (between 20 and 30 points) mean a moderate level of acceptance, while high scores (over 30 points) indicate complete acceptance of the disease [23].

The PSS-10 was created by Cohen [24] and adapted to Polish conditions also by Jurczyński [22]. It was designed to measure the degree to which situations in one's life are rated stressful. The 10-item PSS asks respondents to rate how often they felt or thought in a particular way during the last month on a scale from 0 (never) to 4 (very often). The possible score ranges from 0 to 40 points (0–13 points indicate a low level of stress, 14–19 points a moderate level of stress and 20–40 points reflect a high level of perceived stress).

Statistical Analysis

The analysis was performed using R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) for environmental statistical computing. Data are presented as median followed by interquartile range or as number with percentage. For comparison between groups, Wilcoxon or Chi-square tests were used. The results of the tests were considered significant when the *p*-value was lower than 0.05. We also used logistic regression models to evaluate odds ratios associated with specific treatments in women compared to men among subjects with stage III or IV lung cancer.

3. Results

3.1. Study Group Description

A total of 100 patients with confirmed primary lung cancer (50 women and 50 men) were enrolled in this study. Both women and men had a similar age: 66 (59.5–71) vs. 65 (61–71.8). The vast majority of patients in both sexes were ever smokers (84% vs. 98%) with a median pack-years of 22.5 for females and 45 for males ($p < 0.05$). Despite being diagnosed with lung cancer, 14% of women and 24% of men continue to smoke. We found no statistically significant differences in the incidence of chronic obstructive lung disease (COPD), second-hand smoke exposure, education, residence or symptoms and the time from onset of symptoms to diagnosis.

Patients' characteristics are presented in Tables 1 and 2.

Table 1. The comparison of study participants.

	Females (N = 50)	Males (N = 50)	<i>p</i> -Value
Age (years)	66 (59.5–71)	65 (61–71.8)	0.939
Pack-years of smoking	22.5 (6.2–30)	45 (26.2–50)	<0.05
Current smokers (N, %)	7 (14%)	12 (24%)	<0.05
Ever smokers	42 (84%)	49 (98%)	
Non-smoker status (N, %)	8 (16%)	1 (2%)	
Second-hand smoke exposure (N, %)	34 (68%)	29 (58%)	0.407
COPD (N, %)	13 (26%)	11 (22%)	0.815
Primary symptoms			0.745
Cough (N, %)	32 (64%)	28 (56%)	
Dyspnoea (N, %)	16 (32%)	14 (28%)	
Weight loss (N, %)	11 (22%)	12 (24%)	
Chest pain (N, %)	8 (16%)	8 (16%)	
Hemoptysis (N, %)	3 (6%)	3 (6%)	
Hoarseness (N, %)	6 (12%)	11 (22%)	
Symptoms of pneumonia (N, %)	6 (12%)	5 (10%)	

Table 1. Cont.

	Females (N = 50)	Males (N = 50)	p-Value
Time from onset of symptoms to diagnosis (months)	5 (2–6)	3 (2–6)	0.416
Histopathology diagnosis			<0.05
Adenocarcinoma (N, %)	27 (54%)	20 (40%)	
Squamous cell carcinoma (N, %)	13 (26%)	11 (22%)	
Small cell lung cancer (N, %)	6 (12%)	15 (30%)	
Large cell cancer (N, %)	4 (8%)	1 (2%)	
Not otherwise specified	0 (0%)	3 (6%)	
EGFR mutations (N, %)	8 (29.6%)	1 (4.3%)	<0.05
ALK rearrangements (N, %)	2 (7.4%)	1 (4.3%)	0.649
ROS1 rearrangements (N, %)	1 (3.7%)	0 (0%)	0.351
Clinical stage			<0.05
I (N, %)	3 (6%)	2 (4%)	
II (N, %)	3 (6%)	4 (8%)	
III (N, %)	21 (42%)	9 (18%)	
IV (N, %)	23 (46%)	35 (70%)	
Treatment			
Surgery (N, %)	10 (20%)	7 (14%)	0.594
Chemiotherapy (N, %)	35 (70%)	40 (80%)	0.421
Radiotherapy (N, %)	20 (40%)	25 (50%)	0.356
Immunotherapy (N, %)	13 (26%)	25 (50%)	<0.05
Targeted therapy (N, %)	9 (18%)	4 (8%)	0.25

COPD—chronic obstructive pulmonary disease. Data presented as number of cases (% all cases) or median followed by interquartile range.

Table 2. Sociodemographic comparison of study participants.

	Females (N = 50)	Males (N = 50)	p-Value
Education level			
Lower (N, %)	6 (12%)	8 (16%)	0.053
Secondary (N, %)	21 (44%)	31 (62%)	
Higher (N, %)	22 (44%)	11 (22%)	
Residence			0.165
Village (N, %)	10 (20%)	13 (26%)	
City to 50,000 (N, %)	10 (20%)	10 (20%)	
City 50–100,000 (N, %)	2 (4%)	9 (18%)	
City 100–500,000 (N, %)	3 (6%)	3 (6%)	
City > 500,000 (N, %)	23 (46%)	15 (30%)	
Family history of lung cancer	8 (16%)	8 (16%)	1

3.2. Comparison of Clinical Data Related to Lung Cancer

We found a statistically significant ($p < 0.05$) difference in the distribution of the histological type of lung cancer. However, in both sexes, the most common lung cancer was adenocarcinoma (54% vs. 40%), followed by squamous cell carcinoma (26% vs. 22%) and small cell lung cancer (12% vs. 30%). The occurrence of large cell cancer (8% vs. 2%) and non-otherwise-specified (NOS) cancer (0 vs. 6%) was low. The histopathology results of both sexes are shown in Figure 1. Activating mutations in the EGFR gene were found in nine patients (eight women and one man; $p = 0.02$) while rearrangements of ALK and ROS1 were reported in isolated cases. When evaluating the classification of TNM, we found a

statistically significant difference in the distribution of clinical stage ($p < 0.05$), and the highest number of patients was classified as stage IV (46% vs. 70%)—detailed information is shown in Figure 2.

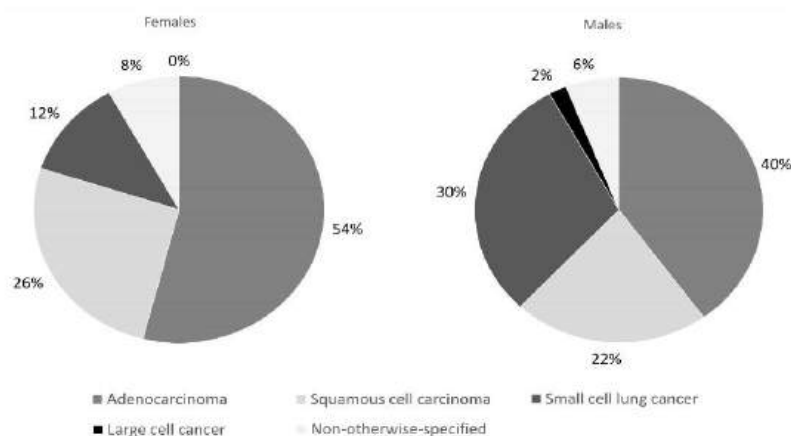


Figure 1. Histopathology diagnosis in both sexes.

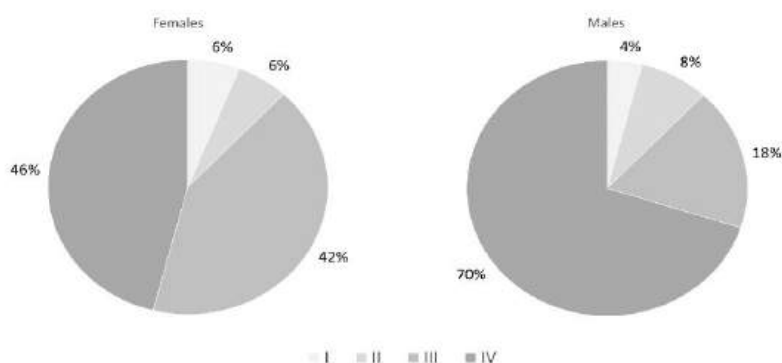


Figure 2. Stage of advancement of lung cancer in both sexes.

Within the history of treatment, women were significantly less likely to be treated with immunotherapy ($p < 0.05$), while in the other treatment methods, we found no statistically significant differences. Comparing treatment of subjects with stage III and stage IV lung cancer, we found that women had a lower probability of receiving immunotherapy as a cancer treatment (odds ratio 0.38 with 95% confidence interval 0.16–0.90; $p = 0.03$). Other methods of therapy are compared in Table 3—data are presented as crude odds ratios with 95% confidence intervals associated with female sex.

Table 3. Odds ratio with 95% intervals for receiving specified methods of treatment associated with female sex in subjects with 3 or 4 stage lung cancer.

Treatment Method	Odds Ratio with 95% Confidence Interval	p-Value
Surgery	1.05 (0.27–4.05)	0.94
Chemotherapy	0.58 (0.21–1.54)	0.27
Radiotherapy	0.63 (0.27–1.45)	0.28
Immunotherapy	0.38 (0.16–0.90)	0.03
Targeted therapy	2.7 (0.81–10.6)	0.12

3.3. Psychological Assessment

The results of AIS were similar in both groups. In PSS-10, women and men obtained a score for moderate perceived stress; however, the women's results were borderline for high stress (18.9). Furthermore, women expressed the need to seek psychological or psychiatrist consultation in terms of lung cancer diagnosis significantly more often ($p < 0.05$), but only a half of them finally did so. A history of the above-mentioned consultations was declared by 24% of women and 6% of men. The assessment of the mental state of women compared to men is presented in Table 4.

Table 4. Assessment of women's mental state compared to men's.

	Females (N = 50)	Males (N = 50)	p-Value
Need of consultation with psychologist/psychiatrist in terms of lung cancer	12 (24%)	3 (6%)	<0.05
History of using a psychologist's/psychiatrist's consultation in terms of lung cancer	6 (12%)	3 (6%)	0.485
PSS-10	18.9 (12.7–25.1)	16.3 (10.1–22.5)	<0.05
AIS	27 (22–32)	27 (20.2–31)	0.648

PSS-10—Perceived Stress Scale; AIS—Acceptance of Illness Scale. Data presented as number of cases (% all cases) or median followed by interquartile range.

4. Discussion

We analyzed the clinical, sociodemographic and psychological aspects of female lung cancer. For a better characterization of our group, we compared it with a group of men. As a novelty, we took into account the psychological aspects of malignant disease. Our study confirmed well-known facts in relation to previous studies; however, the results of the comparisons between both sexes may be considered new. We found a significantly shorter history of smoking in the group of women; at the same time, there were no differences in the reported incidence of COPD between men and women. Significant differences in histopathological diagnosis were observed with the dominance of adenocarcinoma. The second most common type in women was squamous cell carcinoma, while in men it was small cell lung cancer. According to gene mutations, we only found differences in the presence of EGFR mutations, which were more frequent in women. The total frequency of EGFR mutations was similar to that previously reported in Caucasian NSCLC patients (women and non-smokers have a higher incidence) [25,26].

Despite comparable results to men on the psychological questionnaire (PSS-10, AIS), women more often reported a willingness to be supported by a psychologist or psychiatrist due to lung cancer. However, they did not decide to consult them more often than men. By comparing the treatment history, immunotherapy was found to be a significantly less frequently used method in women. However, in general, our study consolidates the knowledge that lung cancer is a serious problem among women.

The most important is the fact that most of the patients were in stage III or IV of lung cancer (in both sexes 88%). Unfortunately, the unfavorable distribution of advanced stages of lung cancer persists and the previous reports support our results [27]. Furthermore, we found a significant difference between women and men—more men than women had advanced lung cancer (stage IV). This is in contrast to global results—in general, the early stage of the disease (I–III) is more frequently diagnosed in men than in women (in both Europe and Asia) [28]. The type and advancement of lung cancer impact the methods

of treatment. However, we did not observe differences related to sex when the rates of surgery, chemotherapy, radiotherapy and targeted therapy were compared. The only difference found was the fact that immunotherapy was less frequent in women than in men. In terms of immunotherapy treatment, our study is consistent with the results of other authors. A lower rate of immunotherapy in women than in men was reported by Stabellini et al. [29]; they also noticed higher rates of surgery in women than in men, which is in contrast to our previous study where women were operated on less frequently compared to men [17]. In general, in the immunotherapy registration studies, the majority of patients were male [30–32].

According to the American Cancer Society, most patients are diagnosed with lung cancer at 65 years or older [33]. In the study conducted by Ruano-Ravina et al. [34], women were diagnosed on average 4 years earlier than men. We have not observed such differences. However, we found two women under 40 years of age in our group.

As we know, the clinical course of lung cancer is insidious and often asymptomatic for a long time. The most common reported symptom in women was cough (as in men). Ruano-Ravina et al. noted different observations in terms of symptoms—in their study, weight loss was the most common symptom in both sexes. However, we did not find differences in the reported symptoms between sexes and our results are consistent in this regard with the conclusion of Ruano-Ravina A et al., who showed a lack of differences between men and women in the symptoms of lung cancer at the time of diagnosis in general.

In relation to the risk factors that affect both the morbidity and course of lung cancer, we have found few differences. Women had a significantly shorter history of smoking than men with a higher percentage of non-smokers in the group (non-smoker women 16% vs. non-smoker men 2%) which is consistent with other studies [2,8]. In a multicenter case-control study, women had 20–25% lower average pack-years at diagnosis compared to men [35]—in our study, that difference was even higher. Overall, 14% of women and 24% of men continued to smoke despite the diagnosis of lung cancer. Daniel et al. reported similar results—17% of patients, mainly with advanced lung cancer, were defined as ‘persistent smokers’ [36] without sex division.

Second-hand smoke exposure is possible risk factor for lung cancer; however, the data concerning this factor are extremely scanty in clinical reports. Patients in both sexes reported exposure to second-hand smoke (68% women vs. 58% men). However, both groups had an important history of smoking (84% vs. 98%). The impact of passive smoking is also difficult to assess at the time of active exposure. Only four women were never smokers and had passive exposure to tobacco (in this subgroup, adenocarcinoma was diagnosed in three patients). Second-hand smoking is an important factor that increases lung cancer among non-smoking spouses by 20–30% [37].

In our study, eight women had a history of lung cancer (the same number was obtained for men) in first-degree relatives. In the group of women with a familial history, squamous cell carcinoma was diagnosed the most frequently (four women), then adenocarcinoma (two women), NOS and small cell lung cancer. The results of Kaoru Yoshida show that a family history of lung cancer in first-degree relatives was associated with an increased risk of lung cancer between both sexes. According to histology and the type of family members, a parental history of lung cancer was significantly associated with an increased risk of female adenocarcinoma [38].

COPD was the most common pulmonary comorbidity in subjects with lung cancer, and in our study it was similarly frequent in women (26%) and men (22%). In total, 45–63% of lung cancer patients globally are estimated to be affected by COPD [39]. Loganathan Raghu S and Wang W observed that the prevalence of COPD in women was significantly lower compared to men [40,41], which is in contradiction with our results. However, it is assumed that the number of COPD patients in Poland is underestimated. The results of many analyses show that COPD is diagnosed primarily in its severe and very severe forms [42]. Undrunas A studied the prevalence of COPD in the Polish lung cancer screening cohort and COPD was newly diagnosed in 20% of the patients (in the group of women COPD was

diagnosed in 17%). Women with a diagnosis of COPD were younger than men and smoked fewer cigarettes [43].

Sociodemographics can have an impact on the survival and treatment of patients with lung cancer. People with a lower socioeconomic status have worse cancer survival, most likely due to the limited likelihood of receiving both traditional and next-generation treatments, and higher rates of comorbidities. They are generally diagnosed in the later stages and have a higher prevalence of smoking, but there is a chance that this may change due to the spread of lung cancer screening programs. However, early evidence suggests that there may occur socioeconomic inequalities in the use of these screening programs [12]. Data from studies involving large groups of patients have shown that low socioeconomic status remains a risk factor for lung cancer even after accounting for smoking habits. The strongest inverse relationship between lung cancer and socioeconomic status was observed in education [44,45]. Huaqiang Zhou et al. provided evidence to suggest that a higher education level plays a causal role in lowering the risk of lung cancer [46]. We observed a trend towards the prevalence of higher education levels among women with lung cancer, similar to Herndon JE [47].

Sociodemographic and clinical factors are also important for finding the cause of psychological distress among lung cancer patients. Xu Tian et al. presented a predictive algorithm based on sociodemographic and clinical factors to search for the risk of psychological distress among lung cancer patients. They included 19 factors, among which younger age, higher educational level, work, extremely low or high household income, shorter duration of diagnosis, lack of family history, drinking history and advanced cancer stage were first identified as risk factors for psychological distress [48]. The results of several studies showed that anxiety and depression in cancer patients occurred in 12–25%, with a higher prevalence reported in lung cancer, women and younger patients [49].

An important part of our project was the assessment of women's mental state. We found that despite similar results to males on psychological questionnaires (PSS-10, AIS), women reported a willingness to be supported by a psychologist or psychiatrist due to lung cancer four times more often. However, ultimately, they do not decide to consult them more often than men. Female cancer patients in general are almost two times more likely than males to report clinical levels of depression. Women with lung cancer demonstrated the highest prevalence rate of depression, with 24.7%, compared to other cancers [50]. A series of recommendations have been distributed in cancer settings for routine active screening for distress among patients [51]. However, less than half of patients with advanced lung cancer with anxiety or depressive symptoms received mental health care [52,53].

AIS score was considered as an independent determinant of the physical and mental component of quality of life among lung cancer patients. Our results on the AIS scale show a moderate level of acceptance for lung cancer and are consistent with the study conducted by Chabowski [54], in which the mean score of acceptance of the disease was 27.1. Kaczmarek-Borowska et al. have published similar results, in which an average degree of acceptance was found in 56.16% of lung cancer patients [55]. Women obtained a higher median score in PPS-10 (18.9 vs. 16.3). The results of the patients of both sexes were within the range of medium stress; however, the results for women were borderline (high stress is defined as 19 or more points). In the study conducted by Tian X et al., the median score on this scale was 20 (71.4% of the group were men) [56]. Tian X et al. confirmed that perceived stress partially mediated the relationship between social support and psychological distress, with a positive correlation between perceived stress and psychological distress. Despite comparable results to men on psychological questionnaires (PSS-10, AIS), women reported a more frequent willingness to be supported by a psychologist or psychiatrist due to lung cancer. However, they do not decide to consult more often than men.

Despite some limitations (the relatively low number of patients, patients only in good condition qualified for treatment and data declared by patients in questionnaires), this study provided evidence for some important differences in sociodemographic, clinical and psychological characteristics associated with lung cancer among women.

5. Conclusions

A statistically significantly shorter history of smoking and a higher incidence of adenocarcinoma among women confirms the supposition of the importance of other factors with lung cancer. Future studies should investigate potential factors other than smoking among women in the field of lung cancer screening programs. Due to the lack of differences in the reported incidence of COPD between men and women, despite a clear contrast in the number of pack-years, the diagnosis of COPD should be considered more often among women. Physicians should be aware of the less frequent use of immunotherapy in women and improve access to this form of treatment. The problem of differences in lung cancer in women has been already noticed, which has been confirmed by the introduction of a special section dedicated to women in the SOLACE screening program (in Europe)—to increase women's knowledge about lung cancer and their participation in such programs [57]. We should also be more active in finding out the willingness to consult a psychologist or psychiatrist among women.

6. Clinical Practice Points

1. The role of collecting sociodemographic information among lung cancer patients continues to grow.
2. Appropriate campaigns of screening programs aimed at different education levels in both sexes are needed.
3. We should be more active in finding out the willingness to consult a psychologist or psychiatrist among women with lung cancer.
4. The diagnosis of COPD should be considered more often among women due to the lack of differences in the reported incidence of COPD between men and women, despite a clear contrast in the number of pack-years.

Author Contributions: A.T.—design of the work, acquisition, analysis, draft of the work; M.K.-W.—acquisition, analysis, revision of the work; P.S.—interpretation of data, revision of the work; J.D.-K.—design of the work, revision of the work. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was approved by the Bioethics Committee at the Medical University of Warsaw (AKBB/5/2022), approval date: 17 January 2022.

Informed Consent Statement: We received institutional consent from all patients.

Data Availability Statement: The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Acknowledgments: All authors have agreed both to be personally accountable for the authors' own contributions and to ensure that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work, even ones in which the authors were not personally involved, are appropriately investigated, and resolved, and the resolution documented in the literature.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

AIS	Acceptance of Illness Scale
ALK	anaplastic lymphoma kinase
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
EGFR	epidermal growth factor receptor
NOS	non-otherwise specified
PSS-10	Perceived Stress Scale
ROS1	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
TNM	Tumor, Node, Metastasis

References

- Jacobsen, M.M.; Silverstein, S.C.; Quinn, M.; Waterston, L.B.; Thomas, C.A.; Benneyan, J.C.; Han, P.K.J. Timeliness of access to lung cancer diagnosis and treatment: A scoping literature review. *Lung Cancer* **2017**, *112*, 156–164. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Siegel, D.A.; Fedewa, S.A.; Henley, S.J.; Pollack, L.A.; Jemal, A. Proportion of Never Smokers Among Men and Women with Lung Cancer in 7 US States. *JAMA Oncol.* **2021**, *7*, 302–304. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- World Health Organization. *WHO Global Report on Trends in Prevalence of Tobacco Use 2000–2025*, 4th ed.; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2021.
- Howlander, N.; Forjaz, G.; Mooradian, M.J.; Meza, R.; Kong, C.Y.; Cronin, K.A.; Mariotto, A.B.; Lowy, D.R.; Feuer, E.J. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 640–649. [\[CrossRef\]](#)
- Oliver, A.L. Lung Cancer: Epidemiology and Screening. *Surg. Clin. North Am.* **2022**, *102*, 335–344. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Domagała-Kulawik, J.; Trojnar, A. Lung cancer in women in 21st century. *J. Thorac. Dis.* **2020**, *12*, 4398–4410. [\[CrossRef\]](#)
- Pesch, B.; Kendzia, B.; Gustavsson, P. Cigarette smoking and lung cancer-relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int. J. Cancer* **2012**, *131*, 1210–1219. [\[CrossRef\]](#)
- Subramanian, J.; Govindan, R. Lung cancer in never smokers: A review. *J. Clin. Oncol.* **2007**, *25*, 561–570. [\[CrossRef\]](#)
- Wakelee, H.A.; Chang, E.T.; Gomez, S.L.; Keegan, T.H.; Feskanich, D.; Clarke, C.A.; Holmberg, L.; Yong, L.C.; Kolonel, L.N.; Gould, M.K.; et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J. Clin. Oncol.* **2007**, *25*, 472–478. [\[CrossRef\]](#)
- Kligerman, S.; White, C. Epidemiology of lung cancer in women: Risk factors, survival, and screening. *AJR Am. J. Roentgenol.* **2011**, *196*, 287–295. [\[CrossRef\]](#)
- Orzolek, I.; Sobieraj, J.; Domagała-Kulawik, J. Estrogens, Cancer and Immunity. *Cancers* **2022**, *14*, 2265. [\[CrossRef\]](#)
- Redondo-Sánchez, D.; Petrova, D.; Rodríguez-Barranco, M.; Fernández-Navarro, P.; Jiménez-Moleón, J.J.; Sánchez, M.J. Socio-Economic Inequalities in Lung Cancer Outcomes: An Overview of Systematic Reviews. *Cancers* **2022**, *14*, 398. [\[CrossRef\]](#)
- Zou, X.; Wang, R.; Yang, Z.; Wang, Q.; Fu, W.; Huo, Z.; Ge, F.; Zhong, R.; Jiang, Y.; Li, J.; et al. Family Socioeconomic Position and Lung Cancer Risk: A Meta-Analysis and a Mendelian Randomization Study. *Front. Public Health* **2022**, *10*, 780538. [\[CrossRef\]](#)
- Sullivan, D.R.; Forsberg, C.W.; Ganzini, L.; Au, D.H.; Gould, M.K.; Provenzale, D.; Slatore, C.G. Longitudinal Changes in Depression Symptoms and Survival Among Patients with Lung Cancer: A National Cohort Assessment. *J. Clin. Oncol.* **2016**, *34*, 3984–3991. [\[CrossRef\]](#)
- Andersen, B.L.; Valentine, T.R.; Lo, S.B.; Carbone, D.P.; Presley, C.J.; Shields, P.G. Newly diagnosed patients with advanced non-small cell lung cancer: A clinical description of those with moderate to severe depressive symptoms. *Lung Cancer* **2020**, *145*, 195–204. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Polański, J.; Chabowski, M.; Chudiak, A.; Uchmanowicz, B.; Janczak, D.; Rosińczuk, J.; Mazur, G. Intensity of Anxiety and Depression in Patients with Lung Cancer in Relation to Quality of Life. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2018**, *1023*, 29–36. [\[CrossRef\]](#)
- Trojnar, A.; Domagała-Kulawik, J.; Sienkiewicz-Ulita, A.; Zbytowski, M.; Gryszko, G.M.; Cackowski, M.M.; Dziedzic, M.; Woźnica, K.; Orłowski, T.M.; Dziedzic, D.A.; et al. Sex differences in clinico-pathologic characteristics and long-term survival among 17,192 surgically treated NSCLC patients: Nationwide population-based propensity score-matching study. *Surg. Oncol.* **2022**, *45*, 101873. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Trojnar, A.; Domagała-Kulawik, J.; Sienkiewicz-Ulita, A.; Zbytowski, M.; Gryszko, G.M.; Cackowski, M.M.; Dziedzic, M.; Woźnica, K.; Orłowski, T.M.; Dziedzic, D.A. The clinico-pathological characteristics of surgically treated young women with NSCLC. *Transl. Lung Cancer Res.* **2022**, *11*, 2382–2394. [\[CrossRef\]](#)
- Lim, W.; Ridge, C.A.; Nicholson, A.G.; Mirsadraee, S. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: Review of the changes and clinical implications. *Quant. Imaging Med. Surg.* **2018**, *8*, 709–718. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Nicholson, A.G.; Tsao, M.S.; Beasley, M.B.; Borczuk, A.C.; Brambilla, E.; Cooper, W.A.; Dacic, S.; Jain, D.; Kerr, K.M.; Lantuejoul, S.; et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J. Thorac. Oncol.* **2022**, *17*, 362–387. [\[CrossRef\]](#)
- Felton, B.J.; Revenson, T.A. Coping with chronic illness: A study of illness controllability and the influence of coping strategies on psychological adjustment. *J. Consult. Clin. Psychol.* **1984**, *52*, 343–353. [\[CrossRef\]](#)
- Jurczyński, Z. *Measurement Tools in the Promotion and Psychology of Health*; Pracownia Testów Psychologicznych: Warszawa, Poland, 2009.
- Mazurek, J.; Lurbiński, J. Skala Akceptacji Choroby i jej znaczenie w praktyce klinicznej [Acceptance of illness scale and its clinical impact]. *Pol. Merk. Lek.* **2014**, *36*, 106–108.
- Cohen, S.; Kamarck, T.; Mermelstein, R. A global measure of perceived stress. *J. Health Soc. Behav.* **1983**, *24*, 385–396. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Melosky, B.; Kambartel, K.; Häntschel, M.; Bennetts, M.; Nickens, D.J.; Brinkmann, J.; Kayser, A.; Moran, M.; Cappuzzo, F. Worldwide Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Mol. Diagn. Ther.* **2022**, *26*, 7–18. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Giorlando, M.A.; Gabay, C.; Mendoza, L.A.; Mari, E.; Escorial, C.; Schnetter, L.; Ortega, E.; Andreasyan, A. Gender Differences in Non-Small Cell Lung Cancer: A Comparative Analysis of European and Asian Patients. *J. Thorac. Oncol.* **2023**, *18*, 123. [\[CrossRef\]](#)
- Ganti, A.K.; Klein, A.B.; Cotarla, I.; Seal, B.; Chou, E. Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer in the US. *JAMA Oncol.* **2021**, *7*, 1824–1832. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Aisner, D.L.; Marshall, C.B. Molecular pathology of non-small cell lung cancer: A practical guide. *Am. J. Clin. Pathol.* **2012**, *138*, 332–346. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

29. Stabellini, N.; Bruno, D.S.; Dmukauskas, M.; Barda, A.J.; Cao, L.; Shanahan, J.; Waite, K.; Montero, A.J.; Barnholtz-Sloan, J.S. Sex Differences in Lung Cancer Treatment and Outcomes at a Large Hybrid Academic-Community Practice. *JTO Clin. Res. Rep.* **2022**, *3*, 100307. [\[CrossRef\]](#)
30. Sezer, A.; Kilickap, S.; Gümüş, M.; Bondarenko, I.; Özgüroğlu, M.; Gogishvili, M.; Turk, H.M.; Çiğin, İ.; Bentsion, D.; Gladkov, O.; et al. EMPOWER-Lung 1: Phase 3 First-line (1L) Cemiplimab Monotherapy vs Platinum-Doublet Chemotherapy (Chemo) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) $\geq 50\%$. *Ann. Oncol.* **2020**, *31*, 1182–1183. [\[CrossRef\]](#)
31. Garassino, M.C.; Gadgil, S.; Speranza, G.; Felip, E.; Esteban, E.; Dómine, M.; Hochmair, M.J.; Powell, S.F.; Bischoff, H.G.; Peled, N.; et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J. Clin. Oncol.* **2023**, *41*, 1992–1998. [\[CrossRef\]](#)
32. Novello, S.; Kowalski, D.M.; Luft, A.; Gümüş, M.; Vicente, D.; Mazières, J.; Rodríguez-Cid, J.; Tafreshi, A.; Cheng, Y.; Lee, K.H.; et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J. Clin. Oncol.* **2023**, *41*, 1999–2006. [\[CrossRef\]](#)
33. Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Wagle, N.S.; Jemal, A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J. Clin.* **2023**, *73*, 17–48. [\[CrossRef\]](#)
34. Ruano-Ravina, A.; Provencio, M.; Calvo de Juan, V.; Carcereny, E.; Estival, A.; Rodríguez-Abreu, D.; Benítez, G.; López-Castro, R.; Belver, M.; Guirado-Risueño, M.; et al. Are there differences by sex in lung cancer characteristics at diagnosis? –a nationwide study. *Transl. Lung Cancer Res.* **2021**, *10*, 3902–3911. [\[CrossRef\]](#)
35. Kreuzer, M.; Boffetta, P.; Whitley, E.; Ahrens, W.; Gaborieau, V.; Heinrich, J.; Jöckel, K.H.; Kreienbrock, L.; Mallone, S.; Merletti, F.; et al. Gender differences in lung cancer risk by smoking: A multicentre case-control study in Germany and Italy. *Br. J. Cancer* **2000**, *82*, 227–233. [\[CrossRef\]](#)
36. Daniel, M.; Keefe, F.J.; Lyna, P.; Peterson, B.; Garst, J.; Kelley, M.; Bepier, G.; Bastian, L.A. Persistent smoking after a diagnosis of lung cancer is associated with higher reported pain levels. *J. Pain.* **2009**, *10*, 323–328. [\[CrossRef\]](#)
37. Thandra, K.C.; Barsouk, A.; Seginala, K.; Aluru, J.S.; Barsouk, A. Epidemiology of lung cancer. *Contemp. Oncol.* **2021**, *25*, 45–52. [\[CrossRef\]](#)
38. Yoshida, K.; Takizawa, Y.; Nishino, Y.; Takahashi, S.; Kanemura, S.; Omori, J.; Kurosawa, H.; Maemondo, M.; Minami, Y. Association between Family History of Cancer and Lung Cancer Risk among Japanese Men and Women. *Tohoku J. Exp. Med.* **2019**, *247*, 99–110. [\[CrossRef\]](#)
39. Young, R.P.; Hopkins, R. The potential impact of chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer screening: Implications for the screening clinic. *Expert Rev. Respir. Med.* **2019**, *13*, 699–707. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
40. Loganathan, R.S.; Stover, D.E.; Shi, W.; Venkatraman, E. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. *Chest* **2006**, *129*, 1305–1312. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
41. Wang, W.; Dou, S.; Dong, W.; Xie, M.; Cui, L.; Zheng, C.; Xiao, W. Impact of COPD on prognosis of lung cancer: From a perspective on disease heterogeneity. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* **2018**, *13*, 3767–3776. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Dobek, R.; Farnik, M.; Franczuk, M.; Konieczny, Z.; Mierzwia, W.; Nowacka-Apiyo, J.; Obojski, A.; Przybyłowska, K.; Ralska, K.; Przybyłowska, K.; et al. Ścieżka chorego na POChP w Polsce: Stan obecny i pożądany kierunek zmian. Perspektywa specjalistów pulmonologów. *Pneumonol. Pol.* **2022**, *3*, 23–32.
43. Undrunas, A.; Kasprzyk, P.; Rajca, A.; Kuziński, K.; Rzyman, W.; Zdrojewski, T. Prevalence, symptom burden and under-diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in Polish lung cancer screening population: A cohort observational study. *BMJ Open* **2022**, *12*, e055007. [\[CrossRef\]](#)
44. Hovanec, J.; Siemiatycki, J.; Conway, D.I.; Olsson, A.; Stücker, I.; Guida, F.; Jöckel, K.H.; Pohlmann, H.; Ahrens, W.; Bröske, I.; et al. Lung cancer and socioeconomic status in a pooled analysis of case-control studies. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0192999. [\[CrossRef\]](#)
45. Mitra, D.; Shaw, A.; Tjepkema, M.; Peters, P. Social determinants of lung cancer incidence in Canada: A 13-year prospective study. *Health Rep.* **2015**, *26*, 12–20.
46. Zhou, H.; Zhang, Y.; Liu, J.; Yang, Y.; Fang, W.; Hong, S.; Chen, G.; Zhao, S.; Zhang, Z.; Shen, J.; et al. Education and lung cancer: A Mendelian randomization study. *Int. J. Epidemiol.* **2019**, *48*, 743–750. [\[CrossRef\]](#)
47. Herndon, J.E., 2nd; Kornblith, A.B.; Holland, J.C.; Paskett, E.D. Patient education level as a predictor of survival in lung cancer clinical trials. *J. Clin. Oncol.* **2008**, *26*, 4116–4123. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
48. Tian, X.; Jin, Y.; Tang, L.; Pi, Y.P.; Chen, W.Q.; Jiménez-Herrera, M.F. Predicting the Risk of Psychological Distress among Lung Cancer Patients: Development and Validation of a Predictive Algorithm Based on Sociodemographic and Clinical Factors. *Asia Pac. J. Oncol. Nurs.* **2021**, *8*, 403–412. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
49. Brintzenhofe-Szoc, K.M.; Levin, T.T.; Li, Y.; Kissane, D.W.; Zabora, J.R. Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: Prevalence by cancer type. *Psychosomatics* **2009**, *50*, 383–391. [\[CrossRef\]](#)
50. Linden, W.; Vodermaier, A.; Mackenzie, R.; Greig, D. Anxiety and depression after cancer diagnosis: Prevalence rates by cancer type, gender, and age. *J. Affect. Disord.* **2012**, *141*, 343–351. [\[CrossRef\]](#)
51. Grassi, L.; Caruso, R.; Riba, M.B.; Lloyd-Williams, M.; Kissane, D.; Rodin, G.; McFarland, D.; Campos-Ródenas, R.; Zachariae, R.; Santini, D.; et al. Anxiety and depression in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *ESMO Open* **2023**, *8*, 101155. [\[CrossRef\]](#)
52. Kadan-Lottick, N.S.; Vanderwerker, L.C.; Block, S.D.; Zhang, B.; Prigerson, H.G. Psychiatric disorders and mental health service use in patients with advanced cancer: A report from the coping with cancer study. *Cancer* **2005**, *104*, 2872–2881. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

53. Mosher, C.E.; Winger, J.G.; Hanna, N.; Jalal, S.I.; Fakiris, A.J.; Einhorn, L.H.; Birdas, T.J.; Kesler, K.A.; Champion, V.L. Barriers to mental health service use and preferences for addressing emotional concerns among lung cancer patients. *Psychooncology* **2014**, *23*, 812–819. [CrossRef] [PubMed]
54. Chabowski, M.; Polański, J.; Jankowska-Polanska, B.; Lomper, K.; Janczak, D.; Rosinczuk, J. The acceptance of illness, the intensity of pain and the quality of life in patients with lung cancer. *J. Thorac. Dis.* **2017**, *9*, 2952–2958. [CrossRef] [PubMed]
55. Karczmarek-Borowska, B.; Tobiasz, M.; Buwała, A. Akceptacja choroby przez chorych na nowotwór płuca [Acceptance of the disease in patients with lung cancer]. *Pol. Merkur. Lek.* **2016**, *40*, 89–93. [PubMed]
56. Tian, X.; Jin, Y.; Chen, H.; Tang, L.; Jiménez-Herrera, M.F. Relationships among Social Support, Coping Style, Perceived Stress, and Psychological Distress in Chinese Lung Cancer Patients. *Asia Pac. J. Oncol. Nurs.* **2021**, *8*, 172–179. [CrossRef]
57. European Lung Foundation. Available online: <https://europeanlung.org/solace/about/> (accessed on 18 April 2023).

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

9. Podsumowanie wyników

W publikacji nr 1 szeroko omówiono aktualny problem raka płuca u kobiet. Zapadalność na raka płuc jest najwyższa w Azji (58,5 % wszystkich przypadków raka płuca), Europie (22,4 %) i Ameryce Północnej (12,1 %). Wśród kobiet najwyższą zapadalność (>24/100 000) odnotowano w Mikronezji, Europie Zachodniej i Północnej, Ameryce Północnej oraz Australii/Nowej Zelandii. W Europie Wschodniej współczynnik zapadalności standaryzowany pod względem wieku wynosił 11,9/100 000.

Zwrócono uwagę na aspekt zapadalności na raka gruczołowego w grupie nigdy niepalących kobiet, wpływu biernego palenia oraz czynników środowiskowych m.in. takich jak spalanie biomasy. Wyniki badań dotyczących różnic pomiędzy płciami w zakresie wpływu palenia tytoniu na występowanie raka płuca są podzielone. Część badaczy wskazuje na mniejszą zależność tego wpływu u kobiet, podczas gdy inni wykazują, że ryzyko to jest porównywalne u obu płci. Poszukiwane są także inne czynniki ryzyka raka płuca. Wśród kobiet oraz chorych niepalących z rakiem płuca zidentyfikowano wiele aberracji m.in. w genach *EGFR* (10–30 %), *KRAS* (15–30 %), *BRAF* (1–3 %), *ALK* (3 %), *ROS1* (1 %). Ich częstość występowania różni się w populacji azjatyckiej i kaukaskiej. W rozwoju raka płuca zwłaszcza u kobiet bierze się także pod uwagę także wpływ 17- β -estradiolu, receptorów estrogenowych, ekspresji aromatazy i hormonów płciowych przysadki mózgowej.

Trwa dyskusja na temat systemu kwalifikacji do badań przesiewowych, właściwych algorytmów opieki, opłacalności, psychologicznych aspektów rozpoznawania nowotworu płuc. W niedawno uruchomionych programach z NDTK jednym z kryteriów jest ponad 20 paczkolet palenia. Może to być dyskryminujące dla kobiet, wśród których nałogowych palaczy jest mniej niż wśród mężczyzn.

W publikacji nr 2 poddano analizie grupę 17,192 chorych leczonych chirurgicznie z powodu raka płuca. Mediana wieku wynosiła dla kobiet 64 lata, a dla mężczyzn 65 lat ($p < 0,001$). Wyższy odsetek niepalących stwierdzono wśród kobiet (36,1 % vs. 26,0 %, $p < 0,001$), co potwierdzono także po analizie PSM. Mężczyźni istotnie częściej mieli wywiad chorób współistniejących tj. POChP, cukrzycy typu 1, zawału serca, choroby niedokrwiennej serca i innych chorób sercowo-naczyniowych. W obu grupach rak gruczołowy był dominującym typem histologicznym i występował częściej u kobiet (67,4 % vs. 50,7%, $p < 0,001$).

U kobiet mediastinoskopię wykonano w mniejszym odsetku przypadków niż u mężczyzn (w analizie PSM odsetek ten wynosił odpowiednio 3,5 % i 5,1 %, $p<0,001$). Technikę VATS zastosowano u 24,7 % kobiet i 22,7 % mężczyzn (w analizie PSM $p=0,006$). Ogółem najczęściej wykonywanymi operacjami były lobektomia górna (58,7 %), lobektomia dolna (30,6 %) i pneumonektomia (10,7 %). W analizie PSM nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w rodzaju wykonanego zabiegu operacyjnego ze względu na płeć. W przypadku obu płci dominowały stadia pIB i pIIB (odpowiednio u kobiet i mężczyzn: 24,8 % vs. 25,5 % oraz 17,8 % i 18,2 %). W PSM nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stopniu zaawansowania pooperacyjnego raka płuc u obu płci. Ogółem powikłania pooperacyjne wystąpiły u 33,1 % chorych i częściej występowały u mężczyzn (35,8 % vs. 28,65 %, $p<0,001$). Śmiertelność pooperacyjna wyniosła 1,3 % i była wyższa także u mężczyzn (1,6 % vs. 0,8 %, $p<0,001$). Analiza jednoczynnikowa wykazała istotnie wyższe przeżycie u kobiet niż u mężczyzn. Kobiety miały także lepsze 5-letnie przeżycie w porównaniu z mężczyznami, zarówno w przypadku gruczolaka, jak i raka płaskonabłonkowego (odpowiednio 66 % vs. 53 %, $p<0,0001$ i 65 % vs. 51 %, $p<0,000$), także wśród osób palących, jak i niepalących (odpowiednio 65 % vs. 52 %, $p<0,0001$ i 65 % vs. 51 %, $p<0,0001$) oraz we wszystkich grupach wiekowych i wszystkich stadiach zaawansowania (IA1 do III B). W analizie PSM statystycznie istotne różnice na korzyść kobiet stwierdzono w przypadku lobektomii dolnej (67 % vs. 50 %, $p<0,0001$) i górnej (67 % vs. 56 %, $p<0,0001$).

W związku z wykazaniem wyższego 5-letniego przeżycia wśród kobiet w publikacji nr 2., w kolejnej pracy (publikacja nr 3) poddano szczegółowej ocenie kobiety leczone operacyjnie z powodu raka płuca – w obrębie tej grupy zastosowano podział na kobiety młodsze i starsze. Dominującym typem histologicznym w badanych grupach był rak gruczolowy, którego częstość występowania różniła się statystycznie ($p<0,001$) i wynosiła 74,3 % w grupie kobiet młodszych (≤ 55 roku życia) w porównaniu z kobietami starszymi (63,9 %). W obu grupach wywiad palenia tytoniu był porównywalny (64 % vs. 63,7 %, $p=0,838$). Dominującym stopniem zaawansowania w obu grupach był stopień IB (22,8 % vs. 24,5 %, $p<0,001$). Istotne statystycznie różnice odnotowano w stadiach pTNM: IB, IIA, IIIA i IIIB (odpowiednio dla kobiet młodszych i starszych: 22,8 % vs. 24,5 %, 5,3 % vs. 7,5 %, 19,3 % vs. 15,8 %, 5,8 % vs. 3,2 %, we wszystkich przypadkach $p<0,001$). Analiza jednoczynnikowa wykazała wyższy odsetek 5-letnich przeżyć w grupie kobiet młodszych niż u kobiet starszych (67 % vs. 64 %, $p=0,00076$). Ze względu na stopień zaawansowania istotne statystycznie różnice w przeżywalności stwierdzono dla stadiów IA1, IA2 i IIIA (95

% vs. 86 %, $p=0,047$; 88 % vs. 79 % $p=0,003$; 50 % vs. 42 %, dla kobiet młodszych i starszych). Pooperacyjne powikłania były częściej obserwowane w grupie starszych kobiet niż u młodszych (27,6 % vs. 23,1 %, $p<0,001$). W analizie PSM, w ocenie przeżycia z zależności od dostępu operacyjnego, młodsze kobiety wykazały lepsze przeżycie zarówno w grupie z zastosowaniem VATS (86 % vs. 72 %, $p=0,0053$) jak i torakotomii (65 % vs. 57 %, $p<0,0001$). W ocenie rodzaju resekcji PSM wykazało różnice między grupami w zakresie lobektomii dolnej (kobiety młodsze 72 % vs. kobiety starsze 62 % $p=0,00031$), lobektomii górnej (70 % vs. 63 %, $p=0,00035$) i pneumonektomii (48 % vs. 37 %, $p = 0,029$).

W kolejnej pracy, będącej podstawą publikacji nr 4 porównano kobiety i mężczyzn chorych na raka płuca pod kątem klinicznym, socjodemograficznym i psychologicznym. Mediana wieku u obu płci była porównywalna (66 lat u kobiet vs. 65 lat u mężczyzn). Zdecydowana większość pacjentów w obu grupach miała wywiad palenia tytoniu (84 % vs. 98 %) z medianą paczkolet wynoszącą 22,5 dla kobiet i 45 dla mężczyzn ($p<0,05$). Mimo rozpoznania raka płuca nadal paliło tytoń 14 % kobiet i 24 % mężczyzn. Nie zidentyfikowano istotnie statystycznie różnic w zakresie zapadalności na POChP, narażenia na bierne palenie, wykształcenia, miejsca zamieszkania, objawów i czasu od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania. Z istotnych statystycznie różnic odnotowano krótszą historię palenia tytoniu wśród kobiet przy braku różnic w odnotowanej częstości występowania POChP u obu płci. Kolejną istotną różnicą był rozkład występowania poszczególnych typów histopatologicznych z dominacją raka gruczołowego u obu płci oraz częstsze występowanie mutacji *EGFR* u kobiet. W kwestionariuszach oceny psychologicznej (PSS-10 i AIS) uzyskano porównywalne wyniki w obu grupach. Kobiety częściej deklarowały chęć skorzystania ze wsparcia psychologa lub psychiatry z powodu raka płuc, jednak nie decydowały się na konsultację z powyższymi specjalistami częściej niż mężczyźni. Porównując historię leczenia, stwierdzono, że immunoterapia była rzadziej stosowaną metodą leczenia u kobiet.

10. Wnioski

1. Rak płuca wśród kobiet stanowi ważny i aktualny problem. Zwraca uwagę częstsze występowanie raka płuca u kobiet niepalących oraz wpływ czynników genetycznych i hormonalnych na przebieg tego nowotworu u kobiet. Istnieje potrzeba pogłębiania badań w tym obszarze.

2. Wnioski dotyczące leczenia chirurgicznego NDRP:

a. Kobiety leczone chirurgicznie z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca były młodsze, rzadziej paliły papierosy, a rak płuca był częściej rozpoznawany w niższym stadium zaawansowania w porównaniu z mężczyznami. Wśród kobiet rzadziej obserwowano istotne choroby współwystępujące.

b. Analiza PSM wykazała, że długoterminowe przeżycie kobiet było wyższe niż mężczyzn wśród chorych leczonych operacyjnie z powodu raka płuca, pomimo braku istotnej różnicy w stopniu zaawansowania raka w obu grupach.

c. Przeżycie młodszych kobiet (≤ 55 roku życia) leczonych operacyjnie z powodu raka płuca było lepsze w porównaniu do grupy starszych kobiet, pomimo, że były one leczone w bardziej zaawansowanym stadium choroby.

d. Potwierdzono istotnie częstsze występowanie podtypu gruczołowego u kobiet w porównaniu do mężczyzn. Ten typ NDRP dominował też w grupie młodszych kobiet.

3. Niezbędna jest pomoc psychologiczna wśród chorych na raka płuca szczególnie wśród kobiet, które deklarują częściej niż mężczyźni potrzebę takich konsultacji.

4. Wyniki pracy stanowią przesłankę do wzmożonej czujności onkologicznej, włączania kobiet do badań przesiewowych i prób klinicznych z koniecznością modyfikacji kryterium narażenia na dym papierosowy.

11. Opinia Komisji Bioetycznej



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

Warszawa, dnia 17 stycznia 2022r.

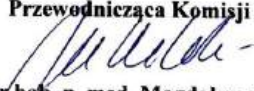
AKBE/ 5 / 2022

Lek .med. Anna Trojnar
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Pneumonologii i Alergologii,
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 17 stycznia 2022r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt. "Odrębność przebiegu raka płuca u kobiet." Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21 ust. 1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2018 r. poz. 617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust.1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej


Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz

KOMISJA BIOETYCZNA
przy
Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc
ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa

Przewodniczący: Dr hab. n. med. Piotr Boros, prof. nadzw. IGIChP

Warszawa, 10 grudnia 2020r.

Dr hab. n. med. Dariusz Dziedzic
Klinika Chirurgii
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
Ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa

DECYZJA KB- 83/2020

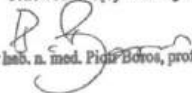
Dotyczy eksperymentu medycznego: **„The influence of the number of lymph nodes removed in the accuracy of a newly proposed N descriptor classification in patients with surgically-treated NSCLC.”**

Uprzejmie informuję, iż Komisja Bioetyczna przy Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa na posiedzeniu w dniu 10 grudnia 2020 roku zaakceptowała wniosek zgłoszony w dn. 18.09.2.2020r. dotyczące badania retrospektywnego : **„The influence of the number of lymph nodes removed in the accuracy of a newly proposed N descriptor classification in patients with surgically-treated NSCLC.”** Badanie ma na celu ocenę zależności między liczbą usuniętych węzłów a dokładnością nowej klasyfikacji cechy N w nadchodzącej 8 edycji TNM dla raka płuca. Badanie wieloośrodkowe w oparciu o materiał pochodzący z Krajowego Rejestru Bazy Raka Płuca prowadzonego przez Polską Grupę Raka Płuca, obejmuje materiał z lat 2005-2015.

Komisja zapoznała się i zaakceptowała następujące dokumenty:

1. Wniosek do Komisji Bioetycznej przy Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc wraz z opisem badania – list z dnia 18.09.2020 r.

Przewodniczący Komisji Bioetycznej


Dr hab. n. med. Piotr Boros, prof. nadzw. IGIChP

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w dwóch publikacjach:

1. Trojnar A, Domagała-Kulawik J, Sienkiewicz-Ulita A, Zbytniewski M, Gryszko GM, Cackowski MM, Dziedzic M, Woźnica K, Orłowski TM, Dziedzic DA; Polish Lung Cancer Study Group (PLCSG). Sex differences in clinico-pathologic characteristics and long-term survival among 17,192 surgically treated NSCLC patients: Nationwide population-based propensity score-matching study. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101873.
2. Trojnar A, Domagała-Kulawik J, Sienkiewicz-Ulita A, Zbytniewski M, Gryszko GM, Cackowski MM, Dziedzic M, Woźnica K, Orłowski TM, Dziedzic DA. The clinico-pathological characteristics of surgically treated young women with NSCLC. doi: 10.21037/tlcr-22-443

doszło do pomyłki edytorskiej nr zgody Komisji Bioetycznej przy Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc – zamiast nr 96/2021 właściwym nr jest nr 83/2020.

Anna Trojnar

Kierownik Kliniki Chirurgii
INSTYTUTU GRUŹLICY I CHOROŢ PŁUC

Prof. dr hab. med. Tadeusz Orłowski

Tadeusz Orłowski

12. Oświadczenia współautorów publikacji

Lek. Anna Trojnar

Warszawa, 28.10.2024

Lek. Anna Trojnar

OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. „*Lung cancer in women in 21st century*”, doi: 10.21037/jtd-20-287 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy, przeglądu literatury, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 60 %.

2. Jako współautor pracy pt. „*Sex differences in clinico-pathologic characteristics and long-term survival among 17,192 surgically treated NSCLC patients: Nationwide population-based propensity score-matching study*” doi: 10.1016/j.suronc.2022.101873 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy, analiza i interpretacja danych, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 60 %.

3. Jako współautor pracy pt. „*The clinico-pathological characteristics of surgically treated young women with NSCLC*”, doi: 10.21037/tlcr-22-443 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy, analiza i interpretacja danych, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 60 %.

4. Jako współautor pracy pt. „*Lung Cancer in Women-Sociodemographic, Clinical and Psychological Characteristics with Comparison to Men*”, doi: 10.3390/jcm13051450 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy, zbieranie i analizę danych, interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 60 %.

.....*Anna Trojnar*.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 28.10.2024

Prof. dr hab. n. med. Joanna Domagała-Kulawik

OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. „*Lung cancer in women in 21st century*” doi: 10.21037/jtd-20-287 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy, przeglądu literatury, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 40 %. Wkład lek. Anny Trojnar w powstawanie publikacji określam jako 60%, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, przeglądu literatury, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.
2. Jako współautor pracy pt. „*Sex differences in clinico-pathologic characteristics and long-term survival among 17,192 surgically treated NSCLC patients: Nationwide population-based propensity score-matching study*” doi: 10.1016/j.suronc.2022.101873 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy, ostateczne poprawki. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %. Wkład lek. Anny Trojnar w powstawanie publikacji określam jako 60%, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, analizę i interpretację danych, interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.
3. Jako współautor pracy pt. „*The clinico-pathological characteristics of surgically treated young women with NSCLC*” doi: 10.21037/tlcr-22-443 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy, interpretacja wyników, ostateczne poprawki. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%. Wkład lek. Anny Trojnar w powstawanie publikacji określam jako 60%, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, analizę i interpretację danych, interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.
4. Jako współautor pracy pt. „*Lung Cancer in Women-Sociodemographic, Clinical and Psychological Characteristics with Comparison to Men*”, doi: 10.3390/jcm13051450

Wkład lek. Anny Trojnar w powstawanie publikacji określam jako 60%, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, zbieranie i analizę danych, interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.

[Signature]
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 28.10.2024

Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Orłowski

OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. „*Sex differences in clinico-pathologic characteristics and long-term survival among 17,192 surgically treated NSCLC patients: Nationwide population-based propensity score-matching study*” doi: 10.1016/j.suronc.2022.101873 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy, ostateczne poprawki. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 5 %.

Wkład lek. Anny Trojnar w powstawanie publikacji określłam jako 60%, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, analizę i interpretację danych, interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.

2. Jako współautor pracy pt. „*The clinico-pathological characteristics of surgically treated young women with NSCLC*”, doi: 10.21037/tlcr-22-443 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy, ostateczne poprawki. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 5 %.

Wkład lek. Anny Trojnar w powstawanie publikacji określłam jako 60%, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, analizę i interpretację danych, interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Anny Trojnar.

Kierownik Kliniki Chirurgii
INSTYTUTU GRAZULICY I CHOROŃ PŁUC

Prof. dr hab. med. Tadeusz Orłowski

(podpis oświadczającego)

Warszawa, 28.10.2024

Dr hab. n. med. Dariusz Dziedzic

OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. „*Sex differences in clinico-pathologic characteristics and long-term survival among 17,192 surgically treated NSCLC patients: Nationwide population-based propensity score-matching study*” doi: 10.1016/j.suronc.2022.101873 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy, analiza i interpretacja danych, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład lek. Anny Trojnar w powstawanie publikacji określam jako 60%, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, analizę i interpretację danych, interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.

2. Jako współautor pracy pt. „*The clinico-pathological characteristics of surgically treated young women with NSCLC*”, doi: 10.21037/tlcr-22-443 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy, analiza i interpretacja danych, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład lek. Anny Trojnar w powstawanie publikacji określam jako 60%, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, analizę i interpretację danych, interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Anny Trojnar.



(podpis oświadczającego)

Dr hab. n. med. Magdalena Knetki-Wróblewska



Warszawa, 24.10.2024

dr hab. n. med. Magdalena Knetki-Wróblewska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Lung Cancer in Women-Sociodemographic, Clinical and Psychological Characteristics with Comparison to Men*“, doi: 10.3390/jcm13051450

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zbieranie danych, interpretacja wyników, ostateczne poprawki.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15 %.

Wkład lek. Anny Trojnar w powstawanie publikacji określam jako 60%, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, zbieranie i analizę danych, interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Anny Trojnar.

.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 28.10.2024

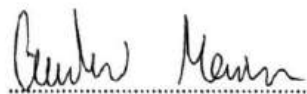
Dr n. med. Marcin Cackowski

OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. „*Sex differences in clinico-pathologic characteristics and long-term survival among 17,192 surgically treated NSCLC patients: Nationwide population-based propensity score-matching study*” doi: 10.1016/j.suronc.2022.101873 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: analiza i interpretacja danych, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %. Wkład lek. Anny Trojnar w powstawanie publikacji określam jako 60%, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, analizę i interpretację danych, interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.

2. Jako współautor pracy pt. „*The clinico-pathological characteristics of surgically treated young women with NSCLC*”, doi: 10.21037/tlcr-22-443 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: analiza i interpretacja danych, interpretacji wyników, przygotowanie manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %. Wkład lek. Anny Trojnar w powstawanie publikacji określam jako 60%, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, analizę i interpretację danych, interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Anny Trojnar.



(podpis oświadczającego)

Warszawa, 28.10.2024

Dr n. med. Piotr Sobieraj

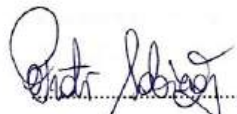
OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. „*Lung Cancer in Women-Sociodemographic, Clinical and Psychological Characteristics with Comparison to Men*“, doi: 10.3390/jcm13051450 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: analiza danych i interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám jako 10 %.

Wkład lek. Anny Trojnar w powstawanie publikacji określám jako 60 %, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, zbieranie i analizę danych, interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Anny Trojnar.


.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 28.10.2024

Mgr Katarzyna Woźnica

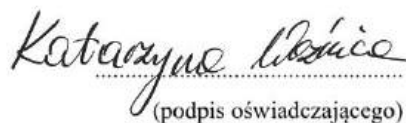
OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. „*Sex differences in clinico-pathologic characteristics and long-term survival among 17,192 surgically treated NSCLC patients: Nationwide population-based propensity score-matching study*” doi: 10.1016/j.suronc.2022.101873 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: analiza i interpretacja danych, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %. Wkład lek. Anny Trojnar w powstawanie publikacji określam jako 60%, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, analizę i interpretację danych, interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.

2. Jako współautor pracy pt. „*The clinico-pathological characteristics of surgically treated young women with NSCLC*”, doi: 10.21037/tlcr-22-443 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: analiza i interpretacja danych, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład lek. Anny Trojnar w powstawanie publikacji określam jako 60%, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, analizę i interpretację danych, interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Anny Trojnar.


(podpis oświadczającego)

Warszawa, 28.10.2024

Lek. Marcin Zbytniewski

OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. „*Sex differences in clinico-pathologic characteristics and long-term survival among 17,192 surgically treated NSCLC patients: Nationwide population-based propensity score-matching study*” doi: 10.1016/j.suronc.2022.101873 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: analiza i interpretacja danych, przygotowanie manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 2 %. Wkład lek. Anny Trojnar w powstawanie publikacji określłam jako 60%, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, analizę i interpretację danych, interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.

2. Jako współautor pracy pt. „*The clinico-pathological characteristics of surgically treated young women with NSCLC*”, doi: 10.21037/tlcr-22-443 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: analiza i interpretacja danych, przygotowanie manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 2 %. Wkład lek. Anny Trojnar w powstawanie publikacji określłam jako 60%, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, analizę i interpretację danych, interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Anny Trojnar.

Marcin Zbytniewski

(podpis oświadczającego)

Warszawa, 28.10.2024

Lek. Grzegorz Gryszko

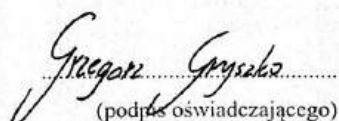
OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. „*Sex differences in clinico-pathologic characteristics and long-term survival among 17,192 surgically treated NSCLC patients: Nationwide population-based propensity score-matching study*” doi: 10.1016/j.suronc.2022.101873 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %. Wkład lek. Anny Trojnar w powstawanie publikacji określam jako 60%, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, analizę i interpretację danych, interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.

2. Jako współautor pracy pt. „*The clinico-pathological characteristics of surgically treated young women with NSCLC*”, doi: 10.21037/tlcr-22-443 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład lek. Anny Trojnar w powstawanie publikacji określam jako 60%, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, analizę i interpretację danych, interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Anny Trojnar.


(podpis oświadczającego)

Warszawa, 28.10.2024

Michał Dziędzic

OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. „*Sex differences in clinico-pathologic characteristics and long-term survival among 17,192 surgically treated NSCLC patients: Nationwide population-based propensity score-matching study*” doi: 10.1016/j.suronc.2022.101873 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład lek. Anny Trojnar w powstawanie publikacji określam jako 60%, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, analizę i interpretację danych, interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.

2. Jako współautor pracy pt. „*The clinico-pathological characteristics of surgically treated young women with NSCLC*”, doi: 10.21037/tlcr-22-443 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład lek. Anny Trojnar w powstawanie publikacji określam jako 60%, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, analizę i interpretację danych, interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Anny Trojnar.



(podpis oświadczającego)

Warszawa, 28.10.2024

Lek. Anna Sienkiewicz- Ulita

OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. „*Sex differences in clinico-pathologic characteristics and long-term survival among 17,192 surgically treated NSCLC patients: Nationwide population-based propensity score-matching study*” doi: 10.1016/j.suronc.2022.101873 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %. Wkład lek. Anny Trojnar w powstawanie publikacji określam jako 60%, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, analizę i interpretację danych, interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.

2. Jako współautor pracy pt. „*The clinico-pathological characteristics of surgically treated young women with NSCLC*”, doi: 10.21037/tler-22-443 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład lek. Anny Trojnar w powstawanie publikacji określam jako 60%, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, analizę i interpretację danych, interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Anny Trojnar.



(podpis oświadczającego)

13. Piśmiennictwo

1. Ginsburg O, Vanderpuye V, Beddoe AM et al. Women, power, and cancer: a Lancet Commission. *Lancet*. 2023;402(10417):2113-2166.
2. International Agency for Research on Cancer, Global Cancer Observatory, Globocan 2022. Dostęp online (08.02.2024): <https://gco.iarc.who.int/en>.
3. Didkowska JA, Wojciechowska U, Barańska K et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021. Krajowy Rejestr Nowotworów.
4. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV et al. Lung cancer. *Lancet*. 2021;7;398(10299):535-554.
5. Zhang Y, Vaccarella S, Morgan E et al. Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2023;24(11):1206-1218.
6. Lababede O, Mezziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *Oncologist*. 2018;23(7):844-848.
7. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. *Oncol Clin Pract*. 2022; 18.
8. Tolwin Y, Gillis R, Peled N. Gender and lung cancer-SEER-based analysis. *Ann Epidemiol*. 2020;46:14-19.
9. Adamek M, Biernat W, Chorostowska-Wynimko J, et al. Lung Cancer in Poland. *J Thorac Oncol*. 2020;15(8):1271-1276.
10. Siegel DA, Fedewa SA, Henley SJ et al. Proportion of Never Smokers Among Men and Women With Lung Cancer in 7 US States. *JAMA Oncol*. 2021;7(2):302-304.

11. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1672-94.

12. WHO The Global Health Observatory, Age-standardized estimates of current tobacco use, tobacco smoking and cigarette smoking. <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/ghotobacco-control-monitor-current-tobaccouse-tobaccosmoking-cigarrettesmoking-agestd-tobagestdcurr>.

13. Jankowski M, Ostrowska A, Sierpiński R et al. The Prevalence of Tobacco, Heated Tobacco, and E-Cigarette Use in Poland: A 2022 Web-Based Cross-Sectional Survey. *Int J Environ Res Public Health*.2022;19(8):4904.

14. O'Keeffe LM, Taylor G, Huxley RR et al. Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(10):e021611.

15. Baraona LK, Lovelace D, Daniels JL et al. Nicotine Pharmacology, and Pharmacologic Tobacco Cessation Interventions for Women. *J Midwifery Womens Health*. 2017;62(3):253-269.

16. Słowikowski BK, Jankowski M, Jagodziński PP. The smoking estrogens - a potential synergy between estradiol and benzo(a)pyrene. *Biomed Pharmacother*.2021;139:111658.

17. Barnes PJ. Sex Differences in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(8):813-4.

18. Pinheiro PS, Callahan KE, Medina HN et al. Lung cancer in never smokers: Distinct population-based patterns by age, sex, and race/ethnicity. *Lung Cancer*.2022;174:50-56.

19. Cheng E, Egger S, Hughes S, et al. Systematic review and meta-analysis of residential radon and lung cancer in never-smokers. *European Respiratory Review*.2021;30(159):200230.

20. Silverman DT. Diesel exhaust causes lung cancer: now what? *Occup Environ Med.* 2017;74(4): 233–234.
21. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, et al. Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 2: Air Pollution and Organ Systems. *Chest.* 2019; 155(2): 417–426.
22. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):472-8.
23. Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL et al. Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. *PLoS Med.* 2008;5(9):e185.
24. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M et al. ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
25. Stencel K, Wasąg B, Pruszko C et al. Clinical and economic benefits of using next-generation sequencing in the diagnostics of patients with non-small cell lung cancer with rare mutations. *Oncol Clin Pract* 2024;20(3):201-208.
26. Levy MA, Lovly CM, Pao W. Translating genomic information into clinical medicine: lung cancer as a paradigm. *Genome Res.* 2012;22(11):2101-8.
27. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res.* 2015;5(9):2892-911.
28. Stencel K, Świniuch D, Ramlau R. Molecular targeted therapy of patients with non-small-cell lung cancer. *Oncol Clin Pract* 2019;15(6):289-296.
29. Shi H, Seegobin K, Heng F et al. Genomic landscape of lung adenocarcinomas in different races. *Front Oncol.* 2022;12:946625.

30. Izumi M, Suzumura T, Ogawa K et al. Differences in molecular epidemiology of lung cancer among ethnicities (Asian vs. Caucasian). *J Thorac Dis.* 2020;12(7):3776-3784.
31. Toyooka S, Tsuda T, Gazdar AF. The TP53 gene, tobacco exposure, and lung cancer. *Hum Mutat.* 2003;21(3):229-39.
32. Yim SH, Chung YJ. Molecular epidemiology of female lung cancer. *Cancers (Basel).* 2011;3(2):1861-76.
33. Daria Świniuch, Katarzyna Stencel, Rodryg Ramlau, Immunoterapia w leczeniu chorych na raka płuca, *Onkol Prakt Klin Edu* 2021;7,3:174-181.
34. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(10):626-38.
35. Raskin J, Snoeckx A, Janssens A et al. New Implications of Patients' Sex in Today's Lung Cancer Management. *Cancers (Basel).* 2022;14(14):3399.
36. Afshan G, Afzal N, Qureshi S. CD4+CD25(hi) regulatory T cells in healthy males and females mediate gender difference in the prevalence of autoimmune diseases. *Clin Lab.* 2012;58(5-6):567-71.
37. Polanczyk MJ, Hopke C, Vandenbark AA et al. Estrogen-mediated immunomodulation involves reduced activation of effector T cells, potentiation of Treg cells, and enhanced expression of the PD-1 costimulatory pathway. *J Neurosci Res.* 2006;84(2):370-8.
38. Dinesh RK, Hahn BH, Singh RP. PD-1, gender, and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2010;9(8):583-7.
39. Ivanova MM, Mazhawidza W, Dougherty SM et al. Activity and intracellular location of estrogen receptors alpha and beta in human bronchial epithelial cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;305(1-2):12-21.

40. Siegfried JM, Hershberger PA, Stabile LP. Estrogen receptor signaling in lung cancer. *Semin Oncol*. 2009;36(6):524-31.
41. Siegfried JM. Smoking out reproductive hormone actions in lung cancer. *Mol Cancer Res*. 2014;12(1):24-31.
42. Rodriguez-Lara V, Peña-Mirabal E, Baez-Saldaña R et al. Estrogen receptor beta and CXCR4/CXCL12 expression: differences by sex and hormonal status in lung adenocarcinoma. *Arch Med Res*. 2014;45(2):158-69.
43. Rodriguez-Lara V, Hernandez-Martinez JM et al. Influence of estrogen in non-small cell lung cancer and its clinical implications. *J Thorac Dis*. 2018;10(1):482-497.
44. Oton AB, Belani C, Cai C et al. Comparison of survival for non-small cell lung cancer (NSCLC) between premenopausal and postmenopausal women: An analysis of the National Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Database. *JCO* 24, 7038-7038(2006).
45. Orzolek I, Sobieraj J, Domagała-Kulawik J. Estrogens, Cancer and Immunity. *Cancers (Basel)*. 2022;14(9):2265.
46. Niikawa H, Suzuki T, Miki Y et al. Intratumoral estrogens and estrogen receptors in human non-small cell lung carcinoma. *Clin. Cancer Res*. 2008;14:4417–4426.
47. Skjefstad K, Grindstad T, Khanehkenari MR et al. Prognostic relevance of estrogen receptor α , β and aromatase expression in non-small cell lung cancer. *Steroids*. 2016;113:5-13.
48. May L, Shows K, Nana-Sinkam P, Li H, Landry JW. Sex Differences in Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(12):3111.
49. Gee K, Yendamuri S. Lung cancer in females-sex-based differences from males in epidemiology, biology, and outcomes: a narrative review. *Transl Lung Cancer Res*. 2024;13(1):163-178.

50. Stapelfeld C, Neumann KT, Maser E. Different inhibitory potential of sex hormones on NNK detoxification in vitro: A possible explanation for gender-specific lung cancer risk. *Cancer Lett.* 2017;405:120-126.
51. Jin C, Lang B. Hormone replacement therapy and lung cancer risk in women: a meta-analysis of cohort studies: Hormone replacement therapy and lung cancer risk. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(51):e17532.
52. Wen H, Lin X, Sun D. The association between different hormone replacement therapy use and the incidence of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2022;14(2):381-395.
53. Deng F, Li M, Shan WL et al. Correlation between epidermal growth factor receptor mutations and the expression of estrogen receptor- β in advanced non-small cell lung cancer. *Oncol Lett.* 2017;13(4):2359-2365.
54. Yin X, Kishida R, Abe SK et al. Association between reproductive factors with lung cancer incidence and mortality: A pooled analysis of over 308,000 females in the Asia cohort consortium. *Int J Cancer.* 2024;154(12):2090-2105.
55. Maitra R, Malik P, Mukherjee TK. Targeting Estrogens and Various Estrogen-Related Receptors against Non-Small Cell Lung Cancers: A Perspective. *Cancers (Basel).* 2021;14(1):80.
56. Mascalchi M, Sali L. Lung cancer screening with low dose CT and radiation harm-from prediction models to cancer incidence data. *Ann Transl Med.* 2017;5(17):360.
57. Kauczor HU, Baird AM, Blum TG et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Radiol.* 2020;30(6):3277-3294.
58. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2020;382(6):503-513.

59. Revel MP, Chassagnon G. Ten reasons to screen women at risk of lung cancer. *Insights Imaging*. 2023;14(1):176.
60. Warner ET, Lathan CS. Race and sex differences in patient provider communication and awareness of lung cancer screening in the health information National Trends Survey, 2013-2017. *Prev Med*. 2019;124:84-90.
61. European Lung Foundation. Dostęp online: <https://europeanlung.org/solace/about/>
62. Rzyman W, Didkowska J, Dziedzic R et al. Consensus statement on a screening programme for the detection of early lung cancer in Poland. *Adv Respir Med*. 2018;86(1):53-74.
63. Nalewaj KP, Krawczyk P, Chmielewska I et al. ,Delays in the diagnosis of lung cancer patients in Poland, *Oncol Clin Pract* 2023;19(1):22-27.
64. Charpidou A, Hardavella G, Boutsikou E et al. Unravelling the diagnostic pathology and molecular biomarkers in lung cancer. *Breathe (Sheff)*. 2024;20(2):230192.
65. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006; 30(5): 787–792.
66. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in ResectedEGFR-Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383(18): 1711–1723.
67. Zirafa CC, Romano G, Siculo E et al. Lung cancer surgery in women: focus on gender-related outcomes—a narrative review, *PCM*, 2023;6.
68. Dong B, Wang J, Xu Y, et al. Comparison of the efficacy of stereotactic body radiotherapy versus surgical treatment for early-stage non-small cell lung cancer after propensity score matching. *Transl Oncol* 2019;12: 1032–1037.

69. Lin Q, Sun X, Zhou N, et al. Outcomes of stereotactic body radiotherapy versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a propensity score matching analysis. *BMC Pulm Med* 2019;19:98.
70. Pinto JA, Vallejos CS, Raez LE, et al. Gender and outcomes in non-small cell lung cancer: an old prognostic variable comes back for targeted therapy and immunotherapy? *ESMO Open* 2018;3:e000344.
71. Xiao J, Zhou L, He B, Chen Q. Impact of Sex and Smoking on the Efficacy of EGFR-TKIs in Terms of Overall Survival in Non-small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020;10:1531.
72. Raskin J, Snoeckx A, Janssens A, et al. New Implications of Patients' Sex in Today's Lung Cancer Management. *Cancers (Basel)* 2022;14:3399.
73. Huang Y, Cho HJ, Stranger BE, et al. Sex dimorphism in response to targeted therapy and immunotherapy in nonsmall cell lung cancer patients: a narrative review. *Transl Lung Cancer Res* 2022;11:920-34.
74. Florez N, Kiel L, Riano I et al. Lung Cancer in Women: The Past, Present, and Future. *Clin Lung Cancer.* 2024;25(1):1-8.
75. Shah SK, Krishnan V, Khan AA et al. Women are Underrepresented in Non-small Cell Lung Cancer Clinical Trials: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol.* 2024;31(10):6673-6679.
76. Romaszko AM, Doboszyńska A. Multiple primary lung cancer: A literature review. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(5):725-730.
77. Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A et al. ESMO Guidelines Committee. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(7):839-853.

78. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):3.

79. An interactive website for SEER cancer statistics. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. Dostęp online: <https://seer.cancer.gov/explorer/>.