

Lek. Robert Uliński

**Rak płuca w przebiegu POCHP – charakterystyka kliniczna,
wyzwania diagnostyczne i lecznicze z uwzględnieniem pacjentów
poniżej 55 roku życia.**

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

Promotor: prof. dr hab. n. med. Joanna Domagała Kulawik

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. i n. o zdr. Iwona Kwiecień

Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2025 r.

Słowa kluczowe: rak płuca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, POCHP, współchorobowość.
palenie papierosów

Keywords: lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease, COPD, comorbidity, tobacco
smoking

Podziękowania

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

Serdecznie dziękuję Pani dr hab. n. med. i n. o zdr. Iwonie Kwiecień za wszelką pomoc, współpracę i cenne uwagi.

Dziękuję Kierownikowi Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii UCK WUM Panu Profesorowi Rafałowi Krenke za wszelką pomoc i życzliwość.

Serdecznie dziękuję dr n. med. Zbigniewowi Lewandowskiemu za wprowadzenie w metody statystyczne.

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

1. Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

1. Uliński R, Kwiecień I, Domagała-Kulawik J. Lung Cancer in the Course of COPD-Emerging Problems Today. *Cancers* (Basel). 2022 Aug 6;14(15):3819. doi: 10.3390/cancers14153819. PMID: 35954482; PMCID: PMC9367492.

punktacja MNiSW: 140, Impact Factor: 5,2

2. Uliński R, Dąbrowska M, Domagała-Kulawik J. Lung cancer in the course of chronic obstructive pulmonary disease – the clinical picture in light of current diagnostic recommendations. *NOWOTWORY Journal of Oncology*. 2023, volume 73, number 6, 325–337. DOI: 10.5603/njo.97112

punktacja MNiSW: 100

3. Uliński R, Korczyński P, Domagała-Kulawik J. Early-Onset COPD and Lung Cancer: Case Studies Highlighting Diagnostic Challenges in Younger Patients. *Am J Case Rep*. 2025 Apr 1;26:e946280. doi: 10.12659/AJCR.946280. PMID: 40165352; PMCID: PMC11970535.

punktacja MNiSW: 70, Impact Factor: 1,0

Łączna punktacja MNiSW: 310

Łączny Impact Factor: 6,2

Publikacje będą cytowane w pracy jako pozycje 1-3.

Spis treści

1. Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską	4
2. Wykaz stosowanych skrótów	8
3. Streszczenie w języku polskim	12
4. Streszczenie w języku angielskim	15
5. Wstęp.....	18
5.1. Wprowadzenie	18
5.2. Dane epidemiologiczne.....	19
5.2.1 Epidemiologia raka płuca	19
5.2.2 Epidemiologia POChP	20
5.2.3 Współwystępowanie raka płuca i POChP- dane epidemiologiczne.....	21
5.2.4 Rak płuca i POChP u pacjentów poniżej 55 r.ż.....	21
5.2.5 Palenie papierosów.....	22
5.3 Czynniki ryzyka raka płuca	24
5.4 Czynniki ryzyka POChP.....	26
5.5 Czynniki genetyczne raka płuca i POChP.....	28
5.6 Zaburzenia immunologiczne w raku płuca i w POChP	30
5.6.1 Przewlekły stan zapalny.....	31
5.7 Diagnostyka i leczenie raka płuca	33
5.7.1 Diagnostyka raka płuca.....	33
5.7.2 Leczenie raka płuca.....	34
5.8 Diagnostyka i leczenie POChP	36

5.8.1 Diagnostyka POChP.....	36
5.8.2 Leczenie POChP.....	38
5.8.3 Fenotypy POChP.....	39
5.9 Współwystępowanie raka płuca i POChP- ograniczenia diagnostyki i leczenia.....	42
5.9.1 Wpływ POChP na diagnostykę raka płuca.....	42
5.9.2 Wpływ POChP na leczenie raka płuca.....	42
5.10 Wczesne wykrywanie i badania przesiewowe w raku płuca i POChP.....	45
5.11 Współchorobowość w raku płuca i POChP.....	47
5.12 Uzasadnienie połączenia wskazanych publikacji w cykl.....	49
5.13 Osiągnięcia naukowe kandydata na tle dotychczasowego stanu wiedzy.....	51
6. Materiał i metody	52
7. Założenia i cel pracy	55
8. Kopie opublikowanych prac	56
8.1. Publikacja nr 1	56
8.2. Publikacja nr 2	73
8.3. Publikacja nr 3	86
9. Podsumowanie wyników	93
10. Wnioski	101
11. Opinia Komisji Bioetycznej	102
12. Oświadczenia współautorów publikacji	103
13. Piśmiennictwo	108

Spis rycin i tabel

Tabela 1. Interwencje nefarmakologiczne które przedłużają życie w POChP (GOLD 2025)...	38
Tabela 2 Początkowe leczenie farmakologiczne POChP w oparciu o nasilenie objawów i wystąpienie zaostrzeń (grupy A, B, E – GOLD 2025)	39
Tabela 3 Wpływ wybranych analizowanych czynników na przeżycie (w miesiącach) u chorych na raka płuca i POChP (analiza RMST)	97
Rycina 1: Analiza przeżycia chorych na raka płuca i POChP pod względem czynnika: rozpoznanie POChP w trakcie diagnostyki guza płuca (Analiza RMST i Krzywa Kaplana-Meiera).....	99
Rycina 2: Analiza przeżycia chorych na raka płuca i POChP pod względem czynnika: płyn w jamie opłucnej (Analiza RMST i Krzywa Kaplana-Meiera).....	99
Rycina 3: Analiza przeżycia chorych na raka płuca i POChP pod względem czynnika: stopień zaawansowania raka płuca (Analiza RMST i Krzywa Kaplana-Meiera).....	100
Rycina 4: Analiza przeżycia chorych na raka płuca i POChP pod względem czynnika: liczba neutrofili w tysiącach w 1ml krwi (Analiza RMST i Krzywa Kaplana-Meiera).....	100

2. Wykaz stosowanych skrótów

ALK - Anaplastic lymphoma kinase (kinaza chłoniaka anaplastycznego)

ATS - American Thoracic Society (Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej)

BMI - Body Mass Index (wskaźnik masy ciała)

CAT - COPD Assessment Test

COPD - Chronic Obstructive Pulmonary Disease

CTLA-4 - Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 (cytotoksyczny antygen typu 4 limfocytów T)

CT - Computed tomography (tomografia komputerowa)

CRP - C-reactive protein (białko C-reaktywne)

DiLO.- karta Diagnostyki i Leczenia Onkologicznego

DNA - Deoxyribonucleic acid (kwas deoksyrybonukleinowy)

DLCO - Carbon monoxide lung diffusion capacity (badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach)

DRP - Drobnokomórkowy rak płuca

EBUS - Endobronchial ultrasound (ultrasonografia wewnątrzoskrzelowa)

ECOG - Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR - Epidermal growth factor receptor (receptor naskórkowego czynnika wzrostu)

ERS - European Respiratory Society (Europejskie Towarzystwo Chorób Płuc)

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

EUS - Endoscopic ultrasound (ultrasonografia endoskopowa)

FAM13A - Family With Sequence Similarity 13 Member A

FEV1 - Forced Expiratory Volume in 1 second (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa)

FEV1% - Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa w stosunku do wartości należnej

FVC - Forced vital capacity (natężona pojemność życiowa)

GFR - Glomerular filtration rate (wskaźnik filtracji kłębuszkowej)

GOLD - Global Initiative for Chronic obstructive Lung Disease

GKSw - glikokorytkosteroidy wziewne

HER 2 - Human epidermal growth factor receptor 2 (receptor 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu)

HHIP - Hedgehog interacting protein (białko oddziałujące Hedgehog)

HIV - Human immunodeficiency virus (ludzki wirus niedoboru odporności)

HRCT - High-Resolution Computed Tomography (tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości)

irAE - Immune-Related Adverse Events (działania niepożądane związane z immunoterapią)

KRAS - Kirsten rat sarcoma viral oncogene

LABA - Long-acting beta-agonists (długodziałające beta2-mimetyki)

LAMA - Long-acting muscarinic antagonists (długodziałające leki antycholinergiczne)

LDCT - Low-dose computed tomography - niskodawkowa tomografia komputerowa

LVRS - Lung volume reduction surgery (operacja zmniejszenia objętości płuc)

MCV - Mean Cell volume (średnia objętość erytrocytów)

mMRC - Medical Research Council dyspnea scale

miRNA - MikroRNAs

ml/kg/min - Mililitr na kilogram masy ciała na minutę

NAWA - Narodowa Agencja Wymiany Akademickiej

NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuca

NDTK - niskodawkowa tomografia komputerowa

NGS - New generation sequencing (sekwencjonowanie nowej generacji)

NOS - Not otherwise specified non-small cell lung cancer (rak niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu)

NSCLS - Non-small cell lung cancer (niedrobnokomórkowy rak płuca)

NTproBNP - N-terminal pro b-type natriuretic peptide (N-końcowy fragment czynnego peptydu natriuretycznego typu B)

NWM – Nieinwazyjna wentylacja mechaniczna

p40 - Białko p40

PaO₂ - Partial pressure of oxygen in the arterial blood (ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej)

PD-1 - Programmed cell death protein 1 (receptor programowanej śmierci 1)

PD-L1 - Programmed cell death ligand 1 (ligand receptora programowanej śmierci 1)

PET-TK - Pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową

POChP - Przewlekła obturacyjna choroba płuc

PM_{2,5} - Pył zawieszony o średnicy nie większej niż 2,5 µm

PTChP - Polskie Towarzystwo Chorób Płuc

PZO - Przewlekłe zapalenie oskrzeli

RMST - Restricted mean survival time (ograniczony średni czas przeżycia)

SCLC - Small cell lung cancer (drobnokomórkowy rak płuca)

SD - Standard deviation (odchylenie standardowe)

SBRT - Stereotactic body radiation therapy (stereotaktyczna radioterapia ciała)

SOLACE - Strengthening the screening of Lung Cancer in Europe program (program wzmacniający badania przesiewowe w kierunku raka płuca w Europie)

TGF- β - Transforming growth factor β (transformujący czynnik wzrostu beta)

TK - Tomografia komputerowa

TNF - Tumor necrosis factor (czynnik martwicy nowotworu)

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

Tregs - Regulatory T cells (limfocyty T regulatorowe)

USPSTF - United States Preventive Services Task Force

VO2 max - Maximal oxygen uptake (pułap tlenowy)

VATS - Video-assisted thoracic surgery (wideotorakoskopia)

WHO - World Health Organization (Światowa Organizacja Zdrowia)

3. Streszczenie w języku polskim

Rak płuca i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) są jednymi z głównych przyczyn zgonów na świecie. Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonu z przyczyn onkologicznych i drugim najczęściej diagnozowanym rakiem po raku piersi. POChP jest trzecią najczęstszą przyczyną zgonu na świecie. Rokowanie w obu chorobach, a szczególnie przy ich współwystępowaniu jest bardzo poważne. Ekspozycja na dym tytoniowy w sposób czynny lub bierny jest wspólnym głównym czynnikiem ryzyka raka płuca i POChP. Dodatkowo POChP jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka płuca. Rak płuca i POChP są chorobami związanymi z podeszłym wiekiem. Największa zachorowalność występuje w 7 i 8 dekadzie życia. Jednak obie te choroby występują także u młodszych pacjentów. U palaczy powyżej 55 roku życia z wywiadem palenia papierosów i ponad 20 paczkoletach w wywiadzie wskazane są coroczne badania przesiewowe w kierunku raka płuca z użyciem niskodawkowej tomografii komputerowej (Polska). Jednak postuluje się możliwość włączenia do badań profilaktycznych pacjentów młodszych niż 55 lat, szczególnie chorych na POChP. POChP ma wpływ na diagnostykę raka płuca oraz jego leczenie. Objawy ze strony układu oddechowego spowodowane przez POChP lub tylko palenie papierosów mogą maskować objawy raka płuca, szczególnie gdy narastają powoli, i opóźniać diagnostykę. Dodatkowo POChP zwiększa ryzyko działań niepożądanych podczas inwazyjnych badań diagnostycznych takich jak bronchoskopia z pobraniem biopsji czy biopsja płuca przez ścianę klatki piersiowej. Co więcej POChP ogranicza możliwości leczenia raka płuca. Zaawansowana POChP i ciężka nieodwracalna obturacja są przeciwwskazaniem do leczenia operacyjnego i chemioradioterapii radykalnej.

Cykl publikacji składa się z 3 artykułów - jednej pracy pogładowej, jednej pracy oryginalnej, opisu cyklu przypadków oraz nieopublikowanych wyników analizy przeżyć grupy badanej. Wszystkie publikacje są poświęcone specyfice współwystępowania raka płuca i POChP w różnych aspektach.

Celem cyklu prac jest:

- prezentacja obecnego poziomu wiedzy i literatury naukowej na temat współwystępowania raka płuca i POChP,
- szczegółowa charakterystyka kliniczna grupy chorych na raka płuca i POChP pod względem czynników klinicznych w świetle aktualnych wytycznych i specyfiki polskiej populacji oraz

ocena różnic pomiędzy podgrupami ze względu na dane demograficzne i cechy POChP oraz raka płuca,

- przedstawienie i opis historii diagnostyki i leczenia przykładowych pacjentów poniżej 55 roku życia z grupy badanej,
- analiza przeżyć chorych i czynników na nie wpływających.

Publikacja nr 1 „Lung Cancer in the Course of COPD-Emerging Problems Today” jest niejako wstępem do zagadnienia. Stanowi aktualne podsumowanie problemu współwystępowania raka płuca i POChP. Omawia kolejno, epidemiologię raka płuca i POChP, mechanizmy patogenetyczne obu chorób i ich zazębianie się zarówno pod względem immunologicznym: przewlekły stan zapalny, rolę komórek układu odpornościowego, mechanizmy autoimmunologiczne i immunosupresyjne oraz predyspozycje genetyczne i epigentyczne. Następnie opisuje specyfikę pacjentów z współwystępowaniem obu chorób oraz wpływ POChP na diagnostykę, leczenie i przeżycie w raku płuca, a także dokładnie klasyfikuje fenotypy POChP. Jest szerokim przeglądem aktualnej literatury z podsumowaniem najnowszych i najważniejszych aspektów wyżej wymienionego zagadnienia.

Publikacja nr 2 „Lung cancer in the course of chronic obstructive pulmonary disease – the clinical picture in light of current diagnostic recommendations” jest wynikiem badania retrospektywnego z szczegółową charakterystyką grupy 180 pacjentów z współwystępowaniem raka płuca i POChP diagnozowanych w oddziale pulmonologii w latach 2016-2022. Grupa badana była analizowana pod względem czynników demograficznych, charakterystyki raka i POChP. W badanej grupie odsetek kobiet wynosił 46,9%. 99% pacjentów było palaczami tytoniu, z wywiadem do 60 paczkolet. U 46,7% pacjentów rozpoznanie POChP ustalono w trakcie diagnostyki guza płuca. Rozedma występowała u 55,9% pacjentów. Najczęściej stwierdzano umiarkowaną obturację (56,9%). U 86,7% rozpoznawano przynajmniej jedną chorobę z zakresu innych narządów, najczęściej układu krążenia.

Dominował typ raka niedrobnokomórkowego (NDRP) – w 41,4%, podtyp płaskonabłonkowy. Większość chorych w chwili rozpoznania była w III (52,5%) lub IV (38,4%) stopniu zaawansowania. Całościowe przeżycie pacjentów wyniosło jedynie 6,25%.

W publikacji nr 3 „Early-Onset COPD and Lung Cancer: Case Studies Highlighting Diagnostic Challenges in Younger Patients” przybliżono szczegółowo przypadki 3 pacjentów w wieku 46,

50, 53 lat, którzy w zaskakująco młodym wieku zachorowali na raka płuca i POChP z niekorzystnym przebiegiem. Ta podgrupa pacjentów jest niezwykle interesująca i uwypuklająca wyzwania diagnostyczne i lecznicze chorych ze współwystępowaniem obu chorób. Analiza tych przypadków może stanowić przesłankę do poprawy czujności onkologicznej i modyfikacji programów badań przesiewowych.

Dodatkowo zebrano dane dotyczące oceny przeżycia chorych z grupy badanej oraz czynników rokowniczych co do przeżycia. Zastosowano analizę RMST (ang. *Restricted mean survival time*). Dłuższe przeżycie prezentowali pacjenci, u których rozpoznano POChP w trakcie diagnostyki guza płuca, w porównaniu do pacjentów z POChP w wywiadzie, pacjenci z NDRP w porównaniu do DRP, pacjenci bez płynu w opłucnej, pacjenci o stopniu zaawansowania raka płuca I i II, oraz I-IIIa. Wraz ze wzrostem liczby przerzutów, następował spadek średniego przeżycia chorych. Dodatkowo gorsze przeżycie opisaliśmy u pacjentów z laboratoryjnymi wykładnikami stanu zapalnego i niedokrwistością.

Ostatecznie, połączone publikacje dają aktualny i pełny wgląd w zagadnienie. Należy stwierdzić, że współwystępowanie raka płuca i POChP jest częste. Częstość występowania jest podobna u mężczyzn i kobiet. Wieloletnia historia palenia papierosów pozostaje głównym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój obu chorób. Współwystępowanie raka płuca i POChP u osób poniżej 55 roku życia stanowi przesłankę do modyfikacji wskazań do programu badań przesiewowych w kierunku raka płuca o osoby młodsze, obciążone dużym narażeniem na dym papierosowy, szczególnie z współwystępowaniem POChP. W grupie chorych na raka płuca i POChP rokowanie co do przeżycia było gorsze u chorych z długotrwałym przebiegiem POChP, z rozpoznaniem raka drobnokomórkowego, obecnością płynu w jamie opłucnej, niedokrwistością i laboratoryjnymi wykładnikami infekcji. Zebranie dużej grupy pacjentów z współwystępowaniem raka płuca i POChP pozwoliło dokładnie przybliżyć cechy tej grupy oraz podkreślić wyzwania związane z leczeniem i diagnostyką.

4. Streszczenie w języku angielskim

Lung cancer in patients with COPD - clinical characteristics, diagnostic and therapeutic challenges with emphasis on patients under 55 years old.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer are one of the most common causes of death worldwide. Lung cancer is the second most commonly diagnosed cancer worldwide (after breast cancer), remaining the leading cause of cancer-related death. COPD is the third leading cause of death worldwide after ischemic heart disease and stroke. Survival in patients with lung cancer and COPD is very poor. Tobacco smoking remains the main cause of tobacco-dependent diseases like lung cancer and COPD. Additionally, there is a 4–6 fold greater risk of developing lung cancer in patients with coexistence of COPD in comparison with smokers with normal lung function. Lung cancer and COPD are diseases attributed to older age with mean age around 70 years old. Although these diseases occur in patients with age less than 55 years old and should not be forgotten during differential diagnosis in younger patients with respiratory symptoms. Screening program for lung cancer using low-dose computed tomography (LDCT) in smokers (>20 packyears) above 55 years old appeared in Poland. However, it is currently under discussion if the screening should be performed in patients younger than 55 years old, especially in patients with COPD. COPD influences diagnostics and treatment of lung cancer. In patients with COPD and heavy tobacco smokers, the COPD symptoms can mask some of the new lung cancer symptoms, especially when grow gradually. Additionally, in patients with COPD the risk of complications during bronchoscopy with biopsy or transthoracic lung biopsy is increased. Moreover, COPD influences treatment of lung cancer. Severe COPD and severe irreversible obstruction can be contraindication to surgical resection or other radical treatment.

The series of publications consist of 3 scientific articles – first one is a review article, second one is an original article, third one is an original case series. Additionally, we present unpublished results of patients survival analysis.

All publications present different aspects about coexistence of lung cancer and COPD. The aim of this cycle of publications is to:

- present current knowledge and scientific literature about the topic,

- analyze the clinical characteristics of patients with coexistence of lung cancer and COPD in many aspects, taking into account current rules of diagnosis of both diseases and the possible specificity of the Polish population,
- present diagnostics and treatment of chosen young patients younger than 55 years old from our study group,
- analyze factors which influence survival in this interesting group of patients.

First publication: “Lung Cancer in the Course of COPD-Emerging Problems Today” is an introduction to the topic and summarize the aspects of coexistence of lung cancer and COPD. It describes epidemiology of lung cancer and COPD, pathogenesis and common pathways, especially role of inflammation, immunity, and autoimmunity, as well as, genetic and epigenetic predispositions. Furthermore, it describes specificity of this group of patients and influence of COPD on the diagnosis and treatment of lung cancer. Additionally, the survival and phenotypes of COPD are described. It is a wide review of current literature showing actual knowledge about the topic.

In second publication “Lung cancer in the course of chronic obstructive pulmonary disease – the clinical picture in light of current diagnostic recommendations” the demographic and clinical data were collected retrospectively from medical histories of 180 patients hospitalized and diagnosed with lung cancer and COPD between 2016 and 2022 in a single lung disease department. The demographic and clinical data describing COPD and lung cancer were collected from medical records.

In the study group 46,1% of patients were females. Ninety-nine percent of all patients presented a history of smoking up to 60 pack-years. Almost half of all patients (46.7%) were diagnosed with COPD during lung tumor diagnosis. The most common grade of airway obstruction was grade 2 (56.9%). Emphysema was described in 55.9% of patients. In terms of comorbid diseases, the number of patients with one or more comorbidities was 86.7%. In particular, cardiovascular comorbidities were common.

The dominant histological type was non-small cell lung cancer (NSCLC) – in 41,4% squamous-cell carcinoma. Furthermore, in terms of cancer stage, the stage III dominated in the group at recognition (52.5%), followed by stage IV (38.4%). The survival rate in the study group was 6.25%.

In 3rd publication “Early-Onset COPD and Lung Cancer: Case Studies Highlighting Diagnostic Challenges in Younger Patients” 3 fatal cases of young patients (46, 50, 53 years old) diagnosed with lung cancer and COPD were described. These patients history was very educative and showed diagnostic and therapeutic challenges of patients with coexistence of these two diseases. These cases are evidence that can lead to greater oncologic vigilance and improvement of lung cancer screening programs.

Additionally, we performed survival analysis of patients from the study group, and analysis of factors prolonging survival. We used restricted mean survival time (RMST) analysis. The longer survival was described in patients with COPD diagnosed during lung tumor diagnostics, compared to patients with previous COPD in medical history, patients with NSCLC compared to SCLC, patients without pleural fluid, patients with cancer stage I and II, or I-III A. Survival was worsen with increasing number of metastases. Moreover, shorter survival time was described in patients with anemia and laboratory markers of infection.

To summarize, the whole cycle of publications shows an actual knowledge about the topic. It should be stated that high incidences of COPD among lung cancer patients, especially in women, is striking. A long history of tobacco smoking is still the main risk factor for developing both of these diseases. We strongly emphasize the need for extension of the criteria for screening for lung cancer and COPD in younger smokers. In the group of patients with lung cancer and COPD survival rates were lower in patients with long-lasting COPD, SCLC, pleural fluid, anemia or laboratory markers of infection. Large number of patients with coexistence of lung cancer and COPD allowed to show clinical characteristics of these patients and challenges of diagnostics and treatment.

5. Wstęp

5.1. Wprowadzenie

Rak płuca i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) są jednymi z głównych przyczyn zgonów na świecie. Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonu z przyczyn onkologicznych i drugim najczęściej diagnozowanym rakiem po raku piersi. Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest trzecią najczęstszą przyczyną zgonu na świecie po ostrym zespole wieńcowym i udarze mózgu. Rak płuca i przewlekła obturacyjna choroba płuc mają wspólny główny czynnik ryzyka: ekspozycję na dym tytoniowy w sposób czynny lub bierny. Dodatkowo POChP jest czynnikiem ryzyka z 4-6 krotnym wzrostem ryzyka rozwoju raka płuca u chorych na POChP, w porównaniu z palaczami z prawidłową funkcją płuc. Rak płuca i POChP są chorobami związanymi z podeszłym wiekiem. Średnia wieku chorych wynosi około 70 lat. Jednak pacjenci w wieku 40-55 lat stanowią kilka procent ogółu chorych i są istotną podgrupą, wymagającą uważnego procesu diagnostycznego. Zarówno w raku płuca jak i w POChP występują zaburzenia układu odpornościowego o charakterze głównie przewlekłego stanu zapalnego. Wiele prac naukowych badających efekt stosowania badań przesiewowych z użyciem niskodawkowej tomografii komputerowej udowodniło zwiększone przeżycie chorych na raka płuca. Jednak postuluje się rozszerzenie zakresu badań przesiewowych na osoby młodsze, szczególnie chore na POChP.

POChP wpływa na diagnostykę i leczenie raka płuca. Może opóźniać rozpoznanie ze względu na nakładające się objawy podmiotowe. Ponadto może zwiększać ryzyko powikłań podczas zabiegów diagnostycznych. POChP ogranicza możliwości zastosowania leczenia raka płuca, szczególnie resekcji chirurgicznej ze względu na zmniejszoną funkcję płuc oraz większe ryzyko okołooperoacyjne.

Powyższe przesłanki uzasadniają poszerzenie badań nad współwystępowaniem obu groźnych chorób, w dużej mierze związanych z nadal szeroko rozpowszechnionym nałogiem palenia papierosów oraz zanieczyszczeniem środowiska.

5.2. Dane epidemiologiczne

5.2.1 Epidemiologia raka płuca

Rak płuca jest rozpoznawany u około 2,5 miliona osób rocznie na świecie, według aktualnie dostępnych danych. Około 1,8 miliona osób co roku umiera z powodu raka płuca (2022) [1]. Jest to najczęściej diagnozowany rak, 11,4% wśród wszystkich rozpoznań raka oraz jest najczęstszą przyczyną zgonu onkologicznego na świecie (18,0%). W Polsce zgodnie z ostatnimi danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów z 2021 rok, rak płuca rozpoznawany jest u około 20,5 tysiąca osób rocznie, co stanowi 13,0% wszystkich rozpoznań onkologicznych. U mężczyzn jest to drugi najczęstszy rak, po raku prostaty (14,6 % wszystkich zachorowań onkologicznych), a u kobiet drugi najczęstszy po raku piersi (9,4%) [2]. Zarówno u mężczyzn jak i u kobiet jest najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworu złośliwego (odpowiednio 25,8% i 18,1% wszystkich zgonów onkologicznych). Standaryzowany współczynnik zapadalności w Europie wynosi 42,4/100 000 u mężczyzn i 17,9/100 000 u kobiet, a standaryzowany współczynnik śmiertelności 32,6/100 000 (mężczyźni) i 12,4/100 000 (kobiety) [1]. W Polsce zapadalność i umieralność jest znacznie wyższa: standaryzowany współczynnik zapadalności w 2021 u mężczyzn wynosił 52,5/100 000, a u kobiet 24,1/100 000. Standaryzowany wskaźnik śmiertelności w 2021 u mężczyzn wynosił 44,7/100 000, a u kobiet 19,7/100 000. Co roku w Polsce z powodu raka płuca umiera ok. 20,8 tysięcy chorych (13,1 tysiąca mężczyzn i 7,8 tysiąca kobiet), co stanowi 22,0% wszystkich zgonów z powodu raka. W porównaniu z rokiem 2000 liczba nowych rozpoznań raka płuca u mężczyzn spadła o 22% z 15723 nowych rozpoznań w 2000 roku do 12278 w 2022, a u kobiet wzrosła o 95% z 4232 w 2000 roku do 8448 w 2022 [2].

Główne typy histologiczne raka płuca to: rak niedrobnokomórkowy (NDRP): rak gruczołowy, rak płaskonabłonkowy, rak wielkokomórkowy oraz rak drobnokomórkowy (DRP) [3]. Rak gruczołowy stanowi najczęstsze rozpoznanie histopatologiczne u obu płci [4]. W chwili rozpoznania raka płuca 25% stanowią pacjenci z rakiem w stopniu I–II, w stopniu III i IV odpowiednio 35% i 40% [5]. Typ histopatologiczny, stopień zaawansowania raka oraz stan 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 nieznaczłą poprawę przeżycia z 11,3 % do 12,6 % dla mężczyzn i z 16,8 % do 18,5 % dla kobiet [6].

Zachorowanie i śmiertelność na raka płuca jest prawie dwukrotnie większa u mężczyzn niż u kobiet, jednak jest zróżnicowana geograficznie. W Ameryce Północnej jest około 1,2 razy większa u mężczyzn, natomiast w Afryce 5,6 razy większa. Rak płuca jest 3-4 razy częstszy w krajach wysoko rozwiniętych niż w rozwijających się ze względu na mniejszą popularność papierosów w latach 60, 70 i 80 XX wieku oraz krótszą średnią długość życia, jednak ta różnica zmieni się w najbliższych dekadach ze względu na to że 80% obecnie palących papierosy na świecie mieszka w krajach biednych i rozwijających się [7].

Częstość zachorowania oraz śmiertelność odzwierciedla zasięg pandemii palenia papierosów. Jest najwyższa w krajach Ameryki Północnej i Europy i najniższa w Afryce. Wśród kobiet wskaźniki są także wysokie w Azji Południowo-wschodniej ze względu na wdychanie dymu pochodzącego ze spalania paliw organicznych w domowych paleniskach używanych do ogrzewania domostw i gotowania potraw. W takim dymie zanieczyszczenie powietrza związkami PM2.5 wynosiło 20,5% w Chinach w 2017 roku [8-9]. W Ameryce Północnej i większości krajów Europy częstość zachorowania na raka płuca kobiet wciąż rośnie zbliżając się i wyrównując z częstością zachorowania u mężczyzn. Zaś u mężczyzn częstość zachorowań jest stabilna lub nieznacznie zmniejszająca się szczególnie w młodszych pokoleniach [10-11]. Przeżycie chorych na raka płuca jest niskie i średnio wynosi 10-20% w większości krajów. Jednak 5-letnie przeżycie jest większe w niektórych państwach np.: Japonia 33%, Izrael 27%, Korea Południowa 25% [12].

5.2.2 Epidemiologia POChP

Zgodnie z the Global Burden of Disease Study 2022 na całym świecie żyje około 214 milionów osób ze zdiagnozowaną POChP. Co roku diagnozuje się 17,98 miliona nowych przypadków [13]. Podobne dane podają inne źródła, jakkolwiek należy podkreślić, że bywają one rozbieżne ze względu na różnice w kryteriach rozpoznawania choroby, co podkreśla najnowszy dokument GOLD [14]. Najwięcej nowych zachorowań obecnie występuje w państwach rozwiniętych zachodniej Europy i Ameryki Północnej ze względu na szczyt palenia papierosów przypadający na lata 90-te XX wieku. W krajach rozwijających się liczba zachorowań co roku rośnie i przewiduje się że w najbliższych latach przewyższy liczbę zachorowań w krajach rozwiniętych. Liczba nowych zachorowań jest podobna u mężczyzn oraz kobiet i się nieznacznie zwiększyła w porównaniu z rokiem 1990 [15]. POChP jest trzecią najczęstszą przyczyną zgonu na świecie po ostrym zespole wieńcowym i udarze mózgu z około 3,719

miliona zgonów rocznie na świecie, co stanowi ok. 6% wszystkich zgonów [13,16,17]. W Polsce około 2-2,5 miliona pacjentów choruje na POChP, co roku umiera około 15 tysięcy z nich.

5.2.3 Współwystępowanie raka płuca i POChP – dane epidemiologiczne.

POChP występuje nawet u 40-70% pacjentów z rozpoznany rakiem płuca, jednak ten odsetek jest zależny od kryteriów diagnostycznych użytych w badaniu [18,19]. Szacuje się, że ok 5% chorych na POChP rozwinie raka płuca, o czym świadczą zarówno pojedyncze badania, a także metanalizy [20,21]. Będą to głównie mężczyźni z wywiadem wieloletniego palenia papierosów. Ryzyko rozwinienia raka płuca u chorego na POChP, który nigdy nie palił, jest niezmiernie niskie [20]. POChP zwiększa ryzyko rozwoju raka płuca nawet do 6.35 razy [22]. Ryzyko dodatkowo zwiększa się o około 20% na każdy spadek wskaźnika obturacji oskrzeli - FEV1 o 10% [23]. Rak płuca jest rozpoznawany u 0,8-1,7% chorych na POChP rocznie w porównaniu do 0,2% u osób bez obturacji. 10-letnie ryzyko wynosi około 8,8% u chorych na POChP i 2% u osób bez obturacji [24]. Jednakże szacuje się, że tylko 20% palaczy rozwinie POChP, a 15% raka płuca. Większość palaczy umiera z powodu innych zależnych od ekspozycji na tytoń przyczyn takich jak choroby sercowo-naczyniowe [25]. Jednak wśród chorych na POChP, rak płuca jest przyczyną zgonu w około 30% [14].

5.2.4 Rak płuca i POChP u pacjentów poniżej 55 roku życia

Rak płuca i POChP są chorobami z największą zachorowalnością w 7 i 8 dekadzie życia i średnią około 70 lat [26]. Tylko u około 10% chorych na raka płuca lub POChP choroba zostaje rozpoznana poniżej 55 roku życia [27,28]. Jeszcze rzadsze jest jednoczesne wystąpienie obu tych chorób u pacjentów poniżej 55 roku życia i stanowi mniej, niż 2% wszystkich pacjentów z oboma chorobami [29]. W Polsce badania przesiewowe w kierunku raka płuca są obecnie wykonywane u palaczy powyżej 55 roku życia (dlatego ta granica jest użyta w naszej analizie). Takie kryteria powodują, że duża grupa stosunkowo młodych pacjentów ma ograniczone możliwości rozpoznania raka płuca we wczesnym stopniu zaawansowania. Rak płuca powoduje pierwsze objawy u chorych dopiero w znacznym stopniu zaawansowania. Małe guzki płuca są zwykle wykrywane przypadkowo w TK klatki piersiowej wykonanej z innego powodu. Pacjenci poniżej 55 roku życia są zwykle w dobrym stanie ogólnym i są dobrymi kandydatami do leczenia radykalnego, które zapewnia największe przeżycie. Z tego powodu ta grupa pacjentów jest niezwykle istotna.

POChP u pacjentów młodszych niż 40 lat jest bardzo rzadkie i jest głównie związane z mutacjami genetycznymi np.: niedoborem alpha-1 antytrypsyny [30].

Młodszy pacjenci chorzy na raka płuca z lub bez POChP, mimo że są zwykle w ogólnie lepszym stanie zdrowia, niż starsi pacjenci, mają podobne przeżycie. Jest to związane głównie z opóźnionym rozpoznaniem obu chorób u młodszych pacjentów, co powoduje rozpoznanie raka płuca w zaawansowanym stanie. Powodem tego jest fakt, że obie choroby są głównie przypisywane starszemu wiekowi oraz maskowaniu objawów rozwijającego się raka płuca przez objawy POChP. Objawy takie jak kaszel, odkrztuszanie plwociny, osłabienie często są przypisywane POChP, co opóźnia zgłaszanie się chorych do lekarza. Również czujność onkologiczna lekarzy u pacjentów stosunkowo młodszych jest niższa. Jednak trzeba pamiętać, że samo występowanie POChP zwiększa ryzyko rozwoju raka płuca niezależnie od palenia papierosów i tacy pacjenci mimo młodego wieku powinni być w grupie zwiększonej czujności onkologicznej. Młodzi chorzy na POChP powinni być brani pod uwagę jeśli chodzi o badania przesiewowe w kierunku raka płuca. Zgodnie z GOLD 2025 chorzy na POChP z wywiadem co najmniej 20 paczolat powinni mieć wykonywane badanie przesiewowe w kierunku raka płuca z użyciem niskodawkowej tomografii komputerowej (NDTK) w wieku 50-80 lat [14]. Udowodniono, że badanie przesiewowe z użyciem NDTK umożliwiają wykrycie raka płuca u ok. 1% osób i zwiększa przeżycie [31,32]. Młodzi pacjenci z wczesnym zaawansowaniem raka płuca są dobrymi kandydatami do całkowitej resekcji chirurgicznej guza, najskuteczniejszej metody w leczeniu tego nowotworu. W badaniach spirometrycznych u pacjentów zakwalifikowanych do badań przesiewowych w kierunku raka płuca z użyciem NDTK wykazywano obturację u nawet 37-54%. Byli to zwykle chorzy młodszy, mężczyźni, z jedynie łagodnymi objawami z układu oddechowego i ze stosunkowo mniejszą liczbą wypalonych papierosów w porównaniu do pacjentów z rozpoznaną uprzednio POChP [33].

5.2.5 Palenie papierosów

Palenie papierosów pozostaje częstym uzależnieniem w populacji osób powyżej 15 roku życia i jest główną przyczyną chorób zależnych od wpływu dymu papierosowego np. raka płuca, POChP, ale także chorób naczyniowo-sercowych, raka krtani, raka przełyku, raka jamy ustnej, raka żołądka [34].

Mimo że większość palaczy nie rozwinie POChP lub raka płuca, te choroby są blisko spokrewnione i często występują razem. Częstość współwystępowania obu tych chorób jest większa, niż gdyby były niezależnie powodowane paleniem papierosów.

W ciągu ostatnich dekad częstość palenia tytoniu na świecie spadła z 26,7% w 2000 roku do 20,2% w 2015 i 18,7% w 2020 roku [34-36]. Palenie papierosów jest nałogiem najczęstszym u dorosłych w wieku 35-54 lat i częstsze u mężczyzn (34,1%) niż u kobiet (6,4%) [36].

W Polsce częstość palenia tytoniu u mężczyzn wynosi obecnie 27,1 % a u kobiet 20,1%. Wykazuje jednak tendencję spadkową w ciągu ostatnich lat [37]. Główna grupa palaczy, którzy palili papierosy przez wiele lat wejdzie niedługo w wiek, w którym następuje szczyt zachorowań na raka płuca i POChP, należy spodziewać się, że częstość zachorowań na choroby tytoniozależne będzie wzrastać w najbliższych latach.

Jedna trzecia palących Polaków (34%) przyznaje, że w ich domach pali się tytoń. Powoduje to bierne narażenie pozostałych domowników na dym tytoniowy. Dodatkowo 8% palącym Polakom zdarza się palić w obecności dzieci, a 1 % w obecności kobiet w ciąży.

Większość palaczy w Polsce pali tradycyjne papierosy (75%). Drugim najczęstszym wyrobem tytoniowym jest tytoń do samodzielnego skręcania (21%). Papierosy typu slim oraz papierosy mentolowe palą już tylko nieliczni, częściej kobiety niż mężczyźni. Natomiast e-papierosy (papierosy elektroniczne) pali 1% ogółu Polaków, przy czym nawet 4% deklaruje przynajmniej jednokrotne ich palenie [38]. Obecnie nie ma jednoznacznych danych na temat ryzyka zachorowania na raka płuca czy POChP w wyniku używania wyrobów tytoniowych, które byłoby porównywalne do szkodliwości tradycyjnych papierosów (zarówno w zakresie narażenia czynnego jak i biernego).

5.3 Czynniki ryzyka raka płuca

Głównym czynnikiem ryzyka rozwoju raka płuca jest aktywne palenie tytoniu. Dym tytoniowy zawiera ponad 4000 szkodliwych związków chemicznych z których około 40 ma udowodnione działanie rakotwórcze [39]. Ryzyko zachorowania jest proporcjonalne do czasu palenia tytoniu, liczby wypalanych papierosów oraz wieku, w którym rozpoczęto palenie. U palaczy ryzyko to jest wyższe niż u osób, które nigdy nie paliły. U palaczy z wywiadem 30 paczkolet wzrost ryzyka zachorowania na raka płuca jest 20-60 krotny u mężczyzn, a u kobiet 14-20 krotny. Nawet osoby jedynie sporadycznie palące papierosy mają wyższe ryzyko zachorowania, niż osoby, które nigdy nie paliły. Po zaprzestaniu palenia papierosów ryzyko zachorowania na raka płuca spada i po wielu latach osiąga wartość około 2-krotnie wyższą, niż u osób niepalących. Cinciripini i wsp. udowodnili, że rzucenie palenia nawet do 6 miesięcy od rozpoznania raka płuca wydłuża przeżycie [40]. Zastosowanie filtrów i papierosów o niskim poziomie nikotyny nie zmniejsza ryzyka [41]. Dodatkowo, osoby biernie palące tytoń mają zwiększone ryzyko zachorowania na raka płuca. Szacuje się, że około 50% osób nigdy nie palących, które zachorowały na raka płuca były biernym palaczami. Nadal jednak nie ma skutecznych metod pomiaru narażenia na palenie bierne.

Drugim najważniejszym czynnikiem ryzyka jest ekspozycja na radon (^{222}Rn). Jest to główny czynnik raka płuca u osób niepalących. Radon jest gazem promieniotwórczym, występującym naturalnie, bezbarwnym, bezwonny, pozbawionym smaku i niepalnym, który gromadzi się w domach i nisko położonych miejscach np. piwnicach i kopalniach [42].

Do innych czynników ryzyka zachorowania na raka płuca, choć mające mniejsze znaczenie, należą ekspozycja na promieniowanie jonizujące, głównie u osób po radioterapii obszaru klatki piersiowej lub u pracowników kopalń, którzy są narażeni na promieniowanie naturalne, ekspozycja na azbest i inne rakotwórcze substancje chemiczne i niektóre metale ciężkie np.: kadm, ołów, nikiel, arsen oraz spaliny węgla i paliw kopalnych [43]. Dodatkowo, osoby nie palące nigdy, ale posiadające w rodzinie przypadek raka są w grupie zwiększonego ryzyka [44,45].

Podstawowym czynnikiem ryzyka zachorowania na międzybłoniaka opłucnej jest długotrwała ekspozycja na pyły zawierające włókna azbestu, powszechnie niegdyś używanego materiału izolacyjnego stosowanego w przemyśle stoczniowym i elektrotechnicznym [46]. Wpływ azbestu nie pozostaje bez wpływu na rozwój raka płuca. Ze względu na małą zachorowalność

na międzybłoniaka opłucnej, to rak płuca związany z ekspozycją na azbest będzie występował 6 krotnie częściej niż międzybłoniak opłucnej [47].

Poza czynnikami środowiskowymi ryzyko raka płuca jest związane z przewlekłymi chorobami płuc. W pracy prezentowany jest wpływ POCHP (4-6 krotny wzrost ryzyka zachorowania), omówiony szerzej. Poza POChP, śródmiąższowe zwłókniające zapalenie płuc wiąże się z występowaniem raka płuca z 1,6-krotnym wzrostem ryzyka zachorowania [48], astma z 1,4- krotnym wzrostem ryzyka zachorowania, a także gruźlica płuc z 2-krotnym wzrostem ryzyka zachorowania [49].

5.4 Czynniki ryzyka POChP

Głównym czynnikiem ryzyka zachorowania na POChP jest również palenie tytoniu (do 90% przypadków) zarówno czynne jak i bierne (przebywanie w zadymionych pomieszczeniach) w różnych formach (papierosy, fajka, fajka wodna, cygara, marihuana). Nie ma także wątpliwości, że e-papierosy wpływają negatywnie na czynność płuc i zwiększają ryzyko rozwoju POChP [50]. Pozostałe 10% przypadków to głównie osoby narażone na wdychanie innych dymów, pyłów, gazów niż dym tytoniowy np. lakiernicy, hutnicy, malarze (narażenie zawodowe). Od niedawna podnosi się kwestię narażenia na pestycydy i środki czystości, jako potencjalne przyczyny POChP u osób z ekspozycją na wyżej wymienione substancje powyżej 10 lat w miejscu pracy [51]. Kolejnym czynnikiem ryzyka jest przebywanie w pomieszczeniach, w których do gotowania i/lub ogrzewania używa się spalania biomasy (węgiel, drewno, odchody zwierzęce) zwykle w otwartych paleniskach w pomieszczeniach ze słabą wentylacją, co szczególnie jest nasilone w Azji środkowo-wschodniej. Zwraca się także uwagę na przebywanie w zanieczyszczonym powietrzu atmosferycznym np.: smog, cząsteczki PM_{2,5}, ozon, tlenki azotu i siarki mają udowodniony wpływ na ryzyko rozwoju POChP i są ważnymi czynnikami ryzyka u osób niepalących [52].

Płuca rosną i dojrzewają do 20-25 roku życia osiągając szczytową wartość FEV₁, wskaźnika przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Następnie występuje krótkotrwały okres stabilizacji i łagodny spadek wartości FEV₁ wraz z wiekiem. Wszystkie procesy zaburzające rozwój i wzrost płuc w okresie płodowym i dziecięcym mają wpływ na maksymalny osiągnięty FEV₁ w młodości i tempo spadku FEV₁ w życiu dorosłym. Prawidłowy rozwój płuc następuje już w fazie embrionalnej i płodowej, a zaburzenia w tym okresie wpływają na ryzyko wystąpienia POChP po kilku dekadach życia. Opisano, że u noworodków urodzonych przedwcześnie i u noworodków z niską masą ciała w dorosłym życiu parametry FEV₁ i FVC są istotnie niższe niż u noworodków donoszonych z prawidłową masą i występuje zwiększone ryzyko rozwoju POChP [53,54]. Szczególne zaburzenia rozwoju płuc występują u wcześniaków urodzonych przed 29 tygodniem życia z dysplazją oskrzelowo-płucną. W tak wczesnym wieku płodowym w płucach występują nadal gronka oddechowe, które powinny być wypełnione płynem i nie zmieniać swojej objętości. Wentylacja mechaniczna, oddychanie powietrzem i zmiany objętości gronek oddechowych powodują zaburzenie rozwoju płuc. Dzieci urodzone przedwcześnie lub z niską masą urodzeniową uzyskują o około 16% mniejszy FEV₁ i dodatkowo spadek FEV₁ następuje u nich szybciej [55,56]. Dodatkowo zaburzenie

rozwoju płuc w dzieciństwie spowodowane infekcjami układu oddechowego np. zapaleniem płuc zwiększają ryzyko rozwoju POChP [57]. Prawdopodobieństwo zachorowania na POChP wzrasta z wiekiem. Jest to spowodowane fizjologicznym spadkiem FEV1 wraz z wiekiem oraz nawarstwianiem się czynników ryzyka i czasu ekspozycji na nie przez dekady życia.

Przewlekłe choroby płuc takie jak astma czy rozstrzenie oskrzeli zwiększają ryzyko rozwoju POChP. Astma zwiększa ryzyko nawet 12-krotnie [58]. Rozróżnienie POChP i astmy jest trudne szczególnie u starszych osób i niektórzy z pacjentów mogą mieć cechy obu tych chorób. U około 15-20% chorych na POChP występuje zespół współwystępowania astmy i POChP. Charakterystyczne jest występowanie w tych przypadkach stałej obturacji ze zmienną wartością FEV1 w czasie, większe ryzyko zaostrzeń POChP, szybszy spadek FEV1 i niższa jakość życia [59]. W tej grupie pacjentów skuteczne jest zastosowanie leków łączonych długodziałających beta 2 mimetyków lub leków antycholinergicznych i glikokortykosteroidów wziewnych.

Kolejnym czynnikiem ryzyka są infekcje. Pacjenci z przewlekłym zapaleniem oskrzeli szczególnie o etiologii *Pseudomonas Aeruginosa* prezentują szybszy spadek FEV1 [60]. Nawet 23% pacjentów chorych na POChP w wywiadzie przechorowało gruźlicę [61]. Ryzyko u pacjentów zakażonych HIV jest ok. 1,14 razy większe i charakteryzuje się szybszym spadkiem FEV1 [62].

Mimo że POChP była postrzegana jako choroba mężczyzn, obecnie częstość występowania u kobiet i mężczyzn jest zbliżona w krajach wysoko rozwiniętych. Kobiety okazują się być bardziej podatne na szkodliwe działanie dymu tytoniowego i przy tej samej liczbie paczkolet choroba jest bardziej zaawansowana, szczególnie w małych oskrzelikach. Jest to związane z mniejszą objętością płuc, ale także wiekiem menarche i menopauzy oraz liczbą urodzonych dzieci [63].

Rzadkim (<1%) czynnikiem ryzyka jest genetycznie uwarunkowany niedobór α_1 -antytrypsyny. Mutacja genetyczna występuje stosunkowo rzadko, z częstością 1:1500-1:3000 żywych urodzeń w populacji. Niedobór białka powoduje niszczenie włókien sprężystych przez elastazy i prowadzi do destrukcji płuc, rozwoju rozedmy i POChP w młodym wieku poniżej 45 roku życia [64].

5.5 Czynniki genetyczne raka płuca i POChP

Mimo, że głównym czynnikiem ryzyka POChP i raka płuca jest palenie papierosów szacuje się, że jedynie około 20% palaczy rozwinie POChP, a 15% raka płuca. Jedną z przyczyn tego zjawiska mogą być predyspozycje genetyczne powodujące szybkie uzależnienie od nikotyny i zwiększone spożycie nikotyny, nadmierną aktywację związków rakotwórczych zawartych w dymie tytoniowym lub zbyt wolne usuwanie tych związków z organizmu. Dziedziczona jest również skłonność do wolnej naprawy uszkodzeń DNA w komórkach nabłonka oddechowego po zadziałaniu czynników rakotwórczych [65]. Najbardziej znanym czynnikiem genetycznym raka płuca jest występowanie wariantów genów dla receptora nikotynowego acetylocholin na chromosomie 15q25. Geny te są silnie związane z uzależnieniem od nikotyny i rakiem płuca [66]. Ten związek wynika z szybkiego uzależnienia od nikotyny, zwiększonej liczby wypalonych papierosów oraz zwiększonej ilości wdychanych kancerogenów występujących w dymie tytoniowym [67]. Polimorfizm w genie *CYP2A6*, genie odpowiedzialnym za katabolizm nikotyny również wpływa na zwiększone spożycie nikotyny i sprzyja występowaniu raka płuca [68]. *FAM13A* jest kolejnym genem związanym z rakiem płuca i POChP, dodatkowo także predysponuje o rozwoju astmy i włóknienia płuc. Gen ten koduje białko hamujące wewnątrzkomórkowe białko transportujące informacje RhoA [69]. Rho GTPazy są także zaangażowane w prawidłowe funkcjonowanie nabłonka oskrzeli. Genetyczne warianty genu *FAM13A* mogą determinować większe ryzyko wystąpienia raka płuca i POChP przez zaburzenie funkcjonowania procesów naprawczych w drogach oskrzelowych prowadzące do rozedmy, włóknienia oskrzelików i przewlekłego stanu zapalnego [69]. Kolejnym genem mającym związek z rakiem płuca i POChP jest gen *HHIP* kodujący białko oddziałujące Hedgehog - element szlaku sygnałowego Hedgehog, który jest istotny w embrionalnym rozwoju płuc oraz w procesach naprawczych nabłonka oskrzeli [70]. Dysfunkcja białka HHIP prowadzi do zaburzenia procesów naprawczych nabłonka i przyspiesza rozwój POChP, oraz wpływa na transformację onkogeną nabłonka oskrzeli indukowaną dymem papierosowym.

Najważniejszym czynnikiem genetycznym rozwoju POChP jest mutacja genetyczna w genie kodującym alfa-1 antytrypsynę powodująca niedobór alfa-1 antytrypsyny. Częstość występowania mutacji szacuje się na 1:1500-1:3000 żywych urodzeń w populacji europejskiej. Choroba jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Obecnie zidentyfikowano ponad 150 wariantów genu alfa-1 antytrypsyny, od których zależy stężenie alfa-1 antytrypsyny i stopień upośledzenia jej aktywności. U około 95% populacji występują prawidłowe warianty

genu. Najczęstsze nieprawidłowe warianty wiążące się ze zmniejszeniem stężenia alfa-1 antytrypsyny we krwi to „Z” i „S”. W wariantcie ZZ stężenie alfa-1 antytrypsyny wynosi około 10-15% stężenia prawidłowego. U heterozygot z jednym nieprawidłowym genem stężenie alfa-1 antytrypsyny wynosi 50-60% stężenia prawidłowego – u tych pacjentów nie występują objawy kliniczne [64].

Alfa-1 antytrypsyna jest glikoproteiną należącą do inhibitorów proteaz serynowych. W przypadku mutacji jej genu dochodzi do zmiany budowy produkowanego w wątrobie białka i w związku z tym upośledzenie jego uwalniania do krwi. Niedobór białka powoduje niszczenie włókien sprężystych przez elastazy i prowadzi do destrukcji płuc, rozwoju rozedmy przed 45 rokiem życia i POChP [64].

Epigenetyka czyli zmiana ekspresji genów, nie związana ze zmianami sekwencji nukleotydów w DNA, a związana z czynnikami zewnętrznymi jak na przykład metylacja DNA lub modyfikacje histonów także może być czynnikiem rakotwórczym. Szczególne znaczenie w rozwoju nowotworów ma hipometylacja DNA głównie regionów niekodujących DNA [71]. Wiele prac naukowych wskazuje, że dym tytoniowy powoduje hipometylację regionów niekodujących DNA. W przypadku POChP hipometylacja genu kodującego alfa-1-antytrypsynę (*SERPINA1*) powoduje jego zwiększoną ekspresję [72].

MicroRNAs (miRNA) to grupa jednoniciowych niekodujących RNA złożone z 8-25 nukleotydów, które regulują ekspresję genów strukturalnych na poziomie posttranskrypcyjnym [73]. miR-1, miR-21 i miR-146a są związane z nasilaniem stanu zapalnego i proliferacji [74]. Fathinavid et al. opisał przykłady miRNA biorących udział w patogenezie POChP i raka płuca: miR-106a, miR-17, miR-17, miR-15b, miR-107 [75]. Pełne omówienie zagadnienia wykracza poza zakres tego opracowania.

5.6 Zaburzenia w układzie odporności w raku płuca i w POChP

Kolejnym wspólnym obszarem ryzyka i zaburzeń w raku płuca i POChP jest nieprawidłowa regulacja odpowiedzi układu odporności. Jako nowotwór lity o małej specyficy antygenowej rak płuca wymyka się spod nadzoru immunologicznego i ataku komórek cytotoksycznych. Główną rolę w przeciwnowotworowej obronie układu odporności odgrywają limfocyty cytotoksyczne. Rozpoznanie antygenów nowotworowych przez komórki dendrytyczne i aktywacja komórek cytotoksycznych są hamowane przez wiele mechanizmów o działaniu supresorowym i regulatorowym. Głównymi komórkami osłabiającymi obronę immunologiczną są limfocyty T regulatorowe (Tregs). Ich funkcja zależy między innymi od obecności cząsteczki CTLA-4. Wykazano znaczne zwiększenie populacji Tregs, i CTLA-4 w puli limfocytów naciekających guz [76]. Istotne znaczenie w hamowaniu odpowiedzi układu odporności ma szlak programowanej śmierci: PD-1- PD-L1. Nadekspresja liganda PD-L1 na komórkach nowotworowych po połączeniu z receptorem PD-1 na limfocytach prowadzi do zahamowania ich aktywności. Immunoterapia obecnie stosowana w raku płuca opiera się na wzmożeniu efektu cytotoksycznego (poprzez hamowanie PD-1, PD-L1, CTLA-4) [77].

Zaburzenia immunologiczne w POChP i raku płuca w wielu miejscach się zazębiają np. stan zapalny, autoagresja, immunosupresja, mimo że niektóre procesy immunologiczne są przeciwne. Wdychanie dymu tytoniowego i jego akumulacja w drogach oddechowych i pęcherzykach płucnych prowadzi do reakcji immunologicznych w obrębie nabłonka oskrzeli i pęcherzyków płucnych. Toksyny zawarte w dymie tytoniowym wdychane przez lata prowadzą do przewlekłego stanu zapalnego i odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego i humoralnego [78]. Makrofagi rekrutowane w procesie stanu zapalnego produkują enzymy – proteazy rozkładające włókna elastyny i fibronektyny w miększym płuc, chemotaksyny i wolne rodniki, co prowadzi do powolnego powstawania rozedmy, w tym procesie upatruje się znaczenie autoagresji [79]. Aktywność proteaz jest regulowana przez alfa-1 antytrypsynę [80].

Dym tytoniowy w jednym „wdechu” zawiera około 10^{15} wolnych rodników [81]. Dodatkowo komórki zapalne wydzielają wolne rodniki, co w przypadku POChP prowadzi do niszczenia tkanki płucnej, a w przypadku raka płuca ma działanie rakotwórcze prowadząc do uszkodzenia DNA i powstawania mutacji w protoonkogenach przekształcając je w onkogeny np. *EGFR*, *ALK*, *KRAS*, *BRAF*, *HER2* [82].

5.6.1 Przewlekły stan zapalny

Przewlekły stan zapalny w POChP jest związany między innymi z nadmierną ekspresją czynnika transkrypcji NF- κ B. Jest ważnym czynnikiem rakotwórczym w mechanizmie stanu zapalnego, nadmiernej proliferacji i migracji komórek odpornościowych. NF- κ B indukuje ekspresję prozapalnych cytokin, IL-1, IL-6, IL-8, TNF, oraz cyklin D1, D2, D3 [83].

Obecnie znane są mechanizmy immunologiczne spowodowane paleniem tytoniu, które się zazębiają między rakiem płuca i POChP. Wspólnym początkiem w obu chorobach jest zaburzona odpowiedź immunologiczna w reakcji na dym tytoniowy. Układ odpornościowy palaczy jest stale aktywowany. Jednak wraz czasem trwania odpowiedzi immunologicznej, procesy immunologiczne ulegają wyczerpaniu, zmniejsza się zdolność makrofagów do fagocytozy, zmniejsza się aktywność limfocytów cytotoksycznych [84], oraz stan zapalny nie jest prawidłowo wygaszany [85]. Dodatkowo dochodzi do nasilenia apoptozy komórek układu odpornościowego, a produkty apoptozy nasilają stan zapalny i koło zdarzeń się zamyka. Wszystkie wymienione wyżej procesy są prostą obroną organizmu na dym tytoniowy, i jednym z elementów patogenyzy POChP i raka płuca.

Dobrze znaną reakcją nabłonka oskrzeli na dym tytoniowy jest metaplasja płaskonabłonkowa – dysplazja oraz rak *in situ*, stan zapalny, nagromadzenie komórek B [86]. Te zmiany są liczne, ale miejscowe, w większości ulegają naprawie, jednak wraz z czasem ekspozycji na dym tytoniowy oraz wyczerpaniem mechanizmów immunologicznych organizmu mogą prowadzić do nowotworzenia.

Limfocyty biorące udział w patogenezie POChP to głównie limfocyty T CD8+ [85,87,88]. Dodatkowo poza zwiększoną liczbą limfocytów istotny jest balans między aktywacją, a supresją limfocytów [85,88]. Białkami biorącymi udział w tym procesie są między innymi cząsteczki PD-1 o działaniu supresyjnym. W jednym z nielicznych badań porównujących odpowiedź immunologiczną u pacjentów z współwystępowaniem raka płuca i POChP Biton i wsp. potwierdzili, że POChP zmienia obraz immunologiczny niedrobnokomórkowego raka płuca [84]. Liczba limfocytów CD8+ PD-1+ naciekających guz płuca była proporcjonalna do ciężkości POChP. W zaawansowanej POChP zauważono większą liczbę wyczerpanych limfocytów (utrata funkcji cytotoksycznej) szczególnie CD8+. W POChP guz płuca nacieczony dużą liczbą limfocytów, z obecnością cząsteczek PD-1/PD-L1 i dużą ilością cytokin jest

dobrym kandydatem do silnej odpowiedzi po zastosowaniu leczenia z inhibitorami punktów kontrolnych np. anty PD-1 (pembrolizumab) [89].

5.7 Diagnostyka i leczenie raka płuca.

5.7.1 Diagnostyka raka płuca

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej rozpoznawane typy histologiczne to:

1. Raki niedrobnokomórkowe (80–85%)
 - a) gruczołowy (~40%) – najczęściej rozwija się w drobnych drogach oddechowych. W mniejszym stopniu związany z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo częsty u kobiet.
 - b) płaskonabłonkowy (~30%) – bardzo silnie związany z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo częsty u mężczyzn
 - c) wielkokomórkowy (~10%) – różna lokalizacja, przebieg kliniczny podobny jak w gruczolakoraku.
2. Rak drobnokomórkowy (~15%): agresywny wzrost, wczesny rozsiew w węzłach chłonnych i odległych narządach, silnie związany z paleniem tytoniu, podatność na chemioterapię, która jest leczeniem z wyboru [90].

Postępowanie diagnostyczne obejmuje ustalenie rozpoznania na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego, badań obrazowych (radiogram klatki piersiowej i tomografia komputerowa), badania diagnostycznego z pobraniem materiału (bronchoskopia przezklatkowa biopsja igłowa pod kontrolą USG lub TK, biopsja chirurgiczna). Nowoczesne metody diagnostyczne (EBUS, EUS, kriobiopsja) mają na celu pobranie materiału do badania histopatologicznego. Podstawą rozpoznania raka płuca jest wynik badania histopatologicznego. Po precyzyjnym ustaleniu typu histologicznego z zastosowaniem markerów immunohistochemicznych: TTF1, p40, CD56 należy ocenić obecność czynników predykcyjnych. W przypadku raka płaskonabłonkowego ocenia się ekspresję PD-1. W przypadku raka gruczołowego ocenia się zaburzenia molekularne, konieczne mutacje genu *EGFR* i rearanżacje genów *ROS* i *ALK* (zalecana jest ocena pełnego obrazu zmian molekularnych metodą sekwencjonowania nowej generacji, NGS) oraz ekspresji PD-1. W toku diagnostyki ustala się stopień zaawansowania raka w systemie TNM, obecnie obowiązuje 9 klasyfikacja [90].

5.7.2 Leczenie raka płuca

W leczeniu raka niedrobnokomórkowego w stopniu zaawansowania I-IIIa rekomendowana jest resekcja chirurgiczna – lobektomia – techniką VATS (video-assisted thoracoscopic surgery). Lobektomia w porównaniu do segmentektomii lub resekcji klinowych charakteryzuje się mniejszym ryzykiem wznowy [91]. Podczas kwalifikacji do zabiegu operacyjnego konieczne jest wykonanie badania PET-TK z użyciem fluorodeoksyglukozy zawierającej promieniotwórczy izotop ^{18}F z oceną węzłów chłonnych. Szczególnie istotna jest grupa węzłów chłonnych N2 (węzły chłonne śródpiersiowe i podostrogowe po stronie guza). Wykrycie przerzutów w ich obrębie najczęściej dyskwalifikuje chorego z operacji. W przypadku stwierdzenia obecności przerzutów do tylko jednej grupy węzłów chłonnych N2 można uznać guza płuca za potencjalnie resekcyjnego. Stosuje się wtedy terapię neoadiuwantową i po zmniejszeniu stopnia zaawansowania guza resekcję chirurgiczną. Zajęcie węzłów chłonnych N0, N1 nie jest przeciwwskazaniem do operacji. Zajęcie węzłów chłonnych grupy N3 jest przeciwwskazaniem do operacji [92].

Po zakwalifikowaniu chorego do operacji konieczna jest ocena kardiologiczna i pulmonologiczna. Należy wykonać spirometrię i ocenić pojemność dyfuzyjną płuc dla tlenu węgla (DLCO). U chorych na POChP wyniki badań spirometrycznych często są podstawą przeciwwskazania do operacji. FEV1 i DLCO powinny być powyżej 80% wartości należnej, co świadczy o niskim ryzyku okołoperacyjnym. W przypadku niespełnienia tych kryteriów należy wykonać badanie ergospirometryczne. Pułap tlenowy - $\text{VO}_2\text{ max}$ poniżej 10ml/kg/min wskazuje na duże ryzyko zgonu okołoperacyjnego chorego i stanowi przeciwwskazanie do resekcji chirurgicznej guza. Większość chorych na POChP nie spełnia kryteriów czynnościowych do resekcji guza ze względu na małą wartość FEV1 nieprawidłowości w ergospirometrii [93].

Najczęstszą operacją usunięcia guza płuca jest VATS – lobektomia. Podczas operacji należy usunąć co najmniej 6 węzłów chłonnych, 3 śródpiersiowe z grupy N2 w tym podostrogowe oraz 3 węzły chłonne z grupy N1 węzły i wewnątrzplucne w celu oceny skuteczności operacji [92].

W stopniu II i IIIa resekcja chirurgiczna guza jest uzupełniona chemioterapią adiuwantową oraz pooperacyjną immunoterapią (na przykład atezolizumabem u pacjentów z ekspresją PD-1 powyżej 50%). W przypadku niedoszczętnej resekcji stosuje się radioterapię pooperacyjną.

Stereotaktyczna radioterapia (SBRT) jest rekomendowana u chorych z obwodowymi guzami do 5cm i bez przerzutów do węzłów chłonnych w PET-TK, jeśli występują przeciwwskazania do operacji z powodu ograniczonej wydolności układu oddechowego lub sercowo-naczyniowego. Odsetek miejscowych wyleczeń jest zbliżony do wyników chirurgicznej resekcji guza płuca [94]. Jest to alternatywny sposób leczenia u chorych na POChP.

W stopniu III zaawansowania raka płuca rekomenduje się radiochemioterapię jednoczasową lub sekwencyjną. Po zakończeniu jednoczasowej radiochemioterapii możliwe jest zastosowanie leczenia konsolidującego - immunoterapii.

W stopniu IV zaawansowania raka płuca stosuje się chemioterapię, immunoterapię, leczenie ukierunkowane molekularnie, paliatywną radioterapię i leczenia objawowe.

W leczeniu raka drobnokomórkowego stosuje się głównie chemioterapię w stopniu zaawansowania I-III. W stopniu zaawansowania IV stosuje się chemioterapię z immunoterapią atezolizumabem lub durwalumabem. Rak drobnokomórkowy słabo odpowiada na leczenie chirurgiczne lub radioterapię [95].

Ograniczenia i zalecenia leczenia raka płuca u chorych na POChP zostaną omówione w oddzielnym rozdziale.

5.8 Diagnostyka i leczenie POChP

5.8.1 Diagnostyka POChP

POChP należy podejrzewać u osób, szczególnie palaczy papierosów oraz osób powyżej 40 roku życia z objawami takimi jak: utrzymująca się i narastająca duszność, szczególnie wysiłkowa, przewlekły kaszel (również występujący okresowo, niekiedy nieproduktywny), nawracające świsty podczas oddychania, przewlekłe odkrztuszanie plwociny, nawracające infekcje dróg oddechowych. W wywiadzie najważniejsze jest występowanie czynników ryzyka POChP: palenie papierosów obecnie i w przeszłości. Ponadto: narażenie na wdychanie pyłów, dymów gazów, dodatni wywiad rodzinny w kierunku POChP, wady wrodzone płuc, częste infekcje dróg oddechowych w dzieciństwie, niska masa urodzeniowa, wcześniactwo [14].

Wyżej wymienione objawy i czynniki ryzyka są wskazaniem do wykonania spirometrii i w przypadku stwierdzenia obturacji - próby rozkurczowej z użyciem 400 mikrogramów salbutamolu. Zgodnie z zaleceniami GOLD 2025 podstawą rozpoznania POChP jest stwierdzenie nieodwracalnej obturacji: $FEV_1/FVC < 0,70$, ze względu na jego prostotę oraz wykorzystywanie tego wskaźnika w większości badań naukowych. W przypadku wyników granicznych między 0,6 a 0,8 badanie powinno być powtórzone po około miesiącu [14].

Zalecenia polskiego, amerykańskiego i europejskiego towarzystwa chorób płuc (PTChP, ATS, ERS) zalecają rozpoznawanie obturacji w przypadku $FEV_1/FVC < 5$ centyla w populacji referencyjnej lub przy użyciu SD (odchylenie standardowe) $\leq -1,645$. Wartość graniczna 0,7 może skutkować fałszywie ujemnymi wynikami u osób młodych oraz fałszywie dodatnimi u osób starszych, ponieważ nie uwzględnia fizjologicznych zmian wskaźnika FEV_1/FVC wraz z wiekiem. Wartość 0,7 może być stosowana do osób w wieku 30-45 lat. Eksperci GOLD 2025 podkreślają jednak, że rozpoznawanie obturacji na podstawie odchylenia standardowego lub centyli silnie zależy od wybranej populacji referencyjnej.

Stopień ciężkości obturacji zgodnie z GOLD 2025 powinien być określany na podstawie $FEV_1\%$ wartości należnej, (łagodny - $FEV_1\% \geq 80\%$, umiarkowany - $80\% < FEV_1\% \geq 50\%$, ciężki - $50\% < FEV_1\% \geq 30\%$, bardzo ciężki - $FEV_1\% < 30\%$), a zgodnie z zaleceniami ATS i ERS na podstawie Z-score w populacji referencyjnej. Stopień ciężkości obturacji z-score oznacza stopień łagodny ($\leq -1,645 > -2,5$), umiarkowany ($\leq -2,5 \geq -4$), ciężki (< -4) [14].

Objawy sugerujące POChP są mało specyficzne i wymagają rozważenia innych przyczyn. W diagnostyce różnicowej stabilnej POChP należy uwzględnić astmę oraz współistnienie astmy i POChP, niewydolność serca, rozstrzenie oskrzeli, gruźlicę, zarostowe zapalenie oskrzelików [96].

Tomografia Komputerowa wysokiej rozdzielczości (TKWR) pozwala ocenić zmiany strukturalne i patofizjologiczne obecne w POChP. W standardowej diagnostyce TKWR nie jest elementem potrzebnym do rozpoznania POChP. Wskazaniem do TKWR są nadmierne objawy w stosunku do ciężkości obturacji, lub częste zaostrzenia POChP z nadmiernym kaszlem i produkcją dużej ilości wydzieliny. Takie objawy mogą wskazywać na rozstrzenie oskrzeli lub atypowe infekcje płuc. Rozstrzenie płuc występują u ok. 30% pacjentów chorych na POChP, zwiększają częstość zaostrzeń i śmiertelność [97]. Jednak do tej pory nie udowodniono, czy leczenie rozstrzeni oskrzeli zgodnie z wytycznymi zmniejsza śmiertelność u tych pacjentów.

TKWR powinna być wykonana u pacjentów z FEV1% poniżej 45 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela oraz z cechami hiperinflacji w badaniu pletyzmograficznym. Takie wyniki mogą wskazywać na obecność rozedmy płuc. Dokładne określenie rozmieszczenia, morfologii i nasilenia rozedmy jest istotne przy rozważaniu chirurgicznego zmniejszenia objętości płuc (LVRS) lub wszczepieniu zastawki wewnątrzoskrzelowej [98]. LVRS jest metodą leczenia do rozważenia u pacjentów ze znaczną rozedmą górnych płatów płuc oraz pogorszoną tolerancją wysiłku.

Kategoria nasilenia objawów i ryzyka zaostrzenia w POChP jest niezbędna do ustalenia prawidłowego leczenia. Chorzy są klasyfikowani do grup A, B i E. Do grupy dużego ryzyka zaostrzenia (E) kwalifikują się pacjenci z co najmniej dwoma zaostrzeniami o umiarkowanym nasileniu niewymagającym hospitalizacji w ciągu roku lub hospitalizacją z powodu zaostrzenia POChP w ciągu roku. Pacjenci nie spełniający kryteriów przynależności do grupy E, są chorymi niskiego ryzyka zaostrzenia i są podzieleni ze względu na nasilenie objawów do grupy małego nasilenia objawów A (CAT<10 lub mMRC<2) lub dużego nasilenia objawów B (CAT ≥10 lub mMRC ≥2) [14].

5.8.2 Leczenie POChP

Tabela 1

Interwencje nefarmakologiczne, które przedłużają życie w POChP (GOLD2025)

Interwencja	Grupa pacjentów odnoszących korzyści
Zaprzestanie palenia tytoniu, unikanie palenia biernego i narażenia na zanieczyszczone powietrze	Wszyscy chorzy
Aktywność fizyczna	Wszyscy chorzy
Rehabilitacja – kompleksowe programy	Wszyscy chorzy
Edukacja	Wszyscy chorzy
Prawidłowe odżywianie ze względu na ryzyko niedożywienia	Wszyscy chorzy
Szczepienia przeciw grypie, przeciw zakażeniom pneumokokowym	Wszyscy chorzy Chorzy >65 lat
Domowa terapia tlenem	$PaO_2 \leq 55$ mm Hg lub $PaO_2 < 60$ mm Hg oraz objawy serca płucnego lub czerwienica płucna
Nieinwazyjna wentylacja mechaniczna w domu pacjenta (NWM)	Stabilna POChP ze współistniejącą hiperkapnią
Chirurgiczne zmniejszenie objętości płuc (LVRS)	Chorzy z rozedmą górnych płatów płuc i niską wydolnością fizyczną

Objaśnienia skrótów w słowniczku.

Tabela 2

Początkowe leczenie farmakologiczne POChP w oparciu o nasilenie objawów i wystąpienie zaostrzeń (grupy A, B, E – GOLD 2025)

Grupa chorych	Nasilenie objawów i wystąpienie zaostrzeń	Leczenie	Uwagi
A	mMRC < 2 lub CAT < 10, ≤1 zaostrzenie umiarkowane, bez hospitalizacji	Lek rozkurczający oskrzela	Preferuje się leki długo działające, kontynuować tylko wtedy, gdy powoduje poprawę
B	mMRC ≥ 2 lub CAT ≥ 10, ≤1 zaostrzenie umiarkowane, bez hospitalizacji	LABA + LAMA	Wskazane stosowanie 1 inhalatora zawierającego 2 leki
E	≥ 2 zaostrzenia umiarkowane lub ≥ 1 hospitalizacja	LABA + LAMA	Wskazane stosowanie 1 inhalatora zawierającego 2 leki
		LABA + LAMA + GKS _w	U chorych z liczbą eozynofili w krwi ≥300/μl Wskazane stosowanie 1 inhalatora zawierającego 3 leki

Objaśnienia skrótów w słowniczku.

5.8.3 Fenotypy POChP

POChP jest chorobą niejednorodną. Na podstawie czynników przyczynowych, objawów klinicznych, danych epidemiologicznych i odpowiedzi na leczenie wyróżniono kilkanaście fenotypów tej choroby. Fenotyp to cecha lub kombinacja cech osobniczych, która powinna pomóc zakwalifikować pacjenta do konkretnej podgrupy i zastosować ukierunkowaną terapię

[14]. Najczęstsze fenotypy POChP to: z częstymi zaostrzeniami, obturacyjno-rozdęciowy, zespół współwystępowanie astma-POChP, z przewagą przewlekłego zapalenia oskrzeli PZO, z niedoborem ATT, z zapaleniem systemowym, z szybką progresją obturacji. Poniżej przedstawiamy wyodrębnione fenotypy choroby.

W najczęstszym fenotypie obturacyjno-rozdęciowym z występującą rozedmą dominują duszność i nietolerancja wysiłku oraz małe rokowania, co do przeżycia. To w tym fenotypie obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju raka płuca płaskonabłonkowego oraz drobnokomórkowego [99,100].

POChP z częstymi zaostrzeniami – charakteryzuje się występowaniem zaostrzeń, jest stosunkowo częsty (12%) i jest niezależny od stopnia obturacji, jest stosunkowo stabilny (u większości chorych utrzymuje się przez co najmniej 3 lata). Śmiertelność w tym fenotypie wzrasta 3-krotnie [101].

POChP z przewagą przewlekłego zapalenia oskrzeli (PZO) - cechuje się kaszlem produktywnym, hipersekrecją, która może być związana z zapaleniem neutrofilowym, szybkim spadkiem FEV1 oraz zwiększonym ryzykiem zaostrzeń bakteryjnych. W tym fenotypie stosuje się antybiotyki makrolidowe oraz inhibitory fosfodiesterazy-4 [102].

POChP z niedoborem alfa-1 antytrypsyny - cechuje się początkiem choroby w młodym wieku, nawet poniżej 45 roku życia. Ma cechy podobne do fenotypu obturacyjno-rozdęciowego, jednak ze znacznie szybszym rocznym spadkiem FEV1. Wczesne rozpoznanie jest niezwykle ważne ze względu na możliwość wczesnego rzucenia palenia, enzymatycznej terapii zastępczej, oraz badań genetycznych członków rodziny [64].

Fenotyp mieszany astma/POChP cechuje się dużą zmiennością FEV1 przy FEV1/FVC < 0,7, obturacja może być częściowo odwracalna. Klinicznie posiada cechy zarówno astmy i POChP np. eozynofilia w wydzielinie z dróg oskrzelowych, podwyższony poziom IgE, oraz częste zaostrzenia. Skutecznym leczeniem jest dołączenie wziewnych glikokortykosteroidów w tym fenotypie [103,104].

POChP z kacheksją płucną (około 15-40%) z BMI poniżej 21 kg/m², z współwystępowaniem osteoporozy i stopniowym zanikiem mięśni, który dodatkowo zwiększa śmiertelność [105].

POChP z kruchością fizyczną - charakteryzuje się osłabieniem, spowolnieniem ruchowym, niskim poziomem aktywności ruchowej, zmęčeniem niezamierzonym spadkiem wagi. W tym fenotypie niezwykle ważna jest rehabilitacja pulmonologiczna [106].

POChP z kruchością emocjonalną - cechuje się obecnością nasilonego lęku, objawów depresyjnych, strachem przed dusznością oraz zwiększonym ryzykiem hospitalizacji i zwiększoną śmiertelnością. Opieka psychologiczna, psychiatryczna oraz terapia behawioralna są niezwykle pomocne w tym fenotypie [107].

Fenotyp mieszany POChP/rozstrzenie oskrzeli - w tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HRCT) występują cechy zarówno POChP jak i rozstrzenie oskrzeli. Objawy w obu chorobach mogą być podobne, jednak leczenie samego POChP może być niewystarczająco skuteczne [108].

POChP z rozedmą przeważającą w górnych płatach płuc. W HRCT bule rozedmowe występują głównie w płatach górnych. Znaczna poprawa może być osiągnięta za pomocą operacji zmniejszenia objętości płuc (LVRS) [109].

POChP z szybką progresją obturacji - pacjenci ze znacznym, szybkim spadkiem FEV1 i z dużym ryzykiem zgonu – powinni być leczeni agresywnie i wcześniej warto rozważyć możliwość transplantacji płuc [110].

POChP systemowe/z chorobami towarzyszącymi - pacjenci z występującymi chorobami towarzyszącymi głównie sercowo-naczyniowymi, metabolicznymi. Ci pacjenci mają zwiększone ryzyko zgonu. Powinni być leczeni przez zespół lekarzy różnych specjalizacji [111].

POChP niepalących – powodowana ekspozycją na dym ze spalania biomasy podczas gotowania/ogrzewania domostw. Występuje głównie u kobiet w Azji południowo-wschodniej [9].

Określenie dominującego fenotypu jest istotne w postępowaniu klinicznym i pozwala na indywidualizację leczenia i dobre efekty leczenia u zróżnicowanych pacjentów.

Fenotypem z największym ryzykiem rozwoju raka płuca jest POChP obturacyjna-rozdęciowe z występującą rozedmą [111,112], szczególnie centralno-zrazikową [99].

5.9 Współwystępowanie raka płuc i POChP – ograniczenia diagnostyki i leczenia

Obie jednostki należą do chorób tytoniozależnych, o zazębiających się czynnikach ryzyka oraz udowodnionym wzroście ryzyka rozwoju raka płuca u osób chorych na POChP. Współwystępowanie obu tych chorób ma ważne znaczenie zarówno dla diagnostyki, prognozowania i leczenia raka płuca.

5.9.1 Wpływ POChP na diagnostykę raka płuca

POChP może być przyczyną opóźnienia rozpoznania raka płuca. Głównym powodem są nakładające się objawy takie jak: kaszel, duszność, osłabienie. Pacjenci przypisują objawy chorobie podstawowej, często jedynie paleniu papierosów i nie zgłaszają się do lekarza. Zdarza się to szczególnie wtedy, gdy objawy narastają powoli i chory jest do nich zaadaptowany. Lekarze z kolei są skłonni przypisywać część objawów jedynie POChP, jednak od czasu wzrostu nacisku na zagadnienia związane z współwystępowaniem raka płuca i POChP, czujność onkologiczna u lekarzy wzrasta.

Niestety POChP może stanowić ograniczenie procedur diagnostycznych niezbędnych do zdiagnozowania raka płuca takich jak: bronchoskopia, przezklatkowa biopsja aspiracyjna, kriobiopsja oskrzelowa. Szczególnie wyższe ryzyko występuje u chorych z obturacją w stopniu ciężkim i bardzo ciężkim oraz obecnością rozedmy. U chorych na POChP jest większe ryzyko niewydolności oddechowej, odmy opłucnowej, infekcji i zaostrzenia POChP [113]. Zaleca się unikanie leków sedatywnych, jako że dodatkowo zwiększają ryzyko.

5.9.2 Wpływ POChP na leczenie raka płuca

Najbardziej skuteczną metodą leczenia raka płuca jest chirurgiczna resekcja. Jest to możliwe w stadium zaawansowania raka I-IIIa [114]. Jednakże to leczenie jest związane z większą śmiertelnością pooperacyjną u pacjentów z niską rezerwą oddechową i jest czynnikiem ograniczającym możliwość przeprowadzenia leczenia operacyjnego u chorych na POChP [115,116]. Jak wspomniano powyżej, ocena ryzyka około operacyjnego powinna być wykonana w oparciu o spirometrię, pomiar DLCO, a w razie wartości FEV1% i DLCO poniżej 80%, także badanie ergospirometryczne. Pułap tlenowy - VO₂ max różnicuje pacjentów z normalnym ryzykiem operacyjnym (VO₂ max > 20 ml/kg/min), umiarkowanym ryzykiem (VO₂ max = 10-20 ml/kg/min), i wysokim ryzykiem (VO₂ max < 10 ml/kg/min). Przy VO₂ max mniej niż

10ml/kg/min nie rekomenduje się wykonanie pneumonektomii lub lobektomii [93]. Chorzy na POChP zakwalifikowani do operacji mają większe ryzyko wystąpienia przetoki oskrzelowo-opłucnowej, oraz przedłużoną hospitalizację ze względu na przedłużającą się intubację po operacji [117].

W przypadku przeciwwskazań do resekcji u pacjentów z obwodowymi guzami do 5cm i bez przerzutów do węzłów chłonnych w PET-TK, można zastosować stereotaktyczną radioterapię (SBRT). Jednak trzeba pamiętać, że u chorych na POChP występuje większe ryzyko popromiennego zapalenia płuc po radioterapii. U pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia radykalnego opcją leczenia jest dooskrzelowa brachyterapia.

Dodatkowo warto zwrócić uwagę na „efekt zmniejszenia objętości płuc”, który powoduje mniejszą utratę funkcji płuc u pacjentów z zaburzeniami obturacyjnymi. Wiele badań wykazało nawet poprawę funkcji płuc i wzrost FEV1% po lobektomii u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego POChP [118]. Pacjenci z rozpoznaniem pierwotnego raka płuca oraz zaawansowaną rozedmą mogą być chorymi do jednoczesnej resekcji guza wraz z operacją zmniejszającą objętość płuc. Odpowiedni kandydaci powinni mieć FEV1 w granicach 30-65% i rozedmę stwierdzoną w TK [119]. U chorych na POChP i zaawansowaną rozedmą istnieje możliwość założenia wewnątrzoskrzelowej zastawki mającej na celu poprawę funkcji płuc.

Głównym problemem chorych na POChP jest to, że przeważająca część rozpoznanych raków płuca jest w zaawansowanym stadium III-IV. Około 60% pacjentów nie kwalifikuje się do leczenia radykalnego. W tej grupie pacjentów stosuje się leczenie systemowe [120]. Do tej pory nie ma specjalnych rekomendacji odnośnie systemowego leczenia raka płuca u chorych na POChP, stosuje się leczenie standardowe. Istotny jest stopień kontroli POChP i ocena stanu ogólnego. Chorzy na POChP z dobrą kontrolą choroby (GOLD A) i ECOG 0-1 nie mają przeciwwskazań do chemioterapii, radioterapii czy immunoterapii. Chorzy z ECOG 3-4 i/lub GOLD E mają przeciwwskazania do chemioterapii. W przypadku obecności zmian molekularnych metodą z wyboru jest leczenie celowane z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych [121]. Jednak biorąc pod uwagę, że u tych pacjentów jest aktywna odpowiedź immunologiczna przeciw rakowi, tkanki płuca są bogate w komórki układu odpornościowego, szczególnie CD8⁺ oraz występuje znaczna aktywność osi PD-1/PD-L1, chorzy na POChP odnoszą znaczne korzyści z immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych szczególnie anty PD-1, anty CTLA-4. W metaanalizie, Lin i wsp. Potwierdza, że immunoterapia u pacjentów

chorych na raka płuca i POChP jest bardziej skuteczna niż u pacjentów chorych tylko na raka płuca [122]. W tej grupie chorych istotne jest zwrócenie uwagi na większe ryzyko działań niepożądanych związanych z immunoterapią (irAE), jednak poza bardzo ciężkimi reakcjami są zwykle wskaźnikami dobrej odpowiedzi na leczenie [123]. Podkreślenia wymaga, że zaprzestanie palenia na każdym etapie leczenia przynosi wymierny skutek i przedłuża życie [40].

POChP zmniejsza przeżycie u chorych na raka płuca, szczególnie przy obecności rozedmy. Potwierdziła to metaanaliza Gao i wsp. Jest to głównie spowodowane po pierwsze opóźnieniem w rozpoznaniu, większą liczbą chorób współwystępujących oraz ograniczeniami w leczeniu [124].

5.10 Wczesne wykrywanie i badania przesiewowe w raku płuca i POChP

Wyniki wielu prac naukowych udowodniły, że stosowanie badań przesiewowych z użyciem niskodawkowej tomografii komputerowej (NDTK) w kierunku raka płuca zwiększa przeżycie. W różnych krajach do badań przesiewowych w kierunku raka płuca są włączani chorzy w oparciu o inne kryteria. W Polsce program badań przesiewowych został wdrożony w 2020 roku [125,126]. Podczas NDTK dawka promieniowania wynosi jedynie około 10% dawki podawanej w standardowym badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej. Ze względu na wysoką rozdzielczość nowoczesnych tomografów komputerowych, takie badania są w stanie wykryć guzki płuca, w tym raka płuca w stopniu I zaawansowania, w którym przeżycie jest najwyższe. Do polskiego programu przesiewowego kwalifikują się chorzy między 55 a 74 rokiem życia, którzy są palaczami z wywiadem, co najmniej 20 paczkolet, i którym nie udało się osiągnąć okresu abstynencji minimum 15 lat [125,126].

Amerykańska organizacja United States Preventive Services Task Force (USPSTF), która regularnie ustala i publikuje zalecenia dotyczące działań profilaktycznych ochrony zdrowia w grupach populacyjnych bez objawów klinicznych, w 2021 roku zaktualizowała wytyczne odnośnie badań przesiewowych raka płuca. Zgodnie z nimi oraz zaleceniami ekspertów GOLD do badania przesiewowego kwalifikują się osoby w wieku 50 – 80 lat, z historią 20 paczkolet i którym nie udało się osiągnąć okresu abstynencji minimum 15 lat [14, 127].

Dodatkowo Zhou i wsp. w międzynarodowym konsensusie ekspertów stwierdza, że corocznym badaniom przesiewowym powinny być poddane osoby w wieku 40-80 lat z jednym z niżej wymienionych czynników ryzyka: a) palenie papierosów (więcej niż 20 paczkolet), b) POChP, włóknienie płuc, lub przebyta gruźlica, c) wieloletnia ekspozycja środowiskowa lub zawodowa na czynniki ryzyka rozwoju raka płuca d) rak płuca u członka rodziny pierwszego stopnia, e) nowotwór złośliwy w wywiadzie, f) narażenie bierne na dym tytoniowy co najmniej 10 lat [128]. Grupa pacjentów, którzy powinni mieć wykonaną NDTK jest znacznie szersza niż w programach europejskich i amerykańskich i godna uwagi w planowaniu badań.

Tymczasem jednak wszystkie zalecenia zgodnie podkreślają, że nie powinno się wykonywać badań przesiewowych u pacjentów, którzy ze względu na ogólny stan zdrowia, mieliby przeciwwskazania do radykalnej operacji chirurgicznej. A także u pacjentów chorych na POChP i nigdy nie palących nie powinno się wykonywać badań przesiewowych w kierunku raka płuca.

W poprzednich latach kilka polskich ośrodków prowadziło badania pilotażowe z zastosowaniem NDTK klatki piersiowej u pacjentów wysokiego ryzyka. W grupie przebadanych 50 000 osób, raka płuca wykryto u około 1 % badanych, przy czym rak płuca w I stadium stanowił od 64 do 70 % wykrytych nowotworów [129]. Od 2024 możliwość kierowania na tomografię komputerową mają lekarze rodzinni w przypadku wykrycia nieprawidłowości w badaniu radiologicznym klatki piersiowej. Mają także możliwość wystawienia karty DiLO – szybkiej diagnostyki onkologicznej. Mimo to w Polsce, u chorych z guzem płuca średni czas od wykonania TK klatki piersiowej do bronchoskopii wynosi 24 dni, a kolejno okres od bronchoskopii do rozpoczęcia leczenia zajmuje kolejne 41,1 dnia, co łącznie daje wynik ponad 2 miesiące diagnostyki [130].

Kryteria Polskiego programu badań przesiewowych raka płuca są stosunkowo rygorystyczne i odbiegają od zaleceń amerykańskich oraz ekspertów GOLD 2025. Ostatnio jednak ośrodki w Polsce zaczynają współpracę w ramach projektu SOLACE rekomendowanego przez ERS.

Badania przesiewowe w kierunku POChP u pacjentów bezobjawowych i bez czynników ryzyka nie są obecnie zalecane (GOLD 2025, USPSTF). Jednak u pacjentów objawowych lub z czynnikami ryzyka takimi jak: palenie papierosów (co najmniej 20 paczkolet), nawracającymi infekcjami układu oddechowego czy wcześniactwem lub dysplazją oskrzelowo-płucną w wywiadzie zalecane jest wykonywanie spirometrii. Szczególną grupą są pacjenci poddawani badaniom przesiewowym w kierunku raka płuca z użyciem NDTK. W tej grupie wykonywanie spirometrii jest szczególnie wskazane. Obturację stwierdza się nawet u 37-54%, a rozedmę u 68-73% pacjentów z tej grupy [131]. Wczesne rozpoznanie POChP i prawidłowe jego leczenie zwiększa przeżycie chorych z lub bez raka płuca. Szczególnie korzystne jest unikanie zaostrzeń POChP. Nieocenione były prace profesora Jana Zielińskiego w zakresie wczesnego wykrywania POChP [132].

5.11 Wspólchorobowość w raku płuc i POChP

Przedmiotem pracy jest prezentacja współwystępowania raka płuca i POChP. Niestety, cechą charakterystyczną POChP jest współwystępowanie innych poważnych schorzeń i powikłań. U chorych na POChP obserwuje się średnio dodatkowo 3,7 choroby w porównaniu do populacji ogólnej - 1,8 choroby [133]. Część chorób rozwija się niezależnie od POChP, jednak niektóre są związane z chorobą podstawową ze względu na wspólne czynniki ryzyka: palenie papierosów, czy przewlekły stan zapalny. Co istotne, choroby, które charakteryzują się podobnymi objawami, mogą być nierozpoznane u chorych na POChP np.: niewydolność serca i rak płuca (duszność), depresja (zmęczenie i obniżona aktywność fizyczna), wyniszczenie.

Najczęstszymi chorobami są choroby układu krążenia, głównie: nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca (20-70%), zespoły wieńcowe, zaburzenia rytmu serca. Zaostrzenia POChP istotnie pogarszają rokowanie w chorobach sercowo-naczyniowych. Obserwuje się zwiększone ryzyko zgonu, ostrego zespołu wieńcowego, udaru po zaostrzeniu POChP w okresie 90 dni. [134]. Również ryzyko wystąpienia arytmii jest zdecydowanie wyższe w ciągu 30 dni po wystąpieniu zaostrzenia [133]. Przewlekły stan zapalny w POChP uszkadza śródbłonek naczyń i zwiększa ryzyko zakrzepicy żyłnej, zatorowości płucnej, nadciśnienia płucnego oraz chorób tętnic obwodowych [135]. Nieleczony obturacyjny bezdech senny zmniejsza przeżycie u pacjentów chorych na POChP ze względu na dłuższe okresy hipoksji podczas snu. Inne częste choroby towarzyszące i wikłające POChP to: rozstrzenie oskrzeli, bezsenność, paradontoza dziąseł, cukrzyca, refluks żołądkowo-przełykowy, osteoporoza, niedokrwistość chorób przewlekłych i z niedoboru żelaza, nadkrwistość, zaburzenia lękowe i depresyjne. U chorych na POChP ryzyko popełnienia samobójstwa jest 1,9 razy większe niż w populacji. Nieprawidłowe leczenie chorób współwystępujących zwiększa ryzyko zaostrzeń POChP, zmniejsza czas przeżycia, jakość życia i przedłuża czas hospitalizacji [136]. Wszystkie wymienione choroby powinny być leczone zgodnie z zaleceniami. Z tego powodu pacjent chory na POChP wymaga opieki całego zespołu lekarzy specjalistów. Istotne jest stosowanie leków łączonych i upraszczanie schematów podawania leków. Im prostsze zalecenia tym pacjent rzadziej pomija dawkę, co wpływa na zmniejszenie częstości zaostrzeń i ogólne przeżycie.

Chorzy na raka płuca także chorują na liczne choroby towarzyszące. W badaniu Grose i wsp. prezentuje, że nawet 87% procent pacjentów chorych na raka płuca choruje na chociaż jedną

chorobę towarzyszącą: POChP (43%), niewydolność nerek (28%), przewlekły zespół wieńcowy (27%) [137]. Najczęściej opisuje się współwystępowanie chorób sercowo-naczyniowych, chorób metabolicznych, osteoporozy, zaburzeń lękowych i depresyjnych, zaniku mięśni, kacheksji, chorób przewodu pokarmowego i innych chorób płuc [133].

Opieka paliatywna chorych na raka płuca i/lub POChP w ostatnich miesiącach i latach życia jest niezwykle istotna, ponieważ zwiększa jakość życia, zmniejsza ból i uczucie duszności oraz poprawia nastrój pacjenta. Dostęp do opieki paliatywnej pacjentów chorych na raka płuca jest stosunkowo dobry i wcześniej inicjowany. Jednak u chorych na POChP opieka paliatywna zwykle jest wdrażana dopiero w ostatnich miesiącach życia pacjenta. Szczególnie istotne jest opanowanie duszności, w którym sprawdzają się opioidy, stymulacja elektryczna mięśni, tlen, czy stosowanie wiatraczków dmuchających powietrze w kierunku ust i nosa chorego [138]. Istotnym elementem jest prawidłowe odżywianie chorego z suplementacją preparatami odżywczymi bogatymi w białko. Chorzy niedożywieni odczuwają większe zmęczenie, częściej mają zaostrzenia i krócej żyją [139]. Niezwykle ważna jest psychoterapia przez cały okres choroby, ze względu na zwiększone ryzyko myśli rezygnacyjnych, zaburzeń lękowych oraz samobójstw. Dodatkowo ciągła rehabilitacja oddechowa zmniejsza uczucie duszności i zmęczenia. U pacjentów z współwystępowaniem obu chorób, raka płuca i POChP jakość życia w ostatnich jego miesiącach jest jeszcze gorsza, dlatego tacy pacjenci wymagają wczesnego i optymalnego leczenia nastawionego na zwiększenie jakości życia w jego ostatnich miesiącach [140].

5.12 Uzasadnienie połączenia wskazanych publikacji w cykl

Cykl publikacji składa się z 3 artykułów - jednej pracy poglądowej, jednej pracy oryginalnej oraz opisu cyklu przypadków. Wszystkie publikacje są poświęcone specyficze współwystępowania raka płuca i POChP w różnych aspektach. Publikacja pierwsza jest niejako wstępem do zagadnienia. Stanowi aktualne podsumowanie problemu współwystępowania raka płuca i POChP. Omawia kolejno: epidemiologię raka płuca i POChP, mechanizmy patogenetyczne obu chorób i ich zazębianie się zarówno pod względem immunologicznym (przewlekły stan zapalny, rola komórek układu odpornościowego, mechanizmy autoimmunologiczne i immunosupresyjne) oraz predyspozycje genetyczne i epigentyczne. Następnie opisuje specyfikę pacjentów z współwystępowaniem obu chorób oraz wpływ na diagnostykę, leczenie i przeżycie, a także dokładnie klasyfikuje fenotypy POChP. Jest szerokim przeglądem aktualnej literatury z podsumowaniem najnowszych i najważniejszych aspektów wyżej wymienionego zagadnienia.

Publikacja nr 2 jest wynikiem badania retrospektywnego ze szczegółową charakterystyką grupy chorych na raka płuca i POChP diagnozowanych w Klinice Pulmonologii w latach 2016-2022. Plan i wykonanie tej pracy wynikały z konieczności aktualnej oryginalnej prezentacji tej specyficznej grupy chorych. Grupa badana była analizowana pod względem czynników takich jak: wiek, płeć, status i historia palenia papierosów, typ histologiczny raka płuca, wielkość guza, stopień raka płuca, obecność przerzutów, rodzaj leczenia, przeżycie, próba oceny fenotypu POChP, wartości parametrów spirometrycznych.

W ostatniej publikacji nr 3 przybliżono szczegółowo przypadki pacjentów, którzy w zaskakująco młodym wieku (poniżej 55 roku życia), zachorowali na raka płuca i POChP z fatalnym przebiegiem. Ta podgrupa pacjentów wydała się niezwykle interesująca i uwypuklająca wyzwania diagnostyczne i lecznicze pacjentów ze współwystępowaniem obu tych chorób, dlatego im poświęcono cykl opisu przypadków.

Dodatkowo, kontynuując badania grupy opisanej w publikacjach dokonaliśmy oceny przeżycia pacjentów oraz analizę czynników, które wpływały pozytywnie lub negatywnie na przeżycie. Obserwacje przeżycia dokonywane są w sposób ciągły, dlatego ich wyniki nie zostały jeszcze opublikowane.

Ostatecznie, połączone publikacje dają aktualny wgląd w zagadnienie. Zebranie dużej grupy pacjentów z współistnieniem raka płuc i POChP pozwoliło dokładnie przybliżyć cechy tej grupy oraz podkreślić wyzwania związane z leczeniem i diagnostyką.

5.12 Osiągnięcia naukowe kandydata na tle dotychczasowego stanu wiedzy

Lekarz Robert Uliński został absolwentem WUM w roku 2019. Obecnie kończy Szkołę Doktorską Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W 2024 uzyskał tytuł specjalisty medycyny rodzinnej). Jest autorem 8 prac naukowych o sumarycznym IF 14,071, i 492 punktach ministerialnych. W trakcie studiów był aktywnym członkiem 8 Studenckich kół naukowych i przewodniczącym Studenckiego koła naukowego medycyny sportowej oraz laureatem nagrody Ministra dla najlepszych studentów medycyny za znaczące osiągnięcia naukowe. Dodatkowo był 4-krotnym laureatem stypendium ministra dla najlepszych studentów. W roku akademickim 2017/2018 został laureatem minigrantów studenckich, jako kierownik projektu. W roku akademickim 2015/2016 studiował rok na Uniwersytecie Karola w Pradze w Czechach, a w roku akademickim 2018/2019 na Uniwersytecie Lizbońskim w Lizbonie w Portugalii w ramach programu Erasmus. Co więcej 3-krotnie uczestniczył w miesięcznych praktykach zagranicznych IFMSA (Brazylia, Francja, Francja). Robert Uliński prezentował łącznie 12-krotnie prace naukowe na międzynarodowych kongresach w Polsce i za granicą, w tym na Zjeździe PTChP 2022, Kongresie ERS 2023 (najważniejszym europejskim kongresie na temat chorób płuc i raka płuca) z dwoma plakatami naukowymi: „COPD occurrence among thousand of patients with lung tumor” oraz „Does lung cancer in patients with COPD differ between women and men?” i na ERS 2024 z dwoma pracami naukowymi “Tregs, lymphocytes and molecules CTLA-4 and PD-1 in patients with co-existence of COPD and lung cancer - preliminary report” oraz “Is duration of Chronic obstructive pulmonary disease risk factor decreasing survival rate in patients with lung cancer?”, które są częścią długofalowego projektu naukowego na temat współwystępowania raka płuca i POChP. Był dodatkowo stypendystą programu NAWA i w październiku 2024 odbył miesięczny staż w Baptist Health Hospital w Miami w Stanach Zjednoczonych.

Tematyka cyklu publikacji kandydata dotyczy bardzo aktualnego problemu współwystępowania dwóch bardzo poważnych i częstych chorób płuc, raka płuca i POChP. Biorąc pod uwagę brak konkretnych zaleceń odnośnie leczenia takich pacjentów oraz różnice w zaleceniach odnośnie badań profilaktycznych w kierunku raka płuca temat wpisuje się w bardzo aktualną dyskusję nad wpływem POChP na diagnostykę i leczenie chorych na raka płuca.

6. Materiał i metody

Publikacja nr 1 Lung Cancer in the Course of COPD-Emerging Problems Today. doi: 10.3390/cancers14153819 stanowi artykuł przeglądowy dotyczący zagadnienia współistnienia raka płuca i POChP. Stanowi aktualne podsumowanie obecnego poziomu wiedzy odnośnie zagadnienia.

Publikacja nr 2 Lung cancer in the course of chronic obstructive pulmonary disease – the clinical picture in light of current diagnostic recommendations

DOI: 10.5603/njo.97112

Dane demograficzne i kliniczne zostały zebrane retrospektywnie na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów hospitalizowanych i diagnozowanych z powodu guza płuca w okresie między pierwszym stycznia 2016, a 30 czerwca 2022 w pojedynczym oddziale pulmonologicznym (Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego). W tych latach 982 pacjentów z guzem płuca było hospitalizowanych w oddziale, z których u 524 potwierdzono raka płuca. POChP zostało potwierdzone u 180 z nich (34.4%). Pacjenci z współwystępowaniem raka płuca i POChP zostali włączeni do grupy badanej. Dane na temat wieku, płci, statusu palenia, liczby paczkolet, typu histologicznego raka płuca, wielkości guza, stopnia raka płuca, obecności przerzutów do węzłów chłonnych i narządów, rodzaju leczenia, przeżycia, obecności rozedmy, wartości parametrów spirometrycznych takich jak FEV1, chorób innych narządów zostały zgromadzone.

Praca została zaakceptowana przez Komisję bioetyczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Rozpoznanie raka płuca opierało się na wyniku badania histologicznego materiału z guza. Wyróżniono podtypy raka płuca: drobnokomórkowy rak płuca i niedrobnokomórkowy rak płuca, który został podzielony na płaskonabłonkowy, gruczołowy, rak wielkokomórkowy, rak niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu (NOS) i inne. W celu oceny stopnia zaawansowania klinicznego stosuje się klasyfikację TNM. Klasyfikacja ta jest co kilka lat uaktualniana. W pracy zastosowano klasyfikację 8 edycji – najbardziej aktualnej w tym czasie [141]. POChP była diagnozowana na podstawie stwierdzenia nieodwracalnej obturacji (FEV1/FVC poniżej 5 per centyla) po wykluczeniu innych przyczyn. Kryteria GOLD 2022 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) zostały wykorzystane przy oznaczeniu stopnia ciężkości obturacji (najnowsze w czasie publikacji) [142]. Stopień 1 został

opisany jako FEV1 powyżej lub równe 80%, stopień 2 FEV1 <80% i FEV1 $\geq$ 50%, Stopień 3 FEV1 <50% i FEV1 $\geq$ 30%, Stopień 4 FEV1 <30%. Pacjentów włączano do grupy badanej jeśli przed rozpoznaniem raka płuca leczyli się z powodu POChP, lub jeśli w trakcie diagnozowania guza płuca spełnili kryteria rozpoznania POChP. Pacjenci zostali zakwalifikowani do 4 grup: A, B, C, D na podstawie poziomu objawów klinicznych z wykorzystaniem kwestionariusza mMRC (Medical Research Council dyspnea scale) i COPD Asssment Test (CAT), oraz częstości zaostrzeń POChP w wywiadzie [142]. Pacjent był klasyfikowany jako z obecnością rozedmy, jeśli w tomografii komputerowej rozedma została opisana.

Poza charakterystyką kliniczną w obrębie grupy badanej przeprowadzono analizy porównujące mężczyzn z kobietami, pacjentów bez rozedmy i pacjentów z rozedmą, pacjentów z NDRP i z DRP, oraz podtypami NDRP.

Analiza statystyczna została przeprowadzona w programie Statistica z użyciem testów Mann–Whitney i Fishera. Za istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$.

Publikacja 3

Early-Onset COPD and Lung Cancer: Case Studies Highlighting Diagnostic Challenges in Younger Patients.

doi: 10.12659/AJCR.946280

Publikacja nr 3 jest opisem 3 przypadków chorych na POChP i raka płuca rozpoznanych poniżej 55 roku życia. Pacjenci zostali wybrani z grupy badanej zebranej przy okazji poprzedniej publikacji. Wybrano ich ze względu na wczesny wiek zachorowania: 46, 50, 53 lat oraz istnienie pełnej dokumentacji medycznej. Opis przypadków został przygotowany retrospektywnie na podstawie dokumentacji medycznej chorych.

Kontynuując badania grupy opisanej w publikacji nr 2 dokonaliśmy oceny przeżycia chorych z grupy badanej. Informacje o zgonie pacjenta uzyskano na podstawie informacji o zgonach chorych przygotowanej przez Centralny Ośrodek Informatyki na dzień 06.12.2023r. Wykonano analizę statystyczną RMST (ang. *restricted mean survival time*), która jest metodą zaprezentowania średniego czasu przeżycia pacjenta (istotne klinicznie), a nie jak w przypadku krzywych Kalpana-Meiere jedynie ubytek odsetkowy pacjentów w czasie. Średni czas przeżycia zaprezentowano do 30. lub 80. miesiąca obserwacji (zależnie od dostępnych danych) i zbadano w zależności od następujących czynników: płeć, czas rozpoznania POChP, status

palenia, liczba paczkołat, występowanie rozedmy, ciężkość obturacji, liczba chorób współwystępujących, typ raka płuca, stopień zaawansowania raka płuca, obecność przerzutów, obecność płynu w opłucnej, czynniki laboratoryjne: morfologia krwi obwodowej z wzorem odsetkowym, stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu, MCV, stężenie glukozy, funkcja nerek, wartość NTproBNP, CRP. Wszystkie czynniki podzielono osobno na 2-4 naturalne grupy między którymi porównywano przeżycie. Wyniki porównań średniego czasu przeżycia między grupami danych czynników umieszczono w tabeli 3.

7. Założenia i cel pracy

1. Prezentacja obecnego stanu wiedzy na temat współwystępowania raka płuca i POChP z uwzględnieniem aspektów takich jak epidemiologia, mechanizmy patogenetyczne obu chorób i ich zazębianie się, predyspozycje genetyczne i epigenetyczne, fenotypy POChP, wpływ współistnienia obu chorób na diagnostykę, leczenie i przeżycie.
2. Szczegółowa charakterystyka kliniczna grupy chorych na raka płuca i POChP pod względem czynników demograficznych, czynników ryzyka, stopnia zaawansowania obu chorób i współchorobowości.
3. Ocena różnic w obrębie grupy badanej pomiędzy mężczyznami i kobietami, typami histologicznymi raka, fenotypem POChP.
4. Prezentacja przykładów pacjentów poniżej 55 roku życia obciążonych współwystępowaniem raka płuca i POChP.
5. Analiza przeżycia i czynników rokowniczych chorych obciążonych współwystępowaniem raka płuca i POChP.

8. Kopie opublikowanych prac

8.1. Publikacja nr 1



Review

Lung Cancer in the Course of COPD-Emerging Problems Today

Robert Uliński ¹, Iwona Kwiecień ² and Joanna Domagala-Kulawik ^{3,*}

¹ Doctoral School, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland

² Laboratory of Hematology and Flow Cytometry, Department of Internal Medicine and Hematology, Military Institute of Medicine, 04-141 Warsaw, Poland

³ Department of Internal Medicine, Pulmonary Diseases and Allergy, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland

* Correspondence: jdomagala@wum.edu.pl

Simple Summary: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a risk factor for lung cancer independent of the influence of tobacco smoke. There are some similarities in immunopathogenesis of both diseases. The participation of inflammatory cells: macrophages, neutrophils and lymphocytes T with CD8 population was presented in both diseases. The emphysematous phenotype of COPD seems to be most often complicated by lung cancer. Some elements of autoimmunity could be involved in the development of emphysema, and its relation with malignant transformation requires further studies. COPD complicates lung cancer diagnosis and treatment, and the patients with coexistence of these both serious diseases need special care.

Abstract: Tobacco smoking remains the main cause of tobacco-dependent diseases like lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), in addition to cardiovascular diseases and other cancers. Whilst the majority of smokers will not develop either COPD or lung cancer, they are closely related diseases, occurring as co-morbidities at a higher rate than if they were independently triggered by smoking. A patient with COPD has a four- to six-fold greater risk of developing lung cancer independent of smoking exposure, when compared to matched smokers with normal lung function. The 10 year risk is about 8.8% in the COPD group and only 2% in patients with normal lung function. COPD is not a uniform disorder: there are different phenotypes. One of them is manifested by the prevalence of emphysema and this is complicated by malignant processes most often. Here, we present and discuss the clinical problems of COPD in patients with lung cancer and against lung cancer in the course of COPD. There are common pathological pathways in both diseases. These are inflammation with participation of macrophages and neutrophils and proteases. It is known that anticancer immune regulation is distorted towards immunosuppression, while in COPD the elements of autoimmunity are described. Cytotoxic T cells, lymphocytes B and regulatory T cells with the important role of check point molecules are involved in both processes. A growing number of lung cancer patients are treated with immune check point inhibitors (ICIs), and it was found that COPD patients may have benefits from this treatment. Altogether, the data point to the necessity for deeper analysis and intensive research studies to limit the burden of these serious diseases by prevention and by elaboration of specific therapeutic options.

Keywords: COPD; lung cancer; tobacco smoking



Citation: Uliński, R.; Kwiecień, I.; Domagala-Kulawik, J. Lung Cancer in the Course of COPD-Emerging Problems Today. *Cancers* **2022**, *14*, 3819. <https://doi.org/10.3390/cancers14153819>

Academic Editor: Alessandro Morabito

Received: 21 June 2022

Accepted: 3 August 2022

Published: 6 August 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 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/>).

1. Introduction Epidemiology

Tobacco smoking remains a very common addiction in the population over 15 years old. It is the main cause of tobacco-dependent diseases, for example, lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), but also cardiovascular diseases and other cancers. Whilst the majority of smokers will not develop either COPD or lung cancer, they are closely related diseases, occurring as co-morbidities at a higher rate than if they were independently

triggered by smoking. During the last few decades, smoking prevalence decreased from 26.7% in 2000 to 20.2% in 2015, and was projected to be 18.7% in 2020 globally [1,2]. Smoking is the most common in adults between 35–54 years old and more common among men 34.1% than among women 6.4% [1]. As the main group of smokers that smoked for decades will be soon in the age when COPD and lung cancer are the most common, the incidence of tobacco dependent diseases will still be increasing.

In 2020, lung cancer was surpassed by breast cancer, and it is the second most commonly diagnosed cancer, with 2.2 million new cases a year (11.4% of all cancers). Lung cancer remained the leading cause of cancer-related death, with an estimated 1.8 million deaths (18%) (Globocan 2020) [3]. In males, lung cancer is the leading cause of cancer morbidity, with 1.4 million cases (14.3%), and mortality (21.5%). In females, it remains the third most commonly diagnosed cancer, with 770 thousands cases (8.4%) after breast and colorectal cancer, and the second cause of cancer deaths (13.7%). Incidence and mortality rates are roughly two times higher in men than in women, but it varies worldwide with 1.2 times higher in North America and 5.6 in North Africa. Lung cancer is 3–4 times more common in developed countries than in developing countries, but this gap can change in the coming years, as 80% of tobacco smokers resided in low and middle income countries in 2016 [1]. Incidence and mortality in different countries reflect the extent of tobacco epidemics. It is the highest in North America and Europe and the lowest in Africa. Among women, the rates are also high in East Asia, which is caused by high outdoor ambient air pollution (PM_{2.5} air pollution was 20.5% in China in 2017) and exposure to household burning of solid fuels for heating and cooking [4,5]. In North America and several European countries, incidence rates among women are still increasing, approaching or equalling those among men, while among men they are stable or slightly decreasing, especially in younger generations [6,7]. The prognosis in lung cancer is very poor: only 10 to 20% of patients survive 5 years after diagnosis in most countries. However, the rates are higher in Japan (33%), and Israel (27%) [8].

COPD is the most common chronic pulmonary disease. According to the Global Burden of Disease Study 2017, all-age prevalent cases of COPD (i.e., individuals with COPD in 2017) were 300 million. Every year, 17.98 million new COPD cases are reported. The prevalence is the highest in high income countries, similar among men and women and has slightly increased since 1990 [9]. COPD is the third leading cause of death globally after ischemic heart disease and stroke, with an estimate of 3.324 million deaths (6% of all deaths in 2019) [10,11].

COPD is a risk factor for lung cancer development independent of smoking exposure with four- to six-fold greater risk of developing lung cancer, when compared to matched smokers with normal lung function. Every year, 0.8–1.7% of patients with COPD will be diagnosed with lung cancer, in comparison to only 0.2% risk in patients without COPD. The 10 year risk is about 8.8% in COPD group and only 2% in patients with normal lung function [12]. However, only 20% of smokers will develop COPD and 15% lung cancer, although they often die of other smoking-related causes like heart disease and stroke [13–15]. In about 50% of patients with COPD and lung cancer, COPD is recognised only during diagnostic procedures of lung tumour (supported by our observations). Lung cancer is also the most common cause of death (around 30% of cases) in patients with moderate COPD [16].

There is a question for clinicians—what to focus on, lung cancer in the course of COPD or to confirm COPD in patients with lung cancer? It seems most rational to have oncological vigilance in COPD and to include COPD in screening programs for lung cancer, whereas in patients with lung cancer, diagnostic of COPD is obligatory. The bibliography concerning the coexistence of both diseases is abundant, but sometimes concerning only selected problems [12]. Here, we present current data on lung cancer in COPD in many aspects.

2. Pathogenesis and Common Pathways

2.1. Inflammation

Pathogenesis of lung cancer and COPD share some common pathways. There are still many hypotheses of immunological, genetic and morphological similarities. The main common risk factors are tobacco smoking, exposure to household burning of solid fuels for heating and cooking, occupational exposure to dust and fumes, and living in polluted areas. Tobacco smoking is the most important and a very strong factor causing inflammation. Even after cessation of smoking, inflammation is still active [17,18]. Tobacco products inhaled with the air are accumulated in the airways and alveolar space. The mucosal surface is in direct contact with the external environment and is a major site of antigenic and toxic exposure in smokers. It has been reported that tobacco smoke contains over 4000 toxic chemicals, and of them, about 20 are carcinogens, as well as potent immunomodulators, like lipopolysaccharide (LPS) [19]. Toxins including endotoxin associated with tobacco smoke may impact inflammation, as well as altering humoral- and cell-mediated immunity [20]. Tobacco-derived chemicals are absorbed by alveolar macrophages, which trigger an inflammatory chronic response in the lungs and increases over the years due to repeated exposure to smoke and the addition of new field-mutations across the pulmonary epithelia. Macrophages produce and release enzymes like proteases, which are involved in the inflammatory process of COPD and are responsible for the destruction of elastin fibres, fibronectin in the lung parenchyma and the beginning of emphysema, chemotactins and oxygen radicals [21]. There are three classes of proteases involved in COPD: serine, metalloproteinase and cysteine. In the group of serine proteases, neutrophil elastase, cathepsin G, and proteinase-3 are involved in the destruction of alveolar tissue. Matrix-metalloproteinase-9, 12, and 13 play an influential role in severity of COPD [22]. Among cysteine proteases, caspase-3, caspases-8 and caspase-9 play an important role in controlling apoptosis. The proteases activity can be regulated by inhibitors like α -1-antitrypsin, neutrophil elastase inhibitor, and leukocyte protease inhibitor. Studies suggest that neutrophil elastase may be a therapeutic target for COPD [21]. Alpha-1-antitrypsin deficiency can result in severe COPD in young patients [23].

Functional disorders in COPD: hyperinflation, airflow limitation and air trapping, as well as structural changes of the bronchial wall, cause decreased clearance of carcinogenic substances, which leads to chronic inflammation, and predispose to the development of lung cancer [24]. The intrinsic pathway of carcinogenesis driven by classic mechanisms of carcinogen metabolic activation to DNA adducts is leading to miscoding and mutations in critical growth control genes, i.e., KRAS and P53. The extrinsic pathway driven by chronic inflammation present also in COPD started by macrophages with secretion of proteinases, cytokines, chemotaxins and oxygen radical species [25]. The macrophages number increases in smoking patients. In lung cancer, there is a special group of tumour associated macrophages (TAM), which are attracted by vascular endothelial growth factor (VEGF) and monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1). TAM consist of macrophages M1 (classically activated macrophages), which inhibit development of bacteria and lung cancer cells, and activate inflammation. M2 (alternatively activated macrophages) scavenge debris and promote angiogenesis, tissue remodelling, and repair. These macrophages are responsible for promotion of tumours and are more common in lung cancer tissue [25]. Lymphocytes T and B play an important role by maintaining inflammation.

Tobacco smoke increases the number of neutrophils in lung tissue. Their number increases significantly during COPD exacerbations. In lung cancer, there are two subpopulations of neutrophils N1 and N2, which are parts of TAN (tumour associated neutrophils). N1 and N2 neutrophils play opposite roles in progression of lung cancer and their ratio is an important factor [26].

Cigarette smoke contains around 10^{15} oxygen radicals per one puff [27]. Additionally, inflammatory cells release oxygen radicals, which in COPD destruct lung tissue and in lung cancer they promote carcinogenesis, destructing DNA, which leads to miscoding and mutations in critical growth control genes.

Chronic inflammation in COPD is associated with the overexpression of the transcription factor NF- κ B. It is a key mediator of carcinogenesis induced by inflammation, excessive proliferation and migration of immune cells [28]. NF- κ B induces the expression of many pro-inflammatory cytokines such as interleukins: IL-1, IL-6, IL-8, tumour necrosis factor (TNF), the cyclins D1, D2, D3, E1 and various cyclin dependent kinases (CDKs) [28]. Moreover, NF- κ B contribute to carcinogenesis by suppression of p53, by upregulating the levels of p53 E3 ligase, and thereby reducing p53 stability [12].

2.2. Immunity

There is a growing body of evidence that immunological reactions not only protect organisms, but *per se* are involved in important pathological pathways. The impairment of immune anticancer response is responsible for tumour progression. These mechanisms are well known in lung cancer, which could be the best example of solid malignant tumour [29]. It was described in detail by plenty of original studies and reviews. Here, for illustration of the problem, we present only the main directions of complicated mechanisms of the escape of lung cancer from immune surveillance (Figure 1).

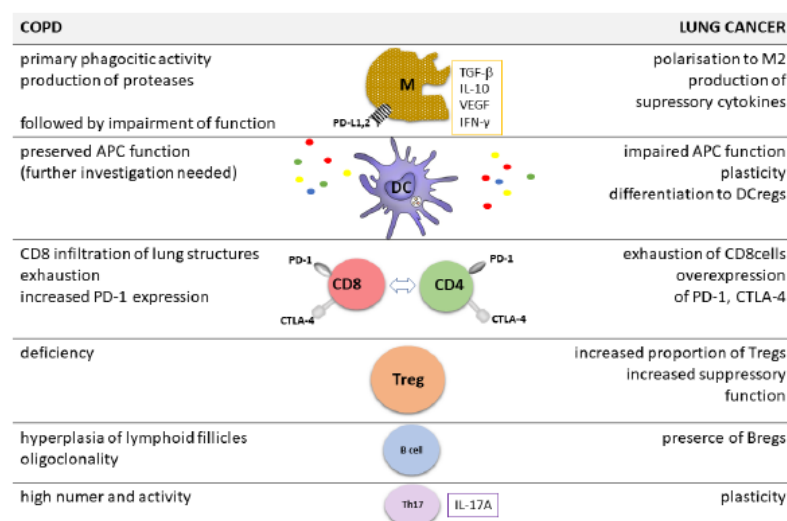


Figure 1. Main lymphoid cells involved in immune reaction in COPD and lung cancer. APC—antigen presenting cell, Breg—regulatory B cell, COPD—chronic obstructive pulmonary disease, CTLA-4—cytotoxic T cell antigen-4, DC—dendritic cell, DC-reg—regulatory DC cell, IL—interleukin, IFN- γ —interferon γ , M—macrophage, PD-1—programmed death-1, TGF- β —transforming growth factor β , Treg—regulatory T cell, VEGF—vascular endothelial growth factor.

There are some immune pathways that overlap between the influence of tobacco smoke, COPD and lung cancer, while the others are different. Thus, the question arises—what is common, what immune mechanisms are responsible for supporting lung cancer development in the course of COPD? The role of immunity in the development of both diseases was supported by the study of Kachuri et al., in which the genetic background of a risk of lung cancer connected with airflow limitation concerned mainly immune-related pathways [30].

It should be taken into account that the common background in COPD and lung cancer exists—it is immune response distorted by tobacco smoking. Immune system of smokers is highly and permanently activated. The participation of inflammatory cells: neutrophils, macrophages, cytotoxic lymphocytes, and proinflammatory cytokines is known [31,32].

Immune and inflammatory processes are dynamic (response to chronic antigenic exposure nicely presented by Collier et al.) [33]. The direction of reactions evolves dependently on the local or systemic immune profile, the best example is plasticity of macrophages or transforming growth factor beta (TGF β) [34,35]. The last being ubiquitous cytokine in smokers, COPD and lung cancer. Some kind of homeostasis in the airways and systemic environment is generated and persists long-term, even after smoking cessation [17]. However, when activated, the immune mechanisms become exhausted and many signs of impairment of immune system are observed. These are among others an extenuation of macrophages in their phagocytic function [36,37], exhaustion of cytotoxic lymphocytes [38], ineffective resolution of inflammation and clearance [39,40]. The immune process influenced by tobacco smoke is complicated by increased apoptosis of immune cells [41–43]. The products of apoptosis enhance inflammatory reactions and create a certain loop of injurious events. All of the above evolve from a simple defence reaction to tobacco smoke to pathogenesis of COPD and possible, carcinogenesis.

Tobacco smoke affects structural elements of the respiratory system. The well-known reactions of bronchial epithelium are squamous metaplasia to dysplasia and cancer in situ, goblet cell metaplasia, non-specific inflammation and accumulation of B cells in lymphoid follicles [32,44]. These changes are numerous, but rather focal. The natural history of metaplasia is progression upon special circumstances, but in the majority the changes may heal and resolve. It could be assumed that the immune surveillance in COPD, which develops to that resembling lung cancer immunosuppression provides to progression of epithelial changes to early forms of carcinoma and further progression. The prevalence of squamous cell types of non-small cell lung cancer (NSCLC) in COPD confirms this pathogenetic course [45]. It was also found that tobacco smoke induced epithelial-to-mesenchymal transition and immune reaction specific only for COPD epithelium, not normal [46].

Two aspects of immune reaction in lung cancer in the course of COPD are worthy of elucidation. One is the role of lymphocytes, the second is autoimmunity as a suspected pathogenetic element.

2.2.1. Lymphocytes

The participation of lymphocytes in COPD was documented in many studies [17,36,37,39,47–49]. These are mainly lymphocytes T CD8+. The augmentation of CD8 cells was observed in all layers of the bronchial wall, in the lung interstitium and circulation years ago [50]. Moreover, CD8 cells are found to be more specific for COPD than for “healthy” smokers and possible additional antigenic stimulus is responsible for CD8 recruitment [43]. Lymphocytes are involved in pathogenesis of COPD not only in the number, but also their function. One of the first works toward functional analysis of T cells was performed by Di Stefano et al., about 20 years ago [47]. They presented activated STAT-4+ cells in the airways of COPD patients and correlation with interferon γ (INF γ) concentration. A very important point presented in this study is the special balance of activation and suppression of T cells [47]. Recently, it is well-known that this balance is related to the activity of check point molecules, among others, by the programme death-1 (PD-1) suppressory molecule. The important role of PD-1-PD-L1 pathway in modulation of immune response in malignancy was well documented [51]. Other active molecules: suppressors and activators on T cells, were recognised [52,53]. There are much less data on the role of check point molecules in COPD than in lung cancer. In one of the studies, Wilkinson et al. suggested that expression of PD-1 on T cells is increased in COPD and leads to distorted anti-microbial defence [52]. In the excellent study by Biton et al., they analysed immune response in patients with coexisting COPD in lung cancer [38]. They confirmed the hypothesis that COPD alters the immune landscape in NSCLC. They analysed NSCLC tumour microenvironment (TME) by immunohistochemistry (IHC) and they found that in general COPD did not change the cellular profile in TME. However, the most affected by COPD was CD8 + T cell population with the number of PD-1 positive CD8 tumour infiltrating lymphocytes (TILs) correlated

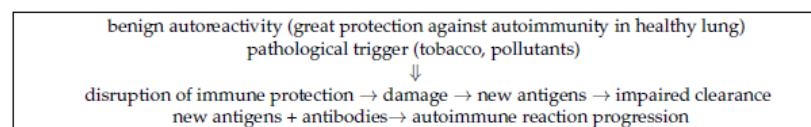
with the severity of COPD. The higher T cell exhaustion was observed in advanced COPD and CD8 population was mostly affected. The CD8 tumour high correlated with PD-L1 expression and was favourable for response to immune check point inhibitors (ICIs). Thus, COPD fits into a division of tumours to “hot” and “cold” ones [29], and seems to be “hot”, i.e., rich in immune cells infiltration, presence of PD-1/PD-L1 molecules and active cytokine network. Similar observations presented by Mark et al. [54] showed a better response to ICIs in the COPD group.

2.2.2. Autoimmunity

There is evidence that, apart from the chronic inflammation caused by tobacco smoke, infections and recurrent exacerbations, the autoimmunity mechanisms are involved in the pathogenesis of COPD. The predisposition to autoimmune reaction in COPD may explain the occurrence of destructive changes forming new antigens and the participation of many immune alterations known to be active in autoreactivity. The metaanalysis by Byrne et al. did not revealed uniform data on the participation of special autoantibodies in COPD [55]. It showed rather a lot of discrepancies in the results of the studies. Mainly anti-endothelial cell antibodies (AECA) and/or anti-epithelial cell autoantibodies showed association with COPD. The other autoantibodies in class IgM, IgA, IgG were identified individually. New antigens play an important role in pathogenesis of structural alterations in COPD. Neoantigens originate from own body structures and are recognised by the immune system. There are many causes of neoantigens formation in COPD. These are: cell damage, apoptosis, infections, products of proteases, foreign inhaled particles [48,49,56,57]. Apoptosis of structural elements of the respiratory system as well as of immune cells seems to play an important role in this autoimmune process in COPD. Destruction of the alveolar wall can create new antigens. Increase apoptosis of T cells was also presented. Protease activities enhance destruction in peripheral airways. The accumulation of the products of apoptosis cause reduced phagocytic capacities of macrophages and production of suppressory cytokines, among others TGF β [37]. Thus, emphysema seems to be not only structural, but also immune disease [58,59].

Caramori et al. presented dynamic process leading to autoimmune mechanisms in COPD [60]. We show some modification in the Box 1.

Box 1. Possible pathway of autoimmunity in COPD [60].



The main cell populations connected with autoreactivity are recruited in COPD: B cells, CD8+ cells, Th17 cells, and regulatory T cells (Tregs). Tregs play a crucial role in the inhibition of the immune response. Their function depends on the expression of transcription factor forkhead box P3 (Foxp3) [61]. The presence of Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) molecule has been demonstrated as a strong inducer of Tregs function. Recently, some Tregs subpopulations were identified, and the stage of Tregs maturation was found to be important [62]. It was found that the population of Tregs is diminished in COPD [63–65].

The most active lymphocytes in autoreactivity are CD8+ cells, but T helper cells are needed in this cooperation. The prevalence of the Th1 profile of T cells was found in COPD. The supportive role of bystander cells in autoimmune reaction is suspected—in this context, T cells in different stages of maturation and some populations of natural killer T cells (NKT) are described [66]. Finally, the role of Th17 cells is well known in immune regulation. In COPD, expression of IL-17 is increased. It is associated with the severity of COPD and promotes chronic inflammation [67]. Interleukin-17A could become a new target for treatment of COPD-associated lung cancer. Lack of IL-17A, but not IL-17F, reduced tumour

cell proliferation and inflammatory mediator expression [68]. Apart from lymphocytes, T and some B cell subpopulations are active in autoimmunity. These are among others: memory B cells, regulatory B cells (Bregs) and transitional B cells (trBcells) [57,69,70]. The pattern of the cytokine network in the context of cellular immune response is very important. The following cytokines are involved in autoimmune processes and regulation of immune response in the greatest extent: IL-10, TGF β , IL-23, IL-17A.

Some similar autoimmune mechanisms are reported in malignancy [57,71]. It is rational to suspect that a plethora of neoantigens and products of cell damage could activate autoreactivity [72]. However, the specific cellular and humoral elements of immune reaction in autoimmunity and cancer are at two poles [69]. Thus, this aspect of immune response in COPD/lung cancer patients is of great interest.

2.3. Genetic Candidates

Although COPD and lung cancer are nicotine-dependent diseases, only around 20% of smokers will develop COPD and 15% of them will develop lung cancer. It can be caused by genetic predisposition. The best known is the association between common variants in the *CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4* nicotinic acetylcholine receptor subunit gene cluster on chromosome 15q25 and lung cancer risk [73]. These genes had been shown previously to be strongly associated with nicotine dependence [74] and lung cancer [75]. It was demonstrated that this association was likely due to smoking behaviour resulting in an increased uptake of nicotine and the lung carcinogen *NNK* in carriers of these variants [76]. There is also a significant body of evidence demonstrating that polymorphisms in *CYP2A6* gene, the major gene for catalysis of nicotine metabolism, have a significant effect on smoking behaviour and possibly on lung cancer risk [77]. *FAM13A* is the second gene with a strong association with COPD and lung cancer. Additionally, it also predisposes to the development of asthma and pulmonary fibrosis. *FAM13A* gene encodes a protein, which presents tumour suppressor activity through inhibition of the intracellular signal transduction molecule RhoA [78]. Rho GTPases are also involved in the pulmonary endothelial barrier function in the lungs [79], which is often dysregulated in lung diseases, such as COPD and asthma. It was shown that genetic variants in *FAM13A* gene may determine susceptibility to COPD and lung cancer by dysregulating the repair processes in airways and leading to emphysema, fibrosis of small bronchi and chronic inflammation [78].

The Hedgehog (Hh)-interacting protein (HHIP) gene, is also associated with COPD and lung cancer [80]. HHIP is a regulator of the Hh signalling pathway, which has been shown to be vital for embryonic lung development and is also involved in mature airway epithelial repair [81,82]. Alterations of the HHIP protein or its expression may lead to changes in lung repair mechanisms, supporting a role in the development of COPD. In addition to this, the Hh signalling pathway is involved in EMT, mediating cigarette smoke-induced oncogenic transformation of bronchial epithelial cells and is necessary for cellular proliferation of many lung cancer cell lines [82,83].

2.4. Epigenetics

The new interesting pathway linking COPD and lung cancer are epigenetic changes of DNA. DNA hypomethylation is a ubiquitous feature of carcinogenesis. Cancer-linked hypomethylation occurs mostly in repeated DNA sequences, but gene regions show some too. DNA hypomethylation can be found early in carcinogenesis, but is also often associated with tumour progression [84]. Cigarette smoke has been demonstrated to impact global hypomethylation of repetitive genomic elements, and also methylation patterns of individual genes, which is relevant to nicotine addiction [85].

An epigenome wide association study (EWAS) identified in both: lung cancer and COPD patients a strong association with DNA methylation and repression of 2 genes, *CCDC37* and *MAP1B* [86]. Alterations to DNA methylation in COPD patients are mostly linked to hypomethylation of immune-modulatory genes or in the gene coding for alpha1-antitrypsin (*SERPINA1*) and linked to gene overexpression [87].

MicroRNAs (miRNA) are endogenous single-stranded RNAs that are 18–25 nucleotides in length. They can bind to full length mRNA and alter their translation into protein. The effect of inducing or repressing microRNA expression can influence many biological processes, including cell cycle, development, differentiation, proliferation, apoptosis, DNA repair, DNA methylation, and enhance or suppress inflammation [88]. miR-1, miR-21 and miR-146a are linked with inflammation and proliferation [89,90]. Recently, Fathinavid et al. described possible miRNA examples involved in common pathways COPD and NSCLC, and these are: miR-106a, miR-17, miR-17, miR-15b, miR-107, and miR-103 [91].

3. Going to the Clinic

3.1. Comorbidity

Co-existence of COPD and lung cancer has very important clinical consequences and has strong influence on prognosis and treatment. The main risk of both diseases is tobacco smoking, but COPD is an independent risk factor of developing lung cancer. This predisposition supported by the knowledge on pathomechanisms indicates that a possible sequence is development of lung cancer in the course of COPD. Such an understanding of this co-morbidity may help in elaboration of clinical diagnostic–therapeutic strategies and in research studies.

Lung cancer is predominantly associated with older age than some cancers, i.e., breast cancer. The median age is around 70 years old, which is associated with the presence of comorbidities, which is the cause of treatment limitations, poorer outcome and quality of life. In one study, the majority of patients with lung cancer (87.3%) have at least one comorbidity: COPD (43%), renal impairment (28%) or ischaemic heart disease (27%) [92].

The most common comorbidities that have been associated with COPD include cardiovascular diseases, lung cancer, metabolic disorder, osteoporosis, anxiety and depression, skeletal muscle dysfunction, cachexia, gastrointestinal diseases, and other respiratory conditions [93]. Patients with COPD have mean 3.7 diagnosed diseases, compared with only 1.8 diseases in population [94]. It is very important to also optimally treat these diseases, because a lack of proper treatment of comorbid diseases decreases survival rate, increases exacerbations of COPD, and prolongs hospitalisation time [95]. Additionally, in patients with other pulmonary diseases, pulmonary symptoms can decrease oncologic vigilance of patients and physicians, which leads to delayed diagnosis of lung cancer. In patients with lung cancer, the most common pulmonary diseases obscuring clinical signs and symptoms are COPD, asthma and tuberculosis, but also pneumonia and silicosis [20].

COPD is not only a disease of the respiratory tract, but of the whole body. Chronic inflammation especially affects the cardiovascular system [96,97]. There is a significantly higher risk of coronary artery disease, angina and myocardial infarction [98], but also pulmonary hypertension, right heart hypertrophy [99], venous thromboembolism, pulmonary embolism [100] and acute ischemic stroke [101]. The systemic inflammatory response may cause endothelial injury and vascular dysfunction. Inflammatory cytokines produced by T cells and macrophages including IL-1, IL-6 and TNF- α all affect endothelial function [102], and increase coagulopathy. Plasma fibrin clots from patients with COPD are denser and more resistant to lysis [103]. Exacerbations of COPD with their associated neutrophil influx may be triggers for acute coronary events [96]. Palliative care of these patients is very important in the last years of life. In the last 6 months of life, patients with COPD are more likely to have a primary care visit and be admitted to an ICU, but less likely to receive palliative medications compared with patients with lung cancer. In patients with COPD and lung cancer together, the quality of life is worse [104].

3.2. COPD Is Not a Homogenic Disease

COPD is divided based on clinical characteristics into some distinct phenotypes. COPD phenotype refers to a single or combination of disease attributes that describe differences between COPD patients based on clinically significant parameters, such as exacerbation, symptoms, response to treatment, rate of disease progression, and mortality (qualified

as A,B,C,D groups) [16]. Old classification of phenotypes were A (patients with chronic bronchitis, inflammatory phenotype, frequent exacerbator, systemic manifestations and with co-morbidities) and B (patients with emphysema, pronounced lung hyperinflation and without frequent exacerbations). However, the reality is that many more phenotypes are likely to exist [105–107].

Widely accepted COPD phenotypes are presented in Table 1.

Table 1. Characteristic of phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and relation with lung cancer.

Phenotype	Characteristic	Reference
Chronic bronchitis	Associated with an accelerated lung function decline and an increased risk of respiratory infections, macrolide antibiotics with anti-inflammatory properties and phosphodiesterase-4 inhibitors have been used to decrease COPD exacerbations and may be beneficial in the treatment.	[108–110]
Emphysematous	Presence of emphysema confirmed on chest imaging, relative to non-emphysema-predominant phenotype of COPD, emphysema-predominant phenotype has a higher risk of squamous-cell carcinoma and small-cell lung cancer, especially the centrilobular phenotype of emphysema increase lung cancer risk.	[111,112]
Asthma-COPD-Overlap (ACO)	Persistent airflow limitation usually with increased variability in airflow, airway obstruction is usually incompletely reversible and patients have several features associated with asthma as eosinophilia in sputum, personal history of asthma, high total IgE, personal history of atopy, and inhaled corticosteroids is an important treatment.	[113,114]
Frequent exacerbator	Presence of frequent exacerbations of two or more per year, there is three-fold increase of mortality in this phenotype.	[115]
Emerging COPD phenotypes		
Pulmonary cachexia phenotype	With BMI lower than 21 kg/m ² , extra-pulmonary degenerative manifestations include osteoporosis and muscle wasting (relatively high in COPD: 15–40% depending on definition and disease stage), muscle wasting not only contributes to diminished skeletal muscle function, reduced exercise capacity, but is also a determinant of mortality in COPD, independent of airflow obstruction.	[116–118]
Physical frailty phenotype	With weakness, slowness, low-level of physical activity, self-reported exhaustion and unintentional loss of weight, worse airflow limitation and symptoms, pulmonary rehabilitation can be effective.	[119]
Emotional frailty phenotype	Characterise by anxiety, depression, fear of breathlessness and is associated with increased morbidity, mortality and hospitalisation, patients should be supported by cognitive behavioural therapy.	[120]
Overlap COPD and bronchiectases	Confirmation of bronchiectases in HRCT and definite COPD diagnosis, both diseases have similar symptoms, because of that proper diagnosis and differentiation is a challenge, treatment useful in COPD may not be widely effective in bronchiectasis and vice versa (like ICS).	[121]
Upper lobe-predominant emphysema	Diagnosed by CT findings consistent of predominant upper lobe emphysema, significant improvement after LVRS.	[122]
Fast decliner phenotype	With rapid decline of lung function and high mortality, these patients should be early referred to specialised centres for aggressive disease management, lung transplantation should be considered early.	[123]
The comorbidities or systemic phenotype	High comorbidities burden, predominantly cardiovascular and metabolic, patients have increased mortality risk and should be managed by multispecialist teams.	[123]
α 1-antitrypsin deficiency (AATD)	Genetic disorder associated with early onset COPD, highly under-diagnosed condition, early diagnosis could prompt specific interventions such as smoking cessation, testing of family members, genetic counselling and use of replacement therapy.	[23]
No smoking COPD	Induced by biomass exposure, especially among women in East Asia, which is caused by high outdoor ambient air pollution and exposure to household burning of solid fuels for heating and cooking.	[4,5]

BMI—Body Mass Index, HRCT—high resolution computed tomography, ICS—inhaled corticosteroids, LVRS—lung volume reduction surgery.

From this complex clinical picture of COPD a question arises—in which one is the risk of lung cancer highest? A phenotype with predominance of emphysema was described as mostly affected by malignancy [124,125], and the prevalence of centrilobular emphysema was described [111]. It could be explained by structural changes of lung

parenchyma and by a character of immune alterations with direction to those observed in lung cancer. It could be suspected that in phenotypes with chronic bronchitis, the persistent activation of immune system and inflammation maintains a protective character against malignant transformation.

3.3. Difficulties in Diagnosis

A basis of lung cancer diagnosis is histological confirmation, for COPD: clinical signs, risk factors and results of spirometry [16]. As mentioned above the symptoms and signs of both diseases are similar and often overlapping. Some of them may be ignored by patients as typical for tobacco smoking. Thus, the knowledge on coexistence of both diseases is necessary to perform a proper diagnostic plan and to take it into consideration. A good practice is planning for spirometry during diagnosis of lung cancer. On the other hand, the COPD patient needs careful medical care with additional examinations such as chest X-rays or even chest computed tomography (CT). It was presented that COPD should be included in the qualification of lung cancer screening. The usefulness of COPD–lung cancer screening score–diffusing capacity for carbon monoxide (COPD-LUCSS- DLCO) in early lung cancer diagnosis was recently documented and are discussed by Sousa et al. [126]. The incorporation of emphysema detected in low dose CT, spirometry or DLCO in addition to age and smoking history to screening programs importantly improved identification of patients with lung cancer risk [126,127]. Unfortunately, COPD is often a contraindication to diagnostic procedures: bronchoscopy, transthoracic needle aspiration, and cryobiopsy. The risk of respiratory failure and pneumothorax in patients with COPD is much higher than in patients with normal lung function and without emphysema.

3.4. COPD Influence Treatment of Lung Cancer

The most powerful therapeutic approach for NSCLC is lung surgical resection. This treatment is possible mainly in stage I, II and IIIa [128]. However, this option is associated with higher morbidity and mortality in patients with low ventilatory reserve, which is a common limiting factor for lung cancer surgery in patients with COPD [129,130]. In this way, preoperative risk assessment should be performed to achieve an accurate risk stratification. Many parameters have been proposed as predictors of perioperative risk. They include functional parameters at rest: forced expiratory volume in the first second (FEV1) and DLCO, peak VO2 (maximal oxygen uptake), predicted postoperative FEV1 (ppoFEV1), ppoDLCO and ppoVO2 values. In patients with FEV1 and DLCO more than 80% of predicted, it is safe to perform lung resection up to pneumonectomy. If any of these values are less than 80%, further investigations should be performed as exercise testing and peak VO2. Pneumonectomy is safe to perform if VO2 is more than 20 mL/kg/min. If it is less than 10 mL/kg/min pneumonectomy or lobectomy is usually not recommended. If VO2 is between 10 and 20 mL/kg/min split function ppoFEV1 and ppoDLCO should be calculated. Both should be above 30% to perform surgery up to the calculated extent. If any is less than 30%, we should calculate ppoVO2. PpoVO2 less than 10 mL/kg/min will disqualify the patient from pneumonectomy or lobectomy [131].

Many case series in the past have shown that peri-operative risks increase substantially when ppo-FEV1 is 40% of predicted, reporting mortality rates ranging 16–50% [132,133]. More recently, in those patients with a ppo-FEV1 40%, the mortality rate was only 4.8% [134]. These findings have been partly explained by the so-called “lung volume reduction effect” that can reduce the functional loss in patients with airflow limitations. In this regard, many studies have already shown the minimal loss, or even improvement, in pulmonary function after lobectomy in lung cancer patients with moderate to severe COPD, questioning the traditional operability criteria mostly based on pulmonary parameters [135–137]. A value for ppo-FEV1 of 30% is currently used to distinguish between normal risk and higher risk lung resection patients. However, the ppo-FEV1 should not be used alone to select patients with lung cancer for lung resection, particularly patients with moderate to severe COPD.

Patients with primary lung cancer and emphysema can be ideal candidates for lung volume resection surgery with concomitant resection of tumours. Patients need to have moderately impaired FEV1 between 30% and 65% and evidence of emphysema in DLCO or CT. We should consider mass localisation and anatomy of emphysema to choose proper patients for this strategy [96].

For patients with stage I peripheral lung cancer with contraindication to surgery the stereotactic radiotherapy (SABR or SBRT) is recommended [128]. This therapy is safe for patients with COPD and the elderly.

The main problem of lung cancer is the great proportion of advanced stages at recognition. There is about 60% of patients beyond the possibility of radical treatment. Different kinds of systemic therapy are used in this group of patients [138]. To date, no special systemic regimen is recommended for patients with coexistent COPD. However, it is promising that having active anticancer response, rich immune network with CD8 cells and high PD-1-PD-L1 axis and, probably, tumour mutational burden (TMB) patients with COPD could have benefit from immunotherapy with ICIs. However, TMB was not validated as a marker in predicting response to immunotherapy to date. Of course, a new problem opens—this group may be affected by immune-related adverse events (irAE) [139,140]. It is the next problem for observational studies.

4. Conclusions

COPD and lung cancer form, each and together, a global problem not only in developed countries. Tobacco smoking is still the main causative agent for both diseases. The incidence of both diseases increases in both sexes in spite of the tendency to decrease tobacco smoking. COPD was found to be a risk factor for lung cancer independently of the influence of tobacco smoke. It is the reason for the necessity to advise special caution to this group of patients. COPD phenotype with predominance of emphysema seems to form structural changes, which can lead to malignant transformation. It is postulated to include the signs of COPD: detection of emphysema in chest imaging and the results of pulmonary function test into the screening program for lung cancer to improve detection of tumours in early stages. However, COPD importantly limits the possibility of radical surgical treatment of lung cancer in the first stages. The new therapeutic modalities are promising in this group of patients. Immunotherapy with immune check point inhibitors showed effectiveness that may be explained by special immune constellation resembling “hot” tumours. The character of immune reaction and chronic inflammation in patients with lung cancer and COPD was partly recognised and need further studies.

Author Contributions: Conceptualization, R.U., I.K. and J.D.-K.; writing—original draft preparation, R.U., I.K. and J.D.-K.; writing—review and editing, R.U., I.K. and J.D.-K.; visualization, I.K.; supervision, J.D.-K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

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

References

1. West, R. Tobacco smoking: Health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychol. Health* **2017**, *32*, 1018–1036. [CrossRef]
2. World Health Organization. *WHO Global Report on Trends in Prevalence of Tobacco Use 2000–2025*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2019.
3. Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Fitzmaurice, C.; Akinyemiju, T.F.; Al Lami, F.H.; Alam, T.; Alizadeh-Navaei, R.; Allen, C.; Alsharif, U.; Alvis-Guzman, N.; Amini, E.; et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* **2018**, *4*, 1553–1568.

4. Mu, L.; Liu, L.; Niu, R.; Zhao, B.; Shi, J.; Li, Y.; Swanson, M.; Scheider, W.; Su, J.; Chang, S.-C.; et al. Indoor air pollution and risk of lung cancer among Chinese female non-smokers. *Cancer Causes Control* **2013**, *24*, 439–450. [CrossRef]
5. Turner, M.C.; Andersen, Z.J.; Baccarelli, A.; Diver, W.R.; Gapstur, S.M.; Pope, C.A., 3rd; Prada, D.; Samet, J.; Thurston, G.; Cohen, A. Outdoor air pollution and cancer: An overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J. Clin.* **2020**, *70*, 460–479. [CrossRef]
6. Devesa, S.S.; Blot, W.J.; Fraumeni, J.F., Jr. Declining lung cancer rates among young men and women in the United States: A cohort analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* **1989**, *81*, 1568–1571. [CrossRef]
7. Lortet-Tieulent, J.; Renteria, E.; Sharp, L.; Weiderpass, E.; Comber, H.; Baas, P.; Bray, F.; Coebergh, J.W.; Soerjomataram, I. Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988–2010. *Eur. J. Cancer* **2015**, *51*, 1144–1163. [CrossRef]
8. Allemani, C.; Matsuda, T.; Di Carlo, V.; Harewood, R.; Matz, M.; Niksic, M.; Bonaventure, A.; Valkov, M.; Johnson, C.J.; Estève, J.; et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): Analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* **2018**, *391*, 1023–1075. [CrossRef]
9. GBD 2017 DALYs; Hale Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* **2018**, *392*, 1859–1922. [CrossRef]
10. Adeloje, D.; Chua, S.; Lee, C.; Basquill, C.; Papana, A.; Theodoratou, E.; Nair, H.; Gasevic, D.; Sridhar, D.; Campbell, H.; et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health* **2015**, *5*, 020415. [CrossRef]
11. WHO. Global Health Estimates. Available online: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) (accessed on 20 May 2022).
12. Durham, A.L.; Adcock, I.M. The relationship between COPD and lung cancer. *Lung Cancer* **2015**, *90*, 121–127. [CrossRef]
13. Schabath, M.B.; Cote, M.L. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **2019**, *28*, 1563–1579. [CrossRef]
14. Terzikhan, N.; Verhamme, K.M.; Hofman, A.; Stricker, B.H.; Brusselle, G.G.; Lahousse, L. Prevalence and incidence of COPD in smokers and non-smokers: The Rotterdam Study. *Eur. J. Epidemiol.* **2016**, *31*, 785–792. [CrossRef]
15. Young, R.P.; Hopkins, R.J.; Gamble, G.D.; Etzel, C.; El-Zein, R.; Crapo, J.D. Genetic evidence linking lung cancer and COPD: A new perspective. *Appl. Clin. Genet.* **2011**, *4*, 99–111. [CrossRef]
16. Available online: <https://goldcopd.org/> (accessed on 20 May 2022).
17. Hodge, S.; Hodge, G.; Holmes, M.; Reynolds, P.N. Increased airway epithelial and T-cell apoptosis in COPD remains despite smoking cessation. *Eur. Respir. J.* **2005**, *25*, 447–454. [CrossRef]
18. Domagala-Kulawik, J.; Maskey-Warzechowska, M.; Kraszewska, I.; Chazan, R. The cellular composition and macrophage phenotype in induced sputum in smokers and ex-smokers with COPD. *Chest* **2003**, *123*, 1054–1059. [CrossRef]
19. Smith, C.J.; Livingston, S.D.; Doolittle, D.J. An international literature survey of “IARC Group I carcinogens” reported in mainstream cigarette smoke. *Food Chem. Toxicol.* **1997**, *35*, 1107–1130. [CrossRef]
20. Edwards, D. Immunological effects of tobacco smoking in “healthy” smokers. *COPD* **2009**, *6*, 48–58. [CrossRef]
21. Pandey, K.C.; De, S.; Mishra, P.K. Role of Proteases in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front. Pharmacol.* **2017**, *8*, 512. [CrossRef]
22. Linder, R.; Ronmark, E.; Pourazar, J.; Behndig, A.; Blomberg, A.; Lindberg, A. Serum metalloproteinase-9 is related to COPD severity and symptoms—Cross-sectional data from a population based cohort-study. *Respir. Res.* **2015**, *16*, 28. [CrossRef]
23. Sorroche, P.B.; Fernandez Acquier, M.; Lopez Jove, O.; Giugno, E.; Pace, S.; Livellara, B.; Legal, S.; Oyhamburu, J.; Saez, M.S. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in COPD Patients: A Cross-Sectional Study. *Arch. Bronconeumol.* **2015**, *51*, 539–543. [CrossRef]
24. Hecht, S.S. Lung carcinogenesis by tobacco smoke. *Int. J. Cancer* **2012**, *131*, 2724–2732. [CrossRef] [PubMed]
25. Conway, E.M.; Pikor, L.A.; Kung, S.H.; Hamilton, M.J.; Lam, S.; Lam, W.L.; Bennewith, K.L. Macrophages, Inflammation, and Lung Cancer. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2016**, *193*, 116–130. [CrossRef] [PubMed]
26. Aloe, C.; Wang, H.; Vlahos, R.; Irving, L.; Steinfort, D.; Bozinovski, S. Emerging and multifaceted role of neutrophils in lung cancer. *Transl. Lung Cancer Res.* **2021**, *10*, 2806–2818. [CrossRef] [PubMed]
27. Church, D.F.; Pryor, W.A. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ. Health Perspect.* **1985**, *64*, 111–126. [CrossRef] [PubMed]
28. Shen, H.M.; Tergaonkar, V. NFκappaB signaling in carcinogenesis and as a potential molecular target for cancer therapy. *Apoptosis* **2009**, *14*, 348–363. [CrossRef]
29. Domagala-Kulawik, J. New Frontiers for Molecular Pathology. *Front. Med.* **2019**, *6*, 284. [CrossRef]
30. Kachuri, L.; Johansson, M.; Rashkin, S.R.; Graff, R.E.; Bosse, Y.; Manem, V.; Caporaso, N.E.; Landi, M.T.; Christiani, D.C.; Vineis, P.; et al. Immune-mediated genetic pathways resulting in pulmonary function impairment increase lung cancer susceptibility. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 27. [CrossRef]
31. Strzelak, A.; Ratajczak, A.; Adamiec, A.; Feleszko, W. Tobacco Smoke Induces and Alters Immune Responses in the Lung Triggering Inflammation, Allergy, Asthma and Other Lung Diseases: A Mechanistic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2018**, *15*, 1033. [CrossRef]

32. Domagala-Kulawik, J. Effects of cigarette smoke on the lung and systemic immunity. *J. Physiol. Pharmacol.* **2008**, *59* (Suppl. 6), 19–34.
33. Collier, J.L.; Weiss, S.A.; Pauken, K.E.; Sen, D.R.; Sharpe, A.H. Not-so-opposite ends of the spectrum: CD8(+) T cell dysfunction across chronic infection, cancer and autoimmunity. *Nat. Immunol.* **2021**, *22*, 809–819. [\[CrossRef\]](#)
34. Martinez, F.O.; Sica, A.; Mantovani, A.; Locati, M. Macrophage activation and polarization. *Front. Biosci.* **2008**, *13*, 453–461. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Wahl, S.M. Transforming growth factor beta: The good, the bad, and the ugly. *J. Exp. Med.* **1994**, *180*, 1587–1590. [\[CrossRef\]](#)
36. Hodge, S.J.; Hodge, G.L.; Reynolds, P.N.; Scicchitano, R.; Holmes, M. Increased production of TGF-beta and apoptosis of T lymphocytes isolated from peripheral blood in COPD. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* **2003**, *285*, L492–L499. [\[CrossRef\]](#)
37. Curtis, J.L.; Freeman, C.M.; Hogg, J.C. The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: Insights from recent research. *Proc. Am. Thorac. Soc.* **2007**, *4*, 512–521. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Biton, J.; Ouakrim, H.; Dechartres, A.; Alifano, M.; Mansuet-Lupo, A.; Si, H.; Halpin, R.; Creasy, T.; Bantsimba-Malanda, C.; Arrondeau, J.; et al. Impaired Tumor-Infiltrating T Cells in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Impact Lung Cancer Response to PD-1 Blockade. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2018**, *198*, 928–940. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
39. Barnes, P.J.; Anderson, G.P.; Fageras, M.; Belvisi, M.G. Chronic lung diseases: Prospects for regeneration and repair. *Eur. Respir. Rev.* **2021**, *30*, 200213. [\[CrossRef\]](#)
40. Uller, L.; Persson, C.G.; Erjefalt, J.S. Resolution of airway disease: Removal of inflammatory cells through apoptosis, egression or both? *Trends Pharm. Sci.* **2006**, *27*, 461–466. [\[CrossRef\]](#)
41. Domagala-Kulawik, J.; Hoser, G.; Dabrowska, M.; Chazan, R. Increased proportion of Fas positive CD8+ cells in peripheral blood of patients with COPD. *Respir. Med.* **2007**, *101*, 1338–1343. [\[CrossRef\]](#)
42. Hoser, G.; Wasilewska, D.; Domagala-Kulawik, J. Expression of Fas receptor on peripheral blood lymphocytes from patients with non-small cell lung cancer. *Folia Histochem. Cytobiol.* **2004**, *42*, 249–252.
43. Majo, J.; Ghezzi, H.; Cosio, M.G. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur. Respir. J.* **2001**, *17*, 946–953. [\[CrossRef\]](#)
44. Kerr, K.M. Pulmonary preinvasive neoplasia. *J. Clin. Pathol.* **2001**, *54*, 257–271. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Papi, A.; Casoni, G.; Caramori, G.; Guzzinati, I.; Boschetto, P.; Ravenna, E.; Calia, N.; Petruzzelli, S.; Corbetta, L.; Cavallese, G.; et al. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma. *Thorax* **2004**, *59*, 679–681. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Murray, L.A.; Dunmore, R.; Camelo, A.; Da Silva, C.A.; Gustavsson, M.J.; Habel, D.M.; Hackett, T.L.; Hogaboam, C.M.; Sleeman, M.A.; Knight, D.A. Acute cigarette smoke exposure activates apoptotic and inflammatory programs but a second stimulus is required to induce epithelial to mesenchymal transition in COPD epithelium. *Respir. Res.* **2017**, *18*, 82. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
47. Di Stefano, A.; Caramori, G.; Capelli, A.; Gnemmi, I.; Ricciardolo, F.L.; Oates, T.; Donner, C.; Chung, K.F.; Barnes, P.; Adcock, I. STAT4 activation in smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* **2004**, *24*, 78–85. [\[CrossRef\]](#)
48. Sullivan, A.K.; Simonian, P.L.; Falta, M.T.; Mitchell, J.D.; Cosgrove, G.P.; Brown, K.K.; Kotzin, B.L.; Fontenot, A.P. Oligoclonal CD4+ T cells in the lungs of patients with severe emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2005**, *172*, 590–596. [\[CrossRef\]](#)
49. Taraseviciene-Stewart, L.; Douglas, I.S.; Nana-Sinkam, P.S.; Lee, J.D.; Tuder, R.M.; Nicolls, M.R.; Voelkel, N.F. Is alveolar destruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease an immune disease? *Proc. Am. Thorac. Soc.* **2006**, *3*, 687–690. [\[CrossRef\]](#)
50. Saetta, M. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1999**, *160*, S17–S20. [\[CrossRef\]](#)
51. Iwai, Y.; Hamanishi, J.; Chamoto, K.; Honjo, T. Cancer immunotherapies targeting the PD-1 signaling pathway. *J. Biomed. Sci.* **2017**, *24*, 26. [\[CrossRef\]](#)
52. Wilkinson, T.M.A. Immune checkpoints in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. Rev.* **2017**, *26*, 170045. [\[CrossRef\]](#)
53. Xia, A.; Zhang, Y.; Xu, J.; Yin, T.; Lu, X.J. T Cell Dysfunction in Cancer Immunity and Immunotherapy. *Front. Immunol.* **2019**, *10*, 1719. [\[CrossRef\]](#)
54. Mark, N.M.; Kargl, J.; Busch, S.E.; Yang, G.H.Y.; Metz, H.E.; Zhang, H.; Hubbard, J.J.; Pipavath, S.N.J.; Madtes, D.K.; Houghton, A.M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Alters Immune Cell Composition and Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2018**, *197*, 325–336. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
55. Byrne, R.; Todd, I.; Tighe, P.J.; Fairclough, L.C. Autoantibodies in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Immunol. Lett.* **2019**, *214*, 8–15. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
56. Taraseviciene-Stewart, L.; Voelkel, N.F. Molecular pathogenesis of emphysema. *J. Clin. Invest.* **2008**, *118*, 394–402. [\[CrossRef\]](#)
57. Stefanska, A.M.; Walsh, P.T. Chronic obstructive pulmonary disease: Evidence for an autoimmune component. *Cell Mol. Immunol.* **2009**, *6*, 81–86. [\[CrossRef\]](#)
58. Zeneyedpour, L.; Dekker, L.J.M.; van Sten-van, T.H.J.J.M.; Burgers, P.C.; Ten Hacken, N.H.T.; Luiders, T.M. Neoantigens in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer: A Point of View. *Proteom. Clin. Appl.* **2019**, *13*, e1800093. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
59. Christenson, S.A.; Smith, B.M.; Bafadhel, M.; Putcha, N. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* **2022**, *399*, 2227–2242. [\[CrossRef\]](#)

60. Caramori, G.; Ruggeri, P.; Di Stefano, A.; Mumby, S.; Girbino, G.; Adcock, I.M.; Kirkham, P. Autoimmunity and COPD: Clinical Implications. *Chest* **2018**, *153*, 1424–1431. [\[CrossRef\]](#)
61. Bocian, K.; Kiernozek, E.; Domagala-Kulawik, J.; Korczak-Kowalska, G.; Stelmachczyk-Emmel, A.; Drela, N. Expanding Diversity and Common Goal of Regulatory T and B Cells. I: Origin, Phenotype, Mechanisms. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **2017**, *65*, 501–520. [\[CrossRef\]](#)
62. Booth, N.J.; McQuaid, A.J.; Sobande, T.; Kissane, S.; Agius, E.; Jackson, S.E.; Salmon, M.; Falciani, F.; Yong, K.; Rustin, M.H.; et al. Different proliferative potential and migratory characteristics of human CD4⁺ regulatory T cells that express either CD45RA or CD45RO. *J. Immunol.* **2010**, *184*, 4317–4326. [\[CrossRef\]](#)
63. Singh, R.; Alape, D.; de Lima, A.; Ascanio, J.; Majid, A.; Gangadharan, S.P. Regulatory T Cells in Respiratory Health and Diseases. *Pulm. Med.* **2019**, *2019*, 1907807. [\[CrossRef\]](#)
64. Domagala-Kulawik, J.; Hoser, G.; Dabrowska, M.; Safianowska, A.; Chazan, R. CD4⁺/CD25⁺ cells in systemic inflammation in COPD. *Scand. J. Immunol.* **2011**, *73*, 59–65. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
65. Hou, J.; Sun, Y. Role of Regulatory T Cells in Disturbed Immune Homeostasis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 723. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
66. Shim, C.H.; Cho, S.; Shin, Y.M.; Choi, J.M. Emerging role of bystander T cell activation in autoimmune diseases. *BMB Rep.* **2022**, *55*, 57–64. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
67. Di Stefano, A.; Caramori, G.; Gnemmi, L.; Contoli, M.; Bristot, L.; Capelli, A.; Ricciardolo, F.L.M.; Magno, F.; D'Anna, S.E.; Zanini, A.; et al. Association of increased CCL5 and CXCL7 chemokine expression with neutrophil activation in severe stable COPD. *Thorax* **2009**, *64*, 968–975. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
68. Chang, S.H.; Mirabolfathinejad, S.G.; Katta, H.; Cumpian, A.M.; Gong, L.; Caetano, M.S.; Moghaddam, S.J.; Dong, C. T helper 17 cells play a critical pathogenic role in lung cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2014**, *111*, 5664–5669. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
69. Sakowska, J.; Arcimowicz, L.; Jankowiak, M.; Papak, I.; Markiewicz, A.; Dziubek, K.; Kurkowiak, M.; Kote, S.; Kaźmierczak-Siedlecka, K.; Polom, K.; et al. Autoimmunity and Cancer—Two Sides of the Same Coin. *Front. Immunol.* **2022**, *13*, 793234. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
70. Zhou, Y.; Zhang, Y.; Han, J.; Yang, M.; Zhu, J.; Jin, T. Transitional B cells involved in autoimmunity and their impact on neuroimmunological diseases. *J. Transl. Med.* **2020**, *18*, 131. [\[CrossRef\]](#)
71. Benvenuto, M.; Mattera, R.; Masuelli, L.; Tresoldi, I.; Giganti, M.G.; Frajese, G.V.; Manzari, V.; Modesti, A.; Bei, R. The crossroads between cancer immunity and autoimmunity: Antibodies to self antigens. *Front. Biosci.* **2017**, *22*, 1289–1329.
72. Li, C.M.; Chen, Z. Autoimmunity as an Etiological Factor of Cancer: The Transformative Potential of Chronic Type 2 Inflammation. *Front. Cell Dev. Biol.* **2021**, *9*, 664305. [\[CrossRef\]](#)
73. Hung, R.J.; McKay, J.D.; Gaboriau, V.; Boffetta, P.; Hashibe, M.; Zaridze, D.; Mukeria, A.; Szeszenia-Dabrowska, N.; Lissowska, J.; Rudnai, P.; et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* **2008**, *452*, 633–637. [\[CrossRef\]](#)
74. Saccone, N.L.; Wang, J.C.; Breslau, N.; Johnson, E.O.; Hatsukami, D.; Saccone, S.F.; Grucza, R.A.; Sun, L.; Duan, W.; Budde, J.; et al. The CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 nicotinic receptor subunit gene cluster affects risk for nicotine dependence in African-Americans and in European-Americans. *Cancer Res.* **2009**, *69*, 6848–6856. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
75. Le Marchand, L.; Derby, K.S.; Murphy, S.E.; Hecht, S.S.; Hatsukami, D.; Carmella, S.G.; Tiirikainen, M.; Wang, H. Smokers with the CHRNA lung cancer-associated variants are exposed to higher levels of nicotine equivalents and a carcinogenic tobacco-specific nitrosamine. *Cancer Res.* **2008**, *68*, 9137–9140. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
76. Ray, R.; Tyndale, R.F.; Lerman, C. Nicotine dependence pharmacogenetics: Role of genetic variation in nicotine-metabolizing enzymes. *J. Neurogenet.* **2009**, *23*, 252–261. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
77. Wassenaar, C.A.; Dong, Q.; Wei, Q.; Amos, C.I.; Spitz, M.R.; Tyndale, R.F. Relationship between CYP2A6 and CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 variation and smoking behaviors and lung cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.* **2011**, *103*, 1342–1346. [\[CrossRef\]](#)
78. Young, R.P.; Hopkins, R.J.; Hay, B.A.; Whittington, C.F.; Epton, M.J.; Gamble, G.D. FAM13A locus in COPD is independently associated with lung cancer—Evidence of a molecular genetic link between COPD and lung cancer. *Appl. Clin. Genet.* **2011**, *4*, 1–10. [\[CrossRef\]](#)
79. Corvol, H.; Hodges, C.A.; Drumm, M.L.; Guillot, L. Moving beyond genetics: Is FAM13A a major biological contributor in lung physiology and chronic lung diseases? *J. Med. Genet.* **2014**, *51*, 646–649. [\[CrossRef\]](#)
80. Young, R.P.; Whittington, C.F.; Hopkins, R.J.; Hay, B.A.; Epton, M.J.; Black, P.N.; Gamble, G.D. Chromosome 4q31 locus in COPD is also associated with lung cancer. *Eur. Respir. J.* **2010**, *36*, 1375–1382. [\[CrossRef\]](#)
81. Shi, W.; Chen, F.; Cardoso, W.V. Mechanisms of lung development: Contribution to adult lung disease and relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* **2009**, *6*, 558–563. [\[CrossRef\]](#)
82. Watkins, D.N.; Berman, D.M.; Burkholder, S.G.; Wang, B.; Beachy, P.A.; Baylin, S.B. Hedgehog signalling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer. *Nature* **2003**, *422*, 313–317. [\[CrossRef\]](#)
83. Lemjabbar-Alaoui, H.; Dasari, V.; Sidhu, S.S.; Mengistab, A.; Finkbeiner, W.; Gallup, M.; Basbaum, C. Wnt and Hedgehog are critical mediators of cigarette smoke-induced lung cancer. *PLoS ONE* **2006**, *1*, e93. [\[CrossRef\]](#)
84. Ehrlich, M. DNA hypomethylation in cancer cells. *Epigenomics* **2009**, *1*, 239–259. [\[CrossRef\]](#)
85. Launay, J.M.; Del Pino, M.; Chironi, G.; Callebort, J.; Peoc'h, K.; Megnien, J.L.; Mallet, J.; Simon, A.; Rendu, F. Smoking induces long-lasting effects through a monoamine-oxidase epigenetic regulation. *PLoS ONE* **2009**, *4*, e7959. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

86. Tessema, M.; Yingling, C.M.; Picchi, M.A.; Wu, G.; Liu, Y.; Weissfeld, J.L.; Siegfried, J.M.; Tesfaigzi, Y.; Belinsky, S.A. Epigenetic Repression of CCDC37 and MAP1B Links Chronic Obstructive Pulmonary Disease to Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* **2015**, *10*, 1181–1188. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
87. Qiu, W.; Baccarelli, A.; Carey, V.J.; Boutaoui, N.; Bacherman, H.; Klanderman, B.; Rennard, S.; Agusti, A.; Anderson, W.; Lomas, D.A.; et al. Variable DNA methylation is associated with chronic obstructive pulmonary disease and lung function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2012**, *185*, 373–381. [\[CrossRef\]](#)
88. Toden, S.; Zumbalt, T.J.; Goel, A. Non-coding RNAs and potential therapeutic targeting in cancer. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer* **2021**, *1875*, 188491. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
89. Schetter, A.J.; Heegaard, N.H.; Harris, C.C. Inflammation and cancer: Interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways. *Carcinogenesis* **2010**, *31*, 37–49. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
90. Williams, A.E.; Perry, M.M.; Moschos, S.A.; Larner-Svensson, H.M.; Lindsay, M.A. Role of miRNA-146a in the regulation of the innate immune response and cancer. *Biochem. Soc. Trans.* **2008**, *36 Pt 6*, 1211–1215. [\[CrossRef\]](#)
91. Fathinavid, A.; Ghobadi, M.Z.; Najafi, A.; Masoudi-Nejad, A. Identification of common microRNA between COPD and non-small cell lung cancer through pathway enrichment analysis. *BMC Genom. Data* **2021**, *22*, 41. [\[CrossRef\]](#)
92. Grose, D.; Morrison, D.S.; Devereux, G.; Jones, R.; Sharma, D.; Selby, C.; Docherty, K.; McIntosh, D.; Loudon, G.; Nicolson, M.; et al. Comorbidities in lung cancer: Prevalence, severity and links with socioeconomic status and treatment. *Postgrad. Med. J.* **2014**, *90*, 305–310. [\[CrossRef\]](#)
93. Negewo, N.A.; McDonald, V.M.; Gibson, P.G. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Investig.* **2015**, *53*, 249–258. [\[CrossRef\]](#)
94. Sekine, Y.; Katsura, H.; Koh, E.; Hiroshima, K.; Fujisawa, T. Early detection of COPD is important for lung cancer surveillance. *Eur. Respir. J.* **2012**, *39*, 1230–1240. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
95. Dutkowska, A.E.; Antczak, A. Comorbidities in lung cancer. *Pneumonol. Alergol. Pol.* **2016**, *84*, 186–192. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
96. Van Eeden, S.; Leipsic, J.; Paul Man, S.F.; Sin, D.D. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2012**, *186*, 11–16. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
97. King, P.T. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin. Transl. Med.* **2015**, *4*, 68. [\[CrossRef\]](#)
98. Finkelstein, J.; Cha, E.; Scharf, S.M. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int. J. Chron. Obs. Pulmon. Dis.* **2009**, *4*, 337–349. [\[CrossRef\]](#)
99. Peinado, V.I.; Barbera, J.A.; Ramirez, J.; Gomez, F.P.; Roca, J.; Jover, L.; Gimferrer, J.M.; Rodriguez-Roisin, R. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am. J. Physiol.* **1998**, *274*, L908–L913. [\[CrossRef\]](#)
100. Tillie-Leblond, I.; Marquette, C.H.; Perez, T.; Scherpereel, A.; Zanetti, C.; Tonnel, A.B.; Remy-Jardin, M. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence and risk factors. *Ann. Intern. Med.* **2006**, *144*, 390–396. [\[CrossRef\]](#)
101. Tamagawa, E.; van Eeden, S.F. Impaired lung function and risk for stroke: Role of the systemic inflammation response? *Chest* **2006**, *130*, 1631–1633. [\[CrossRef\]](#)
102. Vaidyula, V.R.; Criner, G.J.; Grabianowski, C.; Rao, A.K. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb. Res.* **2009**, *124*, 259–261. [\[CrossRef\]](#)
103. Undas, A.; Kaczmarek, P.; Sladek, K.; Stepien, E.; Skucha, W.; Rzeszutko, M.; Gorkiewicz-Kot, I.; Tracz, W. Fibrin clot properties are altered in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Beneficial effects of simvastatin treatment. *Thromb. Haemost.* **2009**, *102*, 1176–1182.
104. Au, D.H.; Udris, E.M.; Fihn, S.D.; McDonnell, M.B.; Curtis, J.R. Differences in health care utilization at the end of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease and patients with lung cancer. *Arch. Intern. Med.* **2006**, *166*, 326–331. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
105. Celli, B.R.; Agusti, A. COPD: Time to improve its taxonomy? *ERJ Open Res.* **2018**, *4*, 00132–2017. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
106. Corlateanu, A.; Mendez, Y.; Wang, Y.; Garnica, R.J.A.; Botnaru, V.; Siafakas, N. Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: A state-of-the-art. *Pulmonology* **2020**, *26*, 95–100. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
107. Vestbo, J. COPD: Definition and phenotypes. *Clin. Chest Med.* **2014**, *35*, 1–6. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
108. Kim, V.; Han, M.K.; Vance, G.B.; Make, B.J.; Newell, J.D.; Hokanson, J.E.; Hersh, C.P.; Stinson, D.; Silverman, E.K.; Criner, G.J. The chronic bronchitic phenotype of COPD: An analysis of the COPD Gene Study. *Chest* **2011**, *140*, 626–633. [\[CrossRef\]](#)
109. Seemungal, T.A.; Wilkinson, T.M.; Hurst, J.R.; Perera, W.R.; Sapsford, R.J.; Wedzicha, J.A. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2008**, *178*, 1139–1147. [\[CrossRef\]](#)
110. Kim, V.; Criner, G.J. The chronic bronchitis phenotype in chronic obstructive pulmonary disease: Features and implications. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **2015**, *21*, 133–141. [\[CrossRef\]](#)
111. Gonzalez, J.; Henschke, C.I.; Yankelevitz, D.F.; Seijo, L.M.; Reeves, A.P.; Yip, R.; Xie, Y.; Chung, M.; Sánchez-Salcedo, P.; Alcaide, A.B.; et al. Emphysema phenotypes and lung cancer risk. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0219187. [\[CrossRef\]](#)
112. Wang, W.; Xie, M.; Dou, S.; Cui, L.; Zheng, C.; Xiao, W. The link between chronic obstructive pulmonary disease phenotypes and histological subtypes of lung cancer: A case-control study. *Int. J. Chron. Obs. Pulm. Dis.* **2018**, *13*, 1167–1175. [\[CrossRef\]](#)

113. Mirza, S.; Benzo, R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: Implications for Care. *Mayo Clin. Proc.* **2017**, *92*, 1104–1112. [\[CrossRef\]](#)
114. Soler-Cataluna, J.J.; Cosio, B.; Izquierdo, J.L.; Lopez-Campos, J.L.; Marin, J.M.; Agüero, R.; Balloira, A.; Carrizo, S.; Esteban, C.; Galdiz, J.B.; et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch. Bronconeumol.* **2012**, *48*, 331–337. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
115. Halpin, D.M.; Decramer, M.; Celli, B.; Kesten, S.; Liu, D.; Tashkin, D.P. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int. J. Chron. Obs. Pulm. Dis.* **2012**, *7*, 653–661. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
116. Sanders, K.J.; Kneppers, A.E.; van de Boel, C.; Langen, R.C.; Schols, A.M. Cachexia in chronic obstructive pulmonary disease: New insights and therapeutic perspective. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2016**, *7*, 5–22. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
117. Vestbo, J.; Prescott, E.; Almdal, T.; Dahl, M.; Nordestgaard, B.G.; Andersen, T.; Sørensen, T.I.A.; Lange, P. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: Findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2006**, *173*, 79–83. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
118. Romme, E.A.; Murchison, J.T.; Phang, K.F.; Jansen, F.H.; Rutten, E.P.; Wouters, E.F.; Smeenk, F.W.; Van Beek, E.J.; MacNee, W. Bone attenuation on routine chest CT correlates with bone mineral density on DXA in patients with COPD. *J. Bone Miner. Res.* **2012**, *27*, 2338–2343. [\[CrossRef\]](#)
119. Mittal, N.; Raj, R.; Islam, E.A.; Nugent, K. The Frequency of Frailty in Ambulatory Patients with Chronic Lung Diseases. *J. Prim. Care Community Health* **2016**, *7*, 10–15. [\[CrossRef\]](#)
120. Pooler, A.; Beech, R. Examining the relationship between anxiety and depression and exacerbations of COPD which result in hospital admission: A systematic review. *Int. J. Chron. Obs. Pulm. Dis.* **2014**, *9*, 315–330. [\[CrossRef\]](#)
121. Hurst, J.R.; Elborn, J.S.; De Soyza, A.; BRONCH-UK Consortium. COPD-bronchiectasis overlap syndrome. *Eur. Respir. J.* **2015**, *45*, 310–313. [\[CrossRef\]](#)
122. Fishman, A.; Martinez, F.; Naunheim, K.; Piantadosi, S.; Wise, R.; Ries, A.; Weinmann, G.; Wood, D.E.; National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348*, 2059–2073.
123. Pinto, L.M.; Alghamdi, M.; Benedetti, A.; Zaihra, T.; Landry, T.; Bourbeau, J. Derivation and validation of clinical phenotypes for COPD: A systematic review. *Respir. Res.* **2015**, *16*, 50. [\[CrossRef\]](#)
124. Mouronte-Roibas, C.; Leiro-Fernandez, V.; Fernandez-Villar, A.; Botana-Rial, M.; Ramos-Hernandez, C.; Ruano-Ravina, A. COPD, emphysema and the onset of lung cancer. A systematic review. *Cancer Lett.* **2016**, *382*, 240–244. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
125. Tubio-Perez, R.A.; Torres-Duran, M.; Perez-Rios, M.; Fernandez-Villar, A.; Ruano-Ravina, A. Lung emphysema and lung cancer: What do we know about it? *Ann. Transl. Med.* **2020**, *8*, 1471. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
126. Sousa, S.R.; Caldeira, J.N.; Rodrigues, C.; Figueiredo, A.; Barata, F. Lung cancer screening in clinical practice: Identification of high-risk chronic obstructive pulmonary disease patients. *Rev. Assoc. Med. Bras.* **2022**, *68*, 502–506. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
127. de-Torres, J.P.; Wilson, D.O.; Sanchez-Salcedo, P.; Weissfeld, J.L.; Berto, J.; Campo, A.; Alcaide, A.B.; García-Granero, M.; Celli, B.R.; Zulueta, J.J. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2015**, *191*, 285–291. [\[CrossRef\]](#)
128. Postmus, P.E.; Kerr, K.M.; Oudkerk, M.; Senan, S.; Waller, D.A.; Vansteenkiste, J.; Escru, C.; Peters, S.; 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. [\[CrossRef\]](#)
129. Torchio, R.; Guglielmo, M.; Giardino, R.; Ardisson, E.; Ciacco, C.; Gulotta, C.; Veljkovic, A.; Bugiani, M. Exercise ventilatory inefficiency and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing surgery for non-small-cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2010**, *38*, 14–19. [\[CrossRef\]](#)
130. Hashimoto, N.; Matsuzaki, A.; Okada, Y.; Imai, N.; Iwano, S.; Wakai, K.; Imaizumi, K.; Yokoi, K.; Hasegawa, Y. Clinical impact of prevalence and severity of COPD on the decision-making process for therapeutic management of lung cancer patients. *BMC Pulm. Med.* **2014**, *14*, 14. [\[CrossRef\]](#)
131. Brunelli, A.; Charloux, A.; Bolliger, C.T.; Rocco, G.; Sculier, J.P.; Varela, G.; Licker, M.; Ferguson, M.K.; Faivre-Finn, C.; Huber, R.M.; et al. The European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons clinical guidelines for evaluating fitness for radical treatment (surgery and chemoradiotherapy) in patients with lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2009**, *36*, 181–184. [\[CrossRef\]](#)
132. Bolliger, C.T.; Jordan, P.; Soler, M.; Stulz, P.; Gradel, E.; Skarvan, K.; Elsasser, S.; Gonon, M.; Wyser, C.; Tamm, M. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1995**, *151*, 1472–1480. [\[CrossRef\]](#)
133. Pierce, R.J.; Copland, J.M.; Sharpe, K.; Barter, C.E. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: Predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1994**, *150*, 947–955. [\[CrossRef\]](#)
134. Brunelli, A.; Al Refai, M.; Monteverde, M.; Sabbatini, A.; Xiume, F.; Fianchini, A. Predictors of early morbidity after major lung resection in patients with and without airflow limitation. *Ann. Thorac. Surg.* **2002**, *74*, 999–1003. [\[CrossRef\]](#)
135. Edwards, J.G.; Duthie, D.J.; Waller, D.A. Lobar volume reduction surgery: A method of increasing the lung cancer resection rate in patients with emphysema. *Thorax* **2001**, *56*, 791–795. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
136. Brunelli, A.; Refai, M.; Salati, M.; Xiume, F.; Sabbatini, A. Predicted versus observed FEV1 and DLCO after major lung resection: A prospective evaluation at different postoperative periods. *Ann. Thorac. Surg.* **2007**, *83*, 1134–1139. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

137. Brunelli, A.; Xiume, F.; Refai, M.; Salati, M.; Marasco, R.; Sciarra, V.; Sabbatini, A. Evaluation of expiratory volume, diffusion capacity, and exercise tolerance following major lung resection: A prospective follow-up analysis. *Chest* **2007**, *131*, 141–147. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
138. Planchard, D.; Popat, S.; Kerr, K.; Novello, S.; Smit, E.F.; Faivre-Finn, C.; Mok, T.S.; Reck, M.; Van Schil, P.E.; Hellmann, M.D.; et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **2018**, *29* (Suppl. 4), iv192–iv237. [[CrossRef](#)]
139. Chennamadhavuni, A.; Abushahin, L.; Jin, N.; Presley, C.J.; Manne, A. Risk Factors and Biomarkers for Immune-Related Adverse Events: A Practical Guide to Identifying High-Risk Patients and Rechallenging Immune Checkpoint Inhibitors. *Front. Immunol.* **2022**, *13*, 779691.
140. Domagala-Kulawik, J.; Leszek, P.; Owczarek, W.; Rawa, T.; Stelmachowska-Banas, M.; Rutkowski, P. Immunotherapy of solid tumors: Safety of treatment. *Pol. Arch. Intern. Med.* **2020**, *130*, 766–778.

8.2. Publikacja nr 2



Original article

Lung cancer

NOWOTWORY Journal of Oncology
2023, volume 73, number 6, 325–337
DOI: 10.5603/njo.97112
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN: 0029-540X, e-ISSN: 2300-2115
www.nowotwory.edu.pl

Lung cancer in the course of chronic obstructive pulmonary disease – the clinical picture in light of current diagnostic recommendations

Robert Uliński¹, Marta Dąbrowska¹, Joanna Domagała-Kulawik²

¹Department of Internal Medicine, Pulmonary Diseases and Allergy, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

²Maria Skłodowska-Curie Medical Academy, Institute of Clinical Sciences, Warsaw, Poland

Introduction. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are one of the most significant causes of death. The co-existence of COPD and lung cancer has a strong influence on treatment.

Material and methods. The data were collected retrospectively from patients diagnosed with lung tumors between 2016 and 2022. Of the 982 analyzed cases, 180 patients had co-existing primary lung cancer and COPD.

Results. 46.1% of the study group were women. 99.0% of patients presented a history of smoking. 46.7% patients were diagnosed with COPD during lung tumor diagnosis. 71.1% of patients suffered from non-small-cell lung cancer (NSCLC). The majority of patients had locally advanced or metastatic lung cancer.

Conclusions. The high incidences of COPD as well as lung cancer among women is striking. Almost half of the patients were diagnosed with COPD while diagnosing lung tumors. A long history of smoking is still the main factor as regards developing these diseases.

Key words: lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease, spirometry, emphysema, non-small-cell lung cancer

Introduction

Lung cancer was the second most commonly diagnosed cancer in 2020, with 2.2 million new cases diagnosed yearly around the world (11.4% of all cancers), remaining the leading cause of cancer-related death, with an estimated 1.8 million deaths (18%) [1]. The prognosis in lung cancer is very poor – only 10 to 20% of patients survive 5 years after diagnosis in most countries [1]. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the most commonly diagnosed chronic disease of the respiratory tract. Each year, COPD is diagnosed in 17.98 million patients. COPD is the third leading cause of death worldwide, with around 3.324 million deaths, which accounts for 6% of all deaths in 2019 [2].

There is a 4–6 fold greater risk of developing lung cancer in patients with coexistence of COPD in comparison with smokers with normal lung function. In patients with COPD, the 10-year risk of developing lung cancer is about 8.8%, while in patients with normal respiratory function only 2% [3]. Nevertheless, COPD will develop in only 20%, and lung cancer in 15% of cigarette smokers, though death from other smoking-related causes like stroke, heart disease and emphysema often occur in smokers [2, 3]. In patients with moderate COPD, lung cancer is the cause of death in around 30% of cases and it is the most common cause of death in COPD patients [2]. The co-existence of COPD and lung cancer has very important clinical

How to cite:

Uliński R, Dąbrowska M, Domagała-Kulawik J. Lung cancer in the course of chronic obstructive pulmonary disease – the clinical picture in light of current diagnostic recommendations. *NOWOTWORY J Oncol* 2023; 73: 325–337.

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

consequences, and has a strong impact on diagnostic procedures and treatment. The most powerful therapeutic approach for non-small-cell lung carcinoma is surgical resection. This treatment is possible mainly in stage I, II and IIIA [1]. However, this option is associated with higher morbidity and mortality in patients with low ventilatory reserve, which is a common limiting factor for lung cancer surgery in patients with COPD [4]. Coexistence of lung cancer with COPD was described in many previous studies [5, 8–20]. Thus, we aimed to analyze the clinical characteristics of patients with coexistence of lung cancer and COPD in many aspects, taking into account current rules of diagnosis of both diseases and the possible specificity of the Polish population.

Material and methods

The demographic and clinical data were collected retrospectively from medical histories of patients hospitalized and diagnosed with lung tumors between January 1, 2016 and June 30, 2022 in a single lung disease department. A total of 982 patients with lung tumors were diagnosed in the years 2016–2022. Lung cancer was pathologically confirmed in 524 patients. COPD was confirmed in 180 patients (34.4%) of this group. Patients with co-existence of a primary lung cancer and COPD were included in further analysis (fig. 1). The following specifics were collected from medical records: age, sex, smoking status, lung cancer histological type, tumor size, disease stage, presence of metastases, treatment plan, co-existence of other diseases, results of pulmonary function tests and presence of emphysema in computed tomography (CT)

scans. The study was approved by the Committee of Research Ethics of the Medical University of Warsaw.

The diagnosis of lung cancer was confirmed pathologically in each case. The following subtypes of lung cancer were defined: small-cell lung cancer (SCLC) and non-small-cell lung cancer (NSCLC). NSCLC was further categorized as squamous-cell carcinoma (SCC), adenocarcinoma (ADC), large-cell carcinoma or not otherwise specified (NOS), or other [6]. The cancer stage was recorded using the TNM classification 8th edition [7].

COPD was diagnosed based on an irreversible obstruction in spirometry (the FEV1/FVC less than 5 percentile after bronchodilation) in correspondence with clinical data. Spirometry values were recorded using European reference values. FVC and FEV1 were presented in liters and as a percentage of predicted values. GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) criteria were used to assign a grade of clinical severity to COPD based on FEV1 [2]. Grade 1 was defined as having an FEV1 more or equal to 80%; grade 2 as more or equal to 50% FEV1 and less than 80%; grade 3 as more or equal to 30% FEV1 and less than 50%; and grade 4 as FEV1 less than 30%. Patients were classified as having COPD at lung cancer diagnosis if they had a previous diagnosis of COPD in their medical records or if they fulfilled the spirometric criteria during current diagnostic procedures. Patients with bronchial asthma or an obvious explanation for abnormality in spirometry, such as a central tumor or atelectasis were excluded from the study.

Patients were classified into four groups (tab. I): A, B, C, and D based on the level of symptoms, measured by the modified Medical Research Council dyspnea scale (mMRC) or the COPD Assessment Test (CAT), and the frequency of previous exacerbations [2].

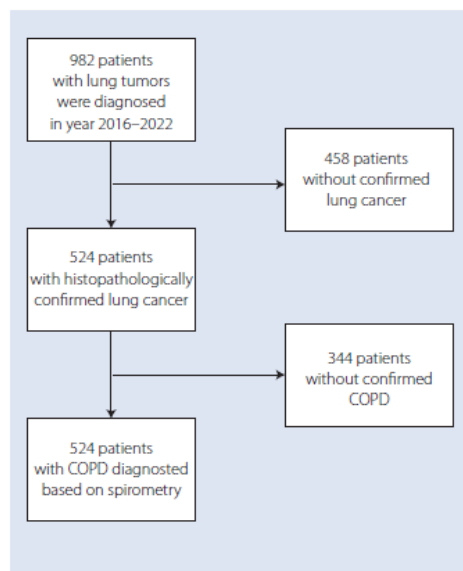


Figure 1. Patients selection to study group and reasons for patients exclusion

Test

The presence of emphysema at lung cancer diagnosis was determined based on information from CT scans in medical records. All CT scans were reviewed at diagnosis by a radiologist experienced in pulmonary diseases. When emphysema was detected visually in the CT scan, the patient was classified as having emphysema.

Apart from the whole group characteristic, we performed a comparison of women with men, patients with emphysema and without emphysema, patients with different types of lung cancer. Unfortunately, not all data were available, thus we present in each table the number of patients with completed results of records or results of investigations.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the STATISTICA 13.1, StatSoft software package. Descriptive statistics were used to describe the features of all participants. Proportions were expressed as percentages, continuous variables by mean if normally distributed or by median otherwise. For group comparison divided in terms of sex, presence of emphysema, lung

Table I. GOLD severity staging

Patients		Symptoms	
		CAT 0–9 mMRC < 2	CAT 10–40 mMRC ≥ 2
exacerbations (in past 12 months)	no hospital admission or ≤1 outpatient treatment	group A	group B
	≥1 hospital admission or ≥2 outpatient treatment	group C	group D

mMRC – modified Medical Research Council dyspnea scale; CAT – COPD assessment

cancer histological type, the Mann–Whitney test for continuous variables and the Fisher's exact test for categorical variables were used. A p-value of >0.05 was used as the removal criterion.

Results

Clinical characteristics

The process of qualification of patients to the study group is presented in figure 1. The general and clinical characteristics of the 180 patients finally enrolled in the study and the comparison between male and female are presented in tables II and III. The mean age of the group was 70.4 years. The largest (45.0%) age group of patients was between 65 and 75 years. There were 97 males (53.9%) and 83 females (46.1%). Ninety-nine percent of all patients presented with a history of smoking,

whereas 58.7% were still active smokers, with 40.6% ex-smokers who ceased smoking at least 1 year previously. However 1.0% of non-smokers had been exposed to cigarette smoke as passive smokers; 77.7% of the group had a history of 20–60 pack-years, while 13.5% had more than 60 pack-years in their medical history. Males were exposed to significantly greater amounts of cigarette smoke than females ($p = 0.001$) in the Fisher exact test.

COPD characteristics

Almost half of all patients (46.7%) were diagnosed with COPD during lung tumor diagnosis. Table II lists characteristics of COPD and comparison between male and female. The distribution of patients with COPD according to the severity of the airway obstruction was as follows: grade 1 ($FEV_1 \geq 80\%$)

Table II. Demographic characteristics and features of COPD in investigated group. Comparison of female with male using Mann–Whitney test for continuous variables and the Fisher's exact test for categorical variables. Only significant differences were shown ($p < 0.05$). Data are given as number and percentages or mean $\pm$ standard deviation

Patients	All	Female	Male	p-value
number of patients	180	83 (46.1%)	97 (53.9%)	–
age (years)	70.4 (8.6%)	70.0 (7.7%)	70.7 (9.3%)	–
≤55	7 (3.9%)	2 (2.4%)	5 (5.2%)	–
56 ≥ 65	43 (23.9%)	19 (22.9%)	24 (24.7%)	–
66 ≥ 75	83 (46.1%)	44 (53.0%)	39 (40.2%)	–
76 ≥ 85	37 (20.6%)	17 (20.5%)	20 (20.6%)	–
>85	10 (5.6%)	1 (1.2%)	9 (9.3%)	–
smoking status				
active	91 (58.7%)	42 (57.5%)	49 (59.8%)	–
former	63 (40.7%)	31 (42.5%)	32 (39.0%)	–
never	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	–
no data*	25 (16.1%)			–
exposure – pack, years				
0 < 20	12 (8.2%)	10 (14.5%)	2 (2.6%)	$p = 0.001$



Table II cont. Demographic characteristics and features of COPD in investigated group. Comparison of female with male using Mann-Whitney test for continuous variables and the Fisher's exact test for categorical variables. Only significant differences were shown ($p < 0.05$). Data are given as number and percentages or mean $\pm$ standard deviation

Patients	All	Female	Male	p-value
21 < 40	58 (39.5%)	33 (47.8%)	25 (32.1%)	–
41 < 60	57 (38.8%)	22 (31.8%)	35 (44.9%)	–
61 < 80	6 (4.0%)	3 (4.4%)	3 (3.8%)	–
81 < 100	10 (6.8%)	0 (0.0%)	10 (12.8%)	–
<100	4 (2.7%)	1 (1.5%)	3 (3.8%)	–
no data	33 (18.3%)			–
COPD diagnosed during investigation of lung tumor				
yes	84 (46.7%)	37 (44.6%)	47 (48.5%)	–
no	96 (53.3%)	46 (55.4%)	50 (51.5%)	–
COPD severity (FEV1 range)				
grade 1 (>80%)	13 (10.0%)	8 (12.9%)	5 (7.4%)	–
grade 2 (50–80%)	73 (56.2%)	29 (46.8%)	44 (64.7%)	–
grade 3 (30–50%)	41 (31.5%)	24 (38.7%)	17 (25.0%)	–
grade 4 (<30%)	3 (2.3%)	1 (1.6%)	2 (2.9%)	–
no data	30 (16.67%)			–
emphysema				
yes	61 (44.2%)	35 (52.2%)	26 (36.6%)	p = 0.006
no	77 (55.8%)	32 (47.8%)	45 (63.4%)	–
no data	42 (23.3%)			–
GOLD				
A	20 (33.9%)	9 (32.1%)	11 (35.5%)	–
B	27 (45.7%)	13 (46.4%)	14 (45.2%)	–
C	3 (5.1%)	2 (7.1%)	1 (3.2%)	–
D	9 (15.3%)	4 (14.3%)	5 (16.1%)	–
no data	121 (67.2%)			–
number of comorbidities				
0	24 (13.3%)	11 (13.3%)	13 (13.4%)	–
1	38 (21.1%)	20 (24.1%)	18 (18.6%)	–
2	30 (16.7%)	12 (14.5%)	18 (18.6%)	–
3	37 (20.6%)	21 (25.3%)	16 (16.4%)	–
4	22 (12.2%)	8 (9.6%)	14 (14.4%)	–
5	11 (6.1%)	5 (6.0%)	6 (6.2%)	–
6	7 (3.9%)	1 (1.2%)	6 (6.2%)	–
7	6 (3.3%)	4 (4.8%)	2 (2.0%)	–
8	2 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	–
9	2 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	–
10	1 (0.6%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	–

p-values are given for differences between female and male groups; * no data relate to the whole study group; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Table III. Lung cancer characteristics in the investigated group. Comparison of female with male using Mann–Whitney test for continuous variables and the Fisher’s exact test for categorical variables. Data are given as number and percentages

Lung cancer	All patients	Female	Male	p-value
histological types	n = 180	83 (46.1%)	97 (53.9%)	–
NSCLC	128 (71.1%)	55 (66.3%)	73 (75.3%)	–
SCLC	52 (28.9%)	28 (33.7%)	24 (24.7%)	–
histological subtypes of NSCLC				
adenocarcinoma	47 (36.7%)	22 (40.0%)	25 (34.2%)	–
squamous-cell carcinoma	53 (41.4%)	20 (36.4%)	33 (45.2%)	–
not otherwise specified (NOS) NSCLS	19 (14.9%)	7 (12.7%)	12 (16.5%)	–
other	9 (7.0%)	6 (10.9%)	3 (4.1%)	–
central/peripheral tumor				
central	106 (60.2%)	51 (63.0%)	55 (57.9%)	–
peripheral	70 (39.8%)	30 (37.0%)	40 (42.1%)	–
no data*	4 (2.2%)			–
lung right/left				
right	86 (52.1%)	36 (46.2%)	50 (57.5%)	–
left	75 (45.5%)	40 (51.3%)	35 (40.2%)	–
right and left	4 (2.4%)	2 (2.5%)	2 (2.3%)	–
no data	25 (13.89%)			–
lobe				
superior	40 (48.2%)	18 (48.7%)	22 (47.8%)	–
inferior	35 (42.2%)	16 (43.2%)	19 (41.3%)	–
middle	8 (9.6%)	3 (8.1%)	5 (10.9%)	–
no data	97 (53.9%)			–
pleural effusion				
yes	62 (50.0%)	29 (51.8%)	33 (48.5%)	–
no	62 (50.0%)	27 (48.2%)	35 (51.5%)	–
no data	56 (31.1%)			–

p-values are given for differences between female and male groups; NSCLC – non-small-cell lung cancer; SCLC – small-cell lung cancer; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; * no data relate to the whole study group

12 patients (3.9%); grade 2 ($50\% \leq FEV1 < 80\%$) 74 patients (56.9%); grade 3 ($30\% \leq FEV1 < 50\%$) 41 patients (31.6%); and grade 4 ($FEV1 < 30\%$) 2 patients (2.3%). Emphysema was found in 55.9% of patients by CT. In terms of comorbid diseases, the number of patients with one or more comorbidities was 156 (86.7%), and 88 (48.9%) had three or more comorbid diseases. In particular, hypertension was the most common disease and occurred in 106 patients (58.9%) followed by heart failure – 39 (21.7%), diabetes type II – 34 (18.9%) and coronary heart disease – 31 (17.2%), followed by other diseases. There were no significant differences between males and females in age, sex, smoking status, COPD severity, presence of emphysema and number of comorbidities.

Lung cancer characteristics

In the study group there were 71.1% of patients with NSCLC, while in 28.9% of patients SCLC was diagnosed. Table III lists the characteristics of lung cancer in the whole group and a comparison between females and males. Of NSCLCs, squamous-cell carcinoma was the most dominant histological subtype of lung cancer – 41.4%, followed by adenocarcinoma – 36.7%, NOS – 14.9% and large-cell carcinoma – 7.0%. Furthermore, in terms of cancer stage, stage III dominated in the group (52.5%), followed by stage IV (38.4%), stage I (5.7%), and stage II (3.4%). Substage IIIB was the most common in the group (28.8%), followed by IVA (23.7%). Potentially resectable cancers (stage I–IIIA) consisted of only 26.6%. Comparison

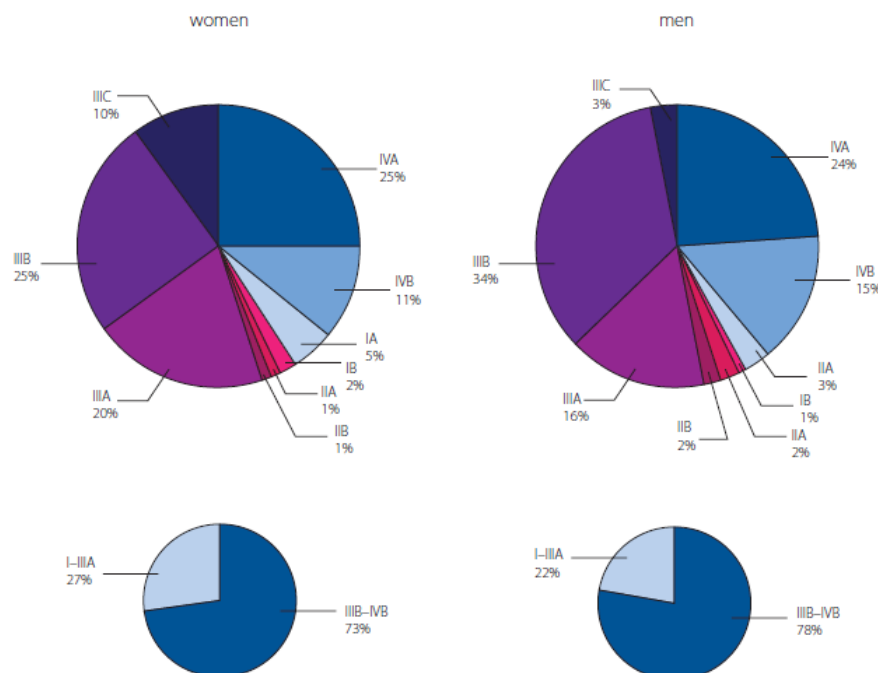


Figure 2. Lung cancer stages in patients with lung cancer in the course of COPD – comparison of men and women

of cancer stage between men and women is presented in figure 2. Cancer was mainly located centrally (60.2%), in the right lung (52.8%) and in the upper lobe (48.7%). Pleural effusion occurred in a minority of patients (38.8%). Additionally, metastases to the lung were most frequent (21.7% of all metastases), followed by metastases to the liver (15.3%), adrenal glands (14.4%), bones (14.4%), central nervous system (7.69%) and lymph nodes (7.69%). There were no significant differences between men and women as regards the histological type of cancer, tumor localization, presence of pleural effusion, lung cancer stage, number and localization of metastases.

Treatment and outcome

The records on treatment were available in 67 patients (37.2% of the whole group) and on outcome in 32 patients (17.8%). Of them only 10.9% of patients underwent surgical excision of the cancer even though 26.6% of patients were potentially resectable (stage I–III A). The most common treatment was the palliative approach (29.7%) which consisted of palliative care and palliative radiotherapy. Chemoradiotherapy was administered in 21.9% of patients. The overall outcome was positive in only 6.25% of patients, while 93.75% of patients died. There were no significant differences between men and women in treatment and outcome.

Comparison of patients with and without emphysema

When comparing patients with and without emphysema, no significant differences in demographic data, lung cancer characteristics and COPD stage were found. There were slightly more men than women in the emphysema group (tab. IV).

Comparison of patients between NSCLC and SCLC, and SCC and non-SCC

Patients with COPD and SCLC were in significantly more advanced stages of lung cancer than those with NSCLC ($p < 0.05$). The treatment was significantly different with chemotherapy as the most common in the SCLC group (obvious situation) and chemoradiotherapy as the most common in the NSCLC group ($p < 0.05$) (tab. V). There were no significant differences between groups in terms of age, sex, smoking status, COPD severity, number of metastases, treatment and outcome. The median pack-years in both groups was equal (45). There were no significant differences in patients with COPD between the two main NSCLC types – SCC and non-SCC – as regards age, sex, smoking status, COPD severity, lung cancer stage, number of metastases, treatment and outcome.

Table IV. Lung cancer in patients with COPD – comparison of patients with emphysema with without emphysema using Mann–Whittney test for continuous variables and the Fisher's exact test for categorical variables. Data are given as number and percentages or mean $\pm$ standard deviation

Patients	With emphysema	Without emphysema	p-value
n = 138	77	61	–
age	70.8 (8.2%)	70.3 (7.9%)	–
female	32 (41.6%)	35 (57.4%)	p = 0.06
male	45 (58.4%)	26 (42.6%)	
smoking status			
active	39 (58.2%)	32 (58.2%)	–
former	27 (40.3%)	23 (41.8%)	–
never	1 (1.5%)	0 (0.0%)	–
no data*	16 (11.6%)		–
COPD severity (FEV1 range)			
grade 1 (>80%)	8 (13.8%)	3 (7.3%)	–
grade 2 (50–80%)	30 (51.7%)	25 (61.0%)	–
grade 3 (30–50%)	19 (32.8%)	13 (31.7%)	–
grade 4 (<30%)	1 (1.7%)	0 (0%)	–
no data	39 (28.3%)		–
histological types of lung cancer			
NSCLC	53 (68.8%)	43 (70.5%)	–
SCLC	24 (31.2%)	18 (29.5%)	–
histological subtypes of NSCLC			
adenocarcinoma	19 (35.8%)	13 (30.2%)	–
squamous-cell carcinoma	18 (34.0%)	22 (51.2%)	–
not otherwise specified (NOS) NSCLS	10 (18.9%)	7 (16.3%)	–
other	6 (11.3%)	1 (2.3%)	–
stage	77 (55.8%)	61 (44.2%)	–
IA	0 (0%)	5 (8.3%)	–
IB	1 (1.3%)	1 (1.7%)	–
IIA	2 (2.7%)	0 (0%)	–
IIB	1 (1.3%)	1 (1.7%)	–
IIIA	18 (23.7%)	6 (10.00%)	–
IIIB	18 (23.7%)	15 (25.00%)	–
IIIC	5 (6.6%)	3 (5.00%)	–
IVA	18 (23.7%)	20 (33.3%)	–
IVB	13 (17.0%)	9 (15.00%)	–
no data	2 (1.5%)		–
I–IIIA	19 (24.7%)	12 (19.7%)	–
IIIB–IVB	58 (75.3%)	49 (80.3%)	–

p-values are given for differences between with emphysema and without emphysema groups; NSCLC – non-small-cell lung cancer; SCLC – small-cell lung cancer; * no data relate to the whole study group

Table V. COPD in two main types of lung cancer – comparison of SCLC and NSCLC using Mann-Whitney test for continuous variables and the Fisher's exact test for categorical variables. Data are given as number and percentages or mean $\pm$ standard deviation

Patients	SCLC	NSCLC	p-value
n = 178	52	126	–
age	70.6 (8.2%)	70.2 (8.9%)	–
female	28 (53.8%)	54 (42.1%)	–
male	24 (46.2%)	73 (57.9%)	–
smoking status	45	108	–
active	28 (62.2%)	63 (57.4%)	–
former	17 (37.8%)	45 (41.7%)	–
never	0 (0.0%)	1 (0.9%)	–
no data*	27 (15.2%)	–	–
COPD severity (FEV1 range)			
grade 1 (>80%)	2 (5.0%)	10 (11.4%)	–
grade 2 (50–80%)	21 (52.5%)	51 (57.9%)	–
grade 3 (30–50%)	16 (40.0%)	25 (28.4%)	–
grade 4 (<30%)	1 (2.5%)	2 (2.3%)	–
no data	52 (29.2%)	–	–
stage			
IA	0 (0.0%)	7 (5.7%)	–
IB	1 (2.0%)	1 (0.8%)	–
IIA	0 (0.0%)	3 (2.5%)	–
IIB	0 (0.0%)	3 (2.5%)	–
IIIA	6 (12.0%)	24 (19.7%)	–
IIIB	14 (28.0%)	36 (29.5%)	–
IIIC	5 (10.0%)	6 (4.9%)	–
IVA	13 (26.0%)	30 (24.6%)	–
IVB	11 (22.0%)	12 (9.8%)	–
no data	6 (3.4%)	–	–
I–IIIA	7 (13.7%)	35 (28.2%)	p = 0.041
IIIB–IVC	44 (86.3%)	89 (71.7%)	–
no data	3 (1.7%)	–	–
number of metastases			
1	11 (44.0%)	26 (60.5%)	–
2	7 (28.0%)	10 (23.2%)	–
3	6 (24.0%)	3 (7.0%)	–
4	1 (4.0%)	4 (9.3%)	–
no data	112 (62.9%)	–	–

p-values are given for differences between SCLC and NSCLC groups; n – number; NSCLC – non-small-cell lung cancer; SCLC – small-cell lung cancer; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; * no data relate to the whole study group

Discussion

The coexistence of COPD and lung cancer is a known clinical observation. However, previous studies are sometimes incomplete with only selective data available or carried out on a small number of patients (8–21). We present a large group of patients with established COPD and lung cancer with precise characteristics of both diseases performed according to current guidelines [2]. The advantage of this study is its focus on the Polish population.

The main characteristics of patients with COPD and lung cancer from other studies was shown in table VI. In our study, we reported a similar mean age of patients as in other studies as well as sex distribution, which was almost equal in men and women. It is confirmed in a few studies [9, 11, 13], but most of them show a higher proportion of men [8, 10, 14–20]. Lung cancer and COPD are the diseases generally considered attributable to men. Our results indicate the tendency of high incidence of COPD as well as lung cancer among women which was confirmed by epidemiological studies [22]. In our study, the number of women and men was similar and the features of both serious diseases unexpectedly did not differ in statistical analysis. However, smoking exposure was significantly higher in men than in women, as in other studies [22]. In women, cigarette smoke has a greater influence on developing lung cancer because of the differences in lung anatomy and lung development, as well as other factors such as different hormonal effects due to estrogen playing an important role [23]. Our observation indicates women need to be perceived on the same level in the context of careful early diagnosis and screening programs in lung cancer as well as COPD. The common opinion among physicians should be verified.

Cigarette smoke is the main risk factor for developing COPD and lung cancer [22, 24]. In our study group, almost all of the patients were exposed to cigarette smoke. Interestingly most of the patients are still current smokers after establishing the diagnosis despite medical advice to quit smoking. COPD often remains undiagnosed for a long time [19, 25]. In our group of patients, almost 50% were diagnosed with COPD during the diagnosis of lung cancer. It is a striking number and underlines the importance of active COPD diagnosing in smokers and the need for multiple pulmonary function tests in every smoking patient over the years. COPD with predominance of emphysema are known to be a poor prognostic indicator in lung cancer patients [21, 26]. In our study, more than half of patients presented COPD phenotype with emphysema. However, groups with and without emphysema did not differ statistically in clinical characteristics. COPD with emphysema-predominant phenotype decreases the 5-year survival rate up to 5.4% [26] in stage III–IV, and to 65.2% in stage I–II [27]. In our study, the survival rate is low due to the high proportion of advanced cancer stages (III and IV) (fig. 2). Stage III and IV are the most common and represent almost 70% of newly diagnosed lung cancer [28], in patients with a coexistence of COPD

even more: 68.5–88% [11, 13, 15, 17]. A similar observation was found in our study. Some explanation of more advanced stages in cases with coexistence of COPD than in lung cancer only could be a delayed diagnosis in patients with initially COPD. Patients attribute symptoms like cough and dyspnea to COPD, and vigilance for lung cancer is lower [25].

Thanks to increasing cancer vigilance and modern diagnostic methods, more lung cancers are diagnosed at the stages which are potentially resectable over the years. Surgery is the most effective treatment approach but it can only be used in patients with stages I–IIIA. 20.7% of lung cancer patients undergo surgery in USA [29], while in Poland it is about 20% [30]. In the majority of cases COPD is a serious and important contraindication for surgery, especially with severe and very severe obstruction. Because of that less patients are qualified to this radical treatment [4]. In our study, FEV1% of less than 30% was reported in only 3% of patients, but FEV1% 30–50% was reported in even 30% of patients, what had a serious influence on treatment choice. Finally, only 10% of our patients underwent surgical excision of lung cancer, which is not a satisfactory rate, but common among COPD patients [27].

SCLC represents about 13–15% of lung cancers [27]. Our study reports almost twice the incidence of SCLC in COPD patients. There are a few recent studies which analyze COPD with SCLC and NSCLC patients together [13, 16, 18]. The proportion of SCLC patients in these studies is as follows: 7.4%, 9.0%, 2.2%. The difference depends on the method of the selection of the study group. The credibility of our study is underlined by the examination of the full available database of consecutively admitted to our department patients without selection of patients. The high proportion of SCLC is undoubtedly connected with heavy smoking, also among women.

Similarly to the high proportion of SCLC in our group, we also noted the predominance of SCC in patients with NSCLC, probably as a result of the high burden of smoking history. We also compared patients with SCC versus non-SCC since SCC is much more connected with smoking than ADC. The more immunological dysfunctions and destruction of tissue present in COPD patients, the more that favors the development of SCC; for this group immunotherapy could be a promising treatment option [5]. SCC in our study group was no different from the others.

An important limitation of this study is its retrospective character. Thus, some data were lacking in some patients. It especially concerns lung cancer molecular characteristics, programmed death ligand 1 (PD-L1) expression, qualifications to modern therapies and patients' outcome.

Conclusions

In summary, COPD in patients with lung cancer is an important and growing clinical problem. High incidences of COPD as well as lung cancer among women is striking. The clinical pattern of lung cancer coexists with COPD. Lung cancer was

Table VI. Demographic data, lung cancer and COPD characteristics from articles published in years 2017–2023 focused on patients with coexistence of lung cancer and COPD. Data are given as number and percentages or mean $\pm$ standard deviation

Name, year	Patients number	M/F	Age (years)	Smoking history N/F/C (pack years)	SCLC/ NSCLC	ADC/ SCC/ other	STAGE I/II/III/IV	GOLD 1/2/3/4	Main finding
Dos Santos 2022 [15]	18	12/6	70.2 $\pm$ 9.2	69 (50–106)	ND	ND	ND	4/7/7/0	COPD with lung cancer was associated with elevated DNA damage in peripheral lymphocytes
Sandelin 2018 [16]	594	291/303	68.9 $\pm$ 8.5	ND	ND	ND	ND	ND	asthma diagnosis and use of inhaled corticosteroids were independently related to decreased risk of lung cancer in COPD patients, while the use of acetylsalicylic acid was associated with an increased risk
Yi2018 [17]	170	154/16	70.4 $\pm$ 8.9	ND/18/152 ND/10.6%/89.4%	0/100%	60/94	0/0/70/100	35/103/24/8	high prevalence of COPD among patients with advanced NSCLC. COPD patients complained about various symptoms had diminished quality of life
Schwan Media 2018 [18]	329	191/138	69.4 $\pm$ 9.0	7/121/195 2.2%/37.5%/64.0% (40.6 $\pm$ 21.1)	0/100%	126/136	11.2%/20.5%/36.0%/32.5%	ND	COPD nor other common comorbidities are significantly associated with higher mortality in NSCLC patients
Sunmi 2018 [19]	57	52/5	67.5 $\pm$ 7.4	4/22/31 7.0%/38.6%/54.4% (49.5 $\pm$ 24.2)	100%/0	ND	24/33 LD/ED	19/21/16/4	although over half of the SCLC patients receiving chemotherapy had COPD, coexisting COPD had no impact on the survival of patients with SCLC
Lim 2019 [20]	68	30/38	75.2 (48–89)	ND	7.4%/92.6%	ND	15/5/9/29	FEV1% 78.4% $\pm$ 20.2	never-smoker NSCLC patients with COPD had shorter OS times, compared to non-COPD never-smoker NSCLC patients
Takegahara 2017 [21]	108	86/22	68.3 (46–84)	ND/63/45 ND/55.6%/44.4%	0/100%	53/38	73/23/12/0	ND	for lung cancer patients with COPD, preoperative management using LABA or LAMA bronchodilators and smoking cessation can reduce the frequency of postoperative pulmonary complications after surgical lung resection
Omote 2017 [22]	43	37/6	67 $\pm$ 8	(58.5 $\pm$ 37)	0/100%	28/7/8	4/1/9/29	27/16/0/0	mild to moderate COPD did not have a significant deleterious impact on toxicity and prognosis in NSCLC patients
Wang 2018 [23]	724	636/88	62.6 $\pm$ 8.5	31.1%/68.9% (N/F and C)	9%/81%	341/263/55	71.9%/21%/ 53% (VI/III+IV)	75%/21%/4% (1/2/3 and 4)	COPD especially emphysema-predominant phenotype, is an independent prognostic risk factor for squamous carcinoma only
Yuan 2022 [24]	20	20/0	66.3 $\pm$ 7	1/7/12	0/100%	10/6/4	2/15 (I–II/III–IV)	ND	coexistence of COPD leads to worse clinical manifestations and altered gene mutation profiles in patients with NSCLC



Table VI cont. Demographic data, lung cancer and COPD characteristics from articles published in years 2017–2023 focused on patients with coexistence of lung cancer and COPD. Data are given as number and percentages or mean $\pm$ standard deviation

Suzuki 2022 [25]	132	125/7	70.5 $\pm$ 7	ND/85/47	3/132	69/52/8	98/24/9/1	66/58/8/0	the COPD phenotype with both emphysema and bronchial wall thickness on chest CT was associated with poorer performance status, greater extent of dyspnea, greater impairment of pulmonary function, and worse prognosis in patients after surgical resection of lung cancer
Yo 2022 [26]	221	200/ 21	70.7 $\pm$ 8.97	37/184 (N/F and Q)	0/100%	77/117/27	0/0/106/115	51/121/44/4	pretreatment spirometry and maximal treatment for COPD may offer a chance of optimal management for patients with advanced NSCLC.
Hu 2018 [27]	643	551/92	64.9 $\pm$ 8.5	364/79 (N and F/Q)	0/100%	302/206/35	378/117/139/9	ND	COPD is a common comorbidity of early stage lung cancer. Lung cancer patients with coexistence of COPD have obviously different clinicopathological features compared to patients without COPD, which requires special attention and management during the perioperative period of lung cancer

ADC – adenocarcinoma; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CT – computed tomography; C – current; DNA – deoxyribonucleic acid; F – female; F – former; GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; LABA – long-acting beta agonists; LAMA – long-acting muscarinic antagonist; M – male; N – never; ND – no data; NSCLC – non-small-cell lung cancer; SCC – squamous cell carcinoma; SCLC – small-cell lung cancer

considered a male disease, however the frequency of lung cancer and COPD in women and men is similar. Almost half of cigarette smoking patients were diagnosed with COPD while simultaneously diagnosing lung tumors. A long history of smoking is still the main factor for developing both of these diseases. More epidemiological studies on large groups of patients are needed for a full understanding of the correlation between COPD and lung cancer.

Article information and declarations

Data availability statement

All data generated or analyzed during this study are included in this article. Further enquiries can be directed to the corresponding author.

Ethics statement

This study protocol was reviewed and approved by the Committee of Research Ethics of the Medical University of Warsaw.

Author contributions

Robert Uliński – responsible for the concept and design of the study; involved in data collection; analyzed the data; was responsible for statistical analysis; wrote the manuscript. Marta Dąbrowska – responsible for the concept and design of the study.

Joanna Domagała-Kulawik – responsible for the concept and design of the study; analyzed the data; wrote the manuscript.

All authors edited and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgments

The authors thank Iwona Kwiecień for her supervision.

Conflict of interest

Non declared

Robert Uliński

Medical University of Warsaw
Pulmonary Diseases and Allergy
Department of Internal Medicine
ul. Żwirki i Wigury 61a
02-091 Warszawa, Poland
e-mail: robert.ulinski@wp.pl

Received: 28 Aug 2023

Accepted: 17 Oct 2023

References

- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391(10125): 1023–1075, doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3, indexed in Pubmed: 29395269.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease report; 2020. <https://goldcopd.org/> (20.06.2023).
- Durham AL, Adcock IM. The relationship between COPD and lung cancer. *Lung Cancer*. 2015; 90(2): 121–127, doi: 10.1016/j.lungcan.2015.08.017, indexed in Pubmed: 26363803.
- Hashimoto N, Matsuzaki A, Okada Yu, et al. Clinical impact of prevalence and severity of COPD on the decision-making process for therapeutic management of lung cancer patients. *BMC Pulm Med*. 2014; 14, doi: 10.1186/1471-2466-14-14, indexed in Pubmed: 24498965.
- Uliński R, Kwiecień I, Domagała-Kulawik J. Lung Cancer in the Course of COPD-Emerging Problems Today. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(15), doi: 10.3390/cancers14153819, indexed in Pubmed: 35954482.
- <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Thoracic-Tumours-2021> (20.06.2023).
- Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, et al. The 8 lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg*. 2018; 8(7): 709–718, doi: 10.21037/qims.2018.08.02, indexed in Pubmed: 30211037.
- Dos Santos CF, Braz MG, de Arruda NM, et al. DNA damage and antioxidant capacity in COPD patients with and without lung cancer. *PLoS One*. 2022; 17(11): e0275873, doi: 10.1371/journal.pone.0275873, indexed in Pubmed: 36327269.
- Sandelin M, Mindus S, Thuresson M, et al. Factors associated with lung cancer in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 1833–1839, doi: 10.2147/COPD.S162484, indexed in Pubmed: 29922050.
- Yi YS, Ban WHO, Sohng KY. Effect of COPD on symptoms, quality of life and prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): 1053, doi: 10.1186/s12885-018-4976-3, indexed in Pubmed: 30373585.
- Media AS, Persson M, Tajhizi N, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities' influence on mortality in non-small cell lung cancer patients. *Acta Oncol*. 2019; 58(8): 1102–1106, doi: 10.1080/0284186X.2019.1612942, indexed in Pubmed: 31092081.
- Ju S, Lee HR, Kim JY, et al. Impact of coexistent chronic obstructive pulmonary disease on the survival of patients with small cell lung cancer receiving chemotherapy. *Thorac Cancer*. 2018; 9(10): 1271–1278, doi: 10.1111/1759-7714.12832, indexed in Pubmed: 30109781.
- Lim JUK, Yeo CD, Rhee CK, et al. Comparison of clinical characteristics and overall survival between spirometrically diagnosed chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and non-COPD never-smoking stage I-IV non-small cell lung cancer patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019; 14: 929–938, doi: 10.2147/COPD.S190244, indexed in Pubmed: 31118602.
- Takegahara K, Usuda J, Inoue T, et al. Preoperative management using inhalation therapy for pulmonary complications in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 65(7): 388–391, doi: 10.1007/s11748-017-0761-5, indexed in Pubmed: 28281043.
- Omote N, Hashimoto N, Morise M, et al. Impact of mild to moderate COPD on feasibility and prognosis in non-small cell lung cancer patients who received chemotherapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 3541–3547, doi: 10.2147/COPD.S149456, indexed in Pubmed: 29270008.
- 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: 3767–3776, doi: 10.2147/COPD.S168048, indexed in Pubmed: 30538439.
- Yuan L, Guo T, Hu C, et al. Clinical characteristics and gene mutation profiles of chronic obstructive pulmonary disease in non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2022; 12: 946881, doi: 10.3389/fonc.2022.946881, indexed in Pubmed: 36267961.
- Suzuki Y, Kitaguchi Y, Ueno F, et al. Associations Between Morphological Phenotypes of COPD and Clinical Characteristics in Surgically Resected Patients with COPD and Concomitant Lung Cancer. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022; 17: 1443–1452, doi: 10.2147/COPD.S366265, indexed in Pubmed: 35761955.
- Jo H, Park S, Kim NE, et al. Impact of COPD Treatment on Survival in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Clin Med*. 2022; 11(9), doi: 10.3390/jcm11092391, indexed in Pubmed: 35566517.
- Hu XL, Xu ST, Wang XC, et al. Status of coexisting chronic obstructive pulmonary disease and its clinicopathological features in patients undergoing lung cancer surgery: a cross-sectional study of 3,006 cases. *J Thorac Dis*. 2018; 10(4): 2403–2411, doi: 10.21037/jtd.2018.03.165, indexed in Pubmed: 29850146.
- Gao YH, Guan WJ, Liu Qi, et al. Impact of COPD and emphysema on survival of patients with lung cancer: A meta-analysis of observational

- studies. *Respirology*. 2016; 21(2): 269–279, doi: 10.1111/resp.12661, indexed in Pubmed: 26567533.
22. 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, doi: 10.1136/bmjopen-2018-021611, indexed in Pubmed: 30287668.
 23. Orzolek J, Sobieraj J, Domagala-Kulawik J. Estrogens, Cancer and Immunity. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(9), doi: 10.3390/cancers14092265, indexed in Pubmed: 35565393.
 24. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, et al. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J*. 2016; 48(3): 889–902, doi: 10.1183/13993003.00359-2016, indexed in Pubmed: 27174888.
 25. Dai J, He Y, Maneenil K, et al. Timing of chronic obstructive pulmonary disease diagnosis in lung cancer prognosis: a clinical and genomic-based study. *Transl Lung Cancer Res*. 2021; 10(3): 1209–1220, doi: 10.21037/tlcr-20-1017, indexed in Pubmed: 33889503.
 26. Ajimizu H, Ozasa H, Sato S, et al. Survival impact of treatment for chronic obstructive pulmonary disease in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 23677, doi: 10.1038/s41598-021-03139-5, indexed in Pubmed: 34880386.
 27. Wang Q, Gümüş ZH, Colarossi C, et al. SCLC: Epidemiology, Risk Factors, Genetic Susceptibility, Molecular Pathology, Screening, and Early Detection. *J Thorac Oncol*. 2023; 18(1): 31–46, doi: 10.1016/j.jtho.2022.10.002, indexed in Pubmed: 36243387.
 28. Guibert N, Barlesi F, Descourt R, et al. Characteristics and Outcomes of Patients with Lung Cancer Harboring Multiple Molecular Alterations: Results from the IFCT Study Biomarkers France. *J Thorac Oncol*. 2017; 12(6): 963–973, doi: 10.1016/j.jtho.2017.02.001, indexed in Pubmed: 28189832.
 29. lung.org/media/press-releases/solc. <https://www.lung.org/media/press-releases/solc-2021> (2021).
 30. Adamek M, Biernat W, Chorostowska-Wynimko J, et al. Lung Cancer in Poland. *J Thorac Oncol*. 2020; 15(8): 1271–1276, doi: 10.1016/j.jtho.2020.03.035, indexed in Pubmed: 32718535.

8.3. Publikacja nr 3

American Journal of

Case Reports

Received: 2024.08.22

Accepted: 2024.12.11

Available online: 2025.02.12

Published: 2025.04.01

e-ISSN 1941-5923

© Am J Case Rep, 2025; 26: e946280

DOI: 10.12659/AJCR.946280

Authors' Contribution:
Study Design: A
Data Collection: B
Statistical Analysis: C
Data Interpretation: D
Manuscript Preparation: E
Literature Search: F
Funds Collection: G

AB CDEF 1,2 Robert Uliński
CDEF 2 Piotr Korczyński 
ACDEF 3 Joanna Domagała-Kulawik 

1 Doctoral School, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

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

3 Institute of Clinical Sciences, Maria Skłodowska-Curie Medical Academy, Warsaw, Poland

Corresponding Author: Robert Uliński, e-mail: robert.ulinski@wum.edu.pl

Financial support: None declared

Conflict of interest: None declared

Case series

Patients: Male, 46-year-old • Female, 53-year-old • Female, 50-year-old

Final Diagnosis: Lung cancer

Symptoms: Cough

Clinical Procedure: —

Specialty: Oncology

Objective: Rare coexistence of disease or pathology

Background: The coexistence of lung cancer with COPD has received increasing attention in recent years. These 2 entities are attributed to older age, with a mean age of around 70 years old. Here, we present 3 fatal cases of lung cancer and COPD in uncommonly young patients (45-55 years old).

Case Reports: The first patient, 46-year-old man, reported progressive tiredness, and recurrent sub-febrile states, without recovery despite empiric treatment with 3 antibiotics. He was diagnosed with SCC and referred for chemoradiotherapy, but he died within 6 months. The second patient was 53-year-old women with hemoptysis, tiredness, loss of weight, spine pain, and cough, who was first diagnosed with pneumonia. Her first bronchoscopy was not diagnostic. A second bronchoscopy performed 2 weeks later was successful and she was diagnosed with large-cell carcinoma. She was referred for chemoradiotherapy, but died within 1 month. The third patient was 50-year-old women with chest pain radiating to her left shoulder and hoarseness. She was diagnosed with advanced SCLC, and was referred immediately for chemotherapy with immunotherapy, but did not respond well to treatment and died a few months later.

Conclusions: Age seems to be one of the factors that can delay cancer diagnosis. To the best of our knowledge, the literature contains no reports about young patients with coexistence of lung cancer and COPD. We emphasize the importance of these diseases in differential diagnosis in younger patients when reported with systemic symptoms.

Keywords: Carcinoma, Bronchogenic • Pulmonary Disease, Chronic Obstructive • Smoking • Young Adult

Full-text PDF: <https://www.amjcaserep.com/abstract/index/idArt/946280>

 2249  1  4  15



Publisher's note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher

This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0)

e946280-1

Indexed in: [PMC] [PubMed] [Emerging Sources Citation Index (ESCI)] [Web of Science by Clarivate]

86

Introduction

Lung cancer is the second most commonly diagnosed cancer. Its prognosis is very poor, and in most countries only 10-20% of patients survive 5 years after diagnosis [1]. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third leading cause of death worldwide, with over 3.3 million deaths yearly [2]. Both of these diseases are associated with older age, with mean age around 70 years [3]. Only about 10% of patients diagnosed with either of these diseases are under 55 years old [4,5]. Age under 55 years is even less frequent among patients with co-existence of lung cancer and COPD, at less than 2% [6], although every year around 15 000 young patients are diagnosed with these 2 diseases worldwide [2]. Smoking remains the main risk factor for developing both diseases. Cigarette smoking increases lung cancer risk by 10-fold to 30-fold, with a proportional relationship with the number of cigarettes and the number of years smoked. There is similar relationship between smoking and COPD [6].

Case Reports

Case 1

Patient 1 was a 46-year-old man with a history of 50 pack-years of tobacco smoking, without diagnosed diseases, who was admitted to the Department of Pulmonary Diseases. He reported progressive tiredness in the last 5 months that at first did not bother him, and in the last 1.5 months had recurrent sub-febrile states, productive cough, and occasional dyspnea. Symptoms did not resolve despite empiric treatment with 3 antibiotic therapies. He was not taking any long-term medications and had not been diagnosed with any disease. He lived in a city with over 500 000 inhabitants, in a flat on the third floor with his wife and son, and worked in an office. His parents and wife were also smokers. During admission he was in fairly good general condition and his vital signs were within normal limits. Physical examination revealed muted vesicular breath sounds at the bottom of the left lung. Laboratory blood tests revealed a high white blood cell count and elevated C-reactive protein: WBC $16.9 \times 10^9/l$, NEU $13.8 \times 10^9/l$, CRP 91.6 mg/l. Chest X-ray revealed a large mass in the left lung, and extending to the mediastinum. A CT scan showed a nodular lesion in the left lung. An abdominal ultrasound showed no abnormal results. Lung spirometry revealed moderate irreversible airflow obstruction: FEV1=2.30l, 61% of predicted value, FVC=3.71l, 78% of predicted value, FEV1/FVC=62.11%, and after 400 mcg of salbutamol FEV1=2.40l, 64% of predicted value, FVC=3.73l, 79% of predicted value, FEV1/FVC=64.21%. After exclusion of other causes of irreversible obstruction, grade B (GOLD) COPD was diagnosed. Treatment with tiotropium, long-acting muscarinic antagonist (LAMA), and salbutamol in case of dyspnea

was started. Because of the findings in the CT, bronchoscopy was performed, which showed an exophytic tumor in the ostium of the left upper-lobe bronchus, and a bronchial biopsy was taken from this tumor. Additionally, transbronchial biopsy of a lymph node from group 7 supplied material for histopathologic examination. Finally, squamous cell carcinoma was confirmed. His lung cancer was staged as IIIB (T3N2M0). After an oncology team discussion, he was referred for chemoradiotherapy. He died 6 months after his diagnosis of lung cancer due to pneumonia complicated by COPD not responding to targeted antibiotic treatment (Table 1).

Case 2

Patient 2 was a 53-year-old woman with a history of 30 pack-years of tobacco smoking, treated COPD in grade B (GOLD), hypertension, and history of surgery for a hip fracture 5 years ago. She was admitted to the Department of Pulmonary Diseases for diagnostic bronchoscopy. She reported having hemoptysis, tiredness, exertional dyspnea, unintentional loss of weight, cervical and thoracic spine pain, and a cough. Lung spirometry performed 5 months before revealed moderate irreversible airflow obstruction: FEV1=0.91l, 41% of predicted value, FVC=1.63l, 58% of predicted value, FEV1/FVC=55.96%, and after 400 mcg of salbutamol FEV1=1.14l, 66% of predicted value, FVC=1.87l, 79% of predicted value, FEV1/FVC=60.72%. After exclusion of other causes of irreversible obstruction and with symptoms as productive cough, COPD was diagnosed in a grade B (GOLD). During her most recent hospitalization, FEV1 was 0.87l (39% of predicted value). She lived in a city with more than 100 000 inhabitants in a semi-detached house with husband, and worked as a shop assistant. Her father and husband were smokers, but her mother was not. She was hospitalized 2 weeks earlier in another department of pulmonary diseases with a diagnosis of pneumonia. The bronchoscopy performed during her previous hospitalization did not reveal pathologic changes, despite a large amount of suppurative secretion. The following lesions were described in her chest CT: the tumor was 68×87×82 mm in the hilum and segments 3, 5, and lower lobe of the right lung. The tumor surrounded the right main bronchus, and main bronchi of all lobes without the obstruction. The tumor pressed the superior vena cava in the proximal part measuring 4×14 mm and the right main pulmonary vein in the whole course. During admission, she was in fairly good general condition, with vital parameters within normal limits and 98% oxygen saturation. Physical examination revealed muted vesicular breath sounds at the middle and inferior lobe of the right lung. Laboratory blood tests revealed increased count of white blood cells and elevated level of C-reactive protein: WBC $33.55 \times 10^9/l$, NEU $25.52 \times 10^9/l$, LMF $4.1 \times 10^9/l$, CRP 106.9 mg/l. There were distension of the jugular veins and widened superficial vein on the upper-front chest, but peripheral lymph nodes were not enlarged. A second

Table 1. Timeline for patient's diagnosis, treatment, and progression.

Timeline (46-year-old patient)		-5 months	-1.5 months	0	0-6 months	+6 months
Sequence of events		Progressive tiredness, not bothering patient at first	Recurrent sub- febrile states	Hospitalization – lung cancer diagnosis, COPD diagnosis	Chemoradiotherapy	Death
Diagnostic Pathway				Chest X-ray lungs CT scan, bronchoscopy, spirometry,		
Timeline (53-year-old patient)	-5 months	-2.5 months	-2 weeks	0	0-17 days	+17 days
Sequence of events	COPD Diagnosis	Hemoptysis, cough, tiredness, dyspnea, loss of weight, pain of thoracic spine	Hospitalization and treatment of pneumonia	Hospitalization Lung cancer diagnosis	Referral for chemoradiotherapy	Death
Diagnostic Pathway	Spirometry		Bronchoscopy	Chest X-ray lungs CT scan, bronchoscopy, histopathology		
Timeline (50 years old patient)		-2 weeks	0	0-5 months	+5 months	+8 months
Sequence of events		Chest pain radiating to her left shoulder for couple days and hoarseness	Hospitalization Lung cancer and COPD diagnosis	Chemotherapy with immunotherapy carboplatin, etoposide, atezolizumab	Hospitalization: drug-induced (atezolizumab) autoimmunologic encephalitis	Death
Diagnostic Pathway			Chest X-ray lungs CT scan, bronchoscopy, spirometry		MRI and cerebrospinal fluid analysis	

bronchoscopy showed widened main carina, edematous and hyperemic mucosa of bronchi to the upper- and middle-right lobes, and enlarged subcarinal lymph nodes (Figure 1). An aspiration biopsy was performed from subcarinal lymph nodes and supplied material for histopathologic examination, in which large-cell carcinoma was confirmed. Her lung cancer was staged as IIIB (T4N2M0). After oncology team discussion, the patient was referred for chemoradiotherapy, but she died 17 days after diagnosis of lung cancer during treatment of recurrent pneumonia complicated by COPD, not responding to targeted antibiotic treatment (Table 1).

Case 3

Patient 3 was a 50-year-old woman with a history of 35 pack-years of tobacco smoking and hypertension, who was admitted to the Department of Pulmonary Diseases. She reported chest pain radiating to her left shoulder for a few days and hoarseness. She lived alone in a detached house in a rural area and worked as an office worker. Her parents were smokers. During admission, she was in a fairly good general condition, and her vital signs were within normal limits except for blood pressure at 150/70 mmHG. Physical examination

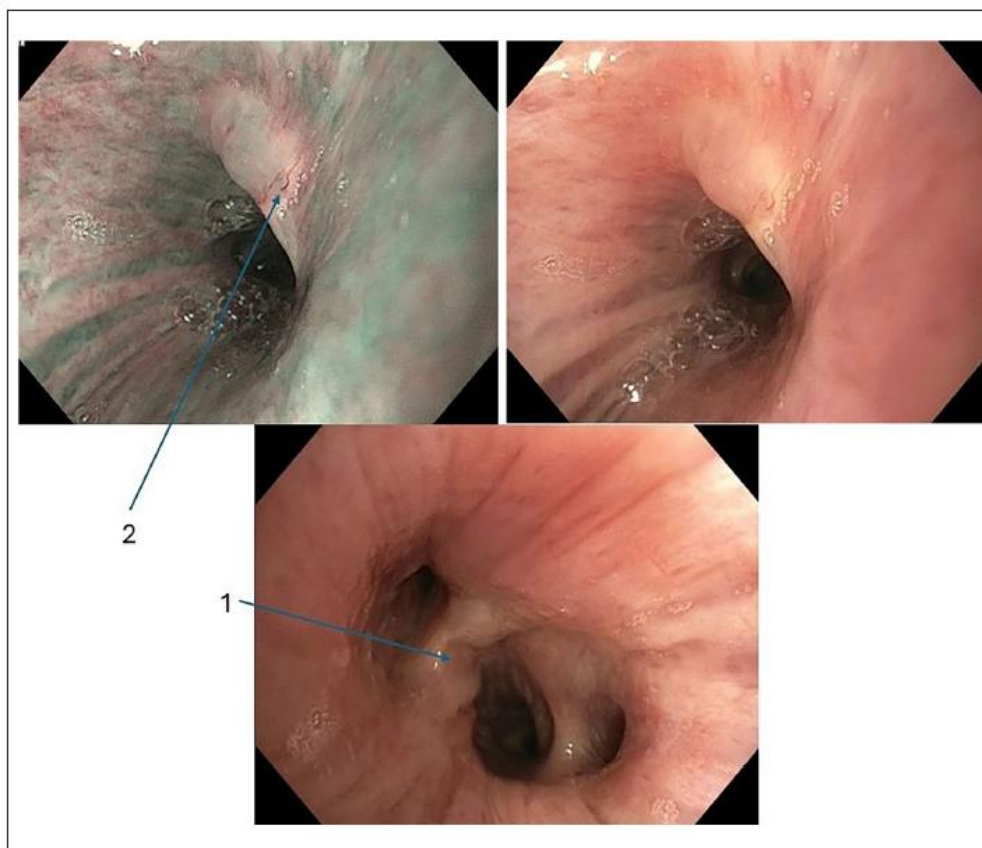


Figure 1. Bronchoscopy. Widened main carina (1), edematous and hyperemic mucosa of bronchi (2) to the upper and middle right lobes, and enlarged subcarinal lymph nodes.

did not reveal abnormalities except for a scar after a cholecystectomy performed years ago. Laboratory blood tests revealed increased count of white blood cells and elevated level of C-reactive protein: WBC $11.02 \times 10^9/l$, NEU $7.11 \times 10^9/l$, CRP 18.3 mg/l. Myocardial infarction was excluded. A large mass in the middle region of the left lung interflowing with enlarged left hilum was described in the chest X-ray (Figure 2), which was specified as a spiculated $44 \times 50 \times 67$ mm tumor in the left lung hilum on CT scan (Figure 3). The tumor touched the pulmonary trunk and the left pulmonary artery, and narrowed branches of the left pulmonary artery to segments 1+2 and 3. There were visible condensations in the lung's parenchyma around the tumor in all segments of the upper-left lobe. Pathologically enlarged mediastinal, subclavicular left and cervical lymph nodes, and left hilum were detected. There was fluid in the left pleura but no signs of other metastases in the chest CT. Lung spirometry revealed irreversible severe airflow

obstruction: $Fev_1=1.12l$, 47% of predicted value, $FVC=1.96l$, 65% of predicted value, and $FEV_1/FVC=57.32\%$. After receiving 400 mcg of salbutamol, FEV_1 was 1.43, 60% of predicted value, and FVC was 2.24l, 74% of predicted value. Her FEV_1/FVC was 63.97%. A bronchodilator test was positive. After exclusion of other causes of irreversible obstruction, COPD was diagnosed in grade B (GOLD). Treatment with long-acting beta-agonists (LABA) was started. Bronchoscopy revealed an exophytic tumor closing bronchus LB3 (Figure 4). Endobronchial biopsy of the tumor supplied material for histopathologic examination, and transbronchial needle aspiration (TBNA) for lymph nodes groups 4b and 7 and small-cell lung carcinoma was confirmed in all samples. After oncology team discussion, she was referred for chemotherapy with immunotherapy (carboplatin, etoposide, atezolizumab). The first treatment cycle was given 20 days after admission to the hospital with her first symptoms. During treatment, she had 2 epileptic seizures, loss of

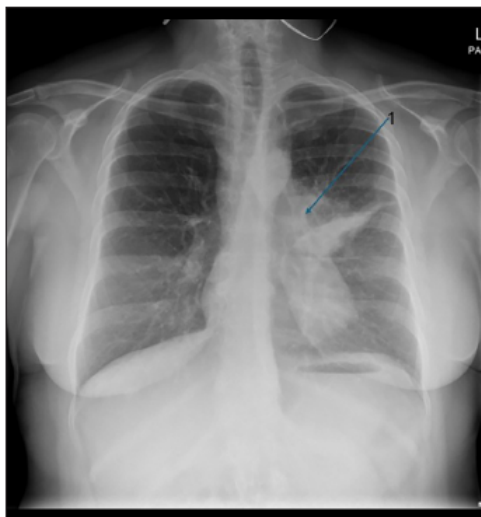


Figure 2. Chest X-ray. A large mass in the middle region of left lung interflowing with enlarged left hilum (1).

recent memory, and disorientation. After MRI and cerebrospinal fluid analysis, drug-induced (atezolizumab) autoimmune encephalitis was diagnosed. There were severe metastases to the central nervous system and to other organs. The patient was gradually deteriorating neurologically and died due to sepsis 8 months after diagnosis (Table 1).

Discussion

The coexistence of lung cancer with COPD has received increasing attention in recent years. These 2 entities are attributed to older age, with a mean age around 70 years [3]. Here, we present 3 fatal cases of lung cancer and COPD in relatively young patients. To the best of our knowledge, only about 10% of patients diagnosed with lung cancer or COPD are under 55 years old, and less than 2% have coexistence of both diseases [4-8]. COPD in people younger than age 40 is extremely rare. The genetic mutation (alpha-1 antitrypsin deficiency) is strongly associated with the beginning of COPD in young patients [9].

Lung cancer diagnosis is often delayed in young people, but the same symptoms in older patients would clearly suggest lung cancer and accelerate diagnosis and treatment. Our patients were diagnosed only after acute illness or in the hospital departments, with long-lasting symptoms. The best outcomes occur when the diagnosis of lung cancer is made in asymptomatic patients and in the early cancer stage, which allows for radical treatment and significantly increases survival. In

Patient 1, the late diagnosis was caused by susception of an infection, which postponed lung cancer diagnosis. In Patient 2, the late diagnosis was caused by the coexistence of pneumonia, which is why there was no diagnostic first bronchoscopy. She would have been a good candidate for radical surgery, which can be curative [10]. Patient 3 was very quickly diagnosed after the first symptoms occurred, treatment was started immediately, and she was young and in good general condition; however, her lung cancer was in an advanced stage and did not respond well to the treatment. She died within a few months with immunotherapy complications and progression of disease.

The most significant problem of young patients with coexistence of COPD and lung cancer is late diagnosis. In younger patients, symptoms are rarely attributed to possible lung cancer. Secondly, in patients with COPD, the COPD symptoms can mask some of the new lung cancer symptoms. These factors can delay diagnosis of lung cancer [11]. Delayed diagnosis of either of these 2 diseases and suboptimal treatment can lead to death. All of our 3 patients were heavy smokers, which is the main risk factor for developing COPD and lung cancer. All of them may have benefitted from LDCT in an asymptomatic period of lung cancer disease. Radiation with modern CT is relatively low, and costs of effective screening is much less than treatment of lung cancer and subsequent comorbidities. The most powerful therapeutic approach for NSCLC is surgical lung resection, which is possible mainly in stages I, II, and IIIa. Young patients are usually good candidates for radical surgery because of their good general condition [2]. Screening using LDCT significantly reduces mortality due to lung cancer, and several scientific societies now recommend this technique, usually in patients above 50-55 years old [12,13]. The discussion on modifications of indication to LDCT is ongoing [14]. It is currently under discussion if the screening should be performed in patients younger than 50 years old, and our study supports the need for this modification.

The coexistence of COPD, especially emphysematous COPD, decreases survival of patients with lung cancer, regardless of histological type of cancer, as revealed by most studies [15]. In 2 of our cases, COPD was diagnosed during diagnosis of lung cancer. Early spirometry in the asymptomatic period can lead to early COPD diagnosis and would be beneficial for all patients. Proper COPD treatment, which avoids exacerbations, is known to increase survival and extend life. It is so important to have oncological vigilance and perform regular spirometry in younger smokers aged 40-55 years old who present symptoms like cough, dyspnea, or tiredness, or do not present any symptoms. Despite being young, our 3 patients had low spirometric parameters. Spirometry is not included in the most recently GOLD recommendation for COPD qualification, but our results show the usefulness of pulmonary function testing,

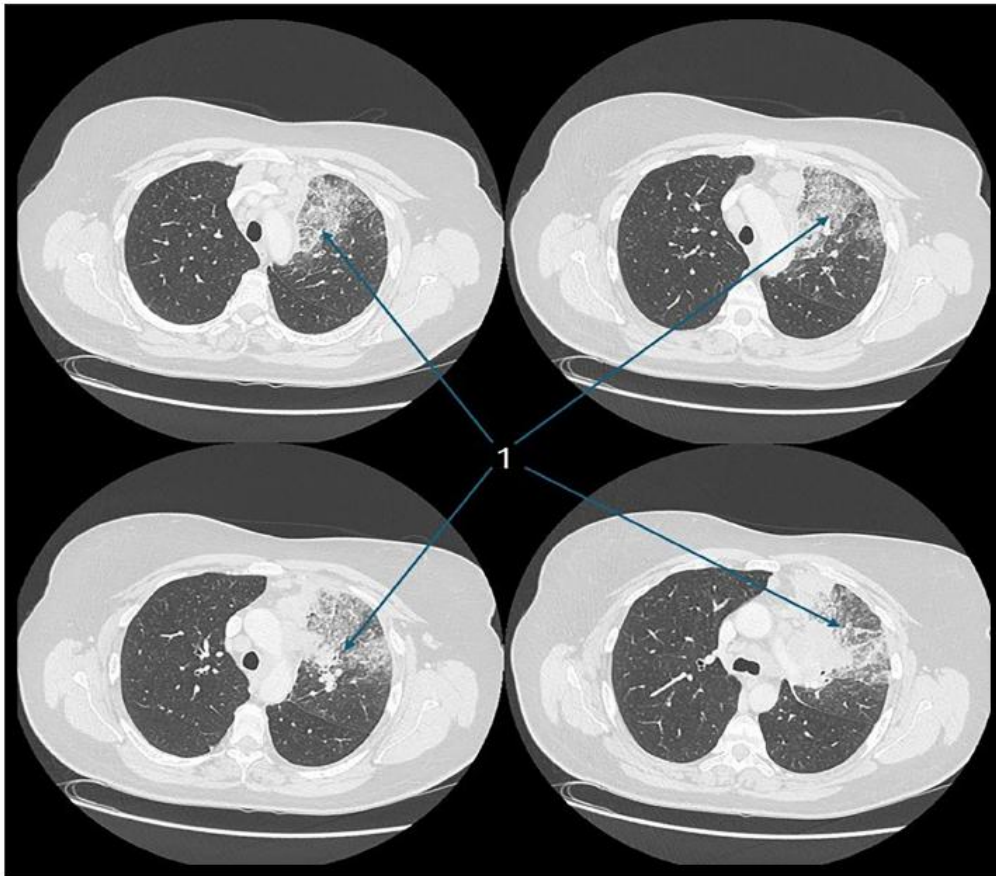


Figure 3. Chest CT. A spiculated tumor in the left lung hilum (1).

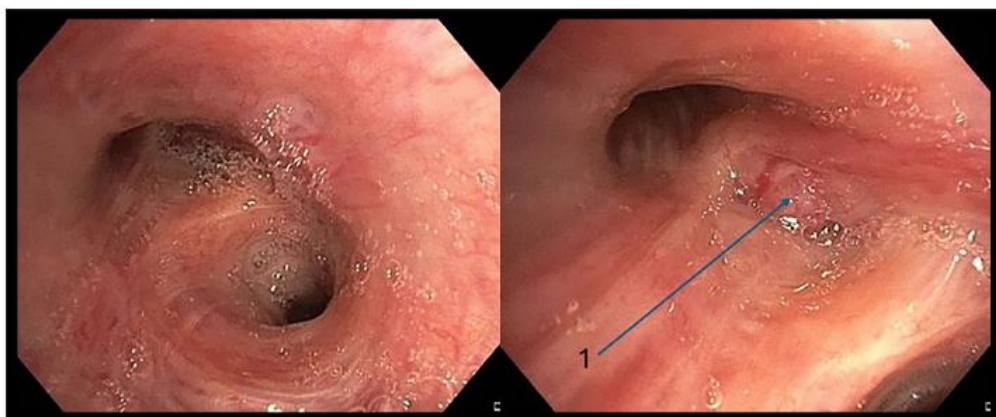


Figure 4. Bronchoscopy. An exophytic tumor closing bronchus LB3 (1).

which is especially useful during qualification to bronchoscopy and, if possible, surgical treatment.

Conclusions

Lung cancer and COPD are diseases attributed to older age, but should not be forgotten in younger patients. Moreover, oncologic vigilance is needed, especially in heavy smokers, patients with pneumonia, atypical pulmonary infection, or cough, even if these symptoms are presented by younger patients. Lastly, we strongly emphasize the need for extension of the criteria for screening for lung cancer and COPD for young smokers.

References

- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): Analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-75
- 2023 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 report); 2023; Available online: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> [accessed on 20.11.2024]
- Uliński R, Kwieciński I, Domagała-Kulawik J. Lung cancer in the course of COPD-emerging problems today. *Cancers (Basel)*. 2022;14(15):3819
- De Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(3):220-33
- Gogou E, Kotsiou OS, Siachpazidou DS, et al. Underestimation of respiratory symptoms by smokers: A thorn in chronic obstructive pulmonary disease diagnosis. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2021;31(1):14
- Leiter A, Veluswamy RR, Wisnivesky JP. The global burden of lung cancer: Current status and future trends. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20:624-39
- Uliński R, Dąbrowska M, Domagała-Kulawik J. Lung cancer in the course of chronic obstructive pulmonary disease – the clinical picture in light of current diagnostic recommendations. *Nowotwory J Oncol*. 2023;73(6):325-37
- Balzer BWR, Loo C, Lewis CR, et al. Adenocarcinoma of the lung in childhood and adolescence: A systematic review. *J Thorac Oncol*. 2018;13(12):1832-41
- Ribeiro JD, Fischer GB. Chronic obstructive pulmonary diseases in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(6 Suppl. 1):S11-S25
- Seigneurin A, Delafosse P, Trétarre B, et al. Are comorbidities associated with long-term survival of lung cancer? A population-based cohort study from French cancer registries. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1091
- National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365:395-409
- Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(1):33-38
- Gonzalez J, Marin M, Sánchez-Salcedo P, Zulueta JJ. Lung cancer screening in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Transl Med*. 2016;4(8):160
- Kauczor HJ, von Stackelberg O, Nischwitz E, et al. Strengthening lung cancer screening in Europe: fostering participation, improving outcomes, and addressing health inequalities through collaborative initiatives in the SOLACE consortium. *Insights Imaging*. 2024;15:252
- Gao YH, Guan WJ, Liu Q, et al. Impact of COPD and emphysema on survival of patients with lung cancer: A meta-analysis of observational studies. *Respirology*. 2016;21(2):269-79

Statement

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

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this article.

Consent for publication was obtained from the patients or legal representatives.

Declaration of Figures' Authenticity

All figures submitted have been created by the authors who confirm that the images are original with no duplication and have not been previously published in whole or in part.

9. Podsumowanie wyników

Publikacja nr 1

W pierwszej publikacji szeroko omówiono temat współwystępowania raka płuca i POChP na podstawie dostępnych danych w literaturze. Zwrócono uwagę na wspólne czynniki ryzyka szczególnie: ekspozycję na dym papierosów w sposób czynny lub bierny. Dane epidemiologiczne wskazują, że POChP, niezależnie od wpływu dymu papierosowego jest czynnikiem ryzyka rozwoju raka płuca z 4-6 krotnym wzrostem ryzyka w porównaniu z palaczami z prawidłową funkcją płuc. Omówiono ząębiające się mechanizmy patogenezy obu chorób. Zwrócono uwagę na ważne, lecz rzadko opisywane znaczenie zaburzeń immunologicznych o wspólnych mechanizmach dla POChP i raka płuca: szczególnie immunosupresji i mechanizmów autoimmunologicznych. Opisano rolę komórek układu odpornościowego w patogenezie obu chorób, szczególnie limfocytów, makrofagów i neutrofilii. Następnie opisano znane predyspozycje genetyczne i udział mechanizmów epigenetycznych oraz współchorobowość zarówno POChP, jak i raka płuca. POChP jest chorobą niejednorodną dlatego zaprezentowano w czytelnej formie zarówno dobrze znane fenotypy w POChP jak i te, które dopiero są wyszczególniane. Omówiono wpływ POChP na ograniczenia diagnostyki i leczenia raka płuca. Podkreślono, że zaawansowana POChP jest poważnym ograniczeniem radykalnego leczenia raka płuca.

Publikacja nr 2

Podczas przygotowywania pracy nr 1 stwierdzono, że prace oryginalne opisujące chorych na raka płuca i POChP nie są liczne, a wyniki niekiedy rozbieżne. To stanowiło przesłankę do podjęcia badania, które zaowocowało publikacją nr 2.

Dane demograficzne i kliniczne zostały zebrane retrospektywnie na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów hospitalizowanych i diagnozowanych z powodu guza płuca w okresie między pierwszym stycznia 2016, a 30 czerwca 2022 w pojedynczym oddziale pulmonologicznym. W tych latach 982 pacjentów z guzem płuca było hospitalizowanych w oddziale, z których u 524 potwierdzono raka płuca. POChP zostało potwierdzone u 180 z nich (34.4%). 180 pacjentów z współwystępowaniem raka płuca i POChP zostało włączonych do grupy badanej.

Średnia wieku w grupie badanej wyniosła 70,4 lat. Największą grupę stanowili pacjenci w wieku między 65 a 75 lat (45,0%), 54,9% stanowili mężczyźni, a 46,1% stanowiły kobiety. 99% pacjentów było palaczami papierosów, pozostały 1% był narażony na bierne palenie, 58,7% chorych nadal paliło papierosy w trakcie rozpoznania guza płuca. U 77,7% pacjentów w wywiadzie stwierdzono między 20, a 60 paczkolet, a u 13,5 % ponad 60 paczkolet. Mężczyźni byli narażeni na zdecydowanie większą ilość dymu papierosowego niż kobiety ($p=0.001$). U prawie połowy pacjentów rozpoznanie POChP ustalono dopiero w trakcie diagnostyki raka płuca (46,7%). Najczęściej stwierdzano umiarkowaną obturację (56,9%), następnie ciężką (31,6%), lekką (3,9%) i bardzo ciężką (2,3%). Rozedma występowała u 55,9% pacjentów. U 86,7% badanych stwierdzono przynajmniej 1 chorobę współwystępującą, a u 48,9% co najmniej 3 choroby współwystępujące. Najczęściej występowało nadciśnienie tętnicze (58,9%), niewydolność serca (21,7%), cukrzyca typ II (18,9%) i choroba wieńcowa (17,2%).

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy mężczyznami i kobietami pod względem czynników: status palenia, nasilenie obturacji, obecność rozedmy i liczby chorób współwystępujących.

W grupie badanej typ histologiczny raka niedrobnokomórkowego (NDRP) stanowił 71,1%, a raka drobnokomórkowego (DRP) 8,9%. Płaskonabłonkowy rak płuca był najczęstszym podtypem raka NDRP - 41,4%, następnie był rak gruczołowy - 36,7%, rak niedrobnokomórkowy bez określonego podtypu (NOS) - 14,9% i wielkokomórkowy rak płuca - 7,0%. Stopień III raka płuca występował u 52,5% pacjentów, stopień IV u 38,4%, stopień I u 5,7% i stopień II u 3,4%. Rak niedrobnokomórkowy potencjalnie resekcyjny chirurgicznie (stopień I-IIIa) stanowił jedynie 26,6%. Stosunkowo często występował płyn w jamie opłucnej - 38,8%. Najczęściej stwierdzano przerzuty do płuca (21,7%), wątroby (15,3%), nadnerczy (14,4%), kości (14,4%), centralnego układu nerwowego (7,69%) i węzłów chłonnych (7,69%).

Nie było istotnych różnic między kobietami i mężczyznami pod względem typu histologicznego raka płuca, lokalizacji raka, obecności płynu w opłucnej, stopnia zaawansowania raka płuca oraz obecności i lokalizacji przerzutów. Niestety, dane odnośnie leczenia były ograniczone. Tylko 10,9% pacjentów poddano leczeniu operacyjnemu mimo, że stopień I-IIIa raka płuca stwierdzono u 26,6%. Najczęstszym sposobem terapii było leczenie

paliatywne (29,7%). Chemioradioterapię zastosowano u 21,9% pacjentów. Przeżycie pacjentów wyniosło jedynie 6,25%. Nie było różnic pomiędzy mężczyznami i kobietami.

Analiza porównawcza pacjentów z i bez rozedmy nie wykazała istotnych różnic pod względem charakterystyki klinicznej. Większość pacjentów z rozedmą stanowili mężczyźni. Chorzy na POChP i DRP mieli istotnie bardziej zaawansowany stopień raka niż chorzy na NDRP ($p < 0.05$). Mediana paczkolet w obu grupach była taka sama i wynosiła 45. Nie było różnic statystycznych pod względem pozostałych porównywanych czynników.

Całokształt wyników podkreśla częste występowanie POChP wśród chorych na raka płuca, interesujące jest to, że występuje równie często u kobiet jak i u mężczyzn. U znacznego odsetka chorych POChP została rozpoznana dopiero w trakcie diagnostyki guza płuca.

Publikacja nr 3

Wynikiem badania dużej grupy chorych na raka płuca i POChP była obserwacja, że te poważne obciążenia występują również w grupie młodych chorych. W publikacji nr 3 zaprezentowano i przeanalizowano przebieg kliniczny 3 śmiertelnych przypadków raka płuca i POChP u młodych pacjentów (45-55 lat). Pierwszy pacjent, 46 letni palący mężczyzna, zgłosił się z nasilającym się zmęczeniem i nawracającymi stanami podgorączkowymi trwającymi od 5 miesięcy, bez poprawy po 3-krotnym empirycznym leczeniu antybiotykami. Po wielu miesiącach rozpoznano raka płaskonabłonkowego (stopień IIIB) i POChP. Pomimo zastosowania chemioradioterapii chory zmarł w ciągu 6 miesięcy. 53 letnia paląca pacjentka, z POChP w wywiadzie, zgłaszała krwioplucie, osłabienie, utratę wagi, bóle pleców i kaszel. Początkowo zdiagnozowano zapalenie płuc. Wykonano bronchoskopię, jednak badanie okazało się niediagnostyczne ze względu na stan zapalny. Drugą bronchoskopię wykonano po 2 tygodniach i wykryto raka wielkokomórkowego płuca (stopień IIIB). Zaplanowano chemioradioterapię, jednak chora zmarła w ciągu miesiąca. Trzecia pacjentka, 50 letnia palaczka, zgłaszała ból w klatce piersiowej, promieniujący do lewej łopatki i chrypkę. Zdiagnozowano u niej zaawansowanego raka drobnokomórkowego i POChP. Została niezwłocznie podjęta chemioterapia z immunoterapią. Podczas terapii chora rozwinęła autoimmunologiczne zapalenie mózgu związane z immunoterapią. Zmarła po kilku miesiącach. U wszystkich opisanych młodych pacjentów rozpoznano raka płuca w zaawansowanym stadium. Mimo ich młodego wieku i w miarę dobrego stanu ogólnego, szybko zmarli.

Diagnoza raka płuca na wczesnym etapie zaawansowania u młodych chorych pozwala na leczenie radykalne z dużym prawdopodobieństwem pełnego wyzdrowienia. Jednak u tak młodych chorych, mimo wywiadu wieloletniego palenia papierosów, nie wykonuje się w Polsce badań przesiewowych w kierunku raka płuca.

4. Wyniki uzupełniające.

Dalsza obserwacja badanej grupy pozwoliła wykonać analizę przeżyć pacjentów pod kątem różnych czynników. Chorzy byli leczeni zgodnie z aktualnymi standardami i zaleceniami odnośnie leczenia raka płuca. Dla porównania wykonano też klasyczne krzywe Kaplana-Meiera, które prezentują ubytek odsetkowy pacjentów w funkcji czasu.

Dłuższe przeżycie prezentowali pacjenci, u których rozpoznano POChP w trakcie diagnostyki guza płuca (14,75 miesiąca) w porównaniu do pacjentów z POChP w wywiadzie (9,56 miesiąca), pacjenci z NDRP w porównaniu do tych z DRP (9,14 vs. 6,74 miesiąca), pacjenci bez płynu w opłucnej (11,2 vs. 5,15 miesiąca), pacjenci o stopniu raka płuca I i II w porównaniu z stopniem raka III i IV (18,87 i 18,47, vs. 10,45, vs 5,13 miesiąca). Wraz ze wzrostem liczby przerzutów (0, 1, 2+) następował spadek średniego przeżycia (8,42 vs. 5,62 vs. 3,4 miesiąca). Dodatkowo krótsze przeżycie zaobserwowano u pacjentów, u których stwierdzano leukocytozę, anemię, limfopenię i stan zapalny (podwyższone CRP) (Tabela 3) (Ryciny 1-4).

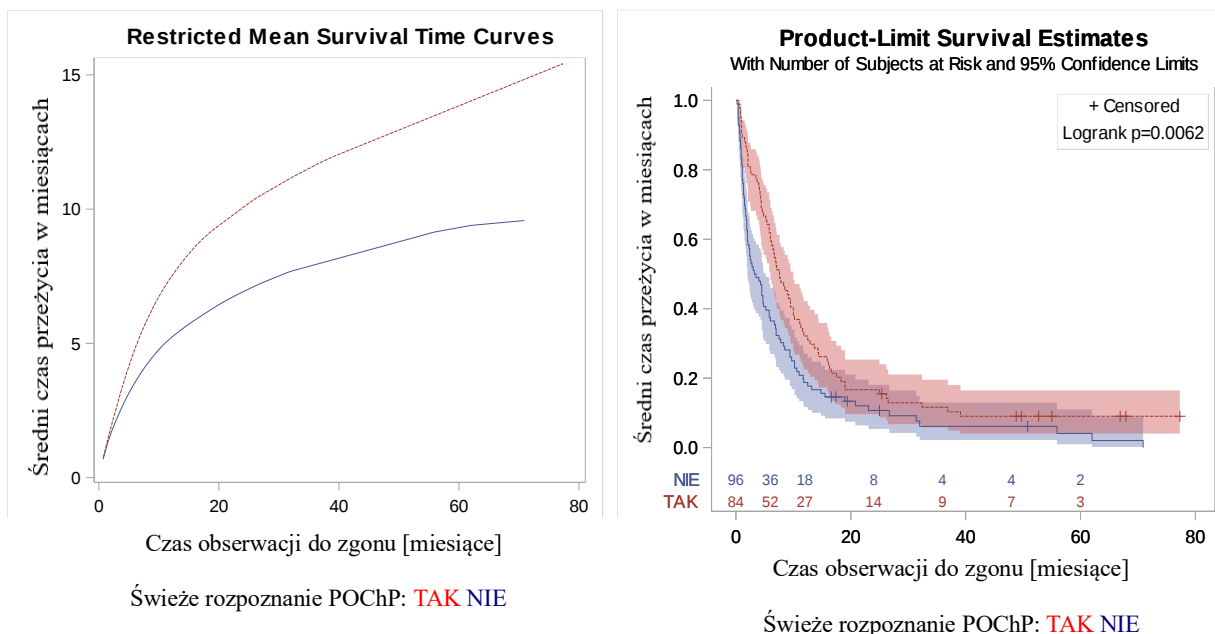
Tabela 3: Wpływ wybranych analizowanych czynników na przeżycie (w miesiącach) u chorych na raka płuca i POChP (analiza RMST).

Czynnik	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3	Grupa 4	Test Log-Rank (p)
Płeć	mężczyźni (11,66)	kobiety (12,25)			0.75
Rozpoznanie POChP w trakcie diagnostyki raka płuca	tak (14,75)	nie (9,56)			0.0062
Status palenia papierosów	obecny palacz (11,97)	były palacz (10,91)			0.49
Obecność rozedmy	tak (11,08)	nie (11,60)			0.85
FEV1 proc. wartości należnej	0-50 (9,21)	50+ (13,0)			0.056
Paczkołata	0-30 (10,75)	30-60 (12,75)	60+ (12,44)		0.95
Grupa GOLD	A (6,83)	B (5,97)	C, D (4,74)		0.79
Liczba chorób towarzyszących	0 (6,36)	1-3 (5,52)	4-10 (5,72)		0.50
Typ raka płuca	NDRP (9,14)	DRP (6,74)			0.02
Podtyp raka płuca	płaskonabłonkowy (7,02)	gruczołowy (7,93)			0.45
Obecność płynu w opłucnej	tak (5,15)	nie (11,12)			<0.0001
Stopień zaawansowania raka płuca	I (18,47)	II(18,97)	III (10,45)	IV (5,13)	<0.0001
Stopień raka płuca	IIIA (14,19)	IIIB (10,95)	IIIC (12,98)		0.55
Stopień raka płuca	IVA (4,90)	IVB (3,06)			0.009
Stopień raka płuca	I-IIIA (19,34)	IIIB-IVB (9,39)			0.0005
Obecność przerzutów	nie (10,80)	tak (4,99)			<0.0001
Obecność przerzutów	0 (8,42)	1 (5,62)	> 2 (3,4)		<0.0001
Liczba neutrocytów x10⁹/l krwi obwodowej	1.9-8.0 (9,45)	8.0+ (4,27)			<0.001

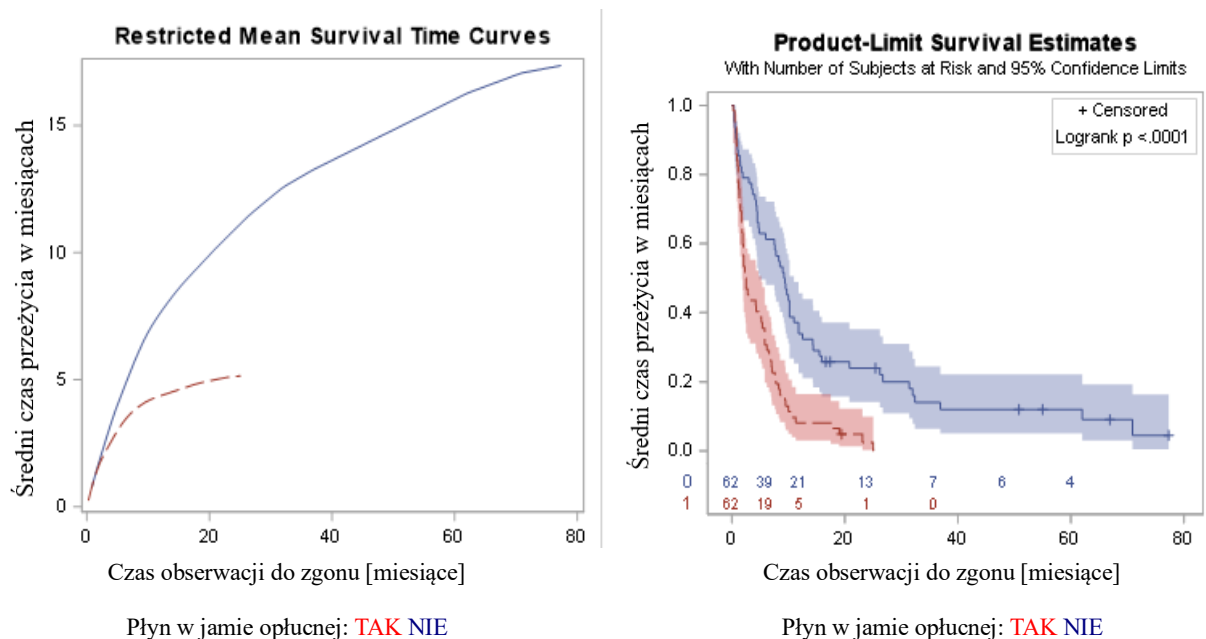
Liczba leukocytów x10⁹/l krwi obwodowej	4-11 (5,34)	11+ (9,12)			0.0005
Liczba limfocytów x10⁹/l krwi obwodowej	0-0.9 (4,7)	0.9-5.2 (8,19)			0.004
Bazofile x10⁹/l krwi obwodowej	0-0.2 (6,93)	0.2+ (7,4)			0.85
Eozynofile x10⁹/l krwi obwodowej	0-0.8 (5,66)	0.8+ (6,64)			0.77
Stężenie Hemoglobiny	0-14 (10,07)	14-16.7 (16,5)			0.03
Wartość Hematokrytu	0-40 (8,65)	40-54 (13,59)			0.005
Mean cell volume (MCV)	0-80 (13,35)	80-97 (10,23)	97+ (13,42)		0.49
Liczba płytek krwi x10⁹/l krwi obwodowej	0-150 (8,91)	150-400 (7,94)	400+ (7,01)		0.59
Stężenie glukozy we krwi obwodowej	0-70 (23,96)	70-99 (9,23)	100+ (13,40)		0.075
GFR	0-30 (6,43)	30-60 (8,0)	60+ -8,24		0.16
Stężenie NTproBNP we krwi obwodowej	0-125 (16,07)	125+ (9,07)			0.07
Stężenie CRP we krwi obwodowej	0-5 (15,13)	5-40 (6,79)	40+ -6,55		<0.0001

Czerwonym kolorem czcionki zaznaczono czynniki istotne statystycznie, oraz $p < 0.05$.

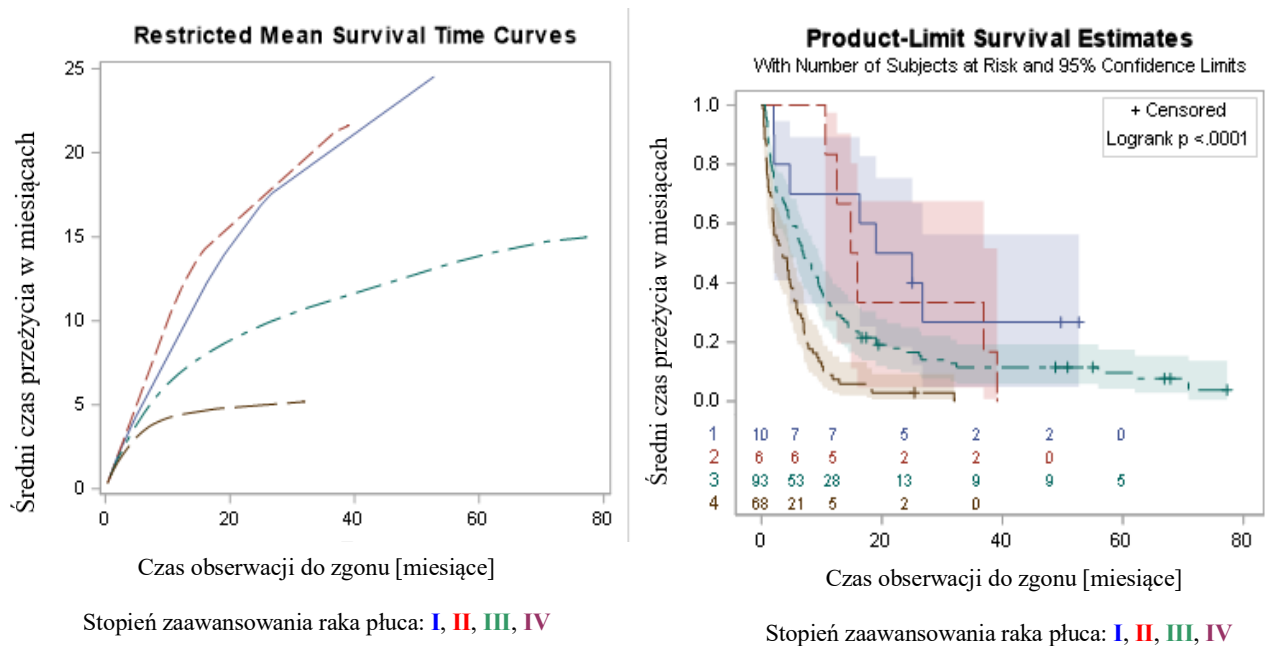
Zielonym kolorem czcionki zaznaczono grupy chorych z statystycznie istotnym dłuższym średnim czasem przeżycia.



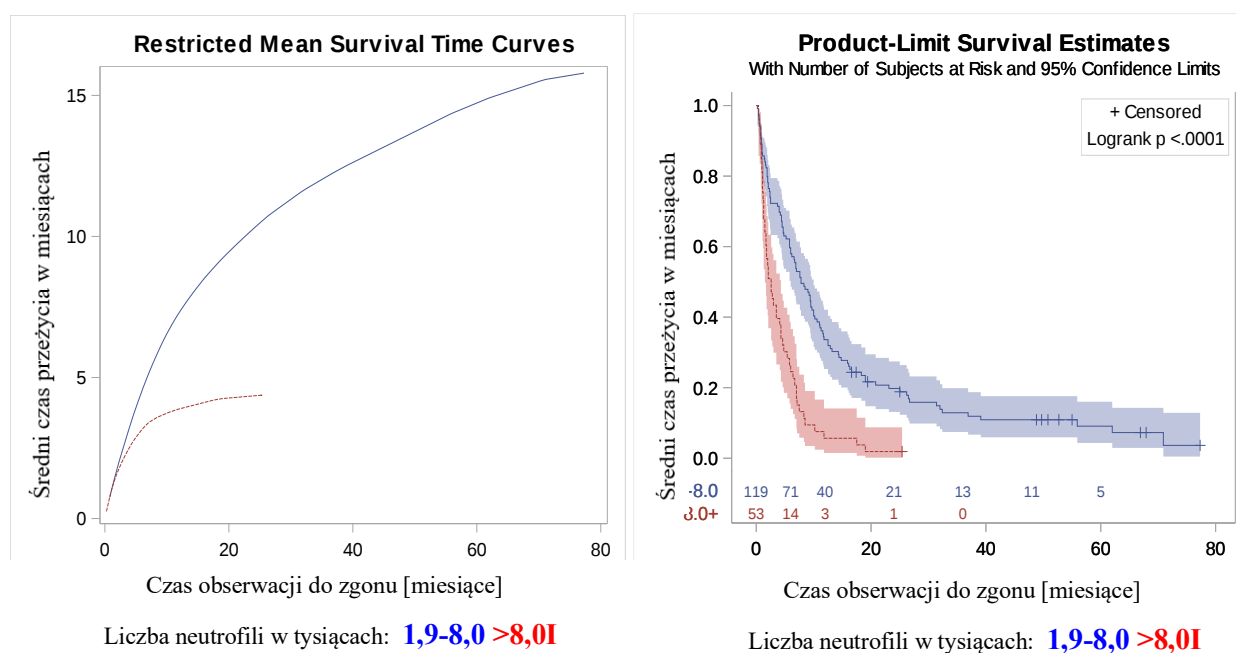
Rycina 1: Analiza przeżycia chorych na raka płuca i POChP pod względem czynnika: rozpoznanie POChP w trakcie diagnostyki guza płuca. (Analiza RMST i krzywa Kaplana-Meiera)



Rycina 2: Analiza przeżycia chorych na raka płuca i POChP pod względem czynnika: płyn w jamie opłucznej (Analiza RMST i krzywa Kaplana-Meiera).



Rycina 3: Analiza przeżycia chorych na raka płuca i POChP pod względem czynnika: stopień zaawansowania raka. (Analiza RMST i krzywa Kaplana-Meiera)



Rycina 4: Analiza chorych na raka płuca i POChP pod względem czynnika: Liczba neutrofili w tysiącach w 1ml krwi. (Analiza RMST i Krzywa Kaplana-Meiera)

10. Wnioski

1. Współwystępowanie raka płuca i POChP jest istotnym, narastającym problemem klinicznym. Wskazują na to dane epidemiologiczne. Czynniki ryzyka i mechanizmy patogenetyczne wzajemnie się zazębiają. U pacjentów z tej grupy występują odmienności kliniczne w zakresie trudności diagnostycznych i terapeutycznych, a pokrywanie się objawów obu chorób utrudnia wczesną diagnostykę.

2. Współwystępowanie raka płuca i POChP jest częste.

- Częstość występowania raka płuca i POChP u kobiet jest podobna do mężczyzn.
- Wieloletnia historia palenia papierosów pozostaje głównym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój obu chorób.
- POChP została po raz pierwszy rozpoznana w trakcie diagnostyki raka płuca u blisko połowy pacjentów.
- U chorych ze współwystępowaniem obu chorób dominuje niedrobnokomórkowy rak płuca: podtyp płaskonabłonkowy w znacznym stopniu zaawansowania klinicznego.
- Rokowanie w tej grupie pogarsza współwystępowanie licznych chorób, szczególnie sercowo-naczyniowych.

3. Współwystępowanie raka płuca i POChP obserwuje się u osób poniżej 55 roku życia. Nakazuje to zwiększenie czujności onkologicznej wśród lekarzy i stanowi przesłankę do modyfikacji wskazań do programu badań przesiewowych w kierunku raka płuca o osoby młodsze, obciążone dużym narażeniem na dym papierosowy, szczególnie z współwystępowaniem POChP.

4. W grupie chorych na raka płuca i POChP rokowanie co do przeżycia było gorsze u chorych z długotrwałym przebiegiem POChP, z rozpoznaniem raka drobnokomórkowego, obecnością płynu w jamie opłucnej, niedokrwistości i laboratoryjnych wykładników infekcji.

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/ 2 / 2022

Lek. med. Robert Uliński
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. „Rak płuca u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc-charakterystyka kliniczna.” Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 2 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

12. Oświadczenia współautorów publikacji

Warszawa, 29.05.2025

Lek. Robert Uliński

OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. Uliński R, Kwiecień I, Domagała-Kulawik J. Lung Cancer in the Course of COPD-Emerging Problems Today. Cancers (Basel). 2022 Aug 6;14(15):3819. doi: 10.3390/cancers14153819. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy, przegląd literatury, przygotowanie manuskryptu, ostatnie poprawki
Mój udział procentowy wynosi w przygotowaniu publikacji oceniam na 70%.

2. Jako współautor pracy pt. Uliński R, Dąbrowska M, Domagała-Kulawik J. Lung cancer in the course of chronic obstructive pulmonary disease – the clinical picture in light of current diagnostic recommendations. NOWOTWORY Journal of Oncology. 2023, volume 73, number 6, 325–337. DOI: 10.5603/njo.97112 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy, zbieranie danych, analizę danych, wykonanie statystyki, przegląd literatury, wyciągnięcie wniosków, przygotowanie manuskryptu, ostatnie poprawki.
Mój udział procentowy wynosi w przygotowaniu publikacji oceniam na 70%.

3. Jako współautor pracy pt. Uliński R, Korczyński P, Domagała-Kulawik J. Early-Onset COPD and Lung Cancer: Case Studies Highlighting Diagnostic Challenges in Younger Patients. Am J Case Rep. 2025 Apr 1;26:e946280. doi: 10.12659/AJCR.946280. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy, zbieranie danych, analizę danych, przegląd literatury, wyciągnięcie wniosków, przygotowanie manuskryptu, ostatnie poprawki.
Mój udział procentowy wynosi w przygotowaniu publikacji oceniam na 70%.


Robert Uliński
Lek. 8542
Specjalista medycyny
rodziny
(podpis oświadczającego)

OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. Uliński R, Kwiecień I, Domagała-Kulawik J. Lung Cancer in the Course of COPD-Emerging Problems Today. *Cancers* (Basel). 2022 Aug 6;14(15):3819. doi: 10.3390/cancers14153819. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy, przegląd literatury, przygotowanie manuskryptu, ostatnie poprawki
Mój udział procentowy wynosi w przygotowaniu publikacji oceniam na 20%

Wkład lek. Robert Ulińskiego oceniam na 70% obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, przegląd literatury, przygotowanie manuskryptu, ostatnie poprawki

2. Jako współautor pracy pt. Uliński R, Dąbrowska M, Domagała-Kulawik J. Lung cancer in the course of chronic obstructive pulmonary disease – the clinical picture in light of current diagnostic recommendations. *NOWOTWORY Journal of Oncology*. 2023, volume 73, number 6, 325–337. DOI: 10.5603/njo.97112 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy, analizę danych, wyciąganie wniosków, przygotowanie manuskryptu, ostatnie poprawki.

Mój udział procentowy wynosi w przygotowaniu publikacji oceniam na 15%

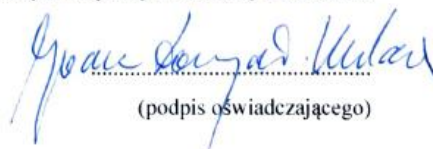
Wkład lek. Robert Ulińskiego oceniam na 70% obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, zbieranie danych, analizę danych, wykonanie statystyki, przegląd literatury, wyciągnięcie wniosków, przygotowanie manuskryptu, ostatnie poprawki.

3. Jako współautor pracy pt. Uliński R, Korczyński P, Domagała-Kulawik J. Early-Onset COPD and Lung Cancer: Case Studies Highlighting Diagnostic Challenges in Younger Patients. *Am J Case Rep*. 2025 Apr 1;26:e946280. doi: 10.12659/AJCR.946280. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: analizę danych, wyciągnięcie wniosków, przygotowanie manuskryptu, ostatnie poprawki.

Mój udział procentowy wynosi w przygotowaniu publikacji oceniam na 10%

Wkład lek. Robert Ulińskiego oceniam na 70% obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, zbieranie danych, analizę danych, przegląd literatury, wyciągnięcie wniosków, przygotowanie manuskryptu, ostatnie poprawki.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w prac jako części rozprawy doktorskiej lek. Roberta Ulińskiego


(podpis oświadczającego)

Warszawa, 29.05.2025

Dr hab. n. med. i n. o zdr. Iwona Kwiecień

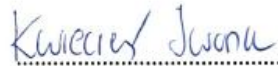
OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. Uliński R, Kwiecień I, Domagała-Kulawik J. Lung Cancer in the Course of COPD-Emerging Problems Today. Cancers (Basel). 2022 Aug 6;14(15):3819. doi: 10.3390/cancers14153819. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowaniu rycin i ostateczne poprawki.

Mój udział procentowy wynosi w przygotowaniu publikacji oceniam na 10%.

Wkład lek. Roberta Ulińskiego oceniam na 70% obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, przegląd literatury, przygotowanie manuskryptu, ostateczne poprawki.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lek. Roberta Ulińskiego.

.....

(podpis oświadczającego)

Warszawa, 29.05.2025

Dr hab. n. med. Marta Dąbrowska

OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. Uliński R, Dąbrowska M, Domagała-Kulawik J. Lung cancer in the course of chronic obstructive pulmonary disease – the clinical picture in light of current diagnostic recommendations. NOWOTWORY Journal of Oncology. 2023, volume 73, number 6, 325–337. DOI: 10.5603/njo.97112 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie manuskryptu, ostatnie poprawki.

Mój udział procentowy wynosi w przygotowaniu publikacji oceniam na 15%.

Wkład lek. Roberta Ulińskiego oceniam na 70% obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, zbieranie danych, analizę danych, wykonanie statystyki, przegląd literatury, wyciągnięcie wniosków, przygotowanie manuskryptu, ostatnie poprawki.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lek. Roberta Ulińskiego.


dr hab. n. med. MARTA DĄBROWSKA
Specjalista I stopnia z Onkologii
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 28.05.2025

Dr hab. n. med. Piotr Korczyński, prof. PIM MSWiA
Klinika Pulmonologii, Pulmonologii Onkologicznej i Transplantologicznej
Ul. Wołoska 137, Warszawa
Tel. 604609990

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Early-Onset COPD and Lung Cancer: Case Studies Highlighting Diagnostic Challenges in Younger Patients" - Uliński R, Korczyński P, Domagała-Kulawik J, Am J Case Rep. 2025 Apr 1;26:e946280. doi: 10.12659/AJCR.946280. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie manuskryptu, ostatnie poprawki.

Mój udział procentowy wynosi w przygotowaniu publikacji oceniam na 20%.

Wkład lek. Robert Ulińskiego oceniam na 70% obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, zbieranie danych, analizę danych, przegląd literatury, wyciągnięcie wniosków, przygotowanie manuskryptu, ostatnie poprawki.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lek. Roberta Ulińskiego.



(podpis oświadczającego)

13. Piśmiennictwo

1. International Agency for Research on Cancer, Global Cancer Observatory, Globocan 2022. Dostęp online (14.05.2025): <https://gco.iarc.who.int/en>.
2. Didkowska JA, Wojciechowska U, Barańska K et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021. Krajowy Rejestr Nowotworów.
3. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV et al. Lung cancer. *Lancet*. 2021;7;398(10299):535–554.
4. 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.
5. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. *Oncol Clin Pract*. 2022; 18.
6. Adamek M, Biernat W, Chorostowska-Wynimko J, et al. Lung Cancer in Poland. *J Thorac Oncol*. 2020;15(8):1271–1276.
7. West, R. Tobacco smoking: Health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychol. Health* 2017, 32, 1018–1036.
8. Chen KC, Tsai SW, Shie RH, Zeng C, Yang HY. Indoor Air Pollution Increases the Risk of Lung Cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 21;19(3):1164. doi: 10.3390/ijerph19031164. PMID: 35162188; PMCID: PMC8834322.
9. Turner, M.C.; Andersen, Z.J.; Baccarelli, A.; Diver, W.R.; Gapstur, S.M.; Pope, C.A., 3rd; Prada, D.; Samet, J.; Thurston, G.; Cohen, A. Outdoor air pollution and cancer: An overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J. Clin*. 2020, 70, 460–479.
10. Devesa, S.S.; Blot, W.J.; Fraumeni, J.F., Jr. Declining lung cancer rates among young men and women in the United States: A cohort analysis. *J. Natl. Cancer Inst*. 1989, 81, 1568–1571.
11. Lortet-Tieulent, J.; Renteria, E.; Sharp, L.; Weiderpass, E.; Comber, H.; Baas, P.; Bray, F.; Coebergh, J.W.; Soerjomataram, I. Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988–2010. *Eur. J. Cancer* **2015**, 51, 1144–1163.

12. Allemani, C.; Matsuda, T.; Di Carlo, V.; Harewood, R.; Matz, M.; Niksic, M.; Bonaventure, A.; Valkov, M.; Johnson, C.J.; Estève, J.; et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): Analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* **2018**, 391, 1023–1075.
13. Wang Z, Lin J, Liang L, Huang F, Yao X, Peng K, Gao Y, Zheng J. Global, regional, and national burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors from 1990 to 2021: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Respir Res.* 2025 Jan 2;26(1):2.
14. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2025 report Dostęp online (18.05.2025): <https://goldcopd.org/2025-gold-report-2>
15. GBD 2017 DALYs; Hale Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* **2018**, 392, 1859–1922.
16. Adeloye, D.; Chua, S.; Lee, C.; Basquill, C.; Papana, A.; Theodoratou, E.; Nair, H.; Gasevic, D.; Sridhar, D.; Campbell, H.; et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health* **2015**, 5, 020415.
17. WHO. Global Health Estimates. Dostęp online (18.05.2025): [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructivepulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructivepulmonary-disease-(copd))
18. Ytterstad E, Moe PC, Hjalmsen A. COPD in primary lung cancer patients: prevalence and mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Mar 23;11:625-36.
19. Szalontai K, Gémes N, Furák J, Varga T, Neuperger P, Balog JÁ, Puskás LG, Szebeni GJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Epidemiology, Biomarkers, and Paving the Way to Lung Cancer. *J Clin Med.* 2021 Jun 29;10(13):2889.
20. Zhao G, Li X, Lei S, Zhao H, Zhang H, Li J. Prevalence of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2022 Sep 16;12:947981.

21. Bang Henriksen M, Hansen TF, Jensen LH, Brasen CL, Borg M, Hilberg O, Løkke A. Lung cancer among outpatients with COPD: a 7-year cohort study. *ERJ Open Res.* 2024 Jul 22;10(4):00064-2024.
22. Stacey J. Butler, Lauren Ellerton, Roger S. Goldstein, Dina Brooks, Prevalence of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review, *Respiratory Medicine: X*, Volume 1, 2019, 100003, ISSN 2590-1435,
23. Fry JS, Hamling JS, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating FEV1 decline to lung cancer risk. *BMC Cancer.* 2012 Oct 27;12:498.
24. Durham AL, Adcock IM. The relationship between COPD and lung cancer. *Lung Cancer.* 2015 Nov;90(2):121-7.
25. Wedzicha JA. Causes of Death in Smokers: Implications for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Management across Disease Severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023 Aug 15;208(4):354-356.
26. Uliński R, Kwiecień I, Domagała-Kulawik J. Lung cancer in the course of COPD-emerging problems today. *Cancers (Basel)* 2022;14(15):3819.
27. De Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7(3):220–33.
28. Gogou E, Kotsiou OS, Siachpazidou DS, et al. Underestimation of respiratory symptoms by smokers: A thorn in chronic obstructive pulmonary disease diagnosis. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2021;31(1):14.
29. Leiter A, Veluswamy RR, Wisnivesky JP. The global burden of lung cancer: Current status and future trends. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20:624–39.
30. Ribeiro JD, Fischer GB. Chronic obstructive pulmonary diseases in children. *J Pediatr (Rio J)* 2015;91(6 Suppl. 1):S11–S25.
31. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, Lammers JJ, Weenink C, Yousaf-Khan U, Horeweg N, van 't Westeinde S, Prokop M, Mali WP, Mohamed Hoesein FAA, van Ooijen PMA, Aerts JGJV, den Bakker MA, Thunnissen E, Verschakelen J, Vliegenthart R, Walter JE, Ten Haaf K, Groen HJM, Oudkerk

M. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. N Engl J Med. 2020 Feb 6;382(6):503-513

32. National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011 Aug 4;365(5):395-409.

33. 331 Ruparel M, Quaife SL, Dickson JL, Horst C, Tisi S, Hall H, Taylor MN, Ahmed A, Shaw PJ, Burke S, Soo MJ, Nair A, Devaraj A, Sennett K, Hurst JR, Duffy SW, Navani N, Bhowmik A, Baldwin DR, Janes SM. Prevalence, Symptom Burden, and Underdiagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Lung Cancer Screening Cohort. Ann Am Thorac Soc. 2020 Jul;17(7):869-878.

34. PMID: 32322429; PMCID: PMC7163392. 17. West, R. Tobacco smoking: Health impact, prevalence, correlates and interventions. Psychol. Health **2017**, 32, 1018–1036.

35. World Health Organization. WHO Global Report on Trends in Prevalence of Tobacco Use 2000–2025; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2019.

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

37. 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.

38. [Postawy Polaków wobec palenia tytoniu – Raport 2019 r. - Główny Inspektorat Sanitarny - Portal Gov.pl](#)

39. Samet JM. Carcinogenesis and lung cancer: 70 years of progress and more to come. Carcinogenesis. 2020 Oct 15;41(10):1309-1317.

40. Cinciripini PM, Kypriotakis G, Blalock JA, Karam-Hage M, Beneventi DM, Robinson JD, Minnix JA, Warren GW. Survival Outcomes of an Early Intervention Smoking Cessation Treatment After a Cancer Diagnosis. JAMA Oncol. 2024 Dec 1;10(12):1689-1696.

41. Chang JT, Anic GM, Rostron BL, Tanwar M, Chang CM. Cigarette Smoking Reduction and Health Risks: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2021 Mar 19;23(4):635-642. doi: 10.1093/ntr/ntaa156. PMID: 32803250.
42. Riudavets M, Garcia de Herreros M, Besse B, Mezquita L. Radon and Lung Cancer: Current Trends and Future Perspectives. *Cancers (Basel).* 2022 Jun 27;14(13):3142.
43. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J.* 2016 Sep;48(3):889-902.
44. Cai J, Vonder M, Du Y, Pelgrim GJ, Rook M, Kramer G, Groen HJM, Vliegenthart R, de Bock GH. Who is at risk of lung nodules on low-dose CT in a Western country? A population-based approach. *Eur Respir J.* 2024 Jun 6;63(6):2301736.
45. Riudavets M, Garcia de Herreros M, Besse B, Mezquita L. Radon and Lung Cancer: Current Trends and Future Perspectives. *Cancers (Basel).* 2022 Jun 27;14(13):3142.
46. Carbone M, Adusumilli PS, Alexander HR Jr, Baas P, Bardelli F, Bononi A, Bueno R, Felley-Bosco E, Galateau-Salle F, Jablons D, Mansfield AS, Minaai M, de Perrot M, Pesavento P, Rusch V, Severson DT, Taioli E, Tsao A, Woodard G, Yang H, Zauderer MG, Pass HI. Mesothelioma: Scientific clues for prevention, diagnosis, and therapy. *CA Cancer J Clin.* 2019 Sep;69(5):402-429. doi: 10.3322/caac.21572. Epub 2019 Jul 8. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):313-314.
47. van Zandwijk N, Frank AL, Reid G, Dimitri Røe O, Amos CI. Asbestos-Related lung Cancer: An underappreciated oncological issue. *Lung Cancer.* 2024 Aug;194:107861.
48. Whittaker Brown SA, Padilla M, Mhango G, Powell C, Salvatore M, Henschke C, Yankelevitz D, Sigel K, de-Torres JP, Wisnivesky J. Interstitial Lung Abnormalities and Lung Cancer Risk in the National Lung Screening Trial. *Chest.* 2019 Dec;156(6):1195-1203.
49. Sodeifian F, Kian N, Atefi A, Naserghandi A, Zangiabadian M, Sadeghzade S, Namakin K, Seghatoleslami ZS, D'Ambrosio L, Nasiri MJ, Migliori GB. Pulmonary Tuberculosis and Risk of Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration.* 2025;104(5):360-376.

50. Song C, Hao X, Critselis E, Panagiotakos D. The impact of electronic cigarette use on chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2025 Apr;239:107985.
51. Lee JH, Kim S, Kim YJ, Lee SW, Lee JS, Oh YM. COPD Risk Factor Profiles in General Population and Referred Patients: Potential Etiotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023 Nov 9;18:2509-2520.
52. Duan RR, Hao K, Yang T. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Dis Transl Med.* 2020 Jul 11;6(4):260-269.
53. Broström, E.B.; Akre, O.; Katz-Salamon, M.; Jaraj, D.; Kaijser, M. Obstructive pulmonary disease in old age among individuals born preterm. *Eur. J. Epidemiol.* **2013**, *28*, 79–85.
54. Kotecha, S.J.; Watkins, W.J.; Paranjothy, S.; Dunstan, F.D.; Henderson, A.J.; Kotecha, S. Effect of late preterm birth on longitudinal lung spirometry in school age children and adolescents. *Thorax* **2012**, *67*, 54–61.
55. Kotecha, S.J.; Gibbons, J.; Course, C.W.; Evans, E.E.; Simpson, S.J.; Watkins, W.J.; Kotecha, S. Geographical Differences and Temporal Improvements in Forced Expiratory Volume in 1 Second of Preterm-Born Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2022, *176*, 867–877.
56. Simpson, S.J.; Turkovic, L.; Wilson, A.C.; Verheggen, M.; Logie, K.M.; Pillow, J.J.; Hall, G.L. Lung function trajectories throughout childhood in survivors of very preterm birth: A longitudinal cohort study. *Lancet Child. Adolesc. Health* 2018, *2*, 350–359
57. Hayden LP, Hobbs BD, Cohen RT, Wise RA, Checkley W, Crapo JD, Hersh CP; COPDGene Investigators. Childhood pneumonia increases risk for chronic obstructive pulmonary disease: the COPDGene study. *Respir Res.* 2015 Sep 21;16(1):115.
58. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest.* 2004 Jul;126(1):59-65.
59. Barczyk A, Maskey-Warzęchowska M, Górską K, Barczyk M, Kuziemski K, Śliwiński P, Batura-Gabryel H, Mróz R, Kania A, Obojski A, Tażbirek M, Celejewska-Wójcik N, Guziejko K, Brajer-Luftmann B, Korzybski D, Damps-Kostańska I, Krenke R. Asthma-COPD Overlap-

A Discordance Between Patient Populations Defined by Different Diagnostic Criteria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Sep-Oct;7(7):2326-2336.e5.

60. Martínez-García MÁ, Faner R, Oscullo G, la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Ballester M, Muriel A, Agusti A. Chronic Bronchial Infection Is Associated with More Rapid Lung Function Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2022 Nov;19(11):1842-1847.

61. Fan H, Wu F, Liu J, Zeng W, Zheng S, Tian H, Li H, Yang H, Wang Z, Deng Z, Peng J, Zheng Y, Xiao S, Hu G, Zhou Y, Ran P. Pulmonary tuberculosis as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2021 Mar;9(5):390.

62. Thudium RF, Ronit A, Afzal S, Çolak Y, Forman JL, Mendo F, Chen F, Estrada V, Kumarasamy N, Nordestgaard BG, Lundgren J, Vestbo J, Kunisaki KM, Nielsen SD; COCOMO, INSIGHT START Pulmonary Substudy and CGPS Study Groups. Faster lung function decline in people living with HIV despite adequate treatment: a longitudinal matched cohort study. *Thorax*. 2023 Jun;78(6):535-542.

63. Liang C, Chung HF, Dobson A, Sandin S, Weiderpass E, Mishra GD. Female reproductive histories and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2024 May 20;79(6):508-514.

64. Strange C. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Associated COPD. *Clin Chest Med*. 2020 Sep;41(3):339-345.

65. Wang J, Liu Q, Yuan S, Xie W, Liu Y, Xiang Y, Wu N, Wu L, Ma X, Cai T, Zhang Y, Sun Z, Li Y. Genetic predisposition to lung cancer: comprehensive literature integration, meta-analysis, and multiple evidence assessment of candidate-gene association studies. *Sci Rep*. 2017 Aug 21;7(1):8371.

66. Cai J, Wang J, Wang Z, Wang J, Jia Y, Ma X. Perspectives on the $\alpha 5$ nicotinic acetylcholine receptor in lung cancer progression. *Front Cell Dev Biol*. 2025 Mar 12;13:1489958.

67. Sun Y, Li J, Zheng C, Zhou B. Study on polymorphisms in CHRNA5/CHRNA3/CHRNA4 gene cluster and the associated with the risk of non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017 Dec 20;9(2):2435-2444.
68. Du M, Xin J, Zheng R, Yuan Q, Wang Z, Liu H, Liu H, Cai G, Albanes D, Lam S, Tardon A, Chen C, Bojesen SE, Landi MT, Johansson M, Risch A, Bickeböller H, Wichmann HE, Rennert G, Arnold S, Brennan P, Field JK, Shete SS, Le Marchand L, Liu G, Andrew AS, Kiemeny LA, Zienolddiny S, Grankvist K, Johansson M, Caporaso NE, Cox A, Hong YC, Yuan JM, Schabath MB, Aldrich MC, Wang M, Shen H, Chen F, Zhang Z, Hung RJ, Amos CI, Wei Q, Lazarus P, Christiani DC. CYP2A6 Activity and Cigarette Consumption Interact in Smoking-Related Lung Cancer Susceptibility. *Cancer Res*. 2024 Feb 15;84(4):616-625.
69. Tam A, Leclair P, Li LV, Yang CX, Li X, Witzigmann D, Kulkarni JA, Hackett TL, Dorscheid DR, Singhera GK, Hogg JC, Cullis PR, Sin DD, Lim CJ. FAM13A as potential therapeutic target in modulating TGF- β -induced airway tissue remodeling in COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021 Aug 1;321(2):L377-L391.
70. Xu J, Shang Y, Cai F, Zhang S, Xiao Z, Wang H, Fan Y, Li T, Sheng S, Fu Y, Chi F, Zhou C. Correlation between lung cancer and the HHIP polymorphisms of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Chinese Han population. *Genes Immun*. 2019 Apr;20(4):273-280.
71. Besselink N, Keijer J, Vermeulen C, Boymans S, de Ridder J, van Hoeck A, Cuppen E, Kuijk E. The genome-wide mutational consequences of DNA hypomethylation. *Sci Rep*. 2023 Apr 27;13(1):6874.
72. Launay JM, Del Pino M, Chironi G, Callebort J, Peoc'h K, Mégnien JL, Mallet J, Simon A, Rendu F. Smoking induces long-lasting effects through a monoamine-oxidase epigenetic regulation. *PLoS One*. 2009 Nov 23;4(11):e7959.
73. Toden, S.; Zumwalt, T.J.; Goel, A. Non-coding RNAs and potential therapeutic targeting in cancer. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer* **2021**, 1875, 188491.
74. Wani JA, Majid S, Khan A, Arafah A, Ahmad A, Jan BL, Shah NN, Kazi M, Rehman MU. Clinico-Pathological Importance of miR-146a in Lung Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Feb 10;11(2):274.

75. Fathinavid, A.; Ghobadi, M.Z.; Najafi, A.; Masoudi-Nejad, A. Identification of common microRNA between COPD and non-small cell lung cancer through pathway enrichment analysis. *BMC Genom. Data* **2021**, *22*, 41
76. Tan Z, Xue H, Sun Y, Zhang C, Song Y, Qi Y. The Role of Tumor Inflammatory Microenvironment in Lung Cancer. *Front Pharmacol.* 2021 May 17;12:688625.
77. Genova C, Dellepiane C, Carrega P, Sommariva S, Ferlazzo G, Pronzato P, Gangemi R, Filaci G, Coco S, Croce M. Therapeutic Implications of Tumor Microenvironment in Lung Cancer: Focus on Immune Checkpoint Blockade. *Front Immunol.* 2022 Jan 7;12:799455.
78. Edwards, D. Immunological effects of tobacco smoking in “healthy” smokers. *COPD* **2009**, *6*, 48–58
79. Pandey, K.C.; De, S.; Mishra, P.K. Role of Proteases in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front. Pharmacol.* **2017**, *8*, 512.
80. Sorroche, P.B.; Fernandez Acquier, M.; Lopez Jove, O.; Giugno, E.; Pace, S.; Livellara, B.; Legal, S.; Oyhamburu, J.; Saez, M.S. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in COPD Patients: A Cross-Sectional Study. *Arch. Bronconeumol.* **2015**, *51*, 539–543.
81. Church, D.F.; Pryor, W.A. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ. Health Perspect.* **1985**, *64*, 111–126.
82. Hecht, S.S. Lung carcinogenesis by tobacco smoke. *Int. J. Cancer* **2012**, *131*, 2724–2732.
83. Shen, H.M.; Tergaonkar, V. NFkappaB signaling in carcinogenesis and as a potential molecular target for cancer therapy. *Apoptosis* **2009**, *14*, 348–363.
84. Biton J, Ouakrim H, Dechartres A, Alifano M, Mansuet-Lupo A, Si H, Halpin R, Creasy T, Bantsimba-Malanda C, Arrondeau J, Goldwasser F, Boudou-Rouquette P, Fournel L, Roche N, Burgel PR, Goc J, Devi-Marulkar P, Germain C, Dieu-Nosjean MC, Cremer I, Herbst R, Damotte D. Impaired Tumor-Infiltrating T Cells in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Impact Lung Cancer Response to PD-1 Blockade. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Oct 1;198(7):928-940.
85. Barnes, P.J.; Anderson, G.P.; Fageras, M.; Belvisi, M.G. Chronic lung diseases: Prospects for regeneration and repair. *Eur. Respir. Rev.* **2021**, *30*, 200213.

86. Kerr, K.M. Pulmonary preinvasive neoplasia. *J. Clin. Pathol.* **2001**, *54*, 257–271.
87. Hodge, S.; Hodge, G.; Holmes, M.; Reynolds, P.N. Increased airway epithelial and T-cell apoptosis in COPD remains despite smoking cessation. *Eur. Respir. J.* **2005**, *25*, 447–454.
88. Di Stefano, A.; Caramori, G.; Capelli, A.; Gnemmi, I.; Ricciardolo, F.L.; Oates, T.; Donner, C.; Chung, K.F.; Barnes, P.; Adcock, I. STAT4 activation in smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* **2004**, *24*, 78–85.
89. Lycan TW Jr, Norton DL, Ohar JA. COPD and Immune Checkpoint Inhibitors for Cancer: A Literature Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024 Dec 9;19:2689-2703.
90. Detterbeck FC, Woodard GA, Bader AS, Dacic S, Grant MJ, Park HS, Tanoue LT. The Proposed Ninth Edition TNM Classification of Lung Cancer. *Chest.* 2024 Oct;166(4):882-895.
91. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *AnnThoracSurg* 1995; 60: 615–622.
92. 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.
93. Swamiappan R, Cereda M. 9 - Pulmonary Risk Assessment. In: Newman MF, Fleisher LA, Ko C, et al., editors. *Perioperative Medicine (Second Edition)*. St. Louis (MO): Elsevier; 2022:83-100.
94. Louie AV, Palma DA, Dahele M, et al. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons. *Radiother Oncol.* 2015; 114(2): 138–147,
95. 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.
96. Spencer P, Krieger B. The differentiation of chronic obstructive pulmonary disease from asthma: a review of current diagnostic and treatment recommendations. *Open Nurs J.* 2013 Mar 22;7:29-34.

97. Martínez-García MÁ, de la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Catalan-Serra P, Ballester M, Roca Vanaclocha Y, Agramunt M, Ballestin J, Garcia-Ortega A, Oscullo G, Navarro-Soriano C, Agusti A. Bronchial Infection and Temporal Evolution of Bronchiectasis in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Infect Dis*. 2021 Feb 1;72(3):403-410.
98. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med*. 2015 Dec 10;373(24):2325-35.
99. Gonzalez J, Henschke C.I., Yankelevitz D.F., Seijo L.M., Reeves A.P., Yip R., Xie Y., Chung M., Sánchez-Salcedo P., Alcaide A.B., et al. Emphysema phenotypes and lung cancer risk. *PLoS ONE*. 2019;14:e0219187.
100. Wang W., Xie M., Dou S., Cui L., Zheng C., Xiao W. The link between chronic obstructive pulmonary disease phenotypes and histological subtypes of lung cancer: A case-control study. *Int. J. Chron. Obs. Pulm. Dis*. 2018;13:1167–1175.
101. Halpin D.M., Decramer M., Celli B., Kesten S., Liu D., Tashkin D.P. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int. J. Chron. Obs. Pulm. Dis*. 2012;7:653–661.
102. Kim V., Criner G.J. The chronic bronchitis phenotype in chronic obstructive pulmonary disease: Features and implications. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2015;21:133–141.
103. Mirza S., Benzo R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: Implications for Care. *Mayo Clin. Proc*. 2017;92:1104–1112.
104. Soler-Cataluña J.J., Cosío B., Izquierdo J.L., Lopez-Campos J.L., Marin J.M., Agüero R., Balóira A., Carrizo S., Esteban C., Galdiz J.B., et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch. Bronconeumol*. 2012;48:331–337.
105. Sanders K.J., Kneppers A.E., van de Bult C., Langen R.C., Schols A.M. Cachexia in chronic obstructive pulmonary disease: New insights and therapeutic perspective. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7:5–22.
106. Mittal N., Raj R., Islam E.A., Nugent K. The Frequency of Frailty in Ambulatory Patients with Chronic Lung Diseases. *J. Prim. Care Community Health*. 2016;7:10–15.

107. Pooler A., Beech R. Examining the relationship between anxiety and depression and exacerbations of COPD which result in hospital admission: A systematic review. *Int. J. Chron. Obs. Pulm. Dis.* 2014;9:315–330.
108. Hurst J.R., Elborn J.S., De Soyza A., BRONCH-UK Consortium COPD-bronchiectasis overlap syndrome. *Eur. Respir. J.* 2015;45:310–313.
109. Fishman A., Martinez F., Naunheim K., Piantadosi S., Wise R., Ries A., Weinmann G., Wood D.E., National Emphysema Treatment Trial Research Group A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:2059–2073.
110. Pinto L.M., Alghamdi M., Benedetti A., Zaihra T., Landry T., Bourbeau J. Derivation and validation of clinical phenotypes for COPD: A systematic review. *Respir. Res.* 2015;16:50.
111. Mouronte-Roibas C., Leiro-Fernandez V., Fernandez-Villar A., Botana-Rial M., Ramos-Hernandez C., Ruano-Ravina A. COPD, emphysema and the onset of lung cancer. A systematic review. *Cancer Lett.* 2016;382:240–244.
112. Tubio-Perez R.A., Torres-Duran M., Perez-Rios M., Fernandez-Villar A., Ruano-Ravina A. Lung emphysema and lung cancer: What do we know about it? *Ann. Transl. Med.* 2020;8:1471.
113. Li C, Zhu T, Ma D, Chen Y, Bo L. Complications and safety analysis of diagnostic bronchoscopy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med.* 2022 May;16(5):555-565. /17476348.2022.2056023. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35313123.
114. Postmus P.E., Kerr K.M., Oudkerk M., Senan S., Waller D.A., Vansteenkiste J., Escriu C., Peters S., *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. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
115. Torchio R., Guglielmo M., Giardino R., Ardisson F., Ciacco C., Gulotta C., Veljkovic A., Bugiani M. Exercise ventilatory inefficiency and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing surgery for non-small-cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010;38:14–19.

116. Hashimoto N., Matsuzaki A., Okada Y., Imai N., Iwano S., Wakai K., Imaizumi K., Yokoi K., Hasegawa Y. Clinical impact of prevalence and severity of COPD on the decision-making process for therapeutic management of lung cancer patients. *BMC Pulm. Med.* 2014;14:14.
117. Li SJ, Zhou XD, Huang J, Liu J, Tian L, Che GW. A systematic review and meta-analysis-does chronic obstructive pulmonary disease predispose to bronchopleural fistula formation in patients undergoing lung cancer surgery? *J Thorac Dis.* 2016 Jul;8(7):1625-38.
118. Brunelli A., Xiume F., Refai M., Salati M., Marasco R., Sciarra V., Sabbatini A. Evaluation of expiratory volume, diffusion capacity, and exercise tolerance following major lung resection: A prospective follow-up analysis. *Chest.* 2007;131:141–147.
119. Choong CK, Mahesh B, Patterson GA, Cooper JD. Concomitant lung cancer resection and lung volume reduction surgery. *Thorac Surg Clin.* 2009 May;19(2):209-16.
120. Planchard D., Popat S., Kerr K., Novello S., Smit E.F., Faivre-Finn C., Mok T.S., Reck M., Van Schil P.E., Hellmann M.D., et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2018;29((Suppl. 4)):iv192–iv237.
121. Charpidou A, Hardavella G, Boutsikou E, Panagiotou E, Simsek GÖ, Verbeke K, Xhemalaj D, Domagała-Kulawik J. Unravelling the diagnostic pathology and molecular biomarkers in lung cancer. *Breathe (Sheff).* 2024 Jul 16;20(2):230192.
122. Lin M, Huang Z, Chen Y, Xiao H, Wang T. Lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease benefit from anti-PD-1/PD-L1 therapy. *Front Immunol.* 2022 Dec 1;13:1038715.
123. Chennamadhavuni A., Abushahin L., Jin N., Presley C.J., Manne A. Risk Factors and Biomarkers for Immune-Related Adverse Events: A Practical Guide to Identifying High-Risk Patients and Rechallenging Immune Checkpoint Inhibitors. *Front. Immunol.* 2022;13:779691.
124. Gao YH, Guan WJ, Liu Q, Wang HQ, Zhu YN, Chen RC, Zhang GJ. Impact of COPD and emphysema on survival of patients with lung cancer: A meta-analysis of observational studies. *Respirology.* 2016 Feb;21(2):269-79.

125. Rzyman W, Szurowska E, Adamek M. Implementation of lung cancer screening at the national level: Polish example. *Transl Lung Cancer Res.* 2019 May;8(Suppl 1):S95-S105.
126. Rzyman W, Didkowska J, Dziedzic R, Grodzki T, Orłowski T, Szurowska E, Langfort R, Biernat W, Kowalski D, Dyszkiewicz W, Jędrzejczyk T, Zdrojewski T, Nawrocki S, Jassem E, Adamek M. Consensus statement on a screening programme for the detection of early lung cancer in Poland. *Adv Respir Med.* 2018;86(1):53-74.
127. US Preventive Services Task Force; Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, Donahue KE, Doubeni CA, Kubik M, Landefeld CS, Li L, Ogedegbe G, Owens DK, Pbert L, Silverstein M, Stevermer J, Tseng CW, Wong JB. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021 Mar 9;325(10):962-970.
128. Zhou C, Qin Y, Zhao W, Liang Z, Li M, Liu D, Bai L, Chen Y, Chen Y, Cheng Y, Chu T, Chu Q, Deng H, Dong Y, Fang W, Fu X, Gao B, Han Y, He Y, Hong Q, Hu J, Hu Y, Jiang L, Jin Y, Lan F, Li Q, Li S, Li W, Li Y, Liang W, Lin G, Lin X, Liu M, Liu X, Liu X, Liu Z, Lv T, Mu C, Ouyang M, Qin J, Ren S, Shi H, Shi M, Su C, Su J, Sun D, Sun Y, Tang H, Wang H, Wang K, Wang K, Wang M, Wang Q, Wang W, Wang X, Wang Y, Wang Z, Wang Z, Wu L, Wu D, Xie B, Xie M, Xie X, Xie Z, Xu S, Xu X, Yang X, Yin Y, Yu Z, Zhang J, Zhang J, Zhang J, Zhang X, Zhang Y, Zhong D, Zhou Q, Zhou X, Zhou Y, Zhu B, Zhu Z, Zou C, Zhong N, He J, Bai C, Hu C, Li W, Song Y, Zhou J, Han B, Varga J, Barreiro E, Park HY, Petrella F, Saito Y, Goto T, Igai H, Bravaccini S, Zanoni M, Solli P, Watanabe S, Fiorelli A, Nakada T, Ichiki Y, Berardi R, Tsoukalas N, Girard N, Rossi A, Passaro A, Hida T, Li S, Chen L, Chen R. International expert consensus on diagnosis and treatment of lung cancer complicated by chronic obstructive pulmonary disease. *Transl Lung Cancer Res.* 2023 Aug 30;12(8):1661-1701.
129. 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-
130. 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.
131. Choi H, Kwak IY, Oh CR, Goo JM, Yoon SH. Prevalence of Airflow Limitation and Emphysema in Lung Cancer Screening Populations: A Systematic Review and Meta-

Analysis. *Chest*. 2025 Mar 5:S0012-3692(25)00270-3. doi: 10.1016/j.chest.2025.02.021.

Epub ahead of print. PMID: 40054601.

132. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2009 Aug 29;374(9691):721-32.

133. Negewo N.A., McDonald V.M., Gibson P.G. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Investig*. 2015;53:249–258.

134. Wang M, Lin EP, Huang LC, Li CY, Shyr Y, Lai CH. Mortality of Cardiovascular Events in Patients With COPD and Preceding Hospitalization for Acute Exacerbation. *Chest*. 2020 Sep;158(3):973-985.

135. Vaidyula V.R., Criner G.J., Grabianowski C., Rao A.K. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb. Res*. 2009;124:259–261.

136. Dutkowska A.E., Antczak A. Comorbidities in lung cancer. *Pneumonol. Alergol. Pol*. 2016;84:186–192.

137. Grose D., Morrison D.S., Devereux G., Jones R., Sharma D., Selby C., Docherty K., McIntosh D., Loudon G., Nicolson M., et al. Comorbidities in lung cancer: Prevalence, severity and links with socioeconomic status and treatment. *Postgrad. Med. J*. 2014;90:305–310. doi: 10.1136/postgradmedj-2013-132186

138. Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P, Rocker G, Balter M, Bailey P, Ford G, Bourbeau J, O'Donnell DE, Maltais F, Mularski RA, Cave AJ, Mayers I, Kennedy V, Oliver TK, Brown C; Canadian Thoracic Society COPD Committee Dyspnea Expert Working Group. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J*. 2011 Mar-Apr;18(2):69-78.

139. Putcha N, Anzueto AR, Calverley PMA, Celli BR, Tashkin DP, Metzendorf N, Mueller A, Wise RA. Mortality and Exacerbation Risk by Body Mass Index in Patients with COPD in TIOSPIR and UPLIFT. *Ann Am Thorac Soc*. 2022 Feb;19(2):204-213.

140. Au D.H., Udris E.M., Fihn S.D., McDonell M.B., Curtis J.R. Differences in health care utilization at the end of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease and patients with lung cancer. *Arch. Intern. Med.* 2006;166:326–331.
141. Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *Oncologist*. 2018;23(7):844-848.
142. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2022 report Dostęp online (18.05.2025): <https://goldcopd.org/2022-gold-report-2>