

Elżbieta Radzikowska, Piotr Głaz

Z III Kliniki Gruźlicy i Chorób Płuc  
Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie  
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. Ewa Rowińska-Zakrzewska

## ZNACZENIE PŁCI JAKO CZYNNIKA ROKOWNICZEGO W RAKU PŁUCA

### THE ROLE OF GENDER AS A PROGNOSTIC FACTOR IN LUNG CANCER

**Summary:** The aim of this study was to demonstrate the prognostic role of the gender. Lung cancer was diagnosed in 785 female and 4619 male registered in Pulmonary Outpatients Departments in 1995. Women were younger than man when all histologic types of lung cancer were analysed ( 59,7 vs 61,9 years of age  $p < 0,001$ ), particularly those with adenocarcinoma ( 56,9 vs 60,2 years of age,  $p < 0,012$ ) and small cell lung cancer ( 57,4 vs 59,6 years of age,  $p < 0,001$ ). Although squamous lung cancer was the most prevalent among men ( 43,7%) and women (24,7% ), about two times higher percentage of men had this neoplasm. Adenocarcinoma ( 18% vs 6,6%,  $p < 0,001$ ) and small cell lung cancer ( 28,5% vs 15,5%  $p < 0,001$  ) were prevalent in significantly higher percentage among female than male. Women were treated more aggressively by surgery (17,1% vs 14,1%,  $p = 0,04$ ) but similar percentage of men and women received radiotherapy, chemotherapy and multimodality treatment. Women more frequently survived one year (43% vs 35,7%,  $p < 0,04$  ).

Significant and independent negative prognostic factors were : gender ( RR-1,17 for men), age older than 50 age ( RR-1,2), bed performance status ( RR-3,28 ), disseminated disease (RR- 2,78) small cell histological type of cancer (RR- 1,21) and nonsurgical therapy ( RR-3,29).

**Key words:** lung cancer, gender, prognostic factors, one year survival

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2000, 68, 9-10, 425-433

**Wstęp** Aczkolwiek w ostatnich kilku latach obserwuje się w Polsce pewną stabilizację zachorowań na raka płuca to ogólnie ostatnia dekada charakteryzowała się wzrastającą liczbą zachorowań. U mężczyzn w młodszych grupach wiekowych obserwowana jest stabilizacja zachorowań na raka płuca natomiast nadal obserwowany jest wzrost liczby zachorowań u osób, które przekroczyły 69 r.ż.. Natomiast wśród kobiet obserwowany jest szczególnie dramatyczny wzrost zachorowań w obrębie wszystkich grup wiekowych (26). Specyfika zachorowań na raka płuca u kobiet jest odmienna aniżeli mężczyzn. Pomimo, że częściej nie palą papierosów lub palą mniej intensywnie są mniej ekspozowane na szkodliwe czynniki w miejscu pracy to zachorują na raka płuca w młodszym wieku (17)

Doniesienia analizujące znaczenie płci jako czynnika rokowniczego są sprzeczne (9, 10,13). Dotyczą one najczęściej wyselekcjonowanych grup chorych biorących udział w badaniach klinicznych (6, 21, 24).

*Praca wykonana w ramach tematu 3 Planu Naukowego Działalności Statutowej Instytutu Gruźlic i Chorób Płuc*

Celem pracy jest więc analiza znaczenia płci jako niezależnego czynnika rokowniczego wśród szerokiej niewyselekcjonowanej populacji chorych na raka płuca zarejestrowanych w Poradniach Gruzlicy i Chorób Płuc w 1995 r.

### **Materiał i metody**

W 1995 r. zarejestrowano w Poradniach Gruzlicy i Chorób Płuc 5404 chorych na nowotwory płuc. Sposób rejestracji i zakres informacji o chorych przedstawiono w wcześniejszej pracy (15).

W badaniach populacyjnych precyzyjne ustalenie stopnia zawansowania raka płuca jest często trudnym zadaniem, stąd na podstawie uzyskanych danych nie można było określić rozległości nowotworu u 181(23%) kobiet i 1035 (22,4%) mężczyzn, stanu sprawności u 12,5% kobiet i 13,2% mężczyzn oraz sposobu leczenia 17,8% kobiet i 16,9% mężczyzn chorych na raka płuca. Odsetki niepełnych danych w grupach kobiet i mężczyzn nie różnił się w sposób istotny, tak więc nie powinny wpływać na porównania dokonywane pomiędzy grupami.

Za czas przeżycia przyjęto liczbę dni od momentu ustalenia rozpoznania do momentu zgonu lub daty ostatniej informacji o chorym.

Różnica pomiędzy proporcjami w poszczególnych badanych grupach oraz istotność zależności pomiędzy płcią a wiekiem, rodzajem histologicznym nowotworu, stanem sprawności, rozległością nowotworu, rodzajem zastosowanego leczenia oceniana była testem  $\chi^2$ . Różnice pomiędzy wartościami średnim testowano przy użyciu jednokierunkowej analizy wariancji. Ocenę przeżycia dokonano poprzez analizę krzywych przeżycia Kaplana- Meiera, a istotność różnic oceniano przy użyciu testu Wilcoxon z uogólnieniem Peto i Peto's oraz Gehana. Wpływ na przeżycie poszczególnych czynników takich jak : wiek, płeć, stan sprawności, stopień rozległości testowano przez analizę współczynników regresji wielokrotnej modelu Coxa. Istotność różnic oceniano na poziomie ( $\alpha < 0,05$ ) (3)

### **Wyniki**

Spśród chorych zarejestrowanych w Poradniach Gruzlicy i Chorób Płuc raka płuca wykryto u 785(14,5%) kobiet i 4619(85,5%) mężczyzn. Analizę średnich wieku kobiet i mężczyzn chorych na poszczególne typy histologiczne raka płuca omówiono we wcześniejszej pracy (17). Godnym jednak podkreślenia jest fakt, że kobiety, niezależnie od typu histologicznego nowotworu zachorowały na raka płuca w młodszym wieku, szczególnie zaś te chore na raka gruczołowego i drobnokomórkowego (odpowiednio 57,4 i 59,6 lat).

Podobnie prezentowano wcześniej rozkład zachorowań wśród kobiet i mężczyzn na poszczególne typy histologiczne raka płuca. Uwagę zwracał znamienne większy odsetek kobiet niż mężczyzn wśród chorych na raka gruczołowego (18% vs. 6,6%,  $p < 0,001$ ), zaś w przypadku zachorowań na raka drobnokomórkowego płuca różnica była na granicy istotności statystycznej (18,5% vs. 15,5%,  $p = 0,052$ ). Pomimo, że zachorowania na raka płaskonabłonkowego były notowane najczęściej w obu grupach to znamienne mniejszy odsetek kobiet niż mężczyzn zachorował na ten typ nowotworu (24,7% vs. 43,7%,  $p < 0,001$ ).

Badana populacja mężczyzn i kobiet chorych na raka płuca nie różniła się między sobą stanem sprawności i rozległością zmian nowotworowych (Tab. I). Jednakże w pierwszym stadium zaawansowania klinicznego nowotworu obserwowano znamienne większy odsetek kobiet niż mężczyzn (34% vs. 28,7%,  $p=0,4$ ), natomiast w drugim więcej było mężczyzn niż kobiet (12,6% vs. 9,4%,  $p=0,03$ ). W trzecim 229 (29,2%) i 1357 (37,9%) i czwartym 113 (18,7%) vs. 745 (20,8%) stopniu zaawansowania klinicznego nowotworu notowano odpowiednio podobne odsetki kobiet i mężczyzn (Tab. I).

**Tablola I.** Charakterystyka chorych na raka płuca

**Table I.** Lung cancer patients characteristic

	Razem/ All	Kobiety/Women		Mężczyźni/Men		p value
		Liczba No	%	Liczba No	%	
<b>Stan sprawności (Performance status)</b>						<b>NS</b>
Stan sprawności 0+1 (performance status 0+1)	2585(54,5)	378	55	2207	55	NS
Stan sprawności 2 (performance status 2)	1431(30%)	220	32	1211	30,1	NS
Stan sprawności 3+4 (performance status 3+4)	681(15,5%)	89	13	592	14,9	NS
<b>Stadium kliniczne (Clinical stage)</b>						<b>0,059</b>
I	1234 (29%)	205	34	1029	28,7	0,03
II	510 (12,2%)	57	9,4	453	12,6	0,03
III	1586 (38%)	229	38	1357	37,9	0,9
IV	858 (21%)	113	18,7	745	20,8	0,3
<b>Roczne przeżycia / One year survival</b>	1592(29,5)	271	34,5	1321	28,6	0,049

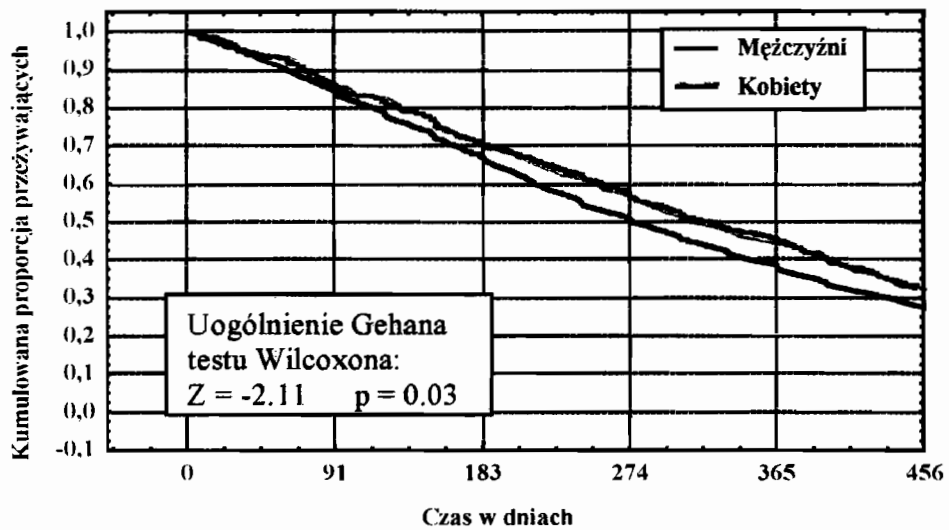
Dobry stan sprawności (0 i 1 wg skali Zubroda) stwierdzono u 2207 (55%) mężczyzn i 378 (55%) kobiet chorych na raka płuca. W przypadku 1211 (30,1%) mężczyzn i 220 (32%) kobiet obserwowano ograniczenie sprawności (2 wg Zubroda), zaś znaczne ograniczenie sprawności do stopnia 3 i 4 stwierdzono u 592 (14,9%) mężczyzn i 89 (13%) kobiet (Tab.I).

Ogólnie 21,5% z wszystkich zarejestrowanych chorych było leczonych chirurgicznie. Wśród osób z ustalonym histologicznie rozpoznaniem kobiety częściej poddane były leczeniu chirurgicznemu (25,8% vs. 20,9%,  $p.<0,04$ ). Natomiast nie obserwowano różnic w odsetku osób leczonych tylko radioterapią (12,5% vs. 13,5% ,  $p.=0,57$ ) czy tylko chemioterapią (23% vs. 27,9%,  $p.=0,7$ ) oraz w sposób skojarzony (5,2% vs 4,2% ,  $p.<0,2$ ) (Tab. II).

Analiza krzywych przeżycia chorych na raka płuca zarejestrowanych w Poradniach Gruźlicy i Chorób Płuc na terenie Polski wykazała , że kobiety chore na raka płuca miały znamienne wyższe prawdopodobieństwo przeżycia 12 miesięcy aniżeli mężczyźni chorzy na ten nowotwór (Ryc. 1).

**Tabela II.** Leczenie chorych na raka płuca w zależności od płci.  
**Table II.** Treatment of lung cancer patients.

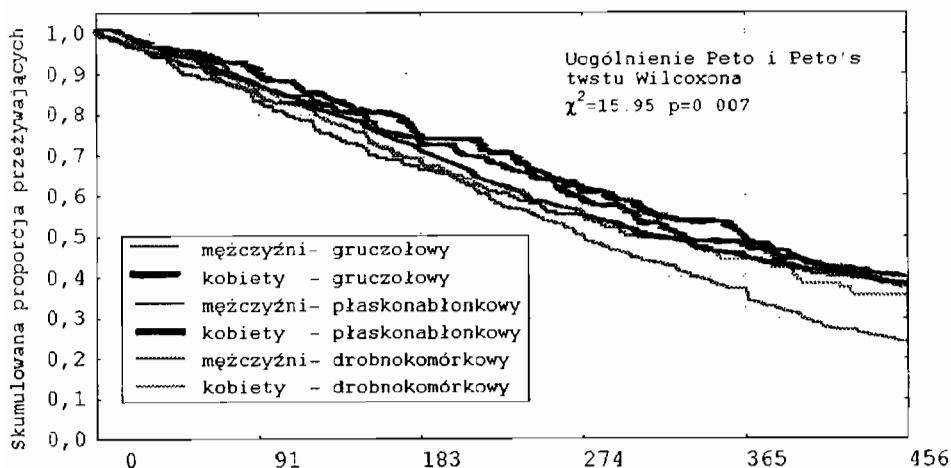
Leczenie / Treatment	Razem	Kobiety/Women		Mężczyźni/Men		p value
	All	Liczba No	%	Liczba No	%	
Chemioterapia (Chemotherapy)	1004(22,1)	149	23	855	21,9	NS
Chirurgiczne (Surgery)	784(17,2)	134	20,6	650	16,7	0,04
Chirurgiczne + inne (Surgery and chemo- or radiotherapy)	196(4,3)	34	5,2	162	4,2	NS
Radioterapia (Radiotherapy)	606(13,4)	81	12,5	525	13,5	NS
Objawowe Symptomatically	1630(35,9)	1212	32,6	1418	35,5	NS
Odmówili Refused	319(7,0)	40	6,2	279	7,2	NS



**Rycina 1.** Skumulowana proporcja przeżywających (Kaplan-Meier) dla chorych na raka płuca  
**Figure 1.** Survival curves for men and women with lung cancer

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że zasadniczym niezależnym (od płci, wieku i rozległości) czynnikiem rokowniczym był stan sprawności. Otóż chorzy ze sprawnością 2 wg Zubroda mieli 1,79 razy wyższe ryzyko zgonu aniżeli chorzy ze sprawnością 1 i 0. Natomiast chorzy w stanie sprawności 3 i 4 mieli 3,28 razy wyższe ryzyko zgonu aniżeli chorzy w bardzo dobrym stanie sprawności.(0+1). Podobnie ryzyko zgonu wzrastało wraz ze stopniem zaawansowania klinicznego nowotworu niezależnie od płci wieku, płci i stanu sprawności. Ryzyko względne zgonu w ciągu roku obserwacji wzrastało do 1,42 gdy chory był w II stopniu zaawansowania, 1,87 gdy w trzecim i 2,78 w czwartym stopniu zaawansowania klinicznego raka płuca.

Kolejnym niezależnym czynnikiem rokowniczym był wiek chorych. Osoby powyżej 50 r.ż. obciążone były 1,18 wyższym ryzykiem zgonu w ciągu roku aniżeli osoby młodsze poniżej 50 r.ż. Chorzy poddani leczeniu chirurgicznemu niezależnie od płci, wieku, rozległości i stanu sprawności rokowali lepiej niż chorzy poddani chemio czy radioterapii (RR=3,84). Niezależnym od wieku, stanu sprawności i rozległości czynnikiem prognostycznym był również typ histologiczny nowotworu. Uwzględniając więc typy histologiczne raka płuca stwierdzono, że lepiej rokującą grupą są chorzy na raka płaskonabłonkowego i gruczołowego. Gorszym rokowaniem w stosunku do wyżej wymienionych obciążeni byli chorzy na raka drobnokomórkowego (RR= 1,32). Ponadto wykazano, że płeć niezależnie od wyżej analizowanych czynników wpływa na przeżycie. Kobiety mają większe szanse przeżycia roku aniżeli mężczyźni, których ryzyko zgonu w ciągu roku jest 1,17 razy większe. Również analiza krzywych przeżycia mężczyzn i kobiet chorych na poszczególne typy histologiczne raka wykazała istotne różnice w przeżyciach chorych z wiązane z płcią. Stwierdzono, że chore na raka gruczołowego rokują lepiej od mężczyzn chorych na ten nowotwór (Tab.III). Również chore na raka płaskonabłonkowego i drobnokomórkowego rokowały lepiej niż mężczyźni chorzy na te typy histologiczne raka płuca (Ryc. 2)



Rycina 2. Skumulowana proporcja przeżyjących (Kaplan-Meier) dla kobiet i mężczyzn chorych na raka gruczołowego, płaskonabłonkowego i drobnokomórkowego płuca.

Figure 2. Survival curves for men and women with adenocarcinoma, squamous and small cell lung cancer

**Tabela III** . Analiza wieloczynnikowa ryzyka zgonu adjustowana do wieku , stanu sprawności, stopnia zaawansowania nowotworu oraz płci.**Table III.** Multivariate analysis of relatives risk of death adjusted to age, gender, performance status, stage of the disease.

Czynnik / Variable	RR*	p.
<b>Wiek w latach / Age in years</b>		
<= 50	1,0	
>50	1,17	0,012
<b>Płeć / Gender</b>		
Kobiety / Female	1,0	
Mężczyźni / Male	1,2	0,04
<b>Stan sprawności / Performance status</b>		
0+1	1,0	
2	1,79	<0,001
3+4	3,28	<0,001
<b>Stan zaawansowania / Clinical stage</b>		
I	1,0	
II	1,42	<0,001
III	1,87	<0,001
IV	2,78	<0,001
<b>Histologia / Histology</b>		
rak gruczołowy / adenocarcinoma	1,0	
rak płaskonabłonkowy / squamous cell	0,98	NS
rak drobnokomórkowy / SCLC	1,21	0,037
<b>Leczenie / Treatment</b>		
chirurgiczne / surgery	1,0	
niechirurgiczne / nonsurgical	3,84	<0,001

Legenda: \* RR – ryzyko względne zgonu / Relative risk of death

## **Omówienie**

Odpowiedź osobnicza na karcynogeny dymu tytoniowego jest zróżnicowana płciowo(19). Zang uważa, że kobiety są 1,5 raza bardziej podatne na szkodliwe substancje inicjujące zachorowanie na raka płuca (25).

W ostatnich dekadach obserwowany jest wzrost zachorowań kobiet, szczególnie na raka gruczołowego. Często ten typ nowotworu obserwowany jest zwłaszcza wśród kobiet, które nigdy nie paliły papierosów(2,10,20,23). W USA i Danii jest on najczęściej obserwowanym typem nowotworu wśród kobiet i tylko w nieznacznym stopniu rzadziej niż rak płaskonabłonkowy płuca wśród mężczyzn (14,22,27). Odmienny profil zachorowań obserwowany jest Szkocji czy Finlandii (9,13). W krajach tych najczęściej notowanym typem histologicznym jest rak płaskonabłonkowy płuca. Podobnie w Polsce zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn najczęściej notowane były zachorowania na raka płaskonabłonkowego. Jednakże znacząco więcej kobiet zachorowało na raka gruczołowego. Godnym podkreślenia jest też fakt częstszego zachorowania rejestrowanych kobiet na raka drobnokomórkowego. Prawdopodobny wpływ na odmienne występowanie typów histologicznych raka płuca w Polsce, aniżeli w innych krajach mają inne nawyki związane z paleniem tytoniu tzn. późniejsze wprowadzenie na rynek papierosów z filtrem, częstsze palenie papierosów bez filtra i z wysoką zawartości substancji smolistych oraz czynniki związane z zanieczyszczeniem środowiska, narażeniem zawodowym, biernym paleniem, czy dietą. Niewykluczony jest również efekt odmiennej predyspozycji osobniczej do zachorowania na raka (2,8,25).

Zwiększona podatność na karcynogeny powoduje zachorowania na nowotwory u osób w młodszych grupach wiekowych. W przeprowadzonej analizie obserwowaliśmy, że kobiety zachorowały na raka płuca w młodszym wieku aniżeli mężczyźni. Szczególnie wcześniejsze zachorowania dotyczyły kobiet chorych na raka gruczołowego i drobnokomórkowego. Podobne obserwacje poczynione były przez Fergusona i wsp. oraz McDuffie i wsp. (6,10).Również Ramalingam i wsp. wykazali zwiększony odsetek kobiet w grupie chorych na raka płuca poniżej 50 r.ż. (18).

Powszechnie wiadomo, że największe szanse wyleczenia mają chorzy z niezaaansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddani leczeniu operacyjnemu. Niezwykle więc istotna jest szybka diagnostyka i właściwa ocena rozległości zmian. W prezentowanej grupie chorych odsetek chorych operowanych był wyższy w stosunku do danych dla całej Polski, pochodzących z ośrodków torakochirurgicznych (18,1% vs. 14,3%)(11). Ponadto znamienne częściej operowane były kobiety aniżeli mężczyźni pomimo, że nie różniły się one w zdecydowany sposób stanem sprawności i rozległością zmian nowotworowych. Być może na wyższy odsetek operowanych chorych wpływa wcześniejsza diagnostyka i większe wyczulenie na chorobę nowotworową lekarzy chorób płuc. Podobne proporcje operowanych chorych obserwowane były w Holandii, Finlandii, natomiast znacznie mniej chorych jest leczonych tą metodą w Szkocji, czy USA (około 10%)(4,9,12)

Dyskutowany jest w piśmiennictwie problem czynników wpływających na rokowanie chorych z rakiem płuca (12). Zasadniczymi niezależnymi czynnikami rokowniczymi są: stan sprawności i rozległość zmian nowotworowych.

Nie stwierdzono, aby kobiety chore na raka płuca zgłaszały się do lekarza w lepszym stanie sprawności aczkolwiek notowano nieco większy odsetek kobiet w pierwszym stadium zaawansowania klinicznego nowotworu, to odwrotną proporcję obserwowano dla drugiego stadium zaawansowania. Ogólnie, kobiety nie różniły się rozległością procesu nowotworowego, a analiza wieloczynnikowa wykazała, że kobiety niezależnie od stanu sprawności, czy rozległości zmian nowotworowych rokują lepiej aniżeli mężczyźni.

Uprzednio prowadzone badania dotyczące płci jako czynnika rokowniczego były niekonkluzywne (4, 5, 6, 7). Przeprowadzono je u chorych biorących udział w badaniach klinicznych i nie wykazywano, aby płeć była istotnym czynnikiem rokowniczym (21). Badania te dotyczyły niewielkich grup chorych, stąd też nie zaobserwowano znamienności różnicy czasów przeżycia pomiędzy mężczyznami a kobietami chorymi na raka płuca. Jednakże obserwacje przeżywalności chorych na raka płuca rejestrowanych w Danii i Norwegii wykazały, że kobiety rokują lepiej aniżeli mężczyźni (5, 14). Dodatkowo analiza chorych z rejestru duńskiego wykazała, że najdłużej przeżywały kobiety chore na raka gruczołowego (14). Podobnie Ouellette i wsp. oraz Ramalingman i wsp. analizując chorych na raka płuca wykazali, że po uwzględnieniu stopnia zaawansowania nowotworu kobiety rokowały lepiej aniżeli mężczyźni (15, 18). Lepszym rokowaniem niż mężczyźni cechowały się również kobiety chore na raka drobnokomórkowego prezentowane przez Johnsona i wsp., szczególnie znamiennej różnicę uwidoczono w trakcie analizy osób przeżywających ponad 2,5 roku (7). Również Wiatr wykazała lepsze przeżycia kobiet chorych na rozsianą postać raka drobnokomórkowego (24). Ponadto interesującą obserwacją wynikającą z analizy chorych zarejestrowanych w Poradniach Gruźlicy i Chorób Płuc jest fakt stwierdzenia wpływu wieku na rokowanie. Nie jest to odosobnione zjawisko, bowiem w wielu wcześniejszych pracach donoszono o lepszym rokowaniu osób młodszych w tym szczególnie kobiet (6, 15, 18). Interpretacja tego zjawiska jest złożona. Na lepsze rokowanie kobiet może wpływać wcześniejsza diagnostyka i lepsza współpraca, większy odsetek chorych leczonych operacyjnie i w sposób skojarzony, ale także czynniki osobnicze związane z płcią a warunkujące być może lepszą odpowiedź na leczenie.

W kolejnych fazach badania podjęta będzie analiza opóźnień: związanych z rozpoznaniem, leczeniem oraz ocena współpracy chorych w procesie terapeutycznym mogąca wpływać na zróżnicowanie przeżycia.

### Piśmiennictwo

1. Brownson R.C. Lung cancer in nonsmoking women. Histology and survival patterns. *Cancer* 1995;75:29-33
2. Charloux A., Quoix E., Wolkove N., Small D., Pauli G., Kreisman H.: The increasing incidence of lung adenocarcinoma: Reality or artefact? A review of epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int.J.Epid.* 1997;26:24-31
3. Cox D.R.: Regression models and life tables (with discussion). *J.R.Stat Soc.Series B* 1972;34:187-220
4. Damuhuis R.A., Schutte P.R.: Resection rates and postoperative mortality in 7899 patients with lung cancer. *Eur.Respir.J.* 1996;9:7-10
5. Engeland A., Bjorge T., Haldorsen T., Tretli S.: Prognosis of patients with lung cancer diagnosed in Norway 1954-93. *Cancer Causes Control.* 1998;9:57-65



6. Ferguson M.K., Skosey C., Hoffman P.C., Golumb H.M. : Sex associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer. *J.Clin. Oncol.* 1990;8:1402-1407
7. Johnson B.E., Steinberg S.M., Phelps R., Veach S.R., Ihde D.C.: Female patients with small cell lung cancer live longer than male patients. *Am.J.Med.* 1988;85:194-6
8. Ko Y-C., Lee C-H., Chen M.-L.: Risk factors for primary lung carcinoma among non-smoking women in Taiwan. *Int.J.Epid.*1997;26: 24-31
9. Makitaro R., Paakko P., Huhti i wsp.: An epidemiological study of lung cancer : history and histological types in general population in northern Finland. *Eur.Respir.J.* 1999;13:436-440
10. McDuffie H.H., Klaassen D.J., Dosman J.A.: Female- male differences in patients with primary lung cancer. *Cancer* 1987;59:1825-30
11. Mlekodaj S., Kupis W., Rudziński P. i wsp. : Skuteczność chirurgicznego leczenia raka płuca w Polsce. w Wybrane zagadnienia z chirurgii klatki piersiowej red. T.Orłowskiego. Fundacja dla Woj. Szpital Spec. we Wrocławiu. Wrocław 1996, 143-152
12. Moore D.F., Lee J.S.: Staging and prognostic factors : Non-small cell lung cancer w H.I., Mithell J.B., Jonhnsn D.H., Turrisi A.T.(eds); *Lung Cancer : Principles and Practice.* Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1996, pp481-494
13. Mould R.F., Williams R.J., Survival of histologically proven carcinoma of the lung registered in North West Thames Region 1975-1979. *Br.J.Cancer* 1982;46:999-1003
14. Olsen J.H. Epidemiology of lung cancer. *Eur. Respir.Mon.* 1995;1: 1-17
15. Ouellette D., Desbiens G., Emond C., Beauchamp G., Lung cancer in women compared with men : stage, treatment, survival. *Ann.Thor. Surg.* 1998;66:1140-44
16. Radzikowska E., K. Roszkowski, Piasecki Z. Analiza chorych zarejestrowanych w Poradniach Gruźlicy i Chorób Płuc w grupie VI N w pierwszym półroczu 1995 roku. *Pneumologia Pol.* 1998;66:79-87
17. Radzikowska E., Głaz P.: Rak płuca – różnice w zachorowaniach związane z płcią. Praca oddana do druku *Pneumologia Pol.*
18. Ramalingam, S., Pawlish K., Gadgeel S., Demers R., Kalemkerian G.P. : Lung cancer in young patients : Analysis of a surveillance, epidemiology, and end results database. *J.Cin.Oncol.* 1998;16:651
19. Risch H.A., Hower G.R., Jain M., Holowaty E.J., Miller A.B., Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers ? A case control analysis by histologic type. *Am. J. Epidemiol.* 1993;138:281-93
20. Seow A., Duffy S.W., NG T.P. i wsp. : Lung cancer among Chinese females in Singapore 1968-1992 : time trends, dialect group differences and implications for aetiology. *Int.J.Epid.*1998;27:167-172
21. Sculier J.P, Paesmans M., Libert P. i wsp : The prognostic factors for advanced non-small cell lung cancer : the experience of the European Lung Cancer Working Praty. *Rev. Mal. Respir.* 1997;14:445-49
22. Travis W.D., Lubin J., Ries L., Devesa S.: United States lung carcinoma incidence trends. Declining for most histologic types among men, increase among females. *Cancer* 1996;77:2464-7
23. Wang T., Zhou B., Shi J. : Lung cancer in non-smoking Chinese women : a case control study. *Lung Cancer* 1996;14;suppl.1 :S93-S95
24. Wiatr E. Kryterium rozpoznawania odpowiedzi całkowitej oraz jej znaczenie rokownicze w przebiegu leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca. Biblioteka rozpraw habilitacyjnych Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc. Warszawa 1996.
25. Zang E.A., Wynder E.L.: Differences in lung cancer risk between men and women : Examination of the evidence. *J.Natl.Cancer Inst.* 1996;88:183-19
26. Zatoński W. Tyczyński J.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 1995 roku. Zakład Organizacji Walki z Rakiem i Epidemiologii Nowotworów. Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 1998 r
27. Zheng T., Holford T.R., Boyle p., Chen Y., Ward B., Flannery J., Mayne S.T.: Time trend and the age -period -cohort effect on the incidence of histologic types of lung cancer in Connecticut, 1960-1989. *Cancer* 1994;74:1556-67

Wpłynęła: 18.05.00

Adres: III Klinika Gruźlica i Chorób Płuc, Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc 01-138 Warszawa ul. Płocka 26