

성별에 따른 원발성 폐선암 환자들의 차이

¹고신대학교 의과대학 내과학 교실, ²해부병리학 교실
박은호¹, 장태원¹, 장리라¹, 백종현¹, 옥철호¹, 정만홍¹, 장희경²

Sex-related Clinicopathologic Differences in Patients with Adenocarcinoma of the Lung

Eun Ho Park, M.D.¹, Tae Won Jang, M.D.¹, Li La Jang, M.D.¹, Jong yun Paek, M.D.¹, Chul Ho Oak, M.D.¹,
Mann Hong Jung, M.D.¹, Hee Kyung Jang, M.D.²

Departments of ¹Internal Medicine and ²Pathology, College of Medicine, Kosin University, Busan, Korea

Background: The incidence of adenocarcinoma of the lung has been increasing worldwide, and it has been generally been accepted to be relatively unrelated to smoking with a female preponderance. The aim of this study was to examine the gender-related pathological and survival differences in patients with an adenocarcinoma of the lung.

Material and Method: A retrospective review of the clinical information of patients diagnosed with an adenocarcinoma of the lung at Kosin Medical Center from January 1999 to September 2005 was performed. The patient's demographics (age, gender), smoking history, stage, serum tumor marker, pathology classification, EGFR mutation, K-ras mutation, treatment methods, and survival time were analyzed.

Result: Of the 438 patients, 179 (40.9%) were female. The median age at the diagnosis was 58 years for females and 59 years for males. However, 25.8% of women and only 17.7% of men were under 50 years of age ($p=0.02$). The distribution of the disease stage was similar in both men and women. The bronchioloalveolar carcinoma component was diagnosed more often in women (11.2%) than in men (5.0%). The overall survival rate was higher in women than in men ($p=0.01$), and women had a superior therapeutic response to a combined treatment of surgery and chemotherapy.

Conclusion: This study showed significant genders differences in terms of the smoking history, bronchioloalveolar carcinoma component, overall survival, and survival after combined treatment of surgery and chemotherapy. Therefore, gender differences should be considered when diagnosing and treating adenocarcinomas of the lung.

(*Tuberc Respir Dis* 2007; 62: 203-210)

Key Words: Adenocarcinoma, Gender, Survival.

서 론

1980년대 이후 남성에서의 폐암 발생률은 감소되는 반면 여성에서는 점차 증가되는 추세에 있다. 여성에서 폐암 발생률이 높아지는 가장 큰 이유는 여성의 흡연율이 높아졌기 때문이다¹. 여러 가지 연구들에서 남성에 비해 여성에서 담배 내 함유된 발암물질에 상대적으로 민감하다고 보고하였다²⁻⁴. 여성에서의 폐암은 담배를 필 경우 남성과는 달리 조직학적으로 편평상피세포암 보다는 선암이 많고, 담배를 피지 않는 여성

의 폐암은 대부분 선암이다⁵⁻⁷. 또한 원발성 폐 선암으로 진단된 환자 중 기관지 폐포암을 포함하는 경우가 남성에 비해 여성에서 많다^{8,9}. 이러한 남녀 간 조직학적 분포의 차이는 유전적, 생물학적, 그리고 호르몬 성분 등에 기인하는 것으로 생각하고 있다.

폐 선암은 비소세포암의 한 범주에 속하지만 최근에 발생빈도가 늘고 있는 조직형으로 흡연과 연관성이 다른 조직형에 비하여 적고^{10,11} gefitinib에 가장 잘 반응하는 것으로 알려져 있다¹². 병발부위가 주로 말초에 위치하고 있어 무증상인 경우가 흔하고¹³, 발병연령이 상대적으로 빠르고 진단시 이미 진행된 병기인 경우가 많아 예후가 불량하다¹⁴. 또 여성에서 많이 발생하는 것으로 알려진 암종이지만, 남성에서도 흡연율의 감소에도 불구하고 다른 조직형과는 달리 증가되는 추세에 있어¹⁵ 원발성으로 발생한 폐 선암의 남녀 성별에 따른 차이를 비교 분석하고자 하였다.

Address for correspondence: **Tae Won Jang, M.D.**
Department of Internal Medicine, Kosin University
College of Medicine 602-702, 34 Annam-dong, Suh-gu,
Busan, Korea
Phone: 82-51-990-6637, Fax: 82-51-248-5686
E-mail: jangtw@ns.kosinmed.or.kr
Received: Jan. 15, 2007
Accepted: Feb. 23, 2007

대상 및 방법

1999년 1월부터 2005년 12월까지 고신대학교 병원에 내원하여 폐 선암으로 처음으로 진단된 환자 438명을 대상으로 하였고, 이들의 성별, 나이, 흡연 유무를 조사하였다. 백혈구, 혈색소 및 혈소판 등 전혈구 검사와 알부민, alkaline phosphatase(ALP), lactate dehydrogenase(LDH) 등을 측정하였고, 종양 표지자로 carcinoembryonic antigen(CEA)와 neuron-specific enolase(NSE)를 검사하여 독립표본 T 검정을 통해 남녀 간 차이를 비교분석하였다.

병기는 Union internationale Contre le Cancer (UICC)와 American Joint Committee for Cancer Staging(AJCC)에서 제정한 TNM 분류법에 따라 stage IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IV로 구분하였고, 이를 다시 통계적 편의성을 위해 stage IA, IB는 stage I, stage IIA, IIB는 stage II, stage IIIA, IIIB는 stage III, stage IV는 stage IV로 하여 분석하였다.

폐 선암으로 진단받은 총 438명의 환자 중 97명에게 epidermal growth factor receptor(EGFR) 및 K-ras 돌연변이 검사를 시행하여 남녀 간 차이를 비교하였다.

조직분화도에 따라 well, moderate, 그리고 poorly로 구분하였고, 2004년에 발표된 세계보건기구의 분류법에 따라 기관지 폐포암의 여부를 조사하였다.

폐 선암으로 진단받은 총 438명의 환자의 사망 여부 및 생존 기간을 조사하였고 이를 바탕으로 Kaplan-Meier 방법으로 남녀 생존 분석을 시행하였다. 또한 치료에 대한 반응을 조사하기 위해 수술을 시행한 76명의 환자를 다시 수술만 받은 환자군(19명)과 수술과 항암요법을 병행한 환자군(57명)으로 분류하여 치료 방법에 따른 남녀 생존 기간을 비교하였고 또한 수술만 시행한 환자에서의 남녀 생존 기간, 수술과 항암요법을 병행했을 때의 남녀 생존 기간을 비교함으로써 치료의 반응에 대한 남녀 차이를 비교하였다.

모든 통계처리는 통계프로그램 SPSS 12.0을 이용하여 분석하였고 p<0.05인 경우를 통계적으로 유의하다고 해석하였다.

결 과

1. 환자들의 특성에 따른 차이

총 438명의 환자 중 여성이 179명(40.1%), 남성이 259명(59.1%)으로 남성이 많았고, 평균 연령은 여성이 58세, 남성이 59세로 거의 비슷하였으나(Table 1), 50세 이하에서의 남녀 구성비율을 비교하였을 때 여성이 25.8%로 남성의 17.7%에 비해 유의하게 높았다(Table 2). 흡연율은 여성이 18%, 남성이 86%로 남성에서 의미있게 높았고 중앙 생존기간은 여성이 823일, 남성이 639일로 여성에서 길었다(Table 1).

전혈구검사상 백혈구와 혈소판 수치는 남녀간 차이

Table 1. Baseline Characteristics

Patient Characteristics	Female (n=179)	Male (n=259)	p value
Gender(%)	40.9	59.1	0.7
Mean age(years)	58(30~85)	59(32~81)	0.2
Smoking(%)	18	86	0.000
Median survival time(days)	823	639	0.01

Table 2. The prevalence of adenocarcinoma according to the age

age	Female		Male		p value
	Number	Frequency(%)	Number	Frequency(%)	
≤ 30	1	0.6	0	0	0.02*
31-40	10	6.2	18	6.9	
41-50	35	25.8	28	17.7	
51-60	60	59.3	88	51.7	
61-70	47	85.6	93	87.6	
≥ 71	26	100	32	100	
Total	179		259		

*Based on the patients with under 50 years old.

Table 3. Mean values and standard deviation of laboratory results of patients

	Female	Male	p value
WBC* (10 ⁹ /L)	8.1±3.7	9.0±4.1	0.264
Hb† (g/dl)	11.9±1.3	12.7±1.6	0.03
PLT‡ (10 ⁹ /L)	306±92	288±110	0.054
ALP§ (U/L)	178.6±71.4	197.6±127.2	0.113
LDH (U/L)	342.1±178.8	360.4±141.0	0.766
CEA¶ (ng/ml)	222.3±858.6	168.8±530.7	0.084
NSE** (ng/ml)	13.3±17.4	12.8±10.2	0.692

*White blood cell

† Hemoglobin

‡ Platelet

§ Alkaline phosphatase

|| Lactate dehydrogenase

¶ Carcinoembryonic antigen

** Neuron-specific enolase

Table 4. Gender difference

Patient Characteristic	Female	Male	p value
BAC* (%)	11.2	5.0	0.035
CEA > 5 ng/ml (%)	68.1	32.1	0.000
Hb < 12 g/dl (%)	64.6	32.4	0.001
EGFR† mutation (%)	20.2	27.2	0.58

*Bronchioloalveolar carcinoma, mixed nonmucinous and mucinous or indeterminate in the 2004 WHO classification

† Epidermal growth factor receptor

Table 5. Difference in the grade of differentiation of pathology

	Sex		Total	p value
	Male	Female		
Well-moderate	104	87	191	0.09
Poorly	30	15	45	
Total	134	102	236	

를 보이지 않았으나 혈색소 수치는 여성에서 낮았다 (Table 3). 특히 혈색소가 12 g/dL 미만인 경우는 여성이 64.6%로 남성의 32.4% 비해 유의하게 높았다 (Table 4). ALP와 LDH는 남녀 간 차이를 보이지 않았고, 종양 표지자는 CEA와 NSE를 측정하였는데 NSE는 남녀간 차이가 없었으나 CEA는 여성에서 높았고 CEA가 5 ng/ml 이상인 경우는 여성이 68.1%로 남성의 32.1%에 비해 유의하게 높았다 (Table 4).

병기에 따른 남녀 분포는 1기인 경우 여성은 7명, 남성은 4명, 2기인 경우 여성은 19명, 남성은 25명, 3기인 경우 여성은 84명, 남성은 122명, 4기인 경우 여성은 69명, 남성은 108명으로 남녀간 유의한 차이는 보이지 않았다 (p=0.44).

EGFR 및 K-ras 돌연변이 검사는 총 97명의 환자에게 시행하였고 이 중 여성은 44명, 남성은 53명이었다. EGFR 돌연변이 양성은 여성에서 9명(20.5%), 남성에서 14명(26.4%)으로 남녀간 차이는 보이지 않았고 (p=0.58), K-ras 돌연변이도 여성에서 3명(6.8%), 남성에서 6명(11.3%)이 양성으로 조사되었다.

조직 분화도에 따른 남녀간 분포는 well-moderate와 poorly로 나누어 비교하였고 (Table 5) 통계적으로 남녀간 유의한 차이는 보이지 않았으나 (p=0.09), 여성에서 well-moderate가 차지하는 비율이 남성에 비해 상대적으로 높은 경향을 보였다. 조직학적 소견상 기관지 폐포암의 성분을 포함하고 있었던 경우는 여성에서 20명(11.2%), 남성에서 13명(5.0%)으로 여성에서 유의하게 높았고 (Table 4), 기관지 폐포암의 성분을 포함하고 있는 경우가 그렇지 않은 군에 비해 생존율이 높았다 (p=0.001).

2. 치료방법에 따른 남녀 생존 기간의 차이

전체 중앙 생존기간은 여성이 823일, 남성이 639일

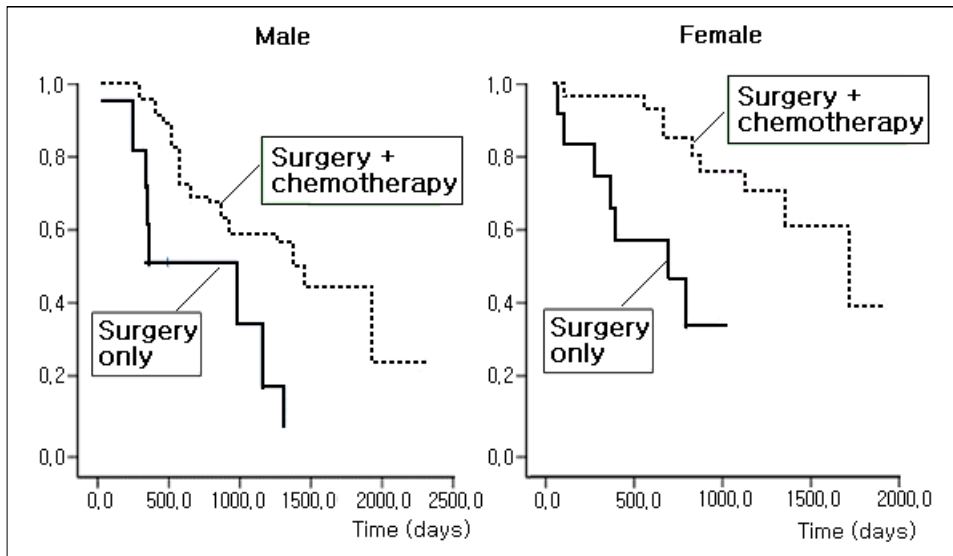


Figure 1. Kaplan-Meier curve of overall survival of patients according to the treatment modality between the gender

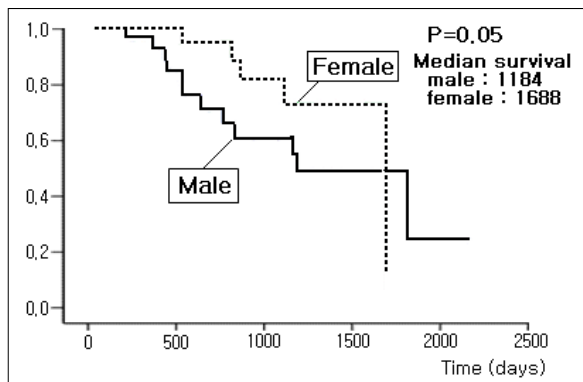


Figure 2. Kaplan-Meier curve of the survival between male and female with combined therapy of surgery and chemotherapy

로 여성에서 높았고($p=0.01$), 폐 선암으로 진단을 받은 후 수술을 받은 76명의 환자를 다시 항암치료를 받은 군 57명과 항암치료를 받지 않은 군 19명으로 나누어 생존기간을 비교한 결과 남녀 모두 항암치료를 병행한 군에서 생존기간이 유의하게 연장되었음을 확인할 수 있었다(Figure 1). 두 군 사이에서 stage에 따른 분포의 차이는 보이지 않았고($p=0.62$), 수술만 받은 환자군에서는 남녀간 생존기간의 차이를 보이지 않았지만 수술과 항암치료를 병행한 군에서는 남성에 비해 여성에서 통계적 의미는 없지만 생존기간의 연장

을 보이는 경향을 보였다(Figure 2).

고찰

국내외적으로 원발성 폐암 환자에서 남녀 간 혈액학적 차이에 대한 연구는 거의 없는 실정이지만 O'Connell 등¹⁶은 비소세포암 환자에서 LDH 수치가 정상인 경우 예후가 양호하다고 발표하였다. 본 연구에서 LDH 수치는 남녀 간 차이를 보이지 않았지만, 혈색소 수치는 여성에서 유의하게 낮았고, 특히 여성의 68.1%에서 종양 표지자인 CEA 수치가 5 ng/ml 이상이었다. 이는 선암에 국한된 남녀의 차이보다 일반적인 차이에 따른 차이점일 것으로 생각된다.

대부분의 연구들에서 여성에서의 폐암 진단 연령이 남성에 비해 더 이른 것으로 발표하였고¹⁷⁻¹⁹, 특히 50세 이전에서의 유병률이 남성에 비해 상대적으로 여성에서 높은 것으로 보고되고 있다¹⁵. 이는 여성에서 폐암에 대한 감수성이 더 민감하다는 것을 시사하는 소견으로 Risch와 그의 동료들²⁰은 여성이 흡연을 할 경우 남성 흡연자에 비해 폐암의 발생 위험도가 더 높은 것으로 보고하였다. 이에 대한 원인으로 유전자 수준에서 여러 가지 연구들이 보고되었는데 여성에서 담배연기에 노출되는 정도가 상대적으로 남성보다 적

음에도 불구하고 종양억제 유전자인 P53 유전자 내에서 G에서 T로 치환되는 빈도가 여성에서 더 높았고²¹, 폐조직에서의 DNA 축적이 많았다²². 또한 담배연기로 인해 polycyclic hydrocarbons를 활성화시켜 발암성 대사산물을 생성시키는 데 관여하는 효소인 CYP1A1이 여성에서 많음이 보고되었다²³. 이밖에도 여성 흡연자에서 남성 흡연자에 비해 K-ras 돌연변이가 더 흔하였다²⁴. 이러한 흡연에 대한 감수성의 차이뿐만 아니라 남녀간 호르몬의 차이²⁵, 유전학적인 차이²⁶ 등에 의해 여성에서 더 일찍 폐암이 발생하는 것으로 추정된다. 그밖에 여성에서의 폐암 발생을 증가시키는 요인으로 간접 흡연²⁷, 폐암의 가족력이 있는 경우^{28,29}, 환풍시설이 갖추어 지지 않는 곳에서 조리할 때 나오는 연기³⁰, 여성의 사회 진출에 따른 발암물질에 대한 노출의 증가³¹ 등이 보고되고 있고, 대만에서는 담배를 피지 않는 많은 폐암여성에서 남성과는 달리 폐암 조직에서 human papilloma virus가 관찰되는 사실에 미루어 이러한 virus와 폐암과의 연관성을 최근 발표하였다³². 그리고 폐암의 위험인자인 만성폐쇄성폐질환이 여성에서 더 많이 발생하는 것도 하나의 원인으로 추정하고 있다³³. 본 연구에서는 폐 선암으로 처음 진단시 남녀 평균 연령이 각각 59세와 58세로 남녀간 유의한 차이를 보이지 않았지만 50세 이하에서의 여성 유병률은 남성에 비해 더 높은 것을 확인할 수 있었다.

원발성 폐 선암은 여성에서 많이 발생하고 특히 흡연을 하지 않는 여성에서 두드러진다²⁸. 그 원인에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바 없지만 여성 호르몬인 estrogen이 하나의 원인일 것으로 추정하고 있다. 한 연구에 따르면 estrogen 수용체 α 는 여성에서 폐암 조직과 정상적인 폐 조직에서 각각 85%와 31%에서 발현된 반면, 남성에서는 각각 15%와 0%로 발현되었다³⁴. 또 다른 연구에서는 estrogen 수용체 β 의 발현이 폐 선암의 발생과 연관되었을 가능성에 대해 보고하였다³⁵. Taioli 등³⁶은 폐경기가 40세 이전에 온 경우 폐 선암의 발생빈도가 감소하고 estrogen 치료를 시행할 경우 폐 선암의 위험도가 증가되며 폐 선암과 estrogen이 상관관계가 있음을 증명한 바 있다.

Barkley 등³⁷은 기관지 폐포암은 증가추세에 있고

특히 담배를 피지 않는 젊은 여성에서 상대적으로 많이 발생하며 남성에 비해 여성에서 예후가 좋은 것으로 보고하였다. 또한 기관지 폐포암을 포함하는 경우가 포함하지 않는 경우보다 술후 예후가 양호하였다. 본 연구에서도 여성에서 기관지 폐포암을 포함하는 경우가 남성에 비해 상대적으로 많았다.

이전의 많은 연구들에서 남성에 비해 여성에서 예후가 양호하였고 특히 국소 병기인 경우 여성에서 유의하게 생존 기간이 길었다¹⁴. 또 다른 연구에서는 비소세포암으로 수술을 받은 경우에 성별에 따른 생존율의 차이가 있었고 여성에서 경과가 좋았다고 보고하였고¹⁷⁻¹⁹, 일본에서 시행된 한 연구에서는 폐 선암으로 진단된 여성에서 예후가 가장 좋았고 여성이 독립적으로 폐암의 양호한 예후 인자임을 주장하였다³⁸. Alexiou 등¹⁸은 조직학적 아형과는 무관하게 병기가 1기인 경우는 여성에서 두드러지게 생존 기간이 길었고 2기와 3기에서도 여성에서 생존율이 높았음을 보고하였다. 예후와 관련하여 분자생물학적인 관점에서 살펴보면 4개의 수용체형 tyrosine kinases 중 HER-2/neu는 세포의 성장과 생존에 관여하는데 폐 선암에서 가장 흔하게 발현되고³⁹ 수치가 높을수록 예후가 불량하고 생존율이 떨어진다⁴⁰. DNA repair capacity (DRC)에 따라서 폐암의 발병과 치료에 대한 반응의 차이가 있는데 폐암의 가족력이 있고 상대적으로 연령이 낮은(<60세) 여성에서 DRC가 높으면 폐암의 발생 위험이 높은 것으로 보고 되고 있다^{41,42}. 역설적으로 DRC가 상대적으로 결핍된 경우에는 platinum을 기반으로 한 항암요법으로 치료할 경우 반응이 좋고 생존율의 향상을 가져왔다. 최근의 연구에 의하면 4기 비소세포암 환자에서 cisplatin을 기초로 한 항암치료를 시행했을 경우 DNA repair enzyme인 ERCC1의 감소에 의해서 DRC가 떨어지면 예후가 양호하였음을 보고하였다⁴³. 또한 estrogen이 예후에도 영향을 미치는 것으로 추정하고 있는데 estrogen이 활동성을 갖는 60세 이전에는 남녀간 생존 기간의 차이를 보이지 않는 반면 estrogen의 활동성이 떨어지는 60세 이상에서는 여성에서 유의하게 생존 기간이 연장되었다¹⁷.

치료의 반응에 대한 남녀 차이에 대해서 Minami 등¹⁷은 종양을 완전 절제했을 시 여성에서의 5년 및

10년 생존율이 각각 69%와 51%로 남성에 비해 생존 기간이 길었고, 방사선 치료를 시행했을 경우에도 여성에서 반응이 더 우수하다고 보고되고 있는데 Werner 등⁴⁴은 방사선 치료를 받은 환자를 분석한 결과 중간 생존 기간이 여성에서 11.4개월, 남성에서 9.9개월로 보고하였다. 또한 진행된 병기의 환자들에게 화학요법을 시행했을 경우 1년 생존율이 남녀 각각 14%와 19%로($p < 0.01$) 여성에서 화학요법에 대한 반응이 우수하다고 보고되었다⁴⁵. 이러한 남녀간 예후 및 생존 기간의 차이에 대한 원인에 대해서 명확히 밝혀진 바는 없지만 이번 연구에서도 전체 생존 기간은 여성에서 유의하게 길었고 특히 치료의 반응에 있어서 수술만 시행했을 경우에는 이전의 연구 결과와는 달리 남녀 간에 유의한 생존 기간의 차이는 없었지만 수술과 화학요법을 병행한 경우에는 여성에서 통계적 유의성을 가지지는 못했지만 생존 기간이 더 연장되는 경향이 있음을 확인할 수 있었다. 따라서 치료에 대한 반응과 기관지 폐포암의 혼합 등이 전체 생존 기간에 영향을 미쳤을 거라 생각한다. 향후 여성에서의 폐암 치료는 앞서 보고된 연구들의 결과를 바탕으로 HER-2/neu 및 ERCC1 등 분자생물학적인 접근으로 예후 및 치료에 대한 반응을 미리 예측하고 보다 적극적인 자세로 치료에 임해야 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 원발성 폐 선암은 다른 비소세포암에 비해 흡연과의 연관성이 상대적으로 적고 최근 증가 추세에 있으며 여성에서 많이 발생하는 특징을 가진 암종으로 폐 선암의 남녀 차이를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법: 1999년 1월부터 2005년 12월까지 고신대학교 병원에 내원하여 폐 선암으로 처음으로 진단된 환자 438명을 대상으로 혈액학적, 흡연력, 돌연변이, 병리조직, 생존 기간 및 치료방법에 따른 반응 등을 조사하여 폐 선암으로 진단받은 환자의 남녀간 차이를 비교분석하였다.

결 과: 총 438명의 환자 중 남성이 259명(59.1%), 여성이 179명(40.1%)으로 남성이 많았고, 50세 이전에서의 남녀 유병률은 여성이 25.8%로 남성의 17.7%

에 비해 유의하게 높았다($p=0.02$). 흡연율은 남성이 86%, 여성이 18%로 남성에서 월등히 높았고($p=0.000$), 전체 중간 생존기간은 남성이 639일, 여성이 823일로 여성에서 높았다($p=0.01$). 전혈구검사상 혈색소가 12 g/dL 미만인 경우는 여성이 64.6%로 남성의 32.4% 비해 유의하게 높았고($p=0.001$), 종양 표지자 중 CEA가 5 ng/ml 이상인 경우는 여성이 68.1%로 남성의 32.1%에 비해 유의하게 높았다($p=0.000$). 병기에 따른 남녀 구성비의 차이는 보이지 않았고, EGFR 및 K-ras 돌연변이도 남녀 간 차이는 보이지 않았으며, 조직학적 소견상 기관지 폐포암의 성분을 포함하고 있었던 경우는 여성에서 20명(11.2%), 남성에서 13명(5.0%)으로 여성에서 유의하게 높았다($p=0.035$). 수술을 받은 76명의 환자를 다시 항암치료를 받은 군(57명)과 항암치료를 받지 않은 군(19명)으로 나누어 생존기간을 비교한 결과 남녀 모두 항암치료를 병행한 군에서 생존기간이 유의하게 연장되었음을 확인할 수 있었고($p < 0.001$), 수술만 받은 환자군에서는 남녀간 생존기간의 차이를 보이지 않았지만, 수술과 항암 치료를 병행한 군에서는 통계적 유의성은 가지지 못했으나 남성에 비해 여성에서 생존기간이 더 연장되는 경향을 보였다($p=0.054$).

결 론: 폐 선암 환자에서 남녀 성별에 따라 혈액학적, 흡연력, 기관지 폐포암의 구성 비율, 전체 중간 생존 기간 및 치료 방법에 따른 남녀 생존 기간의 차이를 보였다. 따라서 폐 선암의 진단 및 치료에 있어서 이러한 성별에 따른 차이를 반드시 고려해야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Fiore MC, Novotny TE, Pierce JP, Hatziandreu EJ, Patel KM, Davis RM. Trends in cigarette smoking in United States: the changing influence of gender and race. *JAMA* 1989;261:49-55.
2. Henschke CI, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens. *Lung Cancer* 2004;43:1-5.
3. McDuffie HH, Klaassen DJ, Dosman JA. Female-male differences in patients with primary lung cancer. *Cancer* 1987;59:1825-30.
4. Brownson RC, Chang JC, Davis JR. Gender and

- histologic type variations in smoking-related risk of lung cancer. *Epidemiology* 1992;3:61-4.
5. Travis WD, Lubin J, Ries L, Devesa S. United States lung carcinoma incidence trends: declining for most histologic types among males, increasing among females. *Cancer* 1996;77:2464-70.
 6. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population based study of 20561 cases. *Ann Oncol* 2002;13:1087-93.
 7. Osann KE, Anton-Culver H, Kurosaki T, Taylor T. Sex differences in lung-cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Cancer* 1993;54:44-8.
 8. Barsky SH, Cameron R, Osann KE, Tomita D, Holmes EC. Rising incidence of bronchioloalveolar lung carcinoma and its unique clinicopathologic features. *Cancer* 1994;73:1163-70.
 9. Albertine JH, Steiner RM, Radack DM, Golding DM, Peterson D, Cohn HE, et al. Analysis of cell type and radiographic presentation as predictors of the clinical course of patients with bronchioloalveolar cell carcinoma. *Chest* 1998;113:997-1006.
 10. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1580-6.
 11. Muscat JE, Wynder EL. Lung cancer pathology in smokers, ex-smokers and never smokers. *Cancer Lett* 1995;88:1-5.
 12. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* 2003;21:2237-46.
 13. de Perrot M, Licker M, Bouchardy C, Usel M, Robert J, Spiliopoulos A. Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:21-6.
 14. Etzel CJ, Lu M, Merriman K, Liu M, Vaporciyan A, Spitz MR. An epidemiologic study of early onset lung cancer. *Lung cancer* 2006;52:129-34.
 15. Fu JB, Kau TY, Severson RK, Kalemkerian GP. Lung cancer in women: analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Chest* 2005;127:768-77.
 16. O'Connell JP, Kris MG, Gralla RJ, Groshen S, Trust A, Fiore JJ, et al. Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1986;4:1604-14.
 17. Minami H, Yoshimura M, Miyamoto Y, Matsuoka H, Tsubota N. Lung cancer in women: sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Chest* 2000;118:1603-9.
 18. Alexiou C, Onyeaka CV, Beggs D, Akar R, Beggs L, Salama FD, et al. Do women live longer following lung resection for carcinoma? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:319-25.
 19. Ferguson MK, Wang J, Hoffman PC, Haraf DJ, Olak J, Masters GA, et al. Sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000;69:245-50.
 20. Risch HA, Howe GR, Jain M, Burch JD, Holowaty EJ, Miller AB. 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.
 21. Kure EH, Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, Skaug V, Baera R, et al. p53 mutations in lung tumours: relationship to gender and lung DNA adduct levels. *Carcinogenesis* 1996;17:2201-5.
 22. Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, Haugen A. Different susceptibility to smoking-induced DNA damage among male and female lung cancer patients. *Cancer Res* 1994;54:5801-3.
 23. Mollerup S, Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, Haugen A. Sex differences in lung CYP1A1 expression and DNA adduct levels among lung cancer patients. *Cancer Res* 1999;59:3317-20.
 24. Nelson HH, Christiani DC, Mark EJ, Wiencke JK, Wain JC, Kelsey KT. Implications and prognostic value of K-ras mutation for early-stage lung cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2032-8.
 25. Caracta CF, Powell C, Brody JS. Estrogen receptor status of lung cancer cell lines [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:A204.
 26. Denissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeifer GP. Preferential formation of benzo [a] pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in p53. *Science* 1996;274:430-2.
 27. Tredaniel J, Boffetta P, Saracci R, Hirsch A. Exposure to environmental tobacco smoke and risk of lung cancer: the epidemiological evidence. *Eur Respir J* 1994;7:1877-88.
 28. Schwartz AG, Yang P, Swanson GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. *Am J Epidemiol* 1996;144:554-62.
 29. Ooi WL, Elston RC, Chen VW, Bailey-Wilson JE, Rothschild H. Increased familial risk for lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1986;76:217-22.
 30. Ko YC, Cheng LS, Lee CH, Huang JJ, Huang MS,

- Kao EL, et al. Chinese food cooking and lung cancer in women nonsmokers. *Am J Epidemiol* 2000;151:140-7.
31. Beckett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med* 1993;14:1-15.
32. Cheng YW, Chiou HL, Sheu GT, Hsieh LL, Chen JT, Chen CY, et al. The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among nonsmoking Taiwanese women. *Cancer Res* 2001;61:2799-803.
33. Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. *Am J Epidemiol* 1999;149:13-20.
34. Fasco MJ, Hurteau GJ, Spivack SD. Gender-dependent expression of alpha and beta estrogen receptors in human nontumor and tumor lung tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2002;188:125-40.
35. Omoto Y, Kobayashi Y, Nishida K, Tsuchiya E, Eguchi H, Nakagawa K, et al. Expression, function, and clinical implications of estrogen receptor β in human lung cancers. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;285:340-7.
36. Taioli E, Wynder EL. Re: Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:869-70.
37. Barkley JE, Green MR. Bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol* 1996;14:2377-86.
38. Yoshino I, Baba H, Fukuyama S, Kameyama T, Shikada Y, Tomiyasu M, et al. A time trend of profile and surgical results in 1123 patients with non-small cell lung cancer. *Surgery* 2002;131:S242-8.
39. Hirsch F, Veve R, Varella-Garcia M. Evaluation of HER-2/neu expression on lung tumors by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:486A.
40. Rachwal WJ, Bongiorno PF, Orringer MB, Whyte RI, Ethier SP, Beer DG. Expression and activation of erb-2 and epidermal growth factor receptor in lung adenocarcinomas. *Br J Cancer* 1995;72:56-64.
41. Wei Q, Cheng L, Amos CI, Wang LE, Guo Z, Hong WK, et al. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiological study. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1764-72.
42. Spitz MR, Wei Q, Dong Q, Amos CI, Wu X. Genetic susceptibility to lung cancer: the role of DNA damage and repair. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:689-98.
43. Lord RV, Brabender J, Gandara D. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:2286-91.
44. Werner-Wasik M, Scott C, Cox JD, Sause WT, Byhardt RW, Asbell S, et al. Recursive partitioning analysis of 1999 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) patients with locally-advanced non-small cell lung cancer (LA-NSCLC): identification of five groups with different survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1475-82.
45. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1618-26.