

**Emilia Maria Świetlik¹, Anna Doboszyńska¹, Włodzimierz Kupis², Małgorzata Szotkowska³,
Lucyna Opoka⁴**

¹Klinika Pulmonologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

Kierownik: dr hab. n. med. A. Doboszyńska

²Klinika Chirurgii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

Kierownik: prof. dr hab. med. T. Orłowski

³Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

Kierownik: dr hab. n. med. prof. IGiChP R. Langfort

⁴LUX MED Diagnostyka Sp. z o. o., Warszawa

Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc

po Kierownika: lek med. I. Bestry

Synchroniczne mnogie pierwotne raki płuca u 65-letniego mężczyzny z wieloletnim wywiadem nikotynowym. Opis przypadku

Synchronous multiple primary lung cancers in a 65-year old heavy smoker.

Case report

Praca nie była finansowana

Abstract

Here we present a 65-year old ex-smoker with history of recent surgery for vocal cord tumor (histology: moderate grade intra-epithelial neoplasia), who reported to the pulmonary outpatient clinic for the nodular lesions in the left lung seen on chest X-ray. Subsequent chest CT scan revealed focal lesion of 18 mm in diameter with spicular margins located in the right upper lobe, another irregular cyst with septa, 62 × 58 mm in the right lower lobe, and calcified nodule in the left lung, no enlarged lymph nodes or pleural effusion was seen. He underwent upper right lobe resection and wedge resection of the lower right lobe. Histological examination revealed adenocarcinoma in the right upper lobe with lymph node metastasis (pT2aN2M0). Examination of the right lower lobe showed squamous cell carcinoma (pT2bN0M0). He was subsequently treated with adjuvant chemotherapy and radiotherapy. During 20 months of the follow-up, he remained in good health with no signs of the disease progression. Patients with synchronous multiple primary lung cancers have significantly less favorable outcome than those with single primary lung malignancies, although it can be considerably improved with radical surgical treatment. Basing on the above case report, we discussed diagnostic and therapeutical scheme in patients with the primary multiple lung cancers, and have analyzed epidemiological data and some aspects of MPM etiology.

Key words: multiple primary malignances, multiple primary lung cancers, intraepithelial neoplasia, smoking

Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82: 541–547

Streszczenie

W pracy przedstawiono opis przypadku 65-letniego mężczyzny, palącego w przeszłości papierosy, po operacyjnym usunięciu guza fałdu głosowego (rozpoznanie histologiczne: nowotworzenie wewnątrz nabłonkowe średniego stopnia). Po zabiegu laryngologicznym chory został skierowany do poradni pulmonologicznej z powodu guzka w lewym górnym polu płucnym, obserwowanego w badaniu radiologicznym klatki piersiowej. W badaniu tomografii komputerowej (CT) klatki piersiowej stwierdzono w prawym górnym płacie zmianę ogniskową o kolczystych zarysach i średnicy 18 mm oraz zmianę o charakterze nieregularnej przestrzeni powietrznej z przegrodami o wymiarach 62 × 58 mm w prawym dolnym płacie, a także zwapniały guzek w płucu lewym. Nie

Adres do korespondencji: lek. med. Emilia Maria Świetlik, Klinika Pulmonologii UWMM, ul. Michała Oczapowskiego 2, 11–041 Olsztyn, tel.: 89 523 49 13,

e-mail: eswietlik@gmail.com

DOI: 10.5603/PIAP.2014.0071

Praca wpłynęła do Redakcji: 30.01.2014 r.

Copyright © 2014 PTChP

ISSN 0867–7077

stwierdzono powiększonych węzłów chłonnych ani płynu w opłucnej. Wykonano lobektomię górną prawą i klinową resekcję zmiany w płacie dolnym prawym. W badaniu histologicznym wycinka płata górnego płuca prawego stwierdzono gruczolakoraka (pT2aN2M0). Badanie zmiany wyciętej z dolnego płata płuca prawego wykazało obecność raka płaskonabłonkowego (pT2b-N0M0). Po zabiegu operacyjnym chory został poddany chemioterapii adjuwantowej oraz radioterapii. W czasie 20 miesięcy obserwacji po zakończonej chemo- i radioterapii chory pozostawał w dobrym stanie, bez cech wznowy procesu nowotworowego. Rokowanie chorych z synchronicznymi mnogimi pierwotnymi rakami płuca jest gorsze niż chorych z pojedynczym pierwotnym rakiem płuca, poprawia je radykalne leczenie chirurgiczne. Na podstawie opisu przypadku zaprezentowano schemat diagnostyczny i terapeutyczny u chorych z mnogimi pierwotnymi rakami płuca oraz przeanalizowano dane epidemiologiczne i niektóre aspekty etiologii synchronicznych pierwotnych nowotworów (MPM).

Słowa kluczowe: mnogie złośliwe nowotwory pierwotne, mnogie pierwotne raki płuca, wewnątrznaabłonkowe nowotworzenie, palenie tytoniu

Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82: 541–547

Wstęp

Od czasu opisanego przez Billrotha w 1889 roku pierwszego chorego z synchronicznymi pierwotnymi nowotworami (MPM, *multiple primary malignances*) problem ten nabiera coraz większego znaczenia. Pierwszy opis synchronicznych raków płuca został opublikowany w 1924 roku przez Beyreuthera [1]. Natomiast pierwsze kryteria diagnostyczne mnogich pierwotnych raków płuca (MPLC, *multiple primary lung cancers*) sformułowali w 1975 roku Martini i wsp. [2]. Według tych kryteriów MPLC można rozpoznać, jeśli zmiany nowotworowe:

- są od siebie odgraniczone, z co najmniej 2-centymetrowym marginesem zdrowej tkanki,
- mają różną budowę histologiczną lub
- mają taką samą budowę histologiczną, ale znajdują się w innym segmencie, płacie lub płucu i pochodzą z raka *in situ*, oraz w chwili rozpoznania nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych ani przerzutów odległych.

Wraz z rozwojem nowych metod diagnostycznych powyższe kryteria zostały zmodyfikowane przez Antakli i wsp. [3] w 1995 roku. Nowa definicja zakłada, że synchroniczne mnogie pierwotne raki płuca mają różną budowę histologiczną lub tę samą budowę histologiczną i przynajmniej dwie z poniższych cech:

- różne umiejscowienie,
- pochodzą ze zmian *in situ*,
- nie ma przerzutów odległych,
- nie ma przerzutów w śródpiersiowych węzłach chłonnych,
- różnią się ploidią DNA.

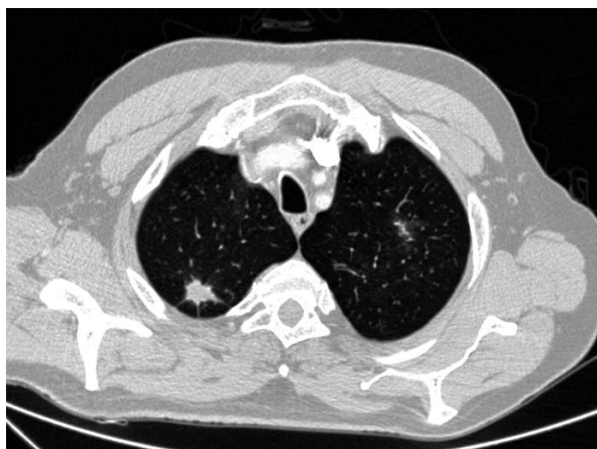
Dodanie ploidi DNA jako cechy różnicującej nowotwory pierwotne od przerzutowych zwiększyło czułość kryteriów, jednak badanie to jest czasochłonne i rzadko wykorzystywane w praktyce klinicznej.

Metachroniczne MPLC różnią się budową histologiczną lub mają taką samą budowę histologiczną, ale czas od rozpoznania ogniska pierwotnego i kolejnych ognisk wynosi ponad 6 miesięcy. Częstość występowania MPLC jest znacznie większa niż na przykład mnogich pierwotnych raków jelita grubego [standaryzowany współczynnik zachorowalności (SIR, *standardized incidence ratio*) 2,54 vs. 1,37; $p < 0,05$] [4, 5]. Przyczyną takiego stanu rzeczy może być bezpośredni kontakt górnych dróg oddechowych z czynnikami rakotwórczymi (przede wszystkim z dymem tytoniowym). Do innych przyczyn zwiększonej wykrywalności MPLC należą: wzrost zapadalności na nowotwory w ogóle, wydłużenie czasu życia, skuteczniejsze leczenie i lepsza obserwacja chorych po przebytej chorobie nowotworowej.

Rozbieżności dotyczące częstości występowania synchronicznych raków płuca wynikają z trudności w różnicowaniu tych guzów z guzami przerzutowymi i zmianami łagodnymi, jak również różnej długości okresu obserwacji.

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 65 lat, z wieloletnim wywiadem nikotynowym, po operacyjnym usunięciu guza prawego fałdu głosowego (rozpoznanie histologiczne: wewnątrznaabłonkowe nowotworzenie średniego stopnia). Po zabiegu laryngologicznym chory został skierowany do poradni pulmonologicznej z powodu guzka w lewym górnym polu płucnym, uwidocznionego w badaniu radiologicznym klatki piersiowej. W wykonanym następnie badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej stwierdzono zmianę ogniskową o kolczystych zarysach i średnicy 18 mm w prawym górnym płacie (ryc. 1), zmianę o charakterze torbieli zawierającą w świetle powietrze oraz przegrody o wymiarach



Rycina 1. Zmiana ogniskowa w płacie górnym płuca prawego o spikularnych zarysach i średnicy 18 mm

Figure 1. Focal lesion, 18 mm in diameter with spicular margins located in the right upper lobe

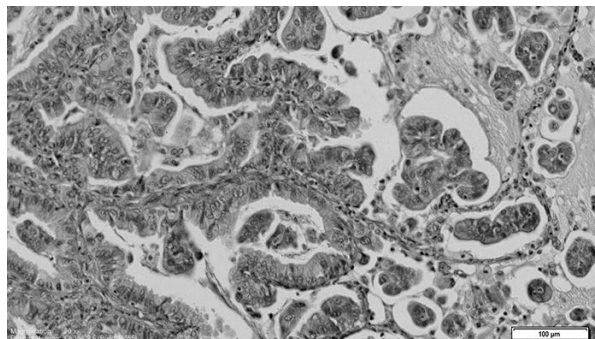


Rycina 2. Nieregularna przestrzeń powietrzna z przegrodami w świetle o wymiarach 62 × 58 mm zlokalizowana w prawym dolnym płacie

Figure 2. Irregular cyst with septa, 62 × 58 mm in the right lower lobe

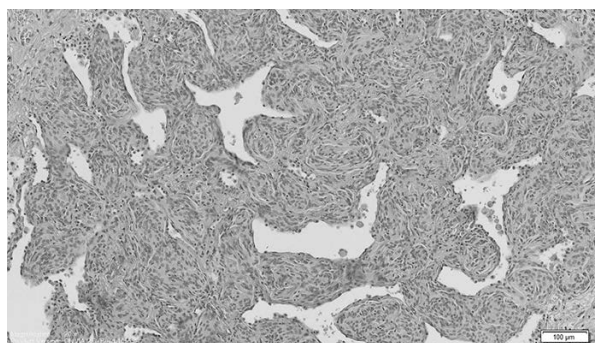
62 × 58 mm w prawym dolnym płacie (ryc. 2) i zwapniały guzek w lewym płucu. Nie stwierdzono powiększonych węzłów chłonnych ani płynu w opłucnej. Wykonano bronchofiberoskopię, nie stwierdzając zmian w oskrzelach. Badania czynnościowe układu oddechowego oraz inne badania dodatkowe nie wykazały nieprawidłowości. Chorożo zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. Wykonano lobektomię górną prawą i klinową resekcję zmiany w prawym płacie dolnym.

W badaniu histologicznym wycinków górnego płata prawego płuca stwierdzono gruczolakoraka o utkaniu drobnobrodawkowatym (35% utkania), brodawkowatym (35%) i zrazikowym (30%), miejscami o morfologii raka typu jelitowego. Rak tworzył zatopy w naczyniach chłonnych



Rycina 3. Rak gruczolowy o utkaniu głównie drobnobrodawkowatym (barwienie HE, powiększenie × 100)

Figure 3. Micropapillary predominant adenocarcinoma (HE staining, magn. × 100)

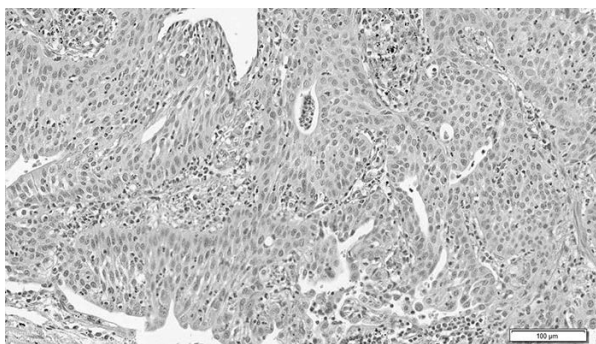


Rycina 4. Guzek menigoepitelioidny — przypadkowe znalezisko bez znaczenia klinicznego (barwienie HE, powiększenie × 80)

Figure 4. Pulmonary minute meningoepithelial-like nodule — microscopic accidental finding with no clinical significance (HE staining, magn. × 80)

guza i opłucnej, naciekał i przekraczał opłucną płucną (ryc. 3). W jednym z trzech wewnątrzplucnych węzłów chłonnych, a także w jednym węzle przytchawiczym po prawej stronie (4R) znaleziono przerzuty raka gruczolowego (pT2aN2M0), G3. W obwodowym mięszu płuca stwierdzono obecność 3 zmian, tak zwanych guzków meningoepitelioidnych (ryc. 4). Badanie zmiany wyciętej z dolnego płata prawego płuca wykazało obecność raka płaskonabłonkowego średnio zróżnicowanego nierogowaciejącego z zatorami w naczyniach krwionośnych guza (pT2bN0M0), G2 (ryc. 5).

Po zabiegu operacyjnym chory otrzymał chemioterapię adjuwantową (cisplatynę z winorelbina) oraz radioterapię na obszar prawego płuca. Po 15 miesiącach od operacji wykonano kolejne badanie CT klatki piersiowej i stwierdzono zmianę podejrzaną o charakter nowotworowy w szczycie lewego płuca. Wykonano badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej z tomografią komputerową (PET-CT, *positron emission tomography*



Rycina 5. Rak płaskonabłonkowy (barwienie HE, powiększenie $\times 100$)

Figure 5. Squamous cell carcinoma (HE staining, magn. $\times 100$)

computed tomography) i stwierdzono w prawym płucu rozległe zmiany marskie z rozstrzeniami oskrzeli i zwiększonym gromadzeniem ^{18}F -fluorodeoksyglukozy (^{18}F -FDG) [maks. wartość standaryzowanego wskaźnika pochłaniania (SUVmax, maximal standardized uptake value) FDG = 6,6], w tym w okolicy klipsów naczyniowych, przy kikucie oskrzela górnopłatowego — zmiany zapalne do obserwacji. W szczycie lewego płuca stwierdzono nieregularne przyoskrzelowe zagęszczenia mięsiste o średnicy 15 mm z ogniskowo zwiększonym gromadzeniem ^{18}F -FDG (SUVmax FDG = 6,6), najprawdopodobniej o charakterze zapalnym. Podczas 20 miesięcy obserwacji chory pozostawał w dobrym stanie, bez klinicznych cech wznowy procesu nowotworowego.

Dyskusja

Diagnostyka synchronicznych pierwotnych nowotworów nastrocza wiele trudności. Nowotwory te należy zawsze różnicować ze zmianami przerzutowymi i łagodnymi, a także brać pod uwagę możliwość współwystępowania wszystkich powyższych. Proces diagnostyczny występujących jednocześnie nowotworów powinien obejmować ustalenie tak zwanego raka wskaźnikowego (*index cancer*), definiowanego jako ten, który daje objawy będące przyczyną zgłoszenia się chorego do lekarza [6]. Stopień zaawansowania raka wskaźnikowego ma podstawowe znaczenie rokownicze. W opisanym przypadku guz struny głosowej, który dawał objawy kliniczne, okazał się stanem przedrakowym, a diagnostyka przedoperacyjna doprowadziła do rozpoznania bezobjawowych mnogich raków płuca. W tym przypadku rakiem wskaźnikowym był więc nowotwór złośliwy o wyższym stopniu zaawansowania — rak gruczołowy, dający przerzuty do przytchawicznych węzłów chłonnych, zlokalizowany

w płacie górnym prawego płuca. Warto zwrócić uwagę na fakt, że badanie radiologiczne klatki piersiowej (RTG klp) u prezentowanego chorego dało wynik fałszywie dodatni dla zmiany niezłośliwej w lewym płucu, a nie wykryło zmian złośliwych w płucu prawym. Małą wartość RTG klp jako badania przesiewowego w kierunku raka płuca u chorych z nowotworami głowy i szyi potwierdzili Shah i wsp. [7].

Kolejnym krokiem w diagnostyce synchronicznych MPLC (SMPLC, *synchronous multiple primary lung cancers*) jest ocena klinicznego, a następnie patologicznego stopnia zaawansowania raka. Ma to zasadnicze znaczenie przy wyborze metody leczenia. Udowodniono, że rokowanie chorych z SMPLC jest znacząco gorsze niż chorych z pojedynczym pierwotnym rakiem płuca w tym samym stadium zaawansowania, jednak może ono być lepsze przy podjęciu radykalnego leczenia chirurgicznego [6–8]. Natomiast wcześniej wykryte SMPLC rokują lepiej niż pojedynczy pierwotny rak płuca z przerzutami do innego płata [8]. Zgodnie z 7. edycją klasyfikacji TNM raki o takiej samej budowie histologicznej są przerzutami ogniska pierwotnego — i tak guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata jest cechą T3, guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca jest cechą T4, a odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu to cecha M1a. Mnogie pierwotne raki płuca o podobnej budowie histologicznej rozpoznawane w tym samym czasie można uznać za synchroniczne, jeśli w opinii patomorfologa wykazują one różnice morfologiczne oraz odmienność w badaniach immunohistochemicznych i/lub molekularnych, a w przypadku raka płaskonabłonkowego powstają z raka *in situ*, zbudowane są z różnych podtypów tego samego typu komórki oraz nie dają przerzutów do węzłów chłonnych [9]. Natomiast stopień zaawansowania raków o różnej budowie histologicznej ocenia się oddzielnie. U opisanego chorego wykryto 2 pierwotne raki płuca o różnej budowie histologicznej. Ze względu na ich stadium zaawansowania i brak przeciwwskazań chorego zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. Było to postępowanie zgodne z dostępnymi danymi z piśmiennictwa, mówiącymi o tym, że synchroniczne pierwotne raki płuca należy leczyć radykalnie, zgodnie z zasadami przyjętymi dla raków pojedynczych, jeśli pozwala na to czynność płuc [10].

Nie oceniano skuteczności chemioterapii adjuwantowej w leczeniu SMPLC w badaniach randomizowanych, ale jej znaczenie potwierdzono w leczeniu pojedynczych raków płuca w II

i III stopniu zaawansowania. Jako że podstawowe znaczenie rokownicze w SMPLC ma stopień zaawansowania najbardziej zaawansowanej zmiany, chemioterapię adjuwantową zaleca się u chorych z resekcyjnymi rakami, jeśli przynajmniej jeden z nich był w stadium II lub III [11]. Standardowym leczeniem adjuwantowym w stadium zaawansowania II i III jest chemioterapia 2 lekami, z których jednym jest cisplatylna. Analiza retrospektywnych badań obserwacyjnych z ostatnich 10 lat przeprowadzona przez Rogozińskiego i wsp. [12] wykazała, że najczęstszą metodą leczenia SMPLC jest leczenie operacyjne, czasem wspomagane adjuwantową chemioterapią, a okazjonalnie radioterapią. W omawianym przypadku chory otrzymał chemio- i radioterapię, zgodnie z danymi z piśmiennictwa potwierdzającymi większy odsetek przeżyć w grupie poddanej leczeniu adjuwantowemu (chemio- i/lub radioterapia) w porównaniu z samym leczeniem chirurgicznym (66,7% vs. 56,3%; $p < 0,06$) [13].

U chorych z SMPLC z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego lub niewyrażających zgody na takie leczenie potwierdzono skuteczność radioterapii stereotaktycznej (SABR, *stereotactic ablative radiotherapy*). W badaniu obejmującym 62 chorych z SMPLC 56 poddano SABR obu nowotworów, a 6 SABR i leczeniu chirurgicznemu drugiego nowotworu. Średni czas przeżycia wyniósł w badanej grupie 31 miesięcy, 2-letnie przeżycie wynosiło 56% przy małej toksyczności leczenia. Subanaliza chorych ze zmianami umiejscowionymi w obu płucach i zmianami ipsilateralnymi ujawniła gorszą kontrolę miejscową po 3 latach w grupie ze zmianami ipsilateralnymi w porównaniu ze zmianami w obu płucach (58% v. 92%; $p < 0,009$) [14]. Rozczarowujący wynik SABR w grupie chorych z ipsilateralnymi SMPLC może wskazywać na konieczność inwazyjnej diagnostyki węzłów chłonnych przed wyborem tej metody leczenia.

Różnicowanie przerzutów z SMPLC ma istotne znaczenie w podejmowaniu decyzji terapeutycznych i wpływa na rokowanie. W różnicowaniu SMPLC ze zmianami przerzutowymi bierze się pod uwagę różnice w budowie histologicznej i stopniu zróżnicowania histologicznego (przerzuty charakteryzuje taki sam lub niższy stopień zróżnicowania). Pomocne mogą być także badania molekularne [15]. Pozytonowa tomografia emisyjna z zastosowaniem ^{18}F -FDG (FDG PET) jest uznaną metodą oceny stopnia zaawansowania raka płuca. Wartość SUV koreluje z histologicznym typem nowotworu [16, 17]. W badaniu retrospektywnym oceniającym SUV u 1396 cho-

rych stwierdzono istotną różnicę wartości SUV dla 2 synchronicznych pierwotnych zmian nowotworowych i niewielką różnicę dla wartości SUV w zmianach o charakterze przerzutowym. Według autorów badanie FDG PET z obliczaniem wartości SUV może być przydatną nieinwazyjną metodą pozwalającą na różnicowanie charakteru zmian [18].

U opisywanego chorego badanie histologiczne ujawniło 2 raki o różnej budowie histologicznej oraz zmiany łagodne, tak zwane guzki meningo-telioidne (MPMNs, *minute meningothelial-like nodules*). Na podstawie wyników badań dodatkowych wykluczono inne ogniska pierwotne. Guzek meningo-telioidny jest zmianą łagodną, najprawdopodobniej o charakterze reaktywnym, chociaż może mieć ona charakter pośredni między zmianą reaktywną a nowotworową [16]. Guzki tego typu występują częściej u kobiet, zwykle w 6. dekadzie życia, częściej towarzyszą zmianom nowotworowym (najczęściej rakowi gruczołowemu, jak w opisywanym przypadku) niż łagodnym (7,3% vs. 2,5%; $p < 0,044$) [17], częściej są umiejscowione w płatach górnych niż dolnych [19] oraz częściej w prawym niż w lewym płucu [20]. Wykrywa się je nawet w połowie dokładnie przebadanych płatów płuc po zabiegu lobektomii [21], na ogół mają wymiary od 100 μm do 3 mm, ale mogą osiągać rozmiar powyżej 10 mm — wtedy zawsze należy je różnicować ze zmianami nowotworowymi [22]. Nie ma wytycznych dotyczących postępowania w przypadku potwierdzonych histologicznie MPMNs. Lee i wsp. [22] sugerują, że u osób z wieloletnim wywiadem nikotynowym należy postępować według wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* dotyczących badań przesiewowych w kierunku raka płuca.

Poza radykalnym leczeniem chirurgicznym adekwatnym do stopnia zaawansowania, innymi czynnikami wpływającymi na rokowanie są: wczesne wykrycie nowotworu i zmniejszenie narażenia na czynniki rakotwórcze.

Częstość występowania mnogich nowotworów płuc wzrasta wraz z okresem obserwacji, a ponieważ dane z publikowanych badań dotyczą różnych okresów obserwacji, odsetek występowania MPLC różni się znacząco — od 0,2% do 20% [23]. Dla potrzeb epidemiologicznych należy więc posługiwać się odsetkiem nowych przypadków na rok obserwacji. U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca odsetek ten wynosi 1–2/rok, a u chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca 6/rok [24]. Antakli i wsp. [3] ocenili, że 75% drugich nowotworów płuca rozwija się w ciągu 36 miesięcy od rozpoznania pierwszego nowo-

tworu, a 60% wszystkich MPLC ma charakter metachroniczny. Analiza programu *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) ujawniła, że największy wpływ na rodzaj drugiego raka u chorych na raka płuca ma płeć, a następnie wiek, stadium zaawansowania i stopień zróżnicowania pierwszego nowotworu. U chorych na raka płuca ryzyko rozwoju raka jamy ustnej i gardła, płuc, nowotworów endokrynych, układu moczowego oraz układu pokarmowego jest zwiększone, natomiast ryzyko raka narządów płciowych, skóry i mózgu jest mniejsze od populacyjnego. U kobiet oraz u mężczyzn w wieku poniżej 65,5 lat z pierwotnym rakiem płuca istnieje największe ryzyko rozwoju kolejnego raka płuca, u mężczyzn po 74. roku życia najczęstszym drugim nowotworem jest rak prostaty. U mężczyzn między 65. a 74. rokiem życia najczęstszymi drugimi nowotworami są rak prostaty lub rak płuca, w zależności od stadium zaawansowania i stopnia zróżnicowania pierwszego nowotworu [5]. Wykorzystanie sztucznych sieci neuronowych do przewidywania ryzyka i umiejscowienia kolejnych nowotworów stwarza możliwość wczesnego wykrywania tych nowotworów przez skuteczniejsze programy obserwacji i prewencji wtórnej.

Szczególnie wysokie ryzyko drugiego i kolejnych nowotworów, znacznie przewyższające ryzyko populacyjne, stwierdzono u chorych, u których ognisko pierwotne było umiejscowione w obrębie górnych dróg oddechowych lub w górnych odcinkach przewodu pokarmowego [4]. Ryzyko kolejnego nowotworu jest znacznie większe, jeśli pierwszy nowotwór był związany z paleniem tytoniu lub nadużywaniem alkoholu. W tych przypadkach ryzyko rozwoju raka jamy ustnej i gardła jest 9,04 raza większe, raka krtani i płuc — 2,95 raza większe, a raka przełyku — 5,9 raza większe od ryzyka populacyjnego [4]. Analiza danych 76 chorych z MPM ujawniła, że zdecydowana ich większość miała dodatni wywiad nikotynowy, 80,3% paliło do czasu rozpoznania drugiego nowotworu, a jedynie 13,1% zerwało z nałogiem po rozpoznaniu pierwszego nowotworu [25]. Te wyniki są zgodne z danymi z piśmiennictwa, wskazującymi, że czas narażenia na dym tytoniowy koreluje z ryzykiem wystąpienia MPM [24]. Zwiększone ryzyko MPM po narażeniu na dym tytoniowy i alkohol tłumaczy hipoteza płaszczykowego nowotworzenia, według której czynniki rakotwórcze i/lub genetyczne wpływają na sąsiadujące tkanki i narządy, prowadząc do wielogniskowej transformacji nowotworowej [26]. Monoklonalne pochodzenie większości MPLC potwierdza fakt, że u 50–70% chorych z MPLC obraz

histologiczny jest podobny w obu nowotworach, a identyczne zmiany genetyczne stwierdza się w 77% guzów [27].

Na podstawie przedstawionego opisu przypadku omówiono schemat diagnostyczny i terapeutyczny u chorych z mnogimi pierwotnymi rakami płuca oraz przeanalizowano dane epidemiologiczne i niektóre aspekty etiologii MPM.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktów interesów.

Piśmiennictwo:

1. Beyreuther H. Multiplicate von carcinomen bei einem fall von sog. Schenecberger Lungenkrebs mit tuberkulose. *Virchows Arc.* 1924; 250: 230–243.
2. Martini N., Melamed M.R. Multiple primary lung cancers. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1975; 70: 606–612.
3. Antakli T., Schaefer R.F., Rutherford J.E., Read R.C. Second primary lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 59: 863–836.
4. Montella M.B., Buzzoni C., Crispo A. *Epidemiology: Data from cancer registries.* W: Renda A. (red.). *Multiple Primary Malignancies.* Italy: Springer; 2009.
5. Cavallo A.D., Dodaro C. *Bioinformatics in MPM: Using decision trees to predict a second tumor site.* W: Randa A. (red.). *Multiple primary malignancies.* Italy: Springer; 2009.
6. Leon X., Ferlito A., Myer C.M., 3rd i wsp. Second primary tumors in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol.* 2002; 122: 765–778.
7. Shah S.I., Applebaum E.L. Lung cancer after head and neck cancer: role of chest radiography. *Laryngoscope* 2000; 110: 2033–2036.
8. Shrager J.B. Approach to the patient with multiple lung nodules. *Thorac. Surg. Clin.* 2013; 23: 257–266.
9. Goldstraw P. The 7th Edition of TNM in Lung Cancer: what now? *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4: 671–673.
10. Detterbeck F.C., Jones D.R., Kernstine K.H., Naunheim K.S. American College of P. Lung cancer. Special treatment issues. *Chest* 2003; 123 (supl. 1): 244S–258S.
11. van Rens M.T., de la Riviere A.B., Elbers H.R., van Den Bosch J.M. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. *Chest* 2000; 117: 374–379.
12. Rogozinski P., Kucharzewski M., Brulinski K. Synchronous primary lung cancers in a 51-year-old woman — a case report and literature review. *Kardiologia i Torakochirurgia Polska* 2013; 10: 410–418.
13. Kocaturk C.I., Gunluoglu M.Z., Cansever L. i wsp. Survival and prognostic factors in surgically resected synchronous multiple primary lung cancers. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 39: 160–166.
14. Griffioen G.H., Lagerwaard F.J., Haasbeek C.J., Smit E.F., Slotman B.J., Senan S. Treatment of multiple primary lung cancers using stereotactic radiotherapy, either with or without surgery. *Radiother. Oncol.* 2013; 107: 403–408.
15. Hiroshima K., Toyozaki T., Kohno H., Ohwada H., Fujisawa T. Synchronous and metachronous lung carcinomas: molecular evidence for multicentricity. *Pathol. Int.* 1998; 48: 869–876.
16. Ionescu D.N., Sasatomi E., Aldeeb D. i wsp. Pulmonary meningothelial-like nodules: a genotypic comparison with meningiomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28: 207–214.
17. Mizutani E., Tsuta K., Maeshima A.M., Asamura H., Matsuno Y. Minute pulmonary meningothelial-like nodules: clinicopathologic analysis of 121 patients. *Hum. Pathol.* 2009; 40: 678–682.
18. Dijkman B.G., Schuurbiens O.C., Vriens D. i wsp. The role of (18)F-FDG PET in the differentiation between lung metastases and synchronous second primary lung tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2010; 37: 2037–2047.

19. Gaffey M.J., Mills S.E., Askin F.B. Minute pulmonary meningothelial-like nodules. A clinicopathologic study of so-called minute pulmonary chemodectoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1988; 12: 167–175.
20. Churg A.M., Warnock M.L. So-called “minute pulmonary chemodectoma”: a tumor not related to paragangliomas. *Cancer* 1976; 37: 1759–1769.
21. Mukhopadhyay S., El-Zammar O.A., Katzenstein A.L. Pulmonary meningothelial-like nodules: new insights into a common but poorly understood entity. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33: 487–495.
22. Lee S.K., Kim G.J., Kim Y.J. i wsp. Minute pulmonary meningothelial-like nodules simulating hematogenous lung metastasis: a case report. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)* 2013; 75: 67–70.
23. Ferguson M.K., DeMeester T.R., DesLauriers J., Little A.G., Piraux M., Golomb H. Diagnosis and management of synchronous lung cancers. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1985; 89: 378–385.
24. Johnson B.E. Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 1335–1345.
25. Chodorowski Z., Stankiewicz C., Sein Anand J., Wisniewski M., Sierszen W. Tobacco smoking and multiple primary cancers. *Przegl. Lek.* 2007; 64: 374–375.
26. Steiling K., Ryan J., Brody J.S., Spira A. The field of tissue injury in the lung and airway. *Cancer Prev. Res. (Phil.)* 2008; 1: 396–403.
27. Wang X., Wang M., MacLennan G.T. i wsp. Evidence for common clonal origin of multifocal lung cancers. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009; 101: 560–570.