

Gdański Uniwersytet Medyczny

**Epidemiologiczna analiza chorych na mnogie nowotwory  
tytoniozależne.**

**Joanna Wójcik-Tomaszewska**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor - prof. dr hab. med. Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz

Klinika Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu  
Medycznego  
Gdańsk 2019

*Składam serdeczne podziękowania  
Pani Promotor Prof. dr hab. med.  
Marzenie Welnickiej-Jaśkiewicz  
za opiekę i pomoc podczas realizacji tej pracy*

*Niniejszą rozprawę doktorską dedykuję  
mojemu mężowi, synom  
i rodzicom*

*Czujemy, że nasza działalność to tylko kropla w morzu.  
Ale bez niej ocean byłby uboższy.*

*Matka Teresa z Kalkuty*

# SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI .....	4
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW .....	6
1 Wstęp .....	8
1.1 Ogólne dane epidemiologiczne dotyczące nowotworów .....	9
1.2 Wpływ dymu tytoniowego na zdrowie .....	11
1.3 Nowotwory tytoniozależne .....	16
1.4 Mnogie zmiany nowotworowe.....	19
1.5 Mnogie nowotwory pierwotne (MNP).....	21
1.5.1 Etiologia MNP .....	22
1.5.2 Wykrywanie i klasyfikacja MNP .....	23
1.5.3 Nowotwory synchroniczne i metachroniczne.....	25
1.5.4 MNP płuc.....	26
1.5.5 Klasyfikacja TNM nowotworów mnogich.....	27
2 Cel pracy .....	28
3 Materiał i metody .....	29
3.1 Materiał .....	29
3.2 Charakterystyka opisowa całej grupy chorych .....	31
3.3 Metody statystyczne.....	34
4 Wyniki.....	36
4.1.1 Najczęściej współwystępujące MNP tytoniozależne .....	37
4.1.2 Zależność pomiędzy rodzajem nowotworów a płcią.....	38
4.1.3 Wiek .....	39
4.2 Analiza przeżyć chorych na tytoniozależne MNP .....	40
4.2.1 Analiza przeżyć w zależności od płci.....	42
4.2.2 Analiza przeżyć w zależności od grup wiekowych.....	44
4.2.3 Analiza przeżyć w zależności od zaawansowania pierwszego guza pierwotnego.....	46
4.2.4 Wpływ parametrów pierwszego nowotworu pierwotnego na prawdopodobieństwo przeżycia po drugim rozpoznaniu .....	49
4.3 Zależność pomiędzy stopniami zaawansowania klinicznego pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego .....	52

4.4	Nowotwory synchroniczne i metachroniczne .....	54
4.5	Odstęp czasu między pierwszym a drugim nowotworem pierwotnym .....	58
4.6	Wpływ palenia tytoniu na czas przeżycia chorych z MNP .....	62
4.7	Ryzyko zachorowania na drugi pierwotny nowotwór tytoniozależny .....	66
5	Dyskusja.....	69
6	Podsumowanie .....	81
7	Wnioski i zalecenia .....	83
8	Streszczenie.....	84
9	Abstract .....	86
10	Załączniki.....	88
10.1	Aneks.....	88
10.2	Europejski Kodeks Walki z Rakiem .....	97
10.3	Bibliografia.....	99
10.4	Spis rysunków .....	107
10.5	Spis tabel .....	111

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

±95% PU – dolna i górna granica 95% przedziału ufności

AJCC – (ang. *American Joint Committee On Cancer*)

ASR world – standaryzowany według populacji świata współczynnik zachorowań lub zgonów (ang. *Age-standardised rate*)

BD – brak danych

CEACAM – gen rakowo-płodowy (ang. *CEA Cell Adhesion Molecule*)

CR – konkurencyjne ryzyko (ang. *Competing Risk*)

$d_{\text{Cohena}}$ ,  $\eta^2$ ,  $\eta^2_{\text{H}}$  – wielkość efektu (w zależności od wykorzystanego testu)

$d_{\text{K-S}}$  – statystyka testu Kołmogorowa-Smirnova

EGFR – receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epithelial Growth Factor Receptor*)

ENCR – Europejska Sieć Rejestrów Nowotworów (ang. *European Network of Cancer Registries*)

HR – ryzyko względne (ang. *Hazard Ratio*)

IACR – Międzynarodowe Stowarzyszenie Rejestrów Nowotworów (ang. *International Association of Cancer Registries*)

IARC – Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer*)

IASLC – Międzynarodowe Stowarzyszenie Badań nad Rakiem Płuc (ang. *International Association for the Study of Lung Cancer*)

KZNZ – Karta Zgłoszenia Nowotworu Złośliwego

L – statystyka testu log-rank

M – średnia arytmetyczna

Me – mediana

MNP – mnogie nowotwory pierwotne

MPLC – mnogie nowotwory pierwotne płuc (ang. *multiple primary lung cancers*)

N – liczebność

NNK 4 – (metylonitrozamino)-1-(3-pirydylo)-1-butanon

NNN – N0-nitrozonornikotyna

NSCLC – niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *Non-Small Cell Lung Cancer*)

OS – przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*)

p – najmniejsza wartość (poziom istotności), która prowadzi do odrzucenia hipotezy zerowej

SCLC – drobnokomórkowy rak płuca (ang. *Non-Small Cell Lung Cancer*)

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

SEER – Program nadzoru, epidemiologii i wyników końcowych (ang. *Surveillance, Epidemiology and End Results Program*)

SIR – standaryzowany wskaźnik współczynników zachorowalności (ang. *standardized incidence ratio*)

t – statystyka t

UE – Unia Europejska

UICC – Międzynarodowa Unia Walki z Rakiem (ang. *Union for International Cancer Control*)

WP – statystyka testu Wilcozona według Peto i Peto

$\chi^2$  – wartość statystyki chi kwadrat (statystyka testowa w analizie przeżycia przy trzech i więcej porównywanych grupach)

$\chi^2_P$  – wartość statystyki chi kwadrat Pearsona

# 1 Wstęp

Pierwsze opisy przypadków nowotworów mnogich ukazały się w literaturze już w XIX wieku (1,2). Theodor Billroth zaobserwował u pacjentów, którzy zostali wyleczeni z jednego nowotworu, powstawanie kolejnych nowotworów i jako pierwszy zaproponował kryteria rozpoznania takich niezależnych chorób. Pytania o przyczyny powstawania więcej niż jednego typu nowotworu u tej samej osoby były przedmiotem kilku następnych analiz, między innymi w 1932 roku Warren i Gates opisali przypadki nowotworów mnogich oraz wyniki autopsji, gdzie u 3,7% badanych stwierdzono mnogie nowotwory (3–5).

Starzenie się społeczeństwa, używanie tytoniu, niekorzystne zmiany stylu życia, zanieczyszczenie środowiska, wielokrotne narażenie na promieniowanie przy procedurach medycznych, wcześniejsze leczenie cytotoksyczne i/lub radioterapia przyczyniają się do rozwoju nowotworów. Wydłużający się czas przeżycia chorych po leczeniu pierwszego nowotworu pozwala na obserwację dalszych ich losów, w tym ryzyka zachorowania na kolejne nowotwory. Pomimo stosowania coraz dokładniejszych metod diagnostycznych problemem pozostaje odróżnienie zmian przerzutowych od kolejnego pierwotnego nowotworu, co szczególnie dotyczy narządów parzystych o tym samym rozpoznaniu histopatologicznym takich jak płuca, piersi czy nerki. Kolejne nowotwory pierwotne również są wyzwaniem dla sposobu ich rejestracji i przyjętych klasyfikacji stopni zaawansowania nowotworów złośliwych.

Najistotniejszym pojedynczym czynnikiem sprawczym wielu chorób, w tym nowotworowych jest tytoń. Pomimo licznych doniesień o jego szkodliwości nadal corocznie 7 milionów osób na świecie umiera w wyniku palenia tytoniu (6,7). W Polsce z tego powodu przedwcześnie umiera około 67 tysięcy osób (8). Połowy zgonów u mężczyzn i około 27% zgonów u kobiet można całkowicie uniknąć eliminując z użycia wyroby tytoniowe (9).

Analiza tych dwóch zagadnień: pierwotnych i tytoniozależnych nowotworów mnogich ma na celu dostarczenie informacji o częstości występowania tego zjawiska, ryzyku wystąpienia kolejnego nowotworu, czasie pomiędzy poszczególnymi zdarzeniami i czasie przeżycia. Dotychczas tego typu badanie nie zostało w Polsce przeprowadzone.



## 1.1 Ogólne dane epidemiologiczne dotyczące nowotworów

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (*International Agency for Research on Cancer* (IARC)) podaje, że na świecie w 2018 roku zgłoszono 18 mln nowych zachorowań na nowotwory i przewiduje, że do 2030 roku nastąpi wzrost do 22.2 mln, co wiąże się ze wzrostem liczby ludności i starzeniem się społeczeństwa (10,11). W krajach rozwiniętych nowotwory złośliwe są drugą najczęstszą przyczyną zgonów (25% wszystkich zgonów), zaraz po chorobach układu krążenia (31%) (6,12,13).

Wśród ponad 500 mln mieszkańców państw członkowskich Unii Europejskiej (UE) w 2018 roku stwierdzono 3 mln nowych zachorowań na raka i 1,4 mln zgonów z tego powodu (13). Standaryzowany współczynnik zachorowań (*Age-standardised rate* (ASR world)) na wszystkie nowotwory wyniósł 283 przypadki na 100 tysięcy mieszkańców z uwzględnieniem struktury wieku (14). Najczęstszym nowotworem mężczyzn, a w wielu krajach także kobiet, jest rak płuca. W 2018 roku w UE stwierdzono 364 tysięcy zachorowań na raka płuca i 296 tysięcy zgonów na ten nowotwór. Współczynnik standaryzowany zachorowań na raka płuca u mężczyzn wyniósł  $43/10^5$  a u kobiet  $22/10^5$  (13,14).

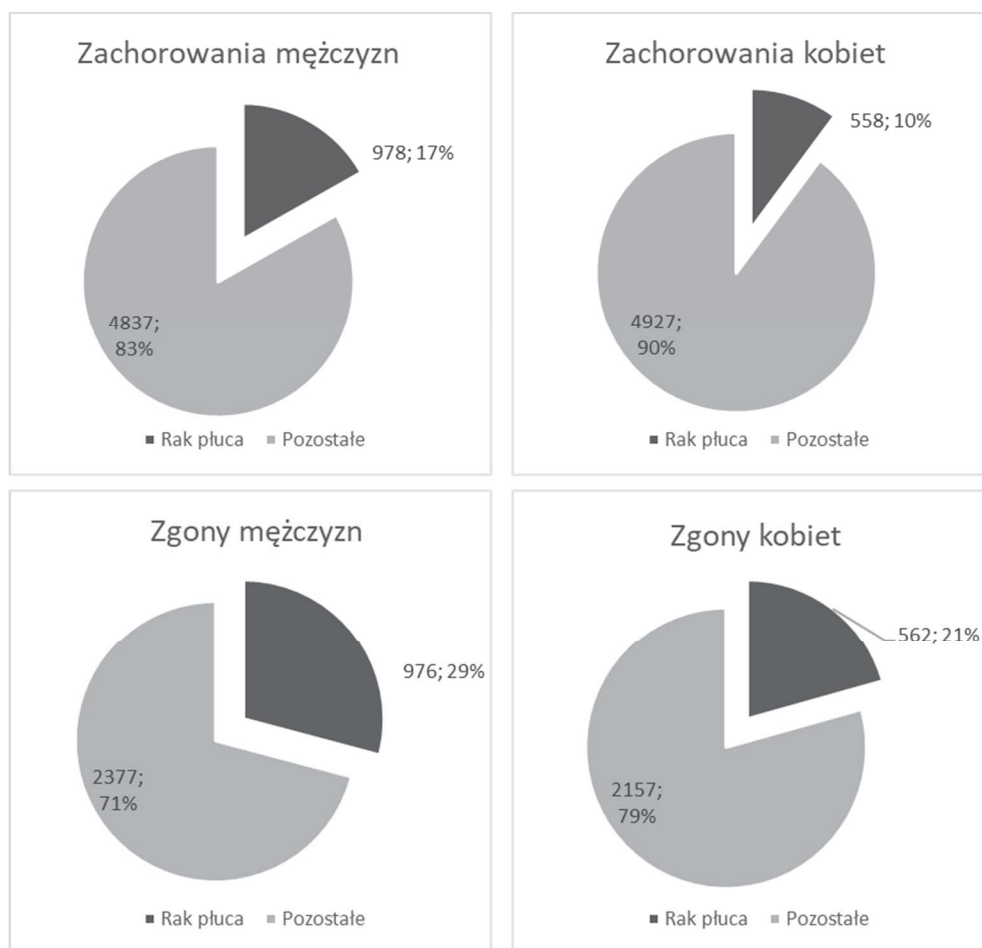
Chorobowość 5-letnia w Polsce sięga 514 tysięcy, co stanowi w 38-milionowym kraju istotny problem społeczny (15,16). Najczęściej rozpoznawane są nowotwory złośliwe płuca i oskrzeli, następnie jelita grubego, piersi i gruczołu krokowego (17). W Polsce w 2016 roku rozpoznano 164 140 nowych przypadków zachorowań na nowotwory złośliwe (82 520 mężczyzn i 81 620 kobiet). Współczynnik standaryzowany zachorowalności na wszystkie nowotwory wyniósł  $261/10^5$  dla mężczyzn i  $219/10^5$  dla kobiet. W tym samym czasie stwierdzono 100 tysięcy zgonów z powodu choroby nowotworowej (55 253 mężczyzn i 44 712 kobiet). Współczynniki standaryzowane umieralności wyniosły  $164/10^5$  dla mężczyzn i  $96/10^5$  dla kobiet (16).

W województwie pomorskim w 2016 roku odnotowano 5 815 nowych zachorowań wśród mężczyzn oraz 5 485 kobiet, łącznie 11 300 zachorowań na nowotwory złośliwe. Biorąc pod uwagę standaryzowane współczynniki zachorowalności województwo pomorskie jest jednym z województw o najwyższej zachorowalności na nowotwory w Polsce: wynoszą one u mężczyzn -  $311/10^5$  i wśród kobiet -  $262/10^5$  (18). W 2016 roku w województwie pomorskim wystawiono łącznie 6 072 akty zgonów dla chorych z rozpoznaniem nowotworu złośliwego, w tym 3 353 u mężczyzn oraz 2 719 u kobiet. Standaryzowane współczynniki umieralności u mężczyzn wyniósł  $170/10^5$ , u kobiet -  $103/10^5$  (18).

Najczęstszym nowotworem złośliwym i jednocześnie najczęstszym tytoniozależnym zgłaszanym w 2016 roku w województwie pomorskim łącznie u kobiet i mężczyzn był rak

płuca, rozpoznanie to dotyczyło 1536 nowych przypadków, w tym 978 mężczyzn i 558 kobiet. Liczba nowych zachorowań mężczyzn w ostatnich latach zmniejsza się, natomiast kobiet wzrasta. Rak płuca był przyczyną zachorowań 17% mężczyzn i 10% kobiet. Jest to drugi najczęściej rozpoznawany nowotwór mężczyzn po raku gruczołu krokowego, zaś u kobiet najczęstszy po raku piersi. Najwięcej aktów zgonu z powodu nowotworów złośliwych w 2016 roku w województwie pomorskim wystawiono z rozpoznaniem raka płuca. Zgłoszono łącznie 1538 zgonów, w tym 976 u mężczyzn i 562 u kobiet. Co trzeci zgon mężczyzn chorujących na nowotwór (29%) i co piąty zgon kobiet (21%) był spowodowany nowotworem złośliwym płuca (Rys.1) (17,18).

Wskaźnik przeżyć 5-letnich chorych na nowotwory złośliwe płuca wynosi 12% dla mężczyzn i 15% dla kobiet (9).



**Rysunek 1. Zachorowania i zgony na raka płuca w stosunku do chorych na pozostałe nowotwory w województwie pomorskim w 2016 roku (18).**

## 1.2 Wpływ dymu tytoniowego na zdrowie

Dym tytoniowy składa się z około 4000 związków chemicznych, z których przynajmniej 40 ma udowodnione działanie rakotwórcze (19,20).

Substancje szkodliwe dymu tytoniowego pochodzą ze spalania liści tytoniu *Nicotiana Tabacum* oraz związków dodawanych w trakcie powstawania produktów tytoniowych. Podczas palenia papierosa tworzy się strumień główny i strumień boczny dymu. Strumień główny wdychany jest w trakcie zaciągania się papierosem przechodząc przez filtr, a strumień boczny powstaje w przerwach między zaciąganiem się papierosem i w całości, z pominięciem filtra przechodzi do otaczającego powietrza. Oba strumienie mają odmienną charakterystykę fizykochemiczną dotyczącą rodzaju, ilości i średnicy zawieszonych w nim cząsteczek (20). Boczny strumień dymu tytoniowego zawiera 35 razy więcej dwutlenku węgla i cztery razy więcej nikotyny niż dym wdychany przez palącego ze strumienia głównego. Biernie palenie niesie za sobą podobne skutki zdrowotne, co aktywne palenie papierosów (20,21).

Substancje zawarte w dymie tworzą dwie frakcje: gazową oraz cząsteczkową zawieszoną w wodzie tworzącą tzw. ciała smołowate. Jest to złożona mieszanka chemikaliów inhalowana przez palącego. W fazie gazowej zidentyfikowano 500 związków chemicznych (między innymi: azot, tlen, dwutlenek węgla, tlenek węgla, amoniak, tlenek azotu, cyjanowódór, formaldehyd, aldehyd octowy), a w cząsteczkowej ponad 3500 (najczęstsze to alkaloidy pirydynowe np. nikotynę, N-nitrozaminy swoiste dla tytoniu, terpeny, wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, pochodne fenolu, pirokatechinę, aminy aromatyczne, kwasy tłuszczowe i wiele innych). Z jednego papierosa palący wchłania około 500 mg dymu, z czego 20-30 mg stanowi faza cząsteczkowa dymu (20,22).

W skład dymu tytoniowego wchodzi także substancje drażniące, toksyczne, blokujące enzymy oddechowe i karcynogeny. Do substancji drażniących nabłonek dróg oddechowych należą: tlenek siarki, amoniak, formaldehyd. Substancje toksyczne dla organizmu to: tlenek węgla, amoniak, tlenek azotu. Cyjanowódór i aldehyd octowy blokują enzymy oddechowe. Wszystkie produkty tytoniowe zawierają karcynogeny. Są to związki odpowiedzialne za powstawanie nowotworów i są nimi: wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, azaareny, N-Nitrozaminy, aminy aromatyczne, aldehydy i inne związki organiczne i nieorganiczne w tym metale ciężkie (23,24).

Palący są narażeni także na liczne substancje dodawane w trakcie produkcji wyrobów tytoniowych. W Polsce stosuje się około 600 takich "polepszaczy". Smak papierosów jest

modyfikowany za pomocą aromatów, cukru i lukrecji. Dzięki środkom konserwującym i glicerynie produkty tytoniowe zachowują dłużej świeżość. Dodawane są również substancje, które wzmagają działanie nikotyny oraz od niej uzależniające, jak np. amoniak, który zmieniając pH biologicznie uaktywnia nikotynę. Inne związki np. specjalne sole powodują, że papieros stale się tli (24).

W dymie tytoniowym znajduje się około 30 metali i metaloidów (20). W zależności od miejsca uprawy tytoniu w jego liściach oznacza się różne ilości: kadmu, baru, kobaltu, chromu, niklu, arsenu, rtęci, manganu, ołowiu, miedzi, żelaza, berylu, niklu oraz pierwiastków radioaktywnych (24).

Proces technologiczny produkcji papierosów również zwiększa liczbę dodatkowych substancji szkodliwych np. lotnych aldehydów (acetaldehyd, formaldehyd i TSNA) (19).

W UE papierosy pali codziennie 28% dorosłych: 30% mężczyzn i 24% kobiet, a tylko 2% używa innych rodzajów tytoniu np. cygar, tabaki, pali tytoń w fajce lub w postaci do żucia (12,25–27). W Polsce liczbę palących tytoń szacuje się na mniej więcej 9 mln osób - pali 22,7% dorosłych; około 30% mężczyzn i 20% kobiet (21). W wyniku palenia każdego roku umiera przedwcześnie około 60 tysięcy Polaków (28). Obserwowane jest stopniowe zmniejszanie się liczby palących młodych mężczyzn, ale też wzrost liczby palących młodych kobiet. Większość palaczy to ludzie niewykształceni i mniej zamożni (8,29).

Palenie tytoniu wpływa negatywnie na funkcjonowanie całego organizmu człowieka, bez względu na sposób inhalowania dymu tytoniowego, zarówno aktywnie palących jak i biernych palaczy. Podczas jednego zaciągnięcia dymu papierosowego wchłaniane jest 0,05-0,15 mg nikotyny, co daje 1-2 mg po wypaleniu jednego papierosa. Ten alkaloid ma krótki czas połowicznego rozpadu, w mózgu wynosi on około 5 minut, przez co osoby uzależnione mają potrzebę ciągłego dostarczania tego narkotyku (20).

Niektóre z substancji zawartych w dymie tytoniowym działają jedynie miejscowo w jamie ustnej, drogach oddechowych, podczas gdy inne, po wchłonięciu do układu krążenia, wywierają działanie na większość tkanek i organów człowieka, prowadząc do ich uszkodzenia. Ze śliną połykane są również osadzone w jamie ustnej i wydzielinie oskrzelowej cząsteczki dymu, przez co na toksyczne związki narażona jest też śluzówka przewodu pokarmowego. Biotransformacja wielu składników dymu tytoniowego przebiega na różnych torach metabolicznych i w konsekwencji ich metabolity są wydalane z wydychanym powietrzem, moczem i kałem. Ten pojedynczy czynnik sprawczy wywołuje ponad 20 różnych chorób, takich jak choroby układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienie tętnicze, udary mózgu, POCHP, astmę oskrzelową oraz zwiększa ryzyko zachorowania

na nowotwory złośliwe (30). W ośrodkowym układzie nerwowym dym tytoniowy działa na te same receptory co narkotyki, powodując uzależnienie biologiczne, a bardzo wysokie stężenie nikotyny blokuje przewodzenie impulsów - dawki śmiertelne prowadzą do porażenia ośrodka oddechowego w rdzeniu przedłużonym. Palenie, w tym nikotyna i jej metabolity powodują przyspieszenie czynności pracy serca, wzrost ciśnienia tętniczego krwi i skurcz naczyń obwodowych. Od 1-5% wdychanego gazu stanowi tlenek węgla, który wiąże się z hemoglobina około 200 razy łatwiej niż tlen tworząc karboksyhemoglobinę, znacząco zmniejszając transport tlenu do komórek. Stężenie karboksyhemoglobiny we krwi może dochodzić do 15% wywołując niedotlenienie tkanek i narządów. Drugą przyczyną niedotlenienia tkanek w wyniku palenia tytoniu jest blokowanie enzymów oddechowych w tkankach zawierających w swej cząsteczce żelazo, np. mioglobina, cytochrom P-450, katalazy, oksydazy. Palenie nasila produkcję trombiny i aktywuje płytki krwi, przez co sprzyja powstawaniu zakrzepów w układzie tętniczym i żylnym, co prowadzi do zwiększenia ryzyka zawału serca i zakrzepicy żyłnej. Jednocześnie palenie pogłębia miażdżycę tętnic i zwiększa ryzyko udarów mózgu (31).

W układzie oddechowym dym tytoniowy, a głównie zawarty w nim cyjanowodór, akroleina, aldehyd octowy, amoniak i dwutlenek azotu zwiększają przepuszczalność nabłonka płucnego, wywołując nadprodukcję śluzu i upośledzenie funkcji aparatu rzęskowego, co powoduje zwiększenie głębokości i częstości oddechów oraz przewlekły stan zapalny drzewa oskrzelowego (32).

Aminy aromatyczne są uznanym czynnikiem ryzyka nowotworów pęcherza moczowego, z kolei metale ciężkie zawarte w dymie tytoniowym zwiększają ryzyko zapalenia płuc, powodują zwłóknienie płuc, nowotwory, astmę i zmniejszają odporność organizmu. Odległe skutki działania dymu papierosowego mają wpływ na płodność i zdrowie potomstwa (20).

Szkodliwe substancje zawarte w dymie tytoniowym mogą działać bezpośrednio lub poprzez aktywne cząstki powstałe podczas ich metabolizmu lub wiązania z receptorami komórkowymi. W efekcie proces ten prowadzi do zaburzeń proliferacji, różnicowania i apoptozy komórek (33). Nikotyna stymuluje proces angiogenezy, co prowadzi do wzrostu guza nowotworowego (34–36).

Osobnicza wrażliwość na szkodliwe składniki dymu tytoniowego jest związana z polimorfizmem genów odpowiedzialnych za naprawę DNA. Przy niewydolności procesów naprawczych i przy zablokowaniu ścieżek apoptozy może dochodzić do mutacji. Uszkodzenia DNA powstają zarówno w komórkach nabłonkowych jak

i nienabłonkowych (37). Dowiedziono, że u osób palących komórki nabłonka oddechowego wykazują odmienną ekspresję genów niż u osób niepalących. Nadekspresji ulegają geny, których produkty odpowiadają za unieszkodliwianie substancji toksycznych, np. gen dla transferazy glutationowej, czy geny cytochromu p450: CYP, AKR, gen dla dehydrogenazy aldehydowej odpowiedzialnej za stres oksydacyjny oraz gen rakowo-płodowy (CEACAM) odpowiedzialny za adhezję komórek. Z kolei obniżoną ekspresję stwierdza się w odniesieniu do genów kodujących interleukiny IL-6 i IL-8 czy metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (MMP1) (38).

Inne molekularne zmiany komórkowe obejmują tworzenie adduktów DNA, inaktywację genów supresorowych p53 i zmiany w protoonkogenach, utratę heterozygotyczności oraz utratę kontroli nad cyklem komórkowym (38). Dla przykładu N-nitrozoaminy np. N0-Nitrozonornikotyna (NNN) i 4-(metylonitrozamino)-1-(3-pirydylo)-1-butanone (NNK) tworzą addukty z DNA, w wyniku czego powstaje N-7-metyloguanina i O4-metylotymidyna, co z kolei powoduje zmianę kodu genetycznego i może prowadzić do powstawania gruczolaków i nowotworów płuca (37).

Polimorfizm genów kodujących enzymy, które metabolizują produkty dymu tytoniowego, może odpowiadać za podatność na kolejne nowotwory związane z paleniem. Enzymy S-transferazy glutationu są zaangażowane w detoksyfikację czynnych metabolitów wielu potencjalnych kancerogenów dymu tytoniowego. Niedobór tych enzymów, pierwotny lub indukowany może być przyczyną podatności na nowotwory związane z paleniem (39,40).

Niezwykle szkodliwe dla zdrowia jest równoczesne palenie tytoniu i picie alkoholu. Zjawisko synergistycznego współdziałania tych dwu czynników prowadzi do:

- zmian na śluzówkach jamy ustnej pod wpływem alkoholu, prowadzących do zwiększonej przepuszczalności dla kancerogenów dymu tytoniowego;
- zwiększenia rozpuszczalności w etanolu niektórych składników dymu tytoniowego (np. tak rozwija się rak przełyku);
- zwiększone wytwarzanie aldehydu octowego z utleniania alkoholu przez bakterie jamy ustnej, który tworzy addukty z DNA, powodując w ten sposób mutacje w komórkach nabłonka wyściełającego wspólną część górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego;

- indukcji CYP2E1 (enzym układu cytochromu P450 zaangażowany w metabolizm ksenobiotyków w organizmie) w wątrobie, co zwiększa liczbę toksycznych produktów metabolizmu składowych dymu tytoniowego (na przykład benzenu);
- nasilenia działania CYP3A4 i CYP1A2 (inne oksydazy cytochromu P450), a w efekcie aktywacji takich czynników rakotwórczych jak tytoniowe 4-(metylnitrozamino)-1-(3-pirydylo)-1-butanone (NNK);
- hamowania niektórych enzymów z rodziny CYP, co powoduje lokalnie nagromadzenie substancji toksycznych poprzez zredukowanie aktywności metabolicznej (33,41).

Picie alkoholu zwiększa ryzyko nowotworów jamy ustnej, gardła, krtani i przełyku u osób palących i w sposób naturalny może prowadzić do pojawienia się mnogich nowotworów odtytoniowych. Curtis i wsp. podaje, że odtytoniowe i alkoholozależne nowotwory stanowią 35% wszystkich mnogich nowotworów pierwotnych (42,43).



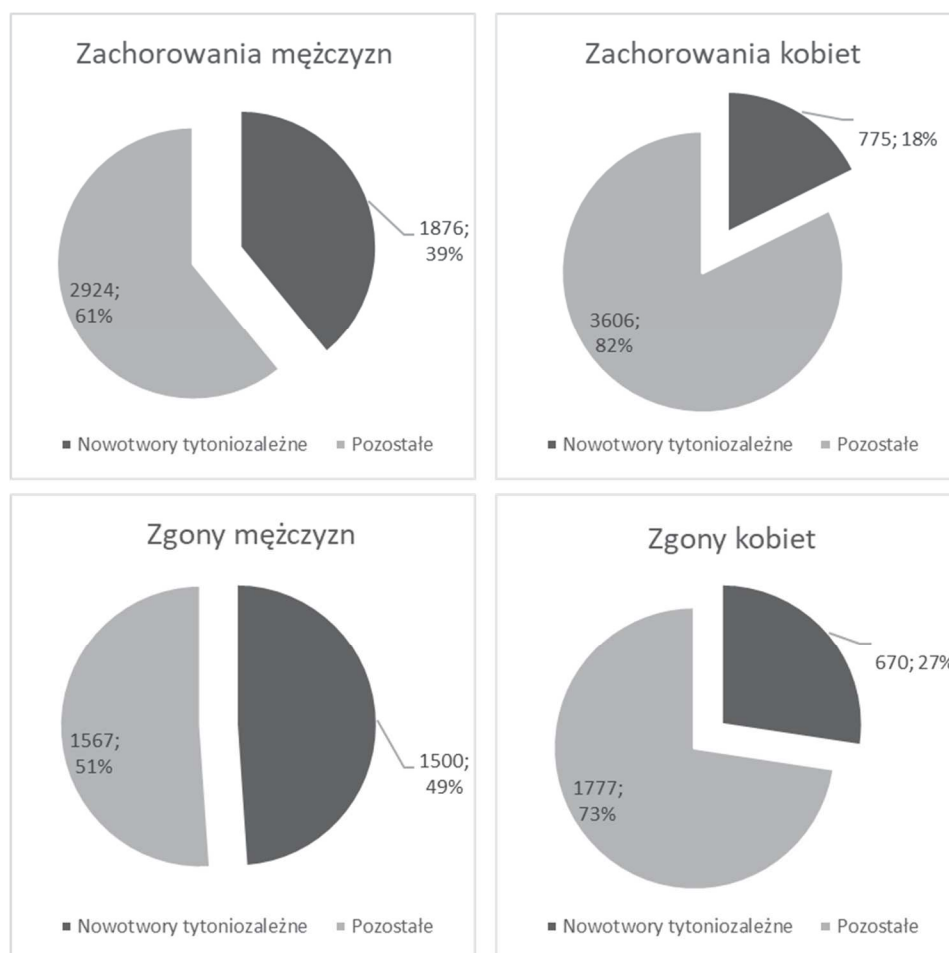
### 1.3 Nowotwory tytoniozależne

Po raz pierwszy powiązanie palenia tytoniu z rozpoznaniem nowotworów złośliwych płuca zasygnalizował Wynder w 1950 roku (44). Od tego czasu potwierdzono rakotwórcze działanie dymu tytoniowego, szczególnie na tkanki jamy ustnej, gardła, krtani, oskrzeli, płuc, nerek, miedniczki nerkowej, moczowodów i pęcherza moczowego (24,26). Są to narządy bezpośrednio narażone na karcynogenne działanie inhalowanego dymu tytoniowego oraz na wpływ kumulujących się, toksycznych produktów metabolizmu tytoniu (45,46). Palenie tytoniu odpowiada za 8 na 10 przypadków zachorowań na raka płuca (12,19). Według Aqudo 82% nowotworów płuc, a 84% raków krtani, 20-50% nowotworów dolnych dróg moczowych i około 20% nowotworów przewodu pokarmowego jest związanych z paleniem tytoniu (45). Udowodniono też związek pomiędzy paleniem tytoniu a wszystkimi postaciami histologicznymi raka płuca (24).

Najistotniejszy wpływ na ryzyko zachorowania na nowotwory tytoniozależne ma długość i intensywność palenia mierzona w latach, a określana w paczkoletach. Oblicza się je poprzez pomnożenie liczby wypalanych paczek papierosów na dobę przez lata nałogu. Obecnie ocenia się, że 30 paczkolet jest równoznaczne ze znalezieniem się w grupie wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca (24). Ryzyko zachorowania na nowotwory jest zależne od ilości wypalanych papierosów (47,48). Jednocześnie nie ma najmniejszej, bezpiecznej liczby wypalanych papierosów, która nie prowadzi do rozwoju chorób, czy to nowotworowych, czy też innych (30).

Na Rysunku 2 przedstawiono odsetki zachorowań i zgonów na nowotwory odytoniowe w województwie pomorskim (9). Największą grupę stanowią chorzy na nowotwory złośliwe płuca. Epidemia palenia tytoniu jest odpowiedzialna za 80% zgonów z powodu raka płuca u mężczyzn i 50% zgonów kobiet (48,49).



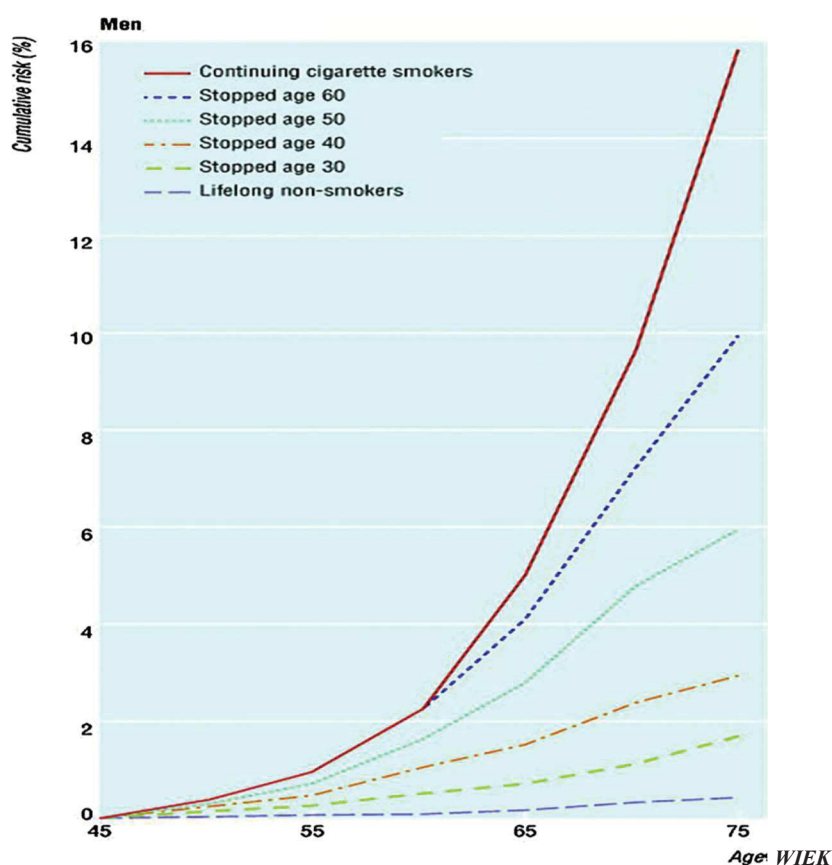


**Rysunek 2. Odsetek zachorowań i zgonów na nowotwory tytoniozależne u mężczyzn i kobiet w województwie pomorskim w 2009 roku.**

Po podjęciu decyzji o zerwaniu z nałogiem palenia najszybciej do normy wraca układ krążenia. Już po 20 minutach akcja serca się wyrównuje i spada ciśnienie krwi. W ciągu roku poprawia się tolerancja wysiłku, a ryzyko zachorowania na chorobę niedokrwienną serca zmniejsza się o połowę (50,51). Po zaprzestaniu palenia zmniejsza się ryzyko raka płuca, krtani, jamy ustnej, gardła, przełyku, żołądka trzustki, pęcherza moczowego i raka szyjki macicy, w porównaniu z grupą kontynuującą palenie (12,19,21,51).

Palenie papierosów prowadzi do przedwczesnego zgonu u więcej niż połowy palących (24,52). Zaprzestanie palenia może przyczynić się do istotnego, nawet 50% zmniejszenia liczby zachorowań i zgonów z powodu nowotworów (9). Na podstawie metaanalizy 10 badań Parsons i wsp. wykazał, iż kontynuowanie palenia papierosów po rozpoznaniu wczesnego raka płuca niemal podwaja ryzyko zgonu, zaś zaprzestanie palenia zmniejsza ryzyko wystąpienia mnogich nowotworów pierwotnych (MNP), poprawia ogólne samopoczucie i poprawia odpowiedź na chemioterapię (53).

Inne prace wykazują, że ryzyko zachorowania na nowotwory nigdy nie powróci do poziomu takiego jak u niepalących, co jest związane ze zmianami, do jakich doszło na poziomie DNA (54). Na Rysunku 3 przedstawiono względne ryzyko zgonu mężczyzn w Wielkiej Brytanii z powodu raka płuca, w zależności od wieku, w którym przestali palić (55). Im wcześniej zerwano z nałogiem palenia, tym mniejsze było skumulowane ryzyko zgonu z powodu raka płuca (54,55).



**LEGENDA:**

- aktywni palacze
- osoby, które skończyły palić w wieku 60 lat
- osoby, które skończyły palić w wieku 50 lat
- osoby, które skończyły palić w wieku 40 lat
- osoby, które skończyły palić w wieku 30 lat
- osoby, które nigdy nie paliły

Rysunek 3. Skumulowane ryzyko zgonu z powodu raka płuca u mężczyzn w Wielkiej Brytanii, dla aktywnie palących i dla byłych palaczy w zależności od wieku, w którym zaprzestano palenia (55).

## 1.4 Mnogie zmiany nowotworowe

Slaughter w 1953 użył określenia "wybrakowana śluzówka" (ang. *condemned mucosa*) w odniesieniu do zmian obserwowanych u osób narażonych na czynniki środowiskowe takie jak alkohol, środki do konserwacji żywności, czy dym tytoniowy. Na podstawie tych zmian zaproponował teorię kancerogenezy płaszczyznowej (ang. *field cancerisation*), żeby wyjaśnić występowanie wielogniskowych raków płaskonabłonkowych jamy ustnej. Wykazał, że nabłonkowi wokół guza towarzyszą zmiany histologiczne wywołane tym samym karcynogenem, przez co mogą one ulegać złośliwej transformacji, zaś zmianom patologicznym towarzyszą przemiany molekularne (56). Najczęściej zmiany genomowe dotyczą utraty heterozygotyczności (LOH - ang. *Loss of Heterozigosity*) polegającej na delecji fragmentu materiału genetycznego kodującego jeden z alleli danego genu. Również inni autorzy potwierdzają występowanie mnogich obszarów dysplazji i ognisk raka *in situ* w raku krtani, gardła czy tchawicy związanych z działaniem substancji szkodliwych, prowadzących do złośliwej transformacji nabłonka (57). Na dym tytoniowy narażony jest cały nabłonek wielowarstwowy płaski nierogowaciejący wyściełający drogi oddechowe i górny odcinek przewodu pokarmowego, co może powodować zmiany metaplastyczne, a następnie nowotworowe w różnych miejscach niezależnie, jednocześnie lub w określonych odstępach czasowych (56,58,59). Zgodnie z teorią Slaughter'a metabolity zawarte w moczu mogą wpływać na nabłonek wielowarstwowy przejściowy pęcherza moczowego tworząc wielopunktowe zmiany predysponujące do powstania nowotworów.

Giefing i wsp. opisał liczne teorie próbujące wyjaśnić powstawanie "pól genetycznie zmienionych", a wywodzące się z koncepcji Slaughter'a, takie jak: polemika Carey'a, teoria ekspansji klonalnej Galipeau i Partridge'a, teoria ekspansji podczas rozwoju embrionalnego, teoria migracji komórek nowotworowych Sidranskiego, teoria mikroprzerzutowania (60). Wszystkie one składają się na koncepcję, iż pojedyncza mutacja w komórce może doprowadzić do powstania tak zwanej "łaty", z której na skutek ekspansji i kolejnych mutacji mogą powstawać większe płaszczyzny odmienne od sąsiadujących tkanek, z nagromadzonymi mutacjami predysponującymi do powstania nowotworu (60).

Pierwsze definicje nowotworów wieloguzkowych: wielogniskowych (*multifocale*) i wielośrodkowych (*multicentricum*), pochodzą z lat 70-tych i powstały na podstawie obserwacji guzów pęcherza moczowego, glejaków złośliwych mózgu i raków jelita grubego (61). Są to tak zwane definicje anatomiczne, a określenia te wprowadzono, aby uporządkować systematykę nowotworów występujących w tej samej lokalizacji. Terminy

"wieloogniskowość" i "wielośrodkowość" dotyczą nowotworów, które ujawniły się w tym samym czasie. I choć kolejne odosobnione ogniska choroby nie pozostają w ciągłości z innymi ogniskami pierwotnymi rozwijającymi się w tej samej tkance lub narządzie (np. pęcherz moczowy), są raportowane, jako jeden nowotwór pierwotny.

Wieloogniskowość oznacza występowanie odosobnionych ognisk nowotworu, niepozostających ze sobą w ciągłości, w tej samej lokalizacji, w narządzie lub tkance. Najlepiej określone zostały zasady kwalifikacji i rozpoznawania zmian wieloguzkowych w piersiach, stwierdza się je u 10% (62) do 30% chorych (63). Na przykład dla mnogich guzków w piersiach wieloogniskowość oznacza obecność zmian w jednym kwadrancie piersi lub w niewielkiej odległości od siebie od 2 do 5 cm, ze zdrową tkanką pomiędzy nimi. Prawdopodobnie tego typu guzki powstały z jednej komórki (pochodzenie monoklonalne). Jeżeli zmiany nowotworowe powstały w różnych kwadrantach piersi lub gdy odległość między nimi jest większa niż 5 cm są określane, jako zmiany wielośrodkowe, powstające najprawdopodobniej z różnych komórek klonogennych (pochodzenie poliklonalne) (63,64).

## 1.5 Mnogie nowotwory pierwotne (MNP)

Uznano, że MNP to dwa lub więcej nowotwory występujące u jednej osoby, które nie są progresją i nie są przerzutem lub nawrotem pierwszego, wcześniej rozpoznanego nowotworu. Mogą one pochodzić z tych samych lub różnych tkanek lub organów. W zależności od cytowanych źródeł, od 8% do 10% pacjentów z chorobą nowotworową ma rozpoznane MNP, a nawet do 32% w badaniach amerykańskich, gdzie obowiązują inne zasady rejestrowania nowotworów mnogich (42,65).

W badaniu EURO CARE-4, w zależności od liczby lat prowadzenia rejestru w danym kraju czy regionie zgłaszano od 0 do 13% udziału MNP w całej populacji chorych. Największy odsetek dotyczył najstarszych rejestrów i z wysoką kompletnością danych, np. z Finlandii 12%, czy Islandii 13% (66).

MNP mogą rozwijać się w postaci dwóch lub więcej niezależnych guzów w odrębnych umiejscowieniach topograficznych lub zmian o różnej morfologii wzrastających w tym samym narządzie.

### 1.5.1 Etiologia MNP

W związku z wydłużeniem się długości życia zwiększa się liczba zachorowań na nowotwory, w tym kolejne pierwotne nowotwory u tej samej osoby (65). Ponadto starzenie się społeczeństw krajów rozwiniętych ma wpływ na wzrost liczby chorujących przewlekle na nowotwory, gdyż czas przeżycia tych chorych ulega stałemu wydłużeniu. Najwięcej zachorowań na MNP przypada na wiek 70-79 lat i dotyczy 36% osób chorujących na nowotwory w tym przedziale wiekowym. Dla porównania poniżej 49 r.ż. tylko u 4% rozpoznaje się MNP, w wieku 50-59 lat 9%, 60-69 lat 19%, a powyżej 80 r.ż. u 30% (65).

Do najczęstszych tzw. czynników wewnętrznych predysponujących do powstawania MNP należą mutacje genów i czynniki hormonalne. Około 5-10% nowotworów rozwija się u osób z dziedziczną mutacją genów odpowiedzialną za odpowiedni rodzaj nowotworu lub grupy nowotworów (67). Na przykład osoby z mutacją genu *BRCA1* lub *BRCA2* mają wyższe ryzyko zachorowania na raka piersi, raka jajnika, raka prostaty czy trzustki.

Do najczęstszych czynników zewnętrznych mających wpływ na powstawanie nowotworów należą zanieczyszczenie środowiska, styl życia, brak ruchu i nałogi, w tym najbardziej używanie tytoniu, alkoholu; narażenie na promieniowanie jonizujące i infekcje wirusami na przykład HPV (68). Około 40% MNP powstaje pod wpływem wieloletniego palenia tytoniu (69). Coraz lepsze metody diagnostyczne przyczyniają się do wcześniejszego wykrywania zmian nowotworowych, a co za tym idzie zgłaszalności nowotworów w coraz niższych stadiach zaawansowania (70). Jednocześnie narażenie na promieniowanie jonizujące przy wielokrotnie powtarzanych procedurach medycznych istotnie zwiększa ryzyko zachorowania na kolejne nowotwory pierwotne (71,72). Wcześniejsze leczenie z udziałem chemioterapii i radioterapii może przyczynić się do indukowania kolejnych nowotworów pierwotnych, na przykład mięsaków czy białaczek (5,39). Czynniki ryzyka wystąpienia kolejnego MNP są najczęściej te same, które były przyczyną powstania pierwszego nowotworu.

## 1.5.2 Wykrywanie i klasyfikacja MNP

Pierwsze, historyczne kryteria rozpoznania dwóch niezależnych nowotworów zaproponował Theodor Billroth w 1899 roku (1,2,5):

- różna budowa histopatologiczna,
- inne lokalizacje zmian,
- oba nowotwory muszą dawać własne przerzuty.

Kolejna definicja nowotworów mnogich, uzupełniona w 1932 roku przez Warrena i Gatesa obejmowała (3):

- histopatologiczne potwierdzenie nowotworu złośliwego w obu guzach,
- rozdzielność obu guzów, czyli występowanie oddzielnych zmian,
- wykluczenie prawdopodobieństwa, że jeden jest przerzutem drugiego.

Odróżnienie przerzutu od kolejnego nowotworu pierwotnego było i jest bardzo trudne szczególnie, jeśli jest to zbliżone, czy takie samo rozpoznanie histopatologiczne.

Przez lata wypracowywano możliwie najlepszą definicję mnogich nowotworów pierwotnych. W 2004 roku w Lyonie grupa robocza reprezentująca Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer (IARC)*), *International Association of Cancer Registries (IACR)* oraz *European Network of Cancer Registries (ENCR)* zaktualizowała i opublikowała zasady kodowania nowotworów mnogich, wcześniej utworzone przez IACR (73). Są one bardziej ostrożne w raportowaniu nowotworów mnogich w tej samej lokalizacji i o tej samej histologii. Podstawowym celem właściwej klasyfikacji jest jednolite raportowanie nowych przypadków tak, aby można było porównywać ryzyko zachorowania na nowotwory pomiędzy różnymi populacjami. Obecnie zgodnie z rekomendacjami IARC stosuje się następujące, przedstawione w Tabeli 1 zasady rozpoznawania MNP.

**Tabela 1. Obowiązująca definicja nowotworów mnogich do celów rejestracji przypadków i porównań międzynarodowych (74,75).**

1.	Rozpoznanie dwóch lub więcej pierwotnych nowotworów nie zależy od czasu, w jakim się pojawiły.
2.	Pierwotny nowotwór pochodzi na nowo z miejsca lub tkanki, nie jest progresją, wznową lub przerzutem.
3.	Nowotwory o tej samej histologii i w tej samej lokalizacji liczymy, jako ten sam, jeden nowotwór. Tylko jeden nowotwór powinien być rozpoznawany w danym narządzie, parze narządów lub tkance.
4.	Choroby ogólnoustrojowe lub z natury wielogniskowe zgłaszane są tylko raz, np. mięsak Kaposiego, międzybłoniak lub choroby hematologiczne.
5.	Drugi nowotwór w tym samym narządzie o innym typie histologicznym jest rejestrowany, jako kolejny nowotwór pierwotny. Nowotwory o różnej morfologii raportowane są, jako nowotwory mnogie, nawet, gdy są zdiagnozowane w tym samym czasie.

Dokument IARC ustanawia ponadto, które grupy topograficzne w przypadku nowotworów mnogich usytuowanych blisko siebie i o takiej samej histopatologii powinny być zgłaszane, jako jeden nowotwór. Przykładem może być rak miedniczki nerkowej i rak moczowodu raportowany, jako jeden nowotwór nieokreślonego umiejscowienia dróg moczowych.

Rekomendacje IARC dotyczą również zgłaszania nowotworów w narządach parzystych takich jak płuca, piersi czy nerki. Jeżeli zmiany o tej samej morfologii znajdują się w drugim narządzie parzystym, powinny być zgłaszane osobno tylko wtedy, gdy jesteśmy w stanie udowodnić, że nie pochodzą z jednego ogniska pierwotnego. Szczególny przykład stanowią guzy jajników o tej samej histopatologii, guzy Wilms'a i siatkówcaki, które zawsze określamy, jako jeden pierwotny nowotwór (73–75).



### 1.5.3 Nowotwory synchroniczne i metachroniczne

W zależności od czasu, jaki upłynął pomiędzy pierwszym a drugim rozpoznaniem nowotworu, dzielimy je na wykryte synchroniczne lub metachronicznie. Nowotwory synchroniczne są rozpoznane w tym samym czasie lub w krótkim odstępie czasu, od dwóch do sześciu miesięcy od rozpoznania pierwszego nowotworu. Nowotwory metachroniczne, w zależności od zaleceń, w czasie wieloletniej obserwacji są rozpoznane najczęściej po upływie dwóch miesięcy do czterech lat od rozpoznania pierwszego nowotworu (76). W odniesieniu do tej drugiej populacji nie ma wypracowanego jednolitego stanowiska.

W USA w 1979 w ramach SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results Program*) zaproponowano określić, jako nowotwory synchroniczne te zmiany, które wykryto w okresie do dwóch miesięcy od pierwszego rozpoznania, zaś powyżej dwóch miesięcy, jako nowotwory metachroniczne. Z kolei w 2007 roku Amerykańskie Towarzystwo Chirurgów Klatki Piersiowej zaproponowało przedział czasu pomiędzy kolejnymi nowotworami pierwotnymi metachronicznymi wynoszący aż do czterech lat (77).

W większości badań dotyczących mnogich nowotworów głowy i szyi w USA przyjmuje się pułap sześciu miesięcy dla nowotworów metachronicznych w różnych lokalizacjach w obrębie szyi (78) i trzy lata dla tej samej lokalizacji (39). Zgodnie z zasadami IARC w Europie przyjmuje się próg sześciu miesięcy w celu określenia kolejnych nowotworów mianem metachronicznych.

Rokowanie u chorych, u których MNP rozpoznano synchronicznie jest gorsze niż u tych z rozpoznaniem nowotworów metachronicznych. Jednak należy wziąć pod uwagę, że jest ono lepsze niż pacjentów z rozsianą chorobą nowotworową. Im dłuższy jest odstęp czasu pomiędzy rozpoznaniem nowotworów metachronicznych, tym rokowanie chorego jest lepsze (79,80).

## 1.5.4 MNP płuc

Do jednych z najczęstszych nowotworów tytoniozależnych i jednocześnie mnogich należą raki płuca. Kryteria rozpoznania MNP płuca są stale modyfikowane. Pierwsze propozycje klasyfikacji przedstawił Martini i Melamed w 1975 roku, które zostały zmodyfikowane przez Antakli po 20 latach (Tab. 2). W 2007 *American College of Chest Physicians* uaktualnił kryteria rozpoznawania MNP płuca uwzględniając stan: węzłów chłonnych, typ histologiczny, cechę M i zaproponował przedział czasowy do rozpoznania kolejnego nowotworu pierwotnego płuca (metachronicznego) na cztery lata (77).

Tabela 2. Kryteria rozpoznania MNP płuca zebrane przez Jiang (80).

<b>Kryteria Martini i Melamed z 1975 roku (80)</b>
Synchroniczne MNP płuca
A. Guzy fizycznie odrębne i oddzielne
B. Typ histologiczny
1. Różny
2. Taki sam, ale w innym segmencie, płacie, płucu, jeżeli:
a. wywodzi się z nowotworu <i>in situ</i>
b. nie ma przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych
c. jeżeli nie stwierdzono przerzutów odległych w czasie diagnozy
Metachroniczne MNP płuca
A. Różne rozpoznanie histologiczne
B. To samo rozpoznanie histologiczne, jeżeli:
1. odstęp czasu pomiędzy nowotworami $\geq 2$ lat lub
2. wywodzi się z nowotworu <i>in situ</i>
3. drugi nowotwór w innym płacie lub płucu, ale:
a. nie ma przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych
b. jeżeli nie stwierdzono przerzutów odległych w czasie diagnozy
<b>Modyfikacja kryteriów według Antakli i wsp. (81)</b>
A. Różne rozpoznanie histopatologiczne
B. Takie samo rozpoznanie histologiczne, ale wystąpiły dwa lub więcej z poniższych kryteriów:
1. anatomicznie odrębne
2. obecność zmian przednowotworowych
3. brak przerzutów odległych
4. brak zajęcia śródpiersia
5. różna ploidia DNA

### 1.5.5 Klasyfikacja TNM nowotworów mnogich

Stopień zaawansowania nowotworów złośliwych jest oceniany według zaleceń publikowanych przez Międzynarodową Unię Walki z Rakiem (*Union for International Cancer Control* (UICC)). Według ósmego wydania *Klasyfikacji nowotworów złośliwych TNM* z 2017 roku dla MNP zlokalizowanych w różnych narządach, stopień zaawansowania TNM każdej zmiany jest oceniony osobno. Przyjęto, że każdy kolejny guz o różnej histopatologii w tym samym narządzie jest uznawany, jako kolejne nowe rozpoznanie pierwotne i jest oceniany oddzielnie. Nowotwory o tej samej budowie histologicznej, zlokalizowane w tym samym narządzie klasyfikowane są, jako jeden nowotwór pierwotny (wielogniskowy). W tym przypadku zmiany oceniane są łącznie i ustalany jest jeden stopień zaawansowania TNM. Należy podać guz o najwyższej cesze T, a liczbę zmian podać w nawiasie np. T2(2). W przypadku synchronicznych raków narządów parzystych, każdy rak po obu stronach powinien być klasyfikowany niezależnie od drugiego. W przypadku raka wątroby, jajnika czy jajowodu liczba guzów stanowi kryterium klasyfikacji T. Dla nowotworów płuca liczba guzów jest kryterium klasyfikacji T lub M. Dla przykładu oddzielny guz lub guzki w płacie drugiego płuca to cecha M1a, zaś oddzielny guz lub guzki w tym samym płacie, co guz pierwotny to cecha T3, a w innym płacie tego samego płuca to cecha T4 (82).

## **2 Cel pracy**

- 1. Ocena częstości występowania więcej niż jednego nowotworu tytoniozależnego u tej samej osoby.**
- 2. Ocena ryzyka wystąpienia kolejnych nowotworów w grupach częstych nowotworów tytoniozależnych.**
- 3. W oparciu o uzyskane wyniki podjęcie próby opracowania zaleceń po leczeniu nowotworów tytoniozależnych.**

## 3 Materiał i metody

### 3.1 Materiał

Praca ma charakter badania retrospektywnego, nierandomizowanego. Materiał pochodzi z Pomorskiego Rejestru Nowotworów oraz dokumentacji medycznej Wojewódzkiego Centrum Onkologii i Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Gdańsku i dotyczy chorych z więcej niż jednym niezależnym nowotworem pierwotnym.

Pomorski Rejestr Nowotworów jest rejestrem populacyjnym, który zbiera dane o zachorowaniach na nowotwory złośliwe z województwa pomorskiego. Rejestr w formie zorganizowanej pracuje od 1990 roku, jednak dane o nowotworach zaczęto gromadzić w latach osiemdziesiątych. Długość pracy rejestru, a tym samym czas obserwacji ma znaczenie dla poniższych analiz. W bazie danych Pomorskiego Rejestru Nowotworów zarejestrowano 182 649 przypadków nowotworów złośliwych rozpoznanych w latach 1947 - 2014.

Na potrzeby różnych analiz statystycznych przygotowano dwa zbiory danych. Pierwszy obejmuje grupę 668 chorych z mnogimi nowotworami tytoniozależnymi z terenu województwa pomorskiego, którzy zachorowali w latach 1990-2014, w tym chorych z dwoma lub trzema nowotworami tytoniozależnymi. Z tej grupy, po indywidualnym przeanalizowaniu przypadków, usunięto 35 chorych, gdyż zgłoszony kolejny nowotwór według aktualnych klasyfikacji nie spełniał kryteriów rozpoznania drugiego pierwotnego nowotworu. Za obowiązującą definicję mnogich nowotworów pierwotnych uznano tę określoną przez IARC (74), wykluczającą kolejne nowotwory w tej samej lokalizacji topograficznej, z wyjątkiem tych, które mają inną budowę histopatologiczną. Jako nowotwory tytoniozależne wybrano te, dla których palenie tytoniu jest najbardziej udokumentowaną i uznaną przyczyną ich powstawania. Są to następujące rozpoznania: nowotwory jamy ustnej, gardła, krtani, tchawicy i płuca oraz nowotwory nerek, moczowodów i pęcherza moczowego. Korzystając z doświadczenia Hankey'a, na potrzeby tego opracowania nowotwory *in situ* pęcherza moczowego oraz płuca zostały również włączone do analizy (83). Zgromadzono następujące informacje o chorych: wiek w chwili rozpoznania pierwszego i następnego nowotworu, kody rozpoznania nowotworów, rozpoznania histopatologiczne i stopnie złośliwości, TNM, stopnie klinicznego zaawansowania, intencje leczenia, metody leczenia, inne choroby odtytoniowe. Na potrzeby analiz statystycznych liczbę grup wiekowych ograniczono do czterech (Tab. 3).

**Tabela 3. Liczba chorych na MNP w podziale na grupy wiekowe.**

GRUPA WIEKOWA (w latach)	Liczba chorych
≤49	67
50-64	320
65-74	184
≥75	62
<b>suma</b>	<b>633</b>

Ponadto, od 198 osób (31%) zebrano dane dotyczące palenia tytoniu, u pozostałych chorych w dostępnej dokumentacji medycznej nie odnotowano informacji na temat palenia (Tab. 4).

**Tabela 4. Zbiór danych 1: Liczba chorych na MNP tytoniozależne w województwie pomorskim. Układ danych dla analiz K-M i Coxa.**

BAZA DANYCH 1	liczba chorych
chorzy na mnogie nowotwory tytoniozależne	633
wywiad na temat palenia	198
brak wywiadu na temat palenia	435
<b>wszystkie przypadki w Pomorskim Rejestrze Nowotworów</b>	<b>182 649</b>

Drugi zbiór danych powstał dodatkowo, na potrzeby obliczeń ryzyka wystąpienia kolejnych nowotworów pierwotnych metodą konkurencyjnego ryzyka (*competing risk (CR)*). Dotyczy chorych na trzy najczęstsze nowotwory tytoniozależne: raka krtani, płuca i nerki. Zgromadzono dane dotyczące wszystkich zachorowań na te nowotwory w województwie pomorskim, zarówno występujące, jako pojedyncze i mnogie. Do analizy wykorzystano daty rozpoznania pierwszego i kolejnych nowotworów oraz daty zgonów (Tab. 5).

**Tabela 5. Zbiór danych 2: Liczba wszystkich chorych na wybrane nowotwory tytoniozależne w województwie pomorskim. (Dane do oceny ryzyka wstąpienia kolejnych tytoniozależnych nowotworów pierwotnych metodą Competing Risk).**

	wybrane najczęstsze nowotwory	liczba chorych
Pierwszy nowotwór tytoniozależny	rak krtani	3 342
	rak płuca	29 691
	rak nerki	5 401
	razem	38 434
Drugi dowolny nowotwór pierwotny		927
Drugi nowotwór tytoniozależny		332
<b>Wszystkie zachorowania w województwie pomorskim</b>		<b>182 649</b>

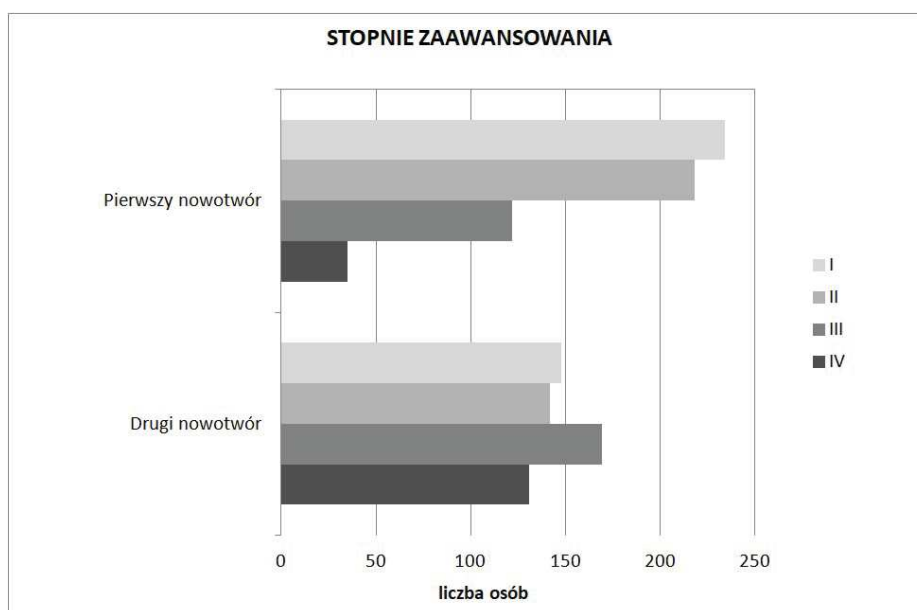
### 3.2 Charakterystyka opisowa całej grupy chorych

W grupie chorych z dwoma pierwotnymi nowotworami tytoniozależnymi było 95 kobiet (15%) i 538 mężczyzn (85%). Spośród nich u 12 osób (jednej kobiety i 11 mężczyzn) wykryto też trzeci nowotwór pierwotny (aneks Tab. 12).

Pierwszy nowotwór tytoniozależny rozpoznawany był średnio w wieku 62 lat (między 32 a 87 rokiem życia), drugi nowotwór ujawniał się średnio w wieku około 68 lat (między 35 a 92 rokiem życia). Wiek chorych w chwili rozpoznania trzeciego nowotworu wynosił od 57 do 76 lat, średnio 65 lat.

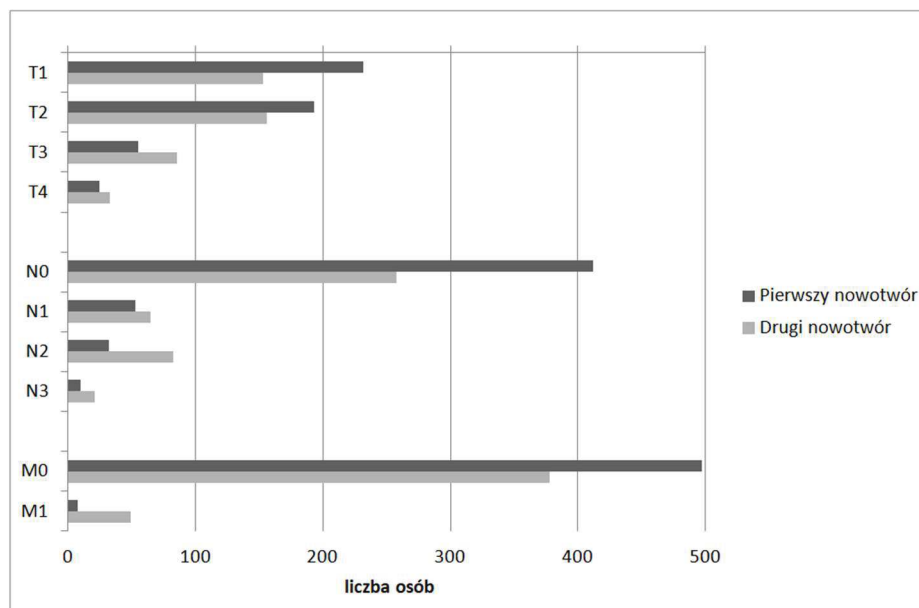
Dane dotyczące palenia były dostępne jedynie dla 31% chorych. Wśród nich 193 osoby paliły, dwie określono jako biernych palaczy, a tylko trzy osoby nigdy nie paliły (aneks Tab. 12).

Większość pierwszych nowotworów pierwotnych wykrywana była w I lub II stopniu zaawansowania klinicznego (37% i 34%), zaś w odniesieniu do drugich pierwotnych nowotworów ich odsetek w poszczególnych stopniach zaawansowania był identyczny (Rys. 4, aneks Tab. 12).



Rysunek 4. Rozkłady stopni zaawansowania pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego.

Analogicznie do stopni zaawansowania, rozkład cech TNM kolejnych nowotworów był bardziej niekorzystny dla drugiego rozpoznania (Rys. 5).



Rysunek 5. Rozkłady cech TNM dla kolejnych nowotworów pierwotnych.

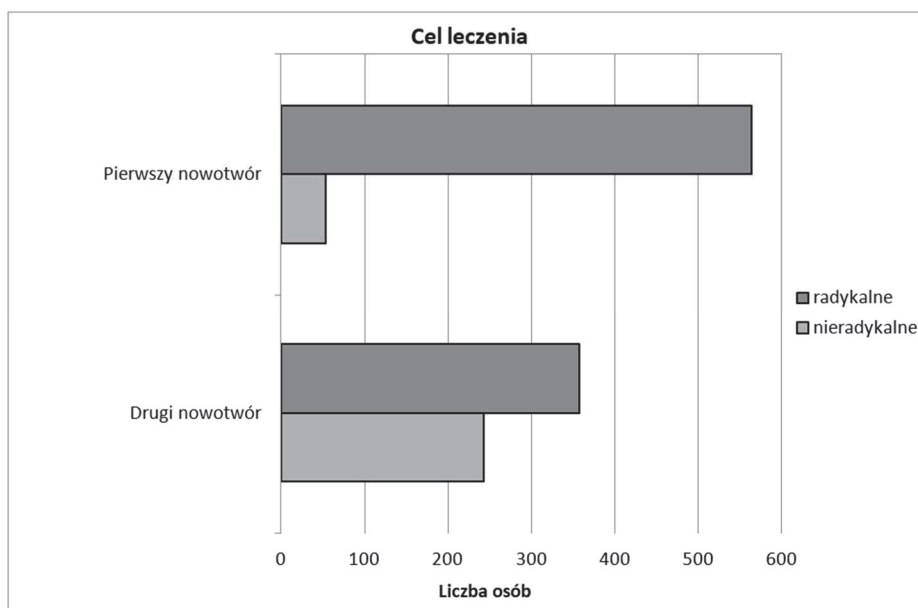
Rozkład stopni złośliwości histologicznej dla pierwszego jak i drugiego nowotworu pierwotnego był podobny, jednak z uwagi na brak danych dla większości chorych, nie przeprowadzono dalszych analiz dotyczących tej grupy (Tab. 6).

Tabela 6. Rozkład stopni złośliwości histopatologicznej dla kolejnych nowotworów pierwotnych.

Stopień złośliwości	Pierwszy nowotwór	Drugi nowotwór
	Liczba chorych/odsetek	Liczba chorych/odsetek
G1	21/ 3%	14/ 2%
G2	37/ 6%	35/ 6%
G3	35/ 6%	45/ 7%
BD	540/ 85%	539/ 85%

Większość chorych była leczona w przypadku pierwszego jak i drugiego nowotworu w sposób nieskojarzony, oparty na jednej metodzie, co dotyczyło odpowiednio: 82% i 79% chorych. Leczenie radykalne było możliwe do przeprowadzenia u 89% chorych w przypadku pierwszego z mnogich nowotworów. W przypadku drugiego nowotworu leczenie radykalne zastosowano jedynie u 57% chorych, a pozostałe osoby leczono objawowo lub paliatywnie (Rys. 6, aneks Tab. 12).





Rysunek 6. Rodzaj leczenia pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego.

W omawianej grupie najczęstszym rozpoznaniem histopatologicznym był rak płaskonabłonkowy (40%), rak z nabłonka przejściowego (34%) lub rak nerkowokomórkowy (10%). Podobny rozkład dotyczył drugiego nowotworu (Tab. 7).

Tabela 7. Rozkład rozpoznań histopatologicznych dla kolejnych nowotworów pierwotnych.

HISTOPATOLOGIA	Pierwszy nowotwór	Drugi nowotwór	Trzeci nowotwór
	liczba chorych/ odsetek	liczba chorych/ odsetek	liczba chorych/ odsetek
płaskonabłonkowy	252/40%	227/36%	6/50%
nabłonka przejściowego	218/34%	192/30%	2/17%
nerkowokomórkowy	64/10%	48/8%	-
nieokreślony	32/5%	48/8%	2/17%
drobnokomórkowy	18/3%	62/10%	1/8%
inne	11/2%	18/3%	-
gruczołowy	5/1%	10/2%	-
BD – brak danych	33/5%	28/4%	1/8%

W analizowanej grupie chorych wyodrębniono dwie podgrupy: 95 (15%) pacjentów z nowotworami wykrytymi synchronicznie, czyli w odstępie do sześciu miesięcy oraz 538 (85%) pacjentów z rozpoznaniem metachronicznymi.

### 3.3 Metody statystyczne

Dla zmiennych w skali nominalnej i porządkowej obliczono częstotliwość oraz ich procentowy udział w badanych grupach. Ich analizę statystyczną oparto o test  $\chi^2_P$  (test chi kwadrat Pearsona).

Dla zmiennych o charakterze ilościowym obliczono podstawowe miary położenia i zmienności oraz oszacowano ich rozkłady. Zgodność z rozkładem normalnym analizowano przy użyciu testu Kołmogorowa - Smirnova.

Ze względu na brak spełnionych założeń testów parametrycznych (zgodność rozkładu analizowanej zmiennej z rozkładem normalnym i homogeniczności wariancji w podgrupach) w analizie statystycznej wykorzystano testy nieparametryczne. Dla porównań dwóch grup użyto testu U Manna-Whitneya, w przypadku porównań trzech i więcej grup testu Kruskalla-Wallisa.

W przypadku odrzucenia hipotezy  $H_0$  (świadczącej o braku istotnych różnic) dla ostatniego testu w oszacowaniu, które z par różniły się istotnie wykorzystano testy wielokrotnych porównań. Ponadto, oszacowano wielkości efektów (eta kwadrat) według rekomendowanych wzorów (84).

Oszacowano prawdopodobieństwo przeżycia dla całej grupy osób z mnogimi nowotworami pierwotnymi tytoniozależnymi po pierwszym, drugim i kolejnym zdarzeniu oraz dla pierwszego i następnego nowotworu pierwotnego z podziałem na płeć, grupy wiekowe oraz palenie tytoniu. W tabelach przeżycia wyliczono prawdopodobieństwo i skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia w przedziałach 5-letnich. Szczegółowe tabele zamieszczono w aneksie.

Różnice w przebiegu krzywych między dwiema grupami analizowano testami F Coxa oraz Wilcoxona według Peto i Peto i log-rank (opartych na teście  $\chi^2$ ), w zależności od rozkładu funkcji przeżycia (wykładniczy/Gompertza) oraz z uwzględnieniem celu analizy. Istotność różnic w przebiegu krzywych między kilkoma grupami analizowano w oparciu o test  $\chi^2$ .

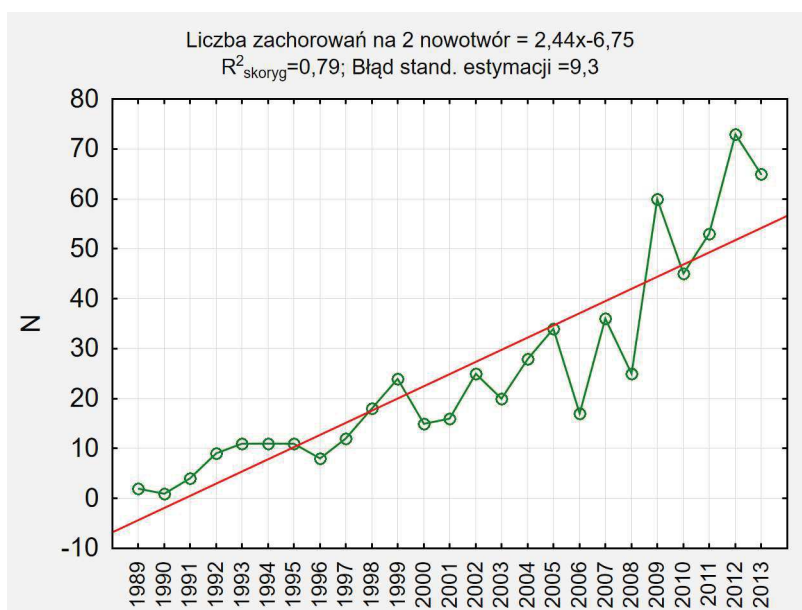
W celu wyodrębnienia zmiennych istotnie wpływających na prawdopodobieństwo przeżycia po pierwszym i po drugim zachorowaniu na nowotwór wykonano analizę regresji Coxa oraz określono wielkość względnego ryzyka (*hazard ratio* (HR)).

Oszacowano skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu z wykorzystaniem metody CR.

Wnioskowanie statystyczne oparto bezpośrednio o wyliczone prawdopodobieństwo testowe (wartość p) porównując je z przyjętym poziomem istotności  $\alpha=0,05$ . W analizach statystycznych korzystano z aplikacji: MS Excel, Statistica 10.0 oraz SAS 9.4.

## 4 Wyniki

W przeprowadzonej analizie wykazałam, że liczba chorych, u których rozpoznawane są kolejne nowotwory pierwotne rośnie wraz z upływem lat. Tendencje wzrostowe dotyczą zarówno pierwszego nowotworu, jaki i kolejnych (Rys. 7).



Rysunek 7. Liczba zachorowań na drugi pierwotny nowotwór tytoniozależny w latach 1989 - 2013 w województwie pomorskim.

#### 4.1.1 Najczęściej współwystępujące MNP tytoniozależne

Najczęściej obserwowane pary nowotworów tytoniozależnych to: rak pęcherza moczowego i rak płuca – 116 przypadków, rak krtani i rak płuca – 96 przypadków, rak płuca i rak pęcherza moczowego – 50 przypadków, rak płuca i rak płuca – 24 przypadki oraz rak nerki i rak pęcherza moczowego – 24 przypadki (Tab. 8).

**Tabela 8. Najczęściej występujące pary MNP.**

Lokalizacja pierwszego nowotworu	Lokalizacja drugiego nowotworu			
	krtani	płuca	nerka	pęcherz moczowy
warga	1	10	1	4
dno jamy ustnej	-	7	1	2
migdałek	1	14	1	-
krtani	-	96	4	18
płuca	19	24	18	50
nerka	1	33	2	24
pęcherz moczowy	13	116	15	-

(część wyników z bazy)

#### 4.1.2 Zależność pomiędzy rodzajem nowotworów a płcią

W całej grupie chorych najczęściej wykrywanym pierwszym z mnogich nowotworów pierwotnych był: rak pęcherza moczowego – 27%, rak płuca – 24%, rak krtani – 21% i rak nerki – 12%. Natomiast wśród kobiet najczęściej wykrywanym pierwszym nowotworem był rak płuca - 27%, rak pęcherza moczowego - 25% oraz rak krtani - 13%, a u mężczyzn rak pęcherza moczowego - 27,5%, rak płuca - 23% i krtani - 22% (Tab. 9, aneks Tab. 13).

Tabela 9. Udział procentowy najczęstszych lokalizacji pierwszego MNP w zależności od płci.

Pierwszy nowotwór pierwotny	KOBIECY N=95		MĘŻCZYŹNI N=538		RAZEM N=633	
	liczba	%	liczba	%	liczba	%
rak wargi	1	1,1	16	3,0	17	2,7
rak dna jamy ustnej	4	4,2	8	1,5	12	1,9
rak migdałka	3	3,2	14	2,6	17	2,7
rak krtani	12	12,6	120	22,3	132	20,9
rak płuca	26	27,4	125	23,2	151	23,9
rak nerki	12	12,6	64	11,9	76	12,0
rak pęcherza moczowego	24	25,3	148	27,5	172	27,2

(część wyników z bazy)

Niezależnie od płci najczęstszym drugim MNP był rak płuca - 55%, następnie rak pęcherza- 20% i nerki - 9%. Szczegóły przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10. Udział procentowy najczęstszych lokalizacji drugiego MNP w zależności od płci.

Drugi nowotwór pierwotny	KOBIECY		MĘŻCZYŹNI		RAZEM	
	liczba	%	liczba	%	liczba	%
rak dna jamy ustnej	2	2,1	7	1,3	9	1,4
rak migdałka	1	1,1	6	1,1	7	1,1
rak krtani	4	4,2	37	6,9	41	6,5
rak płuca	49	51,6	298	55,4	347	54,8
rak nerki	14	14,7	42	7,8	56	8,8
rak miedniczki nerkowej	4	4,2	6	1,1	10	1,6
rak pęcherza moczowego	16	16,8	110	20,4	126	19,9

(część wyników z bazy)

Wykazano różnice w częstości i rodzajach rozpoznawanych MNP u kobiet i mężczyzn (Tab. 11). Istotnie statystycznie różnice między płciami odnotowano dla raka krtani przy pierwszym rozpoznaniu oraz raka nerki w przypadku nowotworu drugiego. Istotnie częściej rak krtani, jako pierwszy MNP występował u mężczyzn (22%) w stosunku do kobiet (13%). Jako drugi MNP rak nerki występował istotnie częściej u kobiet (15%) niż u mężczyzn (8%).

**Tabela 11. Różnice w występowaniu MNP w zależności od płci.**

ROZPOZNANIE	PIERWSZY NOWOTWÓR			DRUGI NOWOTWÓR		
	kobiety %	mężczyźni %	<i>p</i>	kobiety %	mężczyźni %	<i>p</i>
rak krtani	13	22,3	0,0286	4,2	6,9	0,3244
rak płuca	27	23,2	0,3965	51,6	55,4	0,4699
rak nerki	13	11,9	0,7612	14,7	7,8	0,0286
rak pęcherza moczowego	25	27,5	0,6842	16,8	20,4	0,4169

(część wyników z bazy)

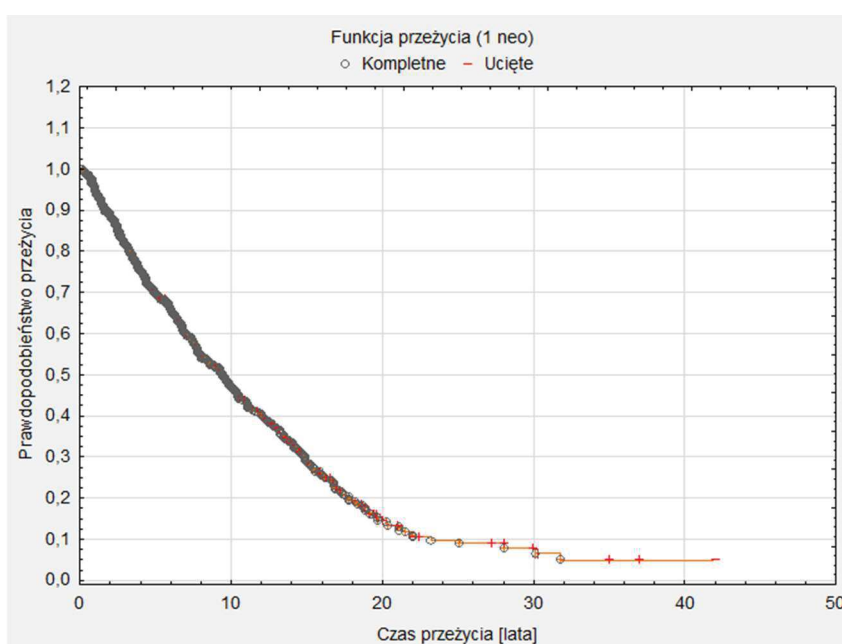
### 4.1.3 Wiek

Wiek zachorowania na nowotwory mnogie nie różnił się w zależności od płci. U kobiet pierwszy MNP najczęściej wykrywano w wieku 61 lat (w przedziale od 32 do 87 lat), zaś u mężczyzn w wieku 62 lat (w przedziale od 32 do 92 lat). Różnica była nieistotna statystycznie. Nie wykryto też istotnej różnicy między średnimi wieku rozpoznania drugiego MNP. U kobiet był to 67 rok życia (od 35 do 87 lat), a u mężczyzn 68 rok życia (42-92 lat) (aneks Tab. 12).

## 4.2 Analiza przeżyć chorych na tytoniozależne MNP

Wśród chorych na tytoniozależne MNP odsetek 5, 10 i 15-letnich przeżyć liczonych od momentu zachorowania na pierwszy nowotwór wynosił odpowiednio 70%, 48% i 30% (Rys. 8).

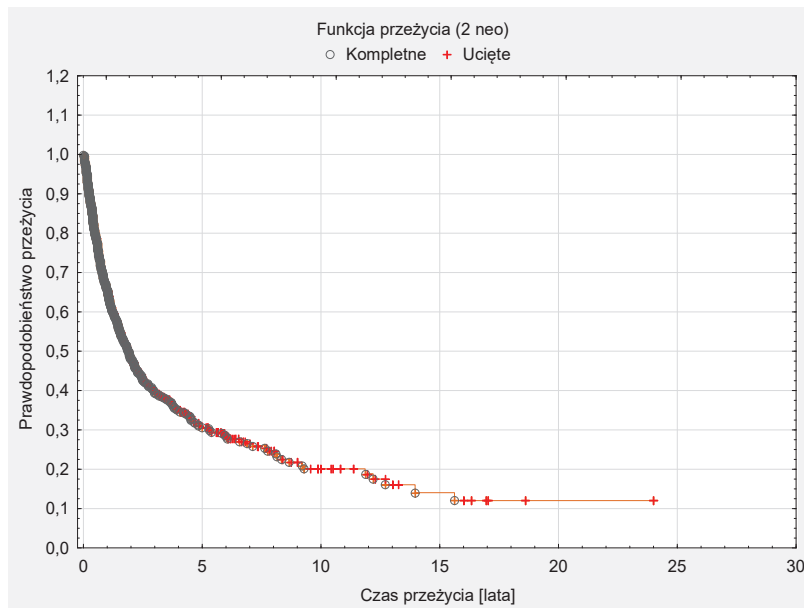
Od czasu rozpoznania pierwszego nowotworu 25% chorych zmarło w ciągu 4 lat, 50% do 10 lat, a 75% chorych zmarło do 16 lat obserwacji. Szczegółowe tabele z czasami przeżyć i skumulowanym prawdopodobieństwem przeżycia umieszczono w aneksie (aneks Tab. 14).



Rysunek 8. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych po rozpoznaniu pierwszego nowotworu tytoniozależnego.

Po zachorowaniu na drugi MNP tytoniozależny prawdopodobieństwo przeżycia 5, 10 i 15 lat wynosiło odpowiednio 30%, 21% i 16%, przy czym w ciągu pierwszych siedmiu miesięcy od rozpoznania drugiego nowotworu zmarło 25% chorych, połowa w ciągu dwóch lat, a 75% w ciągu 8 lat (Rys. 9).





**Rysunek 9. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z mnogimi nowotworami po rozpoznaniu drugiego nowotworu pierwotnego.**

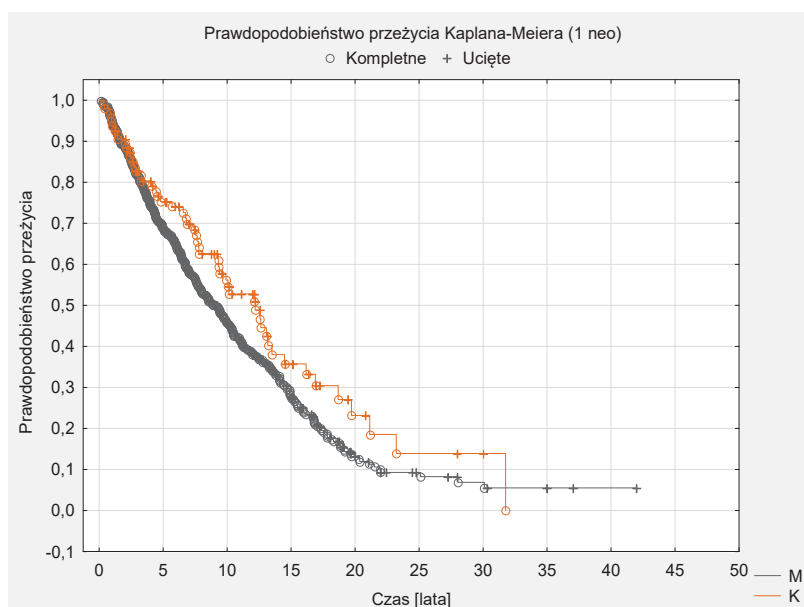
W ocenianym materiale u 12 chorych rozpoznano trzeci MNP tytoniozależny. W tej grupie przeżycia dla trzeciego nowotworu były krótkie, połowa chorych zmarła w ciągu 15 miesięcy od rozpoznania. Prawdopodobieństwo przeżycia ponad 5 lat wynosiło w tej grupie 30%, a 10 lat 21%.

#### 4.2.1 Analiza przeżyć w zależności od płci

W przeprowadzonej analizie wykazano, że mediana czasu przeżycia po rozpoznaniu pierwszego MNP jest znamienne dłuższa u kobiet i wynosi 7,5 lat, natomiast u mężczyzn wynosi 6,6 roku.

W badanej grupie chorych prawdopodobieństwo przeżycia ponad pięciu i dziesięciu lat po diagnozie pierwszego nowotworu pierwotnego u mężczyzn wynosiło 69% i 46%, natomiast u kobiet 75% i 57%.

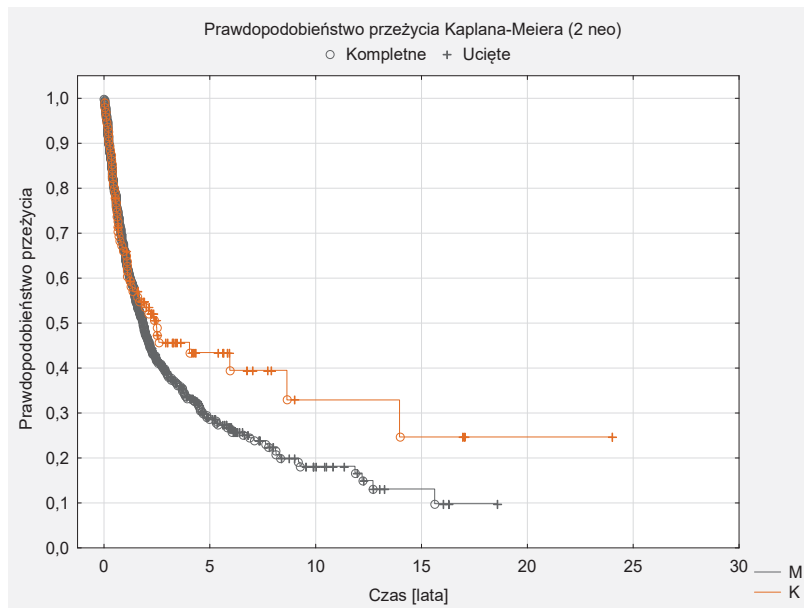
Krzywe przeżycia dla osób różnej płci charakteryzował istotnie różny przebieg ( $p < 0,01$ ), co potwierdzono testem F Coxa. Po upływie trzech lat od zachorowania na pierwszy nowotwór, krzywe przeżycia rozchodzą się i różnice w przeżyciach stają się wyraźnie lepsze dla kobiet (Rys.10, aneks Tab. 15).



Rysunek 10. Prawdopodobieństwo przeżycia kobiet i mężczyzn po rozpoznaniu pierwszego nowotworu tytoniozależnego (test F Coxa;  $F = 1,40$ ;  $p = 0,0083$ ).

Dla drugiego nowotworu mediana czasu przeżycia dla mężczyzn wynosiła 1,5 roku, dla kobiet 1,6 roku.

Prawdopodobieństwo przeżycia ponad pięciu i dziesięciu lat od wykrycia drugiego nowotworu u kobiet wynosiło 39% i 32%, a u mężczyzn 28% i 19% (Rys. 11). W początkowym okresie było zbliżone u obu płci, natomiast po około roku krzywe prawdopodobieństwa przeżycia rozdzieliły się i ryzyko zgonu wśród mężczyzn było znamienne wyższe ( $p = 0,03$ ).

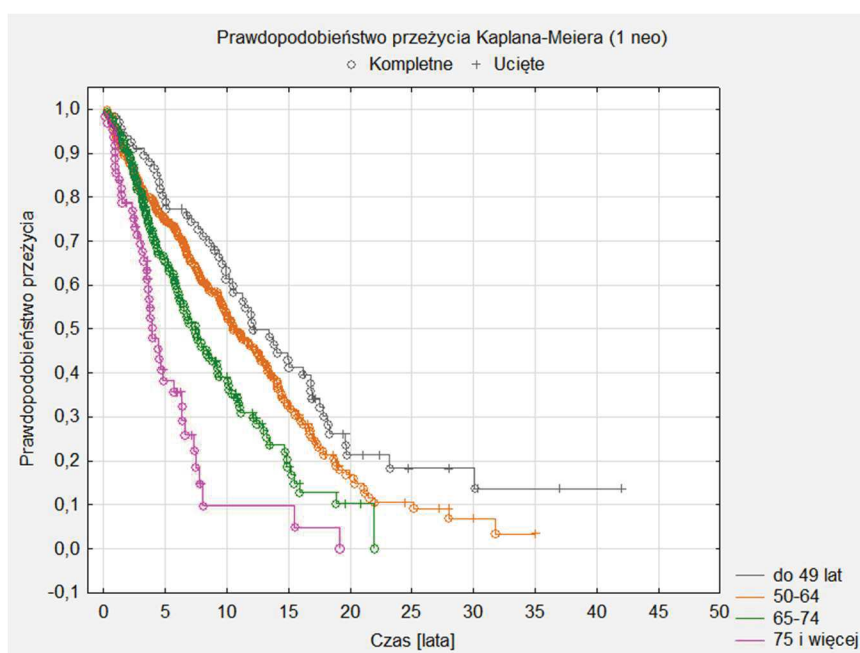


Rysunek 11. Prawdopodobieństwo przeżycia kobiet i mężczyzn po rozpoznaniu drugiego nowotworu pierwotnego (test F Coxa;  $F = 1,29$ ;  $p = 0,0336$ ).

## 4.2.2 Analiza przeżyć w zależności od grup wiekowych

Analiza krzywych przeżycia chorych na MNP wykazała, że prawdopodobieństwo przeżycia zmniejszało się wraz z wiekiem, w którym zdiagnozowano pierwszy nowotwór (Rys. 12). Wśród chorych przed 49 rokiem życia mediana czasu przeżycia wynosiła 11,5 roku, zaś dla chorych powyżej 75 roku życia trzy i pół roku. W przedziale wiekowym 50-64 lata mediana wyniosła 8 lat, a w przedziale 65-74 pięć i pół roku. Różnica ta była znamienna statystycznie ( $p=0,0001$ ).

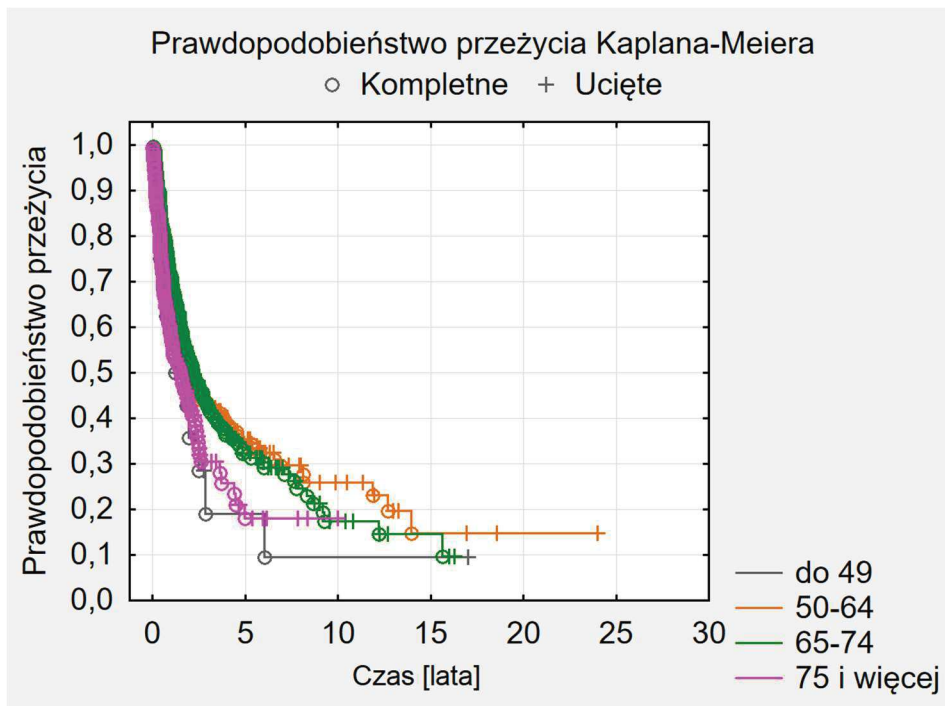
Prawdopodobieństwo przeżycia ponad pięciu lat od wykrycia pierwszego nowotworu w grupie osób z MNP z grupy wiekowej do 49 lat wynosiło 77%, a ponad 10 lat 70%, w grupie osób w wieku 50-64 ponad pięć lat przeżywało 72% i ponad 10 lat - 63%, a w przedziale wiekowym 65-74 wynosiło odpowiednio: 65% i 39%. W grupie najstarszej prawdopodobieństwo przeżycia ponad 5 lat wynosiło 41% i ponad 10 lat 15% (Rys. 12).



Rysunek 12. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych na MNP tytoniozależne, w zależności od wieku, w którym wykryto pierwszy nowotwór ( $\chi^2=35,38$ ;  $p<0,0001$ ).

Prawdopodobieństwo przeżycia w grupie chorych po rozpoznaniu drugiego nowotworu było niskie i niezależne od wieku, w jakim rozpoznano nowotwór (Rys. 13). Chorzy z grupy najmłodszej i najstarszej, żyli po drugiej diagnozie nowotworu przeciętnie nieco ponad rok, odpowiednio: 1,3 i 1,1. Mediana przeżycia w grupie wiekowej 50-64 wyniosła 1,5 roku, a w grupie 65-74 prawie 2 lata.

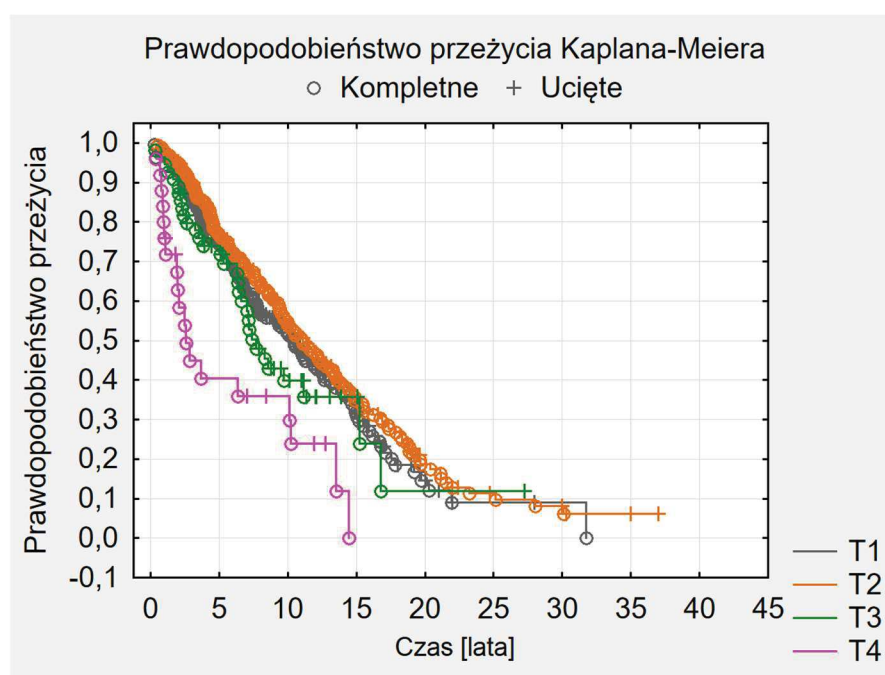
Prawdopodobieństwo przeżycia ponad 5 lat od wykrycia drugiego nowotworu w grupie osób chorujących na MNP tytoniozależne w grupie najmłodszej i najstarszej było identyczne i wynosiło 21%. W grupie osób w wieku 50-64 ponad 5 lat przeżywało 35% i ponad 10 lat - 26%, w grupie 65-74 prawdopodobieństwa wynosiły odpowiednio: 32% i 17% (Rys.13).



Rysunek 13. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych w zależności od wieku, w którym wykryto drugi nowotwór tytoniozależny ( $\chi^2=7,68$ ;  $p=0,0531$ ).

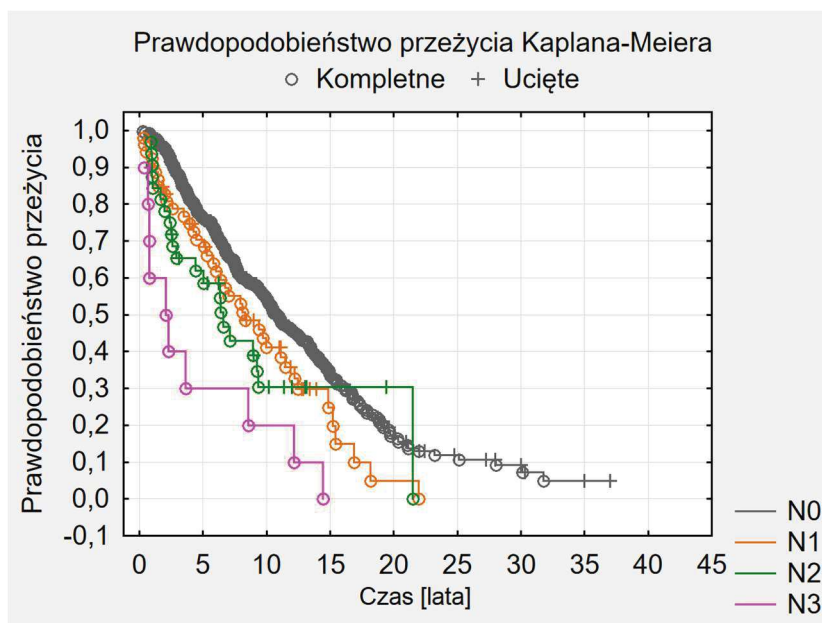
### 4.2.3 Analiza przeżyć w zależności od zaawansowania pierwszego guza pierwotnego

Mediana czasu przeżycia chorych na MNP różniła się w zależności od stopnia zaawansowania miejscowego (cecha T) (Rys. 14). Po rozpoznaniu pierwszego nowotworu z cechą T1 mediana czasu przeżycia chorych wyniosła 7 lat, z T2 - 8,5 roku, z T3 - 6 lat, a z guzem T4 niecałe 2,5 roku. Nie zaobserwowano różnic w odsetku 5-letnich przeżyć w zależności od wielkości guza w zakresie zmian T1 - T3. Wynosił on odpowiednio 74, 76 i 73%. Natomiast znamienne gorsze wyniki stwierdzono wśród chorych z guzem T4, wśród tej grupy chorych 5-letnie przeżycia wynosiły 40%. 10-letnie przeżycia wyniosły odpowiednio dla T1 - 52%, T2 - 54%, T3 - 40% i T4 - 33% (Rys. 14, aneks Tab. 16).



Rysunek 14. Prawdopodobieństwo przeżycia osób z MNP tytoniozależnymi, w zależności od cechy T pierwszego nowotworu ( $\chi^2=19,54$ ;  $p=0,0002$ ).

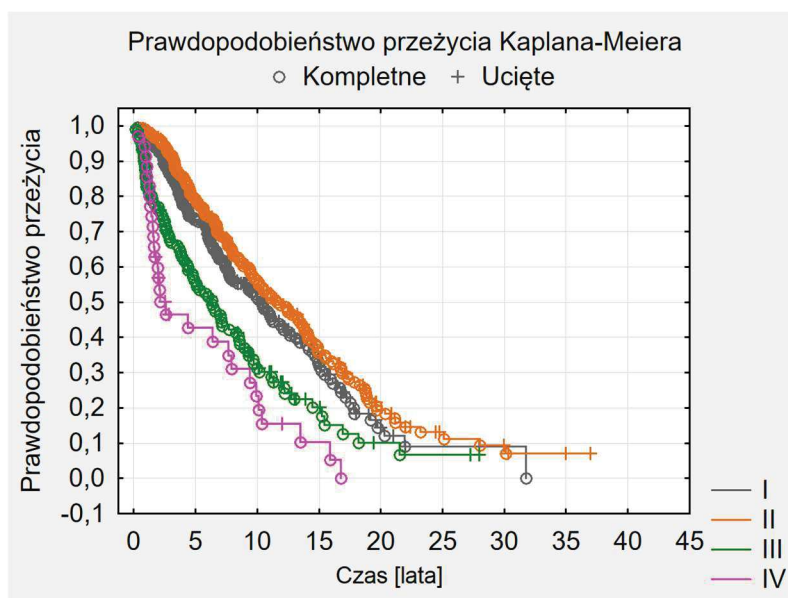
Stopień zajęcia węzłów chłonnych miał istotny wpływ na czas przeżycia chorych. Mediana czasu przeżycia bez przerzutów do węzłów chłonnych (N0) wynosiła w tej grupie chorych ponad 7 lat, dla N1 - 6,7 roku, dla N2 - 5,7 roku i dla N3 - 2 lata. 5-letnie przeżycia wyniosły dla grupy chorych z cechą N0 - 76%, N1 - 70%, N2 - 61% i dla N3 - 30% (Rys. 15, aneks Tab. 17).



Rysunek 15. Prawdopodobieństwo przeżycia osób z MNP tytoniozależnymi, w zależności od cechy N pierwszego nowotworu ( $\chi^2$ ;  $p < 0,0001$ ).

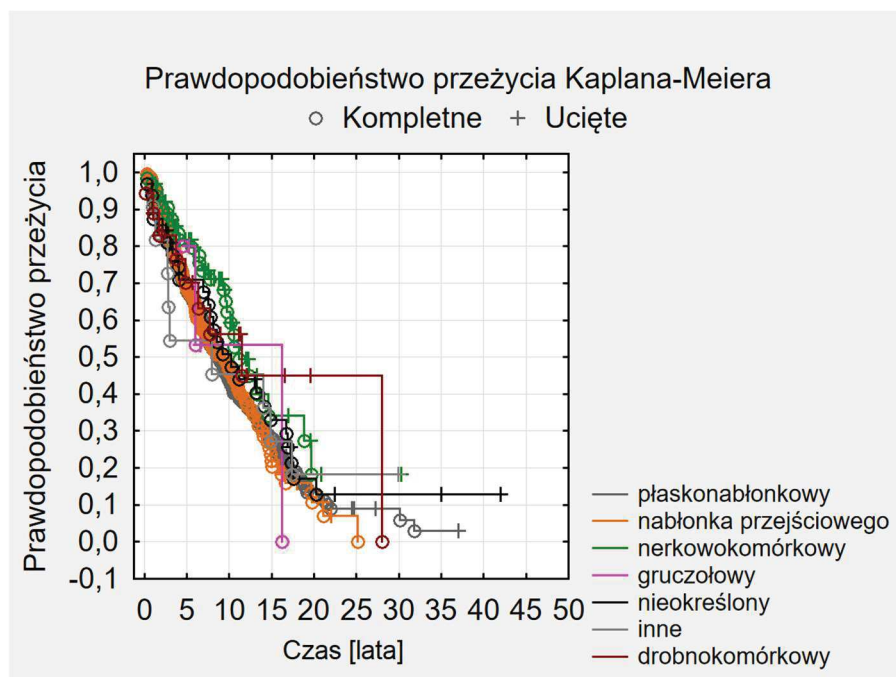
Wykazano zależność pomiędzy stopniem zaawansowania pierwszego z rozpoznanych MNP, a prawdopodobieństwem przeżycia chorych. Chorzy na nowotwór w stopniu zaawansowania I żyli po diagnozie przeciętnie 7 lat, w II stopniu - 9 lat, III - 5 lat, a w IV stopniu zaawansowania 2 lata.

Najwyższy odsetek 5-letnich przeżyć zaobserwowano dla I stopnia zaawansowania choroby - 73%, II - 80% i dla III - 56%, zaś dla IV stopnia 42%. 10-letnie przeżycia wyniosły odpowiednio dla I - 52%, II - 57%, III - 32% i IV - 23% (Rys. 16, aneks Tab.18).



Rysunek 16. Prawdopodobieństwo przeżycia osób z MNP tytoniozależnymi, w zależności od stopnia zaawansowania pierwszego nowotworu ( $\chi^2=51,99$ ;  $p < 0,0001$ ).

W przedstawianej analizie nie stwierdzono zależności pomiędzy rodzajem rozpoznania histopatologicznego pierwszego guza, a czasem przeżycia chorych na MNP tytoniozależne. Przykładowo, mediana czasu przeżycia dla chorych z rozpoznaniem raka z nabłonka przejściowego wynosiła 6 lat, a dla raka płaskonabłonkowego i nerkowokomórkowego 7 lat (Rys. 17).



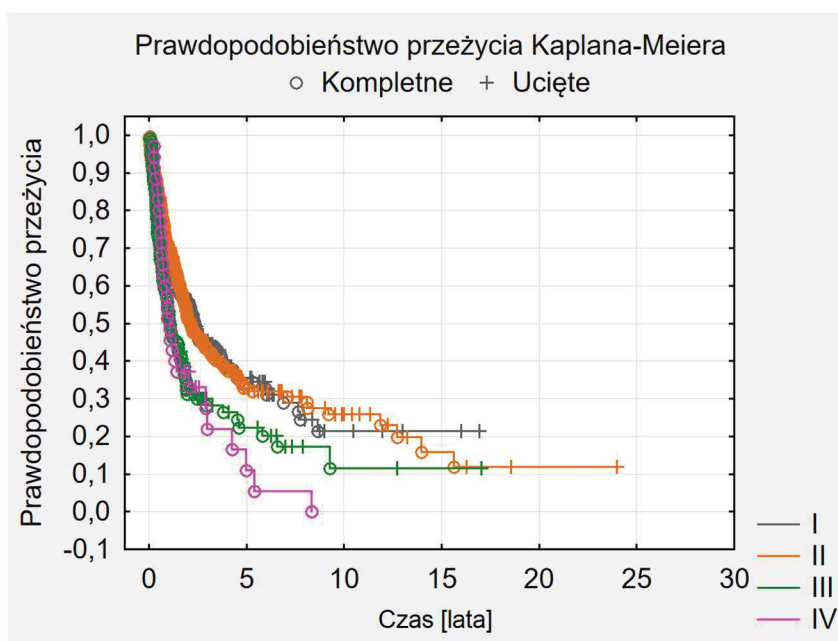
**Rysunek 17. Prawdopodobieństwo przeżycia osób z MNP tytoniozależnymi, w zależności od rozpoznania histopatologicznego pierwszego nowotworu ( $\chi^2= 6,33$ ;  $p = 0,3868$ ).**



#### 4.2.4 Wpływ parametrów pierwszego nowotworu pierwotnego na prawdopodobieństwo przeżycia po drugim rozpoznaniu

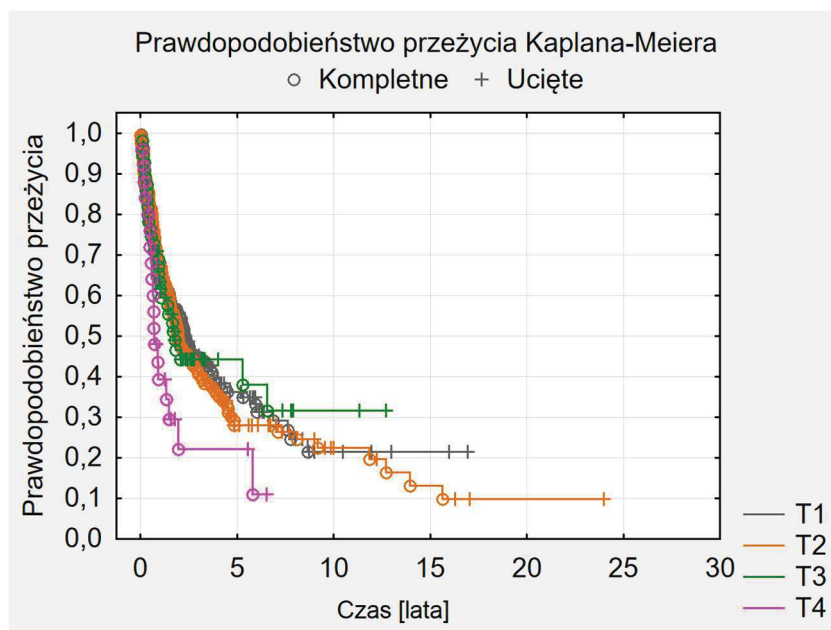
Z przeprowadzonej analizy wynika, że niektóre cechy pierwszego z MNP tytoniozależnych modyfikują czas przeżycia po rozpoznaniu drugiego nowotworu. Istotny wpływ odnotowano w zakresie stopni zaawansowania, wielkości guza (cecha T), liczby zajętych węzłów chłonnych (cecha N) oraz oceny histopatologicznej pierwszego nowotworu.

W grupie chorych z rozpoznaniem pierwszego nowotworu w stopniach I i II zaawansowania klinicznego mediana czasu przeżycia po rozpoznaniu drugiego nowotworu wyniosła 1,7 i 1,9 roku. Był to istotnie dłuższy czas przeżycia niż dla stopnia III i IV, w których mediana wyniosła jeden rok ( $p=0,0026$ ). Na prawdopodobieństwo przeżycia po zachorowaniu na drugi nowotwór istotny statystycznie wpływ miał stopień zaawansowania pierwszego nowotworu (Rys. 18).



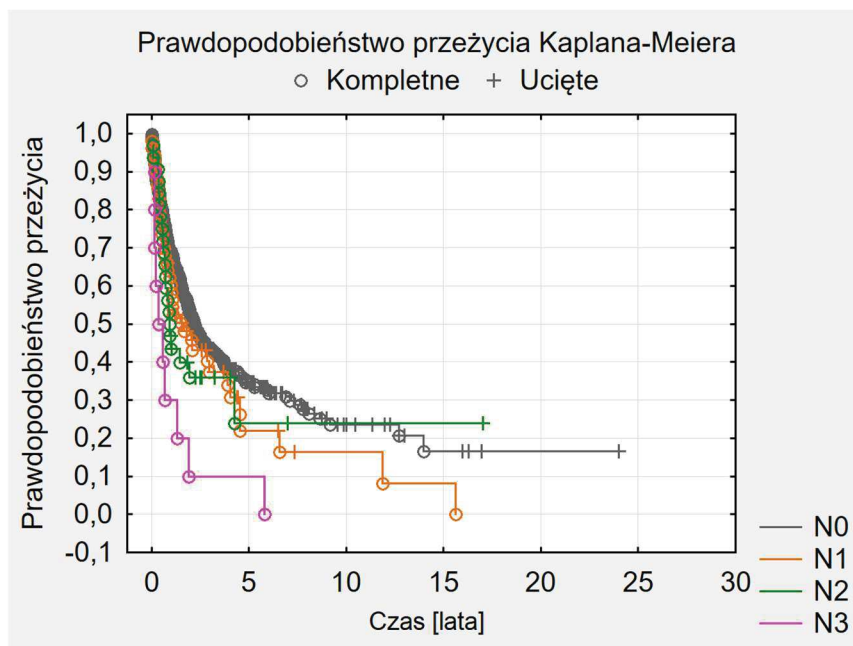
Rysunek 18. Prawdopodobieństwo przeżycia po rozpoznaniu drugiego nowotworu w grupie osób z MNP tytoniozależnymi, w zależności od stopnia zaawansowania pierwszego nowotworu ( $\chi^2=14,20$ ;  $p=0,0026$ ).

Nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych między czasami przeżycia po rozpoznaniu drugiego nowotworu w zależności od wielkości pierwszego guza (cecha T). Mediana czasu przeżycia chorych z guzem pierwotnym w stopniach T1-T2, po rozpoznaniu drugiego MNP wyniosła 1,7 roku, T3 - 1,4 roku a T4 - 8 miesięcy ( $p=0,160$ ) (Rys. 19).



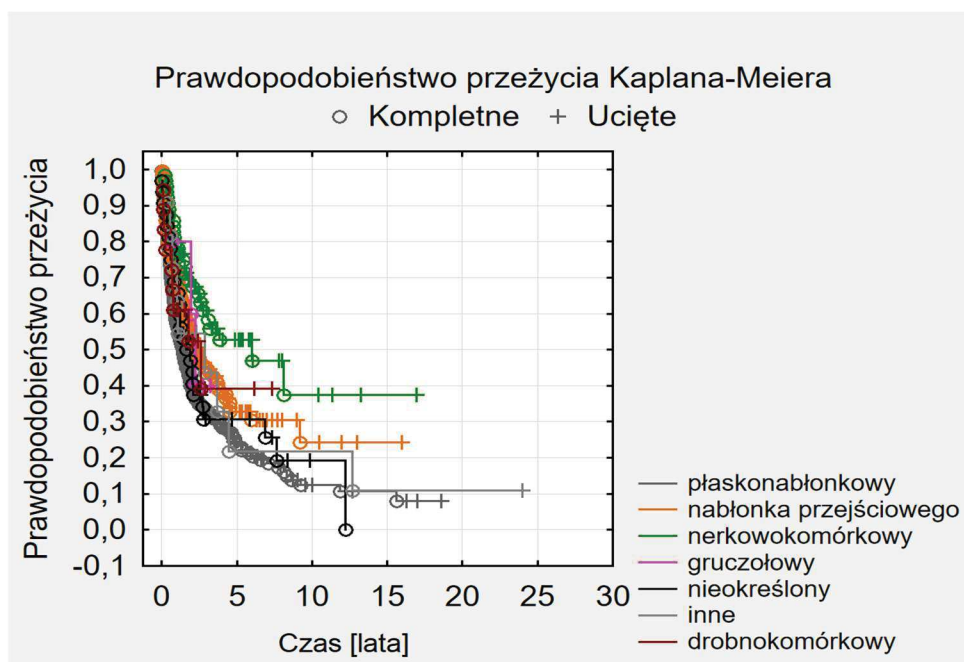
Rysunek 19. Prawdopodobieństwo przeżycia po rozpoznaniu drugiego nowotworu w grupie osób z MNP tytoniozależnymi, w zależności od wielkości guza T pierwszego nowotworu ( $\chi^2=5,161$ ;  $p=0,1602$ ).

Natomiast stopień zajęcia węzłów chłonnych przy rozpoznaniu pierwszego nowotworu miał istotny wpływ na czas przeżycia chorych po rozpoznaniu drugiego nowotworu. Mediana czasu przeżycia przy braku zajętych węzłów chłonnych wyniosła w tej grupie chorych - 20 miesięcy, dla N1- 15 miesięcy, dla N2 -11 miesięcy i dla N3 niecałe pół roku ( $p<0,05$ ) (Rys. 20).



Rysunek 20. Prawdopodobieństwo przeżycia po rozpoznaniu drugiego nowotworu w grupie osób z MNP tytoniozależnymi, w zależności od stopnia zajęcia węzłów chłonnych (cecha N) pierwszego nowotworu ( $p<0,05$ ).

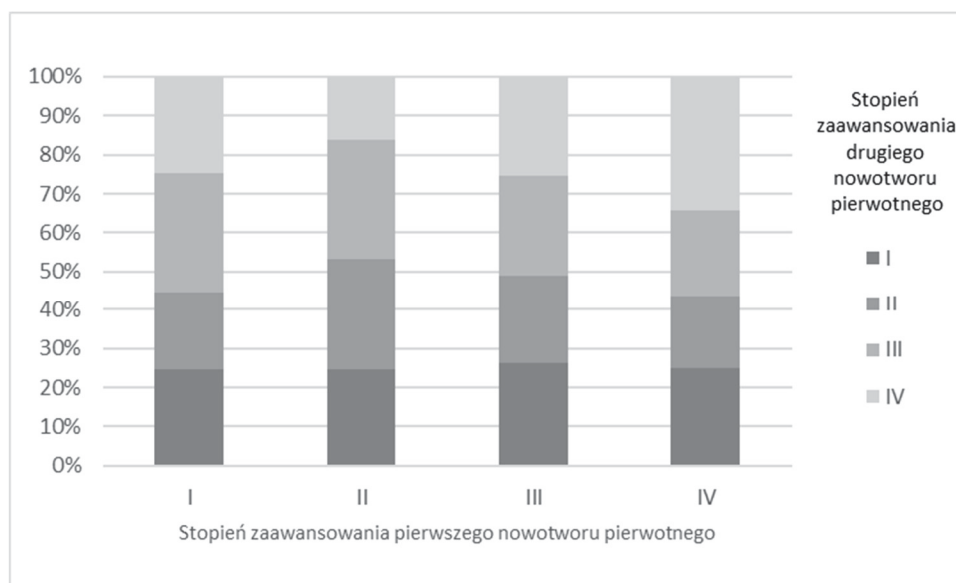
Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że typ histopatologiczny pierwszego nowotworu miał wpływ na czas przeżycia po rozpoznaniu drugiego nowotworu. Najdłużej żyli pacjenci, u których pierwszym rozpoznaniem nowotworem był rak nerkowokomórkowy lub gruczołowy - mediana czasu przeżycia wyniosła 2,4 roku. Najkrótszy czas przeżycia, rok po rozpoznaniu drugiego MNP, zanotowano u osób, u których pierwszym rozpoznaniem był rak drobnokomórkowy (Rys. 21).



**Rysunek 21. Prawdopodobieństwo przeżycia po rozpoznaniu drugiego nowotworu w grupie osób z MNP tytoniozależnymi, w zależności od typu histopatologicznego pierwszego nowotworu ( $\chi^2=19,12$ ;  $p=0,0040$ ).**

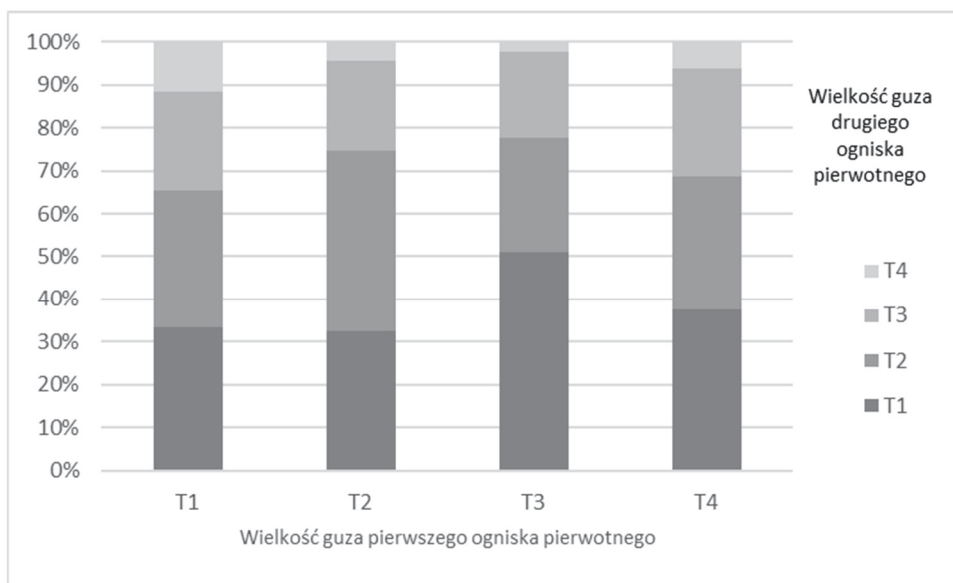
### 4.3 Zależność pomiędzy stopniami zaawansowania klinicznego pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego

Nie stwierdzono wpływu stopnia zaawansowania pierwszego nowotworu na stopień zaawansowania drugiego nowotworu pierwotnego. Dla wszystkich chorych, niezależnie od stopnia zaawansowania pierwszego z MNP procentowe udziały stopni zaawansowania drugiego nowotworu były zbliżone. I tak, w grupie chorych w I stopniu zaawansowania pierwszego nowotworu, drugi nowotwór został zdiagnozowany u 25% chorych również w I stopniu, u 20% w stopniu II, u 31% w III i u 25% w IV. W grupie z pierwszym nowotworem pierwotnym w stopniu II zaawansowania zaobserwowano podobne proporcje – u 25% drugi pierwotny nowotwór był w stopniu I, 29% - II, 30% - III i 16% w stopniu IV. W grupie z pierwszym nowotworem pierwotnym stopniu III stadia wykrycia 2 nowotworu były następujące: I- 26%, II-23%, III-25% i IV-25%. W grupie z pierwszym nowotworem rozpoznanym w stopniu IV zaawansowania odpowiednio: 25%, 19%, 22%, 34% (Rys. 22, aneks Tab.19).



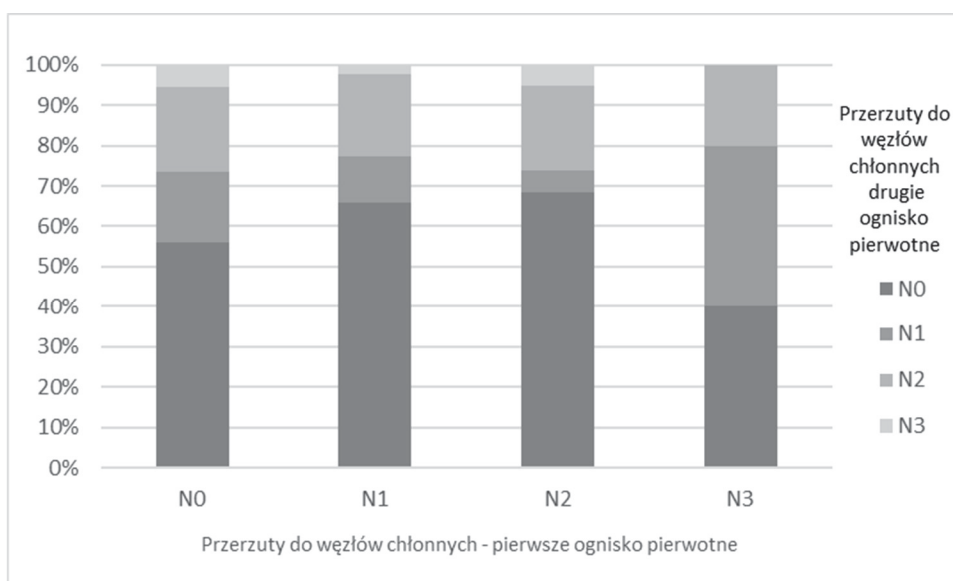
Rysunek 22. Procentowy udział stopni zaawansowania pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego ( $\chi^2_p=11,94$ ;  $p=0,2166$ ).

Nie potwierdzono istotności statystycznej związku pomiędzy wielkością guza nowotworowego (cecha T) przy rozpoznaniu pierwszego nowotworu pierwotnego, a wielkością guza przy rozpoznaniu drugiego nowotworu przy założonym poziomie istotności. Jednak, ponieważ wartość  $p < 0,1$ , można mówić o wystąpieniu tendencji statystycznej (Rys. 23, aneks Tab. 20).



**Rysunek 23. Udziały procentowe wielkości guza T pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego ( $\chi^2P=14,78$ ;  $p=0,0971$ ).**

Nie odnotowano również związku pomiędzy stopniem zajęcia węzłów chłonnych pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego (Rys. 24, aneks Tab. 21) oraz związku z obecnością przerzutów odległych (aneks Tab. 22).

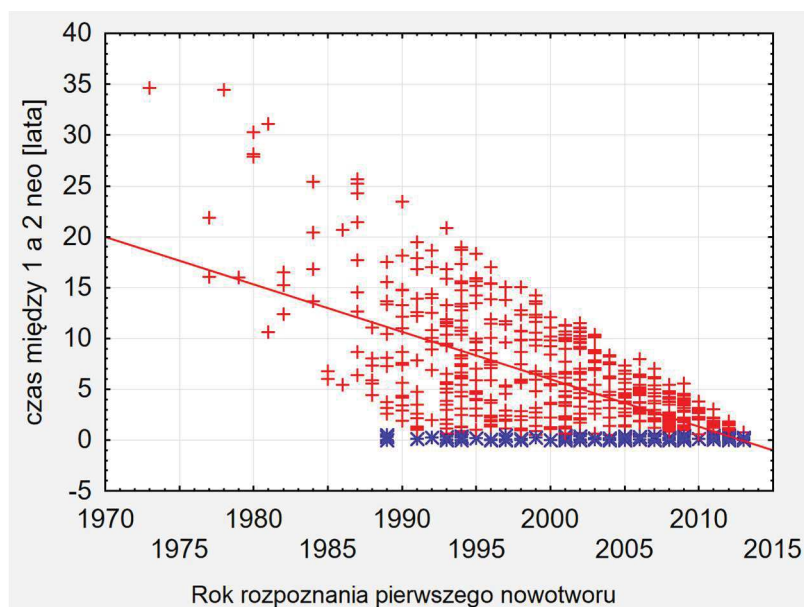


**Rysunek 24. Zależności pomiędzy cechą N pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego ( $X^2P=6,34$ ;  $p=0,7054$ ).**

Podobne analizy przeprowadzono na grupie chorych z nowotworami rozpoznanymi tylko metachronicznie (tzn. z analizy wyłączono wszystkich z nowotworami rozpoznanymi synchronicznie do 6 miesięcy - patrz rozdział 4.4). W tej grupie również nie stwierdzono zależności między stopniami zaawansowania oraz parametrami guza w ocenie TNM pierwszego i kolejnego nowotworu pierwotnego (aneks Tab. 23,24,25).

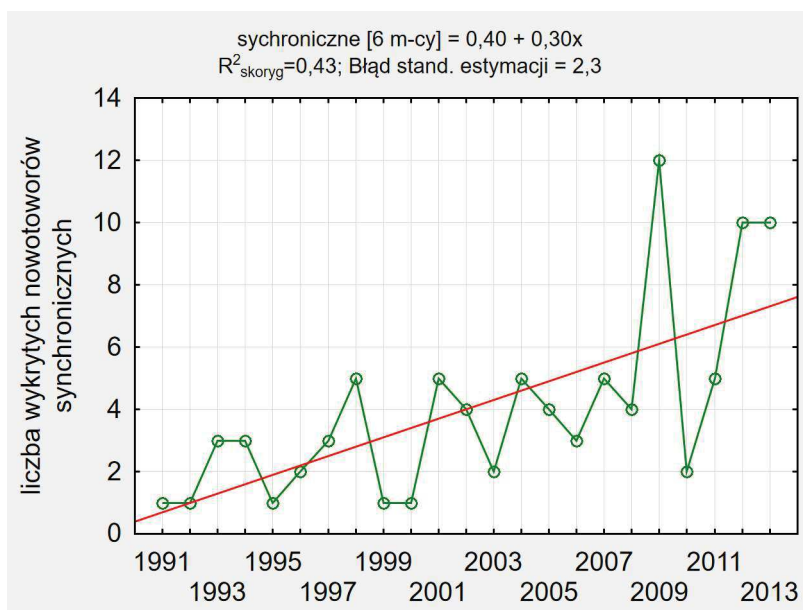
#### 4.4 Nowotwory synchroniczne i metachroniczne

W latach objętych analizą 1990-2014 zaobserwowano wzrost liczby mnogich nowotworów pierwotnych, w tym tytoniozależnych. Na Rysunku 25 przedstawiono rozrzut czasu, jaki był obserwowany u chorych na MNP tytoniozależne, pomiędzy pierwszym a drugim rozpoznaniem. Na niebiesko przedstawiono nowotwory synchroniczne, które rozpoznano w odstępie czasu do sześciu miesięcy. Liczba tych zdarzeń nie zmieni się i jest kompletna. Liczba zachorowań metachronicznych będzie rosła, gdyż kolejne nowotwory pierwotne mogą być rozpoznane u tej samej osoby nawet do 35 lat od pierwszego zachorowania (Rys. 25).



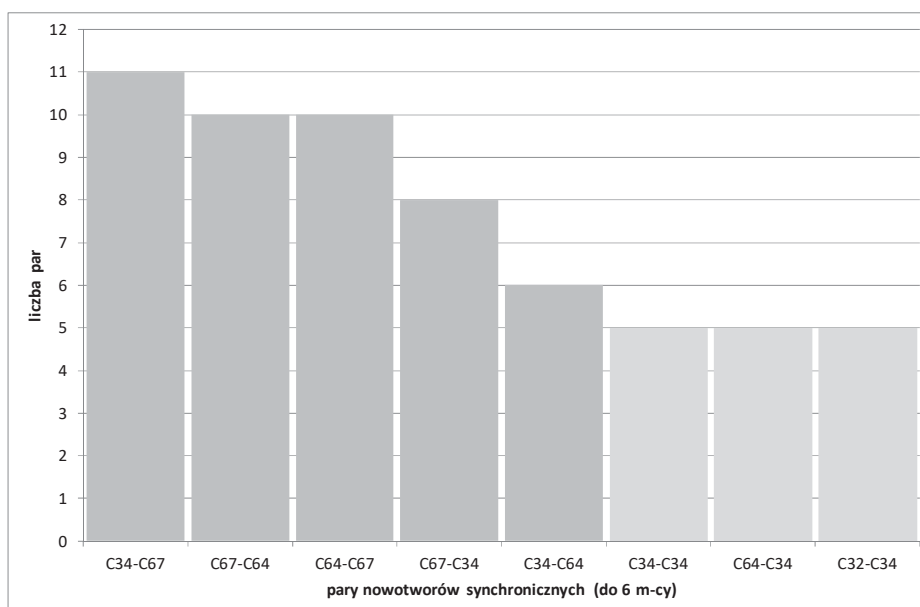
Rysunek 25. Wykres rozrzutu czasu pomiędzy pierwszym i drugim MNP tytoniozależnym, w zależności od daty wystąpienia pierwszego nowotworu (kolor niebieski - nowotwory synchroniczne, kolor czerwony - nowotwory metachroniczne).

Zaobserwowano istotny statystycznie wzrost liczby rozpoznań nowotworów synchronicznych (Rys. 26).



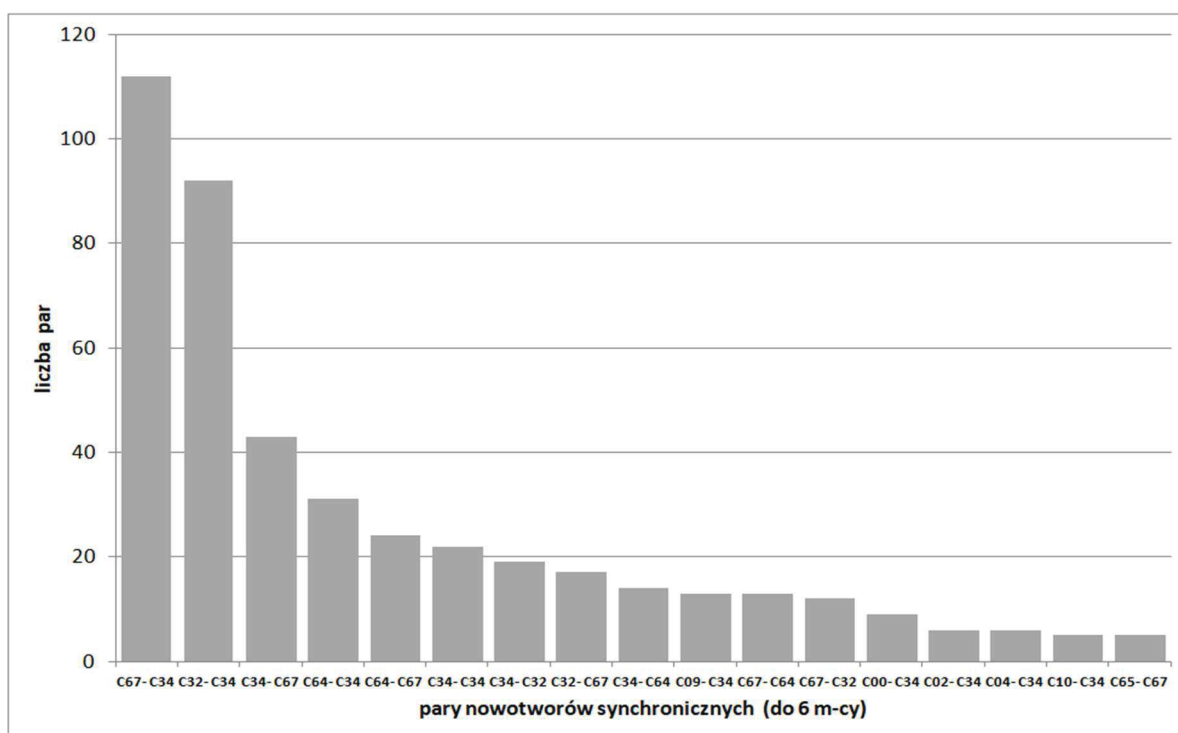
Rysunek 26. Liczba zachorowań na nowotwory synchroniczne w latach 1991-2013.

Najczęściej występujące pary rozpoznań synchronicznych to: rak płuca - rak pęcherza moczowego - 11 przypadków, rak pęcherza moczowego - rak nerki - 10 przypadków, rak nerki - rak pęcherza moczowego - 10 przypadków, rak pęcherza moczowego - rak płuca – 8 przypadków (Rys. 27).



Rysunek 27. Najczęściej występujące pary nowotworów synchronicznych.

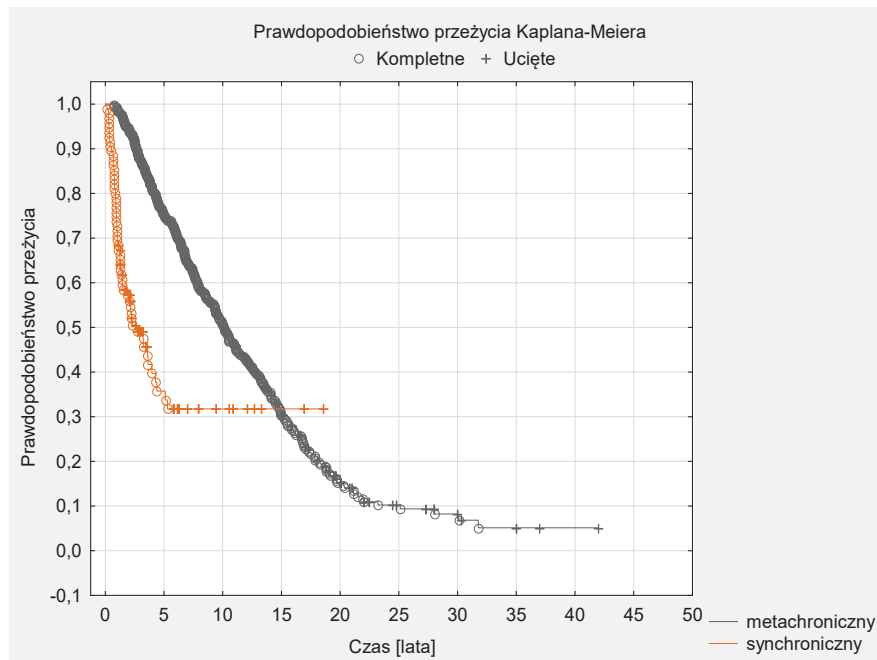
W grupie nowotworów rozpoznanych metachronicznie dominowały pary: rak pęcherza moczowego - rak płuca - 112 przypadków, rak krtani - rak płuca - 92 przypadki, rak płuca - rak pęcherza moczowego - 43 przypadki i rak nerki - rak płuca - 31 przypadków (Rys. 28).



Rysunek 28. Najczęściej występujące pary nowotworów metachronicznych.

Wykazano, że pacjenci, u których drugi nowotwór pierwotny rozpoznano metachronicznie mają większe szanse na dłuższe przeżycie niż ci, u których nowotwór rozpoznano synchronicznie (Rys. 29). Po pięciu latach od rozpoznania pierwszego nowotworu żyło 36% chorych z nowotworami synchronicznymi i 76% z nowotworami metachronicznymi. Po 10 latach odpowiednio 0 i 50%.

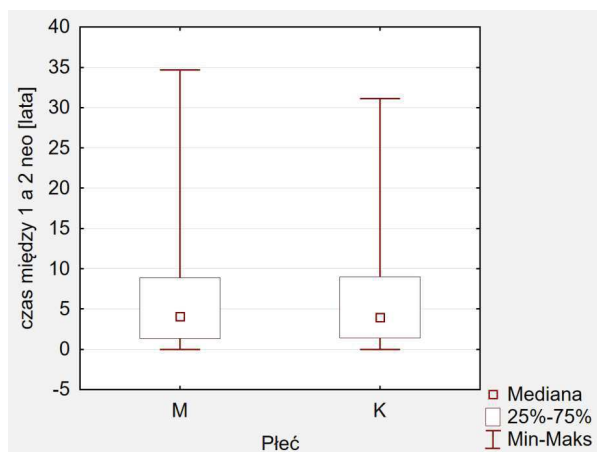




**Rysunek 29. Krzywe przeżycia chorych na nowotwory synchroniczne i metachroniczne dla pierwszego nowotworu (F Coxa F=7,87, p=0,1223; Wilcoxon wg Peto i Peto WP=-7,10; p<0,0001; log-rank L=-4,76; p<0,0001).**

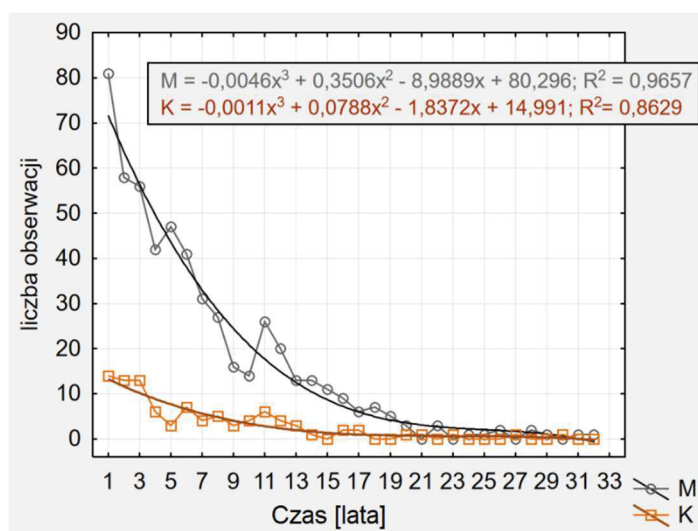
## 4.5 Odstęp czasu między pierwszym a drugim nowotworem pierwotnym

Mediana czasu pomiędzy wykryciem pierwszego i drugiego nowotworu tytoniozależnego wynosiła 4 lata, w przedziale od 0 do 35 lat i była niezależna od płci (Rys. 30).



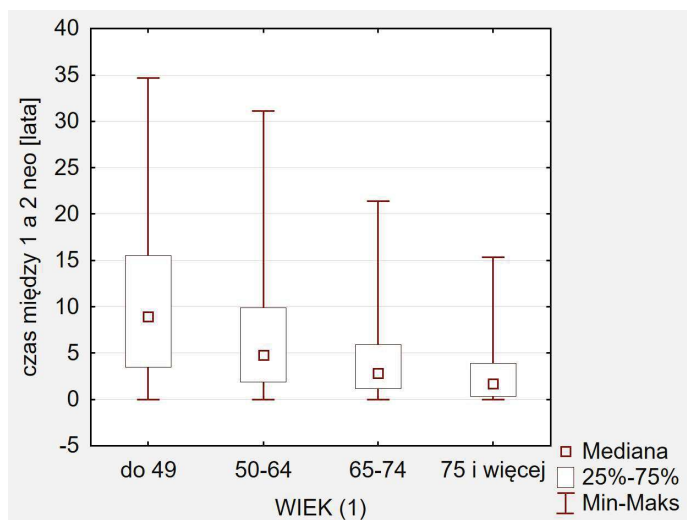
Rysunek 30. Czas pomiędzy wystąpieniem pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego w zależności od płci.

Wśród kobiet najczęściej zachorowań na drugi nowotwór pierwotny obserwowano w ciągu trzech pierwszych lat od rozpoznania pierwszego nowotworu, następnie ryzyko stopniowo malało. Nieznaczny wzrost obserwowano także w szóstym i 11 roku kontroli. Dla mężczyzn ryzyko zachorowania na drugi pierwotny nowotwór od początku było istotnie wyższe niż u kobiet. W kolejnych latach ryzyko szybko zmniejszało się i po 20 latach było takie samo jak dla kobiet. Zauważono wzrost zachorowań na drugi nowotwór w piątym i 11 roku obserwacji (Rys. 31).



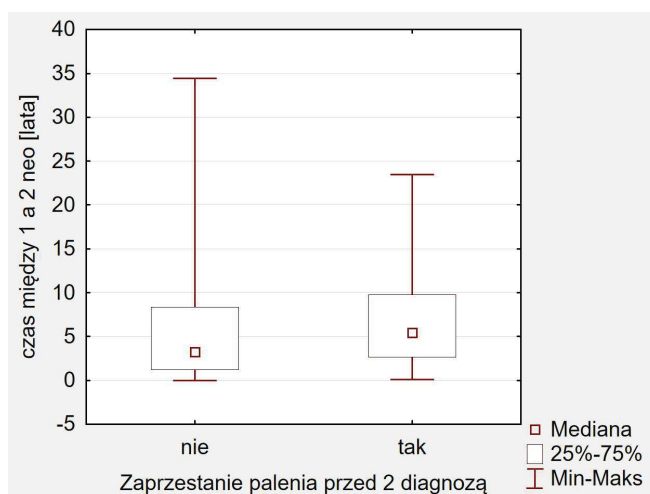
Rysunek 31. Rozkład długości odstępu czasu między pierwszym i drugim nowotworem pierwotnym z podziałem na płeć.

Z analizy wynika, że odstęp czasu do wystąpienia kolejnego nowotworu pierwotnego maleje wraz z wiekiem chorych. W grupie, w której pierwszy nowotwór wykryto do 49 roku życia maksymalny odstęp między nowotworami wyniósł 35 lat, a mediana czasu do wystąpienia drugiego nowotworu - dziewięć lat; w grupie od 50 do 64 lat maksymalny odstęp wyniósł 31 lat, zaś mediana czasu wynosiła pięć lat; dla grupy od 65 do 74 lat odpowiednio 21 lat i trzy lata, a powyżej 75 roku życia najdłuższy odstęp pomiędzy nowotworami wyniósł 15 lat, a mediana wyniosła 20 miesięcy (Rys. 32, aneks Rys. 46-49).



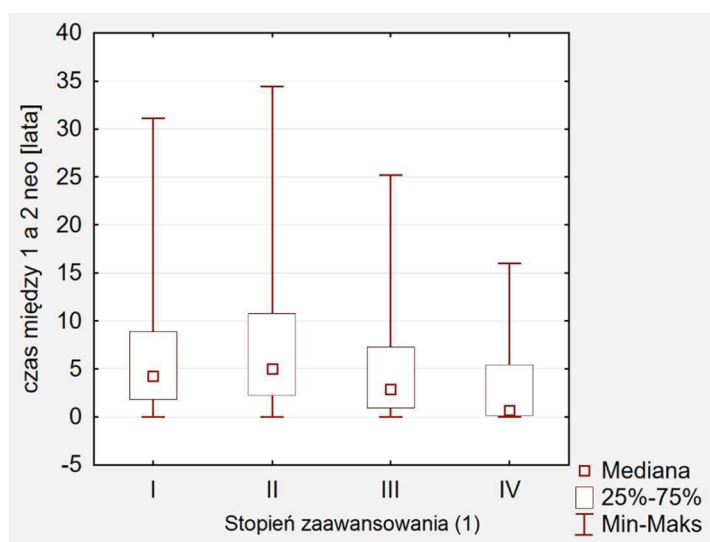
Rysunek 32. Czas między wykryciem pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego w grupach wiekowych.

Rezygnacja z palenia przed rozpoznaniem drugiego nowotworu pierwotnego wydłużała okres między pierwszym a drugim nowotworem pierwotnym o ponad 1,5 roku (Rys.33). W grupie osób, które przestały palić przed rozpoznaniem drugiego nowotworu, średni czas pomiędzy zachorowaniami był istotnie dłuższy niż w grupie kontynuujących palenie i wynosił odpowiednio 5 i 3 lata ( $p < 0,05$ ).



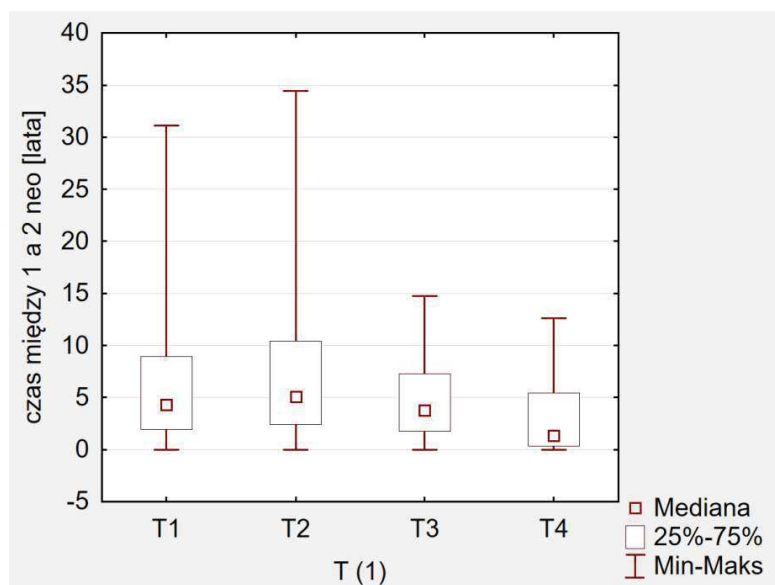
Rysunek 33. Odstęp czasu między pierwszym i drugim nowotworem dla chorych, którzy rzucili palenie przed wystąpieniem drugiego nowotworu (N=198;  $p < 0,05$ ).

Odnotowano zależność pomiędzy stopniem zaawansowania pierwszego nowotworu pierwotnego a odstępem czasu do wystąpienia kolejnego guza. Ze względu na naturalnie krótszy czas przeżycia osób z nowotworem w stopniu IV zaawansowania mediana czasu między wykryciem pierwszego i następnego guza pierwotnego wyniosła niespełna rok. Dla osób, u których nowotwór został wykryty w I lub II stopniu, mediana czasu pomiędzy nowotworami różniła się istotnie i wynosiła odpowiednio 4,3 i 5 lat ( $p < 0,01$ ). Oprócz tego istotną różnicę w zakresie odstępu między dwoma pierwotnymi nowotworami obserwowano między grupami chorych w II i III stopniu zaawansowania pierwszego nowotworu, wynosiła ona odpowiednio 5 i 3 lata. Nie stwierdzono różnic między medianą czasu między pierwszym i kolejnym nowotworem dla stopnia zaawansowania I i II (Rys. 34).



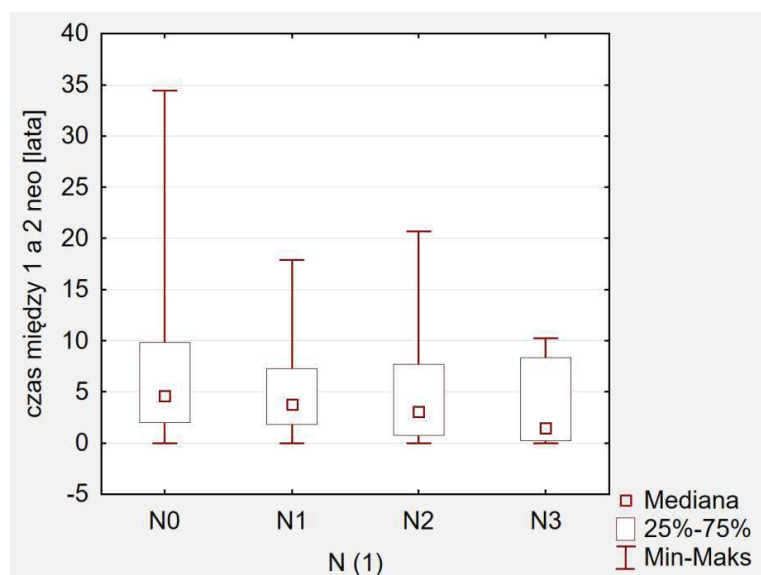
**Rysunek 34** Czas między pierwszym i drugim nowotworem w zależności od stopnia zaawansowania pierwszego guza.

Stwierdzono istotne różnice w czasie pomiędzy wystąpieniem obu pierwotnych nowotworów w zależności od wielkości pierwszego guza ( $p < 0,001$ ). Szczegółowe porównania wykazały, że u osób z nowotworem o cesze T1 mediana czasu do wystąpienia drugiego nowotworu wyniosła 4,3 roku, a u osób z guzem T4 ten czas wynosił jedynie 15 miesięcy ( $p < 0,05$ ). U osób z guzem T2 mediana czasu wynosiła 5 lat i była istotnie dłuższa w porównaniu z chorymi z guzem o cesze T4 ( $p < 0,01$ ). Dla T3 mediana odstępu czasu do wystąpienia drugiego nowotworu wynosiła 3,8 roku (Rys. 35).



Rysunek 35 Czas między pierwszym i drugim nowotworem w zależności od klasyfikacji T pierwszego nowotworu.

Odnotowano istotny wpływ stopnia zajęcia węzłów chłonnych przy rozpoznaniu pierwszego nowotworu na czas do wystąpienia kolejnego MNP. Mediana czasu do wystąpienia kolejnego nowotworu, przy braku zajętych węzłów chłonnych wynosiła 4,6 roku, dla cechy N1 - 3,8 roku, N2 - 3 lata i N3 - 1,4 roku (Rys. 36).

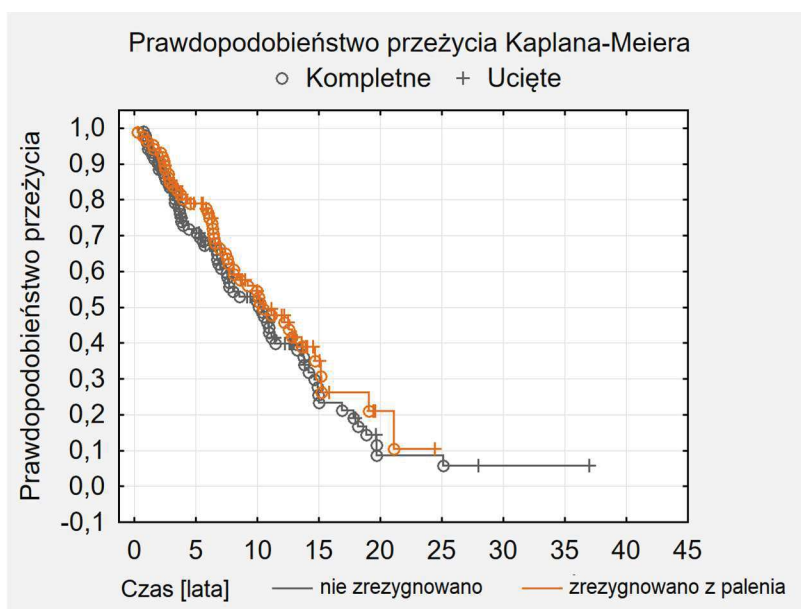


Rysunek 36. Czas między pierwszym i drugim nowotworem w zależności od klasyfikacji N pierwszego nowotworu.

## 4.6 Wpływ palenia tytoniu na czas przeżycia chorych z MNP

Wśród chorych z dwoma nowotworami pierwotnymi, którzy przestali palić po pierwszym zachorowaniu zaobserwowano nieznacznie dłuższe przeżycia całkowite w porównaniu z tymi, którzy nigdy nie przestali palić. Obserwowane różnice nie były istotne statystycznie ( $p=0,1552$ ).

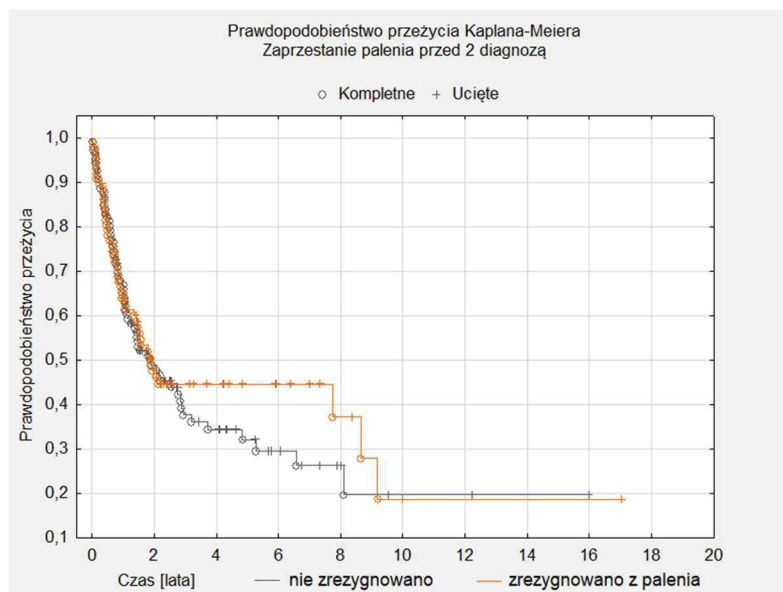
Prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat po wykryciu pierwszego nowotworu w grupie chorych, która deklarowała zaprzestanie palenia przed rozpoznaniem drugiego nowotworu wynosiło 78%, natomiast w grupie, która nigdy nie przestała palić 72%. W okresie 10 i 15-letnim prawdopodobieństwa przeżycia są zbliżone i wynoszą po 10 latach odpowiednio 54% i 53% oraz po 15 latach 35% i 28% (Rys. 37).



Rysunek 37. Prawdopodobieństwo przeżycia po wykryciu pierwszego nowotworu w grupie która przestała palić przed drugim rozpoznaniem i w grupie, która nie zrezygnowała z palenia (F Coxa,  $F=1,21$ ;  $p=0,1552$ ).

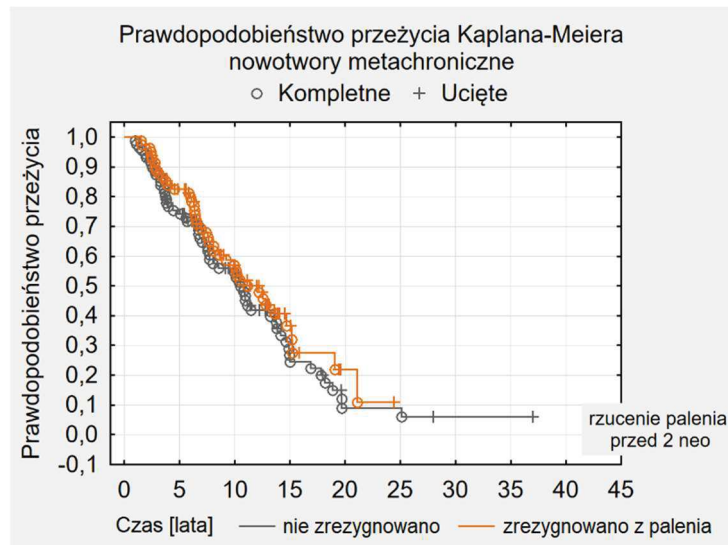
Prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat po wykryciu drugiego nowotworu w grupie chorych, którzy przestali palić przed rozpoznaniem drugiego nowotworu wynosiło 41%, natomiast w grupie, która nigdy nie przestała palić 31%. W okresie 10 i 15-letnim prawdopodobieństwa przeżycia są zbliżone i wynoszą po 10 latach odpowiednio 15% i 19% oraz po 15 latach 4% i 6%. Obserwowane różnice również nie były istotne statystycznie. Należy jednak podkreślić, że liczba osób przeżywających powyżej dwóch lat od zachorowania na drugi nowotwór była niewielka. Zwraca uwagę, że część chorych po

upływie dwóch lat od rozpoznania drugiego nowotworu odniosła korzyść z rzucenia palenia (Rys. 38).



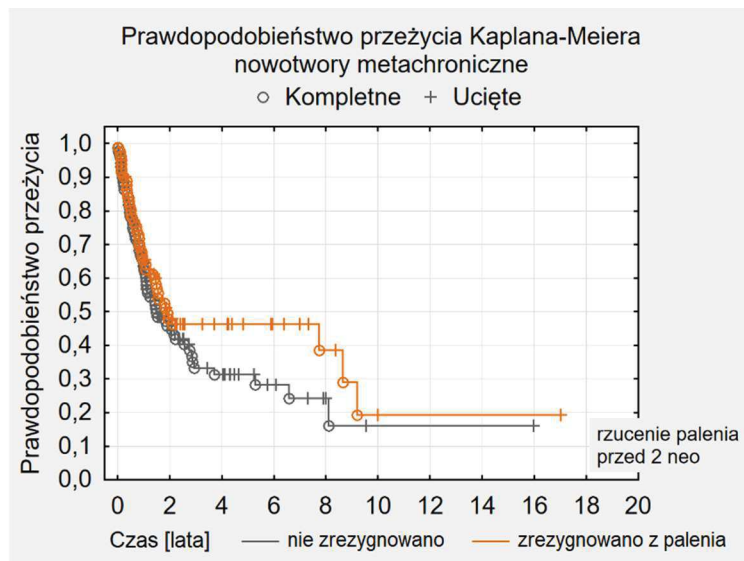
**Rysunek 38. Prawdopodobieństwo przeżycia po wykryciu drugiego nowotworu w grupie która przestała palić przed drugim rozpoznaniem i grupie dalej palących (Wilcoxon wg Peto i Peto, WP=0,29; p=0,7699; log-rank L=0,57; p=0,5655).**

Dodatkowo, przeprowadzono analizę wśród chorych z nowotworami metachronicznymi. Założono, że okres 6 miesięcy między dwoma rozpoznaniem jest niewystarczający, aby zaobserwować wpływ rzucenia papierosów na wystąpienie kolejnych nowotworów pierwotnych. Dla nowotworów wykrytych metachronicznie prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat od wykrycia pierwszego nowotworu w grupie, która rzuciła palenie po pierwszym rozpoznaniu nowotworu wynosiło 82%, natomiast w grupie, która nigdy nie przestała palić 73%. W okresie 10 i 15- letnim prawdopodobieństwa przeżycia są zbliżone i wynoszą po 10 latach odpowiednio 56% i 54% oraz po 15 latach 33% i 29%. Obserwowane różnice w przeżyciach po rozpoznaniu pierwszego nowotworu pierwotnego w zależności od zaprzestania palenia lub nie, były istotne na poziomie tendencji statystycznej ( $0,05 < p < 0,1$ ) (Rys. 39).



**Rysunek 39** Prawdopodobieństwo przeżycia po wykryciu pierwszego nowotworu w grupie która przestała palić przed drugim rozpoznaniem i w grupie dalej palących, nowotwory metachroniczne (Test F Coxa  $F = 1,36$ ;  $p=0,05812$  Warunek uwzględniania:  $v60=101$ ).

W tej samej grupie chorych z nowotworami rozpoznany metachronicznie, dla osób, które zerwały z nałogiem palenia przed rozpoznaniem drugiego nowotworu, wyznaczono krzywe przeżycia dla drugiego nowotworu. Prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat wyniosło 47%, natomiast w grupie, która nigdy nie przestała palić 31%. W okresie 10 lat prawdopodobieństwo przeżycia w obu grupach było zbliżone i wyniosło 18%. Różnice te były istotne na poziomie tendencji statystycznej ( $p=0,058$ ). Również w tej grupie, po dwóch latach od rozpoznania drugiego nowotworu część chorych odniosła korzyść z zaprzestania palenia (Rys. 40).

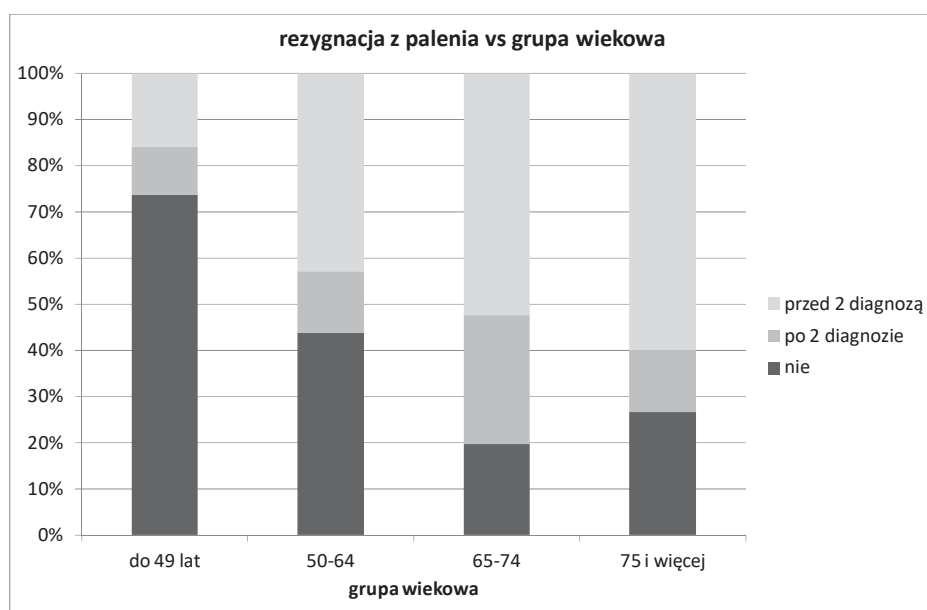


**Rysunek 40** Prawdopodobieństwo przeżycia po wykryciu drugiego nowotworu w grupie która przestała palić przed drugim rozpoznaniem i w grupie dalej palących, nowotwory metachroniczne (Test Wilcoxa Peto Peto  $WP=0,980$ ;  $p = 0,32697$ ; Test log-rank  $L=1,217$ ;  $p = 0,2234$ ).



Krzywe przeżycia dla osób, które rzuciły palenie po rozpoznaniu drugiego nowotworu pierwotnego były identyczne jak tych, którzy nie zerwali z nałogiem palenia.

Odnotowano interesujące różnice w częstości podejmowanych decyzji o rezygnacji z palenia tytoniu w poszczególnych grupach wiekowych. Wśród osób do 49 roku życia jedynie 27% zrezygnowało z palenia (16% przed i 11% po drugiej diagnozie), w grupie od 50 do 64 lat zrezygnowało 56% chorych (43% przed i 13% po drugiej diagnozie), w grupie od 65 do 74 lat zrezygnowało z palenia 80% (odpowiednio 52% i 28%), zaś w grupie najstarszej 73% (odpowiednio 60 i 13%) (Rys. 41).



Rysunek 41. Częstość podejmowanych decyzji o rezygnacji z palenia w grupach wiekowych ( $\chi^2=23,85781$ ;  $p=0,0006$ ).

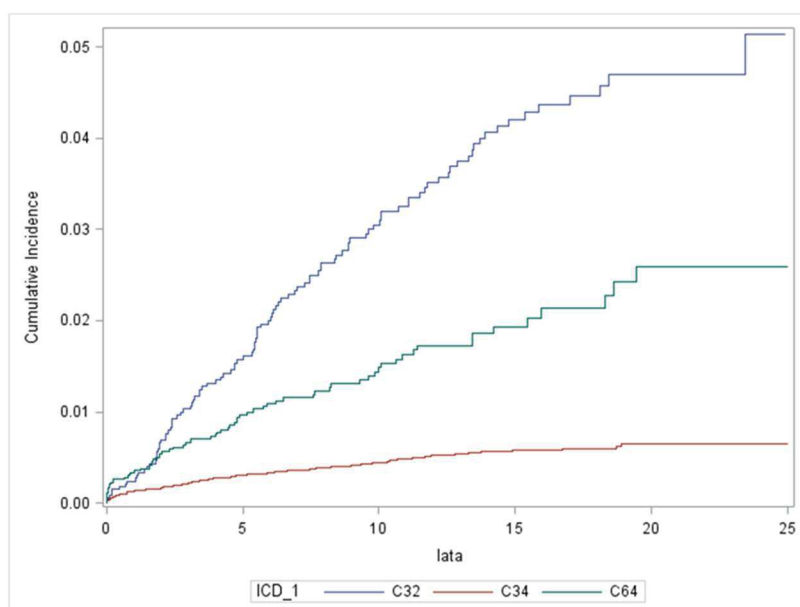
## 4.7 Ryzyko zachorowania na drugi pierwotny nowotwór tytoniozależny

W celu oszacowania ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu zastosowano metodę *Competing Risk*. Analizę przeprowadzono na trzech grupach chorych, u których wykryto najczęstsze nowotwory tytoniozależne takie jak: rak krtani, rak płuca i rak nerki

Dla wszystkich chorych z rozpoznaniem raka krtani skumulowane ryzyko zachorowania na drugi pierwotny złośliwy nowotwór tytoniozależny wyniosło w okresie dwóch lat 0,7%, pięciu lat 1,6%, a po 10 latach wzrastało do 3%.

U chorych na raka nerki prawdopodobieństwo wystąpienia drugiego nowotworu tytoniozależnego było nieco niższe i w okresie pięciu lat wyniosło około 1%, a 10 lat 1,5%.

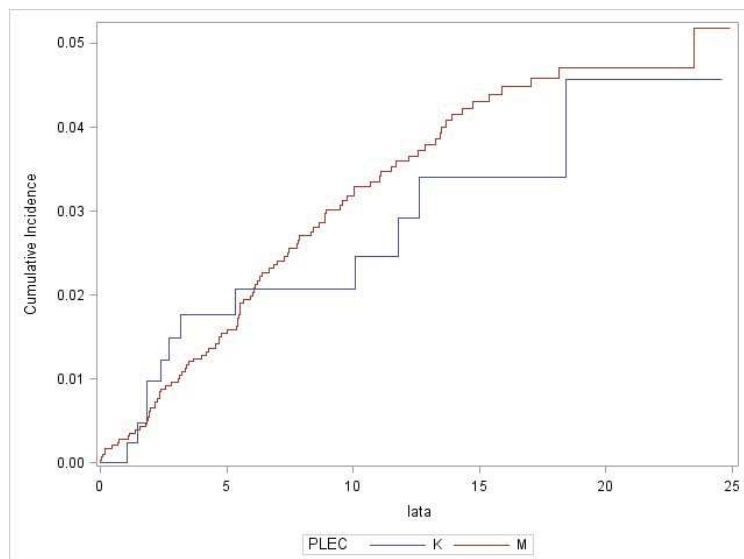
Z kolei u chorych z rozpoznaniem raka płuca ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu tytoniozależnego było najniższe i wynosiło odpowiednio 0,31% po pięciu latach i 0,45% po 10 latach obserwacji. Różnice między skumulowanym ryzykiem zachorowania na drugi pierwotny nowotwór, oszacowanym dla tych trzech wybranych nowotworów, zostały potwierdzone statystycznie ( $p < 0,001$ ) (Rys. 42, aneks Tab. 26).



Rysunek 42. Skumulowane ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu tytoniozależnego dla chorych na raka krtani, płuca i nerki.

Gray's Test for Equality of Cumulative Incidence Functions ( $\chi^2=280,95$ ;  $p < 0,001$ ).

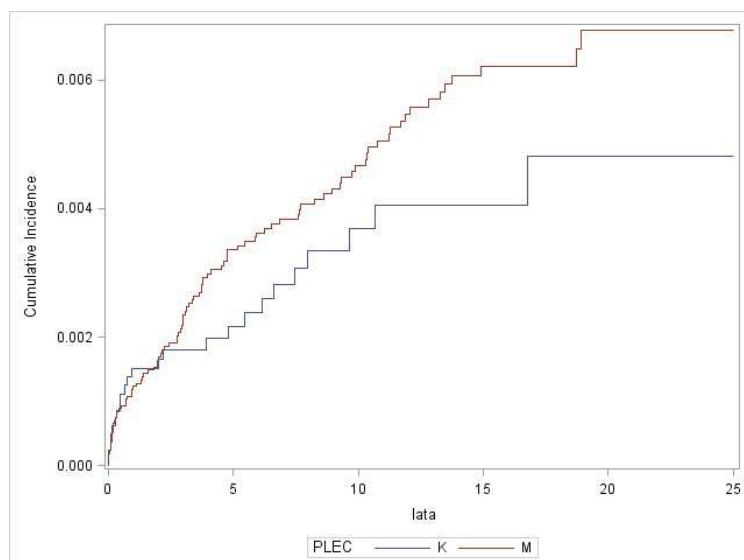
Posługując się oceną skumulowanego ryzyka zachorowania na drugi pierwotny nowotwór tytoniozależny, w grupie chorych na raka krtani nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zależności od płci ( $p=0,658$ ) (Rys. 43, aneks Tab. 27).



**Rysunek 43. Skumulowane ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu tytoniozależnego w grupie chorych z nowotworem pierwotnym krtani, w zależności od płci.**

**Gray's Test for Equality of Cumulative Incidence Functions ( $\chi^2=0,1959$ ;  $p=0,6581$ )**

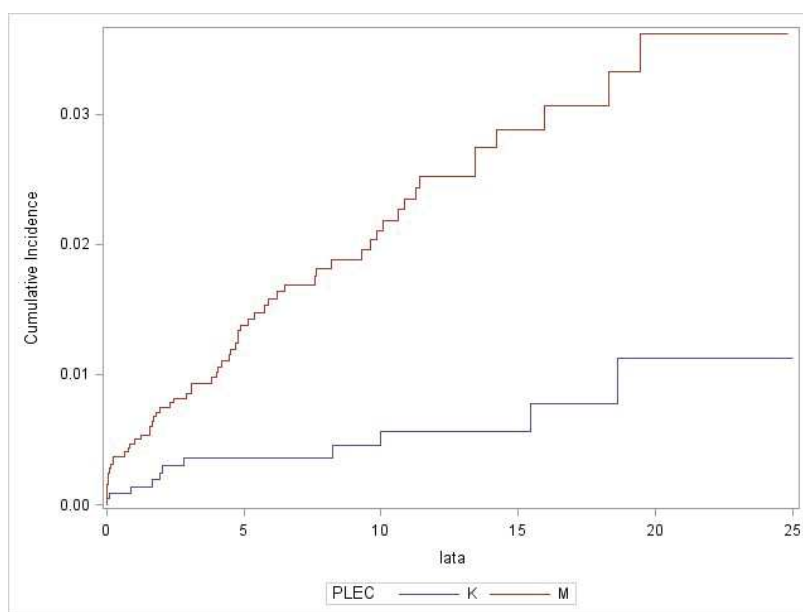
W grupie chorych na raka płuca zaobserwowano wyższą tendencję do zachorowań na drugi nowotwór pierwotny wśród mężczyzn (Rys. 44). W perspektywie kilku lat obserwacji nie stwierdzono jednak różnicy istotnej statystycznie ( $p<0,191$ ).



**Rysunek 44. Skumulowane ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu tytoniozależnego w grupie chorych z nowotworem pierwotnym płuca, w zależności od płci.**

**Gray's Test for Equality of Cumulative Incidence Functions ( $\chi^2=1,707$ ;  $p<0,1914$ ).**

Natomiast wśród mężczyzn chorych na raka nerki stwierdzono istotnie wyższe ryzyko zachorowania na drugi pierwotny nowotwór w stosunku do kobiet ( $p<0,001$ ). Dla kobiet skumulowane ryzyko zachorowania na drugi nowotwór wyniosło w okresie 10 lat 0,56%. Dla mężczyzn 2,1% (Rys. 45).



**Rysunek 45. Skumulowane ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu tytoniozależnego w grupie chorych z nowotworem pierwotnym nerki, w zależności od płci.**

**Gray's Test for Equality of Cumulative Incidence Functions ( $\chi^2=19,56$ ;  $p<0,001$ ).**

## 5 Dyskusja

W ostatnich dziesięcioleciach coraz częściej obserwuje się u chorych mnogie nowotwory pierwotne. Curtis, na podstawie 27 letniej obserwacji prowadzonej w latach 1973-2000 podaje, że ma to miejsce u około 10% ogółu chorych na nowotwory złośliwe (42). Z kolei Mariotto podaje, że wśród osób z nowo rozpoznany nowotworem aż 8% to osoby, u których wcześniej rozpoznano inny nowotwór (65). Rozpoznanie kolejnego nowotworu wiąże się z pogorszeniem jakości życia i wyższą umieralnością (43).

Pośrednią przyczyną większej liczby mnogich nowotworów może być występowanie i rozpoznawanie nowotworów u coraz młodszych osób, przy jednoczesnym wydłużaniu się czasu życia i tym samym wzrastającym czasem obserwacji po leczeniu, w którym może dojść do rozwoju i rozpoznania kolejnych nowotworów. Coraz wcześniejszemu rozpoznaniu służy także profilaktyka wtórna. Dostępne są coraz skuteczniejsze metody leczenia tych chorych, a tym samym wydłuża się czas przeżycia bez nawrotu choroby i przeżycia całkowite. Z drugiej strony nowe metody diagnostyczne, promieniowanie jonizujące oraz leczenie, a w tym cytostatyki mogą przyczyniać się do indukowania wtórnych nowotworów. Najczęściej po 5-10 latach od podania leków alkilujących, inhibitorów topoizomerazy lub antracyklin może pojawić się ostra białaczka szpikowa (AML) (85,86). Wymienione leki wykorzystuje się w leczeniu chłoniaków, raka piersi, płuca i jajnika. Skumulowane 10-letnie ryzyko występowania AML po leczeniu raka piersi wynosi 0,7%, a po leczeniu chłoniaka Hodgkina 2-10% (85). Ryzyko wystąpienia AML jest zależne od skumulowanej dawki cytostatyków, ale także od skojarzenia z innymi terapiami np. radioterapią. Ponadto zaobserwowano związek między chemioterapią a ryzykiem wystąpienia wtórnych nowotworów litych np. zwiększone ryzyko występowania raka pęcherza moczowego po leczeniu cyklofosfamidem (87). Często podnosi się znaczenie indywidualnych różnic w podatności na choroby (ang. *host effects*) oraz różnych kombinacji czynników genetyczno-środowiskowych, które mają wpływ na zdrowie, szczególnie w połączeniu z paleniem tytoniu (88).

Przez lata trwała dyskusja nad definicją mnogich nowotworów pierwotnych (74,80,81,89). Kryteria takich rozpoznań ewaluowały wraz z rozwojem obrazowych metod diagnostycznych, a obecnie dodatkowo molekularnych. Dzięki nim można z większą pewnością odróżnić nawrót pierwszego nowotworu od przerzutu, czy kolejnego MNP.

Definicja, na podstawie której rejestruje się nowotwory mnogie w rejestrach nowotworowych nie jest jednoznaczna. W Ameryce Północnej rejestracja następuje zgodnie z wytycznymi programu SEER. Większość rejestrów europejskich, w tym polskie, stosują zasady sformułowane przez IARC/IACR. Zarówno zalecenia SEER jak i IARC zawierają bardzo szczegółowe wskazówki dotyczące definicji i raportowania nowotworów. Pierwsze zasady odróżnienia nowotworu pierwotnego od wznowy choroby, przerzutów czy innego nowotworu sformułowano w Ameryce Północnej w połowie lat siedemdziesiątych. Zasady te były stale udoskonalane aż do ostatniej aktualizacji w 2007 roku. Są one dość podobne do opisanych we wstępie, przy czym definicja SEER dopuszcza uznanie nowotworów w tej samej lokalizacji i o tej samej histologii, jako mnogie nowotwory pierwotne z uwzględnieniem czasu, jaki upłynął między rozpoznaniem kolejnych nowotworów. Z kolei zasady IARC obowiązujące w Europie, są bardziej ostrożne w rozpoznawaniu kolejnych, niezależnych nowotworów. W związku z tym w Ameryce wykazywanych jest pozornie więcej nowotworów, co skutkuje w analizach wyższym ryzykiem zachorowania na MNP w Ameryce Północnej (11). Te dwa różne systemy kodowania w Ameryce i w Europie spowodowały różnice w ocenie obserwowanych zachorowań i ich trendów, o czym należy pamiętać przy porównywaniu informacji o zachorowaniach pochodzących z różnych źródeł. Na potrzeby dużych analiz międzynarodowych i metaanaliz, IARC stworzył algorytm pomocny w łączeniu baz danych, które są oparte na tych różnych systemach klasyfikacji: "*Cancer Incidence in Five Continents*", GLOBOCAN, CONCORD i innych.

Podstawowym celem pracy była szczegółowa analiza częstości występowania MNP odytoniowych, ocena ryzyka zachorowania na kolejny nowotwór pierwotny oraz ocena wpływu zaprzestania palenia na dalsze losy chorych.

W omawianej grupie 633 chorych na odytoniowe MNP jedynie 15% stanowiły kobiety (95). Z danych literaturowych wynika, że w populacji wszystkich MNP, nie tylko tytoniozależnych, te proporcje są inne i przynajmniej 30% stanowią kobiety (65), niemniej większość prac wskazuje, że to mężczyźni częściej niż kobiety zapadają na MNP (90). Z kolei według danych przytaczanych przez Mariotto i wsp. u kobiet częściej występowały mnogie nowotwory niż u mężczyzn, odpowiednio 17% i 11% oraz częściej u kobiet rasy białej niż czarnej (65). Zjawisko to może być związane ze stosunkowo lepszym rokowaniem raka piersi w porównaniu z najczęstszym u mężczyzn, gorzej rokującym rakiem płuca. Zbyt krótki czas przeżycia chorych na niektóre nowotwory nie pozwala na zaobserwowanie kolejnych zachorowań, na przykład rzadko obserwuje się MNP, gdy pierwszym rozpoznany nowotworem jest rak trzustki.

W ostatnim czasie liczba palących stopniowo ulega zmniejszeniu, w 2002 roku paliło papierosy 39% dorosłych mieszkańców Unii Europejskiej, zaś w 2015 roku już tylko 28%. W Europie aktywnymi palaczami jest 30% mężczyzn i 24% kobiet (19). W Polsce w 2017 roku Główny Inspektorat Sanitarny ogłosił, że 24% dorosłej populacji paliło papierosy, w tym 29% mężczyzn i 20% kobiet. Niestety, taki pozytywny trend niepalenia obserwowany jest tylko u mężczyzn, wśród kobiet liczba palących, szczególnie młodych kobiet rośnie, co przekłada się na wzrost liczby zachorowań i zgonów przede wszystkim na nowotwory płuca. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka płuca w województwie pomorskim w 2005 roku wynosił dla mężczyzn  $79/10^5$ , a w 2015 zmniejszył się do  $54/10^5$ . Dla kobiet przeciwnie, ryzyko zachorowania na ten nowotwór wzrasta, w 2005 roku standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił  $20/10^5$ , a 10 lat później  $26/10^5$  (dane Pomorskiego Biura Rejestracji Nowotworów). Rak płuca jest pierwszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych mężczyzn. Na podstawie danych z Pomorskiego Rejestru Nowotworów od 2008 roku rak płuca jest też najczęstszą przyczyną zgonów u kobiet, wyprzedzając raka piersi (17). Większość nowotworów płuca jest spowodowana paleniem tytoniu (24).

Kobiety i mężczyźni mają zwiększone ryzyko zachorowania na MNP odtytoniowe szczególnie, jeżeli pierwszym był nowotwór obszaru głowy i szyi lub płuca (91). W wielu pracach autorzy podkreślają wysoki odsetek MNP wśród chorych na nowotwory głowy i szyi, który waha się od 9 do 36% (5,92). W niniejszej pracy potwierdzono wyższe ryzyko zachorowania na drugi nowotwór pierwotny wśród chorych na nowotwory krtani w porównaniu z chorymi na raka nerki czy płuca.

W związku z wydłużaniem się życia prognozowane jest zwiększenie liczby zachorowań na nowotwory, w tym na kolejne nowotwory u tej samej osoby. U około 1/3 osób wyleczonych z jednego nowotworu w wieku powyżej 60 lat wykrywa się kolejne nowotwory pierwotne, w tym tytoniozależne (65). W badaniu własnym średnia wieku zachorowania na pierwszy nowotwór tytoniozależny dla mężczyzn i kobiet była taka sama i wynosiła 62 lata, a na drugi pierwotny nowotwór podobnie dla obu płci - 68 lat. W populacji amerykańskiej 36% zachorowań na mnogie nowotwory przypada na wiek 70-79 lat (65).

Wykazano, że różnice wskaźników przeżyć w zależności od grupy wiekowej były statystycznie istotne. Prawdopodobieństwo przeżycia zmniejszało się wraz z wiekiem, w którym zdiagnozowano pierwszy nowotwór. W odniesieniu do osób w najstarszej grupie

wiekowej wyniki były wyraźnie gorsze, ale różnice te mogą wynikać z naturalnych przyczyn zwiększonej umieralności związanej z wiekiem.

Coraz lepsze metody diagnostyczne przyczyniają się do wykrywania coraz mniejszych guzów, w coraz niższych stopniach zaawansowania (28,70). Tradycyjne "prześwietlenie" płuc jest najczęściej wykonywanym badaniem przeglądowym, ale tę samą dawkę promieniowania emituje niskodawkowa tomografia, która jest w stanie pokazać zmiany niewidoczne w badaniu rentgenowskim. Wcześniej wykryte i poddane leczeniu zmiany w płucach dają szansę na 90% wyleczenie (70). Jednocześnie oczekuje się, że pacjenci będący pod kontrolą z powodu jednego nowotworu, będą mieli wcześniej wykrytą wznowę choroby, jak i ewentualnie kolejny, pierwotny nowotwór.

W prezentowanej pracy 71% pierwszych nowotworów pierwotnych wykryto w I i II stopniu zaawansowania. Chorzy leczeni radykalnie mają lepsze rokowanie i żyją dłużej, przez co możliwa jest obserwacja ich dalszych losów. W badanej grupie nie stwierdzono zależności pomiędzy stopniem zaawansowania pierwszego i kolejnego nowotworu, a drugi pierwotny nowotwór był rozpoznawany w jednakowym odsetku w każdym stopniu zaawansowania. Nie stwierdzono również zależności między wielkością pierwszego guza oraz parametrami klinicznymi kolejnego nowotworu. Jones w swej pracy wykazał, że czynnikiem zwiększonego ryzyka wystąpienia MNP były płeć męska, wiek poniżej 60 lat, cecha T1-2 i N0 (5). W przeprowadzonej w tej pracy analizie wieloczynnikowej tylko cechy T i N były związane z diagnozą MNP, a jedynie wśród osób niepalących i niepijących obserwowano przeżycia trwające pięć lat.

Youliden i wsp. wykazali istotne zależności pomiędzy lokalizacją pierwszego i drugiego nowotworu. Chorzy na nowotwory głowy i szyi częściej zapadali na kolejny nowotwór w tej lokalizacji lub na raka przełyku i płuca. Z kolei chorzy na raka płuca częściej zapadali na raka przełyku, raka płuca i nowotwory głowy i szyi, w grupie mężczyzn były to również nowotwory nerek, trzustki i pęcherza moczowego (91). Analiza dotyczyła wszystkich nowotworów w badanej populacji, gdzie zaobserwowano też związek pomiędzy występowaniem czerniaka i raka prostaty oraz czerniaka i raka piersi, wśród osób o wyższym statusie ekonomicznym. W innej pracy Jegu i wsp. wykazali zależność pomiędzy występowaniem raka płuca i pęcherza moczowego. Istotnie częściej rak płuca występował po wcześniejszym leczeniu nowotworów głowy i szyi, raka przełyku, płuca i nerki. Na nowotwory głowy i szyi częściej zapadały osoby z rozpoznaniem raka przełyku, i jelita grubego. Bardzo często na raka prostaty zapadały osoby wcześniej leczone z powodu raka pęcherza i nerek (93). Zgodnie z koncepcją *field cancerization* czynniki kancerogenne dymu



tytoniowego mają wpływ na całą śluzówkę dróg oddechowych, ale także górnej części przewodu pokarmowego, dlatego nowotwory w tych lokalizacjach są często rozpoznawane u tej samej osoby (56). W innym badaniu Gursel i wsp. podkreśla, że najczęściej rozpoznawane spośród wszystkich nowotworów mnogich są nowotwory tytoniozależne. I tak najczęściej rozpoznawanymi pierwszymi guzami u mężczyzn były rak krtani, pęcherza moczowego oraz głowy i szyi, zaś u kobiet rak piersi, płuca i pęcherza moczowego. Najczęściej rozpoznawanym drugim nowotworem u mężczyzn był rak płuca, prostaty oraz głowy i szyi, zaś u kobiet rak piersi, jelita grubego i jajnika (90). W badaniu własnym najczęściej powtarzające się pary nowotworów to: rak pęcherza moczowego i rak płuca, rak krtani i rak płuca, rak płuca i rak pęcherza moczowego, rak płuca i rak płuca, rak nerki i rak pęcherza moczowego. Najczęściej wykrywanym pierwszym nowotworem był rak pęcherza moczowego, raka płuca oraz rak krtani. Drugim najczęściej wykrywanym nowotworem był rak płuca i rak pęcherza moczowego. W niniejszej pracy nie analizowano zachorowań na inne nowotwory niż tytoniozależne.

Wykazano nieznaczne różnice między częstością występowania nowotworów u kobiet i u mężczyzn. Jedynie rak krtani, jako pierwszy nowotwór mnogi występował istotnie statystycznie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Główną przyczyną występowania tego nowotworu jest palenie tytoniu (94) oraz łączenie palenia tytoniu i picia alkoholu, co ma miejsce najczęściej w przypadku mężczyzn (95). Oprócz tego zaobserwowano drugą istotną statystycznie zależność gdzie rak nerki, jako drugi pierwotny nowotwór rozpoznawano częściej u kobiet niż u mężczyzn. W prezentowanej przeze mnie pracy, najczęściej obserwowanymi synchronicznymi parami nowotworów były rak płuca i rak pęcherza moczowego oraz rak pęcherza moczowego i rak nerki. Z kolei w odniesieniu do nowotworów metachronicznych najczęstsze pary nowotworów to rak pęcherza moczowego i rak płuca, rak krtani i rak płuca oraz rak płuca i rak pęcherza moczowego.

W badaniu własnym przeżycia 5-letnie w grupie chorych z MNP są zaskakująco dobre, bowiem dla wszystkich chorych wyniosły 70% (licząc od rozpoznania pierwszego nowotworu), mimo iż byli to pacjenci w różnych stopniach zaawansowania, w tym w stopniu IV. W odniesieniu do 5-letnich przeżyć wykazano istotnie lepsze rokowanie u kobiet wynoszące 75%, w porównaniu do mężczyzn (69%). Dla porównania opublikowane dane dotyczące prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia chorych na nowotwory złośliwe w województwie pomorskim wyniosło ogółem dla kobiet 58% a dla mężczyzn 38,5%. Podane przez Krajowy Rejestr Nowotworów wskaźniki 5-letnich przeżyć dla wszystkich chorych na nowotwory, zdiagnozowanych w 2008-2010 w Polsce wyniosły dla kobiet 56%

i dla mężczyzn 41%. 5-letnie przeżycia mężczyzn chorujących na raka płuca wyniosły 13%, a kobiet 19%. zaś dla raka pęcherza moczowego odpowiednio 62% i 55% (16). Po rozpoznaniu drugiego pierwotnego nowotworu rokowanie chorych ulega zdecydowanemu pogorszeniu: przeżycia 5-letnie dla całej grupy wyniosły 30%. Również w tej grupie istotnie wyższe prawdopodobieństwo przeżycia miały kobiety (39%), w porównaniu do mężczyzn (28%). Ponadto w poszczególnych grupach wiekowych zaobserwowano istotne różnice: przeżycia były najkorzystniejsze dla chorych w młodszych przedziałach wiekowych, a najgorsze dla chorych najstarszych. Te spostrzeżenia są zgodne z obserwacjami Youldena i wsp. (91). Autorzy ci uważają, że jest to związane z typami histopatologicznymi nowotworów, które występują w różnych przedziałach wiekowych. Dla chorych o bardzo złym rokowaniu perspektywa wykrycia drugiego MNP jest ograniczona ze względu na przewidywany krótki czas przeżycia (91). Stopień zaawansowania choroby ma niewątpliwy wpływ na przeżycia chorych. Pacjenci z rozpoznaniem pierwszego nowotworu w stopniach I i II żyli istotnie dłużej niż w stopniu III i IV, co jest zgodne z ogólnymi danymi a niniejsze wyniki je odzwierciedlają.

W przeprowadzonej przeze mnie analizie nie zaobserwowano wpływu typu histologicznego na przeżycia. Być może w tej grupie chorych z mnogimi nowotworami tytoniozależnymi byli tylko ci, którzy lepiej rokowali w swoich grupach histologicznych, gdyż nie można uznać, że pacjenci z rozpoznaniem raka drobnokomórkowego mają takie samo rokowanie jak chorzy z rakiem nerkowokomórkowym. Natomiast istotny dla przeżyć był typ histopatologiczny drugiego nowotworu. Najgorzej rokowali chorzy, u których rozpoznano raka drobnokomórkowego (mediana czasu przeżycia wyniosła 14 miesięcy), nieokreślonego i gruczołowego, a najlepiej rokowali pacjenci po rozpoznaniu raka nerkowokomórkowego - mediana czasu przeżycia 2,7 roku. W pracy wykazano wpływ pierwszego rozpoznania na rokowanie po wykryciu drugiego. Jeżeli pierwszym rozpoznaniem był rak nerkowokomórkowy lub gruczołowy, to pacjenci żyli po drugim rozpoznaniu dłużej - mediana ponad 2 lata. Jeżeli pierwszym nowotworem był rak drobnokomórkowy rokowanie było istotnie gorsze, a pacjenci po rozpoznaniu drugiego nowotworu żyli 1 rok, co w sposób oczywisty wiąże się z biologią poszczególnych nowotworów.

Część badań wyłącza z analiz chorych na MNP, ze względu na istotnie niekorzystny wpływ krótszych przeżyć po rozpoznaniu drugiego nowotworu. W badaniu EURO-CARE-4 wykazano wpływ od -1 do -1,9% na przeżycia w związku zachorowaniami na MNP, szczególnie dla raka krtani (66).

Pacjenci po rozpoznaniu i leczeniu nowotworu pozostają pod opieką narządowych poradni specjalistycznych, w tym onkologicznych. W zależności od rodzaju nowotworu wizyty odbywają się co 3-4 miesiące, pół roku, a następnie przynajmniej raz w roku. Logicznym, więc wydawało się, że drugie nowotwory pierwotne są rozpoznawane w niższych stopniach zaawansowania i dzięki temu rokowania tych chorych będą lepsze. Jednak, w niniejszej analizie nie zaobserwowano takiej zależności; dla każdych konfiguracji stopni zaawansowania od I do IV kolejne nowotwory wykrywane były w wysokich stopniach zaawansowania. Wielkości cechy T i N dla obu nowotworów były niezależne od siebie. W kontekście tych wyników przeprowadzono analizę, z której wyłączono chorych z nowotworami synchronicznymi, u których oba nowotwory mogły być bardziej zaawansowane. Również w tej wyselekcjonowanej grupie nowotworów metachronicznych nie wykryto zakładanej zależności. W niniejszej pracy wykazano, że pacjenci, u których drugi pierwotny nowotwór rozpoznano, co najmniej po 6 miesiącach od pierwszego, mają większe szanse na dłuższe przeżycie (5 lat 76%, 10 lat 15%) niż ci, u których nowotwór rozpoznano w krótszym czasie (odpowiednio 36% i 0%) (90). Jednak to pojawienie się drugiego nowotworu, a nie czas, jaki upłynął od rozpoznania pierwszego raka ma wpływ na przeżycia chorych na MNP.

W 1995 roku Antakli wykazał, że chorzy z guzami metachronicznymi płuc mają lepsze rokowanie niż chorzy z guzami rozpoznanymi synchronicznie (81). Jiang przedstawił wyniki przeciwstawne; na podstawie przeżyć całkowitych liczonych od czasu wykrycia drugich MNP nie stwierdził różnicy pomiędzy przeżyciami dla nowotworów synchronicznych i metachronicznych (80). W innej pracy Rosengart podaje, że lepsze rokowanie jest skorelowane z wydłużeniem czasu pomiędzy poszczególnymi zachorowaniami (79). Według tego autora chorzy na nowotwory synchroniczne charakteryzowali się krótszymi przeżyciami całkowitymi w porównaniu z metachronicznymi, licząc przeżycia od pierwszego rozpoznania. W kilku pracach dotyczących nowotworów głowy i szyi wykazano, że większy odsetek chorych osiąga 5-letnie przeżycia, jeśli nowotwory wykryto metachronicznie, w porównaniu z tymi rozpoznanymi jednocześnie. Przeżycia dotyczyły odpowiednio: 55% i 18% (96), 26% i 11% (97), 70% i 45% (95), w moim materiale wynosiły zaś 76% i 36%. Odsetki przeżyć chorych po rozpoznaniu drugiego nowotworu spadają gwałtownie. Jones podaje, że dla chorych na nowotwór głowy i szyi 5-letnie przeżycia wyniosły 48%, zaś dla osób, u których wykryto drugi nowotwór jedynie 31% (5).

Franchin i wsp. poddali analizie grupę chorych z wczesnym rakiem krtani leczonych radykalnie radioterapią. Pacjenci, którzy rozwinęli drugi nowotwór mieli zdecydowanie krótsze przeżycia, szczególnie osoby, które kontynuowały palenie papierosów. 10-letnie przeżycia wyniosły 32% u osób z nowotworami mnogimi, w porównaniu do 77% u osób z jednym nowotworem (98). Dla chorych na raka krtani to nawrót miejscowy choroby jest najczęstszą przyczyną niepowodzenia leczenia w ciągu pierwszych 2 lat, zaś później to drugi pierwotny nowotwór staje się najczęstszą przyczyną śmierci. Szczególnie jest to problem u chorych zdiagnozowanych we wczesnych stadiach, u których rokowania są lepsze i przewiduje się dłuższe przeżycie. Najczęstsze kolejne nowotwory pierwotne u tych chorych to nowotwory górnego odcinka dróg oddechowych i przewodu pokarmowego, związane z paleniem tytoniu: 40-59%, nowotwory płuca 31-37%, przełyku 9-44% (99). W mojej pracy najczęstszym kolejnym rozpoznaniem po raku krtani był rak płuca.

Dla nowotworów złośliwych w narządach parzystych, np. w płucach, bardzo ważne jest ocenienie, czy mamy do czynienia z przerzutami, czy niezależnymi nowotworami pierwotnymi. Według 7 edycji TNM raka niedrobnokomórkowego płuca (NSCLC) drugi guz w tym samym płacie to cecha T3, w innym płacie to cecha T4, a zmiana w drugim płucu świadczy o przerzucie M1 (100). IV stopień zaawansowania wiąże się z bardzo złym rokowaniem. Jeżeli jednak są to dwa pierwotne nowotwory płuc, to rokowanie u tych chorych jest zdecydowanie lepsze, a przeżycia całkowite chorych z mnogimi nowotworami pierwotnymi płuc są dłuższe (80). Nie wykazano różnicy w przeżyciach całkowitych w zależności od obecności zmian pierwotnych w jednym, czy w obu płucach, ani w zależności od histopatologii nowotworów. W tym przypadku 5-letnie przeżycia metachronicznych MNP płuc wyniosły 90%, czyli tak jak w I stopniu NSCLC (80). Podejmowane są różne próby odróżnienia przerzutów od MNP (101).

W Polsce przeżycia 5-letnie dla raka płuca wynoszą 13% dla mężczyzn i 18% dla kobiet (16). Dla osób we wczesnych stopniach zaawansowania, które przeszły radykalny zabieg operacyjny rokowanie jest znacznie lepsze i sięga 60%. W tej grupie chorych możemy zaobserwować występowanie kolejnych nowotworów pierwotnych. Podaje się, u około 1,5 - 4,7% osób z pierwotnym rakiem płuca rozwijają się kolejne nowotwory, a 41% z nich pojawia się w 12-59 miesiącu obserwacji (78,102,103). Utada i wsp. wykazali, że w pierwszym roku od rozpoznania nowotworu jest rejestrowana największa liczba drugich nowotworów pierwotnych, następnie liczba ich maleje i ponownie wzrasta po 10 latach od pierwszego rozpoznania (104). Youlden i wsp. wykazali, że wraz z długością obserwacji wzrasta ryzyko zachorowania na kolejne pierwotne nowotwory szczególnie dla chorych na

nowotwory głowy i szyi, czerniaka, raka nerki i raka pęcherza, zaś dla chorych na raka prostaty ryzyko było mniejsze (91). W moim badaniu mediana czasu między wykryciem pierwszego i drugiego nowotworu wyniosła 4 lata, w przedziale od 0 do 35 lat. U kobiet najczęściej drugich rozpoznań obserwowano w dwóch pierwszych latach od wykrycia pierwszego nowotworu, następnie ponowny wzrost wykrywalności był odnotowywany w 6 i 11 roku obserwacji. U mężczyzn wzrost kolejnych rozpoznań miał miejsce w 5 i 11 roku obserwacji. Odstęp czasu pomiędzy nowotworami w kolejnych, coraz starszych grupach wiekowych był stopniowo coraz krótszy ( $p < 0,01$ ). Dodatkowo odnotowano zależność od wielkości pierwszego guza (cecha T) i stopnia zaawansowania a czasem pomiędzy wystąpieniem pierwotnych nowotworów. Dla wczesnie zdiagnozowanych guzów w stopniu I i II mediana odstępu czasu wynosiła 5 lat zaś w stopniu IV mniej niż rok ( $p < 0,01$ ), co wiąże się z gorszym rokowaniem u chorych w IV stopniu zaawansowania, a co za tym idzie krótszym czasem obserwacji. W badaniu własnym wykazano, że zaprzestanie palenia przed wykryciem drugiego nowotworu istotnie, bo o ponad 1,5 roku wydłużyło odstęp pomiędzy kolejnymi zachorowaniami.

Epidemia palenia tytoniu wśród mężczyzn rozpoczęła się na początku XX wieku. W związku z tym liczba zachorowań na raka płuca u mężczyzn osiągnęła swój szczyt w połowie XX wieku, po czym zaczęto obserwować spadek zachorowalności na raka płuca u mężczyzn, ale biorąc pod uwagę starzenie się populacji, zgodnie z prognozami epidemiologów, liczba zgonów nadal będzie rosła (8). Wśród kobiet, w krajach rozwiniętych liczba zachorowań i umieralność stale wzrasta. Trend ten nie osiągnął swojego plateau, co jest obecnie spowodowane starzeniem się populacji kobiet, które masowo zaczęły palić po II wojnie światowej oraz wzrostem liczby palących młodych kobiet (29,105). Nagromadzone zmiany genetyczne w komórkach narażonych na dym tytoniowy i jego metabolity są trwałe. Hipoteza, że zaprzestanie palenia może zapobiec powstaniu kolejnych nowotworów, nie została potwierdzona gdyż zmiany, które się dokonały przez wieloletnie palenie mogą ulec częściowej naprawie w okresie wielu lat, ale nieuchronnie prowadzą do pogorszenia zdrowia. Tomek i McGuirt potwierdzili, że identyczna liczba drugich pierwotnych nowotworów wystąpiła zarówno u osób, które skończyły z paleniem tytoniu, jak i u tych, którzy je kontynuowali (39). Zaprzestanie palenia ma ogromne znaczenie w profilaktyce chorób nowotworowych szczególnie dla osób, które stosunkowo krótko pała, a dla wszystkich, aby zmniejszyć ryzyko innych chorób odtytoniowych. W badanej grupie chorych z typowymi nowotworami odtytoniowymi wywiad dotyczący używania tytoniu zebrano u 31% chorych ( $n=198$ ). W tej grupie aż 98% chorych paliło kiedykolwiek

papierosy. W pracy własnej dokonano ciekawej obserwacji dotyczącej decyzji o dalszym paleniu papierosów. W grupie do 49 roku życia jedynie 27% osób zrezygnowało z palenia po rozpoznaniu pierwszego nowotworu. W kolejnych grupach wiekowych decyzję o zakończeniu z nałogiem palenia podejmował coraz większy odsetek osób: w grupie 50-64 lat zrezygnowało łącznie 56% osób, w grupie 65-74 lat - 80% i w grupie najstarszej 73% osób. W niniejszym badaniu wykazano, że rzucenie palenia w dowolnym czasie, nie ma wpływu na czas przeżycia zarówno dla pierwszego jak i drugiego nowotworu. Zaobserwowano jedynie trend w kierunku wydłużenia przeżycia u tych, którzy rzucili palenie. Nie wykazano również poprawy przeżyć u tych, którzy rzucili palenie przed rozpoznaniem drugiego nowotworu. Dlatego, wyselekcjonowaną grupę chorych z nowotworami metachronicznymi wykrytymi powyżej 6 miesięcy poddano tej samej analizie. Tutaj również zaprzestanie palenia przed drugą diagnozą nie miało wpływu na czas przeżycia chorych, choć po dwóch latach od rozpoznania drugiego nowotworu część z nich odniosła istotną korzyść z rzucenia palenia. Mimo, że statystycznie tych różnice nie było, biorąc pod uwagę konstrukcję testu log rank można przypuszczać, że na pewnych odcinkach krzywych przeżycia te różnice są statystycznie istotne. W przyszłości należy z większej grupy chorych wyodrębnić tych, którzy rzucili palenie przed rozpoznaniem pierwszego nowotworu lub nadal palących, w celu właściwej oceny wpływu decyzji o zaprzestaniu palenia na wystąpienie drugiego nowotworu. Rzucenie palenia ma na celu nie tylko zmniejszenie umieralności ogółem, ale też zmniejszenie ryzyka występowania MNP i ryzyka nawrotów choroby nowotworowej. Parsons i wsp. w analizie 10 badań obserwacyjnych wykazał, że wszystkie osoby, które kontynuowały palenie po rozpoznaniu wczesnego raka płuca miały wyższe ryzyko nawrotu, wtórnych nowotworów i ogólnej śmiertelności związanej z paleniem (53). Nia i wsp. wykazali zwiększone ryzyko zgonu u osób kontynuujących palenie po rozpoznaniu NSCLC (HR-2,94; 95%CI=1,15-7,54) (106), zaś Videtic i wsp. po rozpoznaniu SCLC LD (HR-1,86; 95%CI=1,33-2,59) (107). Ci sami autorzy wykazali zwiększone ryzyko nawrotu choroby u dalej palących, w porównaniu do tych, którzy przestali palić. Prac dotyczących zwiększonego ryzyka zachorowania na kolejny pierwotny nowotwór u osób, które nie zaprzestały palenia jest niewiele. Kawaguchi i wsp. wykazał nieistotne statystycznie zwiększenie takiego ryzyka, gdy pierwszym nowotworem był NSCLC (HR-2,29; 95%CI=0,5-10,58) (108), zaś Kawahara i wsp. taką zależność wykazali dla SCLC LD (HR-4,31; 95%CI=1,09-16,98) (109). Rzucenie palenia po rozpoznaniu pierwszego nowotworu może zmniejszyć także ryzyko zgonu z powodu innych chorób odtytoniowych (w populacji ogólnej powoduje wzrost 5-letniego przeżycia o 2%), ale



też zmniejsza ryzyko progresji i śmierci z powodu pierwszego nowotworu (wzrost 5-letniego przeżycia o 34-37%) (53,110). Ponadto zmniejszanie się ryzyka chorób sercowo-naczyniowych można zaobserwować dość szybko, do 2-3 lat od zaprzestania palenia, zaś ryzyko zachorowania na nowotwór zmniejsza się wolniej i są podstawy, żeby uważać, że nigdy nie będzie tak niskie jak u osób nigdy niepalących. Pacjenci z rakiem krtani, którzy palą papierosy mają 3-4 razy wyższe ryzyko zachorowania na raka płuca, jako kolejnego nowotworu pierwotnego w porównaniu z tymi, którzy nigdy nie palili (4,42).

Ryzyko zachorowania na drugi pierwotny nowotwór tytoniozależny może być oceniane różnymi metodami statystycznymi. Często analizy przeprowadza się tylko na grupie nowotworów metachronicznych tak, aby określić właściwe powiązania pomiędzy kolejnymi nowotworami.

Youliden i wsp. wykazali wzrost ryzyka zachorowania na kolejne pierwotne nowotwory w porównaniu do całej populacji Queensland w Australii za pomocą *standardised incidence ratio* SIR (91). Współczynnik ten był istotnie wyższy zarówno dla kobiet (SIR = 1,36; 95% CI = 1,33- 1,39) jak i dla mężczyzn (SIR = 1,22; 95% CI = 1,20-1,24). Największe ryzyko zachorowania na drugi pierwotny nowotwór mieli chorzy na czerniaka (SIR = 1,7), nowotwory głowy i szyi (SIR = 1,7 mężczyźni i 1,84 kobiety), nerki (SIR = 1,4 mężczyźni i 1,7 kobiety), a dla raka płuca SIR = 1,18 dla mężczyzn i 1,4 dla kobiet. Zaobserwowano, że u chorych na raka prostaty lub czerniaka rozpoznano mniej nowotworów płuca, jako kolejnego pierwotnego nowotworu w porównaniu z populacją ogólną, natomiast wyższe było ryzyko raka tarczycy, białaczek i nowotworów OUN. Pacjenci chorujący na nowotwory głowy i szyi częściej chorowali na kolejny nowotwór głowy i szyi, raka przełyku lub raka płuca, a z rozpoznaniem raka płuca zapadali częściej na kolejny nowotwór płuca, przełyku lub nowotwory głowy i szyi. W prezentowanej pracy posłużono się modelem *competing risk* (CR), pozwalającym uwzględnić inne zdarzenia, które mogłyby wpłynąć na obliczenie ryzyka powstania drugiego nowotworu (111). Jest to metoda, która uwzględnia więcej niż jedno zdarzenie. Do obliczeń niezbędne są informacje o liczbie zgonów, współczynniku umieralności, liczbie pierwszych nowotworów, współczynniku zachorowalności, liczbie przypadków zgonów z powodu choroby nowotworowej. W bardziej zaawansowanych modelach można uwzględnić również inne zdarzenia mające wpływ na ryzyko zachorowania na MNP jak metody leczenia czy inne choroby. W przypadku niniejszej analizy pod uwagę wzięto dwa zdarzenia: zgon lub pojawienie się drugiego nowotworu. Analizę ryzyka przeprowadzono w grupie chorych z najczęstszymi nowotworami tytoniozależnymi: rakiem krtani, rakiem płuca i rakiem nerki. Skumulowane ryzyko zachorowania na drugi pierwotny

nowotwór tytoniozależny w grupie wszystkich chorych, którzy zachorowali na rak krtani wyniosło w ciągu 2 lat - 0,7%, w ciągu 5 lat - 1,6% i 10 lat 3%. Wśród chorych na raka nerki ryzyko kolejnego nowotworu było niższe: po 5 latach - 1% i po 10 latach - 1,5%, a dla chorych na nowotwory płuca ryzyko zachorowania wyniosło w okresie 5 lat - 0,31% a 10 lat - 0,45%. Wykazano tendencje do częstszego zachorowania na drugi nowotwór tytoniozależny u mężczyzn z rozpoznaniem pierwszego nowotworu krtani lub płuca. Natomiast potwierdzono wyższe ryzyko wśród mężczyzn chorujących na raka nerki: po 10 latach ryzyko wyniosło 2,11%, a dla kobiet 0,56%. W monografii dotyczącej amerykańskiej bazy danych SEER, Curtis analizował zachorowania na mnogie nowotwory pierwotne. Według tych danych u 14% chorych w ciągu 25 lat obserwacji wykryto nowotwory mnogie. Skumulowane ryzyko obliczono za pomocą metody EAR: *excess absolute risk*, w przeliczeniu na 10 tysięcy osobo-lat 5 letnie skumulowane ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu pierwotnego wyniosło 5%, 10 lat - 8,4%, 15 lat - 10,8% i 25 lat - 13,7%. Największe ryzyko mieli pacjenci w wieku 50-69 lat.

W niniejszej pracy zakreśliłam temat mnogich nowotworów pierwotnych tytoniozależnych. W świetle wzrostu liczby zachorowań na nowotwory złośliwe, liczby osób wyleczonych lub leczonych przewlekłe na nowotwory, takich chorych z kilkoma różnymi rozpoznaniem będziemy obserwować coraz więcej. Konieczne są dalsze badania, które pozwolą poznać inne przyczyny MNP oraz wskazać osoby najbardziej zagrożone. W przypadku nowotworów odtyniowych niezbędna jest edukacja zdrowych i chorych oraz aktywna pomoc medyczna w zerwaniu z nałogiem w poradniach onkologicznych.



## 6 Podsumowanie

1. Ryzyko wystąpienia kolejnych zachorowań na raka zwiększa się ze względu na lepszą i szybszą diagnostykę oraz skuteczniejsze leczenie chorych na nowotwory, które prowadzi do wydłużenia czasu przeżycia.
2. MNP tytoniozależne najczęściej dotyczą mężczyzn; jednak większe szanse na dłuższe przeżycie mają kobiety i chorzy przed 50. rokiem życia.
3. Spośród dwóch nowotworów występujących u tej samej osoby do najczęstszych należały pary: rak pęcherza moczowego i rak płuca, rak krtani i rak płuca, rak płuca i rak pęcherza moczowego, rak płuca i drugi rak płuca oraz rak nerki i rak pęcherza moczowego. Istotnie częściej pierwszym nowotworem u mężczyzn był rak krtani, zaś u kobiet częściej, jako drugi pierwotny nowotwór występował rak nerki.
4. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych po rozpoznaniu pierwszego nowotworu jest lepsze niż po rozpoznaniu drugiego. W tej sytuacji najbardziej niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest sam fakt zachorowania na drugi nowotwór, a nie jego cechy kliniczne.
5. Nie stwierdzono, aby cechy pierwszego nowotworu miały wpływ na stopień zaawansowania i inne badane parametry drugiego nowotworu.
6. Stopień zaawansowania pierwszego nowotworu miał wpływ na czas przeżycia po drugim zachorowaniu a szczególnie obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych.
7. Na przestrzeni lat zaobserwowano wzrost liczby chorych na nowotwory synchroniczne, których rokowanie jest zdecydowanie gorsze niż w przypadku chorych na nowotwory występujące metachronicznie.
8. Drugi nowotwór pierwotny był najczęściej wykrywany po czterech - pięciu latach od pierwszego zachorowania, kolejny wzrost odnotowano w 11 roku obserwacji,

podobnie u obu płci. Na odstęp czasu pomiędzy zachorowaniami wpływ miał stopień zaawansowania pierwszego nowotworu; u chorych w I i II stopniu zaawansowania czas do drugiego zachorowania był istotnie dłuższy niż u chorych z bardziej zaawansowanym nowotworem.

9. Spośród wszystkich chorych, u których zebrano wywiad na temat palenia tytoniu, 97% udzieliło pozytywnej odpowiedzi. Stwierdzono trend do wydłużenia czasów przeżycia wśród osób, które zaprzestały palenia przed rozpoznaniem drugiego nowotworu. Najczęściej decyzję o rzuceniu palenia podejmowali chorzy w grupie wiekowej 65-74 lat.

## 7 Wnioski i zalecenia

1. W badanej grupie chorych częstość występowania nowotworów tytoniozależnych u tej samej osoby wzrasta wraz z czasem upływającym od pierwszego zachorowania. Rozpoznanie kolejnego nowotworu jest najważniejszym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.
2. Wykazano, że ryzyko wystąpienia kolejnego zachorowania na nowotwór tytoniozależny jest zdecydowanie wyższe u mężczyzn niż u kobiet oraz u chorych na raka pęcherza moczowego i raka płuca.  
Rokowanie chorych na nowotwory występujące synchronicznie jest gorsze w porównaniu do obserwowanego u chorych z nowotworami metachronicznymi. Nie wykazano, aby zaprzestanie palenia po pierwszym zachorowaniu zmieniało ryzyko zachorowania na kolejny nowotwór.
3. W oparciu o uzyskane wyniki podjęto próbę sformułowania zaleceń dla chorych leczonych na nowotwory tytoniozależne. Za najważniejsze uznano bardziej ścisłą, przez całe życie, kontrolę tej grupy chorych pod kątem możliwości wystąpienia kolejnego zachorowania na nowotwór tytoniozależny i prowadzenie aktywnej terapii ułatwiającej zerwanie z nałogiem - w badaniu wykazano trend wskazujący na wydłużenie czasu przeżycia wśród chorych, którzy zaprzestali palenia.

## 8 Streszczenie

Na świecie wzrasta zarówno liczba chorych na nowotwory złośliwe, ale też liczba osób leczonych przewlekłe lub wyleczonych. W Polsce chorobowość 5-letnia wynosi 514 tysięcy osób (16). Według różnych źródeł, w tej grupie chorych obserwuje się około 13% przypadków mnogich nowotworów pierwotnych (66).

Ponad cztery tysiące związków chemicznych i 40 karcynogenów zawartych w dymie tytoniowym oraz ich metabolity są przyczyną różnych chorób, wśród których najbardziej oczywiste to nowotwory górnych i dolnych dróg oddechowych i nowotwory układu moczowego.

W Polsce papierosy pali około 30% mężczyzn i 20% kobiet. W wyniku chorób odytoniowych umiera corocznie ponad 67 tysięcy Polaków (według danych Ministerstwa Zdrowia). Najczęstsze nowotwory odytoniowe to rak płuca, krtani, pęcherza moczowego, nerki; są one przyczyną 50% zgonów u mężczyzn i 20% zgonów u kobiet (17).

Dla nowotworów głowy i szyi kluczowa jest koncepcja Slaughter'a *field cancerisation*, która tłumaczy występowanie nowotworów mnogich w tej samej lokalizacji. Jednak proces karcynogenezy może przebiegać równorzędnie w różnych narządach i w różnych mechanizmach, jak w najczęstszej parze nowotworów rak pęcherza moczowego - rak płuca.

Podstawowym celem pracy była ocena danych epidemiologicznych mnogich nowotworów odytoniowych oraz oszacowanie ryzyka wystąpienia kolejnych nowotworów dla trzech najczęstszych nowotworów tytoniozależnych.

Spośród 182 649 chorych zgłoszonych do Pomorskiego Rejestru Nowotworów w latach 1947 - 2014 wyodrębniono grupę 633 osób, u których rozpoznano więcej niż jeden nowotwór tytoniozależny. W tej grupie dominowali mężczyźni (85%), a większość pierwszych nowotworów było w stopniach zaawansowania I i II. 5-, 10- i 15-letnie przeżycia po pierwszym zachorowaniu na nowotwór były dobre i wynosiły odpowiednio 70%, 48% i 30%. Z kolei po zachorowaniu na drugi pierwotny nowotwór, często wykrywanym w wyższym stopniu zaawansowania, prawdopodobieństwo przeżycia ulegało znacznemu pogorszeniu i wynosiło odpowiednio 30%, 21% i 16%.

Drugi nowotwór był diagnozowany w różnych stopniach zaawansowania niezależnie czy pierwszy nowotwór rozpoznano w I czy IV stopniu zaawansowania. Nie stwierdzono

wpływu stopnia zaawansowania pierwszego nowotworu na stopień zaawansowania drugiego nowotworu.

Nowotwory synchroniczne były rozpoznawane zdecydowanie rzadziej, niż nowotwory metachroniczne. W pierwszych latach objętych obserwacją takie rozpoznania stawiano pojedynczym chorym, zaś w ostatnich dziesięciu pacjentom rocznie. Wykazano, że chorzy na nowotwory rozpoznane metachronicznie mają większe szanse na dłuższe przeżycie niż ci z nowotworami wykrytymi jednocześnie. Po pięciu latach żyło 76% chorych na nowotwory metachroniczne i 36% na synchroniczne, po 10 latach odpowiednio 50% i 0.

Najwięcej zachorowań na drugi nowotwór pierwotny obserwuje się w pierwszych trzech latach po rozpoznaniu pierwszego, następnie liczba rozpoznań zmniejsza się. W piątym i 11 roku obserwowano nieznaczny wzrost liczby nowych rozpoznań. Rezygnacja z palenia przed rozpoznaniem drugiego nowotworu wydłuża o ponad 1,5 roku okres między pierwszym a drugim nowotworem pierwotnym. Zaobserwowano, że to nie wielkość guza, a stopień zajęcia węzłów chłonnych pierwszego nowotworu ma istotny wpływ na skrócenie czasu do rozpoznania drugiego nowotworu, co jest związane z gorszym rokowaniem i krótszym czasem przeżycia tych chorych.

Spośród 198 osób, od których zebrano informacje na temat palenia tytoniu, 193 osoby paliły, 40 rzuciło palenie przed pierwszym rozpoznaniem, 54 rzuciło palenie przed drugim rozpoznaniem, 27 po drugim rozpoznaniu, a 72 nigdy nie przestało palić. Zaobserwowano jedynie trend w kierunku poprawy przeżyć całkowitych u tych osób, które zerwały z nałogiem palenia przed drugim rozpoznaniem. Rzucenie nałogu po rozpoznaniu drugiego nowotworu nie miało żadnego wpływu na czas przeżycia. Wykazano jednak, że rezygnacja z palenia wydłuża o ponad 1,5 roku okres do wystąpienia kolejnego nowotworu.

Na podstawie przeglądu literatury wydaje się, że po raz pierwszy oszacowano ryzyko zachorowania na drugi pierwotny nowotwór tytoniozależny metodą *Competing Risk*. Analizę przeprowadzono dla trzech typowych nowotworów tytoniozależnych. Skumulowane ryzyko dla chorych na raka krtani wyniosło w okresie dwóch lat 0,7%, pięciu lat - 1,6% i 10 lat - 3%. Pozostałe wyliczone ryzyka były niższe, dla raka nerki skumulowane ryzyko 10-letnie wyniosło 1,5%, a dla raka płuca 0,45%.

Słowa kluczowe: nowotwory mnogie, mnogie nowotwory pierwotne, nowotwory tytoniozależne, nowotwory synchroniczne i metachroniczne, *competing risk*

## 9 Abstract

Worldwide, the number of patients with malignant neoplasms is increasing, but so is the number of people undergoing long-term treatment and the number of cancer survivors. 5-year morbidity in Poland is 514 thousand people. According to various sources, about 13% of cases of multiple primary cancers are observed in this group of patients.

Over four thousand chemical compounds and 40 carcinogens, contained in tobacco smoke and their metabolites, are the cause of various diseases, among which the most obvious are tumors of the upper and lower respiratory tract and tumors of the urinary tract.

In Poland, about 30% of men and 20% of women smoke cigarettes. More than 67,000 Polish people die annually as a result of tobacco-related diseases (according to data from the Ministry of Health). The most common tobacco-related tumors are lung, larynx, bladder, and kidney cancers; these cause 50% of cancer related deaths in men and 20% in women.

For cancers of the head and neck, the key concept is Slaughter's field cancerisation, which explains the occurrence of multiple tumors in one location in the body. However, the process of carcinogenesis can proceed simultaneously in various organs and in various mechanisms, such as the most common pairing of multiple primary cancers: bladder cancer and lung cancer.

The main goal of this study is to assess the epidemiological data of numerous tobacco-related tumors and to estimate the risk of subsequent cancers for the three most common tobacco-dependent cancers.

From among 182,649 patients, reported to the Pomeranian Cancer Registry in the years 1947 - 2014, a group of 633 people was identified, in whom more than one tobacco-related cancer was diagnosed. 85% of this group were men and the majority of primary tumors were stages I and II. 5-, 10- and 15-year survival rates (after the first onset of cancer) were good and amounted to 70%, 48% and 30%, respectively. On the other hand, in patients who developed a second primary tumor, often detected at a higher stage, the probability of survival deteriorated significantly and amounted to 30%, 21% and 16%, respectively.

The second cancer was diagnosed at various degrees of advancement regardless of whether the first cancer was diagnosed as stage I or IV. The stage of the first cancer exhibited no demonstrable effect on the stage of the second cancer.

Synchronous neoplasms were observed much less frequently than metachronous tumors. In the first years analyzed in this observation, there were only one or two diagnoses

annually; in the last years synchronous neoplasms were diagnosed in about 10 patients annually. It has been shown that patients with metachronous diagnoses have a better chance of surviving longer than those with synchronous cancers. After five years, 76% of patients with metachronous tumors and 36% with synchronous neoplasms survived; after 10 years 50% and 0% survived respectively.

Most cases of the second primary cancer are observed within three years of the first diagnosis; the number of diagnoses of second primary cancer decreases after the first three years. In the fifth and 11th year, a slight increase in the number of new diagnoses was observed. Stopping smoking after the first diagnosis of cancer extends the period between first and second primary cancer by over 1.5 years. It was observed that it is not the size of the tumor, but the degree of involvement of the lymph nodes of the first tumor that has a significant impact on the length of time before a second cancer is diagnosed. This degree of involvement is associated with worse prognoses and shorter survival times of these patients.

Of the 198 people who received information on smoking, 5 had never smoking, 40 stopped smoking before the first diagnosis, 54 stopped smoking before the second diagnosis, 27 after the second diagnosis, and 72 didn't stop smoking at all. A trend towards improved numbers of overall survivors has been observed only in those who have quit smoking before the second diagnosis. Giving up smoking after the second cancer was diagnosed had no effect on survival time but it did prolong the period until the next cancer by more than 1.5 years.

Based on a review of the literature, it seems that the risk of developing a second primary cancer was calculated for the first time using the Competing Risk method. The analysis was carried out for three typical tobacco-related tumors. The cumulative risk for patients with laryngeal cancer was 0.7% in two years, 1.6% in five years and 3% in 10 years. The remaining calculated risks were lower: for kidney cancer the cumulative 10-year risk was 1.5%, and for lung cancer 0.45%.

Key words: second primary cancers, multiple primary cancers, tobacco related cancers, synchronous and metachronous cancers, risk assessment, *competing risk*

## 10 Załączniki

### 10.1 Aneks

Tabela 12. Parametry kolejnych mnogich nowotworów pierwotnych.

Parametry	Pierwszy nowotwór	Drugi nowotwór	Trzeci nowotwór
<b>Liczba chorych/odsetek</b>			
<b>PŁEĆ</b>			
Kobiety (n/ %)	95 /15%	95/15%	1 / 8%
Mężczyźni (n/ %)	538/85%	538/85%	11/ 92%
<b>WIEK</b>			
M±SD (min-maks.)	61,7±9,67 (32-87)	67,5±9,08 (35-92)	65,3±6,81 (57-76)
Me (Q25-Q75)	Me 62,0 (55-68)	68,0 (61-74)	62,5 (60-71,5)
<b>NIKOTYNIZM (n/ %)</b>			
Nie	3/ 0,5%		
Bierny	2/ 0,3%		
Tak	193/ 30,5		
BD	435/ 68,7		
<b>STOPNIE ZAAWANSOWANIA (n/ %)</b>			
I	234/ 37%	148/ 23%	2/ 17%
II	218/ 34%	142/ 22%	3/ 25%
III	122/ 19%	169/ 27%	6/ 50%
IV	35/ 6%	131/ 21%	1/ 8
BD	24/ 4%	43/ 7%	-
<b>T</b>			
T1	232/ 37%	153/ 24%	4/
T2	193/ 30%	156/ 25%	2/
T3	55/ 9%	86/ 14%	4/
T4	25/ 4%	33/ 5%	0/-
BD	128/ 20%	205/ 32%	2/
<b>N</b>			
N0	412/ 65%	258/ 41%	4/
N1	53/ 8%	65/ 10%	4/
N2	32/ 5%	83/ 13%	2
N3	10/ 2%	21/ 3%	0/-
BD	126/ 20%	206/ 33%	2/
<b>M</b>			
M0	497/ 79%	378/ 60%	10/
M1	8/ 1%	49/ 8%	0/ -
BD	128/ 20%	206/ 33%	2/
<b>LECZENIE</b>			
Nieskojarzone	517/ 82%	503/ 79%	
Skojarzone	83/ 13%	63/ 10%	
BD	33/ 5%	67/ 11%	
<b>CEL</b>			
radykalne	564/ 89%	358/ 57%	6/
nieradykalne	53/ 9%	243/ 38%	6/
BD	16/ 3%	32/ 5%	
<b>STOPIEŃ ZŁOŚLIWOŚCI</b>			
G1	21/ 3%	14/ 2%	2/
G2	37/ 6%	35/ 6%	1/
G3	35/ 6%	45/ 7%	2/
BD	540/ 85%	539/ 85%	8/
<b>HISTOPATOLOGIA</b>			
płaskonabłonkowy	252/40%	227/36%	6/50%
nabłonka przejściowego	218/34%	192/30%	2/17%
nerkowokomórkowy	64/10%	48/8%	-
nieokreślony	32/5%	48/8%	2/17%
drobnokomórkowy	18/3%	62/10%	1/8%
inne	11/2%	18/3%	-
gruczołowy	5/1%	10/2%	-
BD	33/5%	28/4%	1/8%



**Tabela 13. Udział procentowy nowotworów tytoniozależnych w podziale na płeć.**

Pierwszy rozpoznany nowotwór	Kobiety		Mężczyźni		razem		Drugi nowotwór pierwotny	Kobiety		Mężczyźni		razem	
	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%
C00	1	1	16	3,0	17	2,7	C00	1	1,1	2	0,4	3	0,5
C01	1	1	1	0,2	2	0,3	C01	0	-	3	0,6	3	0,5
C02	4	4	5	0,9	9	1,4	C02	2	2,1	7	1,3	9	1,4
C03	0	-					C03	0	-	1	0,2	1	0,2
C04	4	4	8	1,5	12	1,9	C04	0	-	4	0,7	4	0,6
C05	0	-	3	0,6	3	0,5	C05	1	1,1	1	0,2	2	0,3
C06	2	2	2	0,4	4	0,6	C06	0	-	1	0,2	1	0,2
C07	1	1	3	0,6	4	0,6	C07	1	1,1	2	0,4	3	0,5
C08	0	0	1	0,2	1	0,2	C08	0	-	0	-	-	0
C09	3	3	14	2,6	17	2,7	C09	1	1,1	6	1,1	7	1,1
C10	2	2	5	0,9	7	1,1	C10	0	-	5	0,9	5	0,8
C11	1	1	4	0,7	5	0,8	C11	0	-	2	0,4	2	0,3
C13	0	-	4	0,7	4	0,6	C13	0	-	6	1,1	6	0,9
C14	0	-	2	0,4	2	0,3	C14	1	1,1	0	-	1	0,2
C32	12	13	120	22,3	132	20,9	C32	4	4,2	37	6,9	41	6,5
C33	0	-	1	0,2	1	0,2	C33	0	-	2	0,4	2	0,3
C34	26	27	125	23,2	151	23,9	C34	49	51,6	298	55,4	347	54,8
C64	12	13	64	11,9	76	12,0	C64	14	14,7	42	7,8	56	8,8
C65	2	2	9	1,7	11	1,7	C65	4	4,2	6	1,1	10	1,6
C66	0	-	3	0,6	3	0,5	C66	1	1,1	3	0,6	4	0,6
C67	24	25	148	27,5	172	27,2	C67	16	16,8	110	20,4	126	19,9
Σ	95	100	538	100%	633	100%	Σ	95	100	538	100%	633	100%

**Tabela 14. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych po rozpoznaniu pierwszego nowotworu mnogiego.**

Przedział czasu [lata]	Liczba zgonów w przedziale czasowym	Proporcja przeżywających w przedziale czasowym	Skumulowana proporcja przeżywających na początku przedziału	SE
(0,5]	183	0,697	1,000	0,000
(5,10]	113	0,683	0,697	0,019
(10,15]	67	0,630	0,477	0,021
(15, 20]	37	0,510	0,300	0,022
(20,25]	8	0,660	0,153	0,021
(25,30]	2	0,800	0,101	0,020
(30,35]	2	0,600	0,081	0,021
(35,40]	0	0,667	0,048	0,022
(40,45]	0	0,000	0,032	0,024

**Tabela 15. Prawdopodobieństwo przeżycia dla mężczyzn i kobiet po rozpoznaniu pierwszego nowotworu mnogiego.**

Przedział czasu [lata]	Mężczyźni			Kobiety		
	Proporcja przeżyjących w przedziale czasowym	Skumulowana proporcja przeżyjących na początku przedziału	SE	Proporcja przeżyjących w przedziale czasowym	Skumulowana proporcja przeżyjących na początku przedziału	SE
(0,5]	0,688	1,000	0,000	0,750	1,000	0,000
(5,10]	0,671	0,688	0,020	0,755	0,750	0,046
(10,15]	0,624	0,462	0,023	0,661	0,566	0,056
(15, 20]	0,476	0,288	0,023	0,680	0,374	0,062
(20,25]	0,667	0,137	0,021	0,636	0,254	0,065
(25,30]	0,750	0,091	0,021	0,750	0,162	0,067
(30,35]	0,750	0,069	0,021	0,500	0,121	0,070
(35,40]	0,667	0,051	0,022	-	-	
(40,45)	0,000	0,034	0,024	-	-	

**Tabela 16 Prawdopodobieństwo przeżycia w grupie osób z MNP tytoniozależnymi w zależności od wielkości guza pierwszego nowotworu (cecha T).**

	T1		T2		T3		T4	
	Skumulowana proporcja przeżyjących na początku przedziału	SE	Skumulowana proporcja przeżyjących na początku przedziału	SE	Skumulowana proporcja przeżyjących na początku przedziału	SE	Skumulowana proporcja przeżyjących na początku przedziału	SE
(0,5]	1,000	0,000	1,000	0,000	1,000	0,000	1,0000	0,0000
(5,10]	<b>0,745</b>	0,029	<b>0,769</b>	0,031	<b>0,731</b>	0,062	<b>0,4063</b>	0,1020
(10,15]	0,523	0,036	0,548	0,038	0,401	0,074	0,3309	0,1001
(15, 20]	0,330	0,039	0,357	0,040	0,356	0,078		
(20,25]	0,161	0,039	0,188	0,036	0,153	0,100		
(25,30]	0,097	0,042	0,110	0,032	0,076	0,091		
(30,35]	0,065	0,047	0,076	0,030				
(35,40]			0,051	0,029				
(40,45)								

**Tabela 17 Prawdopodobieństwo przeżycia w grupie osób z MNP tytoniozależnymi w zależności zajęcia węzłów chłonnych pierwszego nowotworu (cecha N).**

	N0		N1		N2		N3	
	Skumulowana proporcja przeżyjących na początku przedziału	SE	Skumulowana proporcja przeżyjących na początku przedziału	SE	Skumulowana proporcja przeżyjących na początku przedziału	SE	Skumulowana proporcja przeżyjących na początku przedziału	SE
(0,5]	1,000	0,000	1,000	0,000	1,000	0,000	1,000	0,000
(5,10]	0,763	0,021	0,703	0,064	0,613	0,087	0,300	0,145
(10,15]	0,549	0,027	0,413	0,072	0,316	0,088	0,167	0,114
(15, 20]	0,348	0,029	0,260	0,071	0,281	0,091		
(20,25]	0,182	0,028	0,052	0,049	0,187	0,124		
(25,30]	0,123	0,027						
(30,35]	0,094	0,027						
(35,40]	0,047	0,027						
(40,45)								

Tabela 18 Prawdopodobieństwo przeżycia w grupie osób z MNP tytoniozależnymi w zależności od stopnia zaawansowania pierwszego guza.

	I		II		III		IV	
	Skumulowana proporcja przeżywających na początku przedziału	SE	Skumulowana proporcja przeżywających na początku przedziału	SE	Skumulowana proporcja przeżywających na początku przedziału	SE	Skumulowana proporcja przeżywających na początku przedziału	SE
(0,5]	1,000	0,000	1,000	0,000	1,000	0,000	1,000	0,000
(5,10]	0,734	0,030	0,795	0,028	0,557	0,046	0,422	0,087
(10,15]	0,519	0,036	0,567	0,036	0,319	0,045	0,230	0,079
(15, 20]	0,336	0,038	0,368	0,038	0,215	0,044	0,098	0,061
(20,25]	0,161	0,038	0,200	0,036	0,107	0,044		
(25,30]	0,097	0,042	0,131	0,034	0,072	0,041		
(30,35]	0,065	0,047	0,091	0,034				
(35,40]			0,061	0,033				

Tabela 19 Zależności pomiędzy stopniem zaawansowania pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego.

Stopień zaawansowania Pierwszego nowotworu pierwotnego	Stopień zaawansowania drugiego nowotworu pierwotnego				
	I	II	III	IV	Σ
I	54	44	68	54	220
%	25%	20%	31%	25%	
II	52	60	64	34	210
%	25%	29%	30%	16%	
III	29	25	28	28	110
%	26%	23%	25%	25%	
IV	8	6	7	11	32
%	25%	19%	22%	34%	
Σ	143	135	167	127	572

( $\chi^2_{11,94}$ ;  $p=0,2166$ )

Tabela 20. Zależności pomiędzy wielkością guza T pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego.

Pierwszy nowotwór pierwotny	Drugi nowotwór pierwotny				Σ
	T (2) - T1	T (2) - T2	T (2) - T3	T (2) - T4	
T1	55	53	38	19	165
%	33%	32%	23%	12%	
T2	50	65	32	7	154
%	32%	42%	21%	5%	
T3	23	12	9	1	45
%	51%	27%	20%	2%	
T4	6	5	4	1	16
%	38%	31%	25%	6%	
Σ	134	135	83	28	380

( $\chi^2_{14,78}$ ;  $p=0,0971$ )

Tabela 21. Zależności pomiędzy cechą N pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego.

Pierwszy nowotwór pierwotny	Drugi nowotwór pierwotny				Σ
	N (2) - N0	N (2) - N1	N (2) - N2	N (2) - N3	
N0	175	54	66	17	312
%	56%	17%	21%	5%	
N1	29	5	9	1	44
%	66%	11%	20%	2%	
N2	13	1	4	1	19
%	68%	5%	21%	5%	
N3	2	2	1	0	5
%	40%	40%	20%	0%	
Σ	219	62	80	19	380

( $\chi^2 P=6,34$ ;  $p=0,7054$ )

Tabela 22. Zależności pomiędzy cechą M pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego.

Pierwszy nowotwór pierwotny	Drugi nowotwór pierwotny		Σ
	M0 (2)	M1 (2)	
M0	330	46	376
M1	4	0	4
Σ	334	46	380

( $\chi^2_{1}=0,0006$ ;  $p=0,9806$ )

Tabela 23. Procentowy udział stopni zaawansowania pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego. Nowotwory metachroniczne.

Stopień zaawansowania pierwszego nowotworu pierwotnego	Stopień zaawansowania drugiego nowotworu pierwotnego				Σ
	I	II	III	IV	
I	46	39	61	49	195
%	24%	20%	31%	25%	
II	39	55	58	33	185
%	21%	30%	31%	18%	
III	25	21	20	24	90
%	28%	23%	22%	27%	
IV	4	5	5	6	20
%	20%	25%	25%	30%	
Σ	114	120	144	112	490

( $\chi^2 P=10,678$ ;  $p=0,2983$ )

**Tabela 24. Zależności pomiędzy wielkością guza T pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego. Nowotwory metachroniczne.**

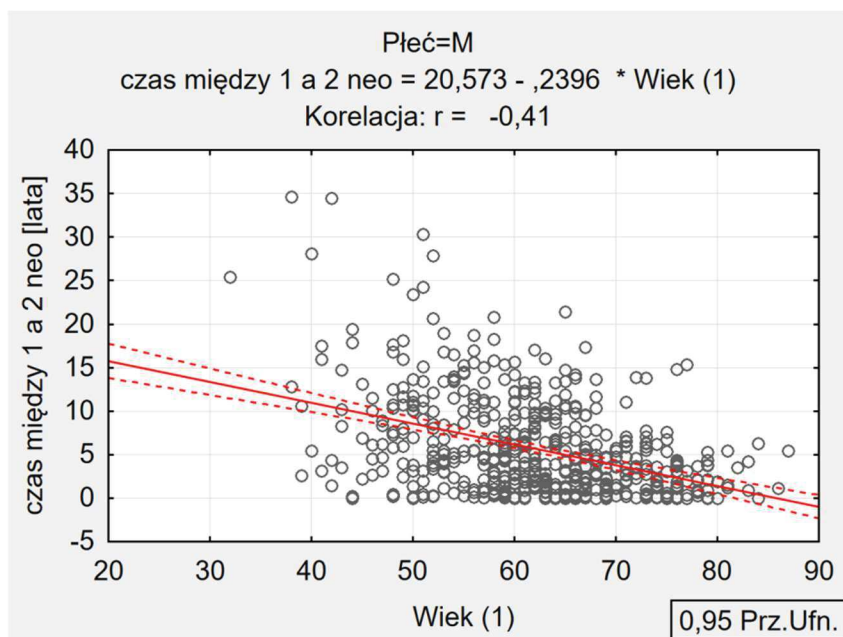
Pierwszy nowotwór pierwotny	Drugi nowotwór pierwotny				
	T1	T2	T3	T4	Σ
<b>T1</b>	48	50	34	17	149
%	32%	34%	23%	11%	
<b>T2</b>	42	62	27	7	138
%	30%	45%	20%	5%	
<b>T3</b>	18	12	8	0	38
%	47%	32%	21%	0%	
<b>T4</b>	5	3	3	1	12
%	42%	25%	25%	8%	
<b>Σ</b>	113	127	72	25	337

( $\chi^2 P=13,85$ ;  $p=0,1278$ )

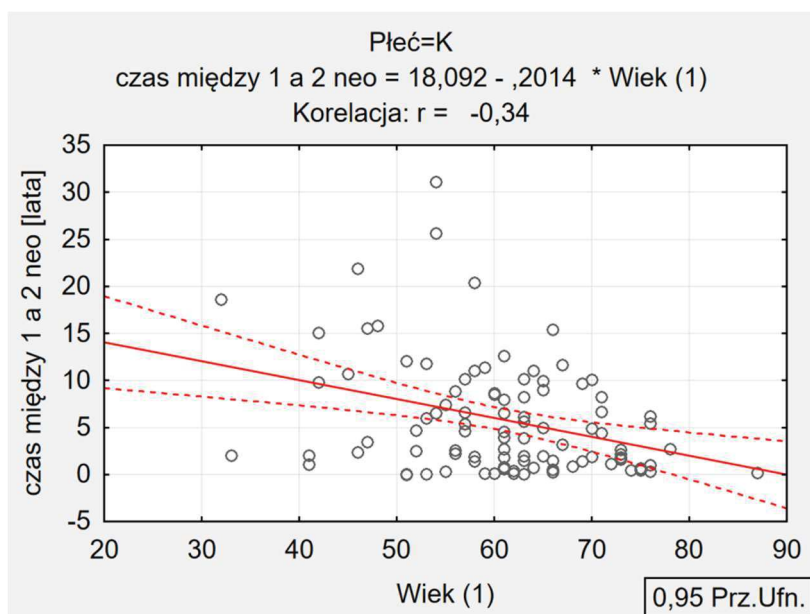
**Tabela 25. Zależności pomiędzy cechą N pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego. Nowotwory metachroniczne.**

Pierwszy nowotwór pierwotny	Drugi nowotwór pierwotny				
	N0	N1	N2	N3	Σ
<b>N0</b>	154	48	62	16	280
%wiersza	55%	17%	22%	6%	
<b>N1</b>	24	4	8	1	37
%wiersza	65%	11%	22%	3%	
<b>N2</b>	12	0	4	1	17
%wiersza	71%	0%	24%	6%	
<b>N3</b>	1	2	0	0	3
%wiersza	33%	67%	0%	0%	
<b>Σ</b>	191	54	74	18	337

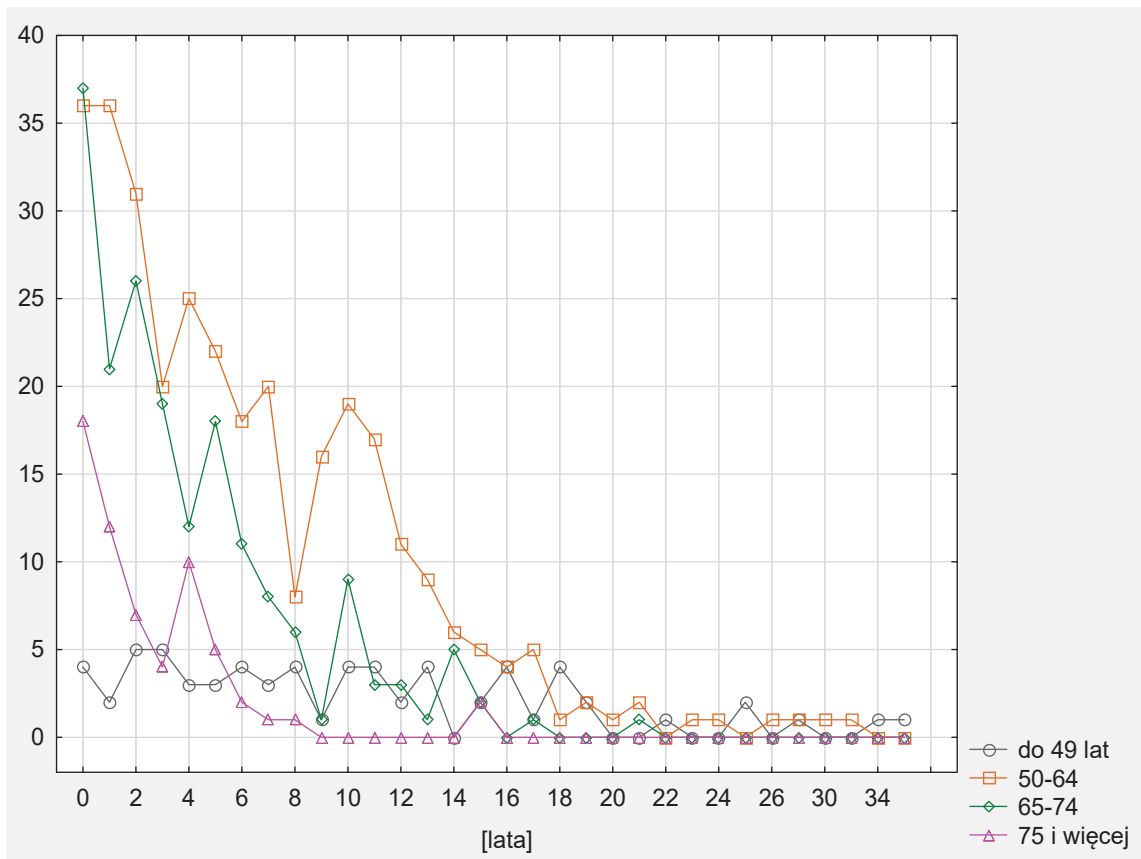
( $\chi^2 P=11,23$ ;  $p=0,2605$ )



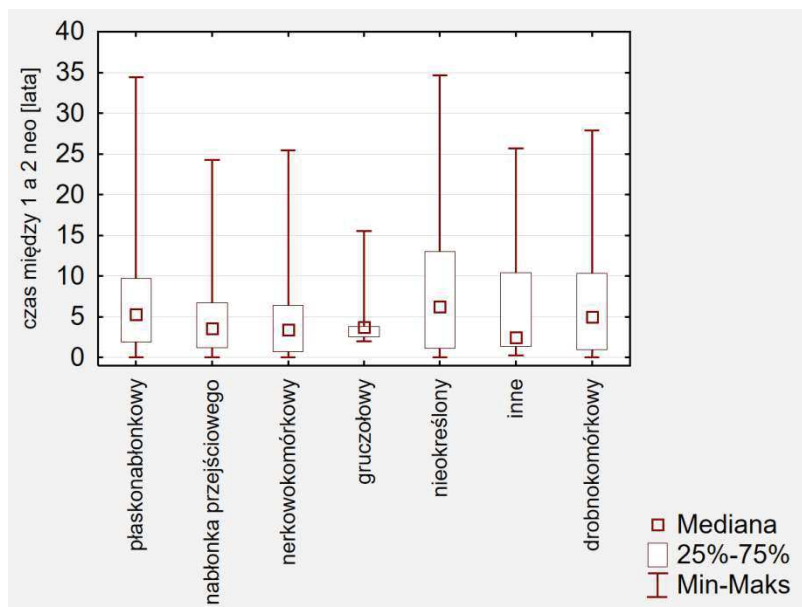
Rysunek 46. Czas między wystąpieniem pierwszego i drugiego MNP u mężczyzn w zależności od wieku.



Rysunek 47. Czas między wystąpieniem pierwszego i drugiego MNP u kobiet w zależności od wieku.



Rysunek 48. Długość odstępu czasu między MNP w podziale na grupy wiekowe.



Rysunek 49. Czas między pierwszym a drugim MNP w zależności od histopatologii pierwszego guza.

**Tabela 26 Skumulowane ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu tytoniozależnego w grupie chorych z nowotworem pierwotnym krtani, płuca i nerki.**

Lata	rak krtani				rak płuca				rak nerki			
	CIF	SE	- 95% CL	+ 95% CL	CIF	SE	- 95% CL	+ 95% CL	CIF	SE	- 95% CL	+ 95% CL
<b>1</b>	0,24%	0,09%	0,12%	0,47%	0,13%	0,02%	0,09%	0,18%	0,34%	0,08%	0,21%	0,53%
<b>2</b>	0,69%	0,15%	0,45%	1,04%	0,17%	0,02%	0,13%	0,22%	0,55%	0,10%	0,37%	0,78%
<b>5</b>	1,57%	0,23%	1,17%	2,07%	0,31%	0,03%	0,25%	0,38%	0,97%	0,15%	0,72%	1,29%
<b>10</b>	3,05%	0,33%	2,44%	3,76%	0,45%	0,05%	0,37%	0,54%	1,48%	0,20%	1,13%	1,92%
<b>20</b>	4,70%	0,47%	3,83%	5,68%	0,65%	0,07%	0,52%	0,79%	2,59%	0,39%	1,90%	3,45%

**Tabela 27 Skumulowane ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu tytoniozależnego w zależności od płci.**

Lata	KOBIECY				MĘŻCZYŃCY			
	CIF	SE	- 95% CL	+ 95% CL	CIF	SE	- 95% CL	+ 95% CL
<b>1</b>	0,14%	0,08%	0,04%	0,40%	0,47%	0,12%	0,28%	0,76%
<b>2</b>	0,25%	0,11%	0,10%	0,56%	0,75%	0,16%	0,49%	1,10%
<b>5</b>	0,36%	0,14%	0,16%	0,72%	1,38%	0,23%	0,99%	1,88%
<b>10</b>	0,56%	0,20%	0,27%	1,08%	2,11%	0,31%	1,57%	2,78%
<b>20</b>	1,13%	0,46%	0,47%	2,34%	3,62%	0,59%	2,58%	4,91%



## 10.2 Europejski Kodeks Walki z Rakiem

Szacuje się, że około połowie zachorowań na nowotwory można zapobiec poprzez zmianę złych nawyków i zmianę stylu życia (112,113). Edukacja odnośnie właściwego stylu życia skierowana do całego społeczeństwa może prowadzić do zmniejszenia umieralności na wiele nowotworów, przede wszystkim tytoniozależnych.

Pierwszy kodeks walki z rakiem stworzony przez ponad 40 ekspertów pod kierownictwem Petera Boyla ukazał się w 1987 roku i zawierał 7 rekomendacji. Kolejne opublikowano w 1994, 2003. Polskie edycje Kodeksu były publikowane przez Centrum Onkologii - Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. W Tabeli 28 przedstawiono zalecenia IV edycji (2015 rok). Pierwsze dwa zalecenia dotyczą unikania tytoniu w różnych formach.

Tabela 28. Europejski Kodeks Walki z Rakiem.

<b>EUROPEJSKI KODEKS WALKI Z RAKIEM</b> <b>12 sposobów, aby zmniejszyć ryzyko zachorowania na raka.</b>
1. Nie pal. Nie używaj żadnych form tytoniu.
2. Stwórz dom wolny od dymu tytoniowego. Wspieraj politykę antynikotynową w swojej pracy.
3. Utrzymuj prawidłową wagę ciała.
4. Bądź aktywny fizycznie w codziennym życiu. Ogranicz czas spędzany na siedząco.
5. Przestrzegaj zasad prawidłowego sposobu żywienia: <ul style="list-style-type: none"><li>• Jedz dużo produktów pełnoziarnistych, roślin strączkowych, warzyw i owoców</li><li>• Ogranicz spożycie wysokokalorycznych produktów (o wysokiej zawartości tłuszczów i cukru). Unikaj napojów słodzonych.</li><li>• Unikaj przetworzonego mięsa, ogranicz spożywanie mięsa czerwonego i żywności z dużą zawartością soli.</li></ul>
6. Jeśli pijesz alkohol dowolnego rodzaju, ogranicz jego spożycie. Abstynencja pomaga zapobiegać nowotworom.
7. Unikaj nadmiernej ekspozycji na promienie słoneczne (dotyczy szczególnie dzieci). Chronь się przed słońcem, używaj produktów przeznaczonych do ochrony przeciwsłonecznej. Nie korzystaj z solarium.
8. Chronь się przed działaniem substancji rakotwórczych w miejscu pracy. Postępuj zgodnie z zaleceniami dotyczącymi bezpieczeństwa i higieny pracy.

9. Dowiedz się czy w domu jesteś narażony na naturalne promieniowanie spowodowane wysokim stężeniem radonu. Podejmij działania na rzecz zmniejszenia jego poziomu.

10. Kobiety powinny pamiętać o tym, że:

- Karmienie piersią zmniejsza u matki ryzyko zachorowania na raka. Jeśli możesz, karm swoje dziecko piersią.
- Hormonalna terapia zastępcza zwiększa ryzyko rozwoju niektórych nowotworów, ogranicz jej stosowanie.

11. Zadbaj o to, aby twoje dziecko poddano szczepieniom ochronnym przeciwko: WZW B, HPV.

12. Bierz udział w zorganizowanych programach przesiewowych w celu wczesnego wykrycia: raka jelita grubego, raka piersi, raka szyjki macicy.

<http://www.kodekswalkizrakiem.pl>

## 10.3 Bibliografia

1. Billroth T, von Winiwarter A. Die allgemeine chirurgische pathologie und therapie. G. Reimer; 1882.
2. Billroth T. Die allgemeine chirurgische. Pathologie und Therapie in 51 Vorlesungen: ein Handbuch für Studirendel und Ärzte. Berlin: G. Reimer; 1899. 908 p.
3. Warren S. Multiple primary malignant tumors. *Am J cancer*. 1932;16:1358–414.
4. Curtis RE, Boice Jr JD, Kleinerman RA, Flannery JT, Fraumeni Jr JF. Summary: multiple primary cancers in Connecticut, 1935-82. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1985;68:219–42.
5. Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. 1995 Mar 15;75(6):1343–53.
6. OECD. Health at a glance. <https://www.oecd-ilibrary.org/>; data dostępu 27.11.2019.
7. WHO report on the global tobacco epidemic 2017: monitoring tobacco use and prevention policies. 1–263 p. WHO Genewa, Szwajcaria, 2017
8. Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, Łobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Ann Transl Med*. 2016;4(January):1–11.
9. Wojcik-Tomaszewska J, Reca E. Analiza porównawcza za lata 2005-2009 zachorowalności na wybrane choroby nowotworowe w ramach pomorskiego programu profilaktyki i leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego i chorób nowotworowych „Zdrowie dla Pomorzán 2005-2013”. 2011.
10. Oficjalna strona internetowa IARC: [gco.iarc.fr](http://gco.iarc.fr); data dostępu 27.11.2019
11. Weir HK, Johnson CJ, Ward KC, Coleman MP. The effect of multiple primary rules on cancer incidence rates and trends. *Cancer Causes Control*. 2016;27(3):377–90.
12. Schüz J, Espina C, Villain P, Herrero R, Leon ME, Minozzi S, et al. European Code against Cancer 4th edition: 12 ways to reduce your cancer risk. *Cancer Epidemiol*. 2015;3:1–10.
13. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–86.
14. Oficjalna strona internetowa ECIS: [ecis.jrc.ec.europa.eu](http://ecis.jrc.ec.europa.eu); data dostępu 27.11.2019
15. Didkowska J, Wojciechowska U. Liczba chorych na nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. *Warszawa* 2011;61(4):332–5.
16. Wojciechowska Urszula, Czaderny Krzysztof, Ciuba Agata, Olasek Pawel DJ.

Nowotworu złośliwe w Polsce w 2016 roku. Warszawa 2018; 98 p.

17. Wojcik-Tomaszewska J, Reca E. Nowotwory złośliwe w województwie pomorskim w 2014 roku. Gdańsk 2016; 125 p.
18. Wójcik-Tomaszewska J, Reca E. Nowotwory złośliwe w województwie pomorskim w 2016 roku. Gdańsk 2018.
19. Leon ME, Peruga A, McNeill A, Kralikova E, Guha N, Minozzi S, et al. European Code against Cancer, 4th Edition: Tobacco and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015 Dec;39 Suppl 1:S20-33.
20. Florek E. Skład chemiczny i kancerogeny dymu tytoniowego. *Alkohol Narkom.* 1999;3(36):333–47.
21. WHO report on the global tobacco epidemic 2019. WHO Genewa, Szwajcaria 2019
22. Munteanu I, Didilescu C. [Chemistry and toxicology of cigarette smoke in the lungs]. *Pneumologia.* 2007;56(1):41,43-46.
23. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(2):99–106.
24. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100E Personal habits and indoor combustions A Review of Human Carcinogens. 2012.
25. Gallus S, Lugo A, La Vecchia C, Boffetta P, Chaloupka FJ, Colombo P, et al. Pricing Policies And Control of Tobacco in Europe (PPACTE) project: cross-national comparison of smoking prevalence in 18 European countries. *Eur J Cancer Prev.* 2014;23(3):177–85.
26. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 89 Smokeless Tobacco and Some Tobacco-specific N-Nitrosamines. Lyon, Francja 2007.
27. Sieminska A, Jassem E. The many faces of tobacco use among women. *Med Sci Monit.* 2014;20:153–62.
28. Szymanowska-Narloch A, Jassem E, Skrzypski M, Muley T, Meister M, Dienemann H, et al. Molecular profiles of non-small cell lung cancers in cigarette smoking and never-smoking patients. *Adv Med Sci.* 2013;58(2):196–206.
29. Zatoński W, Przewoźniak K, Sulkowska U, West R, Wojtyła A. Tobacco smoking in countries of the European Union. *Ann Agric Environ Med.* 2012 Jan;19(2):181–92.
30. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans VOLUME 83 Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon Francja 2004.
31. Undas A, Topor-Madry R, Tracz W, Pasowicz M. Effect of cigarette smoking on plasma fibrin clot permeability and susceptibility to lysis. Vol. 102, *Thrombosis and haemostasis.* Germany; 2009. p. 1289–91.
32. Kozielski J. Palenie tytoniu a zakażenia układu oddechowego Smoking and lung

- infection. *Pneumon Alergol Pol.* 2008;76(032):271–5.
33. Du H, Sun J, Chen Z, Nie J, Tong J, Li J. Cigarette smoke-induced failure of apoptosis resulting in enhanced neoplastic transformation in human bronchial epithelial cells. *J Toxicol Environ Health A.* 2012;75(12):707–20.
  34. Heeschen C, Jang JJ, Weis M, Pathak A, Kaji S, Hu RS, et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med.* 2001 Jul;7(7):833–9.
  35. Cooke JP. Angiogenesis and the role of the endothelial nicotinic acetylcholine receptor. *Life Sci.* 2007 May;80(24–25):2347–51.
  36. Sobkowiak R, Lesicki A. Komórkowe Szlaki Sygnalizacyjne Aktywowane Przez Nikotyne. *Postępy Biol komórki.* 2011;38(4):581–96.
  37. Ginzkey C, Stueber T, Friehs G, Koehler C, Hackenberg S, Richter E, et al. Analysis of nicotine-induced DNA damage in cells of the human respiratory tract. *Toxicol Lett.* 2012;208(1):23–9.
  38. Sridhar S, Schembri F, Zeskind J, Shah V, Gustafson a M, Steiling K, et al. Smoking-induced gene expression changes in the bronchial airway are reflected in nasal and buccal epithelium. *BMC Genomics.* 2008;9:259.
  39. Tomek MS, McGuirt WF. Second head and neck cancers and tobacco usage. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg.* 2003;24(1):24–7.
  40. Jourenkova-Mironova N, Voho A, Bouchardy C, Wikman H, Dayer P, Benhamou S, et al. Glutathione S-transferase GSTM1, GSTM3, GSTP1 and GSTT1 genotypes and the risk of smoking-related oral and pharyngeal cancers. *Int J cancer.* 1999 Mar;81(1):44–8.
  41. Chang JS, Straif K, Guha N. The role of alcohol dehydrogenase genes in head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis of ADH1B and ADH1C. *Mutagenesis.* 2012;27(3):275–86.
  42. Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries L a G, Hacker DG, Edwards BK, et al. *Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000* Edited by Acknowledgments: Cancer. 2000;1973–2000.
  43. Soerjomataram I, Coebergh JW. Epidemiology of multiple primary cancers. *Methods Mol Biol.* 2009;471:85–105.
  44. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc.* 1950 May;143(4):329–36.
  45. Agudo A, Bonet C, Travier N, González CA, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Impact of cigarette smoking on cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4550–7.
  46. Jassem E, Szymanowska A, Siemińska A, Jassem J. Palenie tytoniu a rak płuca.

Pneumonol Alergol Pol. 2009;77(5):469–73.

47. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health*. 1978;32(4):303–13.
48. Didkowska J, Wojciechowska U, Koskinen HL, Tavilla A, Dyba T, Hakulinen T. Future lung cancer incidence in Poland and Finland based on forecasts on hypothetical changes in smoking habits. *Acta Oncol (Madr)*. 2011;50(1):81–7.
49. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: An update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer*. 2001;91(6):876–87.
50. Mortality attributable to tobacco: WHO Global Report. 2012; 396p.
51. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: Combination of national statistics with two case-control studies. *Br Med J*. 2000;321(7257):323–9.
52. Doll R. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *Bmj*. 2004;328(7455):1519.
53. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jan 21;340:b5569–b5569.
54. Pirie K, Peto R, Green J, Reeves GK, Beral V. Lung cancer in never smokers in the UK Million Women Study. *Int J Cancer*. 2016;139(2):347–54.
55. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ*. 2000;321(7257):323–9.
56. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerisation in oral stratified squamous epithelium. *Cancer*. 1953;6:963–8.
57. Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, Garfinkel L. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. *N Engl J Med*. 1961 Aug;265:253–67.
58. Hiroshima K, Toyozaki T, Kohno H, Ohwada H, Fujisawa T. Synchronous and metachronous lung carcinomas: molecular evidence for multicentricity. *Pathol Int*. 1998;48(11):869–76.
59. Chang YL, Wu CT, Lin SC, Hsiao CF, Jou YS, Lee YC. Clonality and prognostic implications of p53 and epidermal growth factor receptor somatic aberrations in multiple primary lung cancers. *Clin Cancer Res*. 2007;13(1):52–8.
60. Giefing M, Wierzbiicka M, Szyfter K. Drugie pierwotne nowotwory glowy i szyi – przegląd teorii wyjasniajacych ich powstawanie oraz najnowszej terminologii. *Wspolczesna Onkol*. 2004;8(9):466.

61. Grabstald H, Linker DG, Beattie EJJ, Watson RC, Lieberman PH, Melamed MR. Multicentric and multifocal urothelial tumors. *Clin Bull.* 1974;4(3):116–21.
62. Gałęcki J, Kołodziejczyk M, Olszewski WP, Michalski W, Piéłkowski T, Mentrak Z, et al. Znaczenie rokownicze wieloguzkowosci raka piersi u chorych po radykalnej mastektomii. *Nowotwory.* 2012;62(5):348–53.
63. Tot T, Gere M, Pekar G, Tarjan M, Hofmeyer S, Hellberg D, et al. Breast cancer multifocality, disease extent, and survival. *Hum Pathol.* 2011 Nov;42(11):1761–9.
64. Rezo A, Dahlstrom J, Shadbolt B, Rodins K, Zhang Y, Davis AJ. Tumor size and survival in multicentric and multifocal breast cancer. *Breast.* 2011 Jun;20(3):259–63.
65. Mariotto AB, Rowland JH, Ries LAG, Scoppa S, Feuer EJ. Multiple cancer prevalence: A growing challenge in long-term survivorship. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(3):566–71.
66. Rosso S, De Angelis R, Ciccolallo L, Carrani E, Soerjomataram I, Grande E, et al. Multiple tumours in survival estimates. *Eur J Cancer.* 2009;45(6):1080–94.
67. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol.* 2005;23(2):276–92.
68. Strober W, Shishido S, Wood B, Lewis JSJ, Kuhs K, Ferris RL, et al. Two for the price of one: Prevalence, demographics and treatment implications of multiple HPV mediated Head and Neck Cancers. *Oral Oncol.* 2019 Nov;100:104475.
69. León X, Venegas MDP, Orús C, López M, García J, Quer M. Influence of the persistence of tobacco and alcohol use in the appearance of second neoplasm in patients with a head and neck cancer. A case-control study. *Cancer Causes Control.* 2009;20(5):645–52.
70. Rzyman W, Dziedzic R, Jelitto-Górska M, Biadacz I, Książek J, Siebert J, et al. Results of an “open access” lung cancer screening program with low-dose computed tomography in 8649 healthy volunteers in Gdansk. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(4):232–9.
71. Hooning MJ, Aleman BMP, Hauptmann M, Baaijens MHA, Klijn JGM, Noyon R, et al. Roles of radiotherapy and chemotherapy in the development of contralateral breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 1;26(34):5561–8.
72. Boice JDJ, Day NE, Andersen A, Brinton LA, Brown R, Choi NW, et al. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *J Natl Cancer Inst.* 1985 May;74(5):955–75.
73. Pacific A, Prev JC, Curado MP, Whelan S. International Rules for Multiple Primary Cancers International Agency for Research on Cancer ( World Health Organization ) International Association of Cancer Registries. 2005;6:104–6.
74. Curado MP, Okamoto N, Ries L, Sriplung H, Young J, Carli P-M, et al. International rules for multiple primary cancers (ICD-O Third Edition). 2004;7.



75. International rules for multiple primary cancers (ICD-0 third edition). *Eur J Cancer Prev.* 2005 Aug;14(4):307–8.
76. Loukeri AA, Kampolis CF, Ntokou A, Tsoukalas G, Syrigos K. Metachronous and synchronous primary lung cancers: Diagnostic aspects, surgical treatment, and prognosis. *Clin Lung Cancer.* 2015;16(1):15–23.
77. Shen KR, Meyers BF, Lerner JM, Jones DR. Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007 Sep;132(3 Suppl):290S-305S.
78. Chuang S-CC, Scelo G, Tonita JM, Tamaro S, Jonasson JG, Kliwer E V, et al. Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *Int J cancerJournal Int du cancer.* 2008;123(10):2390–6.
79. Rosengart TK, Martini N, Ghosn P, Burt M. Multiple primary lung carcinomas: Prognosis and treatment. *Ann Thorac Surg.* 1991;52(4):773–9.
80. Jiang L, He J, Shi X, Shen J, Liang W, Yang C, et al. Prognosis of synchronous and metachronous multiple primary lung cancers: Systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2015;87(3):303–10.
81. Antakli T, Schaefer RF, Rutherford JE, Read RC. Second primary lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(4):863–6; discussion 867.
82. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours - 8th edition. *Union Int Cancer Control.* 2016;241.
83. Hankey BF, Edwards BK, Ries LA, Percy CL, Shambaugh E. Problems in cancer surveillance: delineating in situ and invasive bladder cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83(6):384–5.
84. Tomczak M, Tomczak E. The need to report effect size estimates revisited. An overview of some recommended measures of effect size. *Trends Sport Sci.* 2014;1(21):19–25.
85. NMichael J. Perry. *The Chemotherapy source book.* Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
86. Kordek R, Jassem J. *Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy.* Gdansk: VIA MEDICA; 2013. 394 p.
87. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 1995 Apr;87(7):524–30.
88. Travis LB, Wahnefried WD, Allan JM, Wood ME, Ng AK. Aetiology, genetics and prevention of secondary neoplasms in adult cancer survivors. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(5):289–301.
89. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg.*



1975 Oct;70(4):606–12.

90. Gursel B, Meydan D, Özbek N, Ozdemir O, Odabas E. Multiple primary malignant neoplasms from the Black Sea region of Turkey. *J Int Med Res.* 2011;39(2):667–74.
91. Youlden DR, Baade PD. The relative risk of second primary cancers in Queensland, Australia: a retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2011;11:83.
92. Wierzbicka M, Szyfter W. Mnogie pierwotne nowotwory głowy i szyi – aktualny problem w onkologii laryngologicznej. *Wspolczesna Onkol.* 2003;7(4):276.
93. Jégu J, Colonna M, Daubisse-Marliac L, Trétarre B, Ganry O, Guizard A-V, et al. The effect of patient characteristics on second primary cancer risk in France. *BMC Cancer.* 2014;14:94.
94. Franco EL, Kowalski LP, Kanda JL. Risk factors for second cancers of the upper respiratory and digestive systems: a case-control study. *J Clin Epidemiol.* 1991;44(7):615–25.
95. Lin K, Patel SG, Chu PY, Matsuo JMS, Singh B, Wong RJ, et al. Second primary malignancy of the aerodigestive tract in patients treated for cancer of the oral cavity and larynx. *Head Neck.* 2005;27(12):1042–8.
96. Panosetti E, Luboinski B, Mamelle G, Richard JM. Multiple synchronous and metachronous cancers of the upper aerodigestive tract: a nine-year study. *Laryngoscope.* 1989 Dec;99(12):1267–73.
97. Di Martino E, Sellhaus B, Hausmann R, Minkenberg R, Lohmann M, Esthofen MW. Survival in second primary malignancies of patients with head and neck cancer. *J Laryngol Otol.* 2002 Oct;116(10):831–8.
98. Franchin G, Minatel E, Gobitti C, Talamini R, Vaccher E, Sartor G, et al. Radiotherapy for patients with early-stage glottic carcinoma: Univariate and multivariate analyses in a group of consecutive, unselected patients. *Cancer.* 2003;98(4):765–72.
99. Priante AVM, Castilho EC, Kowalski LP. Second primary tumors in patients with head and neck cancer. *Curr Oncol Rep.* 2011;13(2):132–7.
100. Sobin LH, Gospodarowicz MK WC. TNM classification of malignant tumors. 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010. TNM Classif Malig tumors 7th ed. 2010;349–445.
101. Do K-A, Johnson MM, Lee JJ, Wu XF, Dong Q, Hong WK, et al. Longitudinal study of smoking patterns in relation to the development of smoking-related secondary primary tumors in patients with upper aerodigestive tract malignancies. *Cancer.* 2004;101(November):2837–42.
102. Son C, Lee SK, Choi PJ, Roh MS. Characteristics of additional primary malignancies in Korean patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2013;5(6):737–44.
103. Teppo L, Salminen E, Pukkala E, al. et, Hong W. Risk of a new primary cancer among patients with lung cancer of different histological types. *Eur J Cancer.* 2001

Mar 1;37(5):613–9.

104. Utada M, Ohno Y, Hori M, Soda M. Incidence of multiple primary cancers and interval between first and second primary cancers. *Cancer Sci.* 2014;105(7):890–6.
105. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay R a. Lung Cancer: epidemiology, etiology and prevention. *Clin Chest Med.* 2011;32(4):1–61.
106. Sardari Nia P, Weyler J, Colpaert C, Vermeulen P, Van Marck E, Van Schil P. Prognostic value of smoking status in operated non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2005 Mar;47(3):351–9.
107. Videtic GMM, Stitt LW, Dar AR, Kocha WI, Tomiak AT, Truong PT, et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *J Clin Oncol.* 2003 Apr;21(8):1544–9.
108. Kawaguchi T, Matsumura A, Iuchi K, Ishikawa S, Maeda H, Fukai S, et al. Second primary cancers in patients with stage III non-small cell lung cancer successfully treated with chemo-radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2006 Jan;36(1):7–11.
109. Kawahara M, Ushijima S, Kamimori T, Kodama N, Ogawara M, Matsui K, et al. Second primary tumours in more than 2-year disease-free survivors of small-cell lung cancer in Japan: the role of smoking cessation. *Br J Cancer.* 1998 Aug;78(3):409–12.
110. Ockene JK, Kuller LH, Svendsen KH, Meilahn E. The relationship of smoking cessation to coronary heart disease and lung cancer in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am J Public Health.* 1990;80(8):954–8.
111. Gillespie B, Ph D. *Competing Risks in Survival Analysis using SAS.* 2014;
112. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer.* 2011;105 Suppl(S2):S77-81.
113. Danaei G, Vander-Hoorn S, Lopez a D, Murray CJL, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet.* 2005;366(9499):1784–93.

Formatowanie piśmiennictwa wykonano za pomocą programu Mendeley.

## 10.4 Spis rysunków

Rysunek 1. Zachorowania i zgony na raka płuca w stosunku do chorych na pozostałe nowotwory w województwie pomorskim w 2016 roku (18).....	10
Rysunek 2. Odsetek zachorowań i zgonów na nowotwory tytoniozależne u mężczyzn i kobiet w województwie pomorskim w 2009 roku.....	17
Rysunek 3. Skumulowane ryzyko śmierci z powodu raka płuca u mężczyzn w Wielkiej Brytanii, dla aktywnie palących i dla byłych palaczy w zależności od wieku, w którym zaprzestano palenia (55). .....	18
Rysunek 4. Rozkłady stopni zaawansowania pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego. ...	31
Rysunek 5. Rozkłady cech TNM dla kolejnych nowotworów pierwotnych. ....	32
Rysunek 6. Rodzaj leczenia pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego. ....	33
Rysunek 7. Liczba zachorowań na drugi pierwotny nowotwór tytoniozależny w latach 1989 - 2013 w województwie pomorskim.....	36
Rysunek 8. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych po rozpoznaniu pierwszego nowotworu tytoniozależnego.....	40
Rysunek 9. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z mnogimi nowotworami po rozpoznaniu drugiego nowotworu pierwotnego.....	41
Rysunek 10. Prawdopodobieństwo przeżycia kobiet i mężczyzn po rozpoznaniu pierwszego nowotworu tytoniozależnego (test F Coxa; $F = 1,40$ ; $p = 0,0083$ ).....	42
Rysunek 11. Prawdopodobieństwo przeżycia kobiet i mężczyzn po rozpoznaniu drugiego nowotworu pierwotnego (test F Coxa; $F = 1,29$ ; $p = 0,0336$ ). .....	43
Rysunek 12. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych na MNP tytoniozależne, w zależności od wieku, w którym wykryto pierwszy nowotwór ( $\chi^2=35,38$ ; $p<0,0001$ ).....	44
Rysunek 13. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych w zależności od wieku, w którym wykryto drugi nowotwór tytoniozależny ( $\chi^2=7,68$ ; $p=0,0531$ ).....	45
Rysunek 14. Prawdopodobieństwo przeżycia osób z MNP tytoniozależnymi, w zależności od cechy T pierwszego nowotworu ( $\chi^2=19,54$ ; $p=0,0002$ ).....	46
Rysunek 15. Prawdopodobieństwo przeżycia osób z MNP tytoniozależnymi, w zależności od cechy N pierwszego nowotworu ( $\chi^2$ ; $p<0,0001$ ).....	47
Rysunek 16. Prawdopodobieństwo przeżycia osób z MNP tytoniozależnymi, w zależności od stopnia zaawansowania pierwszego nowotworu ( $\chi^2=51,99$ ; $p<0,0001$ ).....	47
Rysunek 17. Prawdopodobieństwo przeżycia osób z MNP tytoniozależnymi, w zależności od rozpoznania histopatologicznego pierwszego nowotworu ( $\chi^2= 6,33$ ; $p = 0,3868$ ).....	48

Rysunek 18. Prawdopodobieństwo przeżycia po rozpoznaniu drugiego nowotworu w grupie osób z MNP tytoniozależnymi, w zależności od stopnia zaawansowania pierwszego nowotworu ( $\chi^2=14,20$ ; $p=0,0026$ ).....	49
Rysunek 19. Prawdopodobieństwo przeżycia po rozpoznaniu drugiego nowotworu w grupie osób z MNP tytoniozależnymi, w zależności od wielkości guza T pierwszego nowotworu ( $\chi^2=5,161$ ; $p=0,1602$ ).....	50
Rysunek 20. Prawdopodobieństwo przeżycia po rozpoznaniu drugiego nowotworu w grupie osób z MNP tytoniozależnymi, w zależności od stopnia zajęcia węzłów chłonnych (cecha N) pierwszego nowotworu ( $p<0,05$ ).....	50
Rysunek 21. Prawdopodobieństwo przeżycia po rozpoznaniu drugiego nowotworu w grupie osób z MNP tytoniozależnymi, w zależności od typu histopatologicznego pierwszego nowotworu ( $\chi^2=19,12$ ; $p=0,0040$ ).....	51
Rysunek 22. Procentowy udział stopni zaawansowania pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego ( $\chi^2_p=11,94$ ; $p=0,2166$ ).....	52
Rysunek 23. Udziały procentowe wielkości guza T pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego ( $\chi^2_p=14,78$ ; $p=0,0971$ ).....	53
Rysunek 24. Zależności pomiędzy cechą N pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego ( $\chi^2_p=6,34$ ; $p=0,7054$ ).....	53
Rysunek 25. Wykres rozrzutu czasu pomiędzy pierwszym i drugim MNP tytoniozależnym, w zależności od daty wystąpienia pierwszego nowotworu (kolor niebieski - nowotwory synchroniczne, kolor czerwony - nowotwory metachroniczne).....	54
Rysunek 26. Liczba zachorowań na nowotwory synchroniczne w latach 1991-2013.....	55
Rysunek 27. Najczęściej występujące pary nowotworów synchronicznych.....	55
Rysunek 28. Najczęściej występujące pary nowotworów metachronicznych. ....	56
Rysunek 29. Krzywe przeżycia chorych na nowotwory synchroniczne i metachroniczne dla pierwszego nowotworu (F Coxa $F=7,87$ , $p=0,1223$ ; Wilcoxona wg Peto i Peto $WP=-7,10$ ; $p<0,0001$ ; log-rank $L=-4,76$ ; $p<0,0001$ ). ....	57
Rysunek 30. Czas pomiędzy wystąpieniem pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego w zależności od płci.....	58
Rysunek 31. Rozkład długości odstępu czasu między pierwszym i drugim nowotworem pierwotnym z podziałem na płeć.....	58
Rysunek 32. Czas między wykryciem pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego w grupach wiekowych.....	59

Rysunek 33. Odstęp czasu między pierwszym i drugim nowotworem dla chorych, którzy rzucili palenie przed wystąpieniem drugiego nowotworu (N=198; p<0,05).....	59
Rysunek 34 Czas między pierwszym i drugim nowotworem w zależności od stopnia zaawansowania pierwszego guza. ....	60
Rysunek 35 Czas między pierwszym i drugim nowotworem w zależności od klasyfikacji T pierwszego nowotworu.....	61
Rysunek 36. Czas między pierwszym i drugim nowotworem w zależności od klasyfikacji N pierwszego nowotworu.....	61
Rysunek 37. Prawdopodobieństwo przeżycia po wykryciu pierwszego nowotworu w grupie która przestała palić przed drugim rozpoznaniem i w grupie , która nie zrezygnowała z palenia (F Coxa, F=1,21; p=0,1552). ....	62
Rysunek 38. Prawdopodobieństwo przeżycia po wykryciu drugiego nowotworu w grupie która przestała palić przed drugim rozpoznaniem i grupie dalej palących (Wilcoxona wg Peto i Peto, WP=0,29; p=0,7699; log-rank L=0,57; p=0,5655). ....	63
Rysunek 39 Prawdopodobieństwo przeżycia po wykryciu pierwszego nowotworu w grupie która przestała palić przed drugim rozpoznaniem i w grupie dalej palących, nowotwory metachroniczne (Test F Coxa F = 1,36; p=0,05812 Warunek uwzględniania: v60=101). ....	64
Rysunek 40 Prawdopodobieństwo przeżycia po wykryciu drugiego nowotworu w grupie która przestała palić przed drugim rozpoznaniem i w grupie dalej palących, nowotwory metachroniczne (Test Wilcoxona Peto Peto WP=0,980; p = 0,32697; Test log-rank L=1,217; p = 0,2234).....	64
Rysunek 41. Częstość podejmowanych decyzji o rezygnacji z palenia w grupach wiekowych ( $\chi^2=23,85781$ ; p=0,0006). ....	65
Rysunek 42. Skumulowane ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu tytoniozależnego dla chorych na raka krtani, płuca i nerki. ....	66
Rysunek 43. Skumulowane ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu tytoniozależnego w grupie chorych z nowotworem pierwotnym krtani, w zależności od płci. ....	67
Rysunek 44. Skumulowane ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu tytoniozależnego w grupie chorych z nowotworem pierwotnym płuca, w zależności od płci.....	68
Rysunek 45. Skumulowane ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu tytoniozależnego w grupie chorych z nowotworem pierwotnym nerki, w zależności od płci. ....	68
Rysunek 46. Czas między wystąpieniem pierwszego i drugiego MNP u mężczyzn w zależności od wieku.....	94

Rysunek 47. Czas między wystąpieniem pierwszego i drugiego MNP u kobiet w zależności od wieku. ....	94
Rysunek 48. Długość odstępu czasu między MNP w podziale na grupy wiekowe. ....	95
Rysunek 49. Czas między pierwszym a drugim MNP w zależności od histopatologii pierwszego guza. ....	95

## 10.5 Spis tabel

Tabela 1. Obowiązująca definicja nowotworów mnogich do celów rejestracji przypadków i porównań międzynarodowych (73,74). .....	24
Tabela 2. Kryteria rozpoznania MNP płuca zebrane przez Jiang (79). .....	26
Tabela 3. Liczba chorych na MNP w podziale na grupy wiekowe. ....	30
Tabela 4. Zbiór danych 1: Liczba chorych na MNP tytoniozależne w województwie pomorskim. Układ danych dla analiz K-M i Coxa. ....	30
Tabela 5. Zbiór danych 2: Liczba wszystkich chorych na wybrane nowotwory tytoniozależne w województwie pomorskim. (Dane do oceny ryzyka wstąpienia kolejnych tytoniozależnych nowotworów pierwotnych metodą Competing Risk). .....	30
Tabela 6. Rozkład stopni złośliwości histopatologicznej dla kolejnych nowotworów pierwotnych. ....	32
Tabela 7. Rozkład rozpoznań histopatologicznych dla kolejnych nowotworów pierwotnych. ....	33
Tabela 8. Najczęściej występujące pary MNP. ....	37
Tabela 9. Udział procentowy najczęstszych lokalizacji pierwszego MNP w zależności od płci. ....	38
Tabela 10. Udział procentowy najczęstszych lokalizacji drugiego MNP w zależności od płci. ....	38
Tabela 11. Różnice w występowaniu MNP w zależności od płci. ....	39
Tabela 12. Parametry kolejnych mnogich nowotworów pierwotnych. ....	88
Tabela 13. Udział procentowy nowotworów tytoniozależnych w podziale na płeć. ....	89
Tabela 14. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych po rozpoznaniu pierwszego nowotworu mnogiego. ....	89
Tabela 15. Prawdopodobieństwo przeżycia dla mężczyzn i kobiet po rozpoznaniu pierwszego nowotworu mnogiego. ....	90
Tabela 16 Prawdopodobieństwo przeżycia w grupie osób z MNP tytoniozależnymi w zależności od wielkości guza pierwszego nowotworu (cecha T). ....	90
Tabela 17 Prawdopodobieństwo przeżycia w grupie osób z MNP tytoniozależnymi w zależności zajęcia węzłów chłonnych pierwszego nowotworu (cecha N). ....	90
Tabela 18 Prawdopodobieństwo przeżycia w grupie osób z MNP tytoniozależnymi w zależności od stopnia zaawansowania pierwszego guza. ....	91
Tabela 19 Zależności pomiędzy stopniem zaawansowania pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego. ....	91

Tabela 20. Zależności pomiędzy wielkością guza T pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego. ....	91
Tabela 21. Zależności pomiędzy cechą N pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego. ....	92
Tabela 22. Zależności pomiędzy cechą M pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego. ....	92
Tabela 23. Procentowy udział stopni zaawansowania pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego. Nowotwory metachroniczne. ....	92
Tabela 24. Zależności pomiędzy wielkością guza T pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego. Nowotwory metachroniczne. ....	93
Tabela 25. Zależności pomiędzy cechą N pierwszego i drugiego nowotworu pierwotnego. Nowotwory metachroniczne. ....	93
Tabela 26 Skumulowane ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu tytoniozależnego w grupie chorych z nowotworem pierwotnym krtani, płuca i nerki. ....	96
Tabela 27 Skumulowane ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu tytoniozależnego w zależności od płci. ....	96
Tabela 28. Europejski Kodeks Walki z Rakiem. ....	97



