

W ostatnich 2 dekadach zwrócono baczniejszą uwagę na rozwój drugiego pierwotnego raka płaskonabłonkowego (SPM) jako przyczynę niepowodzeń w leczeniu nowotworów głowy i szyi. Na podstawie badań epidemiologicznych stwierdzono, że gdy pierwsze ognisko nowotworowe zlokalizowane jest w obrębie górnego odcinka dróg oddechowych lub drogi pokarmowej, rośnie prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego, niezależnego nowotworu w tym regionie. Odsetek drugich nowotworów rozwijających się w górnym odcinku dróg oddechowych i drogi pokarmowej jest wyższy, niż by to wynikało z ogólnej statystyki zapadalności na wszystkie nowotwory złośliwe w danym przedziale wiekowym i jest oceniany od 9 do 36 proc. Ponad połowa drugich nowotworów głowy i szyi ujawnia się przed upływem 2 lat. Adekwatnej oceny ryzyka wystąpienia nowotworu metachronicznego można dokonać na podstawie liczby nowych przypadków pojawiających się w skali roku – dla nowotworów głowy i szyi jest szacowana pomiędzy 1,5–10 proc./rok. Odsetki przeżycia dla chorych, u których rozwinęło się drugie ognisko spadają gwałtownie w porównaniu z przeżyciami dla chorych z jednym guzem. Przeżycia 5-letnie wahają się od 8–12 proc. Drugie ognisko nowotworowe jest przyczyną zgonu w 71 proc. przypadków, podczas gdy pierwsze ognisko w 15 proc. W Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej od I 2001 r. do XII 2002 r. leczono z powodu nowotworów głowy i szyi 563 chorych. Wśród nich wykryto 63 przypadki SPM, co stanowi 10,5 proc. Wśród wykrytych SPM 40 proc. to nowotwory synchroniczne, pozostałych 60 proc. metachroniczne. Wyniki: Predykcją lokalizacją pierwotną, przy zajęciu której znamiennej częściej występowały drugie nowotwory pierwotne była jama ustna i część ustna gardła (6 chorych, tj. 7,5 proc./rok) oraz krtań (26 chorych, tj. 6,5 proc./rok). SPT do-

Mnogie pierwotne nowotwory głowy i szyi – aktualny problem w onkologii laryngologicznej

Second primary malignancies in head and neck region – a current problem in ENT oncological surgery

Małgorzata Wierzbicka, Witold Szyfter

Kliniki Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej,
Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Pomimo postępów w rozpoznaniu i leczeniu nowotworów głowy i szyi odsetki 5-letnich przeżyć pozostają od lat na niezmiennym poziomie, szacowanym przez różnych autorów od 40–50 proc. [5]. Przyczyny niepowodzeń w leczeniu to wystąpienie wznowy miejscowej, wznowy w układzie chłonnym szyi, przerzutów odległych lub drugiego nowotworu pierwotnego. W ostatnich 2 dekadach zwrócono baczniejszą uwagę na rozwój drugiego pierwotnego raka płaskonabłonkowego w obrębie głowy i szyi. Stwierdzono bowiem, że gdy pierwsze ognisko nowotworowe zlokalizowane jest w obrębie górnego odcinka dróg oddechowych lub drogi pokarmowej, rośnie prawdopodobieństwo, wystąpienia niezależnego nowotworu, także zlokalizowanego w tym regionie [17, 33]. Odsetek drugich nowotworów rozwijających się w obrębie błony śluzowej górnego odcinka dróg oddechowych i drogi pokarmowej jest wyższy, niż by to wynikało z ogólnej statystyki zapadalności na wszystkie nowotwory złośliwe w danym przedziale wiekowym [29].

Już w XIX stuleciu pojawiły się w literaturze opisy dwóch niezależnych nowotworów, przedstawione przez Renauda w 1847 r. i Rokitan-sky'ego w 1855 r. Pojęcie drugiego pierwotnego ogniska nowotworowego (*second primary malignancy* – SPM, *second primary tumors* – SPT) zostało zdefiniowane przez Billotha w 1869 r. [1]. Była to pierwsza próba uściślenia kryteriów rozpoznawania dwóch niezależnych nowotworów, spełniających następujące warunki: oba nowotwory mają różną budowę histologiczną, występują w różnych lokalizacjach i oba muszą dawać własne przerzuty. Pierwszą epidemiologię i przegląd przypadków opublikowali Warren i Gates w 1932 r. [38]. Współczesna definicja mnogich pierwotnych nowotworów złośliwych została podana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (*International Agency for Research on Cancer* – IARC) w 1991 r. Aby rozpoznać 2 pierwotne nowotwory muszą być spełnione następujące warunki:

▶ potwierdzenie w badaniu histologicznym, że oba guzy są nowotworami złośliwymi,

minowały wśród mężczyzn (56 mężczyzn, 4 kobiety). Czynnikiem, który miał znaczący wpływ na częstość występowania drugich nowotworów metachronicznych był stopień zaawansowania lokoregionalnego pierwszego nowotworu (17 chorych T1N0 i T2N0). Wystąpienie drugiego nowotworu było częstsze u chorych, u których pierwszy nowotwór płaskonabłonkowy wykazywał wyższy stopień zróżnicowania histologicznego. Rozwój SPM w obrębie głowy i szyi w badanej grupie związany był ze spożyciem alkoholu i paleniem tytoniu (90 proc. chorych). Ważkim czynnikiem ryzyka wystąpienia SPM była radioterapia (50 proc. chorych z metachronicznymi SPT było uprzednio napromienianych). Większość drugich nowotworów pierwotnych stwierdzono wówczas, gdy chory zgłaszał się z powodu związanych z nimi dolegliwości. Rutynowe monitorowanie chorych i wczesne uchwycenie drugiego nowotworu ma decydujący wpływ na powodzenie leczenia.

Słowa kluczowe: nowotwór głowy i szyi, drugi pierwotny rak, występowanie, kancerogeneza, epidemiologia, czynniki ryzyka, wykrywanie, zapobieganie.

On the basis of epidemiological data.

In the last two decades the problem of second primary tumors (SPT) as a cause of failures in head and neck cancer treatment was widely discussed. On the basis of epidemiological data it was stated, that if the first tumor is localised in the upper part of the aerodigestive tract, the probability of second tumor development in this area increases significantly. The percentage of second primary tumors rising in the mucosa of the upper part of the aerodigestive tract is higher than any statistics of cancer incidence for chosen age groups and ranges from 9 to 35% according to different authors. More than a half of SPT is

- ▶ muszą mieć odrębną lokalizację, a jeżeli położone są w najbliższym sąsiedztwie, to muszą być przedzielone co najmniej 2-centymetrowym obszarem zdrowej błony śluzowej, a gdy rozwijają się w tym samym narządzie, to musi upłynąć okres dłuższy niż 5 lat,
- ▶ wykluczona zostaje możliwość, że drugi guz jest zmianą przerzutową pochodzącą z ogniska pierwotnego [3, 38].

Ostatnie kryterium w niektórych przypadkach bywa trudne do rozstrzygnięcia w praktyce klinicznej bez sięgania do badań molekularnych. W świetle badań przeprowadzonych przez Hordjik i de Jong obecnie uważa się, że jeżeli guz krtani ma zaawansowanie narządowe T1 lub T2 bez zajęcia okolicznych węzłów chłonnych, to synchroniczny pojedynczy guz płuca jest drugim nowotworem pierwotnym, a nie przerzutem. Na podstawie badań patologicznych wiadomo także, że przerzuty cechuje ten sam lub niższy stopień zróżnicowania histologicznego, tak więc jeżeli rak płaskonabłonkowy płuca ma wyższy stopień zróżnicowania niż współistniejący rak krtani, to przemawia to za istnieniem dwóch nowotworów pierwotnych, a nie przerzutem raka krtani [15]. Mnogie pierwotne nowotwory złośliwe mogą wystąpić jednocześnie (*simultaneous* – synchroniczne SPM), mogą zostać rozpoznane w odstępie do 6 mies. od zakończenia leczenia pierwszego nowotworu, zwanego *index* (*synchronous* – synchroniczne SPM), lub mogą rozwinąć się w toku wieloletniej obserwacji (*metachronous* – metachroniczne SPM). Jako *index*, czyli pierwszy nowotwór przy guzach rozpoznanych równocześnie, uznawany jest ten, który powoduje bardziej nasilone dolegliwości kliniczne i był główną przyczyną zgłoszenia się chorego; ma on także zasadniczo większe znaczenie prognostyczne [23].

Częstość występowania SPM w regionie głowy i szyi jest ocenia-

na od 9 do 36 proc. Pionierskie badania przeprowadził w 1964 r. Ju, wykonując 2 700 sekcji, w tym u 340 chorych zmarłych z powodu nowotworu głowy i szyi. Stwierdził 6 proc. SPM w całej grupie poddanej autopsji oraz 15,5 proc. w grupie z nowotworami głowy i szyi [19]. Od lat 80. odsetek SPM w regionie głowy i szyi wykazuje tendencję rosnącą [12, 18, 21]. Wzrost częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów można wytłumaczyć współistnieniem wielu czynników, takich jak większa świadomość i bardziej skrupulatne poszukiwanie nowego ogniska, nowoczesne metody diagnostyczne oraz skuteczne metody leczenia. Ważnym czynnikiem jest obniżanie się średniej wieku chorych oraz prawdopodobny, choć słabo udokumentowany i poznany, wpływ rosnącego zanieczyszczenia środowiska zewnętrznego. Wyższy odsetek wyliczeń i dłuższe okresy przeżycia, zwłaszcza w niskich stadiach zaawansowania nowotworu pierwotnego mają duże znaczenie dla rozwoju SPT. Częstość występowania drugich nowotworów wzrasta wraz z wydłużaniem się okresu obserwacji: rozwój w 1. roku stwierdza się u ok. 10 proc. chorych, w ciągu 10 lat u 17 proc. chorych, zaś przy obserwacji przekraczającej 11 lat blisko 21 proc. chorych [18]. Ponieważ czas prowadzenia obserwacji ma decydujące znaczenie, porównywanie częstości występowania SPT pomiędzy poszczególnymi grupami badawczymi ma ograniczoną wartość. Adekwatnej oceny ryzyka wystąpienia nowotworu metachronicznego można dokonać na podstawie liczby nowych przypadków pojawiających się w skali roku. Dla nowotworów głowy i szyi częstość występowania SPM jest szacowana przez różnych autorów pomiędzy 1,5–10 proc./rok [20, 39]. W grupie chorych z rakiem jamy ustnej lub części ustnej gardła Cianfraglia [4] stwierdził wystąpienie SPT u 14 proc., a ryzyko zachorowania określił na poziomie

developing in two years' time after the first tumor treatment. The adequate assessment of the metachronic SPT risk may be performed based on the number of new cases per year – for head and neck cancer it is between 1.5–10%. The survival rate rapidly decreases for the second tumors and ranges from 8 to 12%. The second tumor is the cause of death in more than 70% of cases while the first tumor in about 15%. In the ENT Dept. of Karol Marcinkowski University of Medical Sciences, 563 patients with head and neck cancer were treated in the period between January 2001–December 2002. In this group, 63 cases of SPT were found (10.5%), in out of which 40% were synchronic SPT and 60% – metachronic SPT. The primary localisation (index tumor) in which the probability of the second tumor development was higher was the oral cavity and the oral part of the pharynx (6 patients, i. e. 7.5% per year) and the larynx (26 patients, i. e. 6.5% per year). There were 56 men and 4 women. The factor of significant impact on the second tumor occurrence was the stage of the first tumor advancement (17 patients T1N0 and T2N0). It also correlates with higher grading of the histological examination. SPT was strictly connected with smoking and alcohol abuse (90% of patients). The meaningful factor was previous radiotherapy (50% of SPT). The majority of SPT cases were found when the patient complained about the neoplasm. The routine follow-up of patients and early detection of SPT is crucial for successful treatment.

Key words: head and neck cancer, second primary tumors, incidence, cancerogenesis, epidemiology, risk factors, detection, prevention.

1,5 proc./rok. Yamamoto średnie ryzyko SPT określił na poziomie 3,2 proc./rok, ale równocześnie dowiódł, że jest najwyższe u chorych, u których *index* był zlokalizowany w jamie ustnej lub w gardle i wynosił 8,55 proc./rok, natomiast ryzyko rozwoju drugiego nowotworu jest najniższe w przypadku raków części nosowej gardła oraz raków szczęki i wynosi 1,4 proc./rok. Dla porównania, w płucach lub w przełyku drugie nowotwory występują z częstością 4,9 proc./rok [42]. Erkal i wsp. stwierdzili jeszcze wyższe wskaźniki zapadalności dla nowotworów podniebienia miękkiego i języczka; prawdopodobieństwo wystąpienia SPT wynosiło 10 proc./rok, natomiast w toku 3-letniej obserwacji drugi nowotwór rozwinął się u 31 proc. chorych [10]. Autorzy są zgodni, że częstość występowania drugich nowotworów jest uderzająco wysoka w przypadku nowotworów jamy ustnej oraz części ustnej gardła [10, 39, 42].

Około 40 proc. to nowotwory synchroniczne, pozostałych 60 proc. to nowotwory metachroniczne [8, 13, 15, 37]. Haughey i wsp. uważają, że ponad połowa drugich nowotworów głowy i szyi ujawnia się przed upływem 2 lat, natomiast czas ujawnienia dłuższy niż 5 lat jest typowy dla innych lokalizacji [13]. Jones i wsp. w przebadanej grupie 274 chorych stwierdzili, że średni czas do ujawnienia się drugiego nowotworu wynosił 36 mies. [18], zaś Panosetti w grupie 855 chorych określił go na 45 mies., w tym 50 proc. pojawia się w ciągu 31 mies. [31]. Zasadne jest stosowanie protokołu 5-letniego ściślego monitorowania, ponieważ połowa guzów metachronicznych pojawia się przed upływem 5 lat [8]. Guzy metachroniczne częściej rozwijają się w przełyku lub w płucach, podczas gdy synchroniczne w rejonie głowy i szyi [24]. Shah i wsp. stwierdzili, że 75 proc. drugich nowotworów płuc rozwinęło się przed upływem 36 mies. i zaleca rygorystyczne monitorowanie cho-

rych w ciągu tego okresu po leczeniu [34].

Predylekcyjną lokalizacją pierwotną, przy zajęciu której znamienne częściej występują drugie nowotwory pierwotne jest jama ustna i część ustna gardła [2, 18, 20]. Erkal uważa, że metachroniczne nowotwory są częstsze, gdy *index* był zlokalizowany w ustnej lub krtańowej części gardła niż w okolicy nadgłośniowej, co potwierdzają badania Franco [10, 11]. Dla chorych z pierwotnym rakiem krtani częstość występowania SPT różni się w zależności od zajętego miejsca krtani. Silvestri stwierdził wyższe ryzyko rozwoju drugiego nowotworu w płucach, gdy ognisko pierwotne było w okolicy nadgłośniowej, co potwierdziły inne grupy badawcze [28, 36]. Przy pierwszym ognisku zlokalizowanym w krtani, w przeanalizowanej przez Nikolau grupie 42 SPT, 20 proc. drugich guzów rozwinęło się u chorych z lokalizacją przezgłośniową (*transglottic*) [28]. Leon ponadto stwierdził, że 5-letnie przeżycie, wolne od rozwoju SPT o lokalizacji w płucach dla pierwotnych raków głośni wynosi 94 proc., podczas gdy dla pierwotnych raków okolicy nadgłośniowej zaledwie 88 proc. [23]. Natomiast Cooper i wsp. nie znaleźli korelacji pomiędzy lokalizacją *I guza* a częstością wystąpienia drugiego nowotworu pierwotnego w obrębie głowy i szyi [5]. Schwartz i wsp. na podstawie wieloczynnikowej analizy potwierdzili prawidłowość, że rozwój SPT jest w najwyższym stopniu związany z dwoma niezależnymi czynnikami: lokalizacją nadgłośniową *indexa* oraz wiekiem chorego [23]. Rolę wieku chorego podkreślają także inni autorzy. Jones i wsp. dowiedli, że wiek poniżej 60. roku życia jest ważkim czynnikiem ryzyka rozwoju SPT [18].

Jeżeli pierwsze ognisko nowotworowe zlokalizowane jest w obrębie górnego odcinka dróg oddechowych lub drogi pokarmowej, to u 46 proc. chorych drugi niezależny nowotwór rozwija się także

w obrębie głowy i szyi, u 23 proc. w płucach, u 9 proc. w przełyku, u pozostałych 22 proc. w innych lokalizacjach, spośród których najczęściej w pęcherzyku żółciowym, co ma etiologiczny związek ze wspólnym czynnikiem ryzyka, tj. paleniem tytoniu [28, 20]. Kolejnym topograficznie odległym narządem, w którym relatywnie często lokalizowały się drugie nowotwory w grupie palaczy tytoniu był pęcherz moczowy [28]. W przypadkach raka krtani, drugi nowotwór najczęściej występował w płucach [24, 28]. Panosetti na podstawie 9-letnich obserwacji stwierdził pewną prawidłowość; synchroniczne nowotwory miały tendencję do lokalizowania się w najbliższym sąsiedztwie lub w miejscach bliskich anatomicznie, podczas gdy nowotwory metachroniczne rozwijały się na osi przewodu pokarmowego: jama ustna – gardło – przełyk oraz krtani – drzewo tchawiczo-oskrzelowe – płuca, co miałoby ścisły związek z ekspozycją na odrębne czynniki ryzyka: kancerogenne działanie alkoholu i dymu tytoniowego [31]. Podobnie Leon zauważył ścisłą korelację pomiędzy lokalizacją *indexa* i drugiego nowotworu pierwotnego. W przypadku pierwszego guza w jamie ustnej lub ustnej części gardła drugi guz również rozwijał się w tej lokalizacji. Jeżeli *index* był umiejscowiony w gardle dolnym, to drugi nowotwór powstawał w osi przewodu pokarmowego, najczęściej w gardle dolnym lub przełyku. Kiedy natomiast *index* był guzem krtani, to drugi nowotwór rozwijał się także w krtani lub w płucach czyli w osi dróg oddechowych [23]. W grupie 1 086 chorych z nowotworem głowy i szyi przebadanej przez Shaha guz płuca rozwinął się u 62 chorych, w 35 przypadkach potwierdzono SPT [34].

W grupie chorych z nowotworami głowy i szyi SPT 2-krotnie częściej występują u mężczyzn, ryzyko to Yamamoto ocenił na 3,7 proc. /rok, podczas gdy u kobiet wynosi 2,2 proc. /rok, a w całej analizowanej grupie odpowiednio 16 i 11

proc. [42]. To zróżnicowanie dla obu płci jest szczególnie wysokie w przypadku drugich ognisk zlokalizowanych w przełyku: kobiety 1 proc., mężczyźni 5,5 proc., i w płucach; odpowiednio 0,6 i 4 proc. Natomiast drugie ognisko pierwotne zlokalizowane w jamie ustnej relatywnie częściej stwierdzano u kobiet – 7,9 proc. niż u mężczyzn – 4,2 proc. [42].

Czynnikiem, który powinien mieć znaczący wpływ na częstość występowania drugich nowotworów metachronicznych jest stopień zaawansowania lokoregionalnego pierwszego nowotworu. Teoretycznie u chorych z pierwszym guzem ocenionym jako T1 lub T2 istnieje wyższe prawdopodobieństwo rozwoju SPT z powodu większej szansy zastosowania radykalnego leczenia i tym samym dłuższego czasu przeżycia. W tej grupie stosowane są również bardziej zachowawcze metody leczenia i w związku z tym zdecydowanie częściej chorzy powracają do poprzedniego stylu życia i nałogów. Dlatego też ta grupa chorych jest bardziej ekspozowana na rozwinięcie się SPT. Niemniej, przy ognisku pierwotnym zlokalizowanym w krtani nie stwierdzono, że na częstość występowania drugich pierwotnych nowotworów ma wpływ stopień zaawansowania lokoregionalnego *indexa* [35]. Guzy metachroniczne w grupie 514 chorych z rakiem krtani monitorowanych przez Nikolau rozwinęły się wśród 6,58 proc. ocenionych jako T1 i T2 oraz u 6,39 proc. jako T3 i T4 [28].

Wystąpienie drugiego nowotworu było częstsze u chorych, u których pierwszy nowotwór płaskonabłonkowy wykazywał wyższy stopień zróżnicowania histologicznego. SPT wystąpił u 9,5 proc. chorych z pierwszym guzem ocenionym histologicznie jako G1, u 6,99 proc. u chorych z G2 i 7,4 proc. z G3 [28].

Mnogie nowotwory w obrębie innych narządów, jak np. genetycz-

nie uwarunkowane zespoły MEN oraz mnogie raki pęcherza moczowego, będące przykładem kancerogenezy płaszczyznowej w wyniku rakotwórczego działania składników moczu, występują w odsetkach rzędu 3–6 proc., metachroniczne nowotwory jelita grubego 7 proc., czyli zdecydowanie niższych [26, 40]. Ponowne wystąpienie kolejnego nowotworu w obrębie głowy i szyi w tak wysokim odsetku nie ma charakteru prostej koincydencji, lecz jest wynikiem pewnego wzoru kancerogenezy u poszczególnych chorych oraz wynikiem ich nałogów i braku nawyków higienicznych [21, 25, 27]. Rozwój SPM w obrębie głowy i szyi jest niezaprzeczalnie związany ze spożyciem alkoholu i paleniem tytoniu [19, 30]. Istnieje ścisła zależność pomiędzy intensywnością palenia tytoniu i picia alkoholu a ryzykiem wystąpienia SPM [4, 6, 7, 14, 41]. Leon w wieloczynnikowej analizie SPT stwierdził, że 36–39 proc. mnogich nowotworów zostało wyindukowanych wieloletnim nałogowym paleniem tytoniu [22]. Hiama potwierdził zwielokrotnione ryzyko wystąpienia ponownego nowotworu krtani u palaczy, w zależności od czasu ekspozycji i liczby wypalanych papierosów [14]. Day i wsp. znaleźli bardzo silną korelację, zwłaszcza przy kombinacji obu czynników – palenia i picia, a u chorych z nowotworami jamy ustnej ściśle powiązaną z objętością spożywanego alkoholu [6]. Ryzyko rozwoju drugiego nowotworu maleje, gdy po wyleczeniu pierwszego ogniska chory rezygnuje z nałogów [20, 35]. Leon i wsp. stwierdzili, że ryzyko wystąpienia SPM rośnie u nałogowych palaczy 2-krotnie, ponadto jeżeli *index* był typowym guzem tytoniozależnym, to w 80 proc. drugi nowotwór rozwinie się także w obrębie jamy ustnej, gardła lub krtani [23]. Wśród chorych po częściowym usunięciu krtani z powodu raka, u których rozwinął się drugi guz, istniała statystycznie istotna korelacja z liczbą wypalanych papierosów [35]. Po-

nadto w klinicznie prawidłowej błonie śluzowej krtani eksponowanej na dym tytoniowy można znaleźć delecje chromosomów 9p21, 3p14, 3p21, co przemawia za *niemym* klinicznie początkiem kancerogenezy [32, 40]. Inni autorzy na podstawie retrospektywnej analizy nowotworów metachronicznych u palaczy i chorych niepalących nie stwierdzili statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami i uważają, że większe znaczenie niż zaniechanie palenia tytoniu w praktyce klinicznej mogą mieć metody mające na celu odwrócenie zmian molekularnych zachodzących w podścielisku na wskutek działania kancerogenów [37].

Kolejnym, ważkim czynnikiem ryzyka wystąpienia SPM jest radioterapia. Część autorów uważa, że radioterapia z powodu pierwotnego nowotworu może wiązać się z wyższym ryzykiem wystąpienia drugiego nowotworu pierwotnego w obrębie głowy i szyi [5, 17], inni nie potwierdzają tej zależności chociaż podkreślają, że rozwój drugiego nowotworu w polu uprzednio napromienianym powoduje większe trudności diagnostyczne oraz utrudnia leczenie drugiego guza i znacznie pogarsza prognozę [9, 18]. Biegunkowo odmienne wyniki badań przedstawili McGuirt i Ray, którzy wykazali, że częstość występowania drugiego nowotworu u chorych po leczeniu krtani napromienianiem wynosi 4,3 proc. i jest niższa niż u chorych po częściowych zabiegach chirurgicznych, u których jest szacowana na ok. 9,2 proc. [25]. Nikolau z kolei wykazał, że u chorych, u których zastosowano napromienianie jako metodę leczenia pierwszego nowotworu krtani, czas rozwinięcia się drugiego nowotworu był statystycznie istotnie dłuższy i wynosił 52 mies. w porównaniu z grupą leczoną chirurgicznie, w której SPT wystąpił średnio po 23 mies. [28]. Także Jones uważa, że radioterapia zastosowana w leczeniu pierwszego nowotworu nie była związana z większym ryzykiem

rozwoju drugiego nowotworu [18]. Z kolei Dolan i wsp. porównali 2 czynniki, które potencjalnie mogłyby mieć wpływ na wyjątkowo złe rokowanie u chorych ze SPM: stopień zaawansowania drugiego nowotworu oraz przebytą radioterapię. Badania te dowiodły, że chorzy napromieniani z szerokiego pola podczas pierwszej terapii rokują zdecydowanie gorzej, nawet przy niskich stopniach zaawansowania lokoregionalnego, zwłaszcza jeżeli drugi nowotwór rozwinął się w polu już napromienianym [9].

Odsetki przeżycia dla chorych, u których rozwinęło się drugie ognisko spadają gwałtownie w porównaniu z przeżyciami dla chorych z jednym guzem. Przeżycia 5-letnie wahają się od 8–12 proc. Drugie ognisko nowotworowe jest przyczyną zgonu w 71 proc. przypadków, podczas gdy pierwsze ognisko w 15 proc. [17, 18]. Przeżycia są lepsze w grupie chorych z nowotworami metachronicznymi [8]. Przeżycia 5-letnie u chorych z metachronicznymi nowotworami wynosiły 68,9 proc. dla *indexa*, a 26 proc. dla drugiego nowotworu. Dla chorych z nowotworami synchronicznymi średni czas przeżycia wynosił 18 mies., a przeżycia 5-letnie kształtowały się na poziomie 11,9 proc. [12]. Przeżycia w przypadku guzów synchronicznych zależą od tego, czy równoczesne wystąpienie dwóch nowotworów wymagało zdecydowanego zmodyfikowania leczenia; jeżeli tak to 5-letnie przeżycie spadało do 8 proc.; jeżeli można było zastosować typowy schemat leczenia to wynosiło 28 proc. [31]. Porównując stopnie zaawansowania nowotworu metachronicznego, krzywe przeżycia chorych z T1 i T2 były jedynie nieznacznie lepsze w porównaniu z T3 i T4 [9]. Ponadto, na 5-letnie przeżycia nie mają wpływu czynniki, takie jak lokalizacja nowotworów, ich utkanie histologiczne czy też sposób leczenia pierwszego i drugiego guza. Obserwacje te są zastanawiające, bowiem z doświadczenia klinicznego wynika, że

drugie pierwotne ognisko nowotworowe powinno być na ogół wykrywane we wcześniejszym stadium zaawansowania, ponieważ chory poddawany jest regularnym kontrolom po zakończeniu leczenia pierwszego ogniska. Rodzi się więc pytanie, dlaczego tak niewytłumaczalnie niskie pozostają odsetki wyleczeń i przeżyć oraz dlaczego drugie nowotwory pierwotne implikują tak złe rokowanie.

W grupie 1 086 chorych z nowotworem głowy i szyi przebadanej przez Shaha guz płuca rozwinął się u 62 chorych, w 35 przypadkach potwierdzono SPT. Niezależnie jednak od przerzutowego lub pierwotnego charakteru guza w płucu, średni czas przeżycia dla chorych, u których guz wykryto radiograficznie wynosił 14 mies., natomiast dla chorych, którzy sami zgłosili się z powodu dolegliwości wynosił 10 mies. [34]. Rutynowe monitorowanie chorych i wczesne uchwycenie drugiego nowotworu, podobnie zresztą jak wznowy, ma decydujący wpływ na powodzenie leczenia. Radiogram klatki piersiowej wykonywany raz w roku jest mało skutecznym narzędziem monitorowania, ponieważ ok. 66 proc. chorych zgłasza się z już rozwiniętymi objawami nowotworu płuc [7, 34]. Autorzy są zgodni, że przy wykrywaniu zarówno synchronicznych, jak i metachronicznych nowotworów płuc najskuteczniejszą metodą obrazowania jest tomografia komputerowa. W grupie chorych z nowotworami głowy i szyi czułość badania rentgenowskiego klatki piersiowej w porównaniu z tomografią komputerową wyniosła 21 proc. [16]. Wszyscy chorzy z SPT o lokalizacji w przełyku zgłaszali się z powodu dolegliwości [7].

Schwartz i wsp. na podstawie wieloczynnikowej analizy stwierdzili, że odsetki przeżycia po rozwinięciu się SPT są związane z dwoma niezależnymi czynnikami: lokalizacją drugiego nowotworu oraz kontynuowaniem nałogów palenia i picia alkoholu [33]. Chorych, u których wy-

stąpiły nowotwory metachroniczne charakteryzując zdecydowanie krótsze czasy przeżycia, niż w przypadku nowotworów synchronicznych [9].

MATERIAŁ

W Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej od stycznia 2001 r. do grudnia 2002 r. leczono 563 chorych z powodu nowotworów głowy i szyi. Wśród nich wykryto 63 przypadki SPM, co stanowi 10,5 proc. ogółu chorych onkologicznych. Wśród wykrytych SPM 35 proc. (22 chorych) to nowotwory synchroniczne, pozostałych 65 proc. (41 chorych) metachroniczne. U 39 spośród 63 chorych (61,9 proc.) oba nowotwory rozwinęły się w górnym odcinku dróg oddechowych i drogi pokarmowej, pochodziły z nabłonka wielowarstwowego płaskiego nierogowaciejącego błony śluzowej i miały utkanie raków płaskonabłonkowych. U 6 chorych oba nowotwory były zlokalizowane w obrębie ślinianek przyusznych i we wszystkich przypadkach miały utkanie *cystadenolymphoma* (*Tumor Whartin*). U 4 chorych oba ogniska nowotworowe wystąpiły na skórze twarzy. U pozostałych chorych drugi nowotwór był zlokalizowany w innych narządach. U 5 chorych w płucach (*adenocarcinoma*), u 2 w przełyku (*carcinoma planoepitheliale*), gruczole tarczowym (*carcinoma papillare*) i okolicy nadobojczykowej (*histiocytoza*), u 1 w gruczole krokowym (*adenocarcinoma*), w odbytnicy (*adenocarcinoma*) i w nerce (*nephroblastoma*).

WYNIKI

Częstość poszczególnych lokalizacji nowotworów pierwotnych u 41 chorych z metachronicznymi SPT przedstawiała się następująco: 6 – jama ustna i część ustna gardła, 26 – krtań, 2 – ślinianki, 4 – skóra twarzy i u pozostałych 3 inne. Najczęstszą lokalizacją drugiego nowotworu u chorych z metachronicznymi SPT była krtań – 10 chorych, jama ustna i część ustna gardła –

10, ślinianki – 2, skóra twarzy – 5, płuco – 4, przełyk – 2 i inne lokalizacje u 7. Predylekcyjną lokalizacją pierwotną, przy zajęciu której znowotworzenie częściej występowały drugie nowotwory pierwotne była jama ustna i część ustna gardła (6/80 leczonych chorych) oraz krtań (26/401 leczonych chorych), co stanowi odpowiednio zachorowania na poziomie 7,5 proc./rok i 6,5 proc./rok.

SPT dominowały wśród mężczyzn (56 mężczyzn, 4 kobiety). Czynnikiem, który miał znaczący wpływ na częstość występowania drugich nowotworów metachronicznych był stopień zaawansowania lokoregionalnego pierwszego nowotworu (17 chorych T1N0 i T2N0). Wystąpienie drugiego nowotworu było częstsze u chorych, u których pierwszy nowotwór płaskonabłonkowy wykazywał wyższy stopień zróżnicowania histologicznego (18 chorych z cechą *indexa* G1 i G2). Rozwój SPM w obrębie głowy i szyi w badanej grupie związany był ze spożyciem alkoholu i paleniem tytoniu (90 proc. chorych palących nałogowo, 50 proc. spożywających alkohol *częściej niż okazjonalnie*). Ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia SPM była radioterapia (50 proc. chorych z metachronicznymi SPT było uprzednio napromienianych).

Większość drugich nowotworów pierwotnych stwierdzono wówczas, gdy chory zgłaszał się z powodu związanych z nimi dolegliwości. Spośród 41 chorych z metachronicznymi SPT aż 33 (80 proc.) zgłosiło się z powodu pojawienia się niewystępujących dotąd dolegliwości lub podało ich pojawienie się podczas rutynowej wizyty kontrolnej.

Podsumowując, zarówno na podstawie piśmiennictwa, jak i badań własnych udowodniono, że rozwój drugiego nowotworu głowy i szyi może być związany szeregiem czynników, na które należałoby zwrócić uwagę w trakcie monitorowania. Do czynników epidemiologicznych należy zaliczyć młody

wiek chorych oraz nałogi picia alkoholu i palenia papierosów, zwłaszcza kontynuowane po zakończeniu leczenia pierwszego guza. Kolejnym jest lokalizacja pierwszego nowotworu w jamie ustnej, ustnej części gardła oraz w piętrze nadgłośniaowym krtani. Skrupulatnej kontroli wymagają chorzy napromieniani, trudni do oceny przedmiotowej z powodu przebytej radioterapii. Ponieważ większość drugich nowotworów pierwotnych jest stwierdzana wówczas, gdy chory zgłasza się z powodu związanych z nimi dolegliwości, wydaje się, że rutynowe monitorowanie chorych i wczesne uchwycenie drugiego nowotworu ma decydujący wpływ na powodzenie leczenia. Przyszłe wysiłki klinicyстів i badaczy powinny skupić się na opracowaniu bardziej efektywnego schematu monitorowania chorych, u których zakończono leczenie pierwszego nowotworu, na wykryciu potencjalnych markerów, które pozwoliłyby na wyselekcjonowanie grupy bardziej podatnej na rozwój SPT oraz na udokumentowaniu molekularnych podstaw kancerogenezy płaszczynowej, które mogłyby służyć jako metoda skryningu molekularnego w wybranych przypadkach rozsianych zmian przedrakowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Bilroth T. *Ein Gesamtbericht über die chirurgische Kliniken in Zurich und Wien während der Jahre 1870–1886. Erfahrungen auf dem gebiete der praktischen Chirurgie*. Berlin, Hirschwald 1879; 258.
2. Boysen M, Loven JO. *Second malignant neoplasm in patient with head and neck squamous cell carcinomas*. *Acta Oncol* 1993; 32: 283
3. Braakhuis BJM, Tabor MP, Leemans CR, van der Waal I, Snow GB, Brakenhoff RH. *Second primary tumors and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer: molecular techniques provide new insights and definitions*. *Head Neck* 2002; 24: 198.
4. Cianfriglia F, Di Gregorio DA, Manieri A. *Multiple primary tumors in patients with oral squamous cell carcinoma*. *Oral Oncol* 1999; 35: 157.
5. Cooper JS, Pajak TF, Rubin P, Tupchong L, Brady LW, Leibel SA, Laramore GE,

- Marcial VA, Davis LW, Cos JD. *Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the ROTG experience*. In J Radiat Onc Biol Phys 1989; 1: 449-56.
6. Day GL, Blot WJ, Shore RE, Mc Laughlin JK, Austin DF, Greenberg RS. *Second cancer following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol*. J Natl Cancer Inst 1994; 8: 131.
7. Dhooge IJ, De Vos M, Van Cauwenberg PB. *Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer: results of a prospective study and future perspectives*. Laryngoscope 1998; 108: 26.
8. 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; 116: 832.
9. Dolan R, Vaughan C, Fuleihan N. *Metachronous cancer: prognostic factors including prior irradiation*. Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 119: 619.
10. Erkal HS, Mendelhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. *Synchronous and metachronous squamous cell carcinoma of the head and neck mucosal sites*. J Clin Oncol 2001; 19: 1358.
11. 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: 615.
12. Gluckman JL, Crisman JD. *Survival rates in 548 patients with multiple neoplasms of the upper aerodigestive tract*. Laryngoscope 1983; 93: 71-4.
13. Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, Harvey J. *Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1992; 101: 105.
14. Hiyama T, Sato T, Yoshino K, Tsukuma H, Hanai A, Fujimoto I. *Second primary cancer following laryngeal cancer with special reference to smoking habits*. Jpn J Cancer Res 1992; 83: 334.
15. Hordijk GJ, De Jong JMA. *Synchronous and metachronous tumors in patients with head and neck cancer*. J Laryngol Otol 1983; 97: 619.
16. Houghton DJ, Hughes ML, Garvey C. *Role of chest CT scanning in the management of patients presenting with head and neck cancer*. Head Neck 1998; 20: 614.
17. Jovanovic A, van der Tol IGH, Schulten EAJM, Kostense PJ, de Vries N, Snow GB, van der Waal I. *Risk of multiple primary tumors following oral squamous cell carcinoma*. Int J Cancer 1994; 56: 320.
18. Jones AS, Morar P, Philips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR. *Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma*. Cancer 1995; 75: 1343.
19. Ju DMC. *A study of the behavior of cancer of the head and neck during its last and terminal phases*. Am J Surg 1964; 108: 552.
20. Khuri FR, Kim ES, Lee JL. *The impact of smoking status disease stage and tumor site on second primary tumor incidence and tumor recurrence in the head and neck retinoid chemoprevention trial*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10: 823.
21. Kulczyński B, Pruszczyk M, Wierzbicka M. *Incidence of second primary malignant neoplasms in patients treated for laryngeal cancer*. Otolaryngol Pol 1995; XLIX Supl. 20: 323-8.
22. Leon X, Quer M, Diez S, Orus C, Lopez-Pousa A, Burgues J. *Second neoplasm in patients with head and neck cancer*. Head Neck 1999; 21: 204.
23. Leon X, Ferlito A, Mayer CM, Saffiotti U, Shaha AR, Bradley PJ, Brandwein MS, Anniko M, Elluru RG, Rinaldo A. *Second primary tumors in head and neck cancer patients*. Acta Otolaryngol 2002; 122: 765.
24. Licciardello TJJ, Spitz MR, Hong WH. *Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck: second cancer of the head and neck, esophagus and lung*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17: 467.
25. McGuirt W. F, Ray M. *Second laryngeal cancers in previously treated larynges*. Laryngoscope 1999; 109: 1406.
26. Matthias C, Jahnke V, Jones PW, Hoban PR, Alldersea JE, Worrall SF, Fryer AA, Strange RC. *Cyclin D1, glutathione S-transferase and cytochrome p450 genotypes and outcome in patients with upper aerodigestive tract cancers: assessment of the importance of individual genes using multivariate analysis*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999; 8: 815.
27. Nees M, Homann N, Discher H, Andl T, Enders C, Herold-Mende C, Schuhmann A, Bosch FX. *Expression of mutated p53 occurs in tumor distant epithelia of head and neck cancer patients: a possible molecular basis for development of multiple tumors*. Cancer Res 1993; 53: 4189.
28. Nikolaou AC, Markou CD, Petridis DG, Danilidis IC. *Second primary neoplasms in patients with laryngeal carcinoma*. Laryngoscope 2000; 110: 58.
29. Ogden GE. *Second malignant tumors in head and neck*. Cancer, Br Med J 1991; 302: 193-4.
30. Okamura T, Aruga H, Inohara H, Matsunaga T, Schiozaki H, Kobayashi K. *Endoscopic examination of the upper aerodigestive tract for the presence of second primary cancers in head and neck cancer patients*. Acta Oto Laryngol Suppl. 1993; 501: 103.
31. Panosetti A, Luboinski B, Mamelle G, Richard JM. *Multiple synchronous and metachronous cancers of the upper aerodigestive tract: a nine year study*. Laryngoscope 1989; 99: 1267.
32. Scholes AG, Woolgar JA, Boyle AM, Brown JS, Vaughan ED, Hart CA, Jones AS, Field JA. *Synchronous oral carcinomas: independent or common clonal origin?* Cancer Res 1998; 58: 2003.
33. Schwartz LH, Ozisahin M, Zhang GN, Toubout E, De Vataire F, Andolenko P, Saint-Guily JL, Lougier A, Schlienger M. *Synchronous and metachronous head and neck carcinomas*. Cancer 1994; 74: 1933-8.
34. Shah SI, Applebaum EL. *Lung cancer after head and neck cancer: role of chest radiography*. Laryngoscope 2000; 110: 2033.
35. Silverman S, Gorsky M, Greenspan D. *Tobacco usage in patients with HNSCCs: a follow up study on habit changes and second primary oral/oropharyngeal cancers*. J Am Dent Assoc 1983; 106: 33.
36. Silvestri F, Bussani R, Cosatti C, Bosatra A. *High relative risk of second pulmonary cancer in patients affected by laryngeal cancer: difference by specific site of occurrence and lung cancer histotype*. Laryngoscope 1994; 104: 222.
37. Tomek MS, McGuirt WF. *Second head and neck cancers and tobacco usage*. Am J Otolaryngol 2003; 24: 24.
38. Waren S, Gates O. *Multiple primary malignant tumors: survey of the literature and statistical study*. Am J Cancer 1932; 16: 1358.
39. Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R. *Second malignant neoplasms in patients successfully treated with multimodality treatment for advanced head and neck cancer*. Head Neck Surg 2001; 6: 734.
40. Worsham M, Wolman S, Carey T, Zarbo R, Benninger M, van Dyke D. *Common clonal origin of synchronous primary head and neck squamous cell carcinomas: analysis by tumor karyotypes and fluorescence in situ hybridization*. Hum Pathol 1995; 26: 251.
41. Wynder EL, Mushinski MH, Spivak JC. *Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers*. Cancer 1977; 40: 1872.
42. Yamamoto E, Shibuya H, Yoshimura R, Miura M. *Site specific dependency of second primary cancer in early stage head and neck squamous cell carcinoma*. Cancer 2002; 7: 2007.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Małgorzata Wierzbicka**
 Klinika Otolaryngologii
 i Onkologii Laryngologicznej
 Akademia Medyczna
 ul. Przybyszewskiego 49
 60-355 Poznań