

# DUPLICITY ZHOUBNÝCH NÁDORŮ U NEMOCNÝCH S PLICNÍ RAKOVINOU

## DUPLICITY OF MALIGNANT TUMOURS IN LUNG CANCER PATIENTS

M. PEŠEK, M. LISÁ, M. TAMÁŠOVÁ

KLINIKA PLICNÍCH NEMOCÍ A TUBERKULÓZY FN UK PLZEŇ  
KLINIKA PNEUMOLOGIE A FTIZEOLOGIE FN UK BRATISLAVA

**Souhrn:** Autoři zhodnotili klinické údaje u 76 nemocných s ověřenou plicní rakovinou, u kterých byl současně, v předchorobí či následně zjištěn další zhoubný novotvar. V rozmezí let 1992–1997 se jednalo o 54 nemocných (4,36 %) z celkového počtu 1238 nemocných plicní rakovinou v Plzni a o 22 nemocných (8,0 %) z celkového počtu 275 pacientů v Bratislavě. Nejčastějšími duplicitními nádory byly karcinomy hlavy a krku, plic a gastrointestinálního traktu, u žen pak rakovina prsu a dělohy. Nejvyšší riziko manifestace duplicitní malignity je dle zjištění autorů do 7 let po zjištění prvního zhoubného novotvaru. V souboru jsou zahrnuti i 4 nemocní s nádorovou triplicitou. Pacienti se zhoubnými nádory představují významnou rizikovou skupinu i co do možností onemocnění rakovinou plic. Nicméně přežití nemocných nebývá výsledkem společného patologického působení více nádorů, ale úspěšností léčby nádorů více maligních. Výsledky autorů i literární údaje mluví pro aktivní přístup k terapii i vícečetných malignit.

**Klíčová slova:** rakovina plic, rakovina hlavy a krku, karcinom laryngu, karcinomy dělohy, karcinomy mléčné žlázy.

**Summary:** During the period 1992–1997, 76 patients suffering from lung cancer and some duplicate malignant tumours were treated in both Czech and Slovak institutes. There were 51 Czech duplicate tumour patients selected from 1238 lung cancer patients and 21 Slovak from 275, an average of 4.36% of Czech and 8% of Slovak lung cancer populations ( $p < 0.05$ ). Three of the Czech patients suffered from triplicate malignancies. The highest incidence of multiple tumours is in 60–69 old patients in both groups. The most frequent locations of second malignancy in men were head and neck cancer, second lung cancer and gastrointestinal tumours, whereas in women the first two were uterus and breast cancers. The highest risk of second malignancy appearance is till seven years after the first one. Common risk factors were cigarette smoking, genetic predisposition, occupational exposure to carcinogens and probably previous chemotherapy and/or radiotherapy as well as combinations of those. In general, in cancer patients, there is significant risk to develop a second malignant tumour, particularly during the first seven years after the first one. Our results as well as results of other authors justify an active therapeutic strategy even in such patients. It has been demonstrated that therapeutic outcome is comparable with other lung cancer patients.

**Key words:** multiple malignancy, second cancers, smoking lung cancer, head and neck cancer, laryngeal cancer, uterus cancer, breast cancer.

V pneumologické praxi se setkáváme s pacienty, u kterých v anamnéze, při vstupním vyšetření, či někdy až v průběhu následné péče zjišťujeme další zhoubný novotvar. Zlepšení diagnostiky a léčby, které pozorujeme výrazně zejména u mimoplicních zhoubných nádorů, zvyšuje pravděpodobnost dlouhodobého přežití či vyléčení mimoplicních malignit, ale přirozeně také i riziko onemocnět dalším zhoubným nádorem. Vzácněji se setkáváme se simultánní duplicitou či dokonce multiplicitou; zvláštní kapitolou je v tomto oboru plicní rakovina, kde celkem vzácně nalézáme synchronní či metachronní duplicitu (8, 15). Opačné situace, kdy se až v průběhu léčení plicní rakoviny objeví další, nejčastěji mimoplicní malignom, jsou s ohledem na fatalitu základní choroby výjimečné, nicméně také existují. V našem společném sdělení analyzujeme soubory nemocných duplicitními zhoubnými nádory, které jsme léčili na plzeňské a bratislavské plicní klinice v letech 1992–1997.

### Metodika a materiál

V uvedeném období jsme z celkového počtu nemocných hospitalizovaných na obou plicních klinikách pro morfologicky ověřenou plicní rakovinu vybrali ty, u kterých bylo v předchorobí, při vstupním vyšetření či následně, diagnostikováno další onemocnění zhoubným nádorem. Do souboru jsme nezařadili nemocné, u kterých jedna z malignit nebyla morfologicky ověřena anebo zde byla pravděpodobná souvislost plicního postižení s prvně diagnostikovanou malignitou.

Soubor nemocných z kliniky TRN Plzeň jsme označili jako soubor A a soubor nemocných z kliniky TRN Bratislava ve stejném období jsme označili jako soubor B. U obou souborů jsme stanovili procentuální podíl z celkového

počtu všech nemocných s plicní rakovinou za uvedené období a dále pak údaje týkající se pohlaví, věku, lokalizace, objevení první malignity, časový interval do vzniku duplicity. Zajímaly nás také rizikové faktory vzniku nádorového bujení (rodinná anamnéza, kouření a profesionální expozice kancerogenů a potenciálně kancerogenní vlivy související s léčbou – radioterapie anebo chemoterapie), případně kombinace více kancerogenních vlivů, jakož i morfologie obou malignit. Do souboru byli dále zařazeni i nemocní s více než dvěma morfologicky ověřenými zhoubnými nádory v uvedeném období. Oba soubory jsme porovnali co do statisticky významných rozdílů.

### Výsledky

Soubor A tvořilo celkem 54 nemocných (43 mužů a 11 žen, průměrného věku 64,2 roku, věkové rozmezí 47–82 let). Z celkového počtu 1238 nemocných s ověřenou plicní rakovinou, kteří byli na klinice TRN Plzeň hospitalizováni v uvedeném období, je to celkem 4,36 % pacientů. Čtyři nemocní (tři muži a žena) měli triplicitu zhoubných nádorů, 74letý muž následně ve dvacetiletém rozmezí melanom kůže zad, adenokarcinom sigmoidu a plicní rakovina. 64letá žena měla simultánní triplicitu (uroteliální karcinom ledviny, papilokarcinom ureteru a bronchioloalveolární karcinom). 56letý muž měl v předchorobí maligní lymfogranulom, po 20 letech se u něj manifestoval současně adenokarcinom pravé plice a bronchioloalveolární karcinom levé plice. 63letý muž prodělal rok po pravostranné horní lobektomii pro epidermoidní karcinom (stadium I) laryngektomii s následným ozářením pro karcinom laryngu. V průběhu následujícího roku byl u něj zjištěn duplicitní karcinom v levém horním plicním laloku.

Z uvedeného počtu 54 nemocných bylo celkem 46 kuřáků či bývalých kuřáků, u dvou nebyl údaj v anamnéze poznamenán. Nádorové onemocnění v rodinné anamnéze bylo zjištěno u 20 a pracovní rizika byla zjištěna u sedmi nemocných, léčba zářením, chemoterapií a kombinací obou byla zjištěna u 28 nemocných. Kombinace více faktorů (kuřáctví + pozitivní rodinná anamnéza) byla zjištěna u 13 nemocných, kuřáctví a profesionální anamnéza u třech, kuřáctví a léčení chemoterapií anebo radioterapií u 9 nemocných, pozitivní rodinná anamnéza a léčení chemoterapií a radioterapií u jednoho pacienta, a kombinace více než dvou faktorů 4 pacienti. Žádný časový odstup mezi manifestací prvního a druhého nádorového onemocnění – byl zjištěn u 11 pacientů. Roční odstup byl u pěti, dvouroční u pěti, tříletý u tří, čtyřletý u čtyř, pěti a šestiletý u třech, sedmiletý u pěti, devítiletý u dvou, desetiletý u tří, 11 letý u dvou, 12letý u tří, 18letý u dvou, 20letý u jednoho a 23letý u jednoho. Následně po objevení prvního plicního nádoru byl zjištěn další nádor u tří pacientů. Jeden nemocný se simultánní nádorovou plicní duplicitou byl 27 let před její manifestací léčen radioterapií pro maligní lymfogranulom krčních uzlin.

Nejčastější typy plicní rakoviny u mužů byla rakovina epidermoidní (53,5 %), následovala anaplastická velkobuněčná (16,3 %), malobuněčná (16,2 %) a adenokarcinom aj. (14 %). Nemocný se simultánní plicní duplicitou, kterého jsme do tohoto rozpočtu nezahrnuli, měl v jedné plíci rozsáhlé nekrotický adenokarcinom, v němž byl místy přítomen i diferencovaný dlaždicový karcinom s ložiskovou dediferenciací v malobuněčnou rakovinu. V druhé plíci pak byl nalezen bronchioloalveolární karcinom. U žen byly nejčastější adenokarcinom a malobuněčná rakovina (každá 36,4 %), následovala epidermoidní (18 %) a anaplastická velkobuněčná (9 %). Nejčastější primární nádory u mužů byly: nádory hlavy a krku a nádory plic, GIT, zhoubné lymfomy a nádory močového měchýře, u žen byly nejčastější nádory dělohy a prsu.

V souboru B bylo 22 nemocných (13 mužů, 9 žen a průměrný věk mužů byl 64,7 let, žen 59,33 let). Podíl nemocných s duplicitními nádory z celkového počtu 275 pacientů za sledované období činil 8,0 %. Nejčastější duplicitní nádory byly u mužů nádory hlavy a krku a nádory gastrointestinálního traktu a u žen rakovina mléčné žlázy a rakovina dělohy.

Také v tomto souboru byla nejčastěji postižena věková skupina mužů i žen 60–69 let věku.

V souboru B bylo celkem 80 % kuřáků či bývalých kuřáků, 50 % pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou nádorového onemocnění a jeden pacient s pozitivní pracovní anamnézou (expozice kancerogenů). Kombinaci rizikových faktorů kuřáctví a pozitivní nádorové rodinné anamnézy mělo v souboru B 40 % nemocných. Volba léčebných postupů u nemocných v souboru B směřovala rovněž k preferenci aktivního přístupu (jen 3 z 22 nemocných byli léčení symptomatickou terapií, 13,6 % nemocných bylo operováno pro duplicitní plicní rakovinu, a 68,2 % nemocných bylo léčeno chemoterapií anebo radioterapií).

## Diskuse

K nejčastějším prvním malignitám patřily v bratislavském souboru nádory hlavy a krku, za kterými následovaly nádory GIT a prsu. V plzeňském souboru byly nejčastějšími prvními rovněž nádory hlavy a krku, na druhém místě však byly nádory plic a následovaly nádory GIT. Duplicity byly častější u mužů a duplicitní nádory se nejčastěji manifestovaly v sedmém deceniu. Cahen (2) v Memorial Sloan – Kettering Cancer Center prokazoval nejčastěji primární nádory hlavy a krku, dále pak plic, prsu a GIT. Hofmann

a spol. (5) registrovali ve 14letém období 5,2 % duplicitních nádorů, z 59 duplicit bylo 17 plicních. U mužů byly na druhém místě karcinomy kůže a na třetím zhoubné lymfomy, u žen byla situace podobná jako v našich souborech Střední interval mezi oběma malignitami zjistili u plicních duplicit 4,9 roku, u mimoplicních byl tento interval u mužů 7 let, u žen pak 11 let.

Populace pacientů, kteří prodělali zhoubný nádor představuje rizikovou skupinu nejenom pokud jde o možnost recidivy, ale i z hlediska rizika onemocnění plicní rakovinou. V této populaci se další zhoubné novotvary vyskytují 4–11x častěji (2). Tentýž autor udává celkem 110 pozorování rakovinných multiplicit, předpokládá se zvýšená vnímavost k rakovině, přesto však jsou nádorové multiplicity chápány jako medicínská zvláštnost. Pro nádory prsu ústní dutiny, hlavy a krku, jícnu a plic se předpokládá společný kancerogen (2), jiná hypotéza (22) je založena na představě, že rakovina může být důsledkem metabolické deficiencie. V patogeneze těchto onemocnění se mohou uplatnit taková rizika, jako kuřáctví cigaret – je známý vztah kouření a výskytu nádorů hlavy a krku, plic, pánvičky ledvin, močového měchýře a děložního čípku. Rizikem mohou být i faktory genetické, jak předpokládá Sellers a spol. (16) a profesionální expozice kancerogenů, které dokládá Wright (19) na rozdíl od Rothweddera a spol. (15). Můžeme předpokládat i potenciálně kancerogenní účinky chemoterapie či radioterapie prvního ze zhoubných nádorů. Van Leeuwen (18) udává, že nemocní léčení radioterapií, ale i chemoterapií, pro zhoubné lymfomy, karcinomy mléčné žlázy a testikulární karcinomy, mají zvýšené riziko onemocnění plicní rakovinou. Toto riziko se výrazně zvyšuje u těch z nemocných, kteří současně či následně s uvedenou onkologickou terapií nezanechají kuřáckého návyku. Společným rizikovým faktorem mohou být podle literárních údajů i faktory dietetické (vysoký příjem tuků, nedostatečná konzumace zeleniny a ovoce). Wynder a spol. (20) dokládá význam zvýšené konzumace tuků pro rozvoj plicní rakoviny, nádorů hormonálně podmíněných a nádorů tračníku, u zvířat byl prokázán kancerogenní efekt tukové diety u nádorů kůže, mléčné žlázy, tračníku a slinivky. Jak vyplývá z analýzy našeho souboru, nacházíme často i vícečetné kombinace rizikových faktorů.

Na rozdíl od slovenského souboru jsme v českém zjišťovali časté duplicity plicních nádorů. Duplicitní plicní karcinomy se vyskytují podle údajů Doyle a Aisnera (4) 0,5 % pacientů s plicní rakovinou, ojedinělá pozorování z literatury uvádí i Petříková a spol. (14) a jí citovaní autoři. Kos a Důra (8) našli během 14 let v pitevním materiálu Šiklova ústavu duplicitní rakovinu plic u 1,55 % všech zemřelých na plicní rakovinu, podobnou frekvenci (1,2 %) udávají i Milleron a spol. (11). V našem souboru byla nejčastějším typem druhé plicní rakoviny rakovina malobuněčná. K rozlišení mezi metastázou a duplicitním plicním karcinomem mohou sloužit kromě Billrothových kritérií (cit. 8) ještě také rozdílný čas zdvojení obou malignit (Rothwedder 15) a podle Ichinose a spol. (6) také analýzy DNK nádorové tkáně metodou průtokové cytometrie, která může přispět k odlišení i u stejných histologických typů synchronních lézí od případných metastáz.

Relativně nízký výskyt tohoto typu duplicit nalezených až v době dispenzarizace patrně souvisí s vysokou fatalitou plicní rakoviny, jakožto prvního onemocnění. Podle zkušeností Auerbacha (cit. 8) je mnohočetné postižení respiračního epitelu kancerogeny ve smyslu dysplazie až karcinomu in situ velmi časté. Zde by se mohl uplatnit i změněný DNA profil jakožto důsledek předchozí chemoterapie anebo radioterapie (22), jakožto vyvolávající faktor proliferace. Epidermoidní a eventuálně malobuněčné rako-

**Tabulka č. 1 – Nádorové duplicity v závislosti na věku a pohlaví**

A			
Věk	muži	ženy	celkem
40-49	1	2	3
50-59	8	2	10
60-69	21	6	27
70-79	11	1	12
80-89	2	0	2
Celkem	43	11	54

**Tabulka č. 2 – Lokalizace první malignity u nemocných s plicní rakovinou**

A			
Lokalizace	muži	ženy	celkem
Hlava a krk	9	0	9
Plice	10*	0	10*
GIT	8	0	8
Prs	1	2	3
Děloha	0	4	4
Ovarium	0	1	1
Kůže (bazaliom)	1	1	2
Ledviny a močovod	3	1	4
Prostata	2	0	2
Močový měchýř	4	0	4
Zhoubné lymfomy	6	1	7
Maligní melanom	1	0	1
Celkem	43	11	54

Nemocný označený \* se simultánní plicní nádorovou duplicitou prodělal před 27 lety maligní lymfogranulom, je tedy započten dvakrát.

**Tabulka č. 3 – Primární lokalizace nádoru ve vztahu k morfologii plicní rakoviny**

A				
Lokalita	epidermoidní	malobuněčná	adenoca	anaplastická
Hlava a krk	8	0	2	0
Plice	1	7	1*	0
GIT	2	4	0	2
Prs	1	0	1	1
Děloha	1	3	0	0
Ovarium	0	0	1	0
Kůže (bazaliom)	2	0	0	0
Ledviny a močovod	2	0	1	1
Prostata	0	0	1	1
Močový měchýř	2	1	0	1
Zhoubné lymfomy	4	1	2	1
Celkem	23	16	9	7

viny jsou relativně vzácné, McElvaney a spol. (12) viděl na rozdíl od nás velmi častý výskyt vícečetných lézí plicního adenokarcinomu (19 % jím publikovaného souboru). Tak vysokou frekvenci výskytu multiplicit jsme nenašli ani u jiných, nám dostupných sdělení. Jako vzácné typy duplicit jsou například synchronní kombinace malobuněčné rakoviny a anaplastické velkobuněčné doložené Rohwedderem (15), kdy jeden z těchto nádorů reagoval příznivě na chemoterapii, zatímco druhý ve stejné době progredoval. Krejch a Zatloukal (9) léčili nemocnou, u které po chemoterapii dosažené úplné remisi malobuněčné rakoviny chirurgicky odstranili epidermoidní karcinom lokalizovaný v druhé plíci. Také pozorování našeho pacienta se simultánní duplicitou smíšeného karcinomu v jedné plíci a bronchioloalveolární rakoviny v plíci druhé patří k neobvyklým. Z našich nemocných duplicitním malobuněčným plicním karcinomem žijí dva bez známek nemoci déle než 2 roky po chemoterapii, dva další nemocní zemřeli na generalizaci zhoubného nádoru GIT, v době klinické remise rakoviny plic.

**Tabulka č. 4 – Časový odstup mezi manifestací prvního a druhého nádorového onemocnění**

A			
Roky	Počet pacientů	12	3
0	11	13	0
1	5	14	0
2	5	15	0
3	3	16	0
4	4	17	0
5	3	18	2
6	3	19	0
7	5	20	1
8	0	21	0
9	2	22	0
10	3	23	1
11	2	27	1
		Celkem	54

**Tabulka č. 5 – Nádorové duplicity v závislosti na věku a pohlaví**

B			
Věk	muži	ženy	celkem
30-39	0	1	1
40-49	1	1	2
50-59	2	1	3
60-69	6	6	12
70-79	3	0	3
80-89	1	0	1
Celkem	13	9	22
Průměrný věk	64,69	59,33	

**Tabulka č. 6 – Lokalizace první malignity u nemocných s plicní rakovinou**

B			
Lokalizace	muži	ženy	celkem
Hlava a krk	8	0	8
Ledviny	1	0	1
GIT	2	1	3
Prs	0	3	3
Uterus	0	2	2
Bazaliom	1	1	2
Prostata	1	0	1
M. Hodgkin	0	1	1
Celkem	13	8	21

**Tabulka č. 7 – Primární lokalizace nádoru ve vztahu k morfologii plicní rakoviny**

B			
Lokalita	epidermoidní	malobuněčná	adenoca
Hlava a krk	5	3	0
Ledviny	1	1	0
GIT	1	0	2
Prs	1	2	1
Uterus	1	0	1
Bazaliom	0	1	1
Prostata	1	0	1
M. Hodgkin	0	1	0
Celkem	10	8	4

Legenda k tabulkám:  
tab. 1-4: charakteristiky duplicitních nádorů u pacientů souboru A (Plzeň)  
tab. 5-7: charakteristiky duplicitních nádorů u pacientů souboru B (Bratislava)

Výskyt nádorových duplicit či dokonce multiplicit je znám i u nádorů kůže, orofaryngu, žaludku, střeva, ovaríí a mléčné žlázy, celkovou frekvenci výskytu zde uvádí Rohwedder (15) 2–4 %. Pokud jde o sdružení průduškové rakoviny s nádory faryngu a laryngu, prokazoval Massard (10), že plicní léze u nemocných s předchozí či simultánní rakovinou hlavy a krku jsou s největší pravděpodobností primární karcinomy průdušek. Rakovina laryngu nemusí nutně předcházet manifestaci rakoviny plic, jak dokládá pozorování jednoho z našich nemocných, u kterého se rakovina laryngu objevila rok po úspěšné operaci velmi limitované plicní rakoviny. V našem souboru jsou vícečetné zhoubné nádory u 4,28 %, ve slovenském souboru u 7,6 %, tento rozdíl je statisticky významný, nicméně pro tuto skutečnost nemáme zatím vysvětlení. Průkaz více zhoubných nádorů u individuálního pacienta by mohl do jisté míry vést k nihilistickému přístupu, pokud jde o terapii. Nicméně čtyřicetileté zkušenosti Cahena (2) před takovým přístupem varují, neboť i zde je možno dosáhnout relativně velmi dobrých výsledků. Hofman a spol. (5) dokládá u jimi chirurgicky léčených duplicit plicních nádorů 5leté přežití u 33 % souboru, u operovaných plicních karcinomů, kde prvním z novotvarů byl mimoplicní nádor, bylo 5leté přežití operovaných dokonce 48 %. Dokladem jsou kromě těchto zkušeností i například naše pozorování tří nemocných s triplicitou rakoviny, kteří žijí pět let po skončení terapie. Z našeho souboru bylo celkem 11 pacientů léčeno chirurgicky, což odpovídá frekvenci indikací chirurgické léčby u ostatních nemocných plicní rakovinou na naší klinice. Pouze 17 % nemocných našeho souboru bylo léčeno paliativní či hormonální léčbou, podobné radikální přístup volili i slovenští spoluautoři. Medián přežití našich nemocných od stanovení diagnózy druhé rakoviny je však poměrně nízký – 10 měsíců. Nicméně i z tohoto souboru žije déle než dva roky 10 % pacientů. Porovnáme-li distribuci typů plicní rakoviny manifestující se jako duplicitní nádorové onemocnění, zjistujeme, že nejčastějším typem je rakovina epidermoidní, na druhém místě je rakovina malobuněčná, následují adenokarcinom a anaplastická velkobuněčná rakovina.

U mužů je nejčastější epidermoidní karcinom, následují malobuněčné a anaplastické karcinomy, naproti tomu u žen jsou nejčastějšími typy adenokarcinom a malobuněčná rakovina. Tyto relace odpovídají údajům z onkologického registru pro muže i ženy s rakovinou plic, ale i některým publikovaným sdělením. Epidermoidní i malobuněčná rakovina mají nejméně výraznější vztah k rizikovým faktorům, jako je kouření a expozice k radioaktivním látkám, jak uvádějí Jedrychowski (7) a Wright (19), přičemž efekt zanechání kouření se více projevuje na poklesu výskytu rakoviny epidermoidní. V Damberově (3) souboru byl vztah plicní rakoviny a kouření u 80 % pacientů, tedy podobně jako v našem souboru. Podle Doyle a Aisnera (4) se rakovina plic vyskytuje i u nemocných s rakovinou jícnu a slivničky břišní, v žádném z našich souborů jsme však v uvedených dobách nádorové postižení těchto dvou orgánů nezaznamenali. Zvláštní problém mohou představovat i současně s plicní rakovinou zjištěné benigní či semimaligní nádory, v našem souboru měl 1 nemocný v průběhu operace zjištěný vedle plicního karcinomu ještě chondrohamartom, druhý pacient měl kromě následné duplicity plicní rakoviny ještě karcinoid odstraněný chirurgicky. Tyto nálezy by mohly být pokládány za metastatická ložiska a tak být příčinou odstoupení do zvažovaného operačního výkonu.

Závěry, které je možno z naší studie vyvodit, jsou podobné závěrům Cahena (2). I u vícečetných zhoubných nádorů není na místě léčebný konzervatismus, a je třeba usilovat o rychlý průkaz morfologie nádorových ložisek. Přežití takto postižených pacientů není výsledkem spolupráce dvou či více novotvarů, ale závisí na účinnosti kontroly toho z nádorů, který je více agresivní. U synchronních nádorů by se měly léčit oba nádory pokud možnou současně (jeden z našich nemocných žil po operaci synchronně se vyskytnuvšího karcinomu ledviny a plic šest let), jinak je na místě přednostní léčba zhoubnějšího novotvaru. Jinak je na místě pečlivá dispenzarizace nemocných po skončení terapie zhoubných nádorů, eliminace všech známých rakovinotvorných vlivů a zejména u nádorů aerodigestivní oblasti by mohla mít důležitý význam chemoprevence s užitím retinoidů a N-acetylcysteinu (Benner cit. 1).

#### Literatura:

1. Benner, S. E., Lippman, S. M., Hong, W. K.: Chemoprevention of Lung Cancer Chest 1995, 107, 316s–321s.
2. Cahen, W. G.: Multiple primary cancers of the lung, esophagus, and other sites. Cancer 40, 1977, 1954–1960.
3. Damber, L. A., Larsson, L.-G.: Smoking and lung cancer with special regard to type of smoking and type of cancer. A case-control study in north Sweden. Br. J. Cancer, 1986, 53, 673–681.
4. Doyle, L. A., Aisner, J.: in Roth, J. A., Ruckdeschel, J. C., Weisenburger, T. H.: Other Medical Problems of lung Cancer Patients Thoracic Oncology, W. B. Saunders company, 1989, s. 72.
5. Hofmann, H. S., Neef, H., Meyer, M., Zerkowski, H. R.: Zweitkarzinome der Lunge. Programm und Abstracts Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie, gemeinsam mit der 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, 11.–14. 3. 1998, s. 34.
6. Ichinose, Y., Hara, N., Ohta, M.: Synchronous lung cancers defined by deoxyribonucleic acid flow cytometry. J. Thorac Cardiovasc Surg September 1991, Vol. 102, No. 3, 418–424.
7. Jedrychowski, W., Becher, H., Wahrendorf, J., Basa-Cierpielek Z., Gomola, K.: Effect of tobacco smoking on various histological types of lung cancer. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1992, 118, 276–282.
8. Kos, S., Důra, J.: Duplicita bronchogenních karcinomů. Studia pneumologica et phthisiologica Cechoslovaca, 36, 1976, č. 5, 323–327.
9. Krejčich, F., Zatloukal, P., Petruželka, P.: Nádorová duplicita u bronchogenního karcinomu. Přednáška na vědeckovzdělávací schůzi České pneumofthiologické společnosti Praha, 6. 12. 1996.
10. Massard, G., Wihlm, J. M., Ameer, S., Jung, G. M., Rouge, C., Dumont, P., Roeslin, N., Morand, G.: Association of bronchial and pharyngolaryngeal malignancies. A reappraisal. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 1996, 10 (6), 397–402.
11. Milleron, B., Blanchon, F., Collot, L., Choffel, C., Akoun, G., Brocard, H.: Les cancers bronchiques épidermoïdes bilatéraux et révélation simultanée. Rev. fr. mal. respir., 6, 1978, 557–560.
12. McElvaney, G., Miller, R. R., Muller, N. L., Nelems, B., Evans, K. G., Ostrow, D. N.: Multicentricity of Adenocarcinoma of the Lung Chest, vol. 95, January 1989 Issue, 151–154.
13. Pešek, M.: Novodobé trendy v diagnostice a terapii rakoviny plic – habilitační práce, únor 1991.
14. Petříková, J., Polák, E., Jirásek, A., Stolz, J.: Sukcesivní duplicita bronchogenního karcinomu. Časopis lékařů českých, 1962, č. 35, 1065–1070.
15. Rohwedder J. J., Weatherbee, L.: Multiple Primary Bronchogenic Carcinoma with a Review of the Literature. American Review of Respiratory Disease, 1974, vol. 109, č. 4, 435–445.
16. Sellers, T. A., Potter, J. D., Bailey-Willson, J. E., Rich, S. S., Rothchild, H., Elston, R. C.: Lung Cancer Detection and Prevention: Evidence for an Interaction between Smoking and Genetic Predisposition Cancer Research (Suppl.), May 1992, 52, 2694s–2697s.

17. Sobue, T., Yamaguchi, N., Suzuku, T., Fujimoto, I., Matsuda, M., Doi, O., Mori, T., Furuse, K., Fukuoka, M., Yasumitsu, T., Kuwahara, O., Ichitani, M., Taki, T., Kuwabara, M., Nakahara, K., Endo, S., Sawamura, K., Kurata, M., Hattori, S.: Lung Cancer Incidence Rate for Male Ex-smokers According to Age at Cessation of Smoking. *Jpn. J. Cancer Res.* 84, June 1993, 601–607.
18. Van Leeuwen, F. E.: Second Cancers: in de Vita Vincent T. D. Jr., S. Hellman, *Principles and Practice of Oncology*, 5th Edition 1997, Lippincott – Raven, s. 2773–2792.
19. Wright, E. S., Couves, C. M.: Radiation-induced carcinoma of the lung – the St. Lawrence tragedy. *Journal of Thoracic and Cardiovascular surgery*, St. Louis, Vol. 74, No. 4, October 1997, 495–498.
20. Wynder, E. L., Taioli, E., Fujita, Y.: Ecologic Study of Lung Cancer Risk Factors in the U. S. and Japan, with Special Reference to Smoking and Diet *Jpn. J. Cancer Res.* 83, May 1992, 418–423.
21. Zajicek, G.: Hypothesis: Cancer is a metabolic deficiency. *The Cancer Journal*, vol. 4, No. 6, November – December 1991, s. 356.
22. Žaloudík, J., Janáková, L., Kocák, I., Fait, V., Vagunda, V., Rejthar, A., Bursa, J.: Změny DNA profilu maligního melanomu indukované chemoterapií. *Klinická onkologie* 1/96, s. 21–26.