

Fakt, że przedział między dawką terapeutyczną a letalną chemicznych leków cytostatycznych jest bardzo mały, a ich toksyczność wzrasta w przypadkach labilności psychicznej, zmian w przewodzie pokarmowym, zaburzeniach metabolicznych, niedoborach masy ciała, chorób płuc i układu krążenia, wymusza podjęcie badań nasilenia objawów niepożądanych najczęściej stosowanych skojarzeń leków. Jest to szczególnie istotne w populacji chorych na raka płuca, u których występują liczne czynniki obniżające tolerancję leczenia, a badania nasilenia objawów niepożądanych fragmentaryczne.

Celem pracy była ocena nasilenia objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego u 309 chorych na raka płuca po chemioterapii cytoredukcyjnej.

Materiał i metoda: materiał do badań stanowiły obserwacje kliniczno-laboratoryjne 309 chorych na raka płuca, którzy otrzymali chemiczne leki cytoredukcyjne.

Nasilenie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego oceniono w 5-stopniowej skali zgodnie z kryteriami ustalonymi przez WHO. Pod uwagę brano nudności, wymioty, biegunki, zapalenie błon śluzowych i stężenie aminotransferaz w krwi. Nasilenie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego analizowano w zależności od wieku, typu histopatologicznego i stopnia zaawansowania raka, skojarzenia i dawki leków oraz wyników terapii.

Wyniki: ustalono, że nasilenie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego było zależne od wieku chorych, rodzaju skojarzenia i dawek leków oraz od wyników leczenia.

Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występowały u ponad 80 proc. leczonych cytostatykami. Częstość ich występowania i nasilenie wzrastały z wiekiem leczonych i dawką cytostatyków, zwłaszcza Cisplatyny, Vepesidu i 5-Fluorouracylu, a także u osób, u których terapia była nieskuteczna.

Słowa kluczowe: cytoredukcyjna chemioterapia, objawy niepożądane, rak płuca.

Niepożądane objawy żołądkowo-jelitowe chemioterapii cytoredukcyjnej u chorych na raka płuca

The gastrointestinal side effects of chemotherapy in lung cancer patients

Krzysztof Opozda, Anna Słowik-Gabryelska

Klinika Chorób Płuc, Nowotworów i Gruźlicy Akademii Medycznej w Bydgoszczy

U przeważającej większości chorych na raka płuca stwierdza się niedożywienie o różnym stopniu nasilenia [19, 37, 38, 39, 40, 41]. Wynika to z nieprawidłowego żywienia i zaburzeń wchłaniania w przewodzie pokarmowym, spowodowanym wieloletnią ekspozycją na czynniki toksyczne, zwłaszcza dym tytoniowy [4, 10, 11]. Nie bez znaczenia jest tu także fakt, że rak płuca rozwija się głównie u osób starszych, obarczonych licznymi chorobami [9, 13, 18, 20, 23] zmniejszającymi tolerancję na leki. Z drugiej strony wiadomo, że chemiczne leki cytostatyczne są wysoce toksyczne, a margines między dawką terapeutyczną a zagrażającą życiu jest bardzo wąski. Różnorodność i nasilenie objawów niepożądanych w czasie chemioterapii są często dla chorych tak dotkliwe, że rezygnują oni z leczenia [1, 5, 6, 7, 17, 19, 24, 29].

W przebiegu chemioterapii najczęściej występują objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Są to:

- ▶ brak apetytu,
- ▶ nudności,
- ▶ wymioty,
- ▶ zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i przewodu pokarmowego,
- ▶ biegunki,
- ▶ uszkodzenie wątroby manifestujące się

podwyższonym stężeniem aminotransferaz we krwi.

Nudności i wymioty, mimo że są bardzo przykre dla leczonych, bardzo rzadko powodują zagrożenie życia w wyniku zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. Są one efektem podrażnienia ośrodka wymiotnego. Najcięższe wymioty obserwuje się po: cisplatynie, doxorubicynie, dakarbazynie, daktynomycynie, rzadziej po endoxanie, prokarbazynie, mitomycynie, 5-Fluorouracylu, karbaplatynie, pochodnych nitrozomocznika, a sporadycznie po alkaloidach barwinka, bleomycynie, methotrexacie, melfalanie, busulfanie [8, 14, 21]. Dolegliwości te nasilają się u osób:

- ▶ labilnych psychicznie,
- ▶ zestresowanych,
- ▶ wyniszczonych,
- ▶ źle odżywianych,
- ▶ z zaburzeniami metabolicznymi,
- ▶ z chorobami żołądka, jelit, nerek,
- ▶ zażywających inne leki [28, 29, 30, 42].

Kolejnym co do częstości występowania objawem niepożądanym chemioterapii jest zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego. Zapalenie błon śluzowych jamy ustnej może przybierać postać nieżytu, nadżerek z zakażeniami, owrzodzeń i krwawień

Tab. 1. Nasilenie żołądkowo-jelitowych objawów niepożądanych chemioterapii raka płuca

Rodzaj objawów niepożądanych	Liczba chorych	Odsetek chorych z nasileniem objawów niepożądanych w stopniu				
		0	1	2	3	4
żołądkowo-jelitowe:						
bilirubina i aminotransferazy	309	56,2	32,6	9,4	1,80	0
zapalenie błon śluzowych		62,5	24,4	9,1	2,8	1,5
nudności i wymioty		20,6	33,9	28,6	15,8	1,5
biegunki		48,3	24,6	17,7	7,9	1,5

The fact, that digestive tract toxicity of chemotherapy is very high, and malnutrition, bad biological state, the gastrointestinal lesions and other co-existing diseases enlarges it, made us to examine the side effects of chemotherapy in lung cancer patients. The additional motivation for these examinations was lack of publications in that matter.

The aim of presented examinations was to establish the real danger of chemotherapy in lung cancer patients.

Material and method: in 309 lung cancer patients, the number and intensity of gastrointestinal side effects of chemotherapy was assessed. There was established intensity of nausea/vomiting, diarrhea, oral lesions and SGOT/SGPT blood level.

The intensity of side effects of chemotherapy in 5 degree WHO scale was estimated.

The intensity of side effects of chemotherapy in dependence on the age, cellular type and stage of cancer, the dose and drugs combinations as well as on the results of therapy was analysed.

The results: in about 80% of lung cancer patients after chemotherapy the gastrointestinal side effects were seen. There was established that, the number and intensity of side effects of chemotherapy was dependent upon the age, the doses and drugs combinations.

The number and intensity of side effects of chemotherapy with age, and dose of drugs was growing. It concerns especially to Cisplatin, Vepesid and 5-Flupouracil.

The toxicity of chemotherapy upon the results of treatment was dependent. In ineffective chemotherapy the number and intensity of side effects was growing.

Key words: side effects, chemotherapy, lung cancer.

Tab. 2. Zależność nasilenia żołądkowo-jelitowych objawów niepożądanych chemioterapii od wieku chorych na raka płuca

Grupa wiekowa	Liczba badanych	Objawy niepożądane	Odsetek chorych z hematologicznymi objawami niepożądanymi o nasileniu				
			0	1	2	3	4
30-40 lat	35	bilirubina					
		i aminotransferazy	71,4	22,8	5,8	0	0
		zapalenie błon śluzowych	71,4	25,8	2,8	0	0
		nudności i wymioty	25,7	40,0	28,6	5,7	0
46-60 lat	163	biegunki	62,9	28,6	5,7	2,8	0
		bilirubina					
		i aminotransferazy	51,5	39,8	8,7	0	0
		zapalenie błon śluzowych	68,7	22,7	7,4	1,2	0
60 lat	111	nudności i wymioty	19,0	29,4	31,9	17,9	1,8
		biegunki	48,5	22,7	21,4	7,4	0
		bilirubina					
		i aminotransferazy	45,9	35,1	13,5	5,5	0
		zapalenie błon śluzowych	46,8	24,3	17,1	7,3	4,5
		nudności i wymioty	17,1	32,4	25,2	22,5	2,8
		biegunki	33,3	22,5	26,1	13,6	4,5

[31, 35]. Zapalenie błon śluzowych jelit objawia się bólami brzucha, biegunkami, często krwotocznymi [21, 22, 30].

Stan biologiczny chorych na raka płuca najprawdopodobniej zwiększa ryzyko i nasilenie objawów niepożądanych, co może być dodatkową przyczyną niepowodzeń leczenia.

Niedostatek opracowań dotyczących objawów niepożądanych skojarzeń leków cytostatycznych stosowanych u chorych na raka płuca, upoważnia do podejmowania badań w tym zakresie, zwłaszcza że chemioterapia cytostatyczna może negatywnie wpływać na czas i jakość życia.

Celem pracy była ocena nasilenia objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego podczas podawania najczęściej stosowanych skojarzeń leków cytostatycznych.

MATERIAŁ I METODA

Materiał do badań stanowiły obserwacje kliniczno-laboratoryjne 309 chorych na raka płuca, którzy otrzymali chemiczne leki przeciwnowotworowe w Pracowni Chemioterapii Kliniki Chorób Płuc, Nowotworów i Gruźlicy AM w Bydgoszczy. W badanej grupie było 68 (22 proc.) i 241 (78 proc.) mężczyzn w wieku od 37 do 73 lat (średnio 56,6 lat). Chemiczne leczenie cytoredukcyjne otrzymało 209 (68 proc.) chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i 100 (32 proc.) chorych na raka anaplastycznego drobnokomórkowego.

Chorzy na raka płaskonabłonkowego i wielkokomórkowego otrzymali leki w skojarzeniach: I. endoxan, lomustyna, cisplatyna, vincristyna/vindesina wg metody Le Chevaliera; leki te podano 70 chorym [24], II. adriamycyna, endoxan, methotrexat, procarbazylna wg metody Bitrama [5, 6]; leki te podano 13 chorym,

III. vepesid, cisplatyna wg metody Aisnera [2, 3]; leki te podano 41 chorym, IV. cisplatyna, mitomycyna skojarzone z endoxanem, adriamycyną lub vepesidem [32, 33, 34, 35]; leki te podano 37 chorym.

20 chorym na raka gruczołowego i chorym z rakiem wielkokomórkowym z komponentem gruczołowym podano chemioterapię cytoredukcyjną w skojarzeniach:

I. adriamycyna, cisplatyna, 5-fluorouracyl wg metody Clavro [25]; leki te podano 13 chorym,
II. vinblastyna, cisplatyna, mitomycyna wg metody Rosella [36]; leki te podano 4 chorym,
III. cisplatyna, vepesid wg metody Sirockiego [25, 26, 29]; leki te podano 3 chorym.

Chorzy na raka drobnokomórkowego (31 pacjentów) otrzymali chemioterapię:

I. CAV – endoxan, vinblastyna, adriamycyna [15, 16]; otrzymało 10 (32,3 proc.) leczonych,
II. adriamycyna, endoxan, cisplatyna, vepesid [2, 3]; otrzymało 10 (32,3 proc.) leczonych,
III. cisplatyna, vepesid [25, 26, 27, 28].

Oceny nasilenia objawów niepożądanych dokonano wg 5-stopniowej skali WHO od 0 do 4 [12, 31]. Badano nasilenie nudności i wymiotów, biegunek, zmian na błonach śluzowych jamy ustnej oraz stężenie aminotransferaz we krwi.

Ocena nasilenia objawów niepożądanych:
Nudności i wymioty:
0 – brak,
1 – umiarkowane nudności,
2 – wymioty przejściowe,

Tab. 3. Zależność nasilenia żołądkowo-jelitowych objawów niepożądanych od zaawansowania raka

Liczba chorych	Objawy niepożądane	Nasilenie objawów niepożądanych				
		0	1	2	3	4
postać ograniczona raka drobnokomórkowego						
31	pokarmowe	48,4	19,3	19,3	9,8	3,2
postać rozległa raka drobnokomórkowego						
69	pokarmowe	40,6	39,3	14,4	5,7	0
stopień I/II raka niedrobnokomórkowego						
11	pokarmowe	36,4	27,3	27,3	9,0	0
stopień III raka niedrobnokomórkowego						
132	pokarmowe	32,6	26,5	29,5	9,9	1,5
stopień IV raka niedrobnokomórkowego						
66	pokarmowe	13,5	36,4	33,3	12,1	4,1

3 – wymioty wymagające leczenia,
4 – wymioty nie poddające się leczeniu.

Biegunki:

0 – brak,
1 – luźne stolce,
2 – umiarkowane, dłużej niż 2 dni,
3 – ciężkie, wymagające leczenia,
4 – krwiste z odwodnieniem.

Błony śluzowe (objawy):

0 – brak objawów,
1 – obrzęk, zaczerwienienie,
2 – zaczerwienienie, owrzodzenia, jedzenie tylko pokarmów papkowatych,
3 – owrzodzenia, tylko dieta płynna,
4 – żywienie tylko pozajelitowe.

Aminotransferazy:

0 – < 1,25x N,
1 – 1,26 do 2,5 x N,
2 – 2,6 do 5 x N,
3 – 5,1 10 x N,
4 – > 10 x N.

Nasilenie niepożądanych objawów żołądkowo-jelitowych chemioterapii oceniano w grupach wiekowych pacjentów, typach komórkowych i stopniach zaawansowania raka, poszczególnych skojarzeniach leków i u osób, u których uzyskano pozytywną odpowiedź na terapię oraz u tych, u których terapia była nieskuteczna.

WYNIKI

Niepożądane objawy ze strony przewodu pokarmowego wystąpiły u ok. 80 proc. chorych na raka płuca, leczonych chemicznymi lekami przeciwnowotworowymi. U ok. 45 proc. leczonych stwierdzono podwyższenie stężenia aminotransferaz. U żadnego lezonego podwyższenie to nie było bardzo nasilone i utrwalone. U prawie 40 proc. stwierdzono zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, w tym u 4 proc. bardzo ciężkie, uniemożliwiające doustne żywienie. Nudności i wymioty występowały u ok. 80 proc. leczonych, w tym u prawie 18 proc. tak nasilone, że konieczne było

intensywne leczenie przeciwwymiotne i wyrównywanie zaburzeń wodno-elektrolitowych. U ponad 50 proc. leczonych występowały biegunki, w tym u ok. 10 proc. wymagające bardzo intensywnego leczenia (tab. 1.).

Analiza nasilenia objawów niepożądanych w zależności od wieku leczonych pozwoliła ustalić, że wraz z wiekiem zmniejszała się tolerancja leczenia: wzrastała liczba i nasilenie objawów niepożądanych leczenia. W grupie chorych powyżej 60. roku życia dramatycznie wzrosła liczba osób z ciężkimi powikłaniami żołądkowo-jelitowymi, w tym u części osób wystąpiło zagrożenie życia (tab. 2.).

Badanie nasilenia objawów niepożądanych chemioterapii w zależności od zaawansowania raka pozwoliło ustalić, że w miarę rozwoju nowotworu zwiększała się liczba chorych z umiarkowanie nasilonymi dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego. Jednak zależność ta nie była statystycznie znamienna. Nie stwierdzono też zależności nasilenia objawów niepożądanych od typu histopatologicznego raka. (tab. 3.).

Stwierdzono natomiast istotną zależność częstości występowania i nasilenia dolegli-

wości ze strony przewodu pokarmowego od skojarzenia leków cytostatycznych. Najwięcej i najcięższe objawy uboczne występowały po leczeniu Cisplatyną z Vepesidem oraz Cisplatyną z 5-Fluorouracylem i Dakarbazyną. Nieznacznie mniejsza była toksyczność skojarzenia Endoxanu z Mitomycyną, Cisplatyną i Vepesidem (tab. 4.).

Wyniki leczenia w istotny sposób wpływały na tolerancję chemioterapii. Progresa kojarzyła się ze wzrostem toksyczności terapii. Po nieskutecznym leczeniu wzrastała liczba i nasilenie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (tab. 5.).

OMÓWIENIE

Przeprowadzone badania potwierdzają hipotezę, że w populacji chorych na raka płuca tolerancja leczenia cytostatycznego jest gorsza niż u chorych na nowotwory spontaniczne, a uznane metody zapobiegania objawom niepożądanym chemioterapii są mało skuteczne [8, 14, 21, 22, 29, 30, 35]. W badanej grupie bowiem, mimo podawania leków zapobiegających wystąpieniu objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, po chemioterapii dolegliwości żołądkowo-jelitowe stwierdzono u ponad 80 proc. leczonych. Wśród chorych z dolegliwościami żołądkowo-jelitowymi, u prawie 40 osób nasilenie dolegliwości było tak duże, że wymagało bardzo intensywnego leczenia, aby uniknąć zagrożenia życia. Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego u chorych na raka płuca mogą być jedną z podstawowych przyczyn zmniejszenia łaknienia i dalszej, postępującej utraty masy ciała, co kojarzy się z pogarszaniem tolerancji leczenia i złym rokowaniem [19, 37].

W omawianej populacji chorych nie stwierdzono zależności nasilenia objawów niepożądanych od typu histopatologicznego raka, a zależność od stanu zaawansowania choroby nie była istotna. Natomiast stwierdzono istotną zależność nasilenia objawów niepożądanych chemioterapii od wieku chorych, sko-

Tab. 4. Zależność częstości występowania żołądkowo-jelitowych objawów niepożądanych chemioterapii od skojarzenia leków u chorych z zaawansowanym rakiem płuca

Skojarzenie leków	Liczba leczonych	Nasilenie objawów niepożądanych		
		0	1–2	3–4
postać rozległa raka drobnokomórkowego				
CAV	23	61,5	38,5	0
ADM + CTX + DDP + VP	25	33,3	60	6,7
DDP + VP	36	32	60	8
leczenie naprzemienne CAV i DDP + VP	16	37,5	56,3	6,3
III B i IV stopień zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego				
CTX + CCNU + DDP + VCR	70	34,4	52,8	12,8
CTX + ADM + Mtx + PCZ	13	38,5	61,5	0
DDP + VP16	44	4,6	77,2	18,2
DDP + MMC + CTX + VP	41	19,5	63,4	17,1
5-FU + ADM + DDP	13	15,4	61,5	23,1

Tab. 5. Zależność nasilenia żołądkowo-jelitowych objawów niepożądanych od wyników leczenia raka płuca

Liczba leczonych	Średni czas przeżycia	Nasilenie objawów remisja	Nasilenie objawów progresja	Nasilenie objawów remisja	Nasilenie objawów progresja
		czas życia, objawy 3–4	czas życia, objawy 3–4	czas życia, objawy 3–4	czas życia, objawy 3–4
postać ograniczona raka drobnokomórkowego					
31	12,6	13,5	6,6	7,2	17,4
postać rozległa raka drobnokomórkowego					
69	7,2	12,4	0	5,5	11,4
I, II, IIIA stopień zaawansowania raka niedrobnokomórkowego płuc					
28	13,5	15,2	7,2	8,6	14,4
IIIB, IV stopień zaawansowania raka niedrobnokomórkowego					
181	7,6	9,2	11,0	3,4	16,6

jarzenia leków i wyników terapii. Z wiekiem zmniejszała się tolerancja leczenia przeciwnowotworowego, co zostało udokumentowane wzrostem liczby i nasilenia dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego w porównywanych grupach wiekowych.

Ustalono też, że toksyczność terapii była zależna od skojarzenia i dawek leków. Najgorzej były tolerowane skojarzenia z udziałem dużych dawek Cisplatyny, Vepesidu, 5-Fluorouracylu. Te same cytostatyki, podawane w mniejszych dawkach, ale w skojarzeniach wielolekowych były mniej toksyczne, przy zbliżonej skuteczności. Uzyskane wyniki badań stwarzają racjonalne podstawy dla wysunięcia sugestii [19, 31, 35, 37, 38, 39, 41], że nieskuteczna chemioterapia u chorych na raka płuca nasila objawy niepożądane leczenia i pogarsza jakość życia.

WNIOSKI

Przeprowadzone badania pozwalają na wysnucie następujących wniosków:

- dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego w czasie chemioterapii raka płuca nie były zależne od typu histopatologicznego i zaawansowania nowotworu,
- dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego występowały u ponad 80 proc. chorych na raka płuca, leczonych chemicznymi lekami cytoredukcyjnymi,
- częstość i nasilenie dolegliwości w czasie chemioterapii chorych na raka płuca były zależne od wieku leczonych, skojarzenia i dawki cytostatyków oraz ich skuteczności.

PIŚMIENNICTWO

1. Abrams J, Doyle LA, Aisner J. *Staging, prognostic factors and special considerations in small-cell lung cancer*. Sem Oncol 1988; 15: 3, 261.
2. Aisner et al. *Doxorubicin, Cyclophosphamide, Etoposide, and Platinum for small-cell lung cancer*. Sem Oncol 1986; 13: 3, 54–62.
3. Aisner J et al. *Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamide, and Etoposide chemotherapy for small-cell lung cancer*. Cancer Chemotherapy Pharmacol 1992; 29, 54–62.
4. Ames BM. *Dietary carcinogens and anticarcinogens: Oxygen radicals and degenerative diseases*. Science, 1983; 221, 1256–1264.
5. Bitram JD, Desser RK, de Meester T, Golomb HM. *Metastatic non small-cell carcinoma: Therapy with*

cyclophosphamide, doxorubicin, methotrexate and procarbazine (CAMP). Jama. 1978; 240, 2743–46.

6. Bitran JD, Golomb HM et al. *Protochemotherapy in non small-cell lung cancer*. Cancer, 1986; 57: 44, 53.
7. Boesen E, Davis W. *Chemioterapia nowotworów*. PZWL, Warszawa 1972; 225–233.
8. Bovin HL, Mc Carty LE. *Neuropharmacology of chemotherapy induced emesis* Drugs. 1983; 25: 1, 8–17.
9. Boyars MC. *Clinical manifestation of carcinoma of the lung*. J Thoracochir Imagin 1991; 7, 21–28.
10. Bunn PA. *The treatment of non small cell lung cancer. Current perspectives and controversies, future directions*. Sem Oncol 1994; 21: 3, supp 6, 49–59.
11. Bunn PA. *Current perspectives in the treatment of non small cell lung cancer*. Lung Cancer, 1995; 12: supp 2, s 1–3.
12. Depierre A. *Cancers bronchiques*. Bristol-Myers Squibb, Paris 1996.
13. Doscroll BR, Berstein A. *A long term study of symptoms, spirometry and survival amongst home nebulizer users*. Resp Med, 1996; 90: 9, 561–569.
14. Gralla J. *Antiemetic efficacy of high dose metoclopramide: randomised trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy – induced nausea et vomiting*. New Engl J Med 1981; 305: 16, 905–9.
15. Greco F et al. *Therapy of oat cell carcinoma of the lung, complete remissions, acceptable complications and improved survival*. Br Med. J: 1978; 2, 10.
16. Greco F et al. *Small-cell lung cancer complete remission and improved survival*. Am J Med 1979; 66, 625.
17. Ihde D. *Non small cell lung cancer*. Engl J Cancer 1992; 327, 1434–1441.
18. Islam SS, Schottenfeld D. *Detecting FEV1 and chronic productive cough in cigarette smokers; a 25 Years prospective study of lung cancer incidence in Tecumesch*.
19. Jassem J. *Prospektywne, wielośrodkowe badania nad skutecznością leczenia chemicznego i napromieniania chorych na raka drobnokomórkowego płuc*. Rozprawa habilitacyjna, AM Gdańsk 1986.
20. Klech H, Kummer F. *Smoking causes chronic obstructive lung diseases and increased infections of the respiratory tract*. Vien Med. Wacheuscher 1994; 144: 22–23, 535–540.
21. Kotlarek-Hans S, Gabryś K. *Toksyczne i psychogenne przyczyny nudności i wymiotów związanych z leczeniem cytostatyicznym*. Pol Tyg Lek 1985; 40: 14–15, 417–420.
22. Kotlarek-Hans S, Orzechowska-Juzwenko K, Gabryś K. *Wymioty towarzyszące leczeniu cytostatyicznemu i ich zwalczanie*. Pol Tyg Lek 1984; 39: 47, 1555–9.
23. Lange P, Nyboye J, Appleyard M, Jenses J, Schnihr P. *Tobacco, lung cancer and chronic obstructive lung disease*. Results from the Osterbo Study Ugesker Leager 1993; 155: 30, 2333–2337.

24. Le Chevalier T et al. *Combined chemotherapy (vindesine, lomustine, cisplatin, cyclophosphamide) and radical therapy in inoperable, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the lung*. Cancer Therapy Rep. 1985; 69: 5, 469.
25. Lewiński T. *Nowotwory płuca*. [W:] Orłowski W. *Nauka o chorobach wewnętrznych*. PZWL, Warszawa. 1989; 214–251.
26. Lewiński T. *Stopniowanie raka płuca*. Lekarz Wojaskowy, 1992; 4, 378–382.
27. Lewiński T. *Rak płuca*. W: Kułakowski A, Towpik E. *Zasady rozpoznawania i leczenia nowotworów*. Wydawnictwo Polskiej Fundacji, Europejskiej Szkoły Onkologii, Warszawa 1997; 89–106.
28. Madej G. *Etiologia i patogeneza nowotworów*. Acta Med Press 1996. 153–156.
29. Madej G. *Chemioterapia onkologiczna dorosłych i dzieci*. PZWL, Warszawa. 1994; 23–41.
30. Noher D, Artur AZ, Peter JL. *Anticipatory nausea and/or vomiting*. Cancer Treatment Rev 1984; 11, 257–264.
31. Opozda K. *Badanie nad występowaniem objawów niepożądanych w przebiegu chemioterapii chorych na raka płuca*. Praca doktorska z Kliniki Chorób Płuc, Nowotworów i Gruźlicy AM w Bydgoszczy.
32. Pawlicki M, Krawczyk K, Krochmal M. *Wyniki chemioterapii chorych na raka płuca*. Pneumonol Alergol Pol 1986; 54: 4, 227.
33. Pawlicki M, Krochmal M, Krzemieniecki K. *Badanie nad możliwością uzyskania wieloletnich przeżyć u chorych na raka drobnokomórkowego płuca*. Pneumonol i Alergol Pol. 1992, 60: 5, 26–29.
34. Pawlicki M. *Rak płuca*. Farmacja Polska, 1997; 53: 21, 963–967.
35. Pawlicki M. *Powikłania po chemioterapii nowotworów złośliwych*. Terapia i Lek, 1983; 7–8, 185–196.
36. Rosell E, Gomez-Codina J et al. *A randomized trials comparing preventive chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer*. N Engl J Med, 1994; 330: 3, 153–158.
37. Słowik-Gabryelska A. *Kompleksowe badanie czynników o potencjalnym wpływie na skuteczność leczenia pierwotnego raka oskrzela*. Praca habilitacyjna AM w Poznaniu, 1991.
38. Słowik-Gabryelska A et al. *The influence of serum vitamin A deficit on the effectiveness of treatment in lung cancer patients*. Med. Sc Monitor 1996; 2; 5, 599–605.
39. Słowik-Gabryelska A. *Assesment of nutritional state in lung cancer patients*. Med Sc Monitor, 1996; 2: 5, 606–612.
40. Słowik-Gabryelska A, Szczepanik A, Kalicka A. *Jakość życia chorych na zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca po chemioterapii cytoredukcyjnej*. Pol Merk Lek 1999; 6: 31, 18–22.
41. Słowik-Gabryelska A, Kalicka A, Lasek W. *Wyniki paliatywnego, chemicznego leczenia cytoredukcyjnego chorych na zaawansowanego raka płuca*. Med Science Monitor, 1999; 5: 2, 226–232.
42. Wierzba K, Hanano M. *Cytostatics and immunosuppressive drugs*. [W:] Duckes MNG. Side Effects of Drugs. Annual 10, Elsevier Sci Publ BV. Amsterdam 1986, 390–421.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. n. med. prof. AM Anna Słowik-Gabryelska
Al. Powstańców Wielkopolskich 44/3
85-090 Bydgoszcz
lub: ul. Rybaki 31/2
61-884 Poznań