

Duża toksyczność chemioterapii cytoredukcyjnej w zestawieniu z jej małą skutecznością w leczeniu raka płuca, jest powodem popularnej, ale nie udokumentowanej opinii, że to leczenie może być większym obciążeniem niż rozwijający się nowotwór. Powyższe stwierdzenie spowodowało, że podjęto badania nad nasileniem objawów niepożądanych chemioterapii w tej populacji chorych.

**Cel pracy:** ustalenie nasilenia hematologicznych skutków ubocznych chemioterapii cytoredukcyjnej u chorych na raka płuca.

**Materiał i metoda:** u 309 chorych na pierwotnego raka płuca badano hematologiczne skutki uboczne chemioterapii. Nasilenie objawów niepożądanych oceniano na podstawie 5-stopniowej skali, opracowanej przez WHO. Nasilenie objawów badano w zależności od wieku, płci, typu komórkowego i stopnia zaawansowania raka, rodzaju skojarzenia leków, liczby kursów cytostatycznych oraz reakcji nowotworu na leki.

**Wyniki:** ustalono, że po chemioterapii, u ponad 93 proc. leczonych występowała leukopenia, w tym u 30 proc. agranulocytoza, u 6 proc. powikłana zakażeniami, wymagająca intensywnej stymulacji szpiku i leczenia przeciwnowotworowego. U ok. 80 proc. występowała anemia, w tym u 17 proc. tak ciężka, że przzerwano leczenie. U ok. 50 proc. leczonych stwierdzono małopłytkowość, w tym u 9 proc. z krwawieniami.

Nie stwierdzono zależności nasilenia hematologicznych skutków ubocznych od płci pacjenta i typu komórkowego raka. Ustalono natomiast statystycznie znamiennej zależność nasilenia objawów niepożądanych od wieku, rodzaju skojarzenia leków, liczby kursów cytostatycznych, zaawansowania raka w momencie podejmowania leczenia oraz od wielkości regresji nowotworu.

**Słowa kluczowe:** chemioterapia cytoredukcyjna, toksyczność chemioterapii, rak płuca.

# Hematologiczne skutki uboczne chemioterapii cytoredukcyjnej u chorych na raka płuca

## *The hematologic complications of chemotherapy in lung cancer patients*

Krzysztof Opozda, Anna Słowik-Gabryelska

Klinika Chorób Płuc, Nowotworów i Gruźlicy Akademii Medycznej w Bydgoszczy

Mała wrażliwość raka płuca na chemioterapię cytoredukcyjną, wyrażona niskim współczynnikiem leczniczym, wiąże się z koniecznością stosowania dużych dawek leków cytostatycznych w agresywnym skojarzeniach. Zwykle stosuje się skojarzenia 2 do 4 leków. Mimo znacznego zwiększenia skuteczności chemioterapii w chorobie nowotworowej, w przypadku raka płuca ocena jej wartości budzi duże kontrowersje [4, 9, 37]. Nawet po bardzo agresywnym leczeniu, odsetek remisji jest bardzo niski [1, 38, 39, 36, 34]. Toksyczność leków, zwłaszcza w stosunku do szybko proliferujących komórek gospodarza, jest tak duża, że może prowadzić do licznych, różnie nasilonych, objawów niepożądanych, często zagrażających życiu chorego [4].

Najczęstsze argumenty podnoszone przeciw temu leczeniu to:

- ▶ nieprzewidywalność odpowiedzi na leczenie,
- ▶ mała skuteczność terapii,
- ▶ duża toksyczność chemicznych leków cytoredukcyjnych.

U chorych na raka płuca, w czasie chemioterapii szczególnie często dochodzi do uszkodzeń w układzie krwiotwórczym. Uszkodzenie tego układu najczęściej objawia się:
 

- ▶ różnie nasiloną leukopenią z agranulocytozą,
- ▶ małopłytkowością ze skazą krwotoczną i niedokrwistością.

Skutkiem tych zaburzeń mogą być zakażenia, szybko prowadzące do zgonu [5, 13, 15, 16, 24, 27, 28].

W nowotworach spontanicznych stopień uszkodzenia układu krwiotwórczego zależy od:

- ▶ rodzaju leku,
- ▶ jednorazowej i łącznej dawki leku,
- ▶ przerw między kursami cytostatycznymi,
- ▶ osobniczej wrażliwości na leki.

U chorych na raka płuca toksyczne działanie leków cytostatycznych nie jest przebadane, mimo że zagrożenie objawami niepożdanymi u nich jest znacznie wyższe niż w nowotworach spontanicznych. Wynika to z faktu, że rak płuca jest nowotworem indukowanym czynnikami toksycznymi o działaniu rakotwórczym. Wieloletnia ekspozycja na te czynniki prowadzi do mniej lub bardziej ewidentnych uszkodzeń wszystkich tkanek, co zmniejsza tolerancję na leki [10, 18, 19, 25, 33, 34, 35].

Powyższe stwierdzenie uzasadnia podjęcie badań mających na celu ocenę nasilenia objawów niepożądanych chemioterapii u chorych na raka płuca.

### MATERIAŁ I METODA

Materiał do badań stanowiły obserwacje i badania kliniczno-laboratoryjne 309 chorych na raka płuca, którzy otrzymali chemioterapię cytoredukcyjną. W tej grupie było

Tab. 1. Hematologiczne objawy niepożądane

Hematologiczne objawy niepożądane	Nasilenie objawów niepożądanych				
	0	1	2	3	4
stężenie hemoglobiny – g/100ml	>11 g	9,5–10 g	8,0–9,4 g	6,5–7,9 g	<6,5 g
krwinki białe x1 000/mm <sup>3</sup>	>4,0	3,0–3,9	2,0–2,9	1,0–1,9	<1,0
płytki krwi x 1 000/mm <sup>3</sup> – krwawienia	>100	75–99	50–74	25–49	<25
	brak	minimalne	małe	nasilone	krwotoki

The unsatisfactory effects and toxicity of anticancer chemotherapy in lung cancer patients lead to the opinion that chemical cytotoxic treatment may worsen the quality of life more than the neoplasm itself.

That was the rationale of the examinations of hematologic side effects of chemotherapy in lung cancer patients.

The aim of these examinations was: establish the intensity of hematologic side effects of chemotherapy in lung cancer patients.

Material and method: in 309 lung cancer patients the intensity of hematologic side effects of chemotherapy was assessed. The intensity of lesions was estimated in 5 degree WHO scale. The intensity of side effects was analysed in relation with the age, gender, drug combination, number of therapeutic cycles, results of treatment, cellular type and stage of cancer.

The results: in 93% of patients hematologic disorders after chemotherapy were seen. In more than 90% of patients there was neutropenia, which included in 30% agranulocytosis with infections. In these patients, the intensive bone marrow stimulation and antibiotic treatment was necessary. In about 80% of patients anaemia was seen. In 17% of patients anaemia was severe, and anticancer treatment had to be terminated. In 50% of patients, the number of platelets was decreased, and in 9% of patients the bleedings occurred.

The dependence of hematologic side effects of chemotherapy upon the gender and cellular type of cancer was not established. But there was very close dependence on the age, the drug combinations, number of cytostatic cycles and stage of cancer.

Key words: hematologic side effects of chemotherapy, lung cancer.

Tab. 2. Nasilenie hematologicznych objawów niepożądanych chemioterapii

Rodzaj objawów niepożądanych	Liczba chorych	Odsetek chorych z nasileniem objawów niepożądanych w stopniu				
		0	1	2	3	4
<b>hematologiczne:</b>						
hemoglobina	309	17,9	36,8	27,9	15,6	1,8
krwinki białe		6,3	23,4	40,3	23,7	6,3
płytki krwi		49,2	29,2	12,8	6,1	2,7
krwawienia		73,5	17,9	8,6	0	0

68 kobiet (22 proc.) i 241 (78 proc.) mężczyzn. Wiek chorych 37 do 73 lata, średnio 56,5 lat. W badanej grupie:

- u 148 (47,9 proc.) chorych stwierdzono raka płaskonabłonkowego,
- u 42 (13,6 proc.) – raka anaplastycznego wielkokomórkowego,
- u 100 (32,4 proc.) – raka anaplastycznego drobnokomórkowego,
- u 19 (6,1 proc.) – raka gruczolowego.

W kwalifikacji do chemicznego leczenia przeciwnowotworowego brano pod uwagę:

- typ histopatologiczny raka,
- stan zaawansowania raka,
- stan ogólnej sprawności,
- współistnienie uszkodzeń narządów wewnętrznych.

Chemiczne leczenie przeciwnowotworowe otrzymało:

- 209 (68 proc.) chorych na raka niedrobnokomórkowego raka płuca, w tym:
  - 11 (5,3 proc.) osób z rakiem w I/II stopniu zaawansowania,
  - 132 (63,1 proc.) w III,
  - 66 (31,6 proc.) w IV stopniu.
- 100 (32 proc.) chorych na raka drobnokomórkowego, w tym:
  - 31 (31 proc.) osób z postacią ograniczoną,
  - 69 (69 proc.) chorych z postacią rozległą.

U każdego chorego dokonano oceny nasilenia wczesnych objawów niepożądanych chemioterapii, zgodnie z wytycznymi WHO [8, 26].

Hematologiczne objawy niepożądane chemioterapii cytoredukcyjnej (tab. 1.):

- 0 – nie obserwowano objawów niepożądanych,
- 1 – objawy niepożądane o niewielkim nasileniu,
- 2 – objawy niepożądane dość uporczywe,
- 3 – objawy niepożądane o znacznym nasileniu, ustępujące po leczeniu,
- 4 – objawy niepożądane stałe o nasileniu zagrażającym życiu.

Nasilenie hematologicznych objawów niepożądanych chemioterapii badano w zależności od:

- wieku,
- płci,
- typu histopatologicznego raka,
- stopnia zaawansowania raka,

- rodzaju skojarzenia leków,
- liczby kursów cytostacyjnych,
- reakcji guza na leki.

Badania te prowadzono w kontekście subiektywnej oceny jakości życia.

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 [17],
- II. adriamycyna, endoxan, methotrexat, procarbazylna wg metody Bitrama [6, 7]; leki te podano 13. chorym,
- III. vepesid, cisplatyna wg metody Aisnera [2, 3]; leki te podano 41 chorym;
- IV. cisplatyna, mitomycyna skojarzone z endoxanem lub adriamycyną lub vepesidem [29, 30, 31]; leki te podano 37. chorym.

Dwudziestu chorym na raka gruczolowego i chorym z rakiem wielkokomórkowym z komponentem gruczolowym podano chemioterapię cytoredukcyjną w skojarzeniach:

- I. adriamycyna, cisplatyna, 5 fluorouracyl wg metody Clavro [18, 19]; leki te podano 13. chorym,
- II. vinblastyna, cisplatyna, mitomycyna wg metody Rosella [32]; leki te podano 4. chorym,
- III. cisplatyna, vepesid wg metody Sirockiego [18, 19, 20, 22]; leki te podano 3. chorym.

Chorzy na raka drobnokomórkowego otrzymali chemioterapię:

- I. CAV – endoxan, vinblastyna, adriamycyna [11, 12] otrzymało 10 (32,3 proc.) leczonych,
- II. adriamycyna, endoxan, cisplatyna, vepesid [2, 3] otrzymało 10 (32,3 proc.) leczonych,
- III. cisplatyna, vepesid [18, 19, 20, 21, 23].

Oceny statystycznej wyników dokonano w Pracowni Informatyki Medycznej Akademii Medycznej w Bydgoszczy.

Statystyczną istotność korelacji między badanymi czynnikami ustalano testem chi kwadrat i testem t-Studenta.

## WYNIKI

Uzyskaliśmy następujące wyniki leczenia:
 

- u ponad 93 proc. chorych w czasie chemicznego leczenia przeciwnowotworowego wystąpiła leukopenia (prawie 30 proc. chorych wymagało intensywnego leczenia hematologicznego),

Tab. 3. Zależność nasilenia hematologicznych objawów niepożądanych chemioterapii od wieku chorych

Grupa wiekowa	Liczba badanych	Objawy niepożądane	Odsetek chorych z hematologicznymi objawami niepożądanymi o nasileniu				
			0	1	2	3	4
30–40 lat	35	hemoglobina	28,6	48,6	17,1	5,7	0
		leukocytoza	8,6	28,6	45,7	14,3	2,8
		granulocyty obojętnochłonne	5,7	14,3	42,8	28,6	8,6
		płytki krwi	62,8	31,4	5,8	0	0
		krwawienia	82,8	11,4	5,8	0	0
46–60 lat	163	hemoglobina	15,3	39,3	31,3	14,1	0
		leukocytoza	6,7	22,7	39,3	24,6	6,7
		granulocyty obojętnochłonne	0	12,9	36,3	39,8	11,0
		płytki krwi	51,5	31,9	11	5,6	0
		krwawienia	77,3	15,3	7,4	0	0
> 60 lat	111	hemoglobina	9,9	22,5	35,1	27	5,5
		leukocytoza	3,6	18,9	36	32,4	9,1
		granulocyty obojętnochłonne	0	10,8	33,3	43,2	12,7
		płytki krwi	33	24,3	21,6	12,6	8,2
		krwawienia	60,4	27	12,6	0	0

▶ ponad 6 proc. chorych zagrożonych było nieodwracalną agranulocytozą, konieczne było zaniechanie leczenia,

▶ u ponad 80 proc. chorych występowała anemia, w tym u 17 proc. bardzo ciężka, wymagająca intensywnego leczenia stymulującego szpik, przetaczania masy krwinkowej i zakończenia chemioterapii,

▶ u połowy chorych stwierdzono małopłytkowość, (u 9 proc. ciężką, z umiarkowanymi krwawieniami).

Wyniki przedstawiono w tab. 2.

Analiza zależności nasilenia hematologicznych objawów niepożądanych od wieku leczonych pozwoliła ustalić, że z wiekiem zmniejsza się tolerancja leczenia, wzrastała

bowiem liczba chorych z ciężką anemią, granulocytopenią i agranulocytozą oraz trombocytopenią. U starszych osób częściej też występowały krwawienia (tab. 3.).

Z przeprowadzonych badań wynika, że tolerancja chemicznego leczenia przeciwnowotworowego była tym mniejsza, im bardziej zaawansowany był proces nowotworowy w momencie podejmowania terapii. Dotyczyło to zarówno chorych na raka drobnokomórkowego, jak i niedrobnokomórkowego. Nie stwierdzono tu istotnych różnic zależnych od typu komórkowego raka. Im później podejmowano leczenie, tym częściej występowały ciężkie uszkodzenia układu krwiotwórczego, zwłaszcza układu białokrwinkowego. Częściej występowały zagrażające życiu zakażenia (tab. 4.)

Badaniem zależności nasilenia objawów niepożądanych od skojarzenia leków ustalono, że chorzy na raka drobnokomórkowego najlepiej tolerowali skojarzenie CAV (cyklofosfamid, adriamycyna, vinblastyna), a najgorzej skojarzenie DDP z VP (cisplatyna, vepesid). Po tym skojarzeniu było najwięcej ciężkich objawów niepożądanych. U chorych na raka niedrobnokomórkowego najlepiej było tolerowane skojarzenie CTX, ADM, Mtx, PCZ (cyklofosfamid, adriamycyna, methotrexat, prokarbazyna). Najwięcej ciężkich objawów niepożądanych występowało po podaniu skojarzenia: 5-FU, ADM, DDP (5-fluorouracyl, adriamycyna, cisplatyna). Najskuteczniejszy, przy stosunkowo dobrej tolerancji zestaw leków CTX, CCNU,

Tab. 4. Zależność nasilenia hematologicznych objawów niepożądanych od stopnia zaawansowania raka

Liczba chorych	Objawy niepożądane	Nasilenie objawów niepożądanych				
		0	1	2	3	4
<b>postać ograniczona raka drobnokomórkowego</b>						
31	hematologiczne zakażenia	38,7	29,1	16,1	16,1	0
		45,2	38,9	12,9	3,2	0
<b>postać rozległa raka drobnokomórkowego</b>						
69	hematologiczne zakażenia	31,9	30,5	20,3	13,0	4,3
		20,3	34,9	30,4	11,6	2,8
<b>stopień I/II raka niedrobnokomórkowego</b>						
11	hematologiczne zakażenia	27,3	36,4	27,3	9,0	0
		36,4	54,5	9,1	0	0
<b>stopień III raka niedrobnokomórkowego</b>						
132	hematologiczne zakażenia	24,2	30,3	32,6	11,2	1,5
		32,6	29,4	26,5	11,4	0
<b>stopień IV raka niedrobnokomórkowego</b>						
66	hematologiczne zakażenia	22,7	34,8	22,7	13,4	6,1
		24,3	37,9	21,5	12,1	4,5

**Tab. 5. Zależność częstości występowania hematologicznych objawów niepożądanych od skojarzenia leków u chorych z zaawansowanym rakiem**

Skojarzenie leków	Liczba leczonych	Nasilenie objawów niepożądanych		
		0	1-2	3-4
<b>postać rozległa raka drobnokomórkowego</b>				
CAV	13	61,5	30,8	7,7
ADM + CTX + DDP + VP	15	33,3	46,7	20,0
DDP + VP	25	20,0	56,0	24,0
Leczenie naprzemienne CAV i DDP + VP				
<b>IIIB i IV stopień zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego</b>				
CTX + CCNU + DDP + VCR	70	28,6	57,1	14,3
CTX + ADM + Mtx + PCZ	13	38,5	53,8	7,7
DDP + VP16	44	15,8	68,3	15,9
DDP + MMC + CTX +VP	41	14,7	65,8	19,5
5-FU + ADM + DDP	13	15,5	61,4	23,1

**Tab. 6. Zależność nasilenia hematologicznych objawów niepożądanych od wyników leczenia raka płuca**

Liczba leczonych	Średni czas przeżycia	Nasilenie objawów remisja czas życia, objawy 3-4		Nasilenie objawów progresja czas życia, objawy 3-4	
<b>postać ograniczona raka drobnokomórkowego</b>					
31	12,6	13,5	14,8	7,2	17,4
<b>postać rozległa raka drobnokomórkowego</b>					
69	7,2	12,4	15,6	5,5	20,4
<b>I, II, III A stopień zaawansowania raka niedrobnokomórkowego płuc</b>					
28	13,5	15,2	7,2	8,6	14,4
<b>III B, IV stopień zaawansowania raka niedrobnokomórkowego</b>					
181	7,6	9,2	11,0	3,4	19,8

DDP, VCR (cyklofosfamid, lomustyna, cisplatyna, winkrystyna) (tab. 5.)

Ustalono znamiennej zależność nasilenia objawów niepożądanych od skuteczności leczenia. W każdym typie histopatologicznym i stopniu zaawansowania nowotworu częściej i bardziej nasilone były objawy niepożądane chemioterapii u chorych, u których nie uzyskano regresji guza (tab. 6.)

## DYSKUSJA

Przeważająca liczba chorych na raka płuca już w momencie wykrycia nowotworu z powodu jego zaawansowania kwalifikuje się wyłącznie do leczenia objawowego. Umożliwia ono przeżycie od kilku tygodni do kilku miesięcy, a objawy związane z rozrastającym się nowotworem są coraz trudniejsze do opanowania [34].

W tej sytuacji coraz częściej stosuje się chemioterapię cytoredukcyjną. Celem jej jest złagodzenie objawów choroby, poprawienie jakości i ewentualne wydłużenie czasu przeżycia. Jednakże chemioterapia cytoredukcyjna jest obciążona dużym ryzykiem wystąpienia poważnych objawów niepożądanych.

Mimo że w odniesieniu do każdego leku cytoredukcyjnego objawy niepożądane są dobrze poznane, a kryteria oceny ich nasilenia ustalone, to w dalszym ciągu brak jest danych na temat toksyczności dla narządów, nawet najpopularniejszych skojarzeń leków cytostatyecznych, stosowanych w leczeniu raka płuca [26, 35].

Po chemioterapii najczęściej występują zaburzenia hematologiczne. W badanej grupie chorych występowały one u ponad 90 proc. leczonych. Dotyczyły głównie układu białokrwinkowego. U 33 proc. leczonych zagrażały poważnymi zakażeniami i wymagały bardzo intensywnego leczenia stymulującego szpik i leczenia antybiotykami. Poważnym problemem było też obniżenie liczby płytek krwi z różnie nasilonymi krwawieniami oraz anemiami, wymagająca nie tylko leków stymulujących szpik, ale także przetoczeń masy erytrocytarnej.

Nasilenie hematologicznych objawów niepożądanych pozostawało w związku z odpowiedzialnością na leczenie. Remisje kojarzyły się z mniejszą liczbą i nasileniem niepożądanych objawów leczenia, występowały znacz-

nie częściej u osób starszych. Były one znacznie bardziej nasilone, dłużej się utrzymywały i były bardziej odporne na leczenie. Wymagało to obniżenia dawek leków, wydłużenia przerw między kursami cytostatyecznymi, a często odstąpienia od leczenia. U wielu starszych chorych występowały poważne zakażenia, w tym u kilku chorych zagrażające życiu. Ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia szpiku, obniżenia odporności i wystąpienia zagrażających życiu zakażeń winno być zawsze brane pod uwagę przy programowaniu leczenia osób starszych.

W badanej grupie chorych nie stwierdzono zależności nasilenia objawów niepożądanych chemioterapii od płci pacjenta i typu histopatologicznego raka. Stwierdzono natomiast wyraźną zależność od liczby kursów cytostatyecznych i od rodzaju skojarzenia leków. Ta zależność musi być także brana pod uwagę przy doborze programu terapeutycznego.

## WNIOSKI

Przeprowadzone badania pozwalają na wysnucie następujących wniosków:

- ▶ u ponad 90 proc. chorych na raka płuca występowały hematologiczne objawy niepożądane po chemioterapii cytoredukcyjnej,
- ▶ częstość występowania i nasilenie objawów niepożądanych są zależne od wieku, zaawansowania raka, rodzaju skojarzenia leków i liczby kursów leczniczych,
- ▶ skuteczne leczenie przeciwnowotworowe poprawiało tolerancję na leki.

## PIŚMIENNICTWO

1. Abrams J et al. *Staging, prognostic factors, and special considerations in small cell lung cancer.* Sem Oncol 1988; 15, 261.
2. Aisner J 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 Chemother Pharmacol 1992; 29, 54-62.
4. Baizar JC et al. *Progress against cancer?* N Engl J Med 1986; 31, 1226-1232.
5. Baltzer L et al. *Oncology pocket guide to chemotherapy.* Mosby-Year Book, Inc. 1994.
6. 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.
7. Bitram JD, Golomb HM, Hoffman PC, Albain K, Evans R, Little A. G, Purl S, Skosey C. *Prochemotherapy in non small-cell lung cancer.* Cancer 1986; 57: 44, 53.
8. Depierre A. *Cancers bronchiques.* Bristol-Myers Squibb Oncologie. Paris 1996.
9. Ginsberg RJ. *Current status of combined modality therapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).* Onkologia Polska 1999; 1: 2, 29-31.
10. Goldie JH, Coldman AJ. *A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate.* Cancer Treat Rep 1999; 63, 1727-1733.
11. Greco FA, Richardson RL, Schulman SF. *Therapy of oat cell carcinoma of the lung, complete remis-*



- sion, acceptable complications and improved survival. *Br Med J* 1978; 2, 10.
12. Greco FA. *Small cell lung cancer complete remission and improved survival*. *Am J Med* 1979; 66, 625.
  13. Hoagland HC et al. *Hematologic complications of cancer chemotherapy*. In: Perry MC (ed). *The chemotherapy source book*. 1992; 498-507.
  14. Jassem J. *Paliatywna radioterapia, chemioterapia i leczenie hormonalne*. W: Hebanowski M i wsp. *Podstawy opieki paliatywnej w chorobach nowotworowych*. PZWL, Warszawa, 1998, 149-157.
  15. Jędrzejczak WW. *Hematologiczne skutki uboczne chemioterapii nowotworów, ogólna charakterystyka i zasady postępowania*. *Pol Arch Med Wewn* 1984; 71: 2, 65-70.
  16. Krzakowski M. *Postępy w zakresie leczenia wspomagającego w raku płuca*. *Nowotwory* 1997; 47: 3, 75-82.
  17. Le Chevalier TL, Arriagada R, Balderon P, Martin M, Durox P, Jacquotte A, Sanco-Garnier H, Rousse J. *Combined chemotherapy (vindesine, lomustine, cisplatin, cyclophosphamide) and radical therapy in inoperable, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the lung*. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 5, 469.
  18. Lewiński T. *Nowotwory płuca*. [W:] Orłowski W. *Nauka o chorobach wewnętrznych*. PZWL, Warszawa, 1989; 214-251.
  19. Lewiński T. *Nowotwory płuca*. [W:] Orłowski W. *Nauka o chorobach wewnętrznych*. PZWL, Warszawa 1992; 75-81.
  20. Lewiński T. *Stopniowanie raka płuca*. *Lekarz Wojskowy* 1992; 4, 378-382.
  21. Lewiński T. *Rak płuca*. [W:] Kulakowski A, Towpik E. *Zasady rozpoznawania i leczenia nowotworów*. Wydawnictwo Polskiej Fundacji, Europejskiej Szkoły Onkologii, Warszawa 1997; 89-106.
  22. Madej G. *Chemioterapia nowotworów*. PZWL, Warszawa 1994; 42-60.
  23. Madej JA. *Etiologia i patogeneza nowotworów*. *Acta Med Press* 1996; 153-156.
  24. Murphy SB. *Secondary acute myeloid leukemia following treatment with epipodophyllotoxins*. *J Clin Oncol* 1993; 11, 199-201.
  25. Niemirowska-Mikulska H. *Pielęgniarstwo w chorobach płuc*. PZWL, Warszawa 1994; 59-65.
  26. Opozda K. *Badanie nad występowaniem objawów niepożądanych w przebiegu chemioterapii chorych na raka płuca*. Praca doktorska z Kliniki Chorób Płuc, Nowotworów i Gruźlicy Akademii Medycznej w Bydgoszczy, 1999.
  27. Orzechowska-Juwzenko K i wsp. *Chemioterapia nowotworów*. PZWL, Warszawa 1990; 22-67, 116-123.
  28. Papliński Z, Jassem J. *Rak płuca*. PZWL, Warszawa 1994.
  29. Pawlicki M, Krawczyk K, Krochmal M. *Wyniki chemioterapii chorych na raka płuca*. *Pneumonol i Alergol Pol* 1986; 54: 4, 227.
  30. Pawlicki M, Krochmal M, Krzemienicki K. *Badanie nad możliwością uzyskania wieloletnich przeżyć u chorych na raka drobnokomórkowego płuca*. *Pneumonologia i Alergologia Pol* 1992; 60: 5-6, 26-29.
  31. Pawlicki M. *Rak płuca*. *Farmacja Polska* 1997; 53: 21, 963-967.
  32. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Canto A, Mate J. L, Li S, Roig J, Olazabal A. *A randomized trials comparing preventive chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer*. *The New Engl Med* 1994; 330: 3, 153-158.
  33. Roszkowski K i wsp. *Drobnokomórkowy rak płuca*. Monografia Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa 1993.
  34. Słowik-Gabryelska A. *Kompleksowe badanie czynników o potencjalnym wpływie na skuteczność leczenia pierwotnego raka oskrzela*. Rozprawa habilitacyjna, Poznań 1991.
  35. Słowik-Gabryelska A. i wsp. *Jakość życia chorych na zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca po chemioterapii cytoredukcyjnej*. *Pol Merkuriusz Lek* 1999; 6: 31,18-22.
  36. Słowik-Gabryelska A, Kalicka A, Lasek W. *Results of palliative cytoreduction chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer*. *Medical Sc Monitor* 1999; 5: 2, 226-232.
  37. Spiro SG. *Probable role of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)*. *Oncologia Polska* 1999; 1: 2, 33-36.
  38. Szczepek B. *Postępowanie w drobnokomórkowym raku płuca*. *Pulmonologia i Alergologia Pol* 1998; 66: 1-2, 143-149.
  39. Zatoński et al. *Atlas of cancer of mortality in Poland*. Springer Verlag, Heidelberg 1998.

**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