

Niedostatek badań objawów niepożądanych chemioterapii w populacji chorych na raka płuca przy znacznie zwiększonym ryzyku ich wystąpienia uzasadnia podjęcie wnikliwych prac badawczych w tym zakresie.

Celem prezentowanej pracy była ocena nasilenia neurologicznych objawów niepożądanych chemioterapii cytoredukcyjnej u chorych na raka płuca.

Materiał i metoda: u 309 chorych na raka płuca badano częstość występowania i nasilenie objawów niepożądanych skojarzeń leków cytostatyycznych, stosowanych w leczeniu tego nowotworu. Nasilenie objawów niepożądanych oceniano w 5-stopniowej skali opracowanej przez WHO. Ocenie podlegało nasilenie objawów niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zaburzenia świadomości), nerwów obwodowych (parestezje, porażenia, bóle). Nasilenie objawów niepożądanych oceniano w kontekście wieku, typu komórkowego i stanu zaawansowania raka, rodzaju skojarzenia leków oraz wyników terapii.

Wyniki: ustalono, że neurologiczne objawy niepożądane chemioterapii wystąpiły u ponad 50 proc. chorych leczonych z powodu raka płuca. Najczęściej były to różnie nasilone zaburzenia świadomości, w tym u 4 proc. śpiączka. Uszkodzenie nerwów obwodowych stwierdzono u ponad 45 proc. leczonych. Liczba i nasilenie objawów niepożądanych było zależne od wieku leczonych, zaawansowania raka w momencie podjęcia leczenia, stosowanego skojarzenia leków i wyników terapii. Wraz z wiekiem i stopniem zaawansowania raka zmniejszała się tolerancja leczenia. Mniejsza skuteczność terapii także zwiększała jej toksyczność.

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

Neurologiczne objawy niepożądane chemioterapii cytoredukcyjnej u chorych na raka płuca

The neurologic side effects of chemotherapy in lung cancer patients

Krzysztof Opozda, Anna Słowik-Gabryelska

Katedra i Klinika Chorób Płuc, Nowotworów i Gruźlicy Akademii Medycznej w Bydgoszczy

Mała podatność raka płuca na chemiczne leczenie cytoredukcyjne, duże zaawansowanie nowotworu już w momencie jego wykrycia i zły stan biologiczny tej populacji chorych [33], powoduje obniżenie tolerancji na podawane leki [24, 25], tak że jest ona znacznie gorsza niż w nowotworach spontanicznych [25]. Mimo tak niskiej oceny wartości chemioterapii w leczeniu raka płuca, jest ona powszechnie stosowana w zaawansowanej fazie choroby jako leczenie z wyboru, które ma złagodzić objawy rozwijającego się nowotworu i ewentualnie wydłużyć czas przeżycia [14, 19, 33, 34, 35, 36, 37]. Należy się jednak liczyć z poważnymi konsekwencjami terapii. Wobec niedostatku badań nasilenia objawów niepożądanych chemioterapii u chorych na raka płuca istnieje wiele kontrowersji na temat ich wpływu na przebieg choroby [11, 38]. Objawy niepożądane wywoływane przez każdy cytostatyk są dobrze poznane [3, 4, 5, 10, 15, 21, 22, 27, 32], jednak brakuje dostatecznie udokumentowanych danych na temat ich toksyczności dla chorych na raka płuca, zwłaszcza w stosowanych skojarzeniach. Powyższe stwierdzenie uzasadnia podjęcie kompleksowych badań nad wpływem warunków i częstości występowania oraz nasilenia objawów niepożądanych chemioterapii. Chemiczne leczenie cytoredukcyjne powoduje u większości leczonych różnie nasilone zaburzenia hematologiczne, skórne, łysienie, zapalenia błon śluzowych, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, zakażenia, gorączkę, uszkodzenia układu moczowo-płciowego i objawy neurologiczne.

Neurologiczne objawy przeważnie dotyczą centralnego układu nerwowego, rzadziej nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego. Uszkodzenie CUN zwykle objawia się zaburzeniami świadomości. Im cięższe uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, tym cięższe zaburzenia. Uszkodzenia nerwów obwodowych manifestują się parestezjami, niedowładami, a nawet porażeniami. Uszkodzenia układu autonomicznego objawiają się bólami głowy, zuchwy, nerwobólami, sennością lub bezsennością, stanami depresyjnymi, a nawet drgawkami [1, 2, 3, 5, 8, 15, 16, 23, 25, 26, 37, 39].

Celem podjętej pracy była ocena neurologicznych objawów niepożądanych generowanych przez stosowane w raku płuca skojarzenia cytostatyków.

MATERIAŁ I METODA

Materiał do badań stanowiły obserwacje kliniczno-laboratoryjne 309 chorych na raka płuca, którzy otrzymali chemiczne leki cytoredukcyjne w Pracowni Chemioterapii Kliniki Chorób Płuc, Nowotworów i Gruźlicy Akademii Medycznej 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 niedrobnkomórkowego raka płuca i 100 (32 proc.) chorych na raka anaplastycznego drobnkomórkowego.

Chorzy na raka płaskonabłonkowego i wielkomórkowego otrzymali leki w skojarzeniach:

Tab. 1. Nasilenie neurologicznych objawów niepożądanych chemioterapii raka płuca

Rodzaj objawów niepożądanych	Liczba chorych	Odsetek chorych z nasileniem objawów niepożądanych w stopniu				
		0	1	2	3	4
neurologiczne:						
zaburzenia stanu świadomości	309	50,8	27,8	17,7	3,7	0
uszkodzenia nerwów obwodowych		50,0	27,1	16,4	6,5	0
bóle		54,5	23,2	13,1	8,3	0,9

The lack of published data on the side effects of the most commonly used combinations of antineoplastic drugs in lung cancer patients focused our attention on this problem.

The aim of the study was the evaluation of number and intensity of neurologic side effects of chemotherapy in lung cancer patients.

Material and method: in 309 lung cancer patients the frequency and intensity of side effects of combined chemotherapeutic regimes was assessed. The intensity of side effects of chemotherapy in accordance to 5 degree WHO scale was estimated. The symptoms of cerebral and peripheral nerves lesions were measured in above mentioned scale.

In all patients the state of consciousness was assessed: alert, transient lethargy, somnolence <50% of walking hours, somnolent >50% hours, coma.

Peripheral nerves: none, paresthesias and/or decreased tendon reflexes, severe paresthesias and/or mild weakness, marked motor loss, paralysis.

The dependence of intensity of side effects of chemotherapy on age, cellular type and stage of cancer, the drug combination and effects of treatment was examined.

The results: The neurologic side effects of chemotherapy in more than 50% of patients were seen. Mostly there were disturbances of consciousness, including in 4% coma.

In 45% of patients lesions of peripheral nerves were observed.

Intensity of neurologic side effects of chemotherapy in lung cancer patients was dependent on the drug combinations, age, stage of cancer and results of treatment.

In older patients, in advanced cancer and ineffective treatment the toxicity of applied chemotherapy was greater. The toxicity of chemotherapy was also dependent on the drug combinations.

Key words: chemotherapy, lung cancer, side effects.

Tab. 2. Zależność nasilenia neurologicznych 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	neurologiczne:					
		zaburzenia stanu świadomości	65,7	22,8	11,5	0	0
		uszkodzenia nerwów	62,8	22,8	14,4	0	0
46-60 lat	163	neurologiczne:					
		zaburzenia stanu świadomości	51,5	28,2	14,7	5,6	0
		uszkodzenia nerwów	48,5	28,8	14,1	8,6	0
> 60 lat	111	neurologiczne:					
		zaburzenia stanu świadomości	35,1	32,4	26,9	5,6	0
		uszkodzenia nerwów	38,7	29,7	20,8	10,8	0
		bóle	26,1	32,4	22,5	16,3	2,7

- I. endoxan, lomustyna, cisplatyna, vincristyna/vindesina wg metody Le Chevaliera; leki te podano 70 chorym [16],
- II. adriamycyna, endoxan, methotrexat, procarbazylna wg metody Bitrama [6, 7]; leki te podano 13 chorym,
- III. vepesid, cisplatyna wg metody Aisnera [1, 2]; leki te podano 41 chorym,
- IV. cisplatyna, mitomycyna skojarzone z endoxanem lub adriamycyną lub vepesidem [28, 29, 30]; leki te podano 37 chorym.

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

- I. adriamycyna, cisplatyna, 5-fluorouracyl wg metody Clavro [17]; leki te podano 13 chorym,
- II. vinblastyna, cisplatyna, mitomycyna wg metody Rosella [31]. Leki te podano 4 chorym,
- III. cisplatyna, vepesid wg metody Sirockiego [17, 18, 21]; leki te podano 3 chorym.

Chorzy na raka drobnokomórkowego otrzymali chemioterapię:

- I. CAV – endoxan, vinblastyna, adriamycyna [12, 13] otrzymało 10 (32,3 proc.) leczonych,
- II. adriamycyna, endoxan, cisplatyna, vepesid [1, 2]; otrzymało 10 (32,3 proc.) leczonych,
- III. cisplatyna, vepesid [17, 18, 19, 20].

Oceny nasilenia neurologicznych objawów niepożądanych dokonano wg 5-stopniowej skali WHO od 0 do 4 [9].

Nasilenia objawów neurologicznych ze strony układu ośrodkowego dokonywano:

- 0 – nie stwierdzono zaburzeń funkcji CUN,
 1 – drażliwość,
 2 – senność,
 3 – duża senność,
 4 – śpiączka.

Nasilenie uszkodzeń nerwów obwodowych:
 0 – nie stwierdzono,
 1 – umiarkowane parestezje,

Tab. 3. Zależność nasilenia neurologicznych objawów niepożądanych od zaawansowania raka

Liczba chorych	Objawy niepożądane	Nasilenie objawów niepożądanych				
		0	1	2	3	4
postać ograniczona raka drobnokomórkowego						
31	neurologiczne	48,4	25,8	19,4	6,4	0
postać rozległa raka drobnokomórkowego						
69	neurologiczne	46,4	36,2	10,2	5,8	1,4
stopień I/II raka niedrobnokomórkowego						
11	neurologiczne	63,6	27,3	9,1	0	0
stopień III raka niedrobnokomórkowego						
132	neurologiczne	53,8	26,5	18,2	1,5	0
stopień IV raka niedrobnokomórkowego						
66	neurologiczne	42,4	24,3	21,2	10,6	1,5

- 2 – duże, okresowe parestezje,
3 – duże, stałe parestezje,
4 – porażenia nerwów.

Nerwobóle:

- 0 – nie występowały,
1 – umiarkowane,
2 – średnio nasilone,
3 – ciężkie,
4 – bardzo ciężkie.

Nasilenie neurologicznych objawów niepożądanych badano w zależności od typu komórkowego, stanu zaawansowania raka, wieku chorych, rodzaju i wyników leczenia.

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

W badanej grupie 309 chorych, u ok. połowy osób nie stwierdzono neurologicznych objawów niepożądanych chemioterapii. U prawie 28 proc. badanych występowała drażliwość, a u 21 proc. senność o różnym nasileniu. U 50 proc. leczonych stwierdzono obecność parestezji. U ok. 45 proc. leczonych występowały bóle (tab. 1.).

Wraz z wiekiem pacjentów wzrastała liczba i nasilenie neurologicznych objawów niepożądanych. Dotyczyło to wszystkich analizowanych objawów. Najcięższe neurologiczne objawy niepożądane chemioterapii obserwowano w najstarszej grupie wiekowej. Jednakże bardzo ciężkie uszkodzenia nerwów, manifestujące się trudnymi do opanowania bólami, występowały tylko u pojedynczych chorych (tab. 2.).

Nasilenie objawów niepożądanych chemioterapii zależało także od zaawansowania raka w momencie podejmowania leczenia. Im bardziej był on zaawansowany, tym częściej występowały ciężkie objawy niepożądane. Jednak stwierdzana zależność nie była statystycznie istotna (tab. 3.).

Badaniem zależności nasilenia neurologicznych objawów niepożądanych chemioterapii, w zależności od skojarzenia leków ustalono, że u ponad 50 proc. leczonych występowały zaburzenia neurologiczne. Najbardziej neurotoksyczne było skojarzenie Cisplatyny z Vepesidem oraz Cisplatyny z Adriamycyną i 5-Fluorouracylem (tab. 4.).

Objawy niepożądane chemioterapii częściej występowały u osób, u których chemioterapia była nieskuteczna. Tę zależność obserwowano we wszystkich typach komórkowych i stopniach zaawansowania raka (tab. 5.).

DYSKUSJA

Funkcjonowanie układu nerwowego ma istotny wpływ na przebieg choroby nowo-

Tab. 4. Zależność częstości występowania neurologicznych 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	46,1	46,1	7,8
ADM + CTX + DDP + VP	25	60,0	40,0	0
DDP + VP	36	40,0	44,0	16,0
Leczenie naprzemienne CAV i DDP + VP	16	12,6	50,0	6,3
IIIB i IV stopień zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego				
CTX + CCNU + DDP + VCR	70	48,5	42,8	5,7
CTX + ADM + Mtx + PCZ	13	61,5	30,8	7,7
DDP + VP16	44	34,0	59,1	6,9
DDP + MMC + CTX +VP	41	51,3	41,5	7,2
5-FU + ADM + DDP	13	30,8	61,5	7,7

tworowej, zwłaszcza u chorych na raka płuca. Rak płuca bowiem zwykle rozwija się u chorych na przewlekłą, obturacyjną chorobę płuc, przebiegającą z niedotlenieniem [33]. Niedotlenienie to jest pogłębione przez wyłączenie znacznego obszaru tkanki płucnej przez rozwijający się nowotwór. Sumowanie się uszkodzeń spowodowanych niedotlenieniem i działaniem leków może prowadzić do zagrożenia życia [33].

W badanej populacji chorych nie stwierdzono zagrażających życiu neurologicznych objawów niepożądanych, mimo że uszkodzenie układu nerwowego występowało u ponad 50 proc. leczonych. Najczęściej były to objawy ze strony centralnego układu nerwowego, manifestujące się sennością, rzadziej przejściowymi zaburzeniami świadomości. Uszkodzenia nerwów obwodowych stwierdzono u prawie połowy leczonych. Objawiały się one drętwieniem kończyn, nerwobólami, bólami głowy i umiarkowanymi parestezjami. Częstość i nasilenie objawów neurologicznych wzrastały wraz z wiekiem leczonych. Podobną korelację stwierdzono w odniesieniu do zaawansowania procesu nowotworowego.

Niezależnie od typu komórkowego raka, im bardziej zaawansowany był proces no-

wotworowy, tym częściej występowały nasilone objawy niepożądane. Stwierdzono też wyraźną zależność nasilenia neurologicznych objawów niepożądanych od skojarzenia leków. W grupie chorych na raka drobnokomórkowego najczęściej zaburzenia neurologiczne występowały po Vicristinie i po Cisplatynie, a w raku niedrobnokomórkowym po Cisplatynie skojarzonej z Vepesidem. Tolerancja chemicznego leczenia przeciwnowotworowego była także zależna od reakcji guza na cytostatyki.

Regresja nowotworu zmniejszała toksyczność terapii, co objawiało się zmniejszeniem liczby i nasilenia objawów niepożądanych.

Wyniki przeprowadzonych badań potwierdzają opinię, że programowanie chemicznego leczenia przeciwnowotworowego musi być indywidualne i uwzględniać stan ogólny i wiek chorego, typ histopatologiczny i zaawansowanie raka. Programowanie chemioterapii musi być szczególnie ostrożne u starszych chorych, z objawami niedotlenienia ośrodkowego układu nerwowego lub innymi zmianami neurologicznymi. Może je bowiem potencjalizować [33, 36, 37], aż do zagrożenia życia.

Tab. 5. Zależność nasilenia neurologicznych objawów niepożądanych od wyników leczenia raka płuca

Liczba leczonych	Średni czas przeżycia	Nasilenie objawów remisja		Nasilenia objawów progresja	
		czas życia	objawy 3-4	czas życia	objawy 3-4
postać ograniczona raka drobnokomórkowego					
31	12,6	13,5	0	7,2	12,8
postać rozległa raka drobnokomórkowego					
69	7,2	12,4	5,6	5,5	8,8
I, II, III A stopień zaawansowania raka niedrobnokomórkowego płuca					
28	13,5	15,2	0	8,6	0
III B, IV stopień zaawansowania raka niedrobnokomórkowego					
181	7,6	9,2	4,4	3,4	9,0

WNIOSKI

Przeprowadzone badania pozwalają na wysnucie następujących wniosków:

- ▶ u 50 proc. leczonych chemicznymi lekami przeciwnowotworowymi występowały neurologiczne objawy niepożądane,
- ▶ częstość występowania i nasilenie neurologicznych objawów niepożądanych były zależne od wieku chorych, stanu zaawansowania i liczby kursów cytostatycznych,
- ▶ regresja choroby poprawiała tolerancję leczenia. U chorych bez pozytywnej reakcji na leki, objawy uszkodzenia układu nerwowego występowały częściej i cechowały się większym nasileniem.

PIŚMIENNICTWO

1. Aisner et al. *Doxorubicin, Cyclophosphamide, Etoposide, and Platinum for small Cell lung cancer*. Sem Oncol 1986; 13: 3, 54-62.
2. Aisner J et al. *Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamide, and Etoposide chemotherapy for small cell lung cancer*. Cancer Chemotherapy Pharmacol 1992; 29, 54-62.
3. Bain PG, Lantos PL, Djurovic V. *Intrathecal vincristine: a fatal chemotherapeutic error with devastating central nervous system effects*. N Eng J Med 1986; 31, 1226-1236.
4. Baltzer L, Berkery R. *Oncology pocket guide to chemotherapy*. Mosby-Year Book, Inc 1994.
5. Beck W, Cass C. E, Houghton A. *Anticancer drugs from plants vinca alkaloids and Taxol*. [W:] Holland F. *Cancer Medicine*. Lea and Febiger, Philadelphia 1993; 782-792.
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 et al. *Protochemotherapy in non small cell lung cancer*. Cancer 1986; 57: 44, 53.
8. Chmielewski W. *Chemioterapia nowotworów płuc*. Aptekarz 1995; 2, 66-76.
9. Depierre A. *Cancers bronchiques*. Bristol Myers Squibb, Paris 1996.
10. DiMaggio JJ, Kris MG, Gralla RJ. *Dose intensity versus toxicity trial in non-small cell lung cancer with MVP (Mitomycin, Vinblastin, Cisplatin)*. Proc Ann Meet Cancer Res 1988; 29.
11. Ginsberg RJ. *Current status of combined modality therapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)*. Onkologia Polska 1999; 2: 1, 29-31.
12. 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.
13. Greco F et al. *Small cell lung cancer complete remission and improved survival*. Am J Med 1979; 66, 625.
14. Jackson DV. *Improvement of long-term survival in extensive small-cell lung cancer*. J Clin Oncol 1988; 16, 1161.
15. Kaplan DA, Wiernik PH. *Neurotoxicity of antineoplastic drugs*. Sem Oncol 1998; suppl. 1, 103-130.
16. 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.
17. Lewiński T. *Nowotwory płuca*. [W:] Orłowski W. *Nauka o chorobach wewnętrznych*. PZWL, Warszawa 1989; 214-251.
18. Lewiński T. *Stopniowanie raka płuca*. Lekarz Wojskowy 1992; 4, 378-382.
19. Lewiński T. *Rak płuca*. [W:] Kułakowski A, Towpik E. *Zasady rozpoznawania i leczenia nowotworów*.

- Wydawnictwo Polskiej Fundacji, Europejskiej Szkoły Onkologii, Warszawa 1997; 89-106.
20. Madej G. *Etiologia i patogenezę nowotworów*. Acta Med Press 1996; 153-156.
 21. Madej G. *Chemioterapia onkologiczna dorosłych i dzieci*. PZWL, Warszawa 1994; 23-41.
 22. Madej G, Kuratowska Z. *Chemioterapia onkologiczna dorosłych i dzieci*. PZWL, Warszawa 1994; 42-60.
 23. Opozda K, Słowik-Gabryelska A. *Wczesne objawy niepożądane chemioterapii chorych na raka płuca*. Praca wysłana do Onkologii Polskiej
 24. Opozda K, Słowik-Gabryelska A. *Wpływ chemioterapii cytoredukcyjnej na subiektywną ocenę jakości życia chorych na raka płuca*. Praca wysłana do Onkologii Polskiej.
 25. 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.
 26. Opozda K, Słowik-Gabryelska A. *Hematologiczne objawy niepożądane chemioterapii cytoredukcyjnej chorych na raka płuca*.
 27. Orzechowska-Juwzenko K, Cieślińska A, Frydecka I, Hans O, Kotlarek-Hans S, Pawlicki M. *Chemioterapia nowotworów*. PZWL Warszawa, 1990; 22-67, 116-123, 205-232.
 28. Pawlicki M, Krawczyk K, Krochmal M. *Wyniki chemioterapii chorych na raka płuca*. Pneumonol Alergol Pol 1986; 54: 4, 227.
 29. 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.
 30. Pawlicki M. *Rak płuca*. Farmacia Polska 1997; 53: 21, 963-967.
 31. 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.
 32. Senn HJ, Glaus A, Jungi WF, Sauer R, Schlag P. *Kompendium Onkologii*. PZWL, Warszawa 1995; 106-118, 305-319, 386-424.
 33. Słowik-Gabryelska A. *Kompleksowe badanie czynników o potencjalnym wpływie na skuteczność leczenia pierwotnego raka płuca*. Rozprawa habilitacyjna, Wydział Lekarski w Poznaniu, 1991.
 34. Słowik-Gabryelska A. *The influence of serum vitamin A deficit on the effectiveness of treatment in lung cancer patients*. Med Sc Monitor 1996; 2; 5, 599-605.
 35. Słowik-Gabryelska A. *Assesment of nutritional state in lung cancer patients*. Med Sc Monitor 1996; 2: 5, 606-612.
 36. Słowik-Gabryelska A, Szczepanik A, Kalicka A. *Jakość życia chorych na zaawansowanego raka niedrobnojątkowego płuca po chemioterapii cytoredukcyjnej*. Pol Merk Lek 1999; 6: 31, 18-22.
 37. 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.
 38. Spiro SG. *Probable role of chemotherapy in advanced non small-cell lung cancer (NSCLC)*. Onkologia Polska 1999; 2: 1, 33-36.
 39. Strauman JJ. *Ostre odczyny polekowe i anafilaksja*. [W:] Ditcher JP, Wiernik PH. *Nagłe przypadki w hematologii i onkologii*. PZWL, Warszawa 1995; 291-301.

ADRES DO KORESPONDENCJI

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