

Marek Z. Wojtukiewicz^{1,2}, Piotr Tokajuk^{1,2}

¹Zakład Onkologii Akademii Medycznej w Białymstoku (Department of Oncology, Medical University of Białystok, Poland)

²Oddział Chemioterapii Nowotworów i Chorób Wewnętrznych, Białostockie Centrum Onkologii (Department of Medical Oncology and Internal Medicine, Białystok Centre for Oncology, Poland)

Powikłania hematologiczne u chorych na raka płuca

Haematological complications in lung cancer patients

Streszczenie

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym pod względem zachorowalności i umieralności w Polsce. Stanowi przyczynę zgonu większej liczby chorych na nowotwory złośliwe niż łącznie rak piersi, jelita grubego i gruczołu krokowego. Mimo że w ostatnich latach w terapii raka płuca osiągnięto istotny postęp, wyniki leczenia wciąż pozostają w dużym stopniu niezadowolające — wskaźnik przeżycia 5-letniego wynosi bowiem jedynie 6–8%.

Leczenie raka płuca z zastosowaniem radioterapii, chemioterapii, a zwłaszcza chemioradioterapii wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań. Wśród nich szczególnie miejsce zajmują powikłania hematologiczne, które mogą dotyczyć układu czerwonych krwinek, białych krwinek lub układu hemostazy. W niektórych przypadkach ich pojawienie się może o wiele miesięcy wyprzedzać rozpoznanie nowotworu. Wystąpienie powikłań hematologicznych jest czynnikiem ograniczającym stosowanie chemioterapii i radioterapii w określonym rytmie czasowym i odpowiedniej dawce, może także niekorzystnie wpływać na stan sprawności i jakość życia chorych oraz na wyniki leczenia. Wydaje się, iż wnikliwe rozważenie możliwości wystąpienia działań niepożądanych i potencjalnych korzyści, jakie chory może odnieść z leczenia, ma w terapii raka płuca szczególne znaczenie. Dlatego leczenie wspomagające, choć jest przedmiotem wielu kontrowersji, stanowi ważny element terapii raka płuca.

Słowa kluczowe: rak płuca, zespoły paraneoplasticzne, neutropenia, niedokrwistość, powikłania zakrzepowo-zatorowe

Abstract

Lung cancer remains the leading cause of cancer death in Poland, resulting in more deaths than the next three most common cancers combined (colon cancer, breast cancer and prostate cancer). Unfortunately, despite significant progress in cancer therapy in recent years, the expected 5-year survival rate for all patients in whom lung cancer is diagnosed ranges from 6–8%.

The chemotherapy, radiotherapy and, particularly, chemo-radiotherapy protocols applied to patients with lung cancer are associated with severe toxicity, including haematological complications. These may affect leukocytes, red blood cells and platelets as well as the haemostatic system. In some cases they may be the first clinical manifestation of the disease, preceding the diagnosis of cancer by several months. The occurrence of haematological complications poses restrictions on the administration of chemotherapy and/or radiotherapy within a given time frame and at a specified dose. In addition this can adversely affect performance status and quality of life as well as the survival of lung cancer patients. Careful assessment of the risk of toxicity and of the potential benefits of therapy is vitally important in the treatment of lung cancer patients. Thus, supportive treatment constitutes an important element of lung cancer therapy.

Key words: lung cancer, paraneoplastic syndromes, neutropenia, anaemia, thromboembolism

Adres do korespondencji (Address for correspondence): prof. dr hab. med. Marek Z. Wojtukiewicz

Zakład Onkologii AM, ul. Ogrodowa 12, 15–029 Białystok

tel.: +48 (85) 732 04 81, +48 (85) 664 67 14, faks: +48 (85) 732 04 81; e-mail: mwojtuk@amb.edu.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2004, 3, 3, 243–264

Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1644–115X

Wstęp

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym pod względem zachorowalności i umieralności w Polsce. Stanowi przyczynę zgonu większej liczby chorych na nowotwory złośliwe niż łącznie rak piersi, jelita grubego i gruczołu krokowego [1]. Rocznie notuje się w Polsce około 20 000 nowych zachorowań i około 19 000 zgonów z powodu tej choroby [1]. Niestety, pomimo istotnych postępów w terapii wyniki leczenia chorych na raka płuca wciąż pozostają w dużym stopniu niezadowolające — wskaźnik przeżycia 5-letniego wynosi bowiem jedynie około 6–8% [1, 2]. Współczesna koncepcja leczenia onkologicznego oparta jest na modelu interdyscyplinarnej terapii skojarzonej. Wprowadzanie nowych leków i metod leczenia powinno prowadzić do poprawy indeksu terapeutycznego. Jednakże obserwowana w ostatnich latach tendencja do intensyfikacji chemio- i radioterapii nie pozostaje bez wpływu na nasilenie działań niepożądanych leczenia, co z kolei powoduje pogorszenie jakości życia pacjentów.

A zatem, niezbędna jest właściwa kwalifikacja chorych na raka płuca do chemio- i/lub radioterapii, uwzględniająca możliwość wystąpienia potencjalnych powikłań leczenia i ich wpływu na jakość życia chorych. Szczególne miejsce wśród powikłań pojawiających się zarówno w naturalnym przebiegu raka płuca, jak i w wyniku leczenia przeciwnowotworowego zajmują zaburzenia hematologiczne. Mogą one wystąpić miesiące lub lata przed rozpoznaniem choroby, stanowić jeden z elementów obrazu klinicznego w momencie ustalania rozpoznania, a także pojawić się w trakcie leczenia lub w okresie terminalnym choroby. Powikłania hematologiczne występujące podczas terapii chorych na raka płuca nie dotyczą jedynie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby. Problem ten nabiera szczególnego znaczenia w przypadku chorych leczonych z założeniem radykalnym, u których w ramach terapii skojarzonej stosuje się leczenie (neo)adjuwantowe. Zgodnie z zasadami chemioterapii powinno być ono bardzo efektywne, a jednocześnie charakteryzować się akceptowalną toksycnością. Ponieważ zaburzenia hematologiczne należą do najczęstszych powikłań występujących w przebiegu raka płuca, mogących utrudniać bądź wręcz uniemożliwiać wdrożenie efektywnego leczenia, a przy tym znacząco obniżać jakość życia chorych, w niniejszej pracy podjęto próbę omówienia tego zagadnienia.

Hematologiczne zespoły paranowotworowe w przebiegu raka płuca

U 10–20% chorych na raka płuca w momencie ustalania rozpoznania stwierdza się występowanie

Introduction

Lung cancer remains the leading cause of cancer death in Poland, resulting in more deaths than the next three most common cancers combined (colon cancer, breast cancer and prostate cancer) [1]. Approximately 20,000 new cases are diagnosed each year with an estimated 19,000 deaths attributed to this disease [1]. Unfortunately, despite significant progress in therapy in recent years, the expected 5-year survival rate for all patients in whom lung cancer is diagnosed ranges from 6–8% [1, 2]. The modern approach to oncological therapy is based on multidisciplinary combined modality treatment. Emerging new therapies and modalities should lead to improvements in the effectiveness of anti-cancer therapy. However, an increase in the aggressiveness of the therapy, as observed in recent years, increases the toxicity of the treatment and lowers the quality of life.

Careful assessment of the eligibility of lung cancer patients for chemotherapy and radiotherapy, taking into account the risk of treatment-related toxicity and its influence on quality of life, is therefore needed. Haematological complications are among the most important effects. These may be the first clinical manifestation of the cancer, preceding the diagnosis by months or years. They constitute an element of the clinical picture at presentation and may also appear during the anti-cancer treatment. Haematological complications resulting from the therapy of lung cancer patients do not occur exclusively at advanced stages of the disease. This issue is of particular importance in patients whose combined treatment with curative intent includes neo-adjuvant and adjuvant therapy. In accordance with chemotherapy principles, such an approach should be highly effective and exhibit acceptable toxicity. In lung cancer patients haematological disorders are the most frequent. Since they may not only render initiation of treatment difficult or even impossible but also decrease the quality of life, the present paper has attempted to provide a comprehensive review of the problem.

Haematological paraneoplastic syndromes in lung cancer

Approximately 10–20% of patients with bronchogenic carcinoma present with unusual symptoms that are attributable to paraneoplastic syndromes [3]. These syndromes are caused by the production of biologically active substances by the tumour, although they are not related to the direct effects of

nietypowych objawów tej choroby wynikających z istnienia tzw. zespołów paranowotworowych [3]. Zespoły te są efektem wydzielania przez nowotwór substancji o różnorodnych działaniach biologicznych, nie są one natomiast związane z bezpośrednim wpływem guza bądź przerzutów na otaczające tkanki [3–5]. Oprócz jawnych klinicznie postaci zespoły paranowotworowe mogą także objawiać się z różną częstością w formie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych. U chorych na raka płuca względnie często obserwuje się występowanie hematologicznych zespołów paranowotworowych, które wynikają z zaburzeń dotyczących układu czerwokrwinkowego, białokrwinkowego lub układu hemostazy (tab. 1). Najczęstsze zaburzenia hematologiczne stwierdzane u chorych na raka płuca w momencie rozpoznania to wzrost liczby krwinek białych (u ok. 40% chorych) oraz nadpłytkowość (16–53%). Nasilenie tych zaburzeń koreluje ze stopniem klinicznego zaawansowania choroby [6–13]. Wzrost liczby krwinek białych może przybierać formę odczynu białaczkowego [5]. Patogeneza powyższych zmian nie jest do końca poznana, jednakże w wielu doniesieniach wskazuje się na istotną rolę czynników wzrostu oraz innych cytokin syntetyzowanych przez komórki guza, takich jak czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*), czynnik wzrostu granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), interleukina-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6) oraz białko związane z parathormonem (PTHrP, *parathyroid-hormon-related protein*) [14–21]. Pośrednim dowodem na to, że czynniki wydzielane przez nowotwór wywołują zaburzenia hematologiczne jest zmniejszenie się częstości występowania nadpłytkowości z 23% do 8,9% po dokonaniu resekcji guza [9].

Wzrost liczby krwinek białych, szczególnie w połączeniu z hiperkalcemią, oraz nadpłytkowość są niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi i predykcyjnymi w raku płuca [10, 12, 22–24]. Wykazano, iż u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), u których liczba krwinek białych we krwi obwodowej wynosi 4,0–9,0 G/L, prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na chemioterapię jest większe niż u osób, u których stwierdza się podwyższoną ilość krwinek białych [24]. Zaobserwowano także wydłużenie czasu trwania odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe u chorych z prawidłową liczbą krwinek białych, jednak nie wpływało to na przeżycie całkowite [24]. Skrócenie całkowitego czasu przeżycia udokumentowano u chorych na raka płuca, u których liczba płytek krwi była podwyższona, w porównaniu z pacjentami, u których stwierdzano prawidłową ich liczbę [9, 10, 23].

the tumour or metastatic foci on the surrounding tissues [3–5]. Besides clinically overt symptoms, paraneoplastic syndromes may also present with various laboratory abnormalities. Haematological paraneoplastic syndromes, often observed in lung cancer patients, affect leukocytes, red blood cells and platelets as well as the haemostatic system (Table 1). The most frequent haematological disorders observed in lung cancer patients at presentation are the form of leukocytosis (in about 40% of patients) and thrombocytosis (in approximately 16–53% of patients). Their intensity correlates with the clinical stage of the disease [6–13]. Leukocytosis may occur in the form of leukaemic reaction [5]. The pathogenesis of the aforementioned disorders is not fully understood, although it has been suggested that growth factors

Tabela 1. Hematologiczne zespoły paranowotworowe występujące w przebiegu raku płuca (zamieszczono w kolejności alfabetycznej)

Table 1. Haematological paraneoplastic syndromes observed in lung cancer

Hematologiczne zespoły paranowotworowe w raku płuca
Haematological paraneoplastic syndromes in lung cancer
Idiopatyczna plamica małopłytkowa (ITP) [30–32]
Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) [30–32]
Mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna [33]
Micro-angiopathic haemolytic anaemia [33]
Nadpłytkowość [6, 8–11]
Thrombocytosis [6, 8–11]
Niedokrwistość [34]
Anaemia [34]
Niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza (<i>endocarditis marantica</i>) [29, 35–37]
Non-bacterial thrombotic endocarditis [29, 35–37]
Wędrujące zapalenie żył powierzchownych (zespół Trousseau, <i>thrombophlebitis migrans</i>) [38, 39]
Migratory thrombophlebitis (Trousseau's syndrome) [38, 39]
Zakrzepica żył głębokich [29, 40, 41]
Deep vein thrombosis [29, 40, 41]
Zakrzepica żył wątrobowych (zespół Budda i Chiariego) [42, 43]
Hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome) [42, 43]
Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) [44]
Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) [44]
Zatorowość naczyń mózgowych [45–47]
Cerebral vein thrombosis [45–47]
Zatorowość płucna [29, 40, 41]
Pulmonary thromboembolism [29, 40, 41]
Zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS) [48]
Haemolytic-uraemic syndrome (HUS) [48]
Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) [49, 50]
Disseminated intravascular coagulation (DIC) [49, 50]
Zwiększenie liczby krwinek białych (hiperleukocytoza) [7, 12, 13, 22]
Leukocytosis [7, 12, 13, 22]

Powikłania zakrzepowo-zatorowe mogą istotnie wyprzedzać rozpoznanie nowotworu (tzw. nowotwory utajone — *carcinoma occultum*), stwierdzono bowiem, iż u znacznego odsetka pacjentów (2,5–38%) po upływie kilku miesięcy lub lat od przebycia epizodu idiopatycznej zakrzepicy żył głębokich wykrywa się nowotwory złośliwe [25, 26]. Rak płuca należy do najczęściej rozpoznawanych nowotworów u chorych po przebyciu idiopatycznym epizodzie zakrzepowo-zatorowym [25, 26]. Udokumentowano, iż u około 25% chorych, u których doszło do zatoru tętnicy płucnej, w ciągu 5 lat zostaje rozpoznany rak płuca [27]. Występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych obserwowano najczęściej w przebiegu gruczołowego raka płuca [28, 29]. Postacie kliniczne hematologicznych zespołów paraneoplastycznych występujących w przebiegu raka płuca przedstawiono w tabeli 1.

Neutropenia

Najczęstszym powikłaniem hematologicznym obserwowanym u chorych na raka płuca w trakcie leczenia przeciwnowotworowego jest neutropenia. Zmniejszenie liczby neutrocytów we krwi obwodowej jest związane głównie z mielotoksycznym działaniem chemio- i radioterapii, może także być wynikiem naciekania przez komórki nowotworowe szpiku kostnego. Tolerancja leczenia przeciwnowotworowego zależy m.in. od rodzaju i intensywności terapii, wcześniejszego leczenia cytostatykami i/lub energią jonizującą, a także stanu sprawności (PS, *performance status*) i wieku chorego [51]. Najlepszą tolerancję leczenia obserwuje się u chorych, u których PS ocenia się na 0–1 w skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Stosowanie chemioterapii u chorych na NDRP w stanie sprawności 2 w skali ECOG jest kontrowersyjne, natomiast w stanie sprawności 3–4 nie jest zalecane [51].

Neutropenia spowodowana chemioterapią jest głównym czynnikiem ograniczającym leczenie chemiczne chorych na raka płuca, szczególnie w zaawansowanym stadium choroby. Powikłanie to może uniemożliwić stosowanie chemioterapii w określonym rytmie czasowym i spowodować konieczność redukcji należytej dawki cytostatyków, co jest szczególnie niekorzystne u chorych na drobnokomórkowego raka płuca (DRP), u których jest to podstawowa metoda leczenia.

Programy chemioterapii oparte na pochodnych platyny z zastosowaniem jednego z cytostatyków III generacji (paklitaksel, docetaksel, gemcytabina, winorelbina, irinotekan) stanowią obecnie standard chemioterapii w zaawansowanym niedrobnokomór-

and cytokines synthesised by the tumour, such as granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), granulocyte-monocyte colony-stimulating factor (GM-CSF), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and parathyroid-hormone-related protein (PTHrP) may contribute to such abnormalities [14–21]. Indirect evidence that some factors secreted by the tumour may contribute to haematological disorders is provided by the fact that the frequency of thrombocytosis declined from 23% to 8.9% following tumour resection [9].

Leukocytosis, particularly in combination with hypercalcaemia, and thrombocytosis are unfavourable prognostic and predictive factors in lung cancer [10, 12, 22–24]. It has been demonstrated that, in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) in whom leukocyte count in peripheral blood remains in the range of 4.0–9.0 G/L, the likelihood of response to chemotherapy is higher than in patients with leukocytosis [24]. Prolongation of the time of response to anti-cancer treatment in patients with a normal leukocyte count has also been observed, although this did not affect survival [24]. Shortened overall survival was demonstrated in lung cancer patients with thrombocytosis, as compared with patients whose platelet count remained within the normal range [9, 10, 23].

Thromboembolic complications may precede the diagnosis of malignancy (occult cancer). It has been demonstrated that a significant proportion of patients (from 2.5–38%) may develop cancer several months or years after an episode of idiopathic deep vein thrombosis [25, 26]. Lung cancer is one of the malignancies frequently diagnosed in patients who have undergone an idiopathic thromboembolic event [25, 26]. It has been demonstrated that about 25% of patients with acute pulmonary embolism are diagnosed with lung cancer within 5 years [27]. Adenocarcinoma of the lung has been reported as most frequently associated with thromboembolic complications [28, 29]. The haematological paraneoplastic syndromes that have been observed in lung cancer patients are shown in Table 1.

Neutropenia

The most frequent haematological complication observed in lung cancer patients during anti-cancer therapy is neutropenia. A decrease in the granulocyte count in peripheral blood derives mainly from chemotherapy and radiotherapy-related myelotoxicity. Besides, it can be caused by bone marrow neoplastic infiltration. Anti-cancer therapy tolerance depends on, among other factors, the type and ag-

kowym raku płuca [51]. W większości opublikowanych badań częstość występowania neutropenii w stopniu 3 i 4 w skali *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC) u chorych na zaawansowanego NDRP poddawanych chemioterapii paliatywnej z zastosowaniem pochodnych platyny i/lub cytostatyków III generacji wynosi 60–80%, przy czym wydaje się, iż odsetek ten jest niższy, gdy stosuje się programy pozbawione cisplatyny (tab. 2) [52–71]. Jednakże wysoka częstość neutropenii nie przekłada się bezpośrednio na częstość występowania gorączki neutropenicznej, która dotyczy 2–16% chorych. Wydaje się, iż najczęściej pojawia się ona, gdy cisplatinę stosuje się wraz z taksanami (tab. 2). Stosowanie trójlekowych programów chemioterapii nie prowadzi do istotnej poprawy wyników leczenia chorych na zaawansowanego NDRP, natomiast wiąże się z porównywalną lub większą toksycznością hematologiczną [61, 71]. W chemioterapii chorych, u których rozpoznano postać rozległą DRP, najczęściej stosuje się cisplatinę z etopozydem (program PE) oraz trójlekowy program o składzie: cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd (CAV) [72–74]. Częstość występowania neutropenii w stopniu 3 i 4 według skali NCI-CTC u chorych, u których stwierdza się rozległą postać DRP, poddawanych chemioterapii z zastosowaniem irinotekanu w skojarzeniu z cisplatiną, wynosiła 65,3%, a w przypadku stosowania cisplatyny z etopozydem — 92,2% [75]. Częstość występowania powikłań gorączkowych wynosiła odpowiednio 1,3% i 2,6% [75].

Wysoką częstość powikłań hematologicznych stwierdza się także podczas stosowania chemioradioterapii w leczeniu chorych na zarówno miejscowo zaawansowanego NDRP, jak i ograniczoną postać DRP. W badaniu Furuse i wsp. [76] porównywano stosowanie jednoczasowej radiochemioterapii z radiochemioterapią sekwencyjną u chorych na NDRP. W obu ramionach stosowano 2 kursy chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny, windezyiny i mitomycyny oraz radioterapię we frakcjonacji konwencjonalnej, czyli w dawce frakcyjnej 2 Gy podawanej przez 5 dni w tygodniu. W pierwszym ramieniu radioterapię rozpoczynano od 2. dnia każdego cyklu chemioterapii, podając dawkę 56 Gy w dwóch etapach — 2-krotnie 28 Gy w 14 frakcjach z przerwą pomiędzy etapami wynoszącą 10 dni. W drugim ramieniu zastosowano radioterapię do dawki 56 Gy w 28 frakcjach po zakończeniu chemioterapii. Odnotowano istotnie większą toksyczność hematologiczną leczenia jednoczasowego. Występowanie leukopenii w stopniu 3 i 4 w skali NCI-CTC udokumentowano u 154 spośród 156 chorych leczonych radiochemioterapią jednoczasową (w tym G4 u 119 chorych)

gressiveness of the therapeutic protocol, previous cytotoxic treatment or radiotherapy, and the age and performance status (PS) of the patient [51]. The best treatment tolerance is observed in lung cancer patients with PS 0–1 according to ECOG criteria. Chemotherapy in NSCLC patients with PS 2 according to ECOG criteria is controversial, whereas in patients with PS 3–4 it is not recommended [51].

Chemotherapy-associated neutropenia is the major factor that limits cytotoxic therapy in lung cancer patients, particularly in advanced stage of disease. This complication may hinder chemotherapy administration within a specified time frame, resulting in dose reduction and delay, which is particularly deleterious in SCLC patients, in whom chemotherapy is the fundamental therapeutic modality.

Currently, regimens composed of platinum analogues and third generation cytotoxic agents (paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine and irinotecan) represent the standard of chemotherapy in advanced NSCLC [51]. The percentage of grade 3/4 neutropenia according to the National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) in patients with advanced NSCLC treated with platinum analogues combined with third generation cytotoxic agents ranges from 60–80% in the majority of published phase III clinical trials, although it seems to be lower in the case of platinum-free regimens (Table 2) [52–71]. Nevertheless, the high frequency of neutropenia does not directly translate to the percentage of neutropenic fever that has been reported in between 2% and 16% of patients. It seems that it was most frequent in patients treated with platinum analogues and taxane combinations (Table 2). Three-drug chemotherapy regimens do not lead to a significant improvement in survival in advanced NSCLC patients, and additionally produce comparable or greater haematological toxicity [61, 71]. A combination of cisplatin and etoposide (the PE regimen) and a three-drug protocol consisting of cyclofosfamide, doxorubicin and etoposide (the CAV regimen) are the most widely accepted chemotherapy regimens in the therapy of patients with extensive SCLC [72–74]. Recently grade 3/4 neutropenia, according to NCI-CTC in extensive SCLC patients treated with irinotecan in combination with cisplatin, was observed in 65.3% of patients, as compared with 92.2% of patients treated with cisplatin in combination with etoposide [75], whereas fever complications were observed in 1.3% and 2.6% of patients, respectively [75].

Radio-chemotherapy in the treatment of patients with unresectable stage III NSCLC and limited stage SCLC is likewise frequently associated with haema-

Tabela 2. Przeżycie chorych i częstość występowania wybranych powikłań hematologicznych 3 i 4 stopnia w skali NCI-CTC u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w IIIB–IV stopniu zaawansowania klinicznego poddawanych leczeniu różnymi programami chemioterapii paliatywnej [52–71]**Table 2. Frequency of selected grade 3/4 haematological complications according to NCI-CTC and survival of stage IIIB-IV non-small cell lung cancer patients treated with different palliative chemotherapy regimens [52–71]**

Rodzaj leczenia	CIS + VIN	CIS + GEM	DOC + CIS	PXL + CIS	PXL + CARBO	GEM + VIN	PXL + GEM
Przeżycie chorych							
Survival							
Średnie przeżycie (miesiące)	8,0–10,1	8,1–9,8	7,4–11,3	8,0–9,0	8,1–10,4	7,8–9,9	6,7–9,8
Median survival (months)							
Przeżycie 1-roczone (%)	36–41	32–39	31–47,7	31–33,6	33–43	30–43	26,7
1-year survival (%)							
Toksyczność leczenia, stopień 3 i 4 w skali NCI-CTC							
Grade 3/4 toxicity							
Neutropenia (%)	64,6–81	32–64	69–74,8	14–17	15–63	34–75	15–30,4
Neutropenia (%)							
Gorączka neutropeniczna (%)	–	2,5–4,6	11	–	4–6	1,3–16	1,9
Neutropenic fever (%)							
Niedokrwistość (%)	7–24	11–30	6,9–15	1–5	5–13	3,1–20	2–3,7
Anaemia (%)							
Małopłytkowość (%)	0,5–6	19–64	1–3	3–4	2–10	1–6	1–6,2
Thrombocytopenia (%)							

GEM — gemcytabina (gemcitabine), CIS — cisplatyna (cisplatin), CARBO — karboplatyna (carboplatin), VIN — winorelbina (vinorelbine), DOC — docetaksel (docetaxel), PXL — paklitaksel (paclitaxel)

w porównaniu z 121 spośród 158 pacjentów poddanych radiochemioterapii sekwencyjnej [76]. W grupie chorych, u których zastosowano jednoczasową radiochemioterapię, odnotowano także istotnie częstsze występowanie małopłytkowości, natomiast niedokrwistość była znamienne częstszym powikłaniem u chorych otrzymujących radiochemioterapię sekwencyjną [76].

Poprawę skuteczności radioterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka płuca próbuje się również osiągnąć poprzez stosowanie schematów przyspieszonego frakcjonowania. Turrisi i wsp. [77] porównywali efekty kliniczne zastosowania różnych sposobów frakcjonowania dawki promieniowania jonizującego w programie jednoczasowej radiochemioterapii chorych z ograniczoną postacią DRP. W obu ramionach wykorzystano standardową chemioterapię — cisplatyna i etopozyd. W jednej z porównywanych grup zastosowano konwencjonalną radioterapię (45 Gy w 25 frakcjach w ciągu 5 tygodni), zaś w drugiej — radioterapię z wykorzystaniem przyspieszonego frakcjonowania dawki (45 Gy w 30 frakcjach w ciągu 3 tygodni, czyli 1,5 Gy 2 razy dziennie). Występowanie toksyczności hematologicznej w stopniu 3 i 4 w skali NCI-CTC odnotowano u około 90% chorych (granulocytopenia u ok. 80%, niedokrwistość u ok. 25%, małopłytkowość u ok. 20% pacjentów) z porównywalną częstością w obu badanych grupach chorych, przy czym stwierdzono 1 zgon związany z powikłaniami hematologicznymi [77].

tological complications. Furuse et al. [76] performed a phase III study to compare concurrent radiotherapy and chemotherapy with sequential therapy for patients with unresectable stage III NSCLC. Patients were assigned to two therapeutic arms. In both arms two courses of chemotherapy, consisting of cisplatin, vindesine and mitomycin, were administered, with radiotherapy in conventional fractionation at a dose of 2 Gy per fraction and 5 fractions per week. In the concurrent arm radiotherapy was initiated on day 2 of each course of chemotherapy at a dose of 28 Gy given for 14 fractions, followed by a rest period of 10 days, and then repeated at a total dose of 56 Gy. In the sequential arm radiotherapy at a total dose of 56 Gy was administered after completion of chemotherapy. Myelosuppression was significantly more frequent in patients undergoing concurrent therapy than in those undergoing the sequential treatment. Grade 3/4 leukopenia according to the NCI-CTC was observed in 154 of 156 patients treated with the concurrent therapy (including grade 4 in 119 patients) compared with 121 of 158 patients treated with the sequential treatment [76]. To be precise, thrombocytopenia was significantly more frequent in patients assigned to the concurrent therapy, whereas anaemia was significantly more frequent in patients treated with the sequential therapy [76].

Attempts are being made to improve radiotherapy effectiveness in the treatment of locally advanced

Istotnym problemem w chemioterapii paliatywnej NDRP jest określenie optymalnego czasu jej trwania. W 2 randomizowanych badaniach porównujących skuteczność terapii złożonej z 3–4 cykli wobec 6 cykli chemioterapii lub chemioterapii prowadzonej do progresji choroby u chorych na zaawansowanego NDRP nie wykazano istotnych korzyści dotyczących poprawy jakości życia czy też wydłużenia całkowitego przeżycia chorych, wynikających z przedłużonej terapii [78, 79]. Ponadto u pacjentów poddawanych wydłużonemu programowi leczenia częściej występowały neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość, choć jedynie w przypadku niedokrwistości różnica była istotna statystycznie [78, 79].

Powikłania hematologiczne i stan sprawności chorych wpływają także na możliwości stosowania paliatywnej chemioterapii drugiego rzutu. Ocenia się, iż można ją wdrożyć tylko u około 50% chorych na NDRP, głównie z powodu pogorszenia stanu sprawności oraz wystąpienia powikłań wynikających z uprzednio stosowanego leczenia [51]. W badaniu klinicznym III fazy porównywano efekty stosowania docetakselu w dawce 100 mg/m² z najlepszym leczeniem objawowym w chemioterapii paliatywnej drugiego rzutu u chorych na zaawansowanego NDRP [80]. Neutropenię 3 i 4 stopnia w skali NCI-CTC stwierdzono u 85,7% chorych, zaś gorączkę neutropeniczną u 22,4% osób leczonych docetakselem, przy czym odnotowano 3 zgony z powodu gorączki neutropenicznej (6,1% chorych) [80]. Na podstawie powyższych obserwacji zmodyfikowano protokół badania — zredukowano dawkę docetakselu do 75 mg/m², w efekcie czego u kolejnych chorych nie odnotowano zgonów związanych z prowadzonym leczeniem. Fosella i wsp. [81] porównali wyniki leczenia chorych na zaawansowanego NDRP, u których zastosowano docetaxel w dawkach 100 mg/m² i 75 mg/m² w porównaniu z ifosfamidem lub winorelbina w chemioterapii paliatywnej drugiego rzutu. Neutropenię 3 i 4 stopnia w skali NCI-CTC udokumentowano u 77% chorych, zaś gorączkę neutropeniczną u 12% osób leczonych docetakselem w dawce 100 mg/m², przy czym w 28% cykli stosowano profilaktycznie lub terapeutycznie G-CSF (istotnie częściej niż w pozostałych ramionach badania). Zgony związane z leczeniem odnotowano u 2% chorych otrzymujących docetaxel w dawce 100 mg/m² i u 2% chorych otrzymujących ifosfamid lub winorelbina, przy czym nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem chorych na NDRP docetakselem w dawce 75 mg/m² [81].

Zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów w krwi obwodowej w przebiegu chemioterapii i radioterapii sprzyja wystąpieniu powikłań infekcyjnych, przy czym podatność na zakażenia bakteryjne

lung cancer through the application of accelerated fractionation. Turrisi et al. [77] compared the clinical effects of different ionising radiation fractionation regimens in the protocol of concurrent radiotherapy and chemotherapy in patients with limited SCLC. In both arms standard chemotherapy, consisting of cisplatin and etoposide, was administered. In one group conventional radiotherapy (45 Gy in 25 fractions over the period of 5 weeks) was administered, whereas in the second arm an accelerated radiotherapy fractionation regimen (45 Gy in 30 fractions over the period of 3 weeks, 1.5 Gy twice daily) was administered. Grade 3/4 haematological toxicity according to NCI-CTC was observed in about 90% of patients (granulocytopenia in about 80%, anaemia in about 25% and thrombocytopenia in about 20% of patients) with comparable frequency in both treatment groups. There was only one death as a result of myelotoxicity [77].

Defining the optimal duration of palliative chemotherapy for advanced NSCLC is of major importance. Two randomised trials that compared the efficacy of therapy, consisting of 3–4 cycles with 6 cycles of chemotherapy or chemotherapy given until disease progression in patients with advanced NSCLC, failed to demonstrate any significant benefits associated with prolonged therapy in terms of quality of life and overall survival [78, 79]. Besides, neutropenia, anaemia and thrombocytopenia occurred more frequently in patients treated with prolonged chemotherapy, although the observed difference was significant only in the case of anaemia [78, 79].

Haematological complications and performance status (PS) determine the possibility of second-line chemotherapy administration. Generally, implementation of second-line chemotherapy is possible in about 50% of NSCLC patients, mainly as a result of a deterioration in PS and complications related to previous treatment [51]. In a phase III trial the clinical effects of docetaxel at a dose of 100 mg/m² were compared to best supportive care (BSC) in second-line palliative chemotherapy in advanced NSCLC patients [80]. Grade 3/4 neutropenia according to NCI-CTC occurred in 85.7% of patients and neutropenic fever in 22.4% of patients treated with docetaxel, with 3 deaths due to neutropenic fever (6.1% of patients) [80]. In view of these results, the protocol was amended to reduce the dose of docetaxel to 75 mg/m²; consequently there were no treatment-related deaths for the remainder of the trial [80]. In another trial Fosella et al. [81] compared docetaxel at doses of 100 mg/m² and 75 mg/m² with ifosfamide or winorelbine in second-line palliative che-

wzrasta istotnie przy wartościach granulocytów poniżej 0,1 G/L. Należy przy tym pamiętać, iż najczęstszą przyczyną zgonów związanych ze stosowanym leczeniem w trakcie badań klinicznych u chorych na zaawansowanego raka płuca były powikłania infekcyjne. Leczenie zarówno gorączki neutropenicznej, jak i różnych zakażeń u chorych na raka płuca nie odbiega od standardów postępowania przyjętych w onkologii i przedstawionych w wielu publikacjach [82, 83]. Nie zaleca się stosowania rutynowej pierwotnej i wtórnej profilaktyki neutropenii z zastosowaniem G-CSF u chorych na zaawansowanego raka płuca poddawanych leczeniu przeciwnowotworowemu [84, 85]. Wdrożenie terapii za pomocą G-CSF można rozważyć:

- u chorych z neutropenią istniejącą przed rozpoczęciem leczenia chemicznego, w złym stanie ogólnym;
- u pacjentów uprzednio poddawanych intensywnej chemio- lub radioterapii, szczególnie jeśli leczenie to było powikłane zakażeniami lub incydentami gorączki neutropenicznej;
- u chorych z dużym ryzykiem powikłań infekcyjnych, np. posocznicy.

Powyższe wskazania nie zostały jednak dotychczas zweryfikowane w ramach kontrolowanych badań klinicznych [84].

Chorzy na miejscowo zaawansowanego i zaawansowanego raka płuca w podeszłym wieku mogą odnieść podobne jak pacjenci w młodszym wieku korzyści z radioterapii [86, 87], chemioterapii [88, 89] i chemioradioterapii [90, 91] w aspekcie jej wpływu na całkowite przeżycie i jakość życia. Zatem wiek nie powinien być barierą w kwalifikacji tych chorych do leczenia przeciwnowotworowego. Analiza nasilenia hematologicznych działań niepożądanych w zależności od wieku chorych wskazuje jednak, że z wiekiem zmniejsza się tolerancja leczenia przeciwnowotworowego [92–94]. Chorzy na raka płuca w podeszłym wieku narażeni są na częstsze występowanie powikłań hematologicznych, szczególnie neutropenii [91, 95, 96]. U osób w podeszłym wieku stwierdza się także liczne towarzyszące schorzenia i zmniejszoną wydolność narządów krytycznych, takich jak serce, nerki, a także szpik kostny. Z kolei mała liczba chorych w podeszłym wieku w badaniach klinicznych utrudnia wypracowanie szczegółowych zaleceń dotyczących wskazań i przeciwwskazań do stosowania u nich leczenia przeciwnowotworowego [97]. Ponadto, z wyżej wymienionych powodów, część chorych na nowotwory w podeszłym wieku w ogóle nie jest konsultowana przez onkologa i w konsekwencji nie jest poddawana leczeniu przeciwnowotworowemu [98, 99]. Nie wia-

motherapy for patients with advanced NSCLC. Grade 3/4 neutropenia according to NCI-CTC occurred in 77% of patients, whereas neutropenic fever occurred in 12% of patients treated with docetaxel at the dose of 100 mg/m², although G-CSF was used either prophylactically or therapeutically in 28% of the cycles administered (significantly more frequently than in the remaining two arms of the study). Treatment-related deaths were reported in 2% of patients treated with docetaxel at the dose of 100 mg/m² and in 2% of patients treated with ifosfamide or vinorelbine, although there were no treatment-related deaths among the patients treated with docetaxel at the dose of 75 mg/m² [81].

A decrease in the granulocyte count in peripheral blood during the cytotoxic treatment and radiotherapy results in an increased infection rate. A predisposition to bacterial infections is increased when the granulocyte count drops below 0.1 G/L. In addition, it should be stressed that the most frequent cause of treatment-related deaths reported during phase III clinical trials in advanced NSCLC patients were infectious complications. The treatment of both neutropenic fever and various infections in lung cancer patients does not differ from the standards of care accepted in oncology and presented in several recently published papers [82, 83]. Routine primary and secondary prophylaxis of neutropenia with G-CSF in advanced lung cancer patients treated with chemotherapy and/or radiotherapy is not recommended [84, 85]. G-CSF therapy may be considered:

- in patients with neutropenia pre-existing prior to chemotherapy initiation, in poor performance status patients;
- in patients previously treated with intensive chemotherapy or radiotherapy, particularly if the aforementioned therapy was complicated by infections or neutropenic fever;
- also in patients with a high risk of infectious complications, such as sepsis. However, it should be noted that these indications have never been confirmed in randomised clinical trials [84].

Elderly patients with locally advanced and metastatic lung cancer may get similar benefits to younger patients from radiotherapy [86, 87], chemotherapy [88, 89] and radio-chemotherapy [90, 91] in terms of quality of life and overall survival. Thus, age should not constitute a barrier in qualifying patients for anti-cancer treatment. However, analysing the degree of haematological toxicity in relation to patient age indicates that anti-cancer therapy tolerance decreases with age [92–94]. Elderly lung cancer patients are at greater risk of haematological complications, particularly neutropenia, compared with

domo, jakie są przyczyny gorszej tolerancji takiej terapii u pacjentów w podeszłym wieku. Prawdopodobnie wzrost wrażliwości komórek hematopoetycznych na cytostatyki może być wynikiem zmian w farmakokinetyce i farmakodynamice chemioterapeutyków, osłabienia odpowiedzi komórek hematopoetycznych szpiku kostnego na czynniki wzrostowe lub zmniejszenia wytwarzania tych czynników zależnego od wieku chorego [92, 100–104].

Inhibitory kinazy tyrozynowej receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) — gefitinib i erlotinib — są nowymi preparatami wprowadzonymi w ostatnich latach do leczenia chorych na zaawansowanego NDRP w ramach chemioterapii trzeciego rzutu w przypadku oporności na terapię cytostatyczną [105, 106]. Yoshimura i wsp. [107] w pilotowym badaniu II fazy oceniali stosowanie gefitinibu w dawce 250 mg/m² w skojarzeniu z winorelbina w leczeniu cytostatycznym pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego NDRP. U pierwszych 4 chorych (z planowanych 10) włączonych do badania odnotowano ciężką neutropenię (4 stopień w skali NCI-CTC), przy czym u 3 osób była ona powikłana gorączką neutropeniczną, która stała się przyczyną zgonu 1 pacjenta [107]. Wystąpienie powyższych powikłań spowodowało wstrzymanie rekrutacji chorych do powyższego badania. Interesujące jest, iż toksyczność hematologiczna przejawiała się niemal wyłącznie zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych we krwi obwodowej, podczas gdy niedokrwistość i małopłytkowość były jedynie łagodne lub umiarkowane. Mechanizmy odpowiedzialne za wystąpienie powyższych powikłań hematologicznych nie są znane. Mogą one wynikać z interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych gefitinibu z winorelbina. Natomiast w badaniach III fazy nie wykazano nasilenia toksyczności hematologicznej związanej ze stosowaniem zarówno gefitinibu, jak i erlotinibu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną oraz paklitakselem i karboplatyną w leczeniu cytostatycznym pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego NDRP [108–111]. Dotychczas szczegółowo nie opisano mechanizmów działania cytotoksycznej terapii ukierunkowanej na cele molekularne, co z jednej strony stwarza konieczność starannej jej oceny w ramach kontrolowanych badań klinicznych, z drugiej zaś — podkreśla znaczenie wnikliwej weryfikacji nowych metod leczenia w praktyce klinicznej.

Niedokrwistość w przebiegu raka płuca

Niedokrwistość jest objawem często stwierdzanym w przebiegu raka płuca. Może ona występo-

younger patients [91, 95, 96]. It should also be noted that a significant degree of comorbidity and decreased efficiency of vital organs, such as the heart and kidneys, as well as the bone marrow, are frequently observed in elderly patients. On the other hand, elderly patients have been under-represented in clinical trials of cancer chemotherapy, which makes it difficult to specify the indications and contra-indications to anti-cancer treatment in this particular group of patients [97]. In addition, many elderly patients have not been referred to medical oncologists for the above reasons and anti-neoplastic treatment has not been offered because of concerns over toxicity [98, 99]. The reasons for impaired chemotherapy tolerance by elderly patients are not precisely known. The increased sensitivity of haematopoietic cells to cytotoxic drugs probably results from alteration in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-cancer agents, a decreased response of the myeloid cells to growth factors or diminished production of these cytokines in elderly patients [92, 100–104].

Novel inhibitors of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase — gefitinib and erlotinib — have recently been introduced into the third-line therapy of advanced NSCLC patients refractory to the previous chemotherapy [105, 106]. Yoshimura et al. [107] in a pilot phase II trial assessed the use of gefitinib at a dose of 250 mg/m² in combination with vinorelbine in first-line chemotherapy for advanced NSCLC patients. Severe neutropenia (grade 4 according to NCI-CTC) was observed in the first 4 (out of the planned 10) patients enrolled to this study, whereas in 3 patients it was complicated by neutropenic fever, which resulted in the death of one patient [107]. Enrolment of consecutive patients to this study was stopped because of the above-mentioned toxicity. Interestingly, haematological toxicity was restricted almost exclusively to the decrease in the neutrophil count in peripheral blood, whereas anaemia and thrombocytopenia were only mild or moderate. The mechanisms responsible for the aforementioned haematological complications are not known. They may be related to pharmacological or pharmacodynamic interactions of gefitinib with vinorelbine. However, no increase in haematological toxicity has been reported in phase III trials assessing gefitinib or erlotinib in combination with gemcitabine plus cisplatin, and with paclitaxel plus carboplatin in first-line chemotherapy for advanced NSCLC patients [108–111]. It should be noted that the mechanisms of the cytotoxicity of the targeted therapy have not yet been fully elucidated. This, on the one hand, implies the need for a thorough as-

wać zarówno w momencie rozpoznania choroby, jak i w trakcie leczenia przeciwnowotworowego, pogarszając stan ogólny i jakość życia chorych, a także wpływając na odległe wyniki terapii. Częstość występowania niedokrwistości definiowanej jako stężenie hemoglobiny (Hb) poniżej 11 g/dl u chorych na raka płuca jest wysoka i wynosi około 50–60% [112]. Niedokrwistość łagodna i umiarkowana występuje u 8–100% chorych na zaawansowanego NDRP i u 0–87% pacjentów z zaawansowanym DRP, których poddano chemioterapii, natomiast ciężką (Hb < 8 g/dl) i zagrażającą życiu (Hb < 6,5 g/dl) niedokrwistość stwierdzono u 0–40% chorych na NDRP i u 0–55% pacjentów z DRP [113]. W badaniu *European Cancer Anaemia Survey* (ECAS) poddano analizie częstość występowania, wpływ na stan sprawności według Światowej Organizacji Zdrowia oraz sposób leczenia niedokrwistości u 15 367 chorych na nowotwory złośliwe, którzy w trakcie 6-miesięcznej obserwacji nie byli leczeni (53% osób) bądź byli poddani chemioterapii (39%), radioterapii (5%) lub radiochemioterapii (3%) [34]. U 80% spośród 2057 chorych na raka płuca podczas obserwacji rozpoznano niedokrwistość, w tym u 83% pacjentów poddanych chemioterapii i u 84% objętych radiochemoterapią, w porównaniu ze średnio 67% spośród ogólnej liczby chorych [34]. Częstość występowania niedokrwistości 3 i 4 stopnia w skali NCI-CTC u osób z zaawansowanym NDRP poddanych chemioterapii paliatywnej z zastosowaniem pochodnych platyny i cytostatyków III generacji wynosi 1–30% (tab. 2), przy czym jest ona niższa, gdy stosuje się programy pozbawione cisplatyny bądź też w przypadku zamiennego stosowania karboplatyny. Barrett-Lee i wsp. [112] wykazali, iż odsetek chorych, u których stwierdzano niedokrwistość, wzrastał w miarę trwania chemioterapii w zależności od lokalizacji nowotworu. Odsetek chorych na raka płuca, u których stwierdzono niedokrwistość, poddanych 4 kursom chemioterapii, był istotnie wyższy w porównaniu z odsetkiem pacjentów z rakiem piersi lub rakiem jądra ($p < 0,001$) [114]. U chorych na raka płuca odnotowano także zależność pomiędzy kumulacyjną dawką cisplatyny i nadirem hemoglobiny ($p < 0,05$) [114].

Wykazano, iż niedokrwistość niekorzystnie wpływa na stan sprawności chorych [34], a także na skuteczność radio- i chemioradioterapii, co pogarsza zarówno możliwość miejscowego wyleczenia nowotworu, jak i czas przeżycia. Niedokrwistość stwierdzona w okresie przedoperacyjnym stanowiła czynnik ryzyka zgonu u chorych na raka płuca poddawanych usunięciu płuca [115]. W analizie danych uzyskanych w 9 badaniach klinicznych przeprowadzonych w ramach *Radiation Therapy Oncology Group*

assessment of the novel therapies in randomised clinical trials and, on the other, emphasises the need for a thorough verification of new methods of therapy in routine clinical practice.

Anaemia in lung cancer

Anaemia is a common finding in the course of lung cancer. It may be present at the diagnosis of the disease or it may occur during the anti-cancer treatment, decreasing quality of life and affecting long-term treatment outcomes. Anaemia, defined as a haemoglobin level < 11 g/dL, has a high prevalence in lung cancer, affecting approximately 50–60% of patients [112]. Mild and moderate anaemia occurred in 8–100% of patients with advanced NSCLC and 0–87% of patients with extensive SCLC treated with chemotherapy, whereas severe (Hb < 8 g/dL) and life-threatening (Hb < 6.5 g/dL) anaemia was observed in 0–40% of patients with NSCLC and in 0–55% of patients with SCLC [113]. In the European Cancer Anaemia Survey study (ECAS), the prevalence of anaemia, its impact on WHO performance status and anaemia treatment patterns were analysed in 15,367 patients with malignancy who did not receive treatment (53% of patients) and who received chemotherapy (39%), radiotherapy (5%) or chemoradiotherapy (3%) [34]. During the study, anaemia was diagnosed in 80% of 2,057 lung cancer patients, including 83% of patients who received chemotherapy and 84% of patients who received radiotherapy, as compared to a 67% rate of anaemia in the overall patient population [34]. The frequency of grade 3/4 anaemia according to NCI-CTC in advanced lung cancer patients who received palliative chemotherapy consisting of platinum analogues and third generation cytotoxic agents ranges from 1–30% (Table 2), although it seems that it is lower in the case of platinum-free regimens or the replacement of cisplatin by carboplatin. Barrett-Lee et al. [112] demonstrated that the percentage of patients with anaemia increased over the course of chemotherapy and was dependent on tumour type. The percentage of anaemic lung cancer patients who received 4 chemotherapy cycles was significantly higher compared with breast cancer and testicular cancer patients ($P < 0.001$) [114]. Moreover, an inverse correlation between the accumulated dose of cisplatin and the lowest nadir haemoglobin value was shown ($P < 0.05$) [114].

It has been demonstrated that anaemia has a deleterious effect on the performance status of cancer patients [34]. Anaemia was associated with poor loco-regional tumour control as well as decreased

(RTOG), obejmujących 1999 chorych z miejscowo zaawansowanym NDRP poddanych radioterapii bądź radiochemioterapii wykazano, że prawidłowe stężenie Hb wiąże się z całkowitym czasem przeżycia chorych [116]. Analogicznie, poprawę wyników leczenia udokumentowano u osób z miejscowo zaawansowanym NDRP poddanych chemo- i/lub radioterapii, przy czym najdłuższe całkowite przeżycie wykazano u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, u których stężenie Hb przekraczało 11 g/dl [117, 118]. U 2531 chorych na zaawansowanego NDRP, poddawanych chemioterapii w ramach badań klinicznych prowadzonych przez *Southwest Oncology Group* (SWOG) w latach 1974–1988, stężenie Hb w surowicy krwi wynoszące powyżej 11 g/dl stanowiło jeden z niezależnych korzystnych czynników prognostycznych wpływających na całkowity czas przeżycia chorych [119]. W retrospektywnej analizie niedokrwistość, definiowaną jako nadir hemoglobiny poniżej 12 g/dl, stwierdzono u 86% chorych na NDRP i DRP poddanych chemioterapii (w trakcie chemioterapii lub w ciągu 1 miesiąca od jej zakończenia), przy czym całkowite przeżycie chorych, u których nadir hemoglobiny utrzymywał się powyżej wartości 12 g/dl, było istotnie wydłużone w porównaniu z chorymi, u których nadir hemoglobiny był niższy ($p = 0,001$) [120]. Niedokrwistość stanowiła także niezależny niekorzystny czynnik prognostyczny w odniesieniu do całkowitego przeżycia chorych na raka płuca w analizie badań klinicznych przeprowadzonej przez Caro i wsp. [121].

Pomimo istotnego znaczenia dla jakości życia chorych, a także potencjalnego wpływu na wyniki leczenia miejscowego i odległe rezultaty terapii przeciwnowotworowej niedokrwistość u chorych na raka płuca często pozostaje nieleczona. W badaniu ECAS wykazano, iż jedynie 48% chorych na raka płuca, u których stwierdzano niedokrwistość, leczono z tego powodu [34]. Obecnie możliwości terapeutyczne nie ograniczają się do stosowania przetoczeń preparatów krwiopochodnych i wyrównywania niedoborów czynników odpowiedzialnych za prawidłową erythropoezę (np. suplementacja żelaza, kwasu foliowego, itd.), ponieważ coraz częściej wykorzystuje się rekombinowaną erytropoetynę (rHuEPO, *recombinant human erythropoietin*). Udokumentowano, iż u około 34–43% chorych na raka płuca konieczne jest przetoczenie preparatów krwiopochodnych [112, 122, 123], powoduje ono bowiem natychmiastową poprawę parametrów hematologicznych, a tym samym poprawę stanu ogólnego. Niestety, uzyskany efekt jest przejściowy. Okamoto i wsp. [114] wykazali istotne skrócenie całkowitego czasu przeżycia chorych na zaawansowanego raka płuca otrzymują-

survival in cancer patients undergoing radiotherapy and chemo-radiotherapy. Anaemia diagnosed during the preoperative period adversely affected mortality in lung cancer patients who underwent pneumonectomy [115]. In an analysis that included 1,999 patients with locally advanced NSCLC treated with radiotherapy or chemo-radiotherapy in 9 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials, Werner-Wasik et al. demonstrated that normal haemoglobin levels correlate with overall survival [116]. Similarly, the best overall survival was demonstrated in locally advanced NSCLC patients treated with chemotherapy and/or radiotherapy with good performance status and in whom haemoglobin levels exceeded 11 g/dL [117, 118]. In 2,531 patients with advanced NSCLC treated with chemotherapy in Southwest Oncology Group (SWOG) clinical trials between 1974 and 1988, a haemoglobin level greater than or equal to 11 g/dL was an independent favourable predictor of overall survival [119]. In a retrospective analysis anaemia defined as a nadir haemoglobin level lower than 12 g/dL was observed in 86% of NSCLC and SCLC patients treated with chemotherapy (during chemotherapy or within 1 month of completing chemotherapy), whereas survival rates for patients who maintained their nadir haemoglobin levels above 12 g/dL throughout the treatment were significantly higher than rates for those whose nadir haemoglobin was below this level ($P = 0.001$) [120]. Anaemia was an independent unfavourable prognostic factor for survival in patients with lung cancer in an analysis of clinical trials performed by Caro et al. [121].

Anaemia in lung cancer often remains untreated despite its significant impact on quality of life and potential influence on the results of loco-regional treatment and long-term survival. ECAS study data showed that only 48% of anaemic lung cancer patients received anaemia treatment [34]. Currently, therapeutic options are not limited to blood transfusions and the elimination of potential aetiological factors (for example by iron or folic acid supplementation), because recombinant human erythropoietin (rHuEPO) is being used more and more widely. It has been documented that approximately 34–43% of patients with lung cancer require blood transfusions [112, 122, 123]. Blood transfusions produce an immediate improvement in RBC (red blood cell) count and an increase in the haemoglobin level, resulting in an improvement in performance status, although the effect is transient. Okamoto et al. [114] demonstrated that the survival of advanced lung cancer patients who had required blood transfusions after cisplatin-based chemotherapy was sig-

nych chemioterapię (cisplatyna), u których konieczna była transfuzja krwi. Transfuzje krwi łączą się z ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznych, hemolizy lub powikłań infekcyjnych. Dodatkowo udokumentowano, że w praktyce klinicznej przetoczenia preparatów krwiopochodnych rzadko dokonuje się u chorych, u których stężenie Hb wynosi około 10 g/dl, najczęściej zaś stosuje się je, gdy stężenie Hb jest równe około 8 g/dl, u chorych w złym stanie ogólnym ze stwierdzonymi objawami deficytu tlenowego [113, 122]. Prowadzi to do sytuacji, w której część chorych dotkniętych niedokrwistością, nie jest leczona z tego powodu. Należy także pamiętać, iż największą poprawę w zakresie jakości życia chorych odnotowano, gdy wzrost stężenia hemoglobiny nastąpił w przedziale 11–12 g/dl, co sugeruje, iż pacjenci z łagodną niedokrwistością mogą odnieść nawet większą korzyść z leczenia niż osoby z niedokrwistością w stopniu umiarkowanym i ciężkim [124, 125].

W ostatnich latach wiele uwagi poświęcono leczeniu niedokrwistości u chorych na nowotwory złośliwe z zastosowaniem rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny — epoetyny- α i epoetyny- β [124, 126, 127], a także darbepoetyny [128]. Przy stosowaniu epoetyny- α i epoetyny- β u chorych na NDRP i DRP poddanych chemo-, radio- oraz chemioradioterapii, u których niedokrwistość stwierdzono już w momencie wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego, lub w celu profilaktyki niedokrwistości wzrost stężenia Hb uzyskano u około 30–80% leczonych chorych [124, 126–131]. W efekcie zmniejszyła się częstość dokonywanych transfuzji preparatów krwiopochodnych oraz poprawiła się jakość życia chorych. Stosowanie epoetyny- α trzy razy w tygodniu w dawce 150 U/kg było równie skuteczne, jak raz w tygodniu w dawce 40 000–60 000 U [124]. U 320 chorych na raka płuca (71% — NDRP, 29% — DRP) poddanych chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny oceniano terapię z zastosowaniem darbepoetyny raz w tygodniu w dawce 2,25–4,5 μ g/kg [128]. Odpowiedź na leczenie darbepoetyną, definiowaną jako wzrost stężenia Hb o 2 g/dl lub do wartości 12 g/dl, uzyskano u 66% chorych, co wpłynęło na zmniejszenie częstości dokonywanych transfuzji preparatów krwiopochodnych oraz zmniejszenie stopnia nasilenia odczuwania zmęczenia [128]. W wytycznych *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) dotyczących stosowania rekombinowanej erytropoetyny u chorych na nowotwory z niedokrwistością związaną ze stosowaniem chemioterapii zalecono wdrażanie leczenia rHuEPO przy stężeniu Hb mniejszym lub równym 10 mg/dl, przy czym, w zależności od sytuacji klinicznej, za alternatywne

nificantly shorter than that of patients who had not. Additionally, there are potential risks associated with blood transfusions, such as allergic and haemolytic reactions and infections. Furthermore, it has been shown that in clinical practice RBC transfusions are rarely administered in patients with haemoglobin levels of about 10 g/dL. Most frequently blood transfusions are performed when haemoglobin levels decrease to about 8 g/dL, particularly in patients with poor performance status and with signs of oxygen deficiency [113, 122]. This results in a fraction of anaemic patients who do not receive appropriate anaemia treatment. It should be remembered that the maximum benefit in terms of quality of life occurred with a haemoglobin change from 11 to 12 g/dL, implying that patients with mild anaemia derive even more benefits from treatment than those with moderate to severe anaemia [124, 125].

In recent years a lot of attention has been drawn to anaemia treatment in cancer patients with recombinant human erythropoietin — epoetin- α and epoetin- β [124, 126, 127] as well as darbepoetin [128]. In NSCLC and SCLC patients who had undergone chemotherapy, radiotherapy and chemoradiotherapy and in whom anaemia was revealed at the start of the anti-cancer treatment or when epoetins were given prophylactically, epoetin- α and epoetin- β use was associated with a significant increase in haemoglobin levels in about 30–80% of patients, resulting in a decrease in blood transfusion rates and an improvement in the quality of life [124, 126–131]. Epoetin- α given 3 times per week at a dose of 150 U/kg showed a similar efficacy to a once-weekly dose of 40,000–60,000 U [124]. Darbepoetin given once a week at a dose of 2.25–4.5 μ g/kg was tested in 320 lung cancer patients (71% NSCLC, 29% SCLC) who received platinum-based chemotherapy [128]. A haemopoietic response to darbepoetin, defined as an increase in haemoglobin level of 2.0 g/dL or to a haemoglobin level of 12 g/dL, was achieved in 66% of patients, resulting in a significant decrease in blood transfusion rates as well as a decrease in fatigue [128]. The American Society of Clinical Oncology (ASCO) guidelines concerning the use of recombinant erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anaemia recommended a haemoglobin level \leq 10 mg/dL as a rHuEPO treatment initiation threshold, although, depending on the clinical situation, blood transfusions were considered optional [132]. In patients with haemoglobin levels $>$ 10 g/dL, but \leq 12 g/dL, decisions concerning rHuEPO treatment initiation, patient observation and blood transfusions should be based on the current clinical situation [132].

postępowanie terapeutyczne uznano przetoczenia preparatów krwiopochodnych [132]. U chorych, u których stężenie Hb było większe od 10 g/dl, lecz mniejsze lub równe 12 g/dl, decyzje dotyczące zastosowania rHuEPO, obserwacji chorego lub transfuzji preparatów krwiopochodnych powinno się podejmować w zależności od aktualnej sytuacji klinicznej [132].

Leczenie z zastosowaniem rekombinowanej erytropoetyny jest na ogół dobrze tolerowane, jednakże w niektórych badaniach obserwowano wzrost częstości występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych [133, 134]. Jednak w randomizowanych, kontrolowanych za pomocą placebo badaniach klinicznych nad zastosowaniem rHuEPO w leczeniu niedokrwistości, obejmujących wielokrotnie liczniejsze grupy chorych na nowotwory złośliwe nie stwierdzano zwiększenia odsetka tych powikłań [124, 126–129]. Ponadto w 2 opublikowanych ostatnio badaniach klinicznych dotyczących stosowania rHuEPO wykazano zmniejszenie odsetka przeżyć jednorocznych u chorych na zaawansowanego raka piersi poddanych chemioterapii paliatywnej [135] oraz skrócenie czasu wolnego od progresji choroby i całkowitego przeżycia chorych na raka okolicy głowy i szyi objętych radioterapią [136]. Wydaje się, iż niezbędne będą kolejne badania kliniczne, które rozstrzygną kwestię wpływu rHuEPO na przeżycie całkowite pacjentów z nowotworami złośliwymi.

Powikłania krwotoczne w przebiegu raka płuca

Powikłania krwotoczne w przebiegu raka płuca dotyczą przede wszystkim krwawień z dróg oddechowych o różnym nasileniu i obrazie klinicznym. Mogą one przyjmować postać krwiopłucia, masywnego krwawienia, a nawet krwotoku płucnego — w zależności od średnicy uszkodzonego naczynia [3, 137]. Utrata krwi przez drogi oddechowe w raku płuca może mieć charakter ostry lub przewlekły. Źródłem krwawienia może być wewnątrzoskrzelowy wzrost nowotworu, prowadzący do uszkodzenia naczyń krwionośnych błony śluzowej oskrzela lub naciekanie nowotworowe okolicznych tkanek, np. przetoka oskrzelowo-płucna. Ponadto krwawienia w przebiegu raka płuca mogą być spowodowane zabiegami diagnostycznymi (bronchofiberoskopowe pobranie wycinka do badania mikroskopowego, biopsja transtorakalna) [138]. Zabiegi chirurgiczne oraz wewnątrzoskrzelowe metody leczenia także wiążą się z ryzykiem wystąpienia krwawienia z dróg oddechowych. Do powikłań krwotocznych może dojść również w przebiegu choroby nowotworowej

Recombinant erythropoietin treatment is generally well tolerated, although recently an increase in the incidence of thrombotic events has been reported [133, 134]. An increase in thrombotic events was not reported in randomised placebo-controlled clinical trials that assessed rHuEPO treatment in a much larger group of anaemic cancer patients [124, 126–129]. Furthermore, in two recently published clinical trials, a decrease in the 1-year survival rate in advanced breast cancer patients treated with palliative chemotherapy and rHuEPO, as well as a shortening of loco-regional progression-free survival and overall survival in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy along with rHuEPO were demonstrated [135, 136]. Hence, it seems that the influence of rHuEPO on the survival of cancer patients will have to be assessed in carefully planned future studies.

Bleeding complications in lung cancer

Bleeding of varying intensity and clinical course from the respiratory tract is the most frequent bleeding complication in lung cancer patients. It may present as haemoptysis, massive bleeding and even pulmonary haemorrhage, depending on the diameter of the damaged blood vessel [3, 137]. Blood loss through the respiratory tract in lung cancer patients may be acute or chronic. The source of bleeding may be an intra-bronchial neoplastic lesion leading to damage to the blood vessels of the bronchial mucosa or neoplastic infiltration of the adjacent tissues, such as the broncho-pulmonary fistula. In addition, bleeding complications in lung cancer patients may be evoked by diagnostic procedures (for example, broncho-fiberoscopic sample collection for microscopic examination or transthoracic biopsy) [138]. Surgery and intra-bronchial therapeutic modalities also increase the risk of bleeding from the respiratory tract. Moreover, haemorrhagic diathesis may occur during the natural course of the disease or complicate anti-cancer treatment, resulting in a life-threatening decrease in platelet count (primary or secondary thrombocytopenia). The threat of idiopathic and surgery-related bleeding complications increases when the platelet count decreases to below 50 G/l. A platelet count below 20 G/l is associated with an increased risk of life-threatening bleeding episodes. Primary thrombocytopenia results from bone marrow neoplastic infiltration with a subsequent decrease in platelet production or from an increase in platelet consumption, for instance in the course of disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC). Moreover, in lung cancer patients,

lub mogą one wikać leczenie przeciwnowotworowe na skutek niebezpiecznego dla życia zmniejszenia liczby płytek krwi (pierwotna i wtórna małopłytkowość). Zagrożenie wystąpieniem krwawień samostnych oraz po zabiegach chirurgicznych pojawia się, gdy liczba płytek krwi spada poniżej 50 G/l. Małopłytkowość poniżej 20 G/l wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia krwawień zagrażających życiu. Pierwotną małopłytkowość stwierdza się, gdy zmniejsza się wytwarzanie płytek krwi przez szpik kostny (naciek nowotworowy) lub zwiększa się ich zużycie, np. w zespole wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*). Ponadto w raku płuca może dochodzić do niszczenia płytek w wyniku autoimmunizacji. Wtórna małopłytkowość wiąże się z leczeniem przeciwnowotworowym lub stosowaniem heparyny. Częstość występowania małopłytkowości 3 i 4 stopnia w skali NCI-CTC u chorych na zaawansowanego NDRP poddanych chemioterapii paliatywnej z zastosowaniem pochodnych platyny i cytostatyków III generacji wynosi od około 1% do nawet 64%, przy czym powikłanie to pojawia się najczęściej przy zastosowaniu gemcytabiny, szczególnie w skojarzeniu z cisplatiną (tab. 2). U chorych na zaawansowanego NDRP zaobserwowano występowanie krwawień zagrażających życiu spowodowanych stosowaniem bevacizumabu — humanizowanego przeciwciała monoklonalnego przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) — w skojarzeniu z paklitaksem i karboplatiną [139], przy czym istotny wzrost ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych odnotowano u chorych na raka płaskonabłonkowego, u których guz zlokalizowany jest centralnie [139].

Leczenie małopłytkowej skazy krwotocznej jest zależne od liczby płytek we krwi obwodowej oraz nasilenia objawów klinicznych. Spośród leków nieswoistych stosuje się preparaty uszczelniające naczynia oraz leki antyfibrynolityczne. W przypadku małopłytkowości, będącej wynikiem immunizacji, stosuje się kortykosteroidy. W uzasadnionych przypadkach należy przetoczyć koncentrat krwinek płytkowych [140]. Według skali Gmur [141–143] konieczność taka występuje, gdy:

- liczba płytek krwi spada poniżej 5,0 G/l;
- liczba płytek krwi wynosi 5–10,0 G/l u chorego z gorączką lub niewielkim krwawieniem;
- liczba płytek krwi wynosi 10,0–20,0 G/l (profilaktyczne przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych, np. związane z koniecznością wykonania zabiegu chirurgicznego).

Szczegółowe zasady postępowania w przypadku wystąpienia krwawienia z dróg oddechowych u cho-

platelets may be destroyed in immunological reactions. Secondary thrombocytopenia relates to anti-cancer therapy or heparin use. The frequency of grade 3/4 thrombocytopenia according to NCI-CTC in advanced NSCLC patients treated with palliative chemotherapy consisting of platinum analogues and third generation cytotoxic agents ranges from 1% up to 64%, with the highest frequency in patients to whom gemcytabine is administered, particularly in combination with cisplatin (Table 2). Life-threatening bleeding complications were also observed in advanced NSCLC patients treated with bevacizumab — humanised anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) monoclonal antibody — administered in combination with paclitaxel and carboplatin [139]. The increased risk of bleeding appeared to be associated with squamous cell histology and centrally located tumours [139].

Treatment of the bleeding diathesis due to thrombocytopenia depends on platelet count in the peripheral blood and clinical symptom intensity. Anti-fibrinolytic agents may be applied as a non-specific intervention. In the case of an immunological etiology of thrombocytopenia, corticosteroid administration may be considered. In selected clinical situations platelet transfusion may be considered [140]. According to Gmur [141–143], platelet transfusion is warranted in the following situations:

- a decrease in platelet count below 5.0 G/l;
- when the platelet count remains in the range of 5 to 10.0 G/l in a patient with fever or minor bleeding;
- when the platelet count remains in the range of 10.0 to 20.0 G/l (prophylactic platelet transfusion, for example when urgent surgery is necessary).

Detailed and comprehensive guidelines for the management of respiratory tract bleeding in lung cancer patients have recently been published by others [137].

Thromboembolic complications in lung cancer

Lung cancer belongs to the group of malignancies frequently associated with thrombo-embolism. It has been estimated that thromboembolic complications occur in about 30% of lung cancer patients [25, 26]. A wide range of thrombo-embolic syndromes has been observed in lung cancer patients (Table 1) besides deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism, including non-bacterial thrombotic endocarditis, Trousseau's syndrome (migratory thrombophlebitis) and thrombotic microan-

rych na raka płuca w sposób kompleksowy i wyczerpujący przedstawili w ostatnim czasie inni autorzy [137].

Powikłania zakrzepowo-zatorowe w przebiegu raka płuca

Rak płuca należy do nowotworów, w przebiegu których często obserwuje się występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych. Przyjmuje się, że występują one u około 30% chorych na raka płuca [25, 26]. Do postaci klinicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych opisywanych u tych chorych (tab. 1), oprócz zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, należą m.in.: niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza, zespół Trousseau (wędrujące zapalenie żył powierzchownych), mikroangiopatia zakrzepowa (zakrzepowa plamica małopłytkowa bądź zespół hemolityczno-mocznicowy), a także idiopatyczna plamica małopłytkowa, zatorowość naczyń mózgowych, zakrzepica żyły wątrobowej (zespół Budda i Chiariego) i rozlane wykrzepianie wewnątrznacyniowe (DIC) [28–50]. Wykazano przydatność oceny parametrów układu hemostazy w określaniu rokowania u tych chorych [144].

Istotę patomechanizmu zakrzepicy ujmuje tzw. triada Virchowa, według której do powikłań zakrzepowo-zatorowych dochodzi w wyniku zaburzeń przepływu krwi, nieprawidłowości ściany naczyniowej oraz zmian w składzie krwi. U chorych na raka płuca mogą występować wszystkie wymienione czynniki. Zaburzenie przepływu krwi może być konsekwencją unieruchomienia, zastoju naczyniowego (ucisk guza na naczynie, upośledzone ruchy klatki piersiowej) oraz niedotlenienia (zmniejszenie powierzchni wymiany gazowej, niewydolność krążeniowo-oddechowa). Naciek naczynia krwionośnego przez rozwijający się guz nowotworowy powoduje uszkodzenie śródbłonna i utratę jego naturalnego potencjału przeciwwakrzepowego. Natomiast zmiany w składzie krwi wiążą się z obecnością we krwi prokoagulantów, z których najistotniejszym jest czynnik tkankowy (TF, *tissue factor*) [145–150]. Pewną rolę w aktywacji krzepnięcia krwi u chorych na nowotwory płuca mogą odgrywać także resztki kwasu siałowego glikoprotein śluzu wytwarzanego m.in. przez komórki gruczolakoraków. Prokoagulanty te posiadają zdolność aktywacji czynnika X, co prowadzi do powstania trombin i w efekcie do tworzenia sieci fibryny. Ponadto cytokiny wytwarzane przez komórki nowotworowe, takie jak interleukina-1 i czynnik martwicy guza (TNF- α , *tumor necrosis factor- α*), oddziałują na makrofagi obecne w obrębie guza nowotworowego i komórki śródbłonna naczyniowego, zwiększając ekspresję czynnika tkankowego.

giopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura syndromes or haemolytic-uraemic syndrome), idiopathic thrombocytopenic purpura, cerebral vein thrombosis, hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome) and disseminated intravascular coagulation (DIC) [28–50]. Haemostatic parameters proved to be of prognostic value in lung cancer patients [144].

Virchow proposed a pathogenesis of thrombosis that includes blood flow disturbances, changes in blood vessel walls and abnormalities in the contents of the blood. All the above-mentioned factors may be present in lung cancer patients. Blood flow disturbances may result from immobilisation and stasis (blood vessel compression by the tumour or impairment of the respiratory movements of the chest) and hypoxia (decreased surface of air exchange, respiratory insufficiency and cardiac failure). Neoplastic infiltration of blood vessel wall leads to a damage to the endothelium and consequently to the loss of its natural anti-thrombotic properties. Changes in the contents of the blood are attributed to the presence of pro-coagulants, of which the most important is tissue factor (TF) [145–150]. Blood coagulation activation in lung cancer patients may also result from sialic acid residues contained in mucin, which is produced by adeno-carcinoma cells. These pro-coagulants are able to activate factor X, which leads to thrombin generation and, subsequently, fibrin formation. Moreover, cytokines that are synthesised by cancer cells, such as interleukin-1 (IL-1) and tumour necrosis factor- α (TNF- α), may activate endothelial cells as well as macrophages infiltrating the tumour, so leading to increased TF expression.

The high risk of thrombosis in the course of lung cancer is not only attributable to the haemostasis disorders that result from the natural course of the disease. Different oncological therapeutic procedures also increase the risk of thromboembolic complications [151]. Surgery, along with chemotherapy and radiotherapy and also central venous catheters, increases pro-thrombotic tendencies that may lead to thromboembolism [151]. Such complications were reported in approximately 1–3% of advanced NSCLC patients treated with chemotherapy during phase III controlled clinical trials [52–71]. Interestingly, thrombosis that complicated anti-cancer treatment in lung cancer patients was reported not only in the case of conventional cytotoxic agents, but also during the anti-angiogenic therapeutic approach as well as therapy with metalloproteinase inhibitors [152, 153]. Therapy with the metalloproteinase inhibitor prinomastat in combination with gemcitabine plus cisplatin and paclitaxel plus carboplatin was assessed in

Wysokie ryzyko wystąpienia zakrzepicy w przebiegu raka płuca nie wynika wyłącznie z zaburzeń hemostazy, będących konsekwencją naturalnego przebiegu choroby, bowiem liczne onkologiczne procedury terapeutyczne również powodują zwiększenie prawdopodobieństwa pojawienia się tych powikłań [151]. Zarówno zabiegi chirurgiczne, jak i chemio- oraz radioterapia, a także stosowanie centralnych cewników donaczyniowych nasilają tendencje prozakrzepowe, sprzyjając wystąpieniu powikłań zakrzepowo-zatorowych [151]. Obserwowano je u około 1–3% chorych na zaawansowanego NDRP, poddanych chemioterapii w ramach kontrolowanych badań klinicznych III fazy [52–71]. Interesujące jest, iż występowanie zakrzepicy wikłającej prowadzoną terapię przeciwnowotworową u chorych na raka płuca odnotowano nie tylko w przypadku klasycznych chemioterapeutyków, lecz także inhibitorów angiogenezy i inhibitorów metaloproteinaz [152, 153]. Leczenie z zastosowaniem prinomastatu — inhibitora metaloproteinaz — w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną lub paklitakselem i karboplatiną oceniano w 2 randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych, obejmujących łącznie 1023 pacjentów z zaawansowanym NDRP [152]. Wykazano w nich, iż terapia prinomastatem w skojarzeniu z chemioterapią niemal podwaja częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z podawaniem placebo [152]. W badaniu klinicznym I fazy, w którym oceniano stosowanie SU5416 — inhibitora kinazy tyrozynowej receptora VEGF (VEGFR-2//KDR/Flk), w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu chorych na różne nowotwory złośliwe (w tym także NDRP i DRP), odnotowano wystąpienie powikłań zakrzepowo-zatorowych aż u 8 spośród 19 leczonych chorych [153]. W przeprowadzonej przez Kuenena i wsp. szczegółowej analizie do prawdopodobnych przyczyn nasilenia tendencji prozakrzepowych zaliczono: aktywację płytek krwi, uszkodzenie i aktywację komórek śródbłonna naczyniowego, prowadzące do generacji trombiny, a także wskazano na ochronny cytoprotekcyjny wpływ VEGF na komórki śródbłonna naczyniowego [154, 155].

Wydaje się zatem, iż profilaktyka przeciwzakrzepowa mogłaby w wybranych przypadkach przyczynić się do istotnego zmniejszenia częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych. Jednak dotychczas nie ustalono standardów stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych na nowotwory, w tym na raka płuca, poddanych powyższej terapii. Leczenie ostrego epizodu zakrzepowo-zatorowego u chorych na nowotwory należy prowadzić według ogólnie przyjętych zasad [156]. W standardowym protokole zaleca się włączenie heparyny niefrakcjonowanej, a później

1,023 advanced NSCLC patients in two randomised, controlled clinical trials [152]. It has been demonstrated that treatment with prinomastat in combination with chemotherapy almost doubled the incidence of thromboembolic complications when compared to a placebo [152]. In a phase I clinical study that assessed treatment with SU5416 — vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR-2/KDR/Flk) tyrosine kinase inhibitor — in combination with gemcitabine plus cisplatin in the treatment of patients with different neoplasms, including NSCLC and SCLC, thromboembolic complications were reported in 8 out of 19 patients [153]. Subsequently Kuenen et al. performed a comprehensive analysis which concluded that platelet activation as well as damage and activation of the endothelial cells leading to thrombin generation were responsible for the pro-thrombotic tendencies. They emphasised the cyto-protective effects of VEGF on the endothelial cells [154, 155].

Therefore it seems that, in selected cases, anti-thrombotic prophylaxis might significantly reduce the incidence of thromboembolic complications. However, standards of anti-thrombotic prophylaxis in cancer patients, including lung cancer treated with chemotherapy and/or radiotherapy, have thus far not been established. The treatment of acute thromboembolic episodes in cancer patients is based on widely accepted guidelines [156]. In a standard protocol unfractionated heparin is administered followed by oral anticoagulants. Alternatively, low-molecular-weight heparin (LMWH) may be used. LMWH ensures greater safety of treatment without the need for monitoring the parameters of haemostasis [157]. Low-molecular-weight heparin use enables the avoidance of many of the inconveniences and threats which are associated with the use of vitamin K antagonists, such as INR (international normalised ratio) fluctuations in patients with malignancy as compared with patients without malignancy (Table 3) [158]. Furthermore, it has been demonstrated that low-molecular-weight heparin (dalteparin) use leads to a significant reduction in the risk of recurrent thromboembolism, as compared with oral anticoagulants (9% of patients in the dalteparin group had recurrent venous thromboembolism, compared with 17% of patients in the oral anti-coagulant group), while no significant differences between the groups were observed in the rate of bleeding [159].

Summary

Despite significant progress in cancer therapy in recent years, the prognosis for patients with lung

doustnych antykoagulantów. Alternatywnie można stosować heparynę drobnocząsteczkową, która zapewnia większe bezpieczeństwo leczenia i nie wymaga monitorowania parametrów hemostazy [157]. Dzięki stosowaniu heparyny drobnocząsteczkowej unika się wielu niedogodności i zagrożeń związanych ze stosowaniem antagonistów witaminy K, wynikających m.in. z istotnie większych wahań wartości INR u chorych na nowotwory w porównaniu z innymi chorymi (tab. 3) [158]. Ponadto wykazano, że stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej (dalteparyny) u pacjentów z nowotworami złośliwymi w ramach wtórnej profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych prowadzi do bardziej efektywnej redukcji nawrotów zakrzepicy niż w przypadku podawania doustnych antykoagulantów (wystąpienie nawrotu zakrzepicy odnotowano u 9% chorych leczonych dalteparyną wobec 17% chorych leczonych doustnymi antykoagulantami), przy porównywalnej częstości powikłań krwotocznych w obu badanych grupach [159].

Podsumowanie

Wyniki leczenia chorych na raka płuca, pomimo istotnego postępu, jaki osiągnięto w terapii w ostatnich latach, pozostają w dużym stopniu niezadowalające. Protokoły terapeutyczne stosowane w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca oraz drobnokomórkowego raka płuca wiążą się z wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, w tym powikłań hematologicznych. Mogą one wystąpić miesiące lub lata przed rozpoznaniem choroby, stanowić jeden z elementów obrazu klinicznego w momencie rozpoznania, a także wikać przebieg leczenia przeciwnowotworowego. Powikłania hematologiczne są czynnikami ograniczającymi stosowanie chemioterapii i radioterapii w określonym rytmie czasowym i należytym dawce, mogą także niekorzystnie wpływać na stan sprawności i jakość życia chorych na raka płuca oraz na wyniki leczenia.

A zatem, przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego konieczna jest wnikliwa ocena ryzyka wystąpienia działań niepożądanych oraz ewentualnych korzyści, jakie chory może odnieść z terapii, co w kontekście niewielkiej efektywności leczenia raka płuca ma szczególne znaczenie. Należy także pamiętać o uwzględnieniu właściwie dobranej terapii wspomagającej, która pozwala łagodzić toksyczność leczenia przeciwnowotworowego.

Tabela 3. Czynniki wpływające na wahania wartości INR, utrudniające leczenie doustnymi antykoagulantami u chorych na nowotwory

Table 3. Factors affecting INR (international normalized ratio) that may hinder therapy with oral anticoagulants in cancer patients

Niedożywienie, katabolizm, anoreksja
Malnutrition, catabolism, anorexia
Biegunka
Diarrhoea
Wymioty
Emesis
Niewydolność wątroby
Hepatic failure
Niedrożność jelit
Ileus
Utрудniony dostęp dożylny — konieczność monitorowania leczenia
Impaired venous access — need for treatment monitoring
Stosowane leki, np. glikokortykosteroidy, NLPZ, fenytoina, antybiotykoterapia
Concomitant treatment, e.g. corticosteroids, NSAIDs, phenytoin, antibiotics
Stosowane przez chorych leki wspomagające, preparaty ziołowe
Supportive medications administered by patients; herbal preparations

cancer still remains dismal. Treatment protocols employed for the therapy of NSCLC and SCLC patients carry the considerable risk of severe toxicity, including haematological complications. Haematological complications may be the first clinical sign of the disease, preceding the diagnosis of the disease by months or years. They constitute an element of the clinical picture at presentation, and appear as a complication of anti-cancer treatment. Haematological complications restrict chemotherapy and/or radiotherapy administration within a given time frame and at a specified dose. In addition, they may adversely affect the performance status and quality of life as well as the survival of lung cancer patients.

Thus, careful assessment of the risk of toxicity and the potential benefits that may be derived from therapy is essential before the initiation of anti-cancer therapy. This is vitally important in the context of the negligible effectiveness of lung cancer therapy. Moreover, an appropriate supportive treatment should be taken into account to alleviate the toxicity of anti-cancer treatment.

Piśmiennictwo

- Didkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku. Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2003.
- Sant M., Aareleid T., Berrino F., Bielska Lasota M., Carli P.M., Faivre J. i wsp. EUROCARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990–94 — results and commentary. *Ann. Oncol.* 2003; 14 (supl. 5): v61–v118.
- Beckles M.A., Spiro S.G., Colice G.L., Rudd R.M. Initial evaluation of the patient with lung cancer. *Chest* 2003; 123: 97–104.
- Jassem E., Jassem J. Paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1994; 62: 540–544.
- Radzikowska E. Paraneoplastic syndromes in the course of lung neoplasm. *Diagnosis and treatment. Pneumonol. Alergol. Pol.* 1999; 67: 271–279.
- Silvis S.E., Turkbash N., Doscherholmen A. Thrombocytosis in patients with lung cancer. *JAMA* 1970; 211: 1852–1856.
- Ascensao J.L., Oken M.M., Ewing S.L., Goldberg R.J., Kaplan M.E. Leukocytosis and large cell lung cancer. A frequent association. *Cancer* 1987; 15: 903–905.
- Costantini V., Zacharski L.R., Moritz T.E., Edwards R.L. The platelet count in carcinoma of the lung and colon. *Thromb. Haemost.* 1990; 64: 501–505.
- Pedersen L.M., Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1826–1830.
- Pedersen L.M., Milman N. The prognostic value of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Ugeskr. Laeger.* 1998; 160: 3917–3920.
- Pedersen L.M., Milman N. Diagnostic significance of platelet count and other blood analyses in patients with lung cancer. *Oncol. Rep.* 2003; 10: 213–216.
- Hiraki A., Ueoka H., Takata I., Gemba K., Bessho A., Segawa Y. i wsp. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 43: 301–307.
- Ferrigno D., Buccheri G. Hematologic counts and clinical correlates in 1201 newly diagnosed lung cancer patients. *Monaldi. Arch. Chest. Dis.* 2004; 59: 193–198.
- Harada R., Uemura Y., Kobayashi M., Zamecnikova A., Nakata H., Taguchi T. i wsp. Establishment and characterization of a new lung cancer cell line (MI-4) producing high levels of granulocyte colony stimulating factor. *Jpn. J. Cancer Res.* 2002; 93: 667–676.
- Mroczo B., Szmitkowski M., Nikliński J. Granulocyte-Colony stimulating factor and macrophage-colony stimulating factor in patients with non-small-cell lung cancer. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2001; 39: 374–379.
- Sawyers C.L., Golde D.W., Quan S., Nimer S.D. Production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in two patients with lung cancer, leukocytosis, and eosinophilia. *Cancer* 1992; 69: 1342–1346.
- Watanabe M., Ono K., Ozeki Y., Tanaka S., Aida S., Okuno Y. Production of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in a patient with metastatic chest wall large cell carcinoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1998; 28: 559–562.
- Kojima K., Nakashima F., Boku A., Muroishi Y., Nakanishi I., Oda Y. Clinicopathological study of involvement of granulocyte colony stimulating factor and granulocyte-macrophage colony stimulating factor in non-lympho-hematopoietic malignant tumors accompanied by leukocytosis. *Histol. Histopathol.* 2002; 17: 1005–1016.
- Nakamura M., Oshika Y., Abe Y., Ozeki Y., Katoh Y., Yamazaki H. i wsp. Gene expression of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 1997; 17: 573–576.
- Kimura H., Yamaguchi Y., Sun L., Iwagami S., Sugita K. Establishment of large cell lung cancer cell lines secreting hematopoietic factors inducing leukocytosis and thrombocytosis. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1992; 22: 313–319.
- Inoue M., Minami M., Fujii Y., Matsuda H., Shirakura R., Kido T. Granulocyte colony-stimulating factor and interleukin-6-producing lung cancer cell line, LCAM. *J. Surg. Oncol.* 1997; 64: 347–350.
- Kasuga I., Makino S., Kiyokawa H., Katoh H., Ebihara Y., Ohyashiki K. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 2399–2405.
- Aoe K., Hiraki A., Ueoka H., Kiura K., Tabata M., Tanaka M. i wsp. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration* 2004; 71: 170–173.
- Krzakowski M. Wartość czynników prognostycznych w ustalaniu wskazań do chemioterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowego zaawansowania i uogólnienia. *Nowotwory. J. Oncol.* 1999; 49: 655–667.
- Wojtukiewicz M.Z. Zakrzepy a nowotwory. W: Zakrzepy i zatory. Łopaciuk S. red. Wyd. II. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002: 105–124.
- Wojtukiewicz M.Z., Sierko E. Zaburzenia hemostazy u chorych na nowotwory. W: Krzakowski M. red. *Onkologia kliniczna. Wyd. I. Borgis Wydawnictwo Medyczne, Warszawa* 2001: 379–406.
- Gore J.M., Appelbaum J.S., Greene H.L., Dexter L., Dalen J.E. Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 1982; 96: 556–60.
- Kanemoto K., Matsuno Y., Kagohashi K., Satoh H., Ohtsuka M., Sekizawa K. Thromboembolism in lung cancer patients. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2002; 40: 863–868.
- Lu W., Li L., Gao Y. Thrombosis diseases and lung cancer. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2000; 23: 400–402.
- Ohura H., Sagawa M., Yoshida H., Kondo T., Matsumura Y., Saito R. i wsp. A case of idiopathic thrombocytopenic purpura combined with lung cancer. *Kyobu Geka* 1996; 49: 484–486.
- Wong A.S., Hon Yoon K. Paraneoplastic Raynaud phenomenon and idiopathic thrombocytopenic purpura in non-small-cell lung cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2003; 26: 26–29.
- Tsoussis S., Ekonomidou F., Vourliotaki E., Karalis I., Dermitzakis A. Successful treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura-like syndrome in a cancer patient with low-dose interferon: Case report and review of the literature. *Am. J. Hematol.* 2004; 76: 353–359.
- Spedini P., Blanzuoli L. Microangiopathic hemolytic anemia as first appearance of relapse of lung carcinoma. *Haematologica* 2002; 87: E1M22.
- Ludwig H., Birgegard G., Olmi P. European Cancer Anaemia Survey (ECAS). Prospective evaluation of anemia in over 15000 cancer (CA) patients (pts). *Ann. Oncol.* 2002; 13 (supl. 5): 169 (streszczenie).
- MacDonald R.A., Robbins S.L. The significance of non-bacterial thrombotic endocarditis: an autopsy and clinical study of 78 cases. *Ann. Intern. Med.* 1957; 46: 255–259.
- Kraft F., Torres Morales A., Giovannoni A., Gidekel L. Non-bacterial thrombotic endocarditis as paraneoplastic manifestation of pulmonary adenocarcinoma. *Arch. Cardiol. Mex.* 2002; 72: 303–305.
- Fujishima S., Okada Y., Irie K., Kitazono T., Saku Y., Utsunomiya H. i wsp. Multiple brain infarction and hemorrhage by nonbacterial thrombotic endocarditis in occult lung cancer — a case report. *Angiology* 1994; 45: 161–166.
- Sack G.H., Levin J., Bell W.R. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminate coagulopathy in patients with neoplasms. *Medicine* 1977; 56: 1–37.

39. Zuger M., Demarmels Biasiutti F. Recurrent thromboembolisms despite oral anticoagulation in a 76-year-old patient — Trousseau syndrome. *Ther. Umsch.* 1999; 56: 481–483.
40. Vertun-Baranowska B., Fijałkowska A., Tomkowski W., Filipecki S., Szymańska D. Pulmonary embolism in malignancy of the lung: a retrospective clinical evaluation and pathomorphologic personal material. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1996; 64: 392–402.
41. Sallah S., Wan J.Y., Nguyen N.P. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb. Haemost.* 2002; 87: 575–579.
42. Muretto P. Budd-Chiari syndrome complicating lung carcinoma of the right inferior lobe: a case report. *Tumori* 1992; 78: 147–149.
43. Ough Y.D., Pitchumoni C.S., Davidian M.M., Thelmo W.L. Budd-Chiari syndrome complicating bronchogenic carcinoma. *N. Y. State J. Med.* 1981; 81: 73–75.
44. Riley M.G., Stead N.W. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with small cell lung carcinoma. *J. Med. Assoc. Ga.* 1985; 74: 498–501.
45. Manfredini R., Boari B., Gallerani M., Nielsen I., Salmi R. Acute multiple thrombosis as early presentation of lung cancer. *Ann. Emerg. Med.* 2004; 44: 89–90.
46. Gliemroth J., Nowak G., Kehler U., Arnold H., Gaebel C. Neoplastic cerebral aneurysm from metastatic lung adenocarcinoma associated with cerebral thrombosis and recurrent subarachnoid haemorrhage. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999; 66: 246–247.
47. Hanazono Y., Ohishi N., Takeuchi K., Oka T., Yotsumoto H., Takaku F. An autopsy case of adenocarcinoma of the lung with signet ring cells, manifesting with aphasia and hemiparesis due to nonbacterial thrombotic endocarditis. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1989; 27: 1349–1354.
48. Avvento L., Gordon S., Silberberg J.M., Zarrabi M.H., Zucker S. Hemolytic uremic syndrome in a patient with small cell lung cancer. *Am. J. Hematol.* 1988; 27: 221–223.
49. Bai L.Y., Chang S.C. Disseminated intravascular coagulation in a lung cancer patient after acute myocardial infarction. *Am. J. Med. Sci.* 2000; 320: 355–357.
50. Sharma S.K., Pande J.N., Guleria J.S. Migratory thrombophlebitis with disseminated intravascular coagulation due to an occult bronchogenic carcinoma. *Indian J. Chest Dis. Allied Sci.* 1981; 23: 100–103.
51. Socinski M.A., Morris D.E., Masters G.A., Lilenbaum R. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123 (1 suppl.): 226S–243S.
52. Le Chevalier T., Brisgand D., Douillard J.Y., Pujol J.L., Alberola V., Monnier A. i wsp. Randomized study of vinorelbine and cisplatin vs vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 360–367.
53. Wozniak A.J., Crowley J.J., Balcerzak S.P., Weiss G.R., Spiridonidis C.H., Baker L.H. i wsp. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2459–2465.
54. Kelly K., Crowley J., Bunn P.A. Jr., Cobrinik D., Grann V.R., Jacobson J.S. i wsp. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin vs vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group Trial. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3210–3218.
55. Scagliotti G.V., De Marinis F., Rinaldi M., Crino L., Gridelli C., Ricci S., i wsp. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4285–4291.
56. Fossella F., Pereira J.R., von Pawel J., Pluzanska A., Gorbounova V., Kaukel E. i wsp. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3016–3024.
57. Sandler A.T., Nemunaitis J., Denham C., von Pawel J., Cormier Y., Gatzemeier U. i wsp. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin vs cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 122–130.
58. Crino L., Scagliotti G.V., Ricci S., De Marinis F., Rinaldi M., Gridelli C. i wsp. Gemcitabine and cisplatin vs mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3522–3530.
59. Cardenal F., Lopez-Cabrerizo M., Anton A., Alberola V., Massuti B., Carrato A. i wsp. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin vs etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 12–18.
60. Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P., Langer C., Sandler A., Krook J., Zhu J., Johnson D.H. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 92–98.
61. Alberola V., Camps C., Provencio M., Isla D., Rosell R., Vadell C. i wsp. Cisplatin plus gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3207–3213.
62. Smit E.F., van Meerbeeck J.P., Lianes P., Debruyne C., Legendre C., Schramel F. i wsp. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group-EORTC 08975. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3909–3917.
63. Kubota K., Watanabe K., Kunitoh H., Noda K., Ichinose Y., Katakami N. i wsp. Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 254–261.
64. Bonomi P., Kim K.M., Fairclough D., Cella D., Kugler J., Rowinsky E. i wsp. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin vs etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 623–631.
65. Belani C.P., Natale R.B., Lee J.S., Socinski M., Robert F., Waterhouse D. i wsp. Randomized phase III trial comparing cisplatin/etoposide vs carboplatin/paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1998; 17: 455a.
66. Gatzemeier U., von Pawel J., Gottfried M., ten Velde G.P., Mattson K., DeMarinis F. i wsp. Phase III comparative study of high-dose cisplatin vs a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3390–3399.
67. Giaccone G., Splinter T.A.W., Debruyne C., Kho G.S., Lianes P., van Zandwijk N. i wsp. Randomized study of paclitaxel-cisplatin vs cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2133–2141.
68. Rosell R., Gatzemeier U., Betticher D.C., Keppler U., Macha H.N., Pirker R. i wsp. Phase III randomised trial comparing pacli-

- taxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 1539–1549.
69. Kosmidis P., Mylonakis N., Nicolaidis C., Kalophonos C., Samantas E., Boukovinas J. i wsp. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 3578–3585.
 70. Gridelli C., Gallo C., Shepherd F.A., Illiano A., Piantedosi F., Robbiati S.F. i wsp. Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3025–3034.
 71. Laack E., Dickgreber N., Muller T., Knuth A., Benk J., Lorenz C. i wsp. Randomized phase III study of gemcitabine and vinorelbine versus gemcitabine, vinorelbine, and cisplatin in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: from the German and Swiss Lung Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2348–2356.
 72. Spira A., Ettinger D.S. Multidisciplinary management of lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 379–392.
 73. Simon G.R., Wagner H. Small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123 (1 suppl.): 259S–271S.
 74. Krzakowski M., Olszewski W., Orłowski T., Reinfuss M., Roszkowski-Śliż K. Nowotwory złośliwe płuc. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Unii Onkologii. Nowotwory. *J. Oncol.* 2003; 53: 438–452.
 75. Noda K., Nishiwaki Y., Kawahara M., Negro S., Sugiura T., Yokoyama A. i wsp. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 85–91.
 76. Furuse K., Fukuoka M., Kawahara M., Nishikawa H., Takada Y., Kudoh S. i wsp. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2692–2699.
 77. Turrisi A.T., Kim K., Blum R., Sause W.T., Livingston R.B., Komaki R. i wsp. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 265–271.
 78. Smith I.E., O'Brien M.E.R., Talbot D.C., Nicolson M.C., Mansi J.L., Hickish T.F. i wsp. Duration of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial of three vs six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1336–1343.
 79. Socinski M.A., Schell M.J., Peterman A., Bakri K., Yates S., Gitten R. i wsp. A phase III trial comparing a defined duration of therapy vs continuous therapy followed by second-line therapy in advanced stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1335–1343.
 80. Shepherd F.A., Dancey J., Ramlau R., Mattson K., Gralla R., O'Rourke M. i wsp. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2095–2103.
 81. Fossella F.V., DeVore R., Kerr R.N., Crawford J., Natale R.R., Dunphy F. i wsp. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2354–2362.
 82. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P., Bow E.J., Brown A.E., Calandra T. i wsp. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34: 730–751.
 83. Bodey G.P., Rolston K.V. Management of fever in neutropenic patients. *J. Infect. Chemother.* 2001; 7: 1–9.
 84. Beinert T. Role of supportive care in the treatment of NSCLC: supportive care for myelotoxicity. *Lung Cancer* 2002; 38 (supl. 3): S79–S80.
 85. Chouaid C., Bassinet L., Fuhrman C., Monnet I., Housset B. Routine use of granulocyte colony-stimulating factor is not cost-effective and does not increase patient comfort in the treatment of small-cell lung cancer: an analysis using a Markov model. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2700–2707.
 86. Noordijk E.M., vd Poest Clement E., Hermans J., Wever A.M., Leer J.W. i wsp. Radiotherapy as an alternative to surgery in elderly patients with resectable lung cancer. *Radiother. Oncol.* 1988; 13: 83–89.
 87. Gauden S.J., Tripcony L. The curative treatment by radiation therapy alone of stage I non-small cell lung cancer in a geriatric population. *Lung Cancer* 2001; 32: 71–79.
 88. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group (ELVIS). Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 66–72.
 89. Gridelli C., Perrone F., Gallo C., Cigolari S., Rossi A., Piantedosi F. i wsp. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95: 362–372.
 90. Rocha Lima C.M., Herndon J.E., Kosty M., Clamon G., Green M.R. Therapy choices among older patients with lung carcinoma: An evaluation of two trials of the cancer and leukemia group B. *Cancer* 2002; 94: 181–187.
 91. Schild S.E., Stella P.J., Geyer S.M., Bonner J.A., McGinnis W.L., Mailliard J.A. i wsp. The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3201–3206.
 92. Stein B.N., Petrelli N.J., Douglass H.O., Driscoll D.L., Arcangeli G., Meropol N.J. Age and sex are independent predictors of 5-fluorouracil toxicity. *Cancer* 1995; 75: 11–17.
 93. Begg C.B., Carbone P.P. Clinical trials and drug toxicity in the elderly: The experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1983; 52: 1986–1992.
 94. Poplin E., Thompson B., Whitacre M., Aisner J. Small cell carcinoma of the lung: influence of age on treatment outcome. *Cancer Treat. Rep.* 1987; 71: 291–296.
 95. Langer C.J., Manola J., Bernardo P., Kugler J.W., Bonomi P., Cella D. i wsp. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 173–181.
 96. Kubota K., Furuse K., Kawahara M., Kodama N., Ogawara M., Takada M. i wsp. Cisplatin-based combination chemotherapy for elderly patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1997; 40: 469–474.
 97. Hutchins L.F., Unger J.M., Crowley J.J., Coltman C.A., Albain K.S. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 2061–2067.
 98. Yee K.W., Pater J.L., Pho L., Zee B., Siu L.L. Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: Why is age a barrier? *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1618–1623.
 99. Earle C.C., Neumann P.J., Gelber R.D., Weinstein M.C., Weeks J.C. Impact of referral pattern on the use of che-

- motherapy for lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1786–1792.
100. Selig C., Nothdurft W. Cytokines and progenitor cells of granulocytopenia in peripheral blood of patients with bacterial infections. *Infect. Immun.* 1995; 63: 104–109.
 101. Ando M., Minami H., Ando Y., Sakai S., Shimono Y., Sugiura S. i wsp. Pharmacological analysis of etoposide in elderly patients with lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 1999; 5: 1690–1695.
 102. Yamamoto N., Tamura T., Maeda M., Ando M., Shinkai T., Eguchi K. The influence of ageing on cisplatin pharmacokinetics in lung cancer patients with normal organ function. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1995; 36: 102–106.
 103. Gauvin A., Pinguet F., Culine S., Astre C., Gomeni R., Bressolle F. Bayesian estimate of vinorelbine pharmacokinetic parameters in elderly patients with advanced metastatic cancer. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6: 2690–2695.
 104. Minami H., Ohe Y., Niho S., Goto K., Ohmatsu H., Kubota K. i wsp. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and cisplatin in elderly and non-elderly patients: why is toxicity increased in elderly patients? *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2901–2908.
 105. Fukuoka M., Yano S., Giaccone G., Tamura T., Nakagawa K., Douillard J.Y. i wsp. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2237–2246.
 106. Kris M., Natale R.B., Herbst R., Lynch T.J., Prager D., Belani C.P. i wsp. A phase II trial of ZD1839 ('Iressa') in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who had failed platinum- and docetaxel-based regimens (IDEAL 2). *Proc. ASCO* 2002; 21: 292 (streszczenie).
 107. Yoshimura M., Nakamura S., Imamura F., Ueno K., Yamamoto S., Igarashi T. Severe myelotoxicity in a combination of gefitinib and vinorelbine. *Lung Cancer* 2004; 45: 121–123.
 108. Giaccone G., Herbst R.S., Manegold C., Scagliotti G., Rosell R., Miller V., Natale R.B., Schiller J.H., Von Pawel J., Pluzanska A., Gatzemeier U., Grous J., Ochs J.S. i wsp. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial — INTACT 1. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 777–784.
 109. Herbst R.S., Giaccone G., Schiller J.H., Natale R.B., Miller V., Manegold C. i wsp. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial — INTACT 2. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 785–794.
 110. Gatzemeier U., Pluzanska A., Szczesna A., Kaukel E., Roubec J., Brenscheidt U. i wsp. Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.* (Meeting Abstracts) 2004; 22: 619 (streszczenie).
 111. Herbst R.S., Prager D., Hermann R., Miller V., Fehrenbacher L., Hoffman P. i wsp. TRIBUTE — A phase III trial of erlotinib HCl (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel (CP) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.* (Meeting Abstracts) 2004; 22: 619 (streszczenie).
 112. Barrett-Lee P.J., Bailey N.P., O'Brien M.E., Wager E. Large-scale UK audit of blood transfusion requirements and anaemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Br. J. Cancer* 2000; 82: 93–97.
 113. Groopman J.E., Itri L.M. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 1616–1634.
 114. Okamoto H., Saijo N., Shinkai T., Eguchi K., Sasaki Y., Tamura T. i wsp. Chemotherapy-induced anemia in patients with primary lung cancer. *Ann. Oncol.* 1992; 3: 819–824.
 115. Bernard A., Deschamps C., Allen M.S., Miller D.L., Trastek V.F., Jenkins G.D. i wsp. Pneumonectomy for malignant disease: factors affecting early morbidity and mortality. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001; 121: 1076–1082.
 116. Werner-Wasik M., Scott C., Cox J.D., Sause W.T., Byhardt R.W., Asbell S. i wsp. Recursive partitioning analysis of 1999 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) patients with locally-advanced non-small-cell lung cancer (LANSCC): identification of five groups with different survival. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 48: 1475–82.
 117. Takigawa N., Segawa Y., Okahara M., Maeda Y., Takata I., Kataoka M. i wsp. Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation. *Lung Cancer* 1996; 15: 67–77.
 118. MacRae R., Shyr Y., Johnson D., Choy H. Declining hemoglobin during chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer is significant. *Radiother. Oncol.* 2002; 64: 37–40.
 119. Albain K.S., Crowley J.J., LeBlanc M., Livingston R.B. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 1618–26.
 120. Waters J.S., O'Brien M.E., Ashley S. Management of anemia in patients receiving chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 601–603.
 121. Caro J.J., Salas M., Ward A., Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91: 2214–2221.
 122. Estrin J.T., Schocket L., Kregenow R., Henry D.H. A retrospective review of blood transfusions in cancer patients with anemia. *Oncologist* 1999; 4: 318–324.
 123. Skillings J.R., Sridhar F.G., Wong C., Paddock L. The frequency of red cell transfusion for anemia in patients receiving chemotherapy. A retrospective cohort study. *Am. J. Clin. Oncol.* 1993; 16: 22–25.
 124. Gabrilove J.L., Cleeland C.S., Livingston R.B., Sarokhan B., Winer E., Einhorn L.H. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2875–2882.
 125. Crawford J., Cella D., Cleeland C.S., Cremieux P.Y., Demetri G.D., Sarokhan B.J. i wsp. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2002; 95: 888–895.
 126. Littlewood T.J., Bajetta E., Nortier J.W., Vercaemmen E., Rapoport B. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2865–2874.
 127. Glaspy J., Bukowski R., Steinberg D., Taylor C., Tchekmedyan S., Vadhan-Raj S. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 1218–1234.
 128. Vansteenkiste J., Pirker R., Massuti B., Barata F., Font A., Fiegl M. i wsp. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 1211–1220.
 129. Demetri G.D., Kris M., Wade J., Degos L., Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3412–3425.

130. Thatcher N., De Campos E.S., Bell D.R., Steward W.P., Varghese G., Morant R. i wsp. Epoetin alpha prevents anaemia and reduces transfusion requirements in patients undergoing primarily platinum-based chemotherapy for small cell lung cancer. *Br. J. Cancer* 1999; 80: 396–402.
131. Hardut D., Wiesenberger K., Minar W. i wsp. Epoetin beta in patients with lung cancer receiving chemotherapy. *Lung Cancer* 2003; 41 (supl. 2): S264.
132. Rizzo J.D., Lichtin A.E., Woolf S.H., Seidenfeld J., Bennett C.L., Cella D. i wsp. American Society of Clinical Oncology. American Society of Hematology. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4083–4107.
133. Rosenzweig M.Q., Bender C.M., Lucke J.P., Yasko J.M., Brufsky A.M. The decision to prematurely terminate a trial of R-HuEPO due to thrombotic events. *J. Pain Symptom Manage.* 2004; 27: 185–190.
134. Wun T., Law L., Harvey D., Sieracki B., Scudder S.A., Ryu J.K. Increased incidence of symptomatic venous thrombosis in patients with cervical carcinoma treated with concurrent chemotherapy, radiation, and erythropoietin. *Cancer* 2003; 98: 1514–1520.
135. Leyland-Jones B. BEST Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol.* 2003; 4: 459–460.
136. Henke M., Laszig R., Rube C., Schafer U., Haase K.D., Schilcher B. i wsp. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255–1260.
137. Jassem E., Jassem J. Krwawienia z dróg oddechowych. *Polska Medycyna Paliatywna* 2003; 2: 23–30.
138. Górka-Chrzastek M., Chrzastek J., Studniarek M., Kubiak R. Advantages of computed tomography guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of lung cancer. *Curr. Pneumol.* 2000; 4: 77–81.
139. Johnson D.H., Fehrenbacher L., Novotny W.F., Herbst R.S., Nemunaitis J.J., Jablons D.M. i wsp. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2184–2191.
140. Wojtukiewicz M.Z. Zaburzenia hemostazy w chorobie nowotworowej. W: Madej G. red. *Chemioterapia onkologiczna dorosłych i dzieci*. Wyd. III. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999, 80–104.
141. Gmur J., Burger J., Schanz U., Fehr J., Schaffner A. Safety of stringent prophylactic transfusion policy for patient with acute leukaemia. *Lancet* 1991; 16: 1223–1226.
142. Sagmeister M., Oec L., Gmur J. A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. *Blood* 1999; 93: 3124–3126.
143. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. Krzakowski M. red. *Wyd. I. Polska Unia Onkologii*, Warszawa 2003; 499–503.
144. Wojtukiewicz M.Z., Zacharski L.R., Moritz T.E., Hur K., Edwards R.L., Rickles F.R. Prognostic significance of blood coagulation tests in carcinoma of the lung and colon. *Blood Coagul. Fibrinol.* 1992; 3: 429–437.
145. Minamiya Y., Matsuzaki I., Sageshima M., Saito H., Taguchi K., Nakagawa T., Ogawa J. Expression of tissue factor mRNA and invasion of blood vessels by tumor cells in non-small cell lung cancer. *Surg. Today* 2004; 34: 1–5.
146. Keller T., Salge U., Konig H., Dodt J., Heiden M., Seitz R. Tissue factor is the only activator of coagulation in cultured human lung cancer cells. *Lung Cancer* 2001; 31: 171–179.
147. Sawada M., Miyake S., Ohdama S., Matsubara O., Masuda S., Yakumaru K., Yoshizawa Y. Expression of tissue factor in non-small-cell lung cancers and its relationship to metastasis. *Br. J. Cancer* 1999; 79: 472–477.
148. Koomagi R., Volm M. Tissue-factor expression in human non-small-cell lung carcinoma measured by immunohistochemistry: correlation between tissue factor and angiogenesis. *Int. J. Cancer* 1998; 79: 19–22.
149. Shoji M., Hancock W.W., Abe K., Micko C., Casper K.A., Baine R.M. i wsp. Activation of coagulation and angiogenesis in cancer: immunohistochemical localization in situ of clotting proteins and vascular endothelial growth factor in human cancer. *Am. J. Pathol.* 1998; 152: 399–411.
150. Ornstein D.L., Zacharski L.R., Memoli V.A., Kisiel W., Kudryk B.J., Hunt J. i wsp. Coexisting macrophage-associated fibrin formation and tumor cell urokinase in squamous cell and adenocarcinoma of the lung tissues. *Cancer* 1991; 68: 1061–1067.
151. Wojtukiewicz M.Z., Sierko E. Jatrogenne powikłania zakrzepowo-zatorowe u chorych na nowotwory: próby zapobiegania i sposoby leczenia. *Nowa Medycyna* 2001; 5–6: 35–43.
152. Behrendt C.E., Ruiz R.B. Venous thromboembolism among patients with advanced lung cancer randomized to prinomastat or placebo, plus chemotherapy. *Thromb. Haemost.* 2003; 90: 734–737.
153. Kuenen B.C., Rosen L., Smit E.F., Parson M.R., Levi M., Ruijter R. i wsp. Dose-finding and pharmacokinetic study of cisplatin, gemcitabine, and SU5416 in patients with solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1657–1667.
154. Kuenen B.C., Levi M., Meijers J.C., Kakkar A.K., van Hinsbergh V.W., Kostense P.J. i wsp. Analysis of coagulation cascade and endothelial cell activation during inhibition of vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor pathway in cancer patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 1500–1555.
155. Kuenen B.C., Levi M., Meijers J.C., van Hinsbergh V.W., Berkhof J., Kakkar A.K. i wsp. Potential role of platelets in endothelial damage observed during treatment with cisplatin, gemcitabine, and the angiogenesis inhibitor SU5416. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2192–2198.
156. Hyers T.M., Agnelli G., Hull R.D., Morris T.A., Samama M., Tapson V. i wsp. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119 (1 supl.): 176S–193S.
157. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G., Anand S.S., Halperin J.L., Raschke R. i wsp. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119 (1 supl.): 64S–94S.
158. Hutten B.A., Prins M.H., Gent M., Ginsberg J., Tijssen J.G., Buller H.R. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3078–3083.
159. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I., Bowden C., Kakkar A.K., Prins M. i wsp. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 146–153.