

<sup>1</sup>Hanna Wolf, <sup>1</sup>Ewa Jassem, <sup>1</sup>Bogumiła Cynowska,  
<sup>1</sup>Iwona Damps, <sup>2</sup>Ewa Mierzejewska, <sup>1</sup>Jan Marek Słomiński.

<sup>1</sup>z Katedry i Kliniki Chorób Płuc i Gruźlicy.  
 Kierownik: prof. dr hab. med. J.M.Słomiński.

<sup>2</sup>z Zakładu Radiologii  
 Kierownik: prof. dr hab. med. M.Studniarek  
 Akademii Medycznej w Gdańsku

## OCENA SKUTECZNOŚCI GEMCYTABINY Z CISPLATYNĄ U CHORYCH NA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

CHEMOTHERAPY OF ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER  
 WITH THE COMBINATION OF GEMCITABINE AND CISPLATIN

**Summary:** The aim of the study was to assess the efficacy of a combination of gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. Twenty-five patients were included (13 – IIIB, and 12 – IV stage). Gemcitabine – 1000 mg/m<sup>2</sup> was given intravenously on days 1, 8, and 15, and cisplatin – 100 mg/m<sup>2</sup> on day 2. In 13 patients partial remission was obtained, in 8 – stabilisation, and in 4 – progression. Median survival was 12 months (range: 1,5 – 32 months). Mean time to progression was 6 months. Toxicity was tolerable and included mainly thrombocytopenia, neutropenia and anemia. In 11 patients pain relief was obtained. Furthermore cough, dyspnoea and hemoptysis disappeared in a proportion of patients. These results indicate the efficacy of the combination of gemcitabine and cisplatin regimen in advanced non-small cell lung cancer, and its acceptable toxicity.

**Key words:** non-small cell lung cancer, chemotherapy, gemcitabine, cisplatin, quality of life

PNEUMONOL. ALERGOL. PDL., 2002, 70, 1-2, 44-51

**Wstęp** Rak płuca jest jednym z najczęstszych nowotworów na świecie, a odsetek pięcioletnich przeżyć u chorych na ten typ guza nie przekracza 15%. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi 75 – 80% wszystkich nowotworów płuc i najczęściej wykrywany jest jako choroba miejscowo zaawansowana lub uogólniona. Rola chemioterapii w tej grupie chorych jest nadal przedmiotem badań ze względu na niewielkie wydłużenie życia pod wpływem tej formy leczenia. Włączenie do prób klinicznych w ostatnich latach takich leków jak gemcytabina, taksany, winorelbina lub pochodne kamptotecyny budzi nadzieję na poprawę dotychczasowych wyników leczenia. Istotnym zagadnieniem jest także możliwość poprawy jakości życia pod wpływem chemioterapii w grupie chorych na zaawansowanego miejscowo lub uogólnionego NDRP.

Spośród wprowadzonych do leczenia w ostatnim dziesięcioleciu cytostatyków, gemcytabina wydaje się być jednym z bardziej obiecujących leków w odniesieniu do chorych na NDRP. Jest to antymetabolit pirymidyny (analog dezoksytydyny) i stanowi tzw.: „pro lek”, którego postaciami aktywnymi są dwu- i trójfosforany powstające w procesie fosforylacji (15). Zasadnicze działanie cytotoksyczne gemcytabiny polega na hamowaniu replikacji DNA, przy czym

w komórkach docelowych dochodzi do samopotencjalizacji aktywności leku poprzez wzrost stężenia i aktywności własnych metabolitów. Wykazano ponadto, że gemcytabina zwiększa efekt promieniowania jonizującego (14, 25), a także odgrywa rolę w pokonywaniu oporności komórek nowotworowych na cisplatinę, upośledzając naprawę uszkodzeń DNA. Kojarzenie obu leków jest korzystne również, z uwagi na odmienny profil towarzyszących im niepożądanych działań. Gemcytabina ma działanie uszkadzające szpik. Natomiast cisplatina wywołuje upośledzenie czynności nerek i obwodowego układu nerwowego (20).

Celem pracy była prospektywna ocena skuteczności i tolerancji leczenia gemcytabiną i cisplatiną chorych na NDRP z jednoczesną oceną jakości życia w tej grupie chorych.

### **Charakterystyka chorych i metoda**

Badaniem objęto 25 chorych, w tym 24 mężczyzn i jedną kobietę, w wieku od 42 do 74 lat (średnia wieku 60 lat). U wszystkich chorych rozpoznano raka niedrobnokomórkowego ustalono na podstawie badania mikroskopowego, przy czym u 9 chorych (36%) rozpoznano raka płaskonabłonkowego, u 3 (12%) – gruczolakoraka, u 13 (52%) – nie określono podtypu guza. Stopień zaawansowania choroby ustalono na podstawie kryteriów WHO, po wykonaniu radiologicznego i tomokomputerowego (TK) badania klatki piersiowej oraz ultrasonograficznego (USG) badania jamy brzusznej. Badanie TK głowy wykonywano we wszystkich przypadkach podejrzenia przerzutów do mózgowia. U 13 chorych stwierdzono stopień zaawansowania IIIB, natomiast u 12 – IV. U wszystkich chorych wykonano laboratoryjne testy oceniające czynność wątroby i nerek. U wszystkich chorych stan sprawności oceniono powyżej 60 punktów wg skali Karnofsky'iego.

Gemcytabina podawana była w 1, 8 i 15 dniu cyklu w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> w ciągu 30 minut, cisplatina w 2. dniu cyklu w dawce 100 mg/m<sup>2</sup>. Oba leki podawano dożylnie. W przypadku wystąpienia niepożądanych objawów o znacznym nasileniu (3 lub 4 st. toksyczności), dawki były zmniejszane lub odraczano podanie leku. Dawkę cisplatinę modyfikowano także w zależności od stężenia kreatyniny w surowicy. Odpowiedź na leczenie oceniano wg kryteriów WHO co 2 cykle chemioterapii na podstawie badania przedmiotowego oraz na podstawie badań radiologicznych, tomokomputerowych lub/i ultrasonograficznych. Całkowite leczenie obejmowało 6 do 8 kursów w zależności od decyzji prowadzącego lekarza. Leczenie przerywano wcześniej w przypadku postępu choroby, nasilenia objawów niepożądanych lub jeśli przerwa w leczeniu trwała dłużej niż 6 tygodni. W badanej grupie podano średnio 6 kursów chemioterapii, a 14 chorych otrzymało pełne leczenie tj. od 6 do 8 kursów.

### **Wyniki**

Spośród 25 chorych leczonych w Klinice Chorób Płuc i Gruźlicy w Gdańsku od stycznia 1997 roku do marca 1999 r. w 13 przypadkach (52%) uzyskano częściową remisję, u 8 chorych (32%) – stabilizację procesu, a w 4 przypadkach (16%) doszło do progresji choroby. Nie stwierdzono

dzono różnicy pomiędzy występowaniem odpowiedzi w zależności od stopnia zaawansowania (Tab. I). Średni czas do progresji choroby wyniósł 6 miesięcy, mediana czasu przeżycia wyniosła 12 miesięcy; zakres od 1,5 do 32 miesięcy.

Tabela I. Ocena odpowiedzi na leczenie w badanej grupie

Tabela 1. Assessment of the response to chemotherapy of NSCLC patients

Odpowiedź Response	Stopień III Stage III (n=13)		Stopień IV Stage IV (n=12)		Razem/Total (n=25)	
	No.	%	No.	%	No.	%
	CR	0	0	0	0	0
PR*	9	69	4	33	13	52
SD	4	31	4	33	8	32
PD	0	0	4	33	4	16

CR – całkowita remisja / complete response; PR – częściowa remisja / partial response; SD – stabilizacja choroby / stabilisation; PD – progresja choroby / progression.

W trakcie chemioterapii u 11 chorych stwierdzono ustąpienie dolegliwości bólowych. Kaszel i duszność cofnęły się u odpowiednio 7 i 11 chorych, zaś krwioplucie, które stwierdzano przed chemioterapią u 9 chorych, u 8 więcej nie pojawiło się. Spośród 8 chorych uskarżających się na zmniejszenie łaknienia, u 6 nastąpiła poprawa apetytu (Tabela II). Ustępowanie takich objawów jak ból, kaszel, duszność i krwioplucie umożliwiało zmniejszenie dawki lub odstawienie leków przeciwbólowych, przeciwkaszlowych, przeciwkrwotocznych i preparatów teofiliny.

Tabela II. Ocena ustępowania objawów chorobowych

Table II. Assessment of the symptoms improvement

Objaw	Liczba chorych / Number of pts	
	Razem/Total	Z regresją objawów / With improvement
Wysięk w opłucnej / Pleural effusion	1	1
Ból / Pain	13	11
Kaszel / Cough	7	7
Duszność / Dyspnea	11	11
Krwioplucie / Hemoptysis	9	8
Utrata apetytu / Appetite lost	8	6

Pięciu chorych poddano radioterapii z powodu miejscowej progresji guza. U 1 z nich w początkowej fazie chemioterapii uzyskano częściową remisję guza i, po 8 kursach ze względu na młody wiek chorego oraz dobry stan ogólny, wykonano lewostronną pneumonektomię. Cztery miesiące po zabiegu stwierdzono miejscową znowę i chorego poddano radioterapii. Spośród niepożądanych objawów niehematologicznych najczęściej stwierdzano nudności i wymioty związane z podaniem cysplatyny. U 3 chorych chemioterapia powikłana była

zapaleniem płuc (bez neutropenii), które ustąpiło po podaniu antybiotyków. U 1 chorego po 6 kursach chemioterapii stwierdzono gruźlicę płuc potwierdzoną badaniem bakteriologicznym. W obrazie radiologicznym nacieki gruźlicze zlokalizowany był w miejscu cofającego się pod wpływem chemioterapii guza. U 2 chorych doszło do wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy, co było powodem jednorazowego ominięcia dawki cysplatyny. W 4 przypadku wystąpiły mrowienia i drętwienia kończyn dolnych. U części chorych wystąpiło wypadanie włosów, u jednego – wyłysienie. W jednym przypadku chemioterapię przerwano po 4 kursach ze względu na znaczne obniżenie stanu sprawności. Spośród niepożądanych objawów hematologicznych najczęściej stwierdzano granulocytopenię i trombocytopenię. W jednym przypadku, po 2 kursie chemioterapii, stwierdzono pancytopenię wymagającą jednorazowego przetoczenia krwi. U 2 kolejnych chorych przetaczano masę erytrocytarną z powodu niedokrwistości 4 stopnia wg WHO. U 3 chorych wystąpiła małopłytkowość 4 stopnia, a u 8 – 3 stopnia (Tabela III). Niepożądane hematologiczne objawy były u wymienionych chorych przyczyną zmniejszenia dawki gemcytabiny o 50%, w żadnym przypadku nie odstąpiono od chemioterapii z tego powodu.

Tabela III. Częstość występowania niepożądanych objawów  
Table III. Toxicity assessment

Parametr	Skala toksyczności WHO / Toxicity scale WHO									
	0		1		2		3		4	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Hemoglobina	5	20	8	32	6	24	3	12	3	12
Granulocyty	6	24	7	28	5	20	5	20	2	8
Leukocyty	9	36	9	36	5	20	2	8	0	0
Płytki krwi	3	12	4	16	7	28	8	32	3	12
Nudności / wymioty	0	0	8	32	14	56	3	12	0	0
Wątrobowe	22	88	2	8	1	4	0	0	0	0
Nerkowe	22	88	0	0	1	4	2	8	0	0
Neurologiczne	21	84	2	8	2	2	0	0	0	0
Upośledzenie sluchu	24	96	0	0	1	4	0	0	0	0
Gorączka	21	84	1	4	3	12	0	0	0	0
Wypadanie włosów	20	80	4	16	0	0	1	4	0	0
Skórne	21	84	2	8	1	4	1	4	0	0
Alergiczne	25	100	0	0	0	0	0	0	0	0
Stan świadomości	22	88	0	0	2	8	1	4	0	0

## Dyskusja

Stosowanie chemioterapii u chorych na nieoperacyjnego NDRP jest od kilku lat standardowym postępowaniem, jakkolwiek jej skuteczność pozostaje nadal niezadowolająca. Stanowi to bezpośrednią przyczynę poszukiwań aktywniejszych leków i efektywniejszych schematów chemioterapii. Do „klasycznych” leków, aktywnych w monoterapii NDRP (tzn. takich, które pozwalają na uzyskanie odpowiedzi na

leczenie u co najmniej 15% chorych) zalicza się cysplatynę, ifosfamid, mitomycynę C, alkaloidy *vinca*, winblastynę i windezynę (13). W ostatnich piętnastu latach wprowadzono nowsze leki, które umożliwiły uzyskanie odpowiedzi u 20-50% chorych na NDRP (16). Do grupy tej można zaliczyć winorelbinę, taksany: paklitaksel i docetaksel, pochodne kamptotecyny: irinotekan (CPT-11) i topotekan oraz gemcytabinę (1, 7, 12, 18, 27). Dotychczasowa ocena skuteczności działania gemcytabiny objęła zarówno monoterapię tym lekiem, jak i zastosowanie gemcytabiny w skojarzeniu z cysplatyną. W przypadku leczenia wyłącznie gemcytabiną odsetek odpowiedzi nie przekraczał 20% (1, 3, 28), jakkolwiek w badaniu Abratta i wsp. (1) u trzech chorych uzyskano całkowitą remisję. Wykazano także skuteczność i dobrą tolerancję gemcytabiny u chorych powyżej 70 rż (21).

W badaniach dotyczących oceny połączenia gemcytabiny z cysplatyną odsetek odpowiedzi z reguły był nieco wyższy. W badaniu przeprowadzonym przez Crinó i wsp. (9) w grupie 48 chorych z rozpoznaniem NDRP, gemcytabina była podawana, podobnie jak w niniejszym badaniu, w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> w 1, 8 i 15 dniu cyklu, cysplatyna natomiast w 2 dniu. W jednym przypadku uzyskano całkowitą remisję (2%), u 25 chorych – częściową remisję (52%), u 5 – stabilizację procesu (25%), natomiast u 9 chorych stwierdzono progresję (19%). Spośród objawów niepożądanych najczęściej występowała małopłytkowość, a średnia przeżycia w badanej grupie wyniosła 64,5 tygodnia. Podobne wyniki uzyskano w innej pracy przeprowadzonej w grupie 53 chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP (2). Gemcytabina była podawana w schemacie 1, 8 i 15 dzień cyklu w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup>, cysplatyna w 15 dniu w dawce 100 mg/m<sup>2</sup>. Spośród 50 pacjentów, u których oceniono odpowiedź na leczenie, u 2 (4%) stwierdzono całkowitą remisję, u 24 (48%) – częściową. Średnia czasu trwania remisji wyniosła 8,5 miesiąca, średnia przeżycia – 13 miesięcy, a odsetek rocznych przeżyć – 61%. Niższy odsetek odpowiedzi stwierdzono w dwóch innych badaniach (24, 26) – odpowiednio: 38% i 26%, przy czym w tym ostatnim schemat podawania cisplatyny różnił się od zastosowanego w naszej pracy, bowiem lek ten podawano co tydzień w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> (26). Nieco wyższy odsetek odpowiedzi uzyskano w hiszpańskim badaniu (5), w którym dawka gemcytabiny wynosiła 1200 mg/m<sup>2</sup> – 47,5% częściowych odpowiedzi i odsetek rocznych przeżyć – 35%.

Analiza z użyciem schematów wielolekowych zawierających gemcytabinę, cysplatynę i winorelbinę (8) w porównaniu do schematu dwulekowego – cysplatyna z gemcytabiną lub winorelbiną wykazała istotnie lepsze przeżycie w grupie poddanej wielolekowej terapii. Z uwagi na obecność tych znaczących różnic już we wczesnej fazie badania – część badania dotycząca ramienia z udziałem cisplatyny i winorelbiny została przerwana.

W randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez Crino i wsp. (10) wykazano wprawdzie wyższy odsetek odpowiedzi pod wpływem gemcytabiny z cysplatyną w porównaniu ze standardowym schematem obejmującym mitomycynę, ifosfamid i cysplatynę (MIC) (odpowiednio: 38% i 26%,  $p=0.029$ ), nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w czasie i jakości życia w obu ramionach. W badaniu tym trombocytopenia w 3 i 4 stopniu WHO była znacząco

częstsza u chorych, którzy otrzymywali gemcytabinę, natomiast u chorych leczonych schematem MIC znacznie częściej występowało łysienie. W innym randomizowanym badaniu porównującym schemat z użyciem gemcytabiny i cysplatyny ze standardowym schematem obejmującym etopozyd z cysplatiną odpowiedź na leczenie uzyskano znamienne częściej w grupie chorych leczonych z użyciem gemcytabiny (odpowiednio: 40,6% i 21,9%;  $p=0,02$ ). W tym przypadku wyższy odsetek odpowiedzi w grupie leczonej z użyciem gemcytabiny był jednak także związany ze znamionym wydłużeniem czasu do progresji, jakkolwiek nie stwierdzono różnic w całkowitym czasie przeżycia w obu badanych grupach (6). Natomiast porównanie obu tych schematów w innym badaniu wykazało lepszą odpowiedź na leczenie i dłuższy czas do progresji, a także farmakoekonomiczne korzyści przy stosowaniu gemcytabiny z cysplatiną (22).

Połączenia gemcytabiny z cysplatiną okazało się również skuteczniejsze od leczenia wyłącznie cysplatiną (odsetek remisji odpowiednio: 30% i 11%;  $p<0.0001$ ) (23).

Istotnym aspektem chemioterapii chorych na zaawansowanego NDRP jest poprawa jakości życia. Wyniki metaanalizy obejmującej 52 badania III fazy w tej grupie chorych wykazały wyższą skuteczność leczenia chemicznego w odniesieniu do BSC (ang. *best supportive care*), czyli najlepiej dobranej opieki paliatywnej (19). Dotyczy to także schematów zawierających gemcytabinę (4). W naszej pracy u znacznej części chorych udało się uzyskać ustąpienie dokuczliwych objawów towarzyszących z reguły ostatnim stadium NDRP. Równocześnie niepożądane działania samego leczenia z reguły nie powodowały dokuczliwych dla chorego powikłań. W przeciwieństwie do badania Cardenala i wsp. (6), w obecnej pracy uzyskano ustąpienie lub znaczące zmniejszenie duszności, u których objaw ten był obecny przed włączeniem leczenia. Natomiast w innym badaniu (17), w którym szczegółowo określano wpływ leczenia gemcytabiną z cysplatiną na jakość życia ustąpienie duszności uzyskano u 36% chorych. Ponadto u 45% chorych ustąpiło uczucie osłabienia, a objawy takie jak ból w klatce piersiowej, kaszel i krwioplucie znacząco zmniejszyły się w trakcie leczenia. Zaś w randomizowanym badaniu porównującym skuteczność gemcytabiny i winorelbiny z winorelbina wykazano, że prawdopodobieństwo przeżycia bez pogorszenia objawów choroby przez 6 miesięcy było istotnie wyższe w grupie leczonej dwoma lekami (11).

### **Wnioski**

Gemcytabina w połączeniu z cysplatiną wydaje się być względnie skutecznym schematem u chorych na NDRP. Odmienny profil toksyczności obu leków powoduje, że schemat ten jest dość dobrze tolerowany. Istotna wydaje się możliwość zmniejszenia dolegliwości u większości chorych, zwłaszcza w odniesieniu do takich objawów jak: duszność, kaszel, bóle w klatce piersiowej i krwioplucie.

## Pismiennictwo

1. Abratt RP, Bezwoda WR, Goedhals L i wsp.: Weekly gemcitabine with monthly cisplatin: for NSCLC. *Semin. Oncol.* 19
2. Abratt RP, Bezwoda W, Goedhals Li wsp.: Weekly gemcitabine and monthly cisplatin: effective
3. Anderson H, Lund B, Bach F i wsp.: Single-agent activity of weekly gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 1994, 12, 1821-1826
4. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ i wsp.: Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer – a randomized trial with quality of life as a primary outcome. *Br. J. Cancer* 2000, 88, 447-453
5. Anton Diaz-Fernandez N, Gonzalez-Larriba JL i wsp.: Phase II trial assessing the combination of gemcytabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998, 22, 139-148
6. Cardenal F, Anton MPLA, Alberola V i wsp.: Randomized phase III study of gemcytabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer *JCO* 1999, 17, 12-19
7. Cerny T, Kaplan S, Pavlidis N i wsp.: Docetaxel (Taxotere) is active in non-small cell lung cancer: a phase II trial of the EORTC early clinical trials group (ECTG). *Br. J. Cancer* 1994, 70, 384
8. Comella P, Frasci P, Panza N i wsp.: Randomized trial comparing cisplatin, gemcytabine, and vinorelbine with either cisplatin and gemcytabine or cisplatin and vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: interim analysis of a phase III trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *JCO* 2000, 18, 1451-1457
9. Crino L, Scagliotti G, Marangola M i wsp.: Cisplatin-gemcitabine combination in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 1997, 15, 297-303
10. Crino L, Conte P, De Marinis F i wsp.: Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *JCO* 1999, 17, 3522-3530
11. Frasci G, Lorusso V, Panza N i wsp.: Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *JCO* 2000, 18, 2529-2536
12. Fukuoka M, Nitani H, Suzuki A i wsp.: A phase II study of CPT-11, a new derivate of camptothecin, for previously untreated non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 1992, 10, 16-20
13. Ginsberg RJ, Vokes EE, Raben A. Non-small cell lung cancer. *Management. W: (red. DeVita V, Hellman S, Rosenberg S.A.) Cancer: principles and practice of oncology. 5th ed. Wyd.: Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, 877-911*
14. Heinemann V, Xu YZ, Chubb S i wsp.: Cellular elimination of 2,2-difluorodeoxycytidine 5-triphosphate a mechanism of selfpotentiation. *Cancer Res.* 1992, 52, 533-539
15. Huang P, Chubb S, Hartel L i wsp.: Action of 2,2-difluorodeoxycytidine on DNA synthesis. *Cancer Res.* 1991, 51, 6110-6117
16. Jassem J. Chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 1999, 10 (supl.10), 77-82
17. Jassem J, Krzakowski M, Roszkowski K i wsp.: A phase II study of gemcitabine plus cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer: clinical outcomes and quality of life. *Lung Cancer* 2001, in press
18. Murphy WK, Fossella FV, Winn RJ i wsp.: Phase II study of Taxol in patients with untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993, 85, 384-388
19. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br. J. Cancer* 1995, 311, 899
20. Peters GJ, Bergman AM, van Hapen RVWT i wsp.: Interaction between cisplatin and gemcitabine in vitro and in vivo. *Semin. Oncol.* 1995, 22, 72-79
21. Ricci S, Antonuzzo A Galli L i wsp.: Gemcytabine monotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a multicenter phase II study. *Lung Cancer* 2000, 27, 75-80
22. Sacristan JA, Kennedy-Martin T, Rosell R i wsp.: Economic evaluation in a randomized phase III clinical trial comparing gemcitabine/cisplatin and etoposide/cisplatin in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000, 28, 97-100
23. Sandler AB, Nemunaitis J, Dehnam C i wsp.: Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000, 18, 122-130
24. Shepherd F, Cormier Y, Burkes R i wsp.: Phase II trial of gemcitabine and weekly cisplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.* 1997, 24 (supl. 8), 27-35

## Gemcytabina w NDRP

25. Shewach DS, Hahn TM, Cahng E i wsp. Metabolism of 2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine and radiation sensitization of human colon carcinoma cells. *Cancer Res.* 1994, 54, 3218-3220
26. Steward WP, Dunlop DJ, Dabouis G i wsp.: Phase I/II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: preliminary results. *Semin. Oncol.* 1996, 23 (supl. 10), 43-47
27. Vokes EE, Rosenberg RK, Johanzeb M i wsp.: Multicenter phase II study of weekly oral vinorelbine for stage IV non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 1995, 13, 637-644
28. Zatloukal P, Kanitz E, Magyar P i wsp. Gemcitabine in locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: the Central European phase II study. *Lung Cancer* 1998, 22, 243-250

Wpłynęła: 10.07.01

Adres: Klinika Chorób Pluc i Gruźlicy, A.M. 80-211 Gdańsk, Dębinki 7, Tel. (58) 349 20 81