

Artykuł na zaproszenie redakcji • Invited article**Nowe leki przeciwnowotworowe – postęp czy stagnacja?**

Marek Pawlicki, Beata Wiczyńska

W ostatnich 20 latach wprowadzono do leczenia wiele nowych leków. Stosowane dotychczas leczenie przeciwnowotworowe oparte jest w głównej mierze na lekach cytotoksycznych i antyproliferacyjnych. Brak wystarczającej skuteczności stosowanych dotychczas leków powoduje potrzebę opracowania nowych, skutecznych leków przeciwnowotworowych. Postęp jaki dokonał się w naszym zrozumieniu molekularnych mechanizmów procesu nowotworowego, otworzył nowe możliwości terapeutyczne. Obecnie dużo uwagi poświęca się badaniom nad specyficznymi celami biologicznymi, takimi jak np. onkogeny, regulatory cyklu komórkowego, czynniki kontrolujące angiogenezę i przerzutowanie nowotworów oraz procesy odpowiedzialne za rozwój lekooporności. Nadzieje z nimi związane łączą się ze spodziewaną skutecznością w chemioopornych nowotworach, niską toksycznością oraz możliwością ich kojarzenia ze standardową chemioterapią. Dokładniejsze poznanie immunologii nowotworów i reakcji układu odpornościowego na komórki nowotworowe pozwoliły na opracowanie nowych strategii leczenia. Rozwój biologii molekularnej oraz technik inżynierii genetycznej umożliwił także próby zastosowania terapii genowej w leczeniu schorzeń nowotworowych.

Poniższa praca jest krótkim przeglądem wybranych leków, zarówno w fazach badań przedklinicznych, jak i klinicznych.

New anticancer drugs – future directions

Current anticancer therapy relies mostly on cytotoxic and antiproliferative agents. The lack of sufficient effectiveness of these agents stimulates research on new modalities. The progress in understanding molecular mechanisms of neoplastic process may offer new therapeutic possibilities. Oncogenes, cell cycle regulators, factors controlling angiogenesis and metastasis and drug resistance processes are in the mainstream of research. New strategies of treatment are based on better understanding of tumor immunology and immune reaction to cancer cells. The progress in molecular biology and genetic engineering allow to test the application of gene therapy in cancer treatment. This paper reviews some of the new compounds introduced recently into preclinical and clinical trials.

Słowa kluczowe: cytostatyki, leki pochodzenia naturalnego, inhibitory angiogenezy, modulatory przekazywania sygnałów, inhibitory cyklu komórkowego

Key words: natural products and cytotoxic agents, angiogenesis inhibitors, signal transduction modulators, drug resistance modulators, cell-cycle inhibitors

Według danych amerykańskich 60% chorych na nowotwory w różnych okresach choroby otrzymuje leczenie systemowe. Według tych wyliczeń w Polsce leczenie systemowe (chemio-, hormono-, immunoterapia) powinno otrzymywać 45-50 tys. nowych chorych. Grupę tę należy powiększyć o trudną do oszacowania liczbę chorych leczonych przewlekle. W praktyce liczba ta jest wielokrotnie niższa, gdyż ok. 30% chorych na nowotwory, zwłaszcza leczonych chirurgicznie, nie otrzymuje leczenia standardowego (chirurgia, chemio-, hormonoterapia), mimo że ma ono istotny wpływ na przeżycie chorych. Koszty leczenia systemowego w ciągu ostatnich 10 lat wzrosły o ok. 25-30%, wliczając tylko leczenie standardo-

we, a nie leczenie optymalne, tzn. stosowanie najskuteczniejszego istniejącego schematu leczenia. Mimo wzrostu kosztów leczenia, wpływ na czas przeżycia, jakkolwiek istotny statystycznie, jest niezadawalający; najbardziej widoczny jest on w grupie chorych, leczonych w zaawansowanych okresach choroby. W grupie tej uzyskano wyraźne wydłużenie czasu przeżycia, w tym bezobjawowego, jednak bez wyraźnego przełożenia na odsetki przeżyć 5 letnich.

Obecnie nowe generacje leków, zarówno w I, jak i II fazie badań, przede wszystkim z uwagi na inne mechanizmy działania, od 2 lat budzą ogromne nadzieje na poprawę wyników leczenia, zwłaszcza wyrażonego przeżyciem 5 letnim.

Jeszcze większe nadzieje budzą leki będące obecnie jeszcze w fazie badań przedklinicznych. Leki te, w niektórych przypadkach wykazują kilkakrotnie wyższą sku-

teczność w badaniach *in vitro* w porównaniu z dotychczas stosowanymi lekami.

Poniższa praca stanowi krótki przegląd wybranych leków, będących zarówno w fazach badań przedklinicznych, jak i klinicznych.

Stosowane dotychczas leczenie przeciwnowotworowe oparte jest w głównej mierze na lekach cytotoksycznych i antyproliferacyjnych, jednak, w miarę postępu naszego zrozumienia molekularnego mechanizmu procesu nowotworowego, pojawiają się nowe możliwości terapeutyczne. Nadzieje z nimi związane łączą się ze spodziewaną skutecznością w chemioopornych nowotworach, niską toksycznością oraz możliwością ich kojarzenia ze standardową chemioterapią. Obecne badania koncentrują się na poszukiwaniu i testowaniu związków działających na bezpośrednie otoczenie komórki nowotworowej (macierz zewnątrzkomórkowa – ECM), na naczynia krwionośne, a także na przekazywanie sygnałów do i wewnątrz komórki nowotworowej. Wiele uwagi poświęca się również związkom, które wywołują blokadę cyklu komórkowego, indukują różnicowanie się komórek i/lub stymulują apoptozę.

Dokładniejsze poznanie immunologii nowotworów i reakcji układu odpornościowego na komórki nowotworowe pozwoliło na opracowanie nowych strategii leczenia. Należy do nich immunoterapia, której celem jest aktywacja układu immunologicznego chorego poprzez dostarczenie antygenów nowotworowych (szczepionki nowotworowe) lub poprzez podanie rekombinowanych, humanizowanych przeciwciał monoklonalnych, skierowanych swoiście przeciwko antygenom nowotworowym.

Rozwój biologii molekularnej oraz technik inżynierii genetycznej umożliwił także próby zastosowania terapii genowej w leczeniu schorzeń nowotworowych. Prowadzone obecnie badania mają na celu korekcję defektów genetycznych, niszczenie komórek nowotworowych poprzez wprowadzenie do ich genomu nowych, obcych genów lub hamowanie biologicznej aktywności genów, zaangażowanych w proces transformacji nowotworowej, przy pomocy terapii antysensowej.

W latach 80. i 90. wprowadzono do leczenia wiele nowych leków, które aktualnie znajdują się w III i IV fazie badań klinicznych. Obecnie wiele nowych cytostatyków znajduje się w badaniach klinicznych fazy I/II. Badania te obejmują związki o mechanizmach działania, pozwalających zaklasyfikować je do znanych już grup cytostatyków, jak również związki o nowych, niewykorzystywanych dotychczas mechanizmach działania.

Leki alkilujące i pochodne platyny

Temozolomid (TMZ, Temodal, Temodar) jest doustnym lekiem alkilującym, strukturalnie i funkcjonalnie podobnym do DTIC [1]. TMZ wykazuje 100% biodostępności z przewodu pokarmowego, a z uwagi na małą wielkość cząsteczki i jej lipofilność może penetrować do centralnego układu nerwowego, osiągając stężenie równe około 30% stężenia w surowicy. W Europie stosuje się go do leczenia niepowodzeń u chorych z wielopostaciowy-

mi glejakami mózgu. TMZ jest również intensywnie badany w leczeniu przerzutów u chorych z czerniakiem.

Nowym lekiem z grupy pochodnych platyny jest oksaliplata (Eloxatin) [2]. Związek ten zawiera w swojej cząsteczce gr. diaminocykloheksanu, która ma być odpowiedzialna za większą efektywność blokowania replikacji DNA oraz za uniemożliwienie postreplikacyjnej naprawy DNA. Oksaliplata jest lekiem dobrze tolerowanym. Sporadycznie mogą wystąpić objawy toksyczności hematologicznej, częste natomiast są objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz objawy neurotoksyczne. Oksaliplatinę stosuje się w nowotworach przewodu pokarmowego (jelito grube, trzustka).

Ambamustyna (PTT 119) [3] – syntetyczny lek alkilujący o działaniu cytotoxicznym i antywirusowym. W badaniach klinicznych II fazy lek okazał się aktywny w ziarnicy. Do objawów niepożądanych tego leku należą: nudności, wymioty, alopecja, toksyczność hematologiczna (leukopenia i trombopenia) oraz zapalenie żył w miejscu podania.

Bendamustyna (BM) [4] – jest rozpuszczalnym w wodzie, bifunkcyjnym związkiem alkilującym, który w badaniach przedklinicznych wykazał szerokie spektrum aktywności obejmujące chłoniaki, szpiczaka mnogiego, raka sutka i drobnokomórkowego raka płuca.

Ecteinascydyna 743 (ET743) [5] – związek ten blokuje cykl komórkowy w późnej fazie S oraz G2/M, wiążąc się z bogatymi w guanozynę/cytozynę sekwencjami, zlokalizowanymi na małych skrętach DNA. W badaniach przedklinicznych wykazał się aktywnością *in vivo* w modelu mysiego czerniaka B 16 i ludzkiego raka sutka MX-1.

PNU159548 [6] – związek ten należy do grupy alkalkin, charakteryzujących się podwójnym mechanizmem działania, a mianowicie wykazuje działanie alkilujące i, podobnie jak antracykliny, interkaluje do spirali DNA. Badania, prowadzone głównie w raku jajnika, nie udowodniły jednoznacznie wartości klinicznej związku.

BBR3464 [7] jest trójplatynowym związkiem kompleksowym. W badaniach przedklinicznych związek wykazał 4-8 krotnie silniejsze działanie niż cisplatyna, zarówno w guzach wrażliwych, jak i opornych na działanie DDP oraz w niewrażliwych ksenograftach. BBR3464 hamuje replikację DNA i transkrypcję RNA, zapoczątkowując kaskadę procesów apoptozy, prowadzącą do śmierci komórki. Związek ten różni się także od cisplatyny ilością i jakością indukowanych uszkodzeń DNA, co powoduje, że zmiany konformacyjne, powstające w wyniku interakcji związek-DNA, nie są rozpoznawane przez białka HMG, odpowiedzialne za naprawę uszkodzeń i rozwój oporności na cisplatynę. BBR3464 wykazuje także inny profil toksyczności i własności farmakologiczne niż cisplatyna. Lek podlega prawom kinetyki liniowej, z wydłużonym czasem eliminacji; jego biologiczny okres półtrwania wynosi kilka dni. Działaniem niepożądanym, limitującym dawkę, jest występowanie neutropenii i biegunki. W przeciwieństwie

do cisplatyny BBR3464 nie wywołuje działania nefrotoksycznego i ma umiarkowane działanie emetogenne.

Nedaplatin (254-S) [8] – jest analogiem platyny drugiej generacji, wykazującym szerokie spektrum działania przeciwnowotworowego. Wstępne wyniki, uzyskane u starszych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, zachęcają do dalszych badań tego leku. W przeciwieństwie do cisplatyny związek ten nie wykazuje działania nefrotoksycznego.

Wiele nadziei budzi także doustna pochodna platyny – JM-216, o profilu toksyczności przypominającym toksyczność karboplatyny. Obecnie toczą się badania fazy II, głównie w raku prostaty [9].

Trucizny wrzeciona mitotycznego

Winorelbina (Navelbina) [10] jest półsyntetycznym analogiem winblastyny. Mechanizm działania leku polega na blokowaniu cyklu komórkowego w fazie G2 i M. Winorelbina wiąże się do mikrotubuli, hamując ich polimeryzację. W przeciwieństwie do innych alkaloidów barwinka, lek ten wiąże się specyficznie do mikrotubuli wrzeciona mitotycznego, a słabo do mikrotubuli aksonalnych.

Najczęściej występującymi objawami toksycznymi są: toksyczność szpikowa oraz objawy uszkodzenia przewodu pokarmowego. Rzadziej natomiast występują zaburzenia neurologiczne. Winorelbina okazała się lekiem skutecznym w leczeniu raka sutka i niedrobnokomórkowego raka płuca. Obecnie prowadzi się badania nad doustną postacią winorelbiny.

Taksany – do grupy tej należą dwa leki: paklitaksel (Taksol) i docetaksel [10] (Taksotere). Są one nową grupą leków przeciwnowotworowych, hamującymi depolimeryzację mikrotubuli i ich stabilizację, co prowadzi do zahamowania reorganizacji sieci mikrotubuli, nieprawidłowości budowy wrzeciona podziałowego i bloku cyklu komórkowego w fazie mitozy. Pomimo nieznacznych różnic w budowie chemicznej taksolu i taksoteru są to leki o różnej aktywności klinicznej oraz różnym profilu toksyczności.

W badaniach klinicznych wykazano skuteczność paklitakselu w leczeniu raka jajnika oraz zaawansowanego raka sutka. Docetaksel natomiast, wykazuje dużą skuteczność w leczeniu zaawansowanego raka sutka, opornego na antracykliny, oraz niedrobnokomórkowego raka płuca i raka jajnika.

Obecnie prowadzonych jest wiele prac nad nowymi lekami należącymi do grupy trucizny wrzeciona mitotycznego, które, wiążąc się z tubuliną, hamują tworzenie się mikrotubuli, co powoduje zahamowanie podziału komórki w stadium metafazy. Bardzo obiecującym związkiem jest *influnina* [11], nowa, półsyntetyczna pochodna winorelbiny, o działaniu silniejszym od związku macierzystego. Do tej grupy związków należy także *dolastatyna 10* (NSC 376128) [5], cytotoksyczny peptyd, wyizolowany z mięczaka *Dolabella auricularia*. Obecnie rozpoczęły się badania fazy II, mające ocenić przydatność tego związku

w raku sutka, jelita grubego, płuca, jajnika i prostaty. Działaniem niepożądanym związku jest supresja szpiku, obwodowa neuropatia i zapalenie żył w miejscu podania.

Związkiem o podobnym mechanizmie działania jest makrolidowy antybiotyk – *rhizoxin* [12] (NSC332598). Wczesne badania kliniczne fazy II wykazały jednak jego umiarkowane działanie, co wydaje się być związane z szybkim wydalaniem związku z organizmu. Obecnie prowadzone są badania mające na celu ustalenie profilu farmakokinetycznego i zmianę sposobu dawkowania związku.

Wiele uwagi poświęca się także truciznom wrzeciona mitotycznego o przeciwnym mechanizmie działania, tj. hamującym depolimeryzację mikrotubuli. Wśród tego typu związków, nie należących pod względem budowy chemicznej do grupy taksanów, wiele nadziei budzą *epothilone B* (EB) i *discodermolide* [5]. W badaniach *in vitro* oba związki stabilizują mikrotubule znacznie silniej niż paklitaksel. W badaniach przedklinicznych stwierdzono szeroki zakres ich przeciwnowotworowego działania w niskich dawkach rzędu pg/ml.

Prowadzone są także prace nad nowymi postaciami taksanów, wprowadzonych już do kliniki.

Taxoprexin Dha-Paclitaxel (TXP) [13] – pochodna paklitakselu, do którego w pozycji 2'-OH przyłączono naturalny kwas tłuszczowy – kwas dokosaheksaenoinowy. W badaniach przedklinicznych *in vitro* związek ten nie wykazał działania stabilizującego mikrotubule, powodował natomiast zatrzymanie komórek w fazie G2/M cyklu komórkowego, prawdopodobnie poprzez wewnątrzkomórkowe przekształcenie do paklitakselu.

ABI-007 [14] jest nową, wolną od cremoforu, postacią nanocząsteczek paklitakselu, stabilizowaną ludzką albuminą i zawieszoną w soli fizjologicznej. Ta nowa postać farmaceutyczna pozwala na bezpieczne zastosowanie wysokiej dawki paklitakselu (250 mg/m²), do lokalnej perfuzji dotętnicznej, drogą przezskórną, w czasie jednego zabiegu.

W badaniach pozostaje także nowa postać farmaceutyczna docetakselu *D-PSF* (Docetaxel Polysorbate 80 Free Formulation), która nie zawiera w swoim składzie polisorbatu, co pozwala na podawanie leku bez premedykacji kortykosteroidami [15].

Inhibitory topoizomerazy I

Irinotecan (CPT-11, camptothecin-11, Camptosar) [16] jest półsyntetyczną pochodną alkaloidu roślinnego, kampo-tecyny. W warunkach *in vivo* ulega on szybkiej estryfikacji do aktywnego metabolitu SN-38, który ma zasadnicze znaczenie w działaniu przeciwnowotworowym związku. CPT-11 charakteryzuje się unikalnym mechanizmem działania, będąc specyficznym inhibitorem topoizomerazy I. CPT-11 jest cytostatykiem, otwierającym nowe możliwości leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego i odbytnicy. Na uwagę zasługuje możliwość jednoczesnego stosowania CPT-11 i 5-Fu, które są uzasadnione brakiem oporności krzyżowej między tymi cytostatykami. Lek wykazał się również dużą skutecznością w leczeniu raka płuca, jajnika, szyjki macicy, sutka i trzustki. Objawami

niepożądanymi, występującymi po podaniu leku, są: toksyczność hematologiczna oraz zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego.

Drugą, nową pochodną kamptotecyny jest *topotecan* (Hycamptin) [16], który stosowany jest głównie w raku jajnika do leczenia niepowodzeń w pierwszym lub drugim rzucie chemioterapii. W badaniach klinicznych lek wykazał również skuteczność w raku płuca, trzustki, nerki, jelita grubego i w ostrych białaczkach. Do najczęściej obserwowanych objawów niepożądanych należą: uszkodzenia szpiku oraz zaburzenia czynności przewodu pokarmowego.

Wiele uwagi w badaniach poświęca się inhibitorom topoizomerazy I, zarówno nowym pochodnym kamptotecyny, jak i nowym postaciom farmaceutycznym.

Karenitecyna [17] – jest nową, lipofilną, semi-syntetyczną pochodną kamptotecyny, o stabilniejszej strukturze chemicznej oraz o silniejszym i szerszym spektrum działania przeciwnowotworowego. W przeciwieństwie do związku macierzystego nie wykazuje toksyczności w stosunku do przewodu pokarmowego (zaobserwowano występowanie biegunek jedynie w stopniu nasilenia G1).

Exatacan (DX89591f) [18] – jest rozpuszczalnym w wodzie analogiem kamptotecyny o większej sile działania niż *topotecan* i SN-38. Związek ten nie wykazuje oporności krzyżowej w stosunku do komórek o podwyższonej ekspresji genu *mdr-1*.

Do badań wprowadzono także postaci liposomalne nowych pochodnych kamptotecyny – *silatecan* (DB-69) [19] i *lurtotecan* (NX211) [20] oraz związek będący połączeniem kamptotecyny z rozpuszczalnym polimerem – *MAG-CPT* (PNU 166148) [21]. Badania przedkliniczne wykazały, że związek ten jest transportowany do komórek guza, w których uwalnia aktywną kamptotecynę. Prowadzi to do przedłużonej ekspozycji komórek nowotworowych na lek, pozwalając na podwyższenie skuteczności działania i obniżenie systemowej toksyczności.

W badaniach fazy I i II pozostaje także *9-nitrocamptotecyna* [17], będąca doustnym prolekiem, przekształcanym wewnątrzkomórkowo do *9-amonikampotecyny*. Prowadzi się także badania nad doustną postacią *topotecanu*.

Antracykliny

MEN-10755 [22] jest antracykliną III generacji. W badaniach przedklinicznych wykazał wyższą aktywność przeciwnowotworową od doksorubicyny, między innymi w raku sutka, jajnika i płuca.

Dużo uwagi poświęca się również nowym, liposomalnym postaciom antracyklin – *doksorubicyny* (Doxil) i *daunorubicyny* (DaunoXome), które są związkami o obniżonej kardiotoxyczności w porównaniu z postaciami macierzystymi [23].

Antymetabolity

Kapecytabina (Xeloda) [24] – jest doustnym prolekiem, który podlega trójstopniowej przemianie do 5-FU.

Lek jest stosowany obecnie w leczeniu raka jelita grubego i raka sutka. Trwają liczne badania nad zastosowaniem kapecytabiny w raku trzustki, żołądka, wątroby, jajnika, prostaty, nerki oraz nowotworach głowy i szyi. Lek jest stosunkowo mało toksyczny; głównymi objawami niepożądanymi, obserwowanymi po kapecytabinie, jest zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz zmiany pseudozapalne i złuszczeniowe w obrębie wewnętrznej powierzchni dłoni i stóp (zespół dłoń-stopa).

Uracyl/tegafur (UFT) (UFT+ leukoworyna – Orzel) [24] – jest połączeniem proleku dla 5-FU – tegafuru z uracylem w stosunku molowym 1:4. Badania, szczególnie japońskie, wykazały skuteczność tego leku w raku jelita grubego, sutka oraz w nowotworach głowy i szyi. Najczęstszymi objawami niepożądanymi, występującymi po podaniu leku, są zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, nudności, wymioty) oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

S1 [24] – będący połączeniem tegafuru z chloro-2,4-dihydroksypiryminy (CDHP) i oksonianem potasu, w stosunku molowym 1:0.4:1. Prowadzone badania wykazały aktywność leku w raku jelita grubego i żołądka. Lek wywołuje zaburzenia czynności przewodu pokarmowego (biegunka, nudności).

Eniluracyl (5-Etynyluracyl) [24] jest silnym, niekompetetywnym, nieodwracalnym inhibitorem dehydrogenazy dihydropiryminy. Sam eniluracyl nie ma działania przeciwnowotworowego, jednak podany z doustnym 5-FU nasila jego absorpcję i biodostępność. Najczęściej obserwowanymi działaniami toksycznymi są: uszkodzenie szpiku, biegunka i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Raltitrexed (ZD1694, Tomudex) [25] – pod względem budowy chemicznej lek ten jest analogiem foliowym, który wykazuje specyficzne działanie, hamujące aktywność syntetazy tymidylowej. Lek został zaaprobowany do leczenia raka jelita grubego, wykazuje on jednak skuteczność w innych typach nowotworów, m.in. w raku jajnika, sutka, trzustki i niedrobnokomórkowym raku płuca. Obecnie prowadzi się szereg badań, oceniających skuteczność raltitreksedu w połączeniu z innymi cytostatykami, np. cisplatyną, oksaliplatyną czy irinotekaniem. W badaniach *in vitro* i *in vivo* związek ten wykazał właściwości nasilające działanie promieniowania, co dało podstawę do rozpoczęcia badań nad zastosowaniem raltitreksedu łącznie z napromienianiem, w raku odbytnicy. Najczęstszymi objawami toksycznymi po stosowaniu leku są: mielosupresja i objawy ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, nudności, wymioty).

Pemetrexed (MTA, ALIMTA, LY 231514) [25] jest nowym antyfolinianem, który hamuje aktywność co najmniej 3 enzymów, zaangażowanych w metabolizm kwasu foliowego oraz syntezę puryn i pirymidyn, a mianowicie syntetazę tymidylanową (TS), reduktazę dihydrofolianową (DHFR) i transferazę glicynoamido-rybotylo-formylową (GARFT). W badaniach fazy II pemetrexed wykazał szerokie spektrum aktywności na różne nowotwory, włączając w to niedrobnokomórkowego raka płuca, raka sutka, jelita grubego, trzustki, pęche-

rza, szyjki macicy oraz nowotworów głowy i szyi. Najczęstszym obserwowanym działaniem ubocznym, po zastosowaniu leku była: mielosupresja, wysypka skórna i podwyższenie transaminaz wątrobowych. Obecnie prowadzone są badania fazy I i II, nad zastosowaniem pemetreksedu w połączeniu z innymi cytostatykami (paklitaksel, docetaksel, oksaliplatyna, irinotekan), w leczeniu różnych typów nowotworów.

Nowymi związkami hamującymi GARFT, które weszły ostatnio do badań klinicznych, są lometreksol, LY303887 i AG2034 [26].

Do nowych, nieklasycznych, antyfolianów należy trimetrexat [27], lek, który wykazał się aktywnością w leczeniu raka jelita grubego. W przeciwieństwie do metotreksatu związek ten działa synergistycznie w połączeniu z 5-FU/leukoworyną. Trwają badania nad zastosowaniem tej kombinacji w leczeniu raka żołądka, trzustki oraz nowotworów głowy i szyi.

Analogi nukleozydów

Gemcytabina (Gemzar) [28] jest nowym analogiem deoksycytydyny. Jest tzw prolekiem, który w komórce ulega fosforylacji do aktywnych metabolitów dwu- i trójfosforanów, pod wpływem kinazy deoksycytydyny.

Gemcytabina jest lekiem o wysokiej skuteczności w leczeniu raka trzustki, jajnika, sutka, jelita grubego oraz niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca. W leczeniu skojarzonym, gemcytabina nasila cytotoksyczne działanie radioterapii i cytostatyków alkilujących. Do objawów niepożądanych, występujących po podaniu leku, należą: uszkodzenie szpiku, toksyczność ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej), działanie hepatotoksyczne i nefrotoksyczne oraz objawy grypopodobne.

Fludarabina (Fludara) [29] – jest cytotoksycznym analogiem występującego fizjologicznie, wewnątrzkomórkowego, metabolitu monofosforanu deoksyadenozyny. Związek ten hamuje enzymy istotne w syntezie DNA. Jest również inhibitorem syntezy RNA. Fludarabina jest lekiem o znacznej skuteczności jako lek drugiego rzutu u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną B-komórkową. Najczęściej spotykanymi objawami niepożądanymi jest toksyczność hematologiczna, gorączka, dreszcze, osłabienie i występowanie infekcji.

Kladrybina (2CdA, Biodribin) [29] jest analogiem deoksyadenozyny, opornym na deaminazę adenozyne. Jest przekształcany wewnątrzkomórkowo do aktywnych fosforylowanych metabolitów, które akumulują się w komórkach o dużej aktywności kinazy deoksycytydynowej, takich jak limfocyty. Lek hamuje syntezę DNA, RNA i białek. Fludarabina jest najbardziej skuteczna u chorych na przewlekłą białaczkę limfatyczną i chłoniaki niezłośliwe o niewielkim stopniu złośliwości. Do działań niepożądanych, obserwowanych po stosowaniu leku, należy: toksyczność hematologiczna, nefrotoksyczność, hepatotoksyczność i zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego.

Leki o nowym mechanizmie działania

Tirapazamina (Tirazone) [30] – jest lekiem I generacji, selektywnie toksycznym w stosunku do komórek hipoksycznych. Badania kliniczne fazy II i III wykazują, że łączne stosowanie tirapazaminy z cisplatiną, w leczeniu czerniaka i niedrobnokomórkowego raka płuca, jest skuteczniejsze z uwagi na synergizm działania. Tirapazamina może także nasilać działanie cisplatin, skojarzonej z frakcjonowaną radioterapią w nowotworach głowy i szyi.

W ostatnich latach poszukuje się również leków o mechanizmie różnym od dotychczas stosowanych cytostatyków. Nadzieje z nimi związane łączą się ze spodziewaną skutecznością w chemioopornych nowotworach, niską toksycznością oraz możliwością ich kojarzenia ze standardową chemioterapią. Leki te w większości znajdują się w I i II fazie badań klinicznych.

Najczęściej badaną grupą nowych leków są inhibitory angiogenezy [31], czyli procesu tworzenia naczyń w obrębie guza potrzebnych do jego wzrostu i ekspansji.

Do leków tej grupy należą:

- leki hamujące działanie zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów bFGF: Talidomid, TNP-470;
- przeciwciała przeciwko czynnikom wzrostu naczyń: anty VEGF, anty bFGF;
- inhibitory receptora dla VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyń): SU 5416, SU 00668;
- przeciwciała blokujące integrynę $\alpha\beta_3$: Vitaxin;
- inhibitory integryn $\alpha_v\beta_3$ i $\alpha_v\beta_5$: EMD 121974;
- inhibitory matrixmetaloproteiny: Marimastat, Neovastat;
- inhibitory proliferacji i migracji komórek śródbłonna – skwalamina (MSI-1256F);
- naturalne inhibitory angiogenezy: angiostatyna, endostatyna, 2-metoksyestradiol.

Angiogenezę można także hamować przez bezpośrednie niszczenie naczyń guza za pomocą przeciwciał z białkowym czynnikiem wzrostu naczyń z dołączonymi toksynami (rycyna), oraz z pomocą peptydów czy terapii genowej.

Kolejną grupę badanych obecnie leków stanowią inhibitory matrixmetaloproteiny, enzymów odpowiedzialnych za stabilność macierzy (matrix) zewnątrzkomórkowej, która nie tylko stanowi szkielet tkankowy, ale jest również odpowiedzialna za wymianę informacji komórki z otoczeniem. Blokowanie matrixmetaloproteiny utrudnia inwazję guza, jego unaczynienie, poprzez utrudnianie angiogenezy oraz jego przerzutowanie. Najbardziej znanymi lekami z tej grupy są: marimastat i batimastat. Do nowych leków tej grupy zalicza się związek BAY 12-9566 [32], selektywny w stosunku do MMP-2 i MMP-9. Prowadzone ostatnio badania wykazały, że działanie takie wykazuje wyciąg z chrząstki rekina – Neovastat [33].

Dużym problemem klinicznym jest, rozwijająca się w trakcie leczenia oporność na cytostatyki. Za zjawisko to

odpowiedzialnych jest wiele różnych mechanizmów, z których jednym z najistotniejszych jest oporność wielolekowa (MDR), charakteryzująca się opornością na wiele leków, różniących się budową chemiczną i mechanizmem działania. Za powstawanie oporności wielolekowej odpowiedzialne jest białko P-glikoproteina, będące składnikiem błony komórkowej, a działające jak pompa usuwająca z komórki leki cytostatyczne. P-glikoproteina kodowana jest przez gen *mdr-1*.

Obecnie duże nadzieje budzi związek PSC 833, który jest analogiem cyklosporyny, pozbawionym działania immunosupresyjnego. W badaniach pozostają również inne związki, będące selektywnymi modulatorami oporności wielolekowej, np. Incel (Biricodar, VX-719) oraz LY 335979. Do ciekawszych związków tej grupy należy także podawany doustnie związek GF 120918 (GG918) [34].

Grupą leków, która budzi ostatnio wiele nadziei, są modulatory przekazywania sygnałów, odpowiedzialnych za regulację proliferacji komórek i ich różnicowanie. Mechanizm ich działania polega na blokowaniu enzymów białek, przekazujących sygnały między podłożem a komórką oraz między komórkami. Blokowanie tego mechanizmu doprowadza w konsekwencji do wymuszonej apoptozy komórki nowotworowej.

Badania prowadzone w tej grupie związków zaowocowały już zarejestrowaniem pierwszego leku – Imatinibu (GleevecTM, STI-571). [35]. Jest on inhibitorem nieprawidłowej kinazy tyrozynowej Bcr-Abl, kodowanej przez gen fuzyjny *Bcr-Abl* zlokalizowany na chromosomie Filadelfia, u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową. W międzynarodowych, nierandomizowanych, otwartych badaniach klinicznych wykazano skuteczność leku w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej, zarówno w fazie blastycznej, jak i w fazie przyspieszenia oraz w fazie przewlekłej, po niepowodzeniu terapii interferonem- α . Najczęściej obserwowanym działaniem toksycznym leku są: nudności, wymioty, zatrzymanie płynów w ustroju. Ponadto obserwuje się supresję szpiku (neutropenia, trombocytopenia) oraz działanie hepatotoksyczne.

Wiele prac prowadzi się nad związkami, wykazującymi aktywność blokerów receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej. Oprócz przeciwciał monoklonalnych (np. Trastuzumab) [36], w badaniach klinicznych pozostaje kilka związków, które blokują receptorowe kinazy tyrozynowe. Do ciekawszych należy związek EKB-569, będący silnym, niskocząsteczkowym, selektywnym i nieodwracalnym inhibitorem receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGF-R). Duże nadzieje budzi także Iressa (ZD1839) – nowy, selektywny inhibitor EGF-R, do podawania doustnego [37].

Prowadzone są także badania nad inhibitorami białka Ras (p21), które pełni kluczową rolę w transmisji sygnału mitogennego, proliferacji komórek, ich różnicowaniu i apoptozie. W badaniach klinicznych znajduje się kilka inhibitorów transferazy farnezylowej, np. związki oznaczone symbolami L-778123 i BMS-214662. Do cie-

kawszych związków tej grupy leków należą związki SCH 66336 i R115777, które są podawane doustnie [38].

W komórce istnieją specjalne drogi przekazywania sygnałów, które łączą bodziec mitogeny z syntezą specyficznych białek, koniecznych dla rozpoczęcia i przejścia cyklu komórkowego. Ten mechanizm nie był dotąd wykorzystywany jako potencjalny cel dla leków przeciwnowotworowych. Obecnie jednak opracowano związek, którego mechanizm działania wiąże się z kontrolą translacji tych specyficznych białek. CCI-779 [39] jest estrem rapamycyny. Związek ten wiąże się specyficznie do wewnątrzkomórkowego białka FKBP, a kompleks ten hamuje aktywność mTOR (*mammalian target of rapamycin*) – kinazy białkowej, zaangażowanej w regulację cyklu komórkowego.

Do grupy leków blokujących przekazywanie sygnałów należą także:

- blokery cytoplazmatycznej kinazy tyrozynowej (kinazy Src): herbamycyna A;
- leki hamujące kinazy seryno/treoninowe (białkową kinazę C): bryostatyna, staurosporyna i jej poch. UCN-01, edelfosyna;
- leki blokujące przekazywanie sygnałów poprzez zahamowanie przepływu jonów wapnia: karboksamidotriazol (CAI).

W procesie transformacji nowotworowej dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy proliferacją komórek a ich różnicowaniem. Komórki nowotworowe dzielą się w sposób niekontrolowany i nie osiągają stanu zróżnicowania funkcjonalnego. Dlatego też wiele uwagi poświęca się obecnie związkom, które wywołują blokadę cyklu komórkowego, indukują różnicowanie się komórek i/lub stymulują apoptozę. Do związków tego typu należą między innymi: retinoidy, półsyntetyczny analog illudyny S – Irifulven (HMAF-6-hydroksy-metolo-acylofulven), Vesnarinon oraz hybrydowe związki spolaryzowane (HPC – *hybrid polar compounds*). Przedstawicielem tej ostatniej grupy jest suberoilolanilid kwasu hydroksamowego (SAHA), silny inhibitor enzymu – deacetylazy histonowej. Badania wykazały, że acetylacja i deacetylacja histonów odgrywa rolę w regulacji transkrypcji, prawdopodobnie przez wpływ na strukturę chromatyny. Zahamowanie deacetylacji histonów prowadzi do modyfikacji chromatyny, zahamowania transkrypcji, a w konsekwencji do modulacji ekspresji genów i blokady cyklu komórkowego [40-42].

Dokładniejsze poznanie immunologii nowotworów i reakcji układu odpornościowego na komórki nowotworowe pozwoliło na opracowanie nowych strategii leczenia.

Celem stosowania szczepionek nowotworowych jest aktywacja układu immunologicznego chorego poprzez dostarczenie antygenów nowotworowych wraz z odpowiednim sygnałem kostymulującym (adjuwant, cytokina), a w konsekwencji wywołanie swoistej odpowiedzi, skierowanej przeciwko komórkom nowotworowym. Aktywację odpowiedzi immunologicznej można także uzyskać poprzez podanie rekombinowanych, humanizowanych przeciwciał monoklonalnych, skierowanych swoiście prze-

ciwko antygenom nowotworowym. Obecnie do kliniki wprowadzono trzy preparaty: Rituximab (mabthera) – przeciwko antygenowi błonowemu CD20 limfocytów B, Cetuximab (anti EGFR Mab C225) – przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu oraz Trastuzumab (Herceptin) – przeciwko receptorowi HER-2/neu.

Postęp w opracowaniu technik, z użyciem przeciwciał monoklonalnych, umożliwił także ich znakowanie radioizotopami, co znalazło zastosowanie w radioimmunodiagnostyce i radioimmunoterapii. Prowadzone są także badania w celu wykorzystania przeciwciał, znakowanych izotopami promieniotwórczymi, w terapii nowotworów. Szczególnie obiecujące wyniki uzyskiwane są dla I¹³¹ Tositumabu, efektywnego w leczeniu chłoniaków, nawet u pacjentów zaaawansowanych, z niepowodzeniami po leczeniu Rituximabem lub chemioterapią wysokodawkową. Przeciwciała monoklonalne łączy się również z toksynami pochodzenia roślinnego lub bakteryjnego. Przykładem może tu być CMA-676 – przeciwciało skierowane przeciwko antygenowi CD33, obecnemu na prekursorowych komórkach mieloidalnych. Przeciwciało to połączone jest z kalicheamycyną, będącą niebiałkowym, cytotoksycznym antybiotykiem, wywołującym podwójne pęknięcia nici DNA. Po związaniu się przeciwciała z antygenem CD33 kompleks ulega internalizacji do wnętrza komórki, gdzie uwalniana jest kalicheamycyna [36, 37, 44, 45].

Rozwój biologii molekularnej oraz technik inżynierii genetycznej umożliwił także próby zastosowania terapii genowej w leczeniu schorzeń nowotworowych. Prowadzone obecnie badania mają na celu korekcję defektów genetycznych (zastąpienie zmutowanego genu *p53* genem prawidłowym) lub niszczenie komórek nowotworowych, poprzez wprowadzenie do ich genomu nowych, obcych genów, uczulających komórkę na określone związki (geny samobójcze), bądź wywołujących zwiększoną odpowiedź immunologiczną. Hamowanie biologicznej aktywności genów, zaangażowanych w proces transformacji nowotworowej można także uzyskać przy pomocy terapii antysensowej. Polega ona na wiązaniu się oligonukleotydów antysensowych z RNA lub DNA komórki, co powoduje zahamowanie ekspresji genu. Pomimo prowadzenia wielu prac nie można jednak obecnie przewidzieć realnego wprowadzenia do kliniki programu genoterapii.

Wiele spośród omawianych tutaj leków, zwłaszcza w fazie badań przedklinicznych i fazie I, nie zostanie prawdopodobnie wprowadzone na trwałe do codziennego stosowania w klinice onkologii. Najczęstszą przyczyną jest fakt, że badania III i IV fazy wykazują nieznaną pierwotnie późną toksyczność, często wyższą od leków już stosowanych. Również istotna jest ocena odsetków remisji, jak i czasu jej trwania, a w ostatecznym rozrachunku kalkulacja kosztów leczenia (*cost effectiveness*). Niezależnie od tego, nigdy dotychczas nie prowadzono zaaawansowanych i wysoce zachęcających badań z tak dużą grupą leków, szczególną zaś nadzieję budzi fakt, że wiele z tych leków różni się zasadniczo mechanizmem działania, od leków dotychczas stosowanych, a w wielu przypadkach

postać doustna leków można zwiększać komfort leczenia, podobnie jak i spodziewana w wielu przypadkach niższa toksyczność.

Prof. dr hab. med. Marek Pawlicki
Klinika Chemioterapii
Centrum Onkologii-Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków

Piśmiennictwo

1. Agarwala SS, Kirkwood JM. Temozolomide, a novel alkylating agent with activity in the central nervous system, may improve the treatment of advanced metastatic melanoma. *The Oncologist* 2000; 5:144-151.
2. Armand JP i wsp. Oxaliplatin in colorectal cancer: An overview. *Semin Oncol* 2000; 27 (supl 10): 96-106.
3. Gherlinzoni F i wsp. Phase II cooperative study with a new alkylating drug, PTT-119, in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas. *Blut* 1990; 60: 172-176.
4. GrŁnwald V i wsp. Phase I study of weekly Bendamustin in patients with solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 222a (abstract 869).
5. Schwartzman G. Marine organisms and other novel natural sources of new cancer drugs. *Ann Oncol* 2000; 11 (supl 3): 235.
6. DeJonge M.J. PNU-159548, a novel alkacycline: Phase I and pharmacokinetic studies in patients with advanced solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 201a (abstract 782).
7. Sessa C i wsp. Clinical and pharmacological phase I study with accelerated titration design of a daily times five schedule of BBR3464, a novel cationic triplatinum complex. *Ann Oncol* 2000; 11: 977-983.
8. Yamamoto N i wsp. Phase I and pharmacokinetic study of (glucolate O-O)-diamine platinum (II) (Nedaplatin:254-S) in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 203a (abstract 792).
9. Johnson SW i wsp. Cisplatin and its analogues. W: *Principles and practice of oncology*. Wyd 6. De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. (red.). Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001, 376-388.
10. Rowinsky EK, Tolcher AW. Antimicrotubule Agents. W: *Principles and practice of oncology*. De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. (red.). Wyd 6. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001, 431-452.
11. Johnson P i wsp.: Phase I study of Vinflunine given as a 10 minute infusion on days 1 and 8 every 3 weeks in patients with solid malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 20: 88b (abstract 2100).
12. Tolcher AW i wsp. A phase I study of rhizoxin (NSC 332598) by 72-hour continuous intravenous infusion in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2000; 11: 333-338.
13. Wolff AC i wsp. Phase I study of taxoprexin Dha-Paclitaxel (Tpx), a novel taxane with unique preclinical activity, pharmacology and toxicity profile. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 236a (abstract 921).
14. Ebrahim NK i wsp. Phase I study of cremophor-free, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel (Abi-007) in solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 155a (abstract 609F).
15. Fumoleau P i wsp. Adose finding and pharmacokinetic phase I study of a docetaxel polysorbate 80 free formulation (D-PSF) in advanced solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 212a (abstract 825).
16. Stewart CF, Ratain MJ. Topoisomerase Interactive Agents. W: *Principles and practice of oncology*. Wyd 6. De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. (red.). Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001, 415- 431.
17. Schilsky RL i wsp. Phase I trial of karenitecin administered intravenously daily for five consecutive days in patients with advanced solid tumors using accelerated dose titration. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 195a (abstract 758).
18. Garrison M i wsp. A phase I and pharmacokinetic study of the camptothecin analog DX-8951f (exatecan Mesylate): Escalating infusion duration and dose. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 197a (abstract 765).
19. Houghton PJ i wsp. Anticancer activity of a novel DB-67 silatecan, a highly lipophilic liposomal camptothecin agent displaying improved intrinsic human blood and plasma stability and potent topoisomerase i activity. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 197a (abstract 766).

20. Bos AM i wsp. Phase I study of NX 211 (Liposomal lurtotecan administered as a single dose every 3 weeks. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 197a (abstract 768).
21. De Bono JS i wsp. Phase I pharmacokinetic study of MAG-CPT)PNU 166148) a polymeric derivative of camptothecin (CPT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 198a (abstract 771).
22. Vermorken JB i wsp. Phase I study of MEN-10755 in solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 202a (abstract 785).
23. Sparano IA, Winer EP. Liposomal anthracyclines for breast cancer, *Semin Oncol* 2001, 32-40.
24. Sharma S, Saltz LB. Oral Chemotherapeutic agents for colorectal cancer. *The Oncologist* 2000; 5: 99-107.
25. Cassidy J. Thymidylate synthase inhibitors in colorectal cancer. *Semin Oncol* 2000; 27 (supl 10): 83-87.
26. Calvert H. An overview of folate metabolism: Features relevant to the action and toxicities of antifolate anticancer agent. *Semin Oncol* 1999; 26 (supl 6): 3-10.
27. Punt CJA. Trimetrexate as a biochemical modulator of 5-fluorouracil and leucovorin in colorectal cancer. *Semin Oncol* 2000; 27 (supl 10): 88-90.
28. Lund B i wsp. Clinical and preclinical activity of 2',2' - difluorodeoxycytidine (gemcitabine). *Cancer Treat Rev* 1993; 19: 45-55.
29. Szmigielska-Kapłon A, Robak T. Mechanizmy działania cytostatycznego nowych analogów puryn. *Nowotwory* 2000; 50: 523-527.
30. Rowinsky EK. Novel radiation sensitizers targeting tissue hypoxia. *Oncology* 1999; 13 (10 supl 5), 61-70.
31. Kerbel RS. Some recent advances in preclinical aspects of treating cancer by inhibition of tumor angiogenesis. Perry MC (red.). W: *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 35th Annual Meeting, Alexandria: VA Spring; 1999.
32. Erlichman C i wsp. Phase I study of the matrix metalloproteinase inhibitor, BAY 12-9566. *Ann Oncol* 2001; 12: 389-395.
33. Escudier B i wsp. Rationale for a phase III clinical trial with Neovastat® (AE-941) in metastatic renal cell carcinoma patients refractory to immunotherapy. *Ann Oncol* 2000; 11 (supl. 4): 143 (abstract 658P).
34. List A. Developmental therapeutics for drug resistance phenotypes. Perry MC (red.). W: *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 36th Annual Meeting, Alexandria, VA: Spring; 2000, 122-127.
35. Druker BJ i wsp. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031-1038.
36. Vogel CL, Nabholz JM. Monotherapy of metastatic breast cancer: A review of newer agents. *The Oncologist* 1999; 4: 17-33.
37. Kris MG, Miller VA. Inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase: A concept now in the clinic. Perry MC (red.). W: *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 37th Annual Meeting, Alexandria, VA: Spring; 2001, 435-440.
38. Rowinsky EK i wsp. Ras protein farnesyltransferase: A strategic target for anticancer therapeutic development. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3631-3652.
39. Hidalgo M, deGraffenried L. Mammalian target of rapamycin (mTOR) interacting agents in cancer therapy. Perry MC (red.). W: *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 37th Annual Meeting, Alexandria, VA: Spring; 2001, 426-434.
40. Eckhardt SG i wsp. Phase I and pharmacokinetic study of irofulven, a novel mushroom-derived cytotoxin, administered for five consecutive days every four weeks in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4086-4097.
41. Patnaik A i wsp. Phase I and pharmacokinetic study of the differentiating agent vesnarinone in combination with gemcitabine in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3974-3985.
42. Marks PA i wsp. Development of agents that induce differentiation or apoptosis of cancer cells: Hydroxamic acid-based hybrid polar compounds that inhibit histone deacetylase. Perry MC (red.). W: *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 36th Annual Meeting, Alexandria, VA: Spring; 2000, 81-84.
43. Multani PS, Grossbard ML. Monoclonal antibody-based therapies for hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3691-3710.
44. Tallman MJ. New developments in targeted therapy for acute myeloid leukemia. Perry MC (red.). W: *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 36th Annual Meeting, Alexandria, Va: Spring; 2000, 110.
45. Press OW. Innovative new therapies for non-Hodgkin's lymphomas: Monoclonal antibodies and immunoconjugates. Perry MC (red.). W: *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 36th Annual Meeting, Alexandria, Va: Spring; 2000, 328-337.

Otrzymano: 6 lipca 2001 r.

Przyjęto do druku: 20 sierpnia 2001 r.