

Szczęśny M. Wielgosz,
Krzysztof Szyfter

Zakład Genetyki Człowieka PAN
Poznań

Ocena właściwości terapeutycznych leków przeciwnowotworowych

Eliminacja wielu chorób zakaźnych, wydłużenie średniej długości życia ludzi i skażenie środowiska naturalnego spowodowały zwiększenie udziału chorób nowotworowych w ogólnej puli chorób.

Do ograniczenia śmiertelności spowodowanej rakiem prowadzą dwie główne drogi: zapobieganie i leczenie.

Na podstawie badań epidemiologicznych przyjmuje się, że ok. 80% wszystkich przypadków nowotworów jest spowodowane czynnikami dającymi się wyeliminować bądź zmienić (1) (palenie tytoniu, niewłaściwa dieta, skażenie środowiska pracy, a także naturalnego, styl życia itp.) (1, 2), czyli że ok. 80% przypadków raka można by uniknąć (1). Ocenia się, że eliminacja zagrożenia spowodowanego nieprawidłową dietą i paleniem tytoniu mogłaby zapobiec powstaniu od co najmniej 50% (3) do 66% (2) wszystkich przypadków zachorowań na raka. Poprzez modyfikację czynników środowiskowych można by teoretycznie zredukować częstość powstawania raka żołądka o 74%, raka jelita grubego o 72%, płuc o 78%, pęcherza o 69% i raka piersi o 77% (4). Wpływom środowiska pracy przypisuje się powstawanie od 2 do 38% ogólnej liczby nowotworów (5).

W przeciwieństwie do możliwości zapobiegania chorobom leczenie oferuje znacznie mniejsze możliwości w walce z rakiem. Government Accounting Office (GAO) z Waszyngtonu informuje w 1987 r., że w latach 1950–1982 w USA zanotowano istotne zwiększenie przeżywalności (oceniane jako 5-letnia przeżywalność) tylko u pacjentów chorujących na rzadkie typy raka jak ziarnica złośliwa czy rak jądra. Natomiast w przypadku raka przelyku stwierdzono małą, a trzustki – żadną poprawę przeżywalności. Słaby wzrost przeżywalności zaobserwowano u chorych na raka piersi, szyjki macicy, okrężnicy, głowy i karku oraz płuca (z wyjątkiem drobnokomórkowego raka płuca, gdzie przeżywalność oceniono na wyższą). Nie stwierdzono poprawy w przypadku raka żołądka. Podwyższenie przeżywalności chorych na raka prostaty i na ostre białaczki określono jako średnią. Jedynie poprawę w terapii chłoniaka nieziarnicznego GAO uważa się za znaczną (6).

Także Bailar i Smith (7) stwierdzają, że w ciągu ostatnich 35 lat nie można mówić o postępie w leczeniu najbardziej rozpowszechnionych rodzajów nowotworów.

Biorąc pod uwagę, że nowotwory są przyczyną około 19% wszystkich zgonów (3) oraz, że zapobieganie dotyczy „tylko” zdrowej części społeczeństwa z poprawą skuteczności terapii wiąże się duże nadzieje.

Leczenie chorób nowotworowych obejmuje cztery podstawowe działy: chemioterapię, radioterapię, immunoterapię i zabiegi chirurgiczne. Z założenia dalsze rozważania będą dotyczyły przede wszystkim chemioterapii, ale mogą też być rozciągnięte na leki modulujące układ immunologiczny (8) oraz radioterapię (9).

Chemioterapia jest ważną dziedziną terapii raka, zwłaszcza w początkowych stadiach rozwoju nowotworu. O powodzeniu chemioterapii decydują przede wszystkim właściwości leku. Szczególne cechy jakie powinien wykazywać chemioterapeutyk: toksyczność w stosunku do

komórek raka specyficzna ze względu na gatunek (wstępną część badań nad lekiem przeprowadza się na zwierzętach, głównie na myszach), rodzaj tkanki, typ nowotworu i fazę jego rozwoju oraz obojętność wobec tkanek i komórek zdrowych, sprawiają, że kompleks badań nad lekami przeciwnowotworowymi znacznie różni się od schematu testowania innych leków. O trudnościach i ograniczeniach w testowaniu chemioterapeutyków może świadczyć fakt, że spośród 600 000 związków przetestowanych w USA tylko niecałe 40 znalazło zastosowanie kliniczne (10).

Badanie leków przeciwnowotworowych obejmuje dwa główne etapy: przedkliniczny i kliniczny. Na etapie przedklinicznym prowadzi się: 1) wybór nowych związków – "kandydatów" na chemioterapeutyki, 2) wstępne badanie ich właściwości antyrakotwórczych, 3) produkcję i ustalenie postaci leku oraz 4) ocenę toksyczności dla zwierząt i określenie dawki początkowej do badań klinicznych na człowieku. Etap badań klinicznych obejmuje cztery fazy. Badania fazy I mają na celu oznaczenie maksymalnej dawki tolerowanej, spektrum toksyczności, zależności toksyczności od dawki, właściwości farmakologicznych u człowieka, co w rezultacie ma umożliwić wybór dawki i schematu podawania leku w badaniach fazy II. Zadaniem badań fazy II jest ocena aktywności antynowotworowej leku oraz korekcja dawkowania dla przypadków specjalnych (np. pacjentów z dysfunkcją organów). W fazie III przeprowadza się porównanie aktywności przeciwnowotworowej związku ze skutecznością terapii standardowej oraz analizę późnej toksyczności. Faza IV obejmuje oznaczanie długoterminowej toksyczności, ocenę roli nowego leku i jego integrację z ogólną terapią nowotworów.

I. Etap przedkliniczny

1. Wybór nowych związków

Głównym źródłem nowych substancji poddawanych testowaniu są produkty naturalne, związki syntetyzowane chemicznie i analogi znanych substancji o aktywnościach przeciwnowotworowych. Winkrystyna, winblastyna i vindesyna są przykładami alkaloidów izolowanych z roślin rodzaju barwinek (*Vinca*) o działaniu cytostatycznym poprzez interakcję z dimerami tubuliny (11). Aktynomycyna D, doxorubicyna, mitomycyna C, daunorubicyna i bleomycyna są antybiotykami powstającymi w procesie fermentacji produkowanymi przez grzyby z rodzaju *Streptomyces*.

Cyklofosamid i ifosfamid są przykładami związków syntetyzowanych laboratoryjnie i produkowanych na większą skalę metodami chemicznymi. W latach sześćdziesiątych zaobserwowano cytostatyczne właściwości kompleksów platyny (12) i od tego czasu cisplatyna jest jednym z najsilniejszych cytostatyków stosowanych klinicznie. Na drodze syntezy chemicznej otrzymano szereg dalszych kompleksów platyny na różnym stopniu utlenienia.

Wśród analogów znanych substancji antyrakotwórczych wymienić trzeba epirubicynę, którą testuje się już w badaniach fazy III – analog doksorubicyny – o wyższym indeksie terapeutycznym i o niższej kardiotoxyczności oraz idarubicynę – pierwszą stosowaną doustnie antracyklinę skuteczną w walce z rakiem piersi, białaczkami i chłoniakami (13). Innymi przykładami analogów są karboplatyna oraz 1,2-dwuaminocykloheksano izocytrynian platyna (II) – analogi cisplatyny o mniejszych nefro- i neurotoksycznych efektach ubocznych (14).

2. Badanie przesiewowe właściwości antyrakotwórczych

Po selekcji wstępnej opartej na komputerowej analizie podobieństw struktury chemicznej związków bada się *in vivo* na myszach z białaczkami L1210 lub P388. Substancje pozytywne w teście z białaczkami mysimi sprawdza się z kolei zestawem nowotworów mysich i ludzkich przeszczepionych na myszy. Nowotwory mysie obejmują znowu białaczkę L1210, czerniak B16,

rak płuc Levisa, rak okrężnicy 38 i rak gruczołu mlekowego CD_2F_1 , natomiast ludzkie heteroprzyszczepy to rak piersi MX-1, rak płuc LX-1 i rak okrężnicy CX-1 (15). W związku z wykazaniem nieadekwatności modelu mysiego dla guzów litych w testach przesiewowych (16) w celu wykrywania aktywności przeciwnowotworowych wobec guzów litych ludzkich wprowadzono dodatkowy test *in vitro* oparty na liniach komórkowych wyprowadzonych z głównych typów ludzkich guzów litych. Test ten poprzedza opisany wyżej etap przesiewu *in vivo*. Substancje nie wykazujące cytotoksyczności odrzuca się. Właściwości farmakodynamiczne i toksyczne mogą uniemożliwić przebadanie związku *in vivo* w stężeniach, które okazały się odpowiednie na etapie badań *in vitro*.

Różnice w kinetyce wzrostu komórek, względnej wielkości nowotworu w chwili rozpoczęcia terapii oraz brak jednolitych kryteriów oceny efektu terapii w modelach mysim i ludzkim utrudniają wykorzystanie wyników uzyskanych w testach. Nowotwory u zwierząt są z reguły mniej zróżnicowane i mają wyższe tempo wzrostu niż u ludzi (17). Testowanie leków na zwierzętach rozpoczyna się zwykle 24 godziny po inokulacji komórek nowotworowych, a więc we wczesnej fazie rozwoju nowotworu, podczas gdy pacjenci rozpoczynają kurację niezależnie od zaawansowania choroby. Skuteczność leczenia mierzy się, np. przeżywalnością pacjentów przez okres pięciu lat, natomiast przy ocenie działania przeciwnowotworowego badanej substancji na zwierzętach bierze się pod uwagę zahamowanie rozwoju nowotworu lub wydłużenie życia zwierząt.

W celu ominięcia ww. niedogodności prowadzi się poszukiwania modeli badawczych lepiej korelujących z warunkami i wymogami terapii klinicznej. Jedną z takich metod jest test formowania kolonii przez komórki nowotworu ludzkiego *in vitro*. Uzyskane bezpośrednio z resekcji świeże komórki nowotworowe hoduje się w obecności testowanego leku. Miarą skuteczności działania leku jest stosunek liczby kolonii traktowanych tym lekiem do liczby kolonii kontrolnych (18). Innym podejściem jest technika heteroprzyszczepów ludzkich nowotworów pod skórę myszy nagich, charakteryzujących się osłabieniem reakcji odrzucania przeszczepów. Pomimo pewnych różnic w farmakologii korelacja efektów badanych związków na nagich myszach i w badaniach klinicznych jest wysoka. Wprowadzenie nowe modele badań przedklinicznych nie są jeszcze wystandaryzowane, ale ich dalsze dopracowanie i upowszechnienie może przyczynić się do zmniejszenia liczby związków fałszywie pozytywnych, dochodzących do etapu klinicznych badań na ludziach.

3. Produkcja i ustalenie postaci leku

Substancje pozytywne w badaniach przesiewowych muszą zostać wyprodukowane w odpowiedniej ilości i przygotowane we właściwej formie. Często uzyskanie odpowiednich ilości substancji czynnej, zwłaszcza ekstraktów roślinnych, może nastręczać trudności. Przed przejściem do badań klinicznych należy poznać właściwości fizyczne leku, określić warunki przechowywania i jego trwałość oraz opracować skład leku uwzględniając drogę podania i cechy farmakologiczne.

4. Ocena toksyczności dla zwierząt i określenie dawki początkowej do badań klinicznych

Badania toksykologiczne służą ustaleniu bezpiecznej dawki początkowej dla badań fazy I. Najpierw ustala się dawkę, która jest śmiertelna dla 1/10 (LD_{10}) i dla 5/10 (LD_{50}) liczby użytych w doświadczeniu myszy. Myszom podaje się lek w dawce jednorazowej dootrzewnowo, dożylnie jednokrotnie i w kilku dawkach oraz – jeśli jest to uzasadnione – podaje się lek także drogą pokarmową. Następnie, lek w dawce równej 1/10 dawki LD_{10} dla myszy testuje się na szczurach, psach lub małpach. Wprowadzenie leku do badań na ludziach możliwe jest tylko w przypadku,

gdy nie stwierdzono jego wysokiej toksyczności na ww. gatunki. U psów określa się też dawkę toksyczną, która podwojona nie jest śmiertelna (TDL). Jako dawkę początkową (SD) w badaniach fazy I na ludziach przyjmuje się albo 1/3 TDL u psów albo 1/10 LD₁₀, zakładając, że wybrana dawka początkowa jest niska, bezpieczna i powinna być niższa od najwyższej dawki tolerowanej (MTD) (19).

II. Etap kliniczny

Faza I. Oznaczenie najwyższej dawki tolerowanej, spektrum toksyczności, korelacji dawki i toksyczności oraz wybór dawki i schematu podawania dla badań fazy II

W badaniach fazy I oczekuje się uzyskania danych pozwalających na dobór optymalnych warunków podawania leku przy maksymalnych pożądanych efektach biologicznych i przy minimalnych skutkach ubocznych.

Doświadczenia fazy I służą oznaczeniu MTD badanego leku przy określonym schemacie podawania, rodzaju toksyczności przy danym poziomie dawki, toksyczności ograniczającej jej podwyższanie i farmakokinetyki w organizmie ludzkim. Pomimo że w badaniach fazy I można uzyskać dowody antynowotworowego działania leku nie jest to zasadniczym celem tej fazy badań.

Próbom testowania leku poddawani są pacjenci, dla których standardowa terapia okazała się nieskuteczna lub taka nie istnieje. Przed rozpoczęciem podawania leku pacjentom wyjaśnia się istniejące ryzyko i brak danych klinicznych. Pacjentów informuje się też o skutkach ubocznych działania związku. W niektórych krajach wymagana jest zgoda na piśmie pacjenta, a czasami także lekarza oraz w pewnych przypadkach zasięga się też opinii rodziny pacjenta (20).

Pacjentom podaje się SD ustaloną na etapie przedklinicznym badań. Następnie, dawkę stopniowo się podwyższa podając każdą kolejną, wyższą dawkę osobnym trzem pacjentom aż do osiągnięcia MTD. Z chwilą, gdy MTD zostanie osiągnięta (co najmniej 2 z 3 pacjentów przy danej dawce wykaże objawy toksyczności) leku w tej dawce nie testuje się więcej. Do dalszych badań fazy II wybiera się najwyższą, bezpieczną zdaniem lekarzy dawkę.

Podwyższanie dawki przeprowadza się – jak dotąd – drogą doświadczalną. Porównując kilka metod podwyższania dawki Grove i Grillo-Lopez (21) doszli do wniosku, że zwykle potrzeba od 6 do 9 stopni podwyższania dawki, aby osiągnąć MTD. Najczęściej dawki podnosi się wg stopni w skali Fibonacciego, tj. o 100, potem o 67, następnie o 50 i 35% poprzedniej dawki. Często podwyższa się dawkę o 100% (w stosunku do SD) w pierwszych dwóch stopniach i po 50% aż do osiągnięcia toksyczności.

Stwierdzono, że dla niektórych związków chemicznych stosunek ilorazu całki ze stężenia związku w surowicy w funkcji czasu (AUC – *area under the plasma concentration*) i LD₁₀ u myszy do ilorazu AUC i MTD u człowieka jest bliższy jedności niż iloraz dawek w przeliczeniu na jednostkę masy ciała myszy i człowieka (22). Ustalenie proporcji między AUC przy SD u człowieka a AUC przy LD₁₀ u myszy może być przydatne dla oszacowania MTD u człowieka i określenia programu podwyższania dawki o niższej liczbie stopni (22, 23).

W terapii nowotworów u dzieci należy uwzględnić odrębną farmakologię dla tego okresu (24). Dla szeregu substancji antyneoplastycznych badanych w doświadczeniach fazy I na dzieciach i dorosłych wykazano jakościowe i ilościowe różnice w toksyczności między tymi grupami pacjentów i zaproponowano inną procedurę badań fazy I dla dzieci (25).

Faza II. Ocena aktywności antynowotworowej leku

W badaniach fazy II ocenia się skuteczność przeciwnowotworową leku, co jest warunkiem upowszechnienia go w terapii w szerszej skali. Ponieważ kryteria oceny aktywności przeciwnowotworowej leku w tej fazie badań nie uwzględniają trwałości efektu remisji nowotworu, a efekty

są lepiej widoczne w przypadku nowotworów szybko rozwijających się, takich jak: białaczki czy chłoniaki oraz ze względu na niewielką liczbę pacjentów objętych badaniem pozytywny wynik testu nie musi oznaczać skuteczności leku w przypadku poszczególnego pacjenta (10).

Przy założeniu, że odrzuca się lek dający poniżej 20% obiektywnie dodatnich wyników, przy zaobserwowanym braku wpływu leku na rozwój choroby nowotworowej u kolejnych 14 pacjentów odrzucenie leku z dalszych badań wiąże się z prawdopodobieństwem $<0,05$ odrzucenia leku o pozytywnych właściwościach (26). Zwykle badanie przeprowadza się na większej liczbie pacjentów w celu zmniejszenia szansy odrzucenia leku aktywnego.

Do badań fazy II powinno włączać się pacjentów z mierzalnymi cechami nowotworu, tak aby można było ustalić jednolite kryteria oceny działania leku. W niektórych typach nowotworów, jak np. guzy prostaty znalezienie łatwo mierzalnych parametrów jest utrudnione. W tych przypadkach dopuszczalne jest wykorzystanie mniej wyraźnych parametrów jak zmiany markerów biochemicznych, cech klinicznych czy pojedyncze pomiary średnicy guza (27).

Efekt całkowity (CR) działania przeciwnowotworowego leku w przeciwieństwie do efektu częściowego (PR) (manifestującego się poprawą tylko niektórych parametrów nowotworu) stanowi poważniejszą podstawę przewidywania przeżywalności pacjentów. Jest to wyraźnie widoczne w terapii, np. ziarnicy złośliwej (28).

Istotne znaczenie ma także długotrwałość efektu przeciwnowotworowego leku. Krótkotrwałość regresji nowotworu daje gorsze rokowanie lub może być wynikiem błędu w ocenie zmian w obrębie nowotworu (29). Trwałość efektu jest oceniana od momentu regresji nowotworu do chwili jego ponownej progresji.

Równoległe z oceną antynowotworowego działania badanego leku w badaniach fazy II prowadzi się dalsze obserwacje nad jego toksycznością. Wyniki tych obserwacji, a zwłaszcza dotyczące kumulowania się efektu toksycznego i skutków ubocznych u pacjentów z dysfunkcją niektórych organów mogą decydować o dalszym testowaniu leku bądź o jego odrzuceniu.

Jeżeli w doświadczeniach fazy II nie wykazano właściwości przeciwnowotworowych leku to należy go w zasadzie odrzucić. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa pojawiania się wyników fałszywie negatywnych należałoby koordynować prace równoległe w szeregu instytucji, tak aby objąć badaniem większą liczbę pacjentów z danym rodzajem nowotworu.

Wyraźne właściwości antynowotworowe i/lub lepszy indeks terapeutyczny w porównaniu z terapią dotychczasową stanowią przesłanki do wprowadzenia leku do klinik na większą skalę i objęcia go badaniami fazy III.

Faza III. Porównanie właściwości przeciwnowotworowych leku ze skutecznością terapii standardowej; ocena późnej toksyczności

Faza IV. Ustalenie roli nowego leku i jego integracja w ogólnej terapii przeciwnowotworowej; analiza długotrwałej toksyczności

Głównym zadaniem badań fazy III i IV jest wykazanie wyższej skuteczności nowego leku w stosunku do istniejącej terapii. Obie fazy testowania leku obejmują badania na dużej liczbie pacjentów w wielu różnych placówkach pozostających ze sobą w kontakcie. Na przykład, w ocenie większej przydatności duże znaczenie ma faktyczny ciężar ciała niż zakładany teoretycznie. Do obliczania powierzchni ciała przy dawkowaniu badaniami w fazie III objęto 2382 pacjentek z rakiem piersi, 182 chorych z nowotworem odbytu, 817 z rakiem okrężnicy i 351 z rakiem płuca. Analizę koordynowano w 8 ośrodkach onkologicznych, stosując 11 chemioterapeutyków (30).

Równoczesne zastosowanie dwóch lub więcej związków poprzez np. wpływ jednego z nich na farmakokinetykę drugiego (31) może mieć działanie synergistyczne – synkarcynostatyczne lub synkarcynolityczne (32).

W badaniach fazy III i IV – podobnie jak w eksperymentach fazy II – należy uwzględnić ogólną liczbę pacjentów, którym podaje się dany lek, liczbę wczesnych zgonów, liczbę pacjen-

tów, którzy z różnych powodów wypadli z grupy testowej. Czynniki decydujące o prognozowaniu u każdego pacjenta powinny być scharakteryzowane, a metodyka oceny efektów antynowotworowych ujednoczona. Długotrwałość regresji i miejsca przerzutów mają również istotne znaczenie w ocenie właściwości leku.

Duża liczba pacjentów objętych badaniem stwarza możliwość wykrycia nowych rodzajów toksyczności nie stwierdzanych na dotychczasowych etapach testowania leku. Toksyczność i inne skutki uboczne powinny być analizowane wg ujednoczonego schematu gradacji, co umożliwia porównanie efektów toksycznych u pacjentów z wielu różnych klinik. W ocenie przydatności leku należy uwzględnić także nietypowe przypadki skutków ubocznych i zgonów nim wywołanych (10).

Pozytywne rezultaty wieloletnich, żmudnych badań fazy III i IV ułatwiają podjęcie decyzji o upowszechnieniu leku. Przed ostateczną akceptacją bierze się jeszcze pod uwagę wyniki testów mutagenetycznych leku. Opis schematu i procedury testowania leków pod względem ich mutagenności wykraczają poza ramy tej publikacji. Opisy metodyki badania właściwości mutagennych leków można znaleźć w innych pracach (33-35).

Podziękowanie

W pracy korzystano z banku informacji LSI firmy Cambridge Scientific Abstracts w Ośrodku Informacji Naukowej PAN w Poznaniu.

Literatura

1. LeMaistre C. A., (1988), *Cancer*, 62, Supplement 1673-1675.
2. Doll R., Peto R., (1981), *J. Natl. Cancer Inst.*, 66, 1191-1308.
3. Newell G. R., Vogel V. G., (1988), *Cancer*, 62, Supplement 1695-1701.
4. Tomatis L., (1988), *Acta Oncologica*, 27, 465-472.
5. Infante P. F., Pohl G. K., (1988), *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 8, 225-249.
6. General Accounting Office: *Cancer Patient Survival: What Progress Has Been Made?*, Washington, U.S. General Accounting Office, 1987 cyt. za Infante P. F. and Pohl G. K., (1988), *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 8, 225-249.
7. Bailar J. C. III, Smith E. M., (1986), *New England Journal of Medicine*, 314, 1226-1232.
8. Rosenberg S. A., (1988), *Immunology Today*, 9, 58-62.
9. Pilepich M. V., Asbell S. O., Krall J. M., et al, (1987), *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 13, 1007-1012. (Abstrakt).
10. Schwartzmann G., Winograd B., Pinedo H. M., (1988), *Radiotherapy and Oncology*, 12, 301-313.
11. Manfredi J. J., Horwitz S. B., (1986), in: *Cell Cycle Effects of Drugs*, ed. Dethlefsen L. A., 287-333, Pergamon Press, Oxford.
12. Rosemberg B., Van Camp L. Krigas T., (1965), *Nature*, 203, 698-699.
13. Mathe G., Reizenstein P., Dicato M., (1986), *Drugs Exp Clin. Res.*, 12, 233-246. (Abstrakt).
14. Gouyette A., Ducret J. P., Caille P., et al, (1986), *Anticancer Res.*, 6, 1127-1132. (Abstrakt).
15. Venditi J. M., Wesely R. A., Plowman J., (1984), in: *Advances in Pharmacology and Chemotherapy*, ed. Garattini S., Goldin A., Hawking F., 20, 1-20, Academic Press, Orlando.
16. Frei E., (1985), *Cancer Research*, 45, 6523-6537.
17. Schabel F. M., Jr., Griswold D. P., Jr., Laster W. R., Jr., et al, (1977), *Pharmacol. Ther.*, 1, 411-435.
18. Hamburger A. W., Salmon S. E., (1977), *Science*, 197, 461-463.
19. Goldsmith M. A., Slawik M., Carter S. K., (1975), *Cancer Research*, 35, 1354-1364.
20. Baum M., (1986), *Lancet*, 18, 911-912.
21. Grove W. R., Grillo-Lopez A. J., (1987), *Investigation of New Drugs*, 5, 107. (Abstrakt).
22. Collins J. M., Zaharko D. S., Detric R. L., Chabner B. A., (1986), *Cancer Treatment Reports*, 70, 73-80.
23. EORTC Pharmacokinetics and Metabolism Group., (1987), *European Journal of Cancer*, 23, 1083-1087.
24. Weingärtner L., (1976), w: *Farmakologia kliniczna i farmakoterapia*, red. Kuemmerle H. P., Garrett E. R., Spitzky K. H., 1034-1048, PZWL, Warszawa.

25. Marsoni S., Ungerleider R. S., Hurson S. B., Simon R. M., Hammershaimb L. D., (1985), *Cancer Treat. Rep.*, 69, 1263-1270.
26. Staquet M., Sylvester R., (1977), *Biomedicine*, 26, 262-266.
27. Yagoda A., Watson R. C., Natale R. E., et al, (1979), *Cancer*, 44, 1553-1562.
28. Bonadonna G., (1982), *Cancer Research*, 42, 4309-4320.
29. Moertel C. G., Harley J. A., (1976), *Cancer*, 38, 388-394.
30. Gelman R. S., Tormey D. C., Betensky R., et al, (1987), *Cancer Treat. Rep.*, 71, 907-911. (Abstrakt).
31. Stacher A., (1976), w: *Farmakologia kliniczna i farmakoterapia*, red. Kuemmerle H. P., Garrett E. R., Spitzky K. H., 942-982, PZWL, Warszawa.
32. Roberts J. T., Bleehen N. M., (1985), *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 11, 331-334. (Abstrakt).
33. Bogajewski J., Schöneich J., (1982), *Polski Tygodnik Lekarski*, 37, 63-67.
34. Schöneich J., Šrám R. J., Bogajewski J., (1982), *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 34, 201-205.
35. Ishidate M., Jr., (1988), *Mutation Research*, 205, 397-407.

Estimation of therapeutic properties of antitumor drugs

Summary

The article describes an experimental and clinical procedure necessary to acknowledge a synthetic chemical compound or natural product as an antitumor drug. A battery of basic tests, with their limitations, used for selection of active compounds and determination of their antitumor properties is presented. Particular steps of clinical investigation designed to let a drug to be used in cancer therapy are described. Results of application of selected drugs are put together with data derived from epidemiology of cancer diseases.

Adres dla korespondencji:

Szczęśny M. Wielgosz, Zakład Genetyki Człowieka PAN, ul. Strzeszyńska 32, 60-467 Poznań.

NOWOŚCI!

Priorytetowe tematy

Naukowcy amerykańscy wypowiedzieli się w ankiecie poświęconej ukierunkowaniu badań naukowych finansowanych z funduszy federalnych USA. Wyróżniono osiem priorytetowych kierunków:

- 1) nadprzewodnictwo w wysokich temperaturach (65% głosów),
- 2) AIDS (63%),
- 3) stacja kosmiczna z obsługą ludzką (48%),
- 4) analiza genomu człowieka (34%),
- 5) materiały nadprzewodzące (19%),
- 6) strategiczna inicjatywa obronna (18%),
- 7) misja na Marsa (16%),
- 8) narodowy program kosmiczny (11%).

W ankiecie uczestniczyła 1000-osobowa, reprezentatywna dla środowiska, grupa uczonych. Wśród wyróżnionych znalazły się dwa zagadnienia ściśle związane z biotechnologią, tj. AIDS oraz analiza genomu człowieka.

T.T.

Opracowano na podstawie: (March, 1989), *Research & Development*, 11.