

ONKOLOGIA

BOEHRINGER INGELHEIM

ANGIOGENEZA

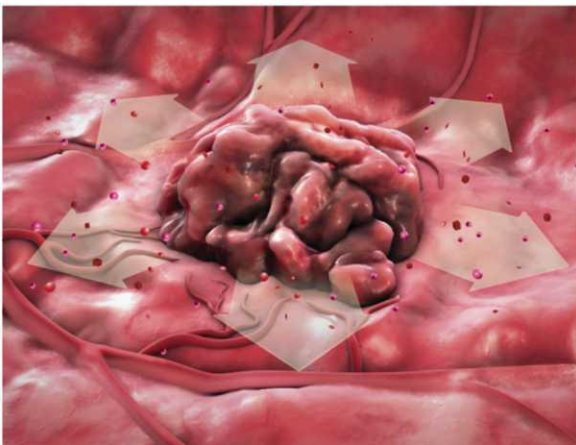
ANGIOGENEZA GUZA

Powstawanie nowych naczyń krwionośnych (angiogeneza) odgrywa kluczową rolę we wzroście i tworzeniu przerzutów odległych guza.^{1,2} W przypadku guzów litych na wczesnych etapach wzrostu zapotrzebowanie komórek nowotworowych na tlen i substancje odżywcze jest zaspokajane przez dyfuzję z otaczających zdrowych tkanek. Dalszy wzrost guza jest zależny od odpowiedniego dopływu krwi.³ Angiogeneza jest procesem, który warunkuje wzrost i tworzenie przerzutów odległych guza, ponieważ nowe naczynia krwionośne zapewniają komórkom nowotworowym tlen i substancje odżywcze, przyczyniając się tym samym do jego wzrostu, naciekania tkanek sąsiadujących i rozprzestrzeniania się do innych części ciała. Proces angiogenezy, ściśle regulowany i kontrolowany przez czynniki pobudzające i hamujące angiogenezę oraz ich receptory, zależy od wzajemnej równowagi między nimi.

Tworzenie się nowych naczyń krwionośnych rozpoczyna się od procesu proliferacji i migracji komórek śródbłonka naczyń, regulowanego głównie przez naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu [VEGF, ang. vascular endothelial growth factor].^{4,5} Następnie pericyty i komórki mięśni gładkich migrują i łączą się z komórkami nabłonka, zapewniając oparcie i stabilność ściany naczynia krwionośnego.

Procesy te są kontrolowane przez czynniki wzrostu, m.in. czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, ang. fibroblast growth factor) i płytkopochodny czynnik wzrostu [PDGF, ang. platelet-derived growth factor].^{6,7}

Wiele guzów uwalnia czynniki wzrostu, w tym naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu [VEGF], które stymulują angiogenezę.



SZLAKI ANGIOGENEZY

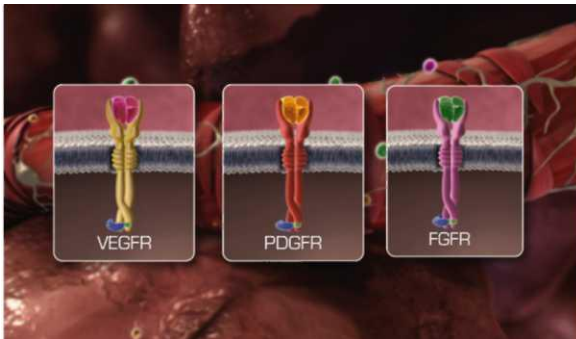
Czynniki wzrostu i ich receptory, np. VEGF/receptory VEGF (VEGFR), FGF/receptory FGF [FGFR] i PDGF/receptory PDGF [PDGFR] odgrywają ważną rolę w regulacji angiogenezy.⁵⁻⁹

VEGF/VEGFR

Kompleks ligand-receptor VEGF jest jednym z najlepiej przebadanych szlaków angiogenezy w chorobie nowotworowej. VEGF wiąże się ze swym receptorem [VEGFR] na komórkach śródbłonna, stymulując wzrost, proliferację i migrację komórek, co w konsekwencji powoduje powstawanie nowych naczyń krwionośnych.⁶

PDGF/PDGFR

Receptory PDGF znajdują się na powierzchni pericytów i komórek mięśni gładkich, które przyczyniają się do zachowania stabilności ścian naczyń krwionośnych. Sygnały uruchamiane przez PDGF poprzez receptorową kinazę tyrozynową (RTK) są ważnym czynnikiem przeżycia pericytów i utrzymania kontaktu między pericytami a komórkami śródbłonna.^{7,10}



FGF/FGFR

Receptory FGF znajdują się na powierzchni komórek śródbłonna i komórek mięśni gładkich. FGF wysyła do komórek sygnały proliferacji i przeżycia poprzez receptorową kinazę tyrozynową FGFR, zatem szlak FGF/FGFR odgrywa ważną rolę w rozwoju i stabilizacji naczyń krwionośnych.⁸

HAMOWANIE ANGIOGENEZY

Istnieje wiele dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność hamowania transdukcji sygnału poprzez receptorowe kinazy tyrozynowe FGFR, PDGFR i VEGFR w leczeniu choroby nowotworowej:

- Hamowanie aktywności VEGFR i FGFR zakłóca proliferację, przeżycie i migrację komórek śródbłonna, które są istotnym czynnikiem powstawania nowych naczyń krwionośnych nowotworu^{10,11}
- Hamowanie aktywności PDGFR wpływa na przetrwanie pericytów i przerywa ich połączenia z komórkami śródbłonna, które są konieczne dla utrzymania integralności naczyniowej⁸
- Hamowanie aktywności FGFR ogranicza proliferację i przeżycie komórek mięśni gładkich, które biorą udział w rozwoju naczyń krwionośnych guza⁷

- Hamowanie VEGFR i PDGFR zmniejsza ciśnienie śródmiąższowe płynu w guzie, co może poprawić

skuteczność docierania preparatów cytotoksycznych do komórek guza¹¹

Celem firmy Boehringer Ingelheim jest opracowanie nowych leków, które będą hamować kluczowe szlaki sprzyjające angiogenezie i wspomagające jej przebieg. Naukowcy są przekonani, że takie leki mogą skutecznie zapobiegać wzrostowi i rozprzestrzenianiu się guza.

Zahamowanie aktywności receptorowej kinazy tyrozynowej VEGFR, PDGFR i FGFR zakłóca proliferację, przeżycie i migrację komórek warunkujących powstawanie nowych naczyń krwionośnych guza.

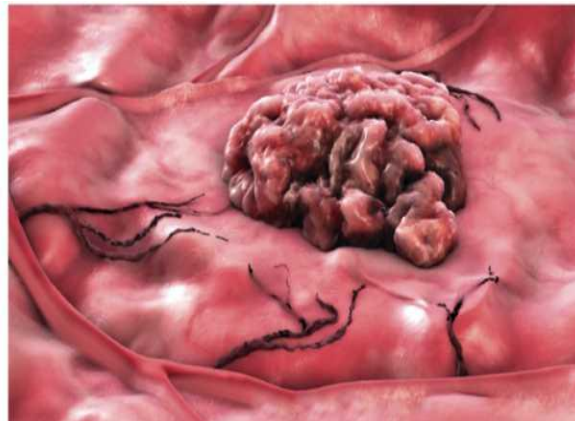
BIBF 1120*

Jednym z najbardziej zaawansowanych w rozwoju klinicznym związków opracowywanych przez firmę Boehringer Ingelheim jest BIBF 1120. Badania przedkliniczne wykazały, że BIBF 1120 hamuje jednocześnie trzy receptorowe kinazy tyrozynowe, które biorą udział w angiogenezie: VEGFR, PDGFR i FGFR.¹² Jest on silnym inhibitorem proliferacji komórek śródbłonna, pericytów i komórek mięśni gładkich w warunkach in vitro, hamuje wzrost guza we wszystkich zbadanych modelach zwierzęcych oraz ogranicza dopływ krwi do guza i gęstość naczyń krwionośnych.¹²

W modelach przedklinicznych BIBF 1120 powodował znaczne zahamowanie wzrostu guza w różnych typach guzów litych.¹² Z tego powodu, poza prowadzonymi obecnie badaniami klinicznymi w niedrobnokomórkowym raku płuca i raku jajnika, planowane są również badania kliniczne BIBF 1120 w raku wątrobowokomórkowym, raku nerki i raku jelita grubego.

BIBF 1120* W NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKU PŁUCA: PROGRAM BADAWCZY LUME-LUNG

W badaniu II fazy dwóch dawek BIBF 1120 u 73 pacjentów z nawrotem zaawansowanego niedrobnokomórkowego raku płuca wykazano dobrą tolerancję i oznaki aktywności klinicznej BIBF 1120.¹³



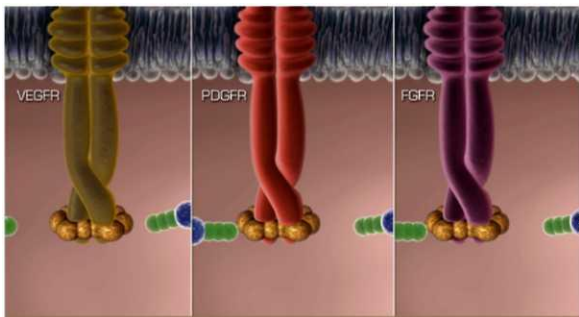
Przerwanie mikrokrażenia.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji [PFS] wynosiła 1,7 miesiąca; nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi. W przypadku pacjentów z wynikiem 0-1 w skali sprawności wg

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (n=56), mediana PFS wynosiła 2,9 miesiąca, a mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 9,5 miesiąca.¹³

Obiecujące wyniki badania doprowadziły do rozpoczęcia programu badawczego LUME-Lung, w którego skład wchodzi dwa międzynarodowe badania fazy III z kontrolą placebo. Do badań włączono chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Ich celem jest analiza skuteczności i bezpieczeństwa BIBF 1120 stosowanego łącznie z terapią drugiej linii z użyciem docetakselu (LUME-Lung1)¹⁴ lub pemetreksedu (LUME-Lung 2)¹⁵.

Do programu badawczego LUME-Lung zostanie włączonych około 2600 pacjentów, co czyni z niego jedno z największych przeprowadzonych dotąd programów badań III fazy u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.



BIBF 1120 wywiera jednoczesny wpływ na 3 receptorowe kinazy tyrozynowe biorące udział w tworzeniu naczyń krwionośnych: VEGFR, PDGFR i FGFR.

BIBF 1120* W RAKU JAJNIKA: BADANIE AGO-OVAR 12/LUME-OVAR 1

Angiogeneza odgrywa kluczową rolę w prawidłowej fizjologicznej czynności jajnika i prawdopodobnie również we wzroście i rozwoju raka jajnika.

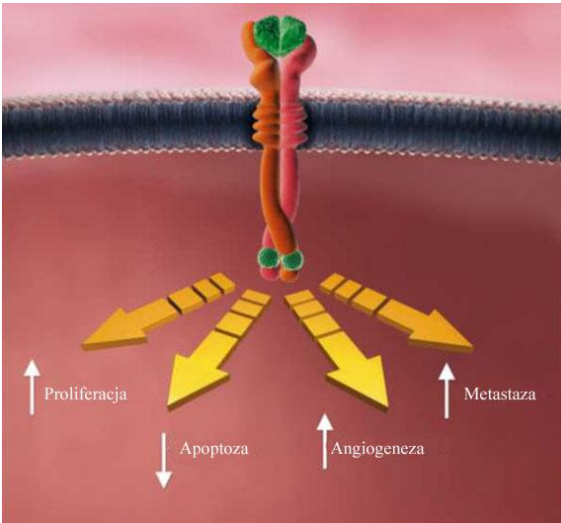
W badaniu II fazy z zastosowaniem 9-miesięcznej terapii podtrzymującej z użyciem BIBF 1120 u 84 chorych z rakiem jajnika, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna na chemioterapię, stwierdzono potencjalną aktywność BIBF 1120 w tej populacji chorych. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był odsetek PFS po 36 tygodniach przyjmowania BIBF 1120 lub placebo; uzyskano wynik 15,6% w grupie BIBF 1120, w porównaniu z 2,9% w grupie kontrolnej.¹⁶

Dane te wskazują, że dalsze badania aktywności BIBF 1120 w nowotworach ginekologicznych są uzasadnione. BIBF 1120 wchodzi obecnie w III fazę rozwoju klinicznego. Badanie III fazy z kontrolą placebo, oceniające stosowanie BIBF 1120 jednocześnie z karboplatyną/paklitakselem w terapii pierwszej linii u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika ma się rozpocząć pod koniec 2009 roku. Do badania zostaną zakwalifikowane chore niepoddawane chemioterapii, u których po raz pierwszy rozpoznano nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej.

* BIBF 1120 jest substancją badaną, której profil skuteczności i bezpieczeństwa nie został jeszcze określony.

** Dawka karboplatyny ma być wybrana przez każdą grupę kooperacyjną i przyjęta przez wszystkie ośrodki zaangażowane przez tę grupę.

TRANSDUKCJA SYGNAŁU



Stymulacja ścieżek EGFR/HER1 i HER2 prowadzi do nasilenia proliferacji i ograniczenia apoptozy, co może powodować nasilenie angiogenezy i tworzenia przerzutów.

TRANSDUKCJA SYGNAŁU I ONKOGENEZA

Proces proliferacji, różnicowania i apoptozy (programowana śmierć) komórki w zdrowych tkankach jest ściśle regulowany przez szereg sygnałów zewnętrznych przekazywanych przez receptory, które aktywują wewnątrzkomórkowe szlaki transdukcji sygnałów. Wiadomo, że w komórkach nowotworowych dochodzi do powstawania mutacji genetycznych, które prowadzą do zaburzeń przekaźnictwa, co powoduje, że komórki nowotworowe zaczynają się namnażać w niekontrolowany sposób i przestają odpowiadać na sygnały, które w normalnych warunkach aktywują apoptozę.¹⁷

Jednym z najczęściej zaburzonych szlaków transdukcji sygnału w komórkach nowotworowych jest szlak związany z rodziną receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. epidermal growth factor receptor).¹⁸ Deregulacja i nadekspresja różnych elementów rodziny EGFR, w tym receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu HER1 i HER2, jest cechą wielu różnych rodzajów nowotworów. Szlak ten obejmuje 4 przezbłonowe receptory związane z kinazą tyrozynową (RTK), które po związaniu z ligandem ulegają homo- lub heterodimeryzacji. Aktywacja tego systemu receptorów uruchamia wewnątrzkomórkowe sygnały kontrolujące różnicowanie, proliferację i apoptozę komórek.¹⁸

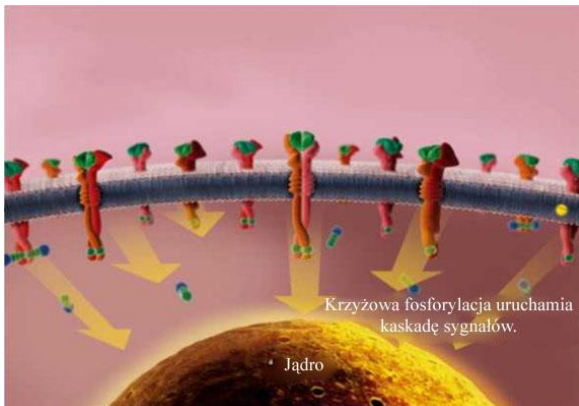
Proces wiązania czynników wzrostu do RTK i dimeryzacji indukuje kaskady transdukcji sygnału, bezpośrednio wpływając na ekspresję i modulację białek biorących udział w proliferacji, przeżyciu i migracji komórek oraz zapoczątkowanie angiogenezy.¹⁸

RODZINA EGFR

Ta rodzina receptorów jest opisana w piśmiennictwie jako rodzina EGFR, rodzina HER lub rodzina ErbB. W jej skład wchodzi cztery silnie związane ze sobą receptory:¹⁸

- EGFR/HER1 (ErbB1)
- HER2 (ErbB2)
- HER3 (ErbB3)
- HER4 (ErbB4)

DEREGULACJA I HAMOWANIE SYSTEMU EGFR W CHOROBY NOWOTWOROWEJ



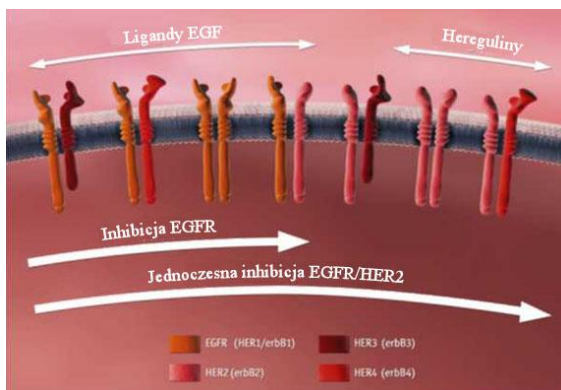
Dimeryzacja receptora uruchamia kaskadę sygnałów.

Opisano szereg mechanizmów prowadzących do aktywacji tego kluczowego szlaku transdukcji sygnału. Należą do nich:¹⁹

- Mutacja receptora (np. EGFR/HER1 w raku płuca]
- Nadekspresja receptora (np. HER2 w raku piersi]
- Nadekspresja ligandu

Transdukcja sygnału przez system EGFR ściśle zależy od dimerizacji. Inaktywacja tylko jednego receptora (np. EGFR/HER1) w heterodimerach może nie być wystarczająca do optymalnego zahamowania wzrostu i przetrwania komórek guza. Połączone zahamowanie EGFR/HER1 i HER2 może stanowić pełniejszą blokadę przesyłania sygnału przez receptor z rodziny EGFR/HER/ErbB.²⁰

ZAHAMOWANIE TRANSDUKCJI SYGNAŁU



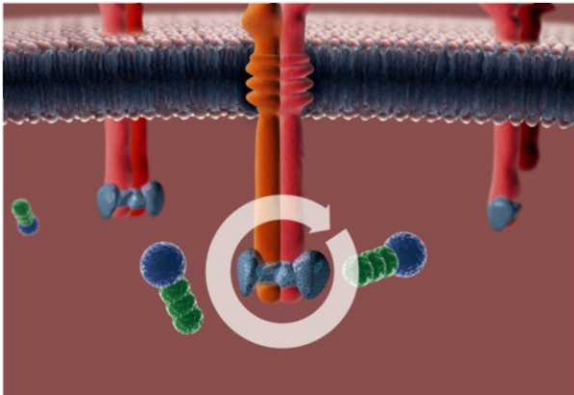
Jednoczesna inhibicja EGFR/HER1 i HER2 może umożliwić całkowite zahamowanie przesyłania sygnału przez

NIEODWRACALNE HAMOWANIE EGFR/HER1 I HER2

BIBW 2992* (afatynib) jest nowym, nieodwracalnym inhibitorem kinaz tyrozynowych EGFR/HER1 i HER2.²¹ Badania przedkliniczne w warunkach in vitro i in vivo wskazują, że BIBW 2992 (afatynib) wykazuje działanie hamujące na receptory rodziny EGFR, a zatem może potencjalnie blokować sygnał uruchomiony przez zwiększoną lub nieprawidłową ekspresję EGFR/HER1 lub HER2 w komórkach guza. Ze względu na podwójny mechanizm hamowania uważa się, że BIBW 2992 (afatynib) hamuje całe spektrum homodimerów i heterodimerów EGFR/HER1 i HER2, dzięki czemu może stanowić ważny krok naprzód w rozwoju terapii celowanych.

W badaniach przedklinicznych BIBW 2992 (afatynib) kowalentnie wiąże się z EGFR/HER1 i HER2.²¹ Jego nieodwracalny sposób wiązania powoduje przedłużone hamowanie przesyłania sygnału. Co więcej, w badaniach przedklinicznych wykazano, że BIBW 2992 (afatynib) hamuje szereg zmutowanych form EGFR/HER1, w tym form z mutacjami aktywującymi EGFR/HER1 oraz form opornych na odwracalne inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR pierwszej generacji (TKI) (np. mutacja T790M lub insercja eksonu 20).²¹⁻²²

Ze względu na fakt, że deregulacja EGFR/HER1 i/lub HER2 odgrywa ważną rolę w wielu guzach litych, w chwili obecnej trwają badania BIBW 2992 (afatynib) w różnych rodzajach nowotworów, w tym niedrobnokomórkowym raku płuca, raku piersi, raku jelita grubego, raku głowy i szyi oraz glejaku.



Po kowalentnym związaniu się BIBW 2992 z EGFR/HER1 i HER2 miejsce wiązania ATP zostaje trwale zablokowane, hamując kaskadę sygnałów.

BIBW 2992* (afatynib) W NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKU PŁUCA: PROGRAM BADAWCZY LUX-LUNG

Wstępne dane z będącego w toku badania fazy II (LUX-Lung 2) BIBW 2992 (afatynib) u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z obecnością aktywujących mutacji EGFR/HER1 wskazują, że spośród 38 chorych po leczeniu pierwszej linii, u 24 wystąpiła obiektywna odpowiedź kliniczna (63%, 95% przedział ufności [CI]: 46-78%); wskaźnik kontroli choroby wynosił 97% (95% CI: 86-100%).²³ W grupie 67 chorych po leczeniu drugiej linii, u 44 wystąpiła obiektywna odpowiedź kliniczna (66%, 95% CI: 53-77%); wskaźnik kontroli choroby wynosił 97% (95% CI: 90-100%).²³ Profil działań niepożądanych obserwowany dla tej cząsteczki jest podobny do obserwowanych po stosowaniu innych inhibitorów kinaz tyrozynowych EGFR. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to reakcje skórne i biegunka.²³

Program badawczy LUX-Lung obejmuje dwa kluczowe, będące w toku międzynarodowe badania w niedrobnokomórkowym raku płuca. LUX-Lung 1 jest badaniem fazy III z kontrolą placebo, którego celem jest analiza skuteczności BIBW 2992* (afatynib) u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po przynajmniej jednej linii chemioterapii, u których po początkowych pozytywnych efektach stosowania

erlotynibu i gefitynibu wystąpiła progresja choroby.²⁴ Pierwszorzędownym punktem końcowym badania jest czas przeżycia całkowitego (OS). Badanie jest obecnie prowadzone, a rekrutacja wynosi 40 chorych miesięcznie. Z uwagi na szybkie tempo rekrutacji i konieczność włączenia do badania większej liczby chorych pochodzenia nieazjatyckiego liczebność grupy badanej została ostatnio zwiększona.²⁵

LUX-Lung 3 jest badaniem fazy III z udziałem chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacjami EGFR/HER1, którzy nie byli poddani chemioterapii. Badanie porównuje skuteczność BIBW 2992 (afatynib) w leczeniu pierwszej linii do skuteczności chemioterapii z użyciem cisplatyny/pemetreksedu.²⁶ Pierwszorzędownym punktem końcowym jest czas przeżycia wolnego od progresji (PFS).

BIBW 2992* (afatynib) W RAKU PIERSI

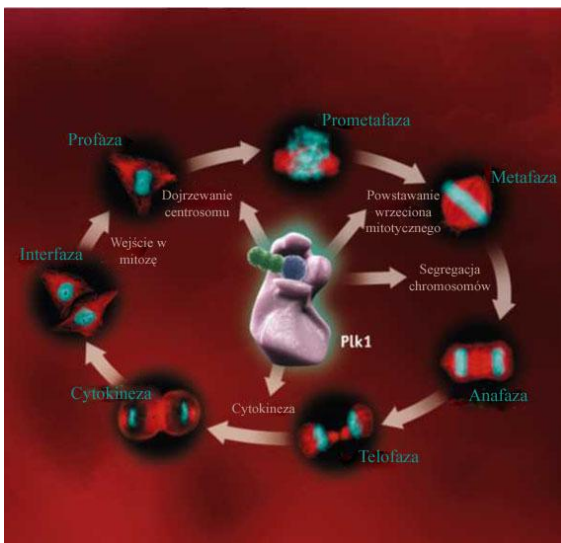
W warunkach in vitro wykazano aktywność BIBW 2992 (afatynib) w liniach komórkowych z nadekspresją HER2 opornych na trastuzumab. W warunkach in vivo BIBW 2992 (afatynib) wykazuje silną aktywność przeciwnowotworową w modelu HER2-dodatnim, opornym na trastuzumab (SUM 1 90), który cechuje się wysoką ekspresją HER2.²⁷

Wstępne dane z będącego w toku badania fazy II oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo BIBW 2992 (afatynib) u chorych z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi po niepowodzeniu terapii trastuzumabem wskazują, że BIBW 2992 (afatynib) wykazuje pewną aktywność kliniczną.²⁷ Z 34 ocenianych pacjentek u 4 wystąpiła częściowa remisja (PR, ang. partial remission) a wskaźnik kontroli choroby wynosił 53%.²⁷ Na podstawie obserwacji chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, profil bezpieczeństwa BIBW 2992 (afatynib) był porównywalny do obserwowanego po stosowaniu innych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to biegunka i wysypka.²⁷

Dane te uzasadniają prowadzenie dalszych badań BIBW 2992 (afatynib) w tej populacji pacjentek. Planowane są dalsze badania BIBW 2992 (afatynib) u pacjentek z rakiem piersi.

* BIBW 2992 (afatynib) jest substancją badaną, której profil skuteczności i bezpieczeństwa nie został jeszcze określony.

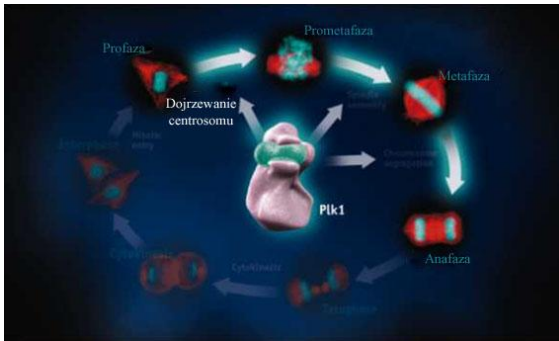
KONTROLA CYKLU KOMÓRKOWEGO



PLK1 reguluje wiele etapów związanych ze wzrostem komórki, w tym dojrzwianie centrosomu, powstawanie wrzeciona mitotycznego i segregację chromosomów.

KINAZY CYKLU KOMÓRKOWEGO I PROLIFERACJA

Kinazy cyklu komórkowego to białka kontrolujące kolejne etapy podziału komórek. Kinazy polo-podobne (Plk) należą do rodziny kinaz serynowo/treoninowych, które są ważnymi czynnikami regulującymi przebieg cyklu komórkowego. Plk1 jest najlepiej opisaną z czterech znanych ludzkich Plk. Jest ona obecna wyłącznie w tkankach o potencjale proliferacyjnym, tj. tkance łożyskowej, śluzówce macicy, szpiku kostnym i komórkach nowotworów złośliwych. Plk1 kontroluje przebieg mitozy, w tym regulację wejścia w mitozę, dojrzewanie centrosomu i rozdzielanie, przejście z metafazy do anafazy, wyjście z mitozy i cytokinezę.^{28,29} Uważa się, że w wielu rodzajach raka wysoka ekspresja Plk1 jest związana z inwazyjnym wzrostem i złą prognozą.³⁰ Plk1 stanowi zatem atrakcyjny cel leczenia.

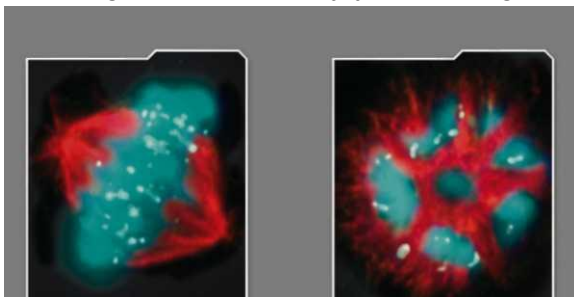


Boehringer Ingelheim opracowuje obecnie nowe inhibitory Plk1.

ZAHAMOWANIE KINAZY CYKLU KOMÓRKOWEGO

PLK1: NOWY CEL TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ

Boehringer Ingelheim bada terapeutyczny potencjał czynników wpływających na kinazy cyklu komórkowego. W ramach programu badawczego dotyczącego inhibitora Plk1 prowadzone są prace nad nowymi związkami, które mogą potencjalnie łączyć w sobie cechy terapii celowanych z szerokim spektrum skuteczności środków antyproliferacyjnych.³¹⁻³³ Podawanie inhibitora Plk1 może wywoływać zahamowanie wzrostu guza i regresję w szeregu modeli zwierzęcych ludzkiego raka.³⁴



Nośnik

BI 6727

Zastosowanie BI 6727 prowadzi do zakłócenia powstawania wrzeciona mitotycznego, zatrzymania mitozy i wzbudzenia apoptozy.

BI 6727* (wolasertyb)

Badania przedkliniczne wskazują, że BI 6727 jest selektywnym inhibitorem Plk1.³⁵ Leczenie inhibitorem Plk1 powoduje rozerwanie wrzeciona mitotycznego, aktywację punktu kontrolnego wrzeciona mitotycznego oraz

przedłużone zatrzymanie mitotyczne w prometafazie („polo arrest”), które prowadzi do apoptozy.^{36,37} U człowieka BI 6727 cechuje się wysokim stopniem dystrybucji tkankowej i długim okresem półtrwania.^{33,35} BI 6727 jest obecnie przedmiotem badań klinicznych fazy II.

* BI 6727 jest substancją badaną, której profil skuteczności i bezpieczeństwa nie został jeszcze określony.

BADANIA KLINICZNE

ZAPRASZAMY NA STRONĘ WWW. INONCOLOGY.COM

PIŚMIENNICTWO

1. Folkman J. *N Engl J Med.* 1995;333(26):1757-1763.
2. Ellis LM, Hicklin DJ. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(8):579-591.
3. Weidner N, Folkman J, Pozza F, i wsp. *J Natl Cancer Inst.* 1992;84(24):1875-1887.
4. Carmeliet P. *Nat Med.* 2000;6(4):389-395.
5. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. *Nat Med.* 2003;9(6):669-676.
6. Erber R, Thurnher A, Katsen AD, i wsp. *FASEB J.* 2004;18(2):338-340.
7. Presta M, Dell'Era P, Mitola S, i wsp. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16(2):159-178.
8. Yu J, Ustach C, Kim HR. *J Biochem Mol Biol.* 2003;36(1):49-59.
9. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. *Genes and Dev.* 2008;22(10):1276-1312.
10. Hicklin DJ, Ellis LM. *J Clin Oncol.* 2005;23(5):1011-1027.
11. Heldin CH, Rubin K, Pietras K, i wsp. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(10):806-813.
12. Hilberg F, Roth GJ, Krssák M, i wsp. *Cancer Res.* 2008;68(12):4774-4782.
13. Von Pawel J, Kaiser R, Eschbach C, i wsp. *J Thorac Oncol.* 2008;3(1S):Abstrakt 1630 (oraz ustna prezentacja).
14. LUME-Lung 1: BIBF 1120 plus docetaxel as compared to placebo plus docetaxel in 2nd line NSCLC. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00805194?term=BIBF+1120&rank=5>. Udostępnione 4 sierpnia 2009.
15. LUME-Lung 2: BIBF 1120 plus pemetrexed compared to placebo plus pemetrexed in 2nd line nonsquamous NSCLC. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00806819?term=BIBF+1120&rank=4>. Udostępnione 4 sierpnia 2009.
16. Ledermann JA, Rustin GJ, Hackshaw A, i wsp. *J Clin Oncol.* 2009; 27(Suppl 15):Abstrakt 5501.
17. Hanahan D, Weinberg RA. *Cell.* 2000;100(1):57-70.
18. Hynes NE, Lane HA. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(5):341-354.
19. Wieduwilt MJ, Moasser MM. *Cell Mol Lif Sci.* 2008;65(10):1566-1584.
20. Reid A, Vidal L, Shaw H, i wsp. *Eur J Cancer.* 2007;43(3):481-489.
21. Li D, Ambrogio L, Shimamura T, i wsp. *Oncogene.* 2008;27(34):4702-4711.
22. Bean J, Rieley GJ, Balak M, i wsp. *Clin Cancer Res.* 2008;14(22):7519-7525.
23. Yang C-H, Shih J-Y, Su W-C, i wsp. *World Conference on Lung Cancer 2009:Abstrakt A3.3* (oraz plakat).
24. BIBW 2992 and BSC versus placebo and BSC in non-small cell lung cancer patients failing erlotinib or gefitinib (LUXLUNG 1). Dostępne pod adresem: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00656136?term=BIBW+2992&rank=9>. Udostępnione 4 sierpnia 2009.
25. Yang C, Hirsch V, Cadranel J, i wsp. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl 15): Abstrakt 8062 (oraz plakat).
26. BIBW 2992 versus chemotherapy as first line treatment in non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation. Dostępne pod adresem: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00949650?term=BIBW+2992&rank=10> Udostępnione 4 sierpnia 2009.
27. Hickisch T, Wheatley D, Lin N, i wsp. *J Clin Oncol.* 2009;27 (Suppl 15):Abstrakt 1023 (oraz plakat).
28. Strebhardt K, Ullrich A. *Nature Rev Cancer.* 2006;6(4):321-330.
29. Petronczki M, Lénárt P, Peters JM. *Dev Cell.* 2008;14(5):646-659.
30. Takai N, Hamanaka R, Yoshimatsu J, Miyakawa I. *Oncogene.* 2005;24(2):287-291.
31. Mross K, Frost A, Steinbild S, i wsp. *J Clin Oncol.* 2008;26(34):5511-5517.
32. Nappi CT, Salerno P, Zitzelsberger H, i wsp. *Cancer Res.* 2009;69(5):1916-1923.
33. Schöffski P, Awada A, Dumez H, i wsp. *Eur J Cancer.* 2008;6(12):Abstrakt 36.
34. Steegmaier M, Hoffmann M, Baum A, i wsp. *Curr Biol.* 2007;7(1):316-322.
35. Rudolph D, Steegmaier M, Hoffmann M, i wsp. *Clin Cancer Res.* 2009;15(9):3094-3102.
36. Liu X, Erikson RL. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(10):5789-5794.
37. Lénárt P, Petronczki M, Steegmaier M, i wsp. *Curr Biol.* 2007;17(4):304-315.

Copyright ©2009, Boehringer Ingelheim GmbH. Wszelkie prawa zastrzeżone.

Więcej informacji: Boehringer Ingelheim Sp. z o.o., 02-675 Warszawa, ul. Wołoska 5, tel. +48(22)6990699.

TOM/08/07/2010