

Molekulárne markery cielenej liečby u vybraných onkologických malignít

RNDr. Katarína Hlinková

Oddelenie klinickej onkológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Získanie znalostí v oblasti patogenézy nádorových ochorení na molekulárnej úrovni umožnilo vývoj nových terapeutických možností cielenej terapie. Nádorové ochorenie je však komplexný proces charakteristický mnohými genetickými a molekulárnymi zmenami vplyvajúci na proliferáciu, prežívanie, diferenciáciu a inváziu buniek. Vzhľadom na biologickú diverzitu nádorového ochorenia nemožno predpokladať, že zasiahnutím jedného molekulárneho cieľa sa dosiahne úplná eliminácia maligných buniek. Základným problémom cielenej liečby je skorá rezistencia spôsobená akumuláciou nových onkogénnych mutácií a signálnych dráh. Kľúčovou úlohou k zefektívneniu cielenej liečby je vytvorenie vhodného panela molekulárných markerov, ktoré umožnia vytvoriť individuálne terapeutické stratégie.

Kľúčové slová: tyrozín kinázové inhibítory, BCR-ABL, c-kit, PDGFR α , K-ras, EGFR.

Molecular markers of targeted therapy in oncology malignancies

Acquirement knowledge of the pathogenesis of cancer at the molecular level allowed development new therapeutic options of targeted therapy. Cancer is complex process which is characterized by multiple genetic and molecular alternations affecting the cell proliferation, survival, differentiation and invasion. According to biological diversity of cancer it is unlike that attacking only one of these targets will achieve of entire eliminate a malignant cells. The basic problem of targeted therapy is genesis of early resistance, which is due to accumulating new oncogenic mutations and signaling pathways. The creation of panel molecular markers will be key to more effective targeted therapy, which will allow development of individual therapeutic strategies.

Key words: tyrosin kinase inhibitors, BCR-ABL, c-kit, PDGFRA, K-ras, EGFR.

Onkológia (Bratisl.), 2010; roč. 5 (2): 64–69

Úvod

Liečba onkologických malignít zaznamenala v posledných rokoch jeden z najvýznamnejších pokrokov v medicíne. Doterajšie terapeutické stratégie vyvinuté na liečbu rakoviny predstavovali klasické cytostatiká inhibujúce delenie buniek poškodením bunkových štruktúr alebo ovplyvnením metabolizmu. Cytostatiká sú zlúčeniny vo všeobecnosti toxické voči bunkám, ktoré nešpecificky ovplyvňujú mitotické delenie ako nádorových, tak i zdravých buniek. Pokroky v poznaní nádorovej biológie a mechanizmu onkogenézy umožnili identifikovať viaceré molekulárne ciele využiteľné v liečbe nádorových ochorení. Molekulárne ciele zohrávajú významnú úlohu v tumorovom raste a progresii. Sú prítomné v zdravom tkanive, ale môžu byť prítomné vo zvýšenej expresii v nádoroch. Cielená liečba na rozdiel od konvenčnej chemoterapie pôsobí priamo na špecifické molekuly nádorovej bunky a signálne dráhy, čím sa dosahuje vyšší účinok a nižšia toxicita.

Viaceré onkogény kódujú proteíny, ktorými sú aberantné tyrozínkinázy, schopné vyvolať transformáciu buniek. Aktivované formy týchto enzýmov môžu spôsobovať zvýšenú bunkovú proliferáciu a rast, vrátane antiapoptických vplyvov, angiogenézy a metastázovania. Aktivácia génov kódujúcich rastové faktory

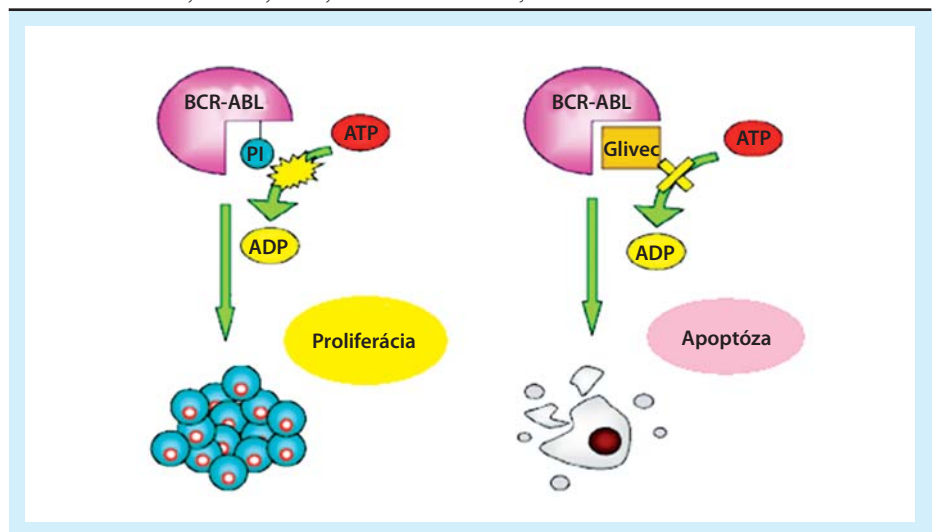
a proteínkinázy somatickými mutáciami je jedným z viacerých mechanizmov tumorogenézy. Receptorové tyrozínkinázy tak zohrávajú kľúčovú úlohu v cielenej terapii onkologických ochorení. Na Slovensku boli pre cieľnú liečbu onkologických malignít schválené viaceré inhibítory tyrozínkináz (TKIs).

Chronická myeloidná leukémia

Chronická myeloidná leukémia (CML) je myeloproliferatívne ochorenie charakterizované tvorbou chromozómu Philadelphia (Ph) a vznikom fúzneho proteínu BCR-ABL. Pochopenie molekulárneho základu CML viedlo k vytvoreniu vysoko efektívnej cielenej terapie. Imatinib (IM)

Obrázok 1. Schématický mechanizmus interakcie imatinibu s oblasťou ABL kinázy (prevzaté a upravené podľa Han-Chung Wu a kol., 2006) (5).

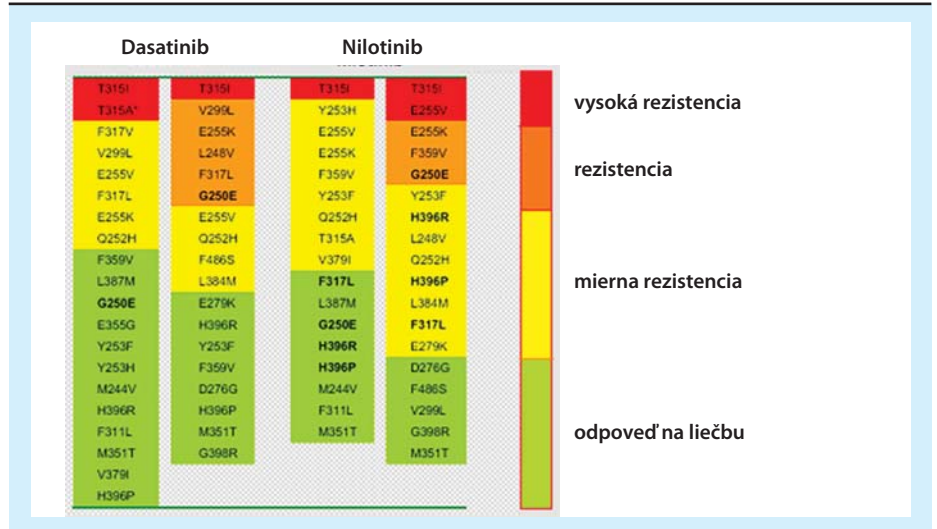
BCR-ABL tyrozínkináza je konštitutívne aktívna kináza, ktorej funkciou je väzba ATP a prenos fosfátových skupín z ATP na tyrozínové zvyšky substrátov. To spôsobuje proliferáciu myeloidných buniek charakteristickú pre CML. Funkciou imatinibu je blokovanie ATP väzobného miesta v BCR-ABL tyrozínkináze, inhibíciou jej aktivity. V prípade straty tyrozínkinázovej aktivity substrát nemôže byť fosforylovaný a následne zabraňuje vzniku ochorenia.



predstavuje prvú molekulárnu cieľnú liečbu, ktorá špecificky inhibuje aktivitu fúzneho génu BCR-ABL (obrázok 1). V súčasnosti je liekom 1. línie u pacientov s novodiagnostikovanou CML. Mnohé klinické štúdie potvrdzujú jeho vysokú účinnosť pri nástupe liečebnej odpovede. Napriek dosiahnutiu kompletnej molekulárnej odpovede pretrváva v organizme určitý počet leukemických buniek, ktoré môžu byť kontrolované imunitnými mechanizmami. V prípade, že po iniciálnej liečbe nie je zaznamenaná odpoveď, hovoríme o primárnej rezistencii, ktorá je spôsobená tým, že IM nie je schopný zasiahnuť cieľový proteín. Najčastejšou príčinou zlyhania liečby je sekundárna rezistencia spôsobená bodovými mutáciami vo vnútri kinázovej domény BCR-ABL, ktorá je potrebná pre väzbu s IM (1). Dodnes bolo u pacientov s vyvinutou rezistenciou na IM definovaných viac ako sto rozličných bodových mutácií. Tieto mutácie poškodzujú väzbové miesto IM vo vnútri kinázovej domény cestou zmeny aminokyselínových zvyškov alebo blokujú prechod enzýmu do inaktívnej konformácie (mutácie v A-loop).

Molekulárnym markerom predikujúcim rezistenciu dostupných TKIs v liečbe CML je mutácia T315I. Vysoko konzervovaný treonínový zvyšok v pozícii 315 je lokalizovaný blízko ABL katalytickej domény a kontroluje prístup hydrofóbneho enzýmového aktívneho miesta. Substitúciou treonínového zvyšku za isoleucín (T315I) dochádza ku sterickému stretu objemného bočného reťazca isoleucínu v mieste väzby IM, čo spôsobí jeho blokovanie. Štrukturálne obmedzenia spôsobené touto mutáciou sú zodpovedné za stratu aktivity ďalších ATP-kompetitívnych TKIs, napr. nilotinib, dasatinib, bosutinib a INNO-406 (2). T315I mutácia sa vyskytuje približne u 15 % pacientov

Obrázok 2. Molekulárne markery v cieľnej liečbe CML predikujúce liečebnú odpoveď na dasatinib a nilotinib (prevzaté a upravené podľa Branford a kol., 2009) (3).



rezistentných na IM. Mutácia môže prispievať k perzistencii CML buniek a relapsu pacientov, u ktorých je exprimovaná väčšinou v blastickej alebo akcelerovanej fáze ochorenia.

Klinické štúdie BCR-ABL mutácií sledujúce účinnosť nilotinibu alebo dasatinibu poukazujú na niektoré mutácie, ktoré predstavujú menšiu účinnosť nilotinibu (Y253H, E255K/V, a F359V/C) alebo dasatinibu (F317L a V299L). Novoobjavené mutácie (F317I/V/C a T315A) vykazujú menšiu citlivosť, prípadne rezistenciu na dasatinib (obrázok 2). Tieto mutácie predstavujú ciele pre druhú generáciu inhibítorov (SGI). Frekvencia výskytu mutácií by mala mať vplyv na výber vhodnej cieľnej liečby v závislosti od fázy ochorenia (3).

Cieľom nových liečebných postupov v prípade zlyhania IM je prekonanie spomínaných mechanizmov novými inhibítormi tyrozinových kináz (TKIs), ktoré pôsobia i proti väčšine IM-

rezistentných klonov s mutáciami v Abl kinázovej doméne. V súčasnosti prebiehajú klinické štúdie TKIs tretej generácie. Aurora kinázové inhibítory predstavujú novú triedu zlúčenín, ktoré sú účinné voči T315I, avšak ich vývoj bol v súčasnosti pozastavený z dôvodu vysokej kardiotoxicity. Omacetaxine je nový cieľný inhibítormi proteínovej syntézy a je účinný v liečbe pacientov s rezistenciou na IM a s T315I mutáciou. Ako ďalšie nádejné možnosti cieľnej liečby CML sa javia lieky pôsobiace na mTOR. Proteín mTOR zohráva rozhodujúcu úlohu pre mnohé bunkové procesy vrátane rastu a prežívania. Molekula mTOR je konštitutívne aktivovaná v ABL-transformovaných bunkách a inhibuje rast rezistentných buniek. V súčasnosti prebieha klinický výskum rapamicínu, ktorý je selektívnym inhibítormi mTOR v liečbe refraktérnych CML pacientov (4).

Tabuľka 1. Molekulárne markery v cieľnej liečbe GIST-ov.

Gén	Exón	Frekvencia Výskytu (%)	Mutácia	Liečebná odpoveď
c-kit pdgfra	11	20 – 60	Delécie-inzercie (kodón 550–561) Bodové mutácie (kodón 557–576) Interné tandemové duplikácie (576–580)	Delécie na rozdiel od inzercí, príp. bodových mutácií sú spojené s agresívnym priebehom ochorenia. Dobrá odpoveď na liečbu IM.
	9	10 – 15	Duplikácie-inzercie (kodón 501–502)	Stredná odpoveď na liečbu IM
	13	< 5	Bodová mutácia (kodón 642)	Rezistencia na liečbu IM
	17	< 1	Bodová mutácia (kodón 820)	Rezistencia na liečbu IM
	12	1	Bodová mutácia (kodón 561) Delécie-inzercie (kodón 560 – 571) Inzercie (kodón 582 – 586)	Dobrá odpoveď na liečbu IM
	14	< 0,5	Bodová mutácia (kodón 659)	Rezistencia na liečbu IM
	18	2 – 3	Bodová mutácia (kodón 842) Delécie-substitúcie (kodón 842–847)	Rezistencia na liečbu IM

Gastrointestinálne stromálne tumory

Gastrointestinálne stromálne tumory (GIST) sú najčastejšie mezenchýmové nádory gastrointestinálneho traktu vznikajúce neoplastickou transformáciou intersticiálnych Cajalových buniek, príp. prekursora, ktorý je podobný stromálnej kmeňovej bunke. Základnou charakteristikou tejto neoplázie je prítomnosť KIT receptora na povrchu nádorovej bunky. KIT je produktom proto-onkogénu c-kit, ktorý je lokalizovaný na štvrtom chromozóme. Až 98 % všetkých GIST-ov vykazuje mutované izoformy génov c-kit a PDGFRA. Mutácia v c-kit géne je základnou podmienkou autofosforylácie tyrozinových zvyškov v proteínoch. Autofosforylácia iniciuje patogénne procesy v Cajalových bunkách

kompletná onkologická starostlivosť

smerom k neoplastickej transformácii. Poznatky o molekulovej podstate tohto ochorenia viedli k zavedeniu cielenej molekulárnej liečby. Tyrozínkinázové inhibítory, imatinib a sunitinib, dokázali vysokú efektivitu v liečbe GIST-ov so zlepšením prežívania metastatických foriem ochorenia. V závislosti od mutačnej analýzy môžeme u pacientov s GIST-ami predpokladať odpoveď, prípadne rezistenciu na ciele liečbu (tabuľka 1). Prognostické a prediktívne parametre vyplývajúce z molekulovej analýzy mutácií c-kit a PDGFRA génu môžu prispieť k vytvoreniu odlišných terapeutických stratégií (5).

Klinické štúdie pacientov s GIST-ami ukazujú na rozdielne výsledky dosiahnutia klinickej remisie v závislosti od druhu mutácie. Rozporupnosť výsledkov môže byť daná skutočnosťou, že ide o veľmi heterogénnu skupinu tumorov. Skorá progresia ochorenia v dôsledku vzniku primárnej rezistencie nastáva zvyčajne v 3. – 6. mesiaci po začatí liečby. Sú známe viaceré rozličné faktory vplyvajúce na vznik primárnej rezistencie. Jednou z nich je výskyt jednej alebo troch špecifických mutácií: mutácia v exóne 9 c-kit génu, D842V mutácia génu PDGFRA, alebo wild-type GIST (7). Iné faktory vplyvajúce na vznik rezistencie je anémia, extraabdominálna lokalizácia, resp. zlý performačný status. Neskoršia progresia ochorenia nastáva po dosiahnutí kompletnej remisie. V 50 – 70 % prípadov je spôsobená novými mutáciami v c-kit géne, najčastejšie v exónoch 13, 14, 17, alebo 18. Mutácie menia konformáciu c-kit génu, čo vedie k zníženej schopnosti väzby IM na ATP väzobné miesto. Tumory s primárnou mutáciou v exóne 11 boli náchylnejšie na vznik sekundárnej rezistencie v porovnaní s mutáciami v exóne 9. V niektorých prípadoch je neskorá progresia spôsobená amplifikáciou c-kit génu, pričom príčina sa pripisuje zvýšeným dávkam IM, ktoré môžu meniť jeho počiatočnú senzitivitu (8). Ďalšie príčiny vzniku neskorej progresie je vznik sekundárnych mutácií v géne PDGFRA. Mutácie D842V, prípadne T674I vedú k vzniku sekundárnej rezistencie. Iným procesom zahrnutým v rezistencii je nadexpresia P-glykoproteínu, ktorý sa viaže na imatinib a potláča jeho aktivitu. Sekundárne molekulové zmeny sa prejavujú aj v histologickom obraze v progredujúcej časti nádoru.

Snaha prekonať primárnu a sekundárnu rezistenciu IM viedla k vzniku nových TKIs. Liečba sunitinibom predstavovala vyššiu hodnotu celkového prežívania a prežívania bez relapsu u pacientov s primárnou rezistenciou na IM. Sunitinib pôsobí prostredníctvom dvoch mechanizmov:

angiogénnymi vplyvmi a širším rozsahom aktivity voči tyrozínkinázam. Sunitinib vykazuje selektivitu voči EGFR, VEGFR2, PDGFRA, KIT, RET a FLT3. U väčšiny pacientov sa však vytvára rezistencia aj na tento typ TKI, ktorá je asociovaná s prídavnými cis-mutáciami v aktivačnej slučke KIT génu (9). Ďalšími novými inhibítormi sú nilotinib a dasatinib, inhibítory ras-independentného aktivátora MAPK-proteinkinázy C (PKC412), inhibítory HSP 90 (*heat shock protein 90*) zabraňujúci degradácii KIT génu, alebo inhibítory fosfoinositid-3 kinázy (PI3K) (10).

Pochopenie signálnych dráh zahrnutých vo vývoji a perzistencii GIST-ov môže pomôcť identifikovať cieľové molekuly a k nim špecifické inhibítory schopné efektívne blokovat signálne dráhy vedúce k progresii ochorenia. Príkladom je PI3K-AKT signálna dráha, ktorá je asociovaná s mutáciami v c-kit géne vedúca k vzniku rezistencie na IM. Tento poznatok poukazuje na možnosť využitia signálnej dráhy PI3K/AKT ako potenciálny terapeutický cieľ. Ďalším kandidátom pre ciele liečbu je aj MAPK kaskáda s mutáciami v PDGFRA géne (11).

Kolorektálny karcinóm

Vzhľadom na vysokú incidenciu kolorektálneho karcinómu (CRC) mal vývoj cielenej terapie nesmierny význam. Signálna dráha aktivujúca receptor pre epidermálny rastový faktor (EGFR), zapríčiňujúca progresiu kolorektálneho karcinómu, sa stala hlavným cieľom pre vývoj monoklonových protilátok (anti-EGFR moAb). EGFR je centrálnym regulátorom proliferácie a progresie nádorových ochorení. Blokováním receptora EGF protilátkou dochádza k inhibícii signálnej dráhy a rastu nádorových buniek (obrázok 3). Táto terapia je vhodná len pre pacientov, u ktorých je na bunkovej membráne detegovaná expresia EGFR. Prostredníctvom molekulárnej diagnostiky je možné vyselektovať skupinu pacientov, pre ktorých je cieleňá liečba vhodná. V súčasnosti sa v liečbe CRC používajú anti-EGFR moAB ako sú cetuximab a panitumumab, ktoré sa viažu na extracelulárnu doménu EGFR a zabraňujú väzbe ligandu.

K-ras gén je súčasťou hlavnej signálnej dráhy EGFR. Zabezpečuje prenos signálu od aktivovaného receptora do jadra. V aktívnej forme tvorí komplex s GTP, ktorý je za fyziologických podmienok transformovaný do GDP, čo vedie k následnej inaktivácii komplexu. Aktivačné mutácie K-ras génu spôsobujú stratu GTP-ázovej aktivity, čím dochádza ku konštitutívnej aktivácii proteínu nezávisle od funkčného stavu EGFR. V dôsledku toho nastáva transformácia, proliferácia nádorových



Irinotecan Kabi 20 mg/ml

Spoľahlivé generiká
od originálnej spoločnosti



**FRESENIUS
KABI**
caring for life

Fresenius Kabi s.r.o., org.zl.
Vajnorská 98/F, 821 04 Bratislava
Tel:+421 2 4463 3727, Fax: +421 2 4463 3728
www.fresenius-kabi.com

buniek a inhibícia apoptózy. Aktivačné mutácie K-ras génu sú lokalizované v exónoch 12 a 13. Patogénne mutácie sa vyskytujú v prvej a druhej nukleotidovej pozícii kódujúcej sekvencie DNA na pozíciách c.34, c.35, c.37 a c.38. Prítomnosť aktivačných mutácií K-ras génu výrazne determinuje rezistenciu nádoru voči cetuximabu. Z toho vyplýva, že len u pacientov s wild-type K-ras génom je cieľená liečba efektívna (12).

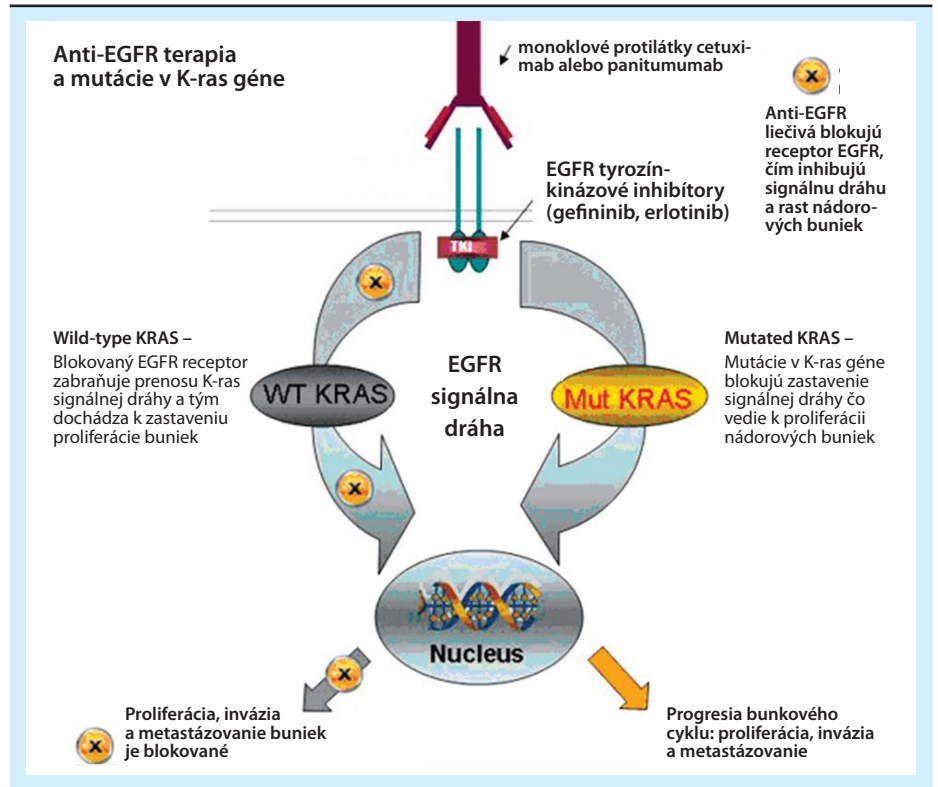
Efektívna liečba cetuximabom u pacientov s CRC je však po čase neúčinná v dôsledku vzniku získanej rezistencie. Vznik rezistencie na terapeutické činidlá blokujúce EGFR je spôsobený vytvorením alternatívneho mechanizmu, ktorý vedie k opätovnej nezávislej aktivácii EGFR. Výsledkom je modifikácia EGFR signálov vedúca k aktivácii iných signálnych dráh, čo spôsobuje terapeutickú neúčinnosť EGFR blokátorov. V bunkách s vyvinutou rezistenciou na cetuximab bola detegovaná zvýšená aktivácia HER2, HER3 a cMET, ktorá je spojená so zvýšeným metastatickým potenciálom (13). Základným efektorom signálnej dráhy K-ras génu je serín-treonínová kináza génu BRAF. Mutácia BRAF génu, charakteristická zmenou valínu v kodóne 600 za kyselinu glutamovú (V600M), zosilňuje kinázovú aktivitu nezávisle od stavu K-ras génu. Mutácia V600M, ktorá sa vyskytuje približne u 10 % pacientov s CRC, je spojená s mikrosatelitovou instabilitou (MSI) a rezistenciou na liečbu cetuximabom. Sorafenib, ktorý je inhibítorom mutovaného génu BRAF sa môže stať východiskom pre prekonanie tejto rezistencie (18).

Skúmaním vzniku získanej rezistencie na cetuximab v cielej liečbe pacientov s wild-type K-ras génom sa otvárajú nové terapeutické možnosti. Cieľom je identifikovať pacientov s wild-type K-ras génom, ktorí budú z liečby cetuximabom profitovať. Riešením je zostavenie spoľahlivého panela biomarkerov, ktoré budú môcť predikovať liečebnú odpoveď na cetuximab.

Nemalobunkový pľúcny karcinóm

Takmer 80 % novodiagnostikovaných karcinómov pľúc patrí do histologickej skupiny nemalobunkového pľúcneho karcinómu (NSCLC). Vplyv konvenčnej chemoterapie u pacientov s pokročilým až metastatickým ochorením bol neuspokojivý. Skúmaním molekulárnych markerov vedúcich k vzniku malígneho fenotypu sa odhalila významná úloha EGFR. V súčasnosti bolo vytvorených niekoľko EGFR-TKIs ako gefitinib, erlotinib a lapatinib, ktoré sú cieleňé voči ATP-väzobnej oblasti EGFR. Gefitinib, ktorý sa stal účinnou liečbou pre pacientov s NSCLC je

Obrázok 3. Anti-EGFR terapia a mutácie v K-ras géne (prevzaté a upravené zo stránky Exiqon Diagnostics www.exiqon.com).



účinný len v prípade prítomnosti aktivujúcich mutácií tyrozín kinázovej domény EGFR.

Aktivujúce mutácie EGFR predikujúce liečebnú odpoveď na gefitinib sa nachádzajú v exónoch 18–21 a uzatvárajú región kódujúci ATP-viažuce miesto. U 90 % pacientov s NSCLC, ktorí výrazne odpovedali na liečbu gefitinibom, boli identifikované mutácie v dvoch regiónoch: delécia 15 nukleotidov v exóne 19 génu EGFR, zahŕňajúca aminokyseliny v kodónoch 746–750 a missense mutácia v exóne 21. Tieto mutácie spôsobujú konstitutívnu aktiváciu kinázy destabilizáciou jej konformácie, ktorá je udržiavaná bez stimulácie s ligandom. Aktivujúce mutácie zvyšujú afinitu kinázy ATP väzobného miesta voči inhibítorom (gefitinib, erlotinib). Gefitinib, prípadne erlotinib sa tak reverzibilne viaže na väzobné miesta pre ATP a bráni autofosforylácii a iniciácii signálnej dráhy (14).

Účinnosť týchto TKIs je limitovaná výskytom rezistencie, ktorá je spôsobená sekundárnou mutáciou: substitúciou treonínu v pozícií 790 za metionín (T790M). T790M sa vyskytuje asi u polovice pacientov s vyvinutou rezistenciou na TKIs. Treonín v pozícií 790 je kľúčovým miestom pre vznik hydrofóbnej väzby v ATP väzobnom mieste a tým určuje špecifitu inhibítora v proteínkináze. Substitúciou treonínu za metionín nastáva sterická interferencia z väzobným miestom pre TKIs. Významnú úlohu vzniku sekun-

dárnej rezistencie na TKIs zohráva amplifikácia MET génu (15). MET je členom semaphorínov, plexínov a MET/RON receptorovej rodiny a je stimulovaný prostredníctvom ligandu hepatocytového rastového faktora (HGF). Reguluje široký rámec bunkových funkcií. Dysregulácia a aktivácia MET génu, ktorá vzniká v dôsledku amplifikácie, mutácie, overexpresie, alebo alternatívneho splicingu zohráva kľúčovú úlohu v progresii a metastázovaní tumorových buniek. Súčasný model získanej rezistencie na gefitinib zahŕňa (16):

- prítomnosť T790M spolu s inými aktivačnými mutáciami EGFR,
- získanú MET genomickú amplifikáciu v prítomnosti, príp. bez T790M mutácie,
- strata IGF-1 väzobného proteínu.

Inhibítory MET v kombinácii s EGFR-TKIs môžu potenciálne zlepšiť inhibičnú účinnosť MET amplifikácie. Inhibícia MET v kombinácii s erlotinibom má u pacientov s NSCLC prekonať rezistenciu spôsobenú sekundárnou mutáciou T790M (17).

Záver

Zavedenie cielej liečby do klinickej praxe prinieslo výrazné zlepšenie prežívania pacientov s viacerými onkologickými malignitami. Rovnako ako iné terapeutické stratégie, tak i cieľená liečba predstavuje určité limity ako vývoj rezistencie,

prípadne stratu liečebnej odpovede. Použitie cielenej liečby je preto podmienené dôkazom cieľovej štruktúry v nádorovom tkanive pacienta. Molekulárnym markerom predikujúcim rezistenciu dostupných tyrozín kinázových inhibítorov v liečbe CML je mutácia T315I. Molekulová analýza mutácií c-kit a PDGFRA génov určuje terapeutickú stratégiu GIST. Prítomnosť aktivačných mutácií K-ras génu výrazne determinuje rezistenciu karcinómu kolorekta voči cetuximabu. Detekcia aktivujúcich mutácií EGFR génu výrazne koreluje so zvýšenou odpoveďou na gefitinib v liečbe NSCLC.

Literatúra

1. Quintás-Cardama A, Hagop M, Kantarjian HM, Cortes E. Mechanism of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer Control* 2009; 16: 122–131.
2. Quintás-Cardama A, Cortes J. Therapeutic options against BCR-ABL1 T315I-positive chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4392–4399.
3. Branford S, Melo JV, Hughes TP. Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter? *Blood* 2009; 114: 5426–5435.
4. Martin GM, DiPersio JF, Uy LG. Extending the duration of response in chronic myelogenous leukemia: targeted therapy with sequential tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Rev* 2009; 3: 59–70.
5. Wu HCh, Chang DK, Huang ChT. Targeted therapy for cancer. *Journal of cancer molecules* 2006; 2: 57–66.
6. Comandome A, Bergo E, Cutin SCH, Boglione A. The importance of molecular biology in development, prognosis, treatment and resistance to targeted therapy in gastrointestinal stromal tumors. *Oncol Rev* 2008; 3: 69–78.
7. Tornillo L, Terracciano LM. An update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2006; 59: 557–563.
8. Sleifer S, Wiemer E, Seynaeve C, Verweij J. Improved insight into resistance mechanisms to imatinib in gastrointestinal stromal tumors: a basis for novel approaches and individualization of treatment. *The Oncologist* 2007; 2: 719–726.
9. Judson IR. Prognosis, Imatinib dose and benefit of Sunitinib in GIST: Knowing the genotype. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 5322–5325.
10. Nishida T, Takahashi T, Nishitani A, Doi T, Shirao K, Komatsu Y, Nakajima K, Hirota S. Sunitinib-resistant gastrointestinal

stromal tumors harbor cis-mutations in the activation loop of the KIT gene. *Int J Clin Oncol* 2009; 14: 143–149.

11. Reichardt P. Novel approaches to imatinib and sunitinib resistant GIST. *Current Oncology Reports* 2008; 10: 344–349.
12. Subramanian S, West RB, Corless CHL, Ou W, Rubin BP, Chu KM, Leung SY, Yuen ST, Zhu S, Hernandez-Boussard T, Montgomery K, o Nielsen T, Patel RM, Goldblum JR, Heinrich MC, Fletcher JA, van de Rijn M. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with KIT and PDGFRA mutations have distinct gene expression profiles. *Oncogene* 2004; 23: 7780–7790.
13. Karapetis CHS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan ChJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer CH, Moore MJ, Zalberg JR. K-ras mutation and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine* 2008; 359: 1757–1765.
14. Wheeler DL, Huang S, Kruser TJ, Nechrebecki MM, Armstrong EA, Benavente S, Gondi, V, Hsu KT, Harari PM. Mechanisms of acquired resistance to cetuximab: role of HER (ErbB) family members acquired resistance to EGFR inhibition. *Oncogene* 2008; 27: 3944–3956.
15. Takano T, Fukui T, Ohe Y, Tsuta K, Yamamoto S, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Furuta K, Tamura T. EGFR mutation predict survival benefit from gefitinib in patients with advanced adenocarcinoma: a historical comparison of patients treated before and after gefitinib approval in Japan. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 5589–5595.
16. Godin-Heymann N, Ulkus L, Brannigan BW, McDermott U, Lamb J, Maheswaran S, Settleman J, Haber DA. The T790M gatekeeper mutation in EGFR mediates resistance to low concentrations of an irreversible EGFR inhibitors. *Mol Cancer Therapy* 2008; 7: 874–879.
17. Jackman D, Pao W, Riely GJ, Engelman JA, Kris MG, Jänne PA, Lynch T, Johson BE, Miller VA. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in Non-Small-Cell Lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 357–359.
18. Tirgan N, Tang Z, Ma CP. Clinical development of MET target therapy for human cancer. *Current Cancer Therapy Reviews* 2009; 5: 261–270.
19. Schuch G, Kobold S, Bokemeyer C. Evolving role of cetuximab in the treatment of colorectal cancer. *Cancer Management and Research* 2009: 79–88.

RNDr. Katarína Hlinková
 Oddelenie klinickej onkológie NOÚ
 Klenová 1, 833 10 Bratislava
 k.hlinkova@gmail.com

kompletná onkologická starostlivosť



Paclitaxel Kabi 6 mg/ml

Spoľahlivé generiká
od originálnej spoločnosti



**FRESENIUS
KABI**

caring for life

Fresenius Kabi s.r.o., org.zl.
 Vajnorská 98/F, 821 04 Bratislava
 Tel:+421 2 4463 3727, Fax: +421 2 4463 3728
 www.fresenius-kabi.com