

Resistentie tegen tyrosinekinaseremmers

A.G. Lankheet ^{a*}, J.H. Beijnen ^{bd}, J.H.M. Schellens ^{cd} en A.D.R. Huitema ^b

^a Apotheeker-onderzoeker, Apotheek Slotervaartziekenhuis/Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis/Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam.

^b Ziekenhuisapotheker, Apotheek Slotervaartziekenhuis/Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis/Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam.

^c Internist-oncoloog, afdelingen Medische Oncologie en Experimentele Therapie, Divisie Klinische Farmacologie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis/Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam.

^d Afdeling Geneesmiddelen toxicologie, Bètafaculteit, Divisie Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht.

* Correspondentie: nienke.lankheet@slz.nl.

Kernpunten

- Met orale tyrosinekinaseremmers is grote winst behaald in de behandeling van diverse maligniteiten. In enkele gevallen faalt deze behandeling echter door resistentie.
- Waarschijnlijk is niet één afzonderlijk onderliggend mechanisme verantwoordelijk voor de resistentie.
- Verdere opheldering van resistentiemechanismen en bepaling van hun klinische relevantie zijn essentieel voor de ontwikkeling van een rationele behandeling van tyrosinekinaseremmerresistente tumoren.

De behandeling van verschillende soorten maligniteiten heeft een doorbraak gekend door de ontwikkeling en de introductie van tyrosinekinaseremmers (TKR's) (tabel 1). Deze geneesmiddelen grijpen specifiek aan op de onregelde signaaloverdracht die leidt tot ongecontroleerde groei van kankercellen [1]. Een voorbeeld hiervan is imatinib, de eerste geregistreerde oraal werkzame TKR, die onder andere bij de behandeling van chronische myeloïde leukemie (CML) een hoog responspercentage laat zien [3, 4]. De indrukwekkende resultaten worden echter gedeeltelijk overschaduwd door de bevinding dat bij enkele groepen patiënten sprake is van een verminderde of een voorbijgaande respons. Dat ondanks behandeling met TKR's ziekteprogressie optreedt is een probleem dat zich niet alleen voordoet bij CML, maar ook bij andere maligniteiten. Dat de therapie faalt wijt men voornamelijk aan het optreden van resistentie. Voor imatinib is dit uitgebreid beschreven, maar ook bij de behandeling met nieuwere TKR's is dit probleem waargenomen. De oorzaken en de mechanismen van resistentie tegen TKR's zijn nog niet volledig opgehelderd, maar verschillende potentiële resistentiemechanismen zijn reeds beschreven [5-7]. Kennis over de onderliggende resistentiemechanismen van TKR's is van belang voor optimalisatie van de therapie. De huidige inzichten in resistentie tegen TKR's worden in dit artikel beschreven.

Abstract

Resistance against tyrosine kinase inhibitors

The introduction of selective tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for the treatment of various malignancies has positively changed the management of these diseases. However, this therapy fails in some cases due to induction of resistance to TKIs. Several possible mechanisms of resistance to TKIs have been described. Mutation in the kinase domain is an important mechanism of resistance, because it decreases the receptor affinity of the TKI. Further elucidation of mechanisms of resistance and determination of their clinical relevance is essential for development of rational therapies for TKI-resistant tumours. Probably none of the mechanisms is solely responsible for the induction of resistance. Most likely, resistance is caused by complex coincidence of several mechanisms. Therefore, combination therapy with TKIs seems suitable as an initial treatment strategy.

PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(7/8):122-127

Resistentie

Imatinib is de meest uitgebreid bestudeerde TKR en kan daarom gebruikt worden ter illustratie van de problematiek rond resistentie-ontwikkeling. Uit een gerandomiseerde fase-III-studie (Iris-studie) komt naar voren dat 83% van de met imatinib behandelde CML-patiënten na vijf jaar nog steeds geen progressie laat zien [4]. Deze zeer gunstige klinische effecten worden echter alleen gevonden bij patiënten in de chronische fase van CML. Bij patiënten in een verder gevorderd ziektestadium treedt ondanks de behandeling vaak een recidief op [4, 6, 8]. Bovendien blijken bij meer dan 95% van de met imatinib behandelde patiënten residuale leukemische cellen aanwezig te zijn [5]. In deze gevallen is dus sprake van resistentie tegen imatinib.

Resistentie is op basis van het moment van ontstaan onder te verdelen in primaire resistentie en secundaire resistentie. Primaire oftewel intrinsieke resistentie houdt in dat binnen een bepaalde termijn geen initiële respons wordt bereikt. Van secundaire oftewel verworven resistentie is sprake wanneer een initiële respons verloren gaat. Bij behandeling met TKR's is zowel primaire als secundaire resistentie beschreven [6].

Alleen voor het optreden van resistentie tegen imatinib bij de behandeling van CML zijn op dit moment incidentiecijfers bekend. De incidentie is afhankelijk van het ziektestadium bij aanvang van de therapie. In de chronische fase van CML is de incidentie van primaire resistentie ongeveer 5%. In verder gevorderde stadia is de initiële respons vaak lager en de incidentie van resistentie aanzienlijk hoger, respectievelijk ongeveer 25% in de geacceleerde fase en

Tabel 1

Overzicht van orale tyrosinekinaseremmers [1, 2]

Geneesmiddel	Aangrijpingspunt	Indicatie
Imatinib (Glivec)	BCR-ABL, C-kit, PDGFR	chronische myeloïde leukemie, acute lymfoblastaire leukemie, gastro-intestinale stromaceltumor, dermatofibrosarcoma protuberans, myeloproliferatieve ziekten, chronische eosinofiele leukemie
Dasatinib (Sprycel)	BCR-ABL, C-kit, PDGFR, Src	chronische myeloïde leukemie, acute lymfoblastaire leukemie
Erlotinib (Tarceva)	EGFR (HER1)	niet-kleincellig longcarcinoom, pancreascarcinoom (in combinatie met gemcitabine)
Sorafenib (Nexavar)	PDGFR, VEGFR, C-kit, FLT-3	hepatocellulair carcinoom, niercelcarcinoom
Sunitinib (Sutent)	PDGFR, VEGFR, C-kit, FLT-3, RET	gastro-intestinale stromaceltumor, niercelcarcinoom
Nilotinib (Tasigna)	BCR-ABL, C-kit, PDGFR	chronische myeloïde leukemie
Lapatinib (Tyverb)	EGFR (HER1), HER2	mammacarcinoom

BCR-ABL: *breakpoint cluster region*-Abelson kinase; EGFR: epidermale groeifactorreceptor; FLT-3: mosachtige tyrosinekinase-3; PDGFR: *platelet derived groeifactorreceptor*; RET: *glial celline derived neurotrofe factorreceptor*; VEGFR: vasculaire groeifactorreceptor.

67% in de blastencrisis [6]. Secundaire resistentie is bij starten van de therapie in de chronische fase geen groot probleem, want zoals eerder gesteld is de progressievrije overleving na vijf jaar nog 83% [4]. Bij dit hoge percentage progressievrije overleving moet echter de kanttekening worden gemaakt dat het waarschijnlijk een overschatting van de werkelijke uitkomst is, omdat hierin de gecensureerde onderzoeksresultaten en niet de resultaten op basis van *intention to treat* in de analyse zijn meegenomen [9]. Bij start van de behandeling in de geaccelereerde fase of de blastencrisis is echter frequent sprake van secundaire resistentie. In die gevallen is de respons namelijk vaak van voorbijgaande aard en is de progressievrije overleving aanzienlijk lager, respectievelijk 50% in de geaccelereerde fase en 10% in de blastencrisis [5, 6].

Resistentiemechanismen

Voor de ontwikkeling van resistentie tegen imatinib zijn verschillende mogelijke mechanismen beschreven (figuur 1) [5]. Vanwege sterke structurele overeenkomsten tussen het tyrosinekinase van de *breakpoint cluster region*-Abelson (BCR-ABL) waarop imatinib aangrijpt en andere tyrosinekinases, zoals humane epidermale groeifactorreceptoren (EGFR en HER), zijn deze resistentiemechanismen waarschijnlijk van toepassing op meerdere TKR's (tabel 2) [5, 25].

Mutaties in kinase-eiwit

Het BCR-ABL-tyrosinekinase speelt een essentiële rol in het ontstaan van CML door stimulatie van celdeling [7]. Specifieke mutaties in dit BCR-ABL-kinasedomein kunnen zorgen voor verminderde affiniteit van imatinib voor het kinase, wat de activiteit van imatinib

vermindert. Daarnaast zijn mutaties bekend die voorkomen dat het kinase geïnactiveerd wordt, zodat er sprake is van aanhoudende signaaloverdracht [5, 6, 10]. De meeste mutaties veroorzaken slechts een verminderde gevoeligheid voor imatinib, zodat in eerste instantie verhoging van de dosering uitkomst kan bieden. Een van de mutaties (T315I) leidt echter tot een totale ongevoeligheid, ofwel klinische resistentie, voor imatinib [6, 11].

De mutaties kunnen reeds aanwezig zijn bij de start van de behandeling (primaire resistentie) of ontstaan gedurende de behandeling (secundaire resistentie). De aanwezigheid van een mutatie in het kinase-eiwit lijkt een voorspellende waarde te hebben voor het optreden van resistentie tegen imatinib, wat zich uit in het verlies van respons en progressie naar een verder gevorderd stadium van CML. Een routinematige screening op het ontstaan van deze mutaties bij alle CML-patiënten lijkt echter niet kosteneffectief te zijn, vanwege de relatief lage incidentie [12].

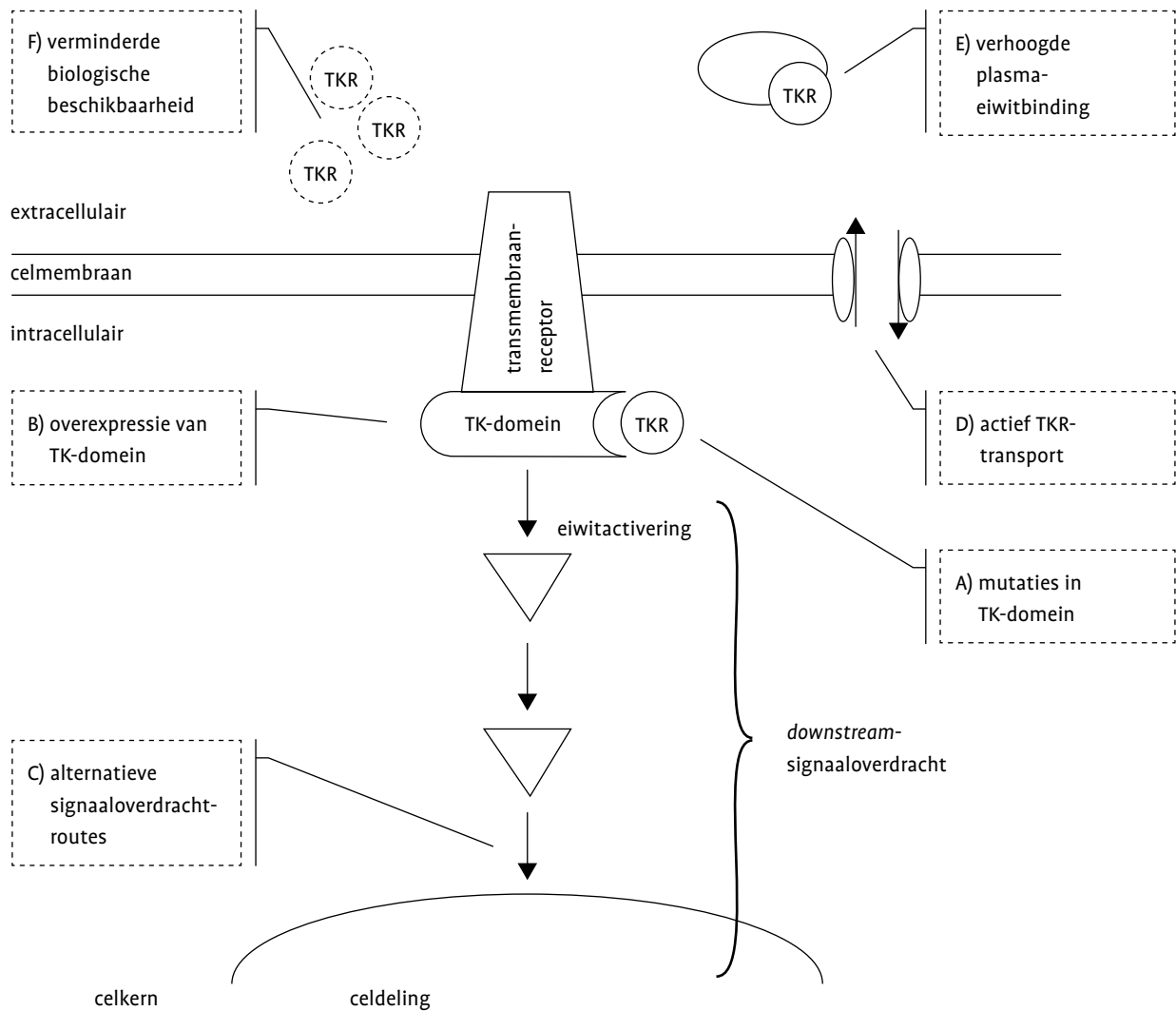
Voor de TKR erlotinib bestaat momenteel slechts bewijs voor een enkel aantal resistentieveroorzakende mutaties in het EGFR-tyrosinekinase, waarvan mutatie T790M het frequentst beschreven is [25]. In tegenstelling tot imatinib zijn voor erlotinib bovendien enkele mutaties aangetoond die juist leiden tot een verhoogde gevoeligheid voor het middel. Zo laten patiënten met mutatie L858R in het EGFR-tyrosinekinase, voornamelijk personen die nooit hebben gerookt, een verhoogde respons zien in vergelijking met *wild-type*-patiënten [13, 14, 25].

Lange tijd zijn mutaties in het kinase-eiwit gezien als belangrijkste resistentiemechanisme. Om deze reden zijn verschillende TKR's van de tweede generatie tegen gemuteerde kinases ontwikkeld.

Voorbeelden hiervan zijn dasatinib en nilotinib, twee TKR's die

Figuur 1

Mogelijke resistentiemechanismen van TKR's



CYP: cytochrom P450; OCT: organische kationtransporters; Pgp: P-glycoproteïne; TK: tyrosinekinase; TKR: tyrosinekinaseremmer.

- A) Mutaties in het tyrosinekinase-eiwit leiden tot lagere affiniteit van de TKR voor de receptor, wat vervolgens resulteert in verminderde remming van het kinase.
- B) Overexpressie van het tyrosinekinase veroorzaakt verminderde gevoeligheid voor de TKR.
- C) Mutaties in de *downstream*-eiwitten door klonale evolutie zorgen voor alternatieve signaaloverdrachtroutes die onafhankelijk zijn van het geremde tyrosinekinase.
- D) Door verhoogde efflux (Pgp) of verminderde influx (OCT) wordt de intracellulaire concentratie van de TKR verlaagd.
- E) Door verhoogde plasma-eiwitbinding is een kleinere fractie van de TKR beschikbaar voor opname in de cellen.
- F) Verhoogde expressie of inductie van CYP3A4 leidt tot verminderde biologische beschikbaarheid van de TKR.

Tabel 2

Beschreven resistentiemechanismen voor verschillende tyrosinekinaseremmers

Resistentiemechanismen	TKR	Aangrijpingspunt	Referenties
Mutaties in kinase-eiwit	imatinib	C-kit, PDGFR, BCR-ABL	10-12
	erlotinib	EGFR	13, 14
	dasatinib	BCR-ABL	15
	nilotinib	BCR-ABL	16
Overexpressie van kinase-eiwit	imatinib	BCR-ABL	17
Klonale evolutie	imatinib	Src	18, 19
	erlotinib	K-ras	20
Latente leukemische stamcellen	imatinib	BCR-ABL	19
Verminderde intracellulaire beschikbaarheid	imatinib	OCT, Pgp	21, 22
Verhoogde plasma-eiwitbinding	imatinib	AGP	23
Verminderde orale biologische beschikbaarheid	imatinib	CYP450 enzymen	24

AGP: α 1-zure glycoproteïne; BCR-ABL: *breakpoint cluster region*-Abelson kinase; CYP: cytochroom P450; EGFR: epidermale groeifactorreceptor; OCT: organische kationtransporters; PDGFR: *platelet derived* groeifactorreceptor; Pgp: P-glycoproteïne; TKR: tyrosinekinaseremmer.

werkzaam zijn bij enkele puntmutaties in het kinase-eiwit BCR-ABL met uitzondering van de T315I-mutatie. Nu blijkt dat mutaties in het kinase-eiwit niet in alle gevallen van resistentie een rol spelen [5].

Overexpressie van kinase-eiwit

Toename van de expressie van BCR-ABL-kinase door genamplificatie is een veelvoorkomend resistentiemechanisme en leidt tot een hoger signaaloverdrachtniveau van de cellen, zodat deze minder gevoelig zijn voor de standaarddosering imatinib [5, 6, 17]. De expressie van het kinase-eiwit BCR-ABL neemt toe in verder gevorderde stadia van CML. Dit komt overeen met de bevinding dat patiënten in de geaccelereerde fase of blastencrisis sneller resistentie ontwikkelen [5]. Bij deze vorm van secundaire resistentie kan verhoging van de dosering imatinib uitkomst bieden [6]. Een therapie initiëren met een hogere startdosering imatinib (800 mg) wordt afgeraden in verband met dosisgerelateerde toxiciteit – zoals gastro-intestinale bloedingen – en bovendien is hiervan niet aangetoond dat het gunstiger effecten heeft op het voorkomen van progressie [2]. Voor erlotinib is beschreven dat patiënten met een hoge expressie aan EGFR bij aanvang van de therapie meer baat hebben van dit middel [25]. Of verminderde gevoeligheid voor erlotinib door een toename van EGFR-expressie optreedt gedurende de behandeling is niet beschreven. Ook voor andere TKR's is verhoogde expressie van het doeleiwit nog niet beschreven als resistentiemechanisme, maar het is niet ondenkbaar dat ditzelfde probleem zich voordoet bij meerdere TKR's.

Klonale evolutie

Chromosomale afwijkingen in de maligne cellen kunnen zorgen voor evolutie van alternatieve routes voor signaaloverdracht waardoor de cellen voor celdeling onafhankelijk worden van tyrosinekinases [5, 6, 18, 19]. Op deze manier wordt de door imatinib geïnduceerde remming van BCR-ABL-kinase omzeild, wat resistentie voor tyrosinekinaseremming tot gevolg heeft. Aanhoudende activatie van Src, een kinase dat deel uitmaakt van de *downstream*-signaalroute van BCR-ABL, is hiervan een voorbeeld [19]. Doordat dasatinib naast BCR-ABL ook Src remt, vormt dasatinib een mogelijk alternatief bij imatinibresistentie door klonale evolutie [5, 6, 19]. Voor erlotinib is ook resistentie door activering van alternatieve signaalroutes beschreven. Een belangrijke mutatie is de mutatie in K-ras, een eiwit dat deel uitmaakt van de *downstream*-signaalroute van EGFR, waardoor continue signaaloverdracht plaatsvindt onafhankelijk van de activiteit van de EGFR-receptor. Bovendien wordt gesteld dat andere transmembraanreceptoren – zoals HER-2 – de functies van EGFR kunnen overnemen, waardoor signaaloverdracht onafhankelijk wordt van EGFR en resistentie tegen erlotinib optreedt. In dit geval zou lapatinib, een gecombineerde remmer van zowel EGFR als HER-2, mogelijk uitkomst kunnen bieden [20, 25].

Latente leukemische stamcellen

Bij meer dan 95% van de met imatinib behandelde patiënten zijn residuale BCR-ABL-positieve leukemische cellen aanwezig [6]. Bij

stoppen van de behandeling treedt, zelfs na een complete respons, dan ook vaak een recidief op [4, 19, 26]. Het falen van volledige eliminatie van maligne cellen ondanks een aanvankelijk goede respons op behandeling met imatinib blijft moeilijk te verklaren [4-6, 8, 19]. Recente hypothesen gaan uit van het bestaan van maligne stamcellen die door hun latente status ongevoelig zijn voor imatinib en zo een reservoir van residuale leukemische stamcellen vormen [27, 28]. De manier waarop die ongevoeligheid voor imatinib wordt verkregen, is nog onbekend. Van verminderde influx van imatinib in de latente stamcellen lijkt geen sprake [19]. Ook is de kans op resistentie-inducerende mutaties in het kinase-eiwit onwaarschijnlijk, vanwege de latente status van de stamcellen [6]. Een relatief hoge expressie van BCR-ABL-kinase in stamcellen in vergelijking met gedifferentieerde cellen zou eventueel wel een verklaring kunnen zijn voor de resistentie [6]. In een recente studie leek combinatietherapie van een hoge dosering imatinib (800 mg) met cytarabine een goede respons te geven. Of deze combinatie progressie en resistentieontwikkeling kan voorkomen is nog niet bekend [29].

Omdat de gevallen van secundaire resistentie voor imatinib lijken voort te komen uit residuale leukemische stamcellen, lijkt het voor de curatie van CML noodzakelijk deze stamcellen volledig te elimineren [5, 6, 19]. Of bij behandeling met andere TKR's bij andere maligniteiten ook sprake is van een reservoir met residuale tumorcellen is nog niet aangetoond.

Verminderde intracellulaire beschikbaarheid

Actief geneesmiddeltransport kan van invloed zijn op de intracellulaire concentratie van TKR's. Voor imatinib is hiernaar reeds onderzoek gedaan. Tijdens een gevorderd stadium van CML is de expressie van P-glycoproteïne verhoogd. Hierdoor vindt verhoogde cellulaire efflux van imatinib plaats uit maligne cellen en uit cellen in het gastro-intestinale systeem. Niet alleen verhoogde efflux van geneesmiddelen, maar ook verlaagde cellulaire influx door organische kationtransporters kan een rol spelen bij de ontwikkeling van resistentie. Voor imatinib is reeds aangetoond dat het voor opname in cellen afhankelijk is van organische kationtransporter type 1. De intracellulaire opname van nilotinib lijkt daarentegen onafhankelijk te zijn van organische kationtransporters [21]. De klinische relevantie van veranderde expressie van transporters is echter nog onbekend [5, 6, 22].

Verhoogde plasma-eiwitbinding

Imatinib en andere TKR's zijn voor ongeveer 95% gebonden aan plasma-eiwitten en alleen de vrije fractie is beschikbaar voor opname in cellen [5, 2]. De effectieve concentratie imatinib kan worden verlaagd ten gevolge van een verhoogde plasmaconcentratie van de α 1-zure glycoproteïne (AGP) [23]. Klinische relevantie van dit resistentiemechanisme wordt onwaarschijnlijk geacht, omdat de

aan AGP gebonden hoeveelheid imatinib relatief veel lager is dan de hoeveelheid die is gebonden aan andere plasma-eiwitten zoals albumine [5, 6, 23]. Mogelijke verdringing of verhoogde plasma-eiwitbinding van andere TKR's en de klinische relevantie hiervan is nog niet beschreven, maar zijn vanwege overeenkomende bindings-eigenschappen waarschijnlijk vergelijkbaar met die van imatinib [2].

Verminderde orale biologische beschikbaarheid

Het metabolisme van TKR's is grotendeels afhankelijk van iso-enzymen van cytochroom P450 (CYP450) en dan met name CYP3A4 [2]. Farmacokinetische studies met imatinib laten een grote interindividuele variabiliteit in de plasmaconcentraties zien. Dit suggereert dat plasmaconcentraties in vergelijking met de dosering een grotere waarde hebben in het voorspellen van de klinische effectiviteit en toxiciteit. De variabiliteit in plasmaconcentraties kan deels worden verklaard door verschillen in expressie van CYP3A4 en eventueel gebruik van CYP3A4-remmende of -inducerende geneesmiddelen. Voor imatinib is reeds aangetoond dat plasmaconcentraties zijn gerelateerd aan de klinische effectiviteit en het optreden van bijwerkingen [30]. Om deze reden kan het zinvol zijn bij patiënten met onvoldoende respons de plasmaconcentraties van imatinib en andere TKR's te bepalen [5, 24, 31].

Alternatieven bij resistentie

Momenteel bestaan er verschillende strategieën voor de behandeling van therapieresistentie. Bij verminderde gevoeligheid voor een TKR kan verhoging van de dosering uitkomst bieden. Overstappen op een TKR van de tweede generatie kan resistentie omzeilen wanneer een middel wordt ingezet dat voor zijn werkzaamheid minder afhankelijk is van bindingsplaatsen op het tyrosinekinase-eiwit, zodat het minder gevoelig is voor mutaties in dit eiwit [30]. De TKR's van de tweede generatie dasatinib en nilotinib zijn reeds uitvoerig bestudeerd en blijken werkzaam bij meerdere mutaties die betrokken zijn bij resistentie tegen imatinib. Tot nu toe is echter geen van de TKR's van de nieuwe generatie geschikt bevonden bij de klinische resistentie die ontstaat na de specifieke mutatie T315I [15, 16].

Combinatie van verschillende TKR's of toevoeging van een TKR aan de conventionele farmacotherapie kan uitkomst bieden, omdat deze strategieën een betere en snellere respons opleveren waardoor resistentieontwikkeling kan worden voorkomen [6]. Deze veronderstelling is gebaseerd op de rationele aanname dat een vollediger respons voorkomt dat cellen ontsnappen aan de therapie en vervolgens onder selectiedruk een secundaire resistentie ontwikkelen, analoog aan de resistentieontwikkeling die zich voordoet bij een onvolledige respons op antimicrobiële middelen. Onderzoeken naar nieuwe TKR's en naar de plaats van combinatietherapie bij TKR-resistentie zijn in volle gang [8, 30].

Conclusie

Resistentie tegen imatinib is veelvuldig beschreven en ook in de behandeling met andere TKR's doet dit probleem zich voor. Het risico van ontwikkeling van resistentie tegen TKR's kan dan ook niet worden ontkend. Dit neemt echter niet weg dat met deze middelen al een grote winst is behaald in de behandeling van maligniteiten. Verdere opheldering van resistentiemechanismen en bepaling van de klinische relevantie van deze mechanismen zijn van groot belang, omdat ze kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van een rationele behandeling voor patiënten met TKR-resistente tumoren en eventuele preventie van resistentie.

In de ontwikkeling van resistentie tegen TKR's lijkt een belangrijke rol weggelegd voor mutaties. Vergroting van kennis over resistentie-veroorzakende mutaties biedt de mogelijkheid om in de toekomst op grond van de mutatiestatus van de individuele patiënt een prognose te doen voor de klinische uitkomst van de behandeling. Maar waarschijnlijk is niet één bijzonder onderliggend mechanisme verantwoordelijk voor het optreden van resistentie, maar is resistentie het gevolg van een complexe samenloop van meerdere mechanismen. Een curatieve therapie zal dan ook een uitgebreid werkingsspectrum moeten hebben, waarbij naast de tyrosinekinasereceptor ook de signaaloverdracht van onafhankelijke *downstream*-eiwitten wordt geremd en bovendien eventuele residuale tumorcellen volledig worden geëlimineerd. Combinatie van TKR's of van TKR's met andere middelen lijkt om deze reden aangewezen als toekomstige initiële behandelingsstrategie binnen de oncologie.

LITERATUUR

- 1 Beijnen J, Schellens J. Recente ontwikkelingen in de medicamenteuze behandeling van kanker. *PW Wet Platf* 2007;1(1):2-7.
- 2 European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics: Glivec (imatinib; Tarceva (erlotinib); Sprycel (dasatinib); Sutent (sunitinib); Nexavar (sorafenib); Tasigna (nilotinib). 2008. Geraadpleegd 15 september 2008.
- 3 Beijnen J, Schellens J. Nieuwe oncolytica oraal werkzaam. Vijf tyrosinekinaseremmers geregistreerd. *Pharm Weekbl* 2008;143(5):20-5.
- 4 Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-17.
- 5 Vijf tyrosinekinaseremmers geregistreerd JF. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol* 2007;8:1018-29.
- 6 Deenik W, Cornelissen JJ. Resistentie tegen imatinib bij de behandeling van chronische myeloïde leukemie: mechanismen, het belang van adequate responsmonitoring en behandelingsmogelijkheden. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151(4):7-16.
- 7 Krause DS, van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005;353:172-87.
- 8 Druker BJ. Circumventing resistance to kinase-inhibitor therapy. *N Engl J Med* 2006;354:2594-6.
- 9 de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:3358-63.
- 10 Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2006;24:4764-74.
- 11 Jabbour E, Cortes JE, Kantarjian HM. Molecular monitoring in chronic myeloid leukemia: response to tyrosine kinase inhibitors and prognostic implications. *Cancer* 2008;112:2112-8.
- 12 Khorashad JS, de Lavallade H, Apperley JF, et al. Finding of kinase domain mutations in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia responding to imatinib may identify those at high risk of disease progression. *J Clin Oncol* 2008;26:4806-13.
- 13 Eberhard DA, Giaccone G, Johnson BE. Biomarkers of response to epidermal growth factor receptor inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer Working Group: standardization for use in the clinical trial setting. *J Clin Oncol* 2008;26:983-94.
- 14 Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from 'never smokers' and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc. Natl Acad Sci U S A* 2004;101:13306-11.
- 15 Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J. Med* 2006;354:2531-41.
- 16 Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006;354:2542-51.
- 17 Barnes DJ, Palaiologou D, Panousopoulou E, et al. Bcr-Abl expression levels determine the rate of development of resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. *Cancer Res* 2005;65:8912-9.
- 18 Lee F, Fandi A, Voi M. Overcoming kinase resistance in chronic myeloid leukemia. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40:334-43.
- 19 Li S, Li D. Stem cell and kinase activity-independent pathway in resistance of leukaemia to BCR-ABL kinase inhibitors. *J Cell Mol Med* 2007;11:1251-62.
- 20 Morgillo F, Woo JK, Kim ES, et al. Heterodimerization of insulin-like growth factor receptor/epidermal growth factor receptor and induction of survivin expression counteract the antitumor action of erlotinib. *Cancer Res* 2006;66:10100-11.
- 21 White DL, Saunders VA, Dang P, et al. OCT-1-mediated influx is a key determinant of the intracellular uptake of imatinib but not nilotinib (AMN107): reduced OCT-1 activity is the cause of low in vitro sensitivity to imatinib. *Blood* 2006;108:697-704.
- 22 Thomas J, Wang L, Clark RE, et al. Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance. *Blood* 2004;104:3739-45.
- 23 Gambacorti-Passerini CB, Huguet F, Rea D, et al. Molecular mechanisms of resistance to imatinib in Philadelphia-chromosome-positive leukaemias. *Lancet Oncol* 2003;4:75-85.
- 24 Peng B, Lloyd P, Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin. Pharmacokinet* 2005;44:879-94.
- 25 Morgillo F, Bareschino MA, Bianco R, et al. Primary and acquired resistance to anti-EGFR targeted drugs in cancer therapy. *Differentiation* 2007;75:788-99.
- 26 Rousselot P, Huguet F, Rea D, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007;109:58-60.
- 27 Graham SM, Jorgensen HG, Allan E, et al. Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to ST1571 in vitro. *Blood* 2002;99:319-25.
- 28 Holyoake T, Jiang X, Eaves C, et al. Isolation of a highly quiescent subpopulation of primitive leukemic cells in chronic myeloid leukemia. *Blood* 1999;94:2056-64.
- 29 Deenik W, van der Holt B, Verhoef GE, et al. Dose-finding study of imatinib in combination with intravenous cytarabine: feasibility in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008;111:2581-8.
- 30 Apperley JF. Part II: management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol* 2007;8:1116-28.
- 31 de Kogel CE, Schellens JH. Imatinib. *Oncologist* 2007;12:1390-4.