

**Piotr J. Wysocki**

Oddział Chemioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii, Katedra Biotechnologii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

## Mechanizm działania lapatynibu

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. A: A1–A6

### STRESZCZENIE

Lapatynib jest doustnym, odwracalnym inhibitorem kinaz tyrozynowych receptorów EGFR i HER2 zarejestrowanym do leczenia zaawansowanego/uogólnionego raka piersi po niepowodzeniu terapii trastuzumabem. Odmienne mechanizmy działania w porównaniu z trastuzumabem warunkuje aktywność biologiczną tego leku w komórkach raka piersi opornych na trastuzumab. W niniejszym artykule przedstawiono mechanizmy działania lapatynibu, mechanizmy warunkujące oporność na ten lek oraz nowe, potencjalne czynniki predykcyjne.

**Słowa kluczowe:** lapatynib, trastuzumab, nadekspresja HER2, IGF-1R, AXL, PTEN

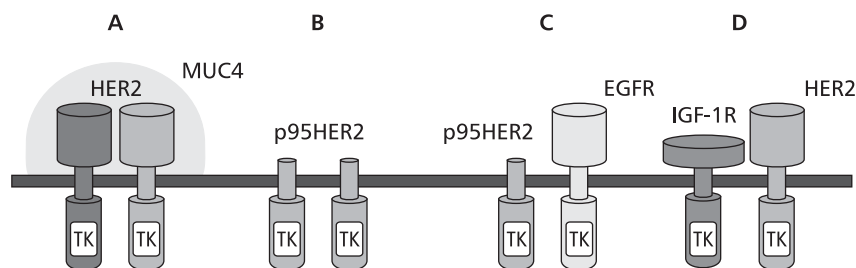
W około 25% przypadków raka piersi stwierdza się nadekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2) [1]. Rak piersi wykazujący nadekspresję HER2 charakteryzuje się bardziej agresywnym przebiegiem i częściej niż w przypadku raków z normalną ekspresją HER2 daje przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Nadekspresja HER2 w komórkach raka piersi jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym zarówno w zakresie czasu przeżycia całkowitego, jak i czasu przeżycia wolnego od progresji [1, 2]. W 1998 r. zarejestrowano trastuzumab w leczeniu paliatywnym zaawansowanego raka piersi wykazującego nadekspresję HER2, a w 2006 r. w leczeniu uzupełniającym [3, 4]. Trastuzumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 wiążące i unieczynnijające domenę zewnątrzkomórkową receptora HER2. Dotychczas ostatecznie nie wyjaśniono mechanizmu działania tego leku, ale wydaje się, że przeciwciało blokuje zdolność receptora HER2 do aktywacji wewnątrzkomórkowej kaskady transdukcji sygnału. Dodatkowo komórka nowotworowa opłaszczona przeciwciałem może zostać rozpoznana i zniszczona przez komórki efektorowe układu odpornościowego

posiadające na swojej powierzchni receptor Fc w mechanizmie cytotoksyczności zależnej od przeciwciała (ADCC, *antibody-dependent cell cytotoxicity*) [5]. Zdefiniowano wiele potencjalnych mechanizmów oporności na trastuzumab, które są odpowiedzialne za ograniczoną czasowo aktywność tego leku u chorych z uogólnionym rakiem piersi [6] (ryc. 1). Mediana czasu odpowiedzi na trastuzumab w takiej populacji wynosi około 12 miesięcy, a u części chorych w ogóle nie pojawia się reakcja na zastosowane leczenie anty-HER2. Krytyczne znaczenie hamowania aktywności receptora HER2 i przejściowa skuteczność trastuzumabu uzasadniały poszukiwanie odmiennych, niewykazujących krzyżowej oporności z trastuzumabem strategii terapeutycznych ukierunkowanych na receptor HER2. Aktualnie jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności w terapii raka piersi opornego na trastuzumab jest lapatynib [7].

### Receptory rodziny ErbB

Rodzina receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (HER, ErbB) składa się z czterech recep-

Adres do korespondencji: Piotr Wysocki  
 Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii  
 ul. Garbary 15, 61–866 Poznań  
 Tel.: +48 (61) 885 05 00, faks: +48 (61) 852 19 48  
 e-mail: pwysocki@ump.edu.pl



Rycina 1. Mechanizmy oporności na trastuzumab związane z błoną komórkową. A — nadekspresja białka MUC4; B — utrata domeny zewnątrzkomórkowej receptora HER2 umożliwiającą powstawanie homodimerów HER2:HER2 lub; C — heterodimerów HER2:EGFR; D — aktywacja IGF-1R — tworzenie heterodimerów HER2:IGF-1R

torów: ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4. Receptory HER1 (EGFR) i HER2 często wykazują nadekspresję lub zwiększoną aktywność między innymi w raku piersi, płuca i jelita grubego. Roli pozostałych członków rodziny ErbB w biologii raka piersi dotąd całkowicie nie wyjaśniono. Coraz więcej danych wskazuje na to, że pełnią one również bardzo ważną funkcję w stymulowaniu wzrostu i proliferacji komórek nowotworowych, szczególnie poprzez interakcję z innymi, dobrze już poznanymi receptorami rodziny naskórkowego czynnika wzrostu.

## Nadekspresja HER2

Wszystkie receptory HER mają taką samą budowę i składają się z 3 regionów:

- domeny zewnątrzkomórkowej wiążącej ligand;
- domeny przezbłonowej, kotwiczącej receptor na powierzchni komórki;
- domeny cytoplazmatycznej posiadającej aktywność kinazy tyrozynowej [8, 9].

Powszechnie uważa się, że aktywacja kinazy tyrozynowej domeny wewnątrzkomórkowej następuje w momencie połączenia się dwóch receptorów (monomery) z rodziny HER w dimer. Jeżeli dochodzi do łączenia się dwóch takich samych receptorów, na przykład HER2:HER2, powstaje homodimer; jeżeli łączą się dwa różne receptory, na przykład EGFR:HER2, powstaje heterodimer. Typ powstającego dimera warunkuje aktywację odpowiednich wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywania sygnałów, które, przekazując informację od receptora do wnętrza komórki, wpływają na wiele procesów komórkowych, między innymi wzrost, proliferację, metabolizm czy ekspresję różnych białek. Heterodimery EGFR:HER2 oraz homodimery HER2:HER2 generują bardzo silne sygnały pobudzające podziały komórkowe jedynie w przypadku nadekspresji receptora HER2. Kluczowa rola heterodimerów EGFR:HER2 w stymulacji wzrostu i proliferacji komórek nowotworowych uzasadnia próby molekularnego ha-

mowania aktywności obu tych receptorów w przypadku nadekspresji HER2.

## Lapatynib

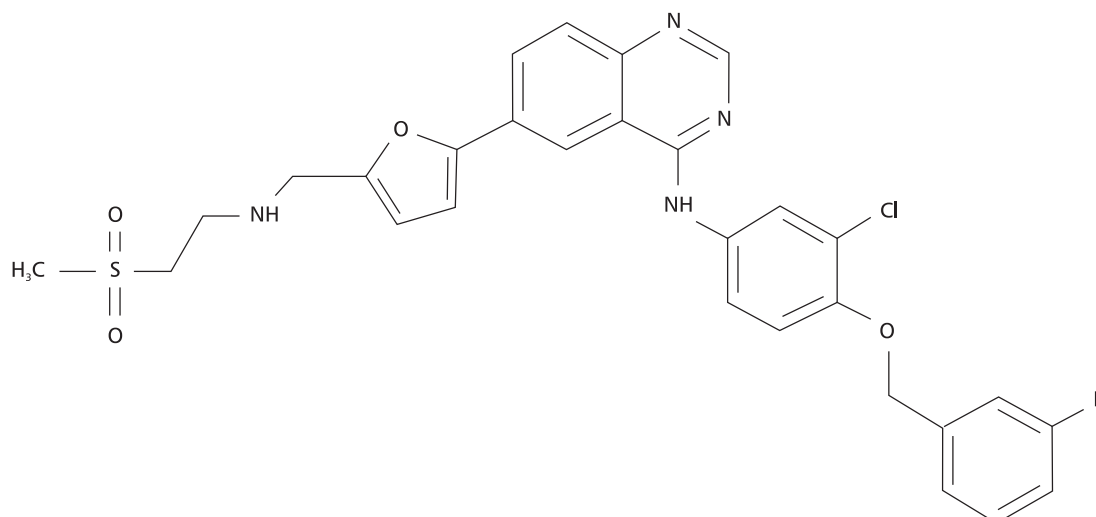
W marcu 2007 r. Amerykańska Organizacja do Spraw Żywności i Leków, a w grudniu 2007 r. Europejska Agencja Medyczna zarejestrowały lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną do leczenia chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym nadekspresję HER2, po niepowodzeniu terapii zawierających antracykliny, taksany i trastuzumab. Rejestracja leku w tym wskazaniu nastąpiła na podstawie badania klinicznego III fazy [7].

Lapatynib jest związkiem chemicznym opartym na rdzeniu chinazolinowym typowym dla wszystkich inhibitorów kinaz tyrozynowych receptorów naskórkowego czynnika wzrostu. Formułę chemiczną można zapisać w następujący sposób: C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>CIGN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. Lek jest podawany doustnie jako jednowodny ditozylan lapatynibu (ryc. 2).

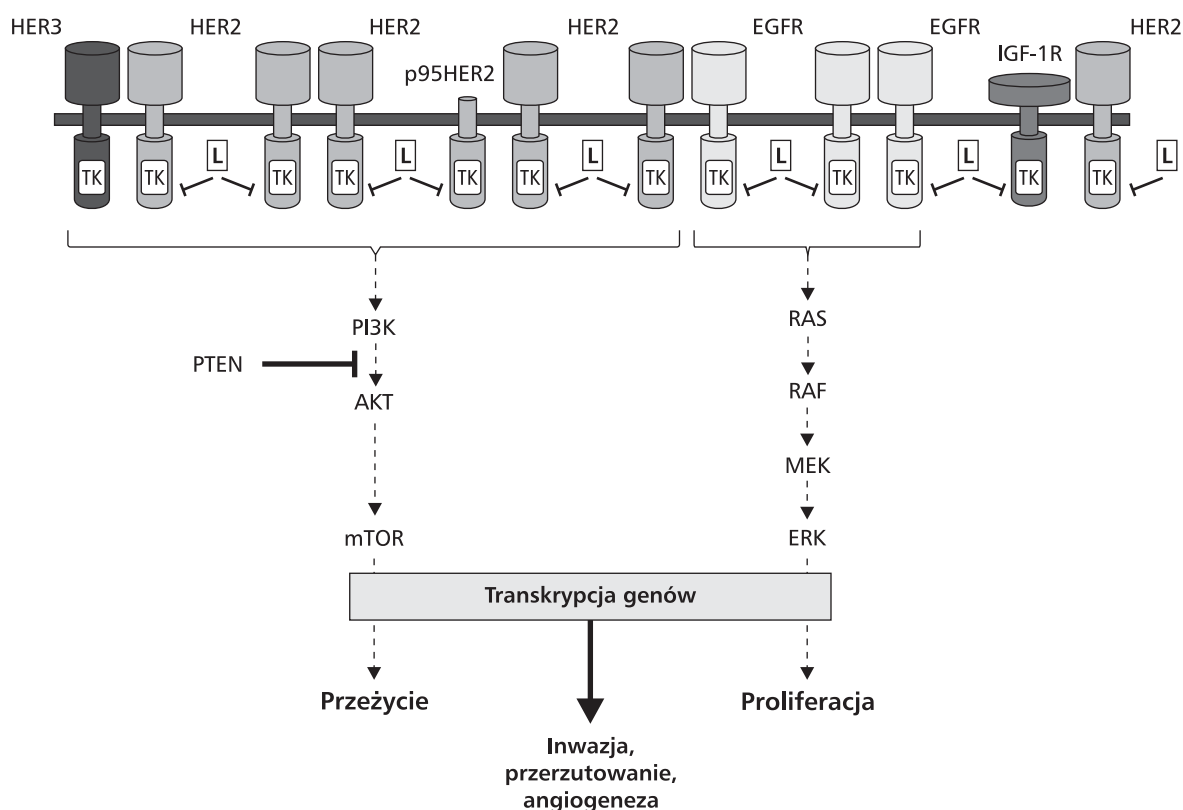
## Mechanizm działania lapatynibu

Lapatynib jest odwracalnym inhibitorem kinaz tyrozynowych receptorów EGFR i HER2 [10, 11]. Efekt biologiczny zachodzi na skutek połączenia cząsteczki lapatynibu z miejscem przyłączenia ATP w obrębie kinazy tyrozynowej. Interakcja taka uniemożliwia fosforylację, a w konsekwencji aktywację dwóch szlaków transdukcji sygnału — RAS/RAF/MAPK oraz PI3K/AKT (ryc. 3).

W testach laboratoryjnych *in vitro* odnotowano, że lapatynib wykazuje wysokie powinowactwo do EGFR i HER2, osiągając 50-procentowe stężenie hamujące (IC<sub>50</sub>) przy odpowiednio 10,8 nmol/l i 9,2 nmol/l [12]. W stosunku do innych kinaz powinowactwo lapatynibu jest znacznie mniejsze i zwykle IC<sub>50</sub> osiąga się przy stężeniach powyżej 3500 nmol/l. Jedynym wyjąt-



Rycina 2. Struktura chemiczna lapatynibu



Rycina 3. Mechanizm działania lapatynibu polegający na hamowaniu aktywności kinaz tyrozynowych receptorów HER2 i EGFR oraz, na podstawie ostatniego odkrycia, również aktywności IGF-1R

kiem jest tutaj jeszcze HER4, którego aktywność jest zmniejszona o 50% przy stężeniu lapatynibu wynoszącym 367 nmol/l [12]. W pierwszych doświadczeniach w modelu zwierzęcym lapatynib skutecznie spowalniał wzrost komórek ludzkiego raka piersi BT474 wyka-

zujących nadekspresję EGFR i HER2 w stężeniach 30–100 mg/kg przy dawkowaniu dwa razy dziennie. Całkowite zahamowanie wzrostu komórek BT474 wymagało jednak zastosowania większych dawek [13]. W kolejnym badaniu oceniano wpływ lapatynibu na

proliferaację 22 ustalonych linii komórkowych raka piersi charakteryzujących się różnym poziomem ekspresji EGFR i HER2. W badaniu tym wykazano, że wrażliwość komórek nowotworowych na działanie lapatynibu zależała od poziomu ekspresji HER2, ale nie EGFR [14]. Okazało się, że linie komórkowe wykazujące nadekspresję HER2 lub amplifikację genu *HER2* są znacznie bardziej wrażliwe na lapatynib niż komórki wykazujące nadekspresję EGFR [14]. Aktywność lapatynibu obserwowano również w liniach komórkowych opornych na trastuzumab. Linie komórkowe z nadekspresją HER2 długotrwale hodowane w obecności trastuzumabu stają się na ten lek odporne, jednak nadal pozostają wrażliwe na lapatynib [14]. W badaniach *in vitro* wykazano, że kombinacja lapatynibu i trastuzumabu wywiera synergistyczny efekt w stosunku do komórek raka piersi z nadekspresją HER2, nasilając ich apoptozę [15].

Ostatnio zaczęły pojawiać się informacje, że efekt biologiczny lapatynibu może być również uwarunkowany aktywnością receptora insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1R, *insulin-like growth factor 1 receptor*) [16]. W linii komórkowej SKBR3 odpornej na trastuzumab lapatynib hamował aktywację szlaków sygnałowych związanych z receptorami EGFR i HER2. Po ekspozycji komórek na IGF-1 lapatynib hamował również fosforylację aktywowanego ligandem IGF-1R, zaburzał wzajemne interakcje pomiędzy receptorami, co w konsekwencji prowadziło do natychmiastowego zahamowania proliferacji i indukowało apoptozę [16]. Efekt cytotoksyczny lapatynibu był wyraźnie wzmocniony przez dodanie przeciwciała monoklonalnego hamującego funkcję IGF-1R ( $\alpha$ IR3) [16]. W badaniu I fazy przeprowadzonym w grupie obejmującej 33 chorych wykazano, że podwyższone stężenie IGF-1 było czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na lapatynib [11].

Lapatynib hamuje również interakcję pomiędzy receptorem estrogenowym a EGFR i HER. Nadekspresja wymienionych receptorów rodziny naskórkowego czynnika wzrostu w komórkach hormonozależnego raka piersi wiąże się z opornością na tamoksyfen. W badaniach *in vitro* lapatynib uwrażliwiał na tamoksyfen komórki hormonozależnego raka piersi pierwotnie odporne na ten modulator receptora estrogenowego. W komórkach MCF-7 lapatynib skojarzony z tamoksyfenem powodował 5-krotny wzrost ekspresji białka P27 oraz 5-krotny spadek ekspresji cykliny D1 w porównaniu z każdym z tych leków podawanych samodzielnie [17].

### Działanie lapatynibu w przypadku oporności na trastuzumab

Zdefiniowano wiele mechanizmów oporności na trastuzumab, które pozwalają komórkom raka

piersi przetrwać i proliferować pomimo stosowania tego leku [6] (ryc. 1). Jak już wcześniej zaznaczono, efekt biologiczny trastuzumabu wymaga przyłączenia się przeciwciała do domeny zewnątrzkomórkowej receptora HER2. Istnieje wiele mechanizmów pozwalających komórce nowotworowej na ukrycie receptora HER2 przed przeciwciałem. Jednym z nich jest zwiększona ekspresja białka powierzchniowego mucyny (MUC4), które dosłownie zasłania receptor, uniemożliwiając kontakt receptor–przeciwciało. Innym mechanizmem jest utrata zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2, poniżej miejsca przyłączenia trastuzumabu. Powstały receptor p95HER2 może nadal dimeryzować i aktywować wewnątrzkomórkowe szlaki transdukcji sygnału, ale pozostaje nierozpoznawalny dla przeciwciała [18]. Mechanizmy, które wykorzystuje komórka nowotworowa, aby uniemożliwić wykrycie receptora przez przeciwciało, nie mają żadnego wpływu na efekt biologiczny lapatynibu, ponieważ lek ten działa pod błoną komórki. Wykazano również, że dimeryzacja receptora HER2 z IGF-1R stanowi kolejny mechanizm oporności na trastuzumab [19].

Oporność na trastuzumab może być również spowodowana zmianami w aktywności białek sygnałowych we wnętrzu komórki nowotworowej, które same mogą efektywnie pobudzać szlak PI3K/AKT/mTOR w sytuacji zablokowania funkcji receptora HER2 przez przeciwciało. Aktywacja szlaku PI3K w wyniku zmniejszenia lub utraty aktywności PTEN lub mutacja aktywująca domeny katalitycznej PI3K (PIK3CA) odpowiadają za oporność na trastuzumab [20]. Przez długi czas dyskutowano, czy spontaniczna aktywacja szlaku PI3K uwarunkowana zaburzeniami aktywności PTEN lub PIK3CA nie stanowi również mechanizmu oporności na lapatynib [21, 22]. W ostatnio opublikowanej pracy Dave i wsp., opierając się na modelach *in vitro* i analizach dwóch badań klinicznych, wykazali, że zmniejszona aktywność PTEN była czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na lapatynib i świadczyła jednocześnie o oporności na trastuzumab [23]. U niemal wszystkich chorych (> 92%) na raka piersi z niską aktywnością PTEN uzyskiwano całkowitą remisję patologiczną (pCR, *pathological complete response*) po zastosowaniu lapatynibu w terapii neoadjuwantowej. Odsetek chorych z takim fenotypem raka piersi, u których stwierdzono pCR po zastosowaniu trastuzumabu, wynosił tylko 18%. Dodatkowo Dave i wsp. potwierdzili, że aktywność lapatynibu w odróżnieniu od trastuzumabu nie była uzależniona aktywacją szlaku PI3K/AKT/mTOR [23].

### Mechanizmy oporności na lapatynib

Podobnie jak w przypadku trastuzumabu stosowanie lapatynibu w leczeniu zaawansowanego/uogólnionego

raka piersi wiąże się nieuchronnie z rozwojem oporności, jednak wydaje się, że mechanizmy ją warunkujące w obu przypadkach są odmienne. W odróżnieniu od innych inhibitorów kinaz tyrozynowych blokujących funkcje receptora EGFR mechanizmów oporności na lapatynib dotąd dobrze nie poznano. Obecnie wydaje się, że aktywność receptora AXL może być jednym z kluczowych mechanizmów znoszących efekt biologiczny lapatynibu [24]. AXL to receptor błonowy posiadający aktywność kinazy tyrozynowej podobny do receptora MET. Jego nadekspresja wiąże się z niekorzystnym rokowaniem i większą agresywnością w przypadku raka piersi [25, 26] i innych nowotworów. Wiele grup badawczych wykazało, że nadekspresja AXL może również wiązać się z chemoopornością [27, 28] czy opornością na imatynib [29]. Liu i wsp. stwierdzili, że komórki odporne na lapatynib ponownie stawały się na niego wrażliwe w wyniku zahamowania aktywności AXL za pomocą inhibitora kinazy tyrozynowej foretinibu (GSK1363089) [24]. W swoich badaniach Liu i wsp. wykazali również, że ekspresja AXL zależna od aktywności receptora estrogenowego może być znacząco zmniejszona po skojarzeniu lapatynibu z lekami hormonalnymi [24].

Lapatynib pozostaje jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności w terapii raka piersi opornego na trastuzumab. Odmienne mechanizmy działania związane z zaburzeniem kilku szlaków transdukcji sygnału pozwala na zahamowanie proliferacji oraz indukcję apoptozy w komórkach raka piersi wykazujących nadekspresję receptora HER2 (ryc. 3). Ostatnie doniesienia sugerujące aktywność lapatynibu w stosunku do receptora IGF-1R wykazują, że efekt biologiczny tego leku może być znacznie bardziej wielokierunkowy niż początkowo przypuszczano. Zdefiniowanie roli receptora estrogenowego w rozwoju oporności na lapatynib poprzez stymulację ekspresji AXL stanowi jedno z wyjaśnień wysokiej efektywności tego leku w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu hormonozależnego raka piersi i uzasadnia jego stosowanie w tym wskazaniu [30].

## Piśmiennictwo

1. Pegram M.D., Pauletti G., Slamon D.J. HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. *Breast Cancer Res. Treat.* 1998; 52: 65–77.
2. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ullrich A., McGuire W.L. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177–182.
3. Brufsky A. Trastuzumab-based therapy for patients with HER2-positive breast cancer: from early scientific development to foundation of care. *Am. J. Clin. Oncol.* 2010; 33: 186–195.
4. Mariani G., Fasolo A., De Benedictis E., Gianni L. Trastuzumab as adjuvant systemic therapy for HER2-positive breast cancer. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2009; 6: 93–104.
5. Arnould L., Gelly M., Penault-Llorca F. i wsp. Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism? *Br. J. Cancer* 2006; 94: 259–267.
6. Valabrega G., Montemurro F., Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 977–984.
7. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. i wsp. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2733–2743.
8. Harari P.M., Allen G.W., Bonner J.A. Biology of interactions: anti-epidermal growth factor receptor agents. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4057–4065.
9. Zhang H., Berezov A., Wang Q. i wsp. ErbB receptors: from oncogenes to targeted cancer therapies. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 2051–2058.
10. Lackey K.E. Lessons from the drug discovery of lapatinib, a dual ErbB1/2 tyrosine kinase inhibitor. *Curr. Top. Med. Chem.* 2006; 6: 435–460.
11. Spector N.L., Xia W., Burris H., 3rd i wsp. Study of the biologic effects of lapatinib, a reversible inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, on tumor growth and survival pathways in patients with advanced malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2502–2512.
12. Rusnak D.W., Alligood K.J., Mullin R.J. i wsp. Assessment of epidermal growth factor receptor (EGFR, ErbB1) and HER2 (ErbB2) protein expression levels and response to lapatinib (Tykerb, GW572016) in an expanded panel of human normal and tumour cell lines. *Cell. Prolif.* 2007; 40: 580–594.
13. Rusnak D.W., Lackey K., Affleck K. i wsp. The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. *Mol. Cancer Ther.* 2001; 1: 85–94.
14. Konecny G.E., Pegram M.D., Venkatesan N. i wsp. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res.* 2006; 66: 1630–1639.
15. Xia W., Gerard C.M., Liu L., Baudson N.M., Ory T.L., Spector N.L. Combining lapatinib (GW572016), a small molecule inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, with therapeutic anti-ErbB2 antibodies enhances apoptosis of ErbB2-overexpressing breast cancer cells. *Oncogene* 2005; 24: 6213–6221.
16. Nahta R., Yuan L.X., Du Y., Esteva F.J. Lapatinib induces apoptosis in trastuzumab-resistant breast cancer cells: effects on insulin-like growth factor I signaling. *Mol. Cancer Ther.* 2007; 6: 667–674.
17. Chu J., Blackwell K., Chen S., Slingerland J. The dual ErbB1/ErbB2 inhibitor, lapatinib (GW572016), cooperates with tamoxifen to inhibit both cell proliferation- and estrogen-dependent gene expression in antiestrogen-resistant breast cancer. *Cancer Res.* 2005; 65: 18–25.
18. Scaltriti M., Rojo F., Ocana A. i wsp. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99: 628–638.
19. Nahta R., Yuan L.X., Zhang B., Kobayashi R., Esteva F.J. Insulin-like growth factor-I receptor/human epidermal growth factor receptor 2 heterodimerization contributes to trastuzumab resistance of breast cancer cells. *Cancer Res.* 2005; 65: 11118–11128.
20. Berns K., Horlings H.M., Hennessy B.T. i wsp. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell* 2007; 12: 395–402.
21. Eichhorn P.J., Gili M., Scaltriti M. i wsp. Phosphatidylinositol 3-kinase hyperactivation results in lapatinib resistance that is reversed by the mTOR/phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor NVP-BEZ235. *Cancer Res.* 2008; 68: 9221–9230.
22. O'Brien N.A., Browne B.C., Chow L. i wsp. Activated phosphoinositide 3-kinase/AKT signaling confers resistance to trastuzumab but not lapatinib. *Mol. Cancer Ther.* 2010; 9: 1489–1502.
23. Migliaccio P.B., Gutierrez M.C., Wu M.F. i wsp. Loss of phosphatase and tensin homolog or phosphoinositide-3 kinase activation and response to trastuzumab or lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancers. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 166–173.
24. Liu L., Greger J., Shi H. i wsp. Novel mechanism of lapatinib resistance in HER2-positive breast tumor cells: activation of AXL. *Cancer Res.* 2009; 69: 6871–6878.

25. Berclaz G., Altermatt H.J., Rohrbach V., Kieffer I., Dreher E., Andres A.C. Estrogen dependent expression of the receptor tyrosine kinase axl in normal and malignant human breast. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 819–824.
26. Zhang YX., Knyazev P.G., Cheburkin Y.V. i wsp. AXL is a potential target for therapeutic intervention in breast cancer progression. *Cancer Res.* 2008; 68: 1905–1915.
27. Lay J.D., Hong C.C., Huang J.S. i wsp. Sulfasalazine suppresses drug resistance and invasiveness of lung adenocarcinoma cells expressing AXL. *Cancer Res.* 2007; 67: 3878–3887.
28. Macleod K., Mullen P., Sewell J. i wsp. Altered ErbB receptor signaling and gene expression in cisplatin-resistant ovarian cancer. *Cancer Res.* 2005; 65: 6789–6800.
29. Mahadevan D., Cooke L., Riley C. i wsp. A novel tyrosine kinase switch is a mechanism of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Oncogene* 2007; 26: 3909–3919.
30. Johnston S., Pippen J., Jr., Pivot X. i wsp. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5538–5546.