
Personalisierte Therapie von Krebserkrankungen – die Zukunft hat begonnen

Michael Hallek, Thomas Zander

Einleitung

Seit vielen Jahren ist bekannt, dass nur ein kleiner Teil der Krebspatienten von einer systemischen Therapie profitiert. Die Möglichkeit, solche Patienten mit molekularbiologischen Methoden vorab zu identifizieren, hat zu einer grundlegenden Änderung im therapeutischen Vorgehen in der Onkologie geführt. Die TKI (Tyrosinkinaseinhibitoren) stellen eine neue Substanzgruppe dar, bei der sich eine solche individualisierte Therapie beispielhaft umsetzen lässt. Der biologische Hintergrund für den klinischen Erfolg und die klinische Entwicklung dieses neuen Gebiets der Onkologie sollen im Folgenden dargestellt werden.

Molekularbiologisches Konzept der zielgerichteten Therapie

Eine einzelne Tumorzelle beinhaltet meist zahlreiche (50–150) Mutationen und komplexere genetische Veränderungen,¹ von denen jedoch nur wenige (5–15) für die Zellen von entscheidender funktioneller Bedeutung sind.² Bernard Weinstein stellte auf Grundlage dieser Beobachtung 2002 das Konzept der Onkogen-Abhängigkeit von Tumoren vor.³ Er postulierte, dass trotz zahlreicher Mutationen oder anderen genetischen Veränderungen Tumorzellen abhängig bleiben von der fehlerhaften Funktion eines einzigen Onkogen-

produkts. Diese Abhängigkeit bedeutet, dass der Verlust der Funktion dieses Proteins zum Zelltod führt. Zahlreiche Experimente unterstützen diese Hypothese.⁴ Der erfolgreiche klinische Einsatz von Imatinib zur Hemmung des BCR/ABL-Fusionsproduktes verdeutlicht die klinische Bedeutung dieser Theorie.

Die wichtige Rolle für die Krebsentstehung der mehr als 500 Kinasen wurde in den letzten Jahren zunehmend herausgearbeitet. Diese Kinasen regulieren entscheidende Schaltstellen der Zellproliferation, -migration und des Zellüberlebens. Für eine Reihe dieser Kinasen wurden genetische Veränderungen in malignen Zellen nachgewiesen, die zu einer dauerhaften Aktivierung dieser Genprodukte führt.⁵ Obwohl Tyrosinkinase in hohem Grade konserviert sind, konnten in den letzten Jahren zahlreiche Inhibitoren der Tyrosinkinase bis hin zu klinischen Phase I entwickelt werden.⁶ (Tabelle 1). Aufgrund ihrer enormen Bedeutung in der Krebsbiologie spielen daher Tyrosinkinase eine zunehmende Rolle als Zielmoleküle für die Entwicklung neuer Krebsmedikamente.

| <i>Gen</i> | <i>genetische Alteration</i> | <i>Organ</i> | <i>Substanz</i> |
|------------|------------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| EGFR | Mutation | Lunge, GBM | Gefitinib, Erlotinib |
| ERBB2 | Mutation | Brust, Magen | Lapatinib |
| FGFR1 | Translokation | CML, Lunge | PKC412, BIBF1120, BGJ398 |
| FGFR2 | Amplifikation, Mutation | Magen, Brust, Endometrium | PKC412, BIBF1120 |
| FGFR3 | Translokation, Mutation | Plasmozytom | PKC412, BIBF1120 |
| PDGFRA | Mutation | GBM, GIST | Sunitinib, Sorafenib, Imatinib |
| PDGFRB | Translokation | CMML | Sunitinib, Sorafenib, Imatinib |

| | | | |
|------|-------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| ALK | Mutation, Amplifikation | Lunge, Neuroblastom, ALCL | PF-2341066 |
| MET | Amplifikation | Lunge, Magen | PF2341066, XL184, SU11274 |
| IGFR | | CRC, Pankreas | CP751871, AMG479 |
| KIT | Mutation | GIST | Sunitinib, Imatinib |
| FLT3 | Duplikation | AML | Lestauritinib, XL999 |
| RET | Mutation, Translokation | SD | XL184 |
| ABL | Translokation | CML | Imatinib |
| JAK2 | Mutation, Translokation | CML, MPD | Lestauritinib, INCB018424 |
| SRC | Überexpression | Lunge, Ovar, Brust, Sarkom | KX2391, Dasatinib, AZD0530 |
| BRAF | Mutation | Melanom, CRC | SB590885, PLX4720, RAF265, XL281 |
| PI3K | Mutation | CRC, Brust, GBM, Magen | BEZ235 |

Tab. 1: Die Bezeichnung der Gene wurde nach dem Gensymbol vorgenommen. Teilweise werden andere Namen für diese verwendet. GBM = glioblastoma multiforme, ALCL = anaplastisches großzelliges Lymphom, SD = Schilddrüsenkarzinom, MPD = myeloproliferative Erkrankung, CRC = kolorektales Karzinom. © Springer-Verlag.

TKI in der klinischen Anwendung

Die erste klinisch erfolgreiche Hemmung einer Tyrosinkinase erfolgte bei HER2-überexprimierenden Brusttumoren durch den Antikörper Trastuzumab.⁷ Nach dem gelungenen Nachweis der klinischen Umsetzbarkeit des Konzepts der Hemmung von Tyrosinkinasen wurden weitere spezifische

Inhibitoren entwickelt. Als erste zielgerichtete chemische Substanz zur Hemmung von Tyrosinkinase konnte Imatinib zur Hemmung der ABL-Kinase bei chronisch myeloischer Leukämie erfolgreich eingesetzt werden. Bei fast allen Patienten mit CML kann eine BCR/ABL-Translokation gefunden werden. Die funktionelle Bedeutung dieser genetischen Veränderung wurde in zahlreichen Untersuchungen bestätigt. Durch die Gabe von Imatinib konnte ein 5 Jahre rezidivfreies Überleben bei 89 Prozent der Patienten erreicht werden.⁸ Dies stellt einen wesentlichen medizinischen Fortschritt dar.

Der Erfolg von Imatinib bei der CML führte zur Ausweitung dieses therapeutischen Konzeptes auf andere klinische Entitäten. So konnte bei der Mehrzahl von Patienten mit gastrointestinalem Stromatumor (GIST) eine Mutation im Bereich des c-KIT oder des PDGFRA-Gens nachgewiesen werden. Imatinib hat nicht nur eine inhibierende Wirkung auf die Abl-Kinase, sondern auch auf c-KIT und PDGFRA.⁹ In zwei großen klinischen Studien konnte dann gezeigt werden, dass Patienten mit nicht resezierbarem GIST von einer Therapie mit Imatinib profitieren.¹⁰ Durch die Therapie mit Imatinib wird bei diesen Patienten in bis zu 50 Prozent ein klinisches Ansprechen erreicht, durch konventionelle Chemotherapie hingegen nur bei 5 Prozent der Patienten.¹¹

CML und GIST haben zwar eine niedrige Inzidenz. Dennoch hat dieses erfolgreiche Beispiel einer Behandlung mit Imatinib das enorme Potenzial der zielgerichteten Therapie mit TKI in der Krebsbehandlung aufgezeigt. Die Einführung von Erlotinib und Gefitinib in die Therapie des Bronchialkarzinoms führte später auch in einer der großen Tumorentitäten zu ähnlich ausgeprägtem Tumoransprechen.¹² Ursächlich für dieses Tumoransprechen sind Mutationen im Bereich der Kinase-Domäne des EGF-(epidermal growth factor-)Rezeptors (EGFR).¹³ In unselektionierten Bronchialkarzinom-Patienten kaukasischer Herkunft finden sich EGFR-Mutationen in ca. 10 Prozent der Fälle. Bei

Patienten asiatischer Herkunft findet man diese in bis zu 30 Prozent.¹⁴ Darüber hinaus treten solche aktivierenden EGFR-Mutationen vor allem bei Patienten auf, die nie oder wenig geraucht haben.¹⁵ Der Einsatz von Erlotinib oder Gefitinib führt bei Patienten mit EGFR-Mutationspositiven Lungentumoren zu einer Ansprechrate von 50–90 Prozent¹⁶ und zu einem verlängerten Überleben von bis zu 27 Monaten im Median im Vergleich zur konventionellen Behandlung mit Chemotherapie mit einem medianen Überleben von 12–14 Monaten.¹⁷ Kürzlich wurde ein neuer Kandidat für eine Onkogenabhängigkeit bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge identifiziert. Bei bis zu 20 Prozent der Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge findet sich eine FGFR1-Amplifikation. In präklinischen Modellen (Zellkultur und Mausmodellen) führt die Hemmung von FGFR1 zum Rückgang der entsprechenden Tumore.¹⁸ Die Amplifikation von FGFR1 stellt somit einen Kandidaten für eine zielgerichtete Therapie beim Plattenepithelkarzinom der Lunge dar.

Neben den bereits beschriebenen Mutationen wurden auch Chromosomen-Translokationen nachgewiesen. Bisher waren solche genetischen Veränderungen vor allem bei hämatologischen Neoplasien identifiziert worden. Es handelt sich hierbei um eine Translokation zwischen dem EML4- und ALK-Gen.¹⁹ Diese Translokationen führen im Tierexperiment zur Bildung von Lungentumoren.²⁰ Bereits zwei Jahre nach der Identifikation dieser genetischen Veränderung wurde die Hemmbarkeit dieses Fusionsproteins in einer Phase I/II-Studie nachgewiesen.²¹ Die Zulassung des entsprechenden Medikamentes wird im Laufe des Jahres 2011 erwartet.

Resistenzen gegen TKI

Ein besonderes Problem in der Onkologie stellen Rezidive dar. Einige Resistenzmechanismen bei TKI konnten bereits aufgeklärt werden. So finden sich z. B. bei Patienten mit CML, die nach einigen Jahren Therapie mit Imatinib eine Resistenz entwickelt haben, sekundäre Mutationen im Bereich der Tyrosinkinase-Domäne von BCR-ABL. Ähnliche Mutationen wurden bereits auch für EGFR beschrieben.²² Interessanterweise liegen die sekundären Mutationen, die zu einer Resistenz gegenüber dem TKI führen, in der gleichen homologen Aminosäure. Sie führen alle dazu, dass der jeweilige TKI sterisch nicht mehr an den Rezeptor binden kann. Weitere Resistenzmechanismen wurden für die Therapie gegenüber Gefitinib und Erlotinib nachgewiesen. Zum Beispiel wurde die Amplifikation des Onkogens MET als ein Resistenzmechanismus in bis zu 25 Prozent der Patienten gezeigt.²³ Kürzlich wurde auch der Verlust von PTEN als Mechanismus für eine sekundäre Resistenz gegenüber Erlotinib und Gefitinib nachgewiesen.²⁴

Weiterentwicklungen

Die zweite Generation der TKI wird vor allem entwickelt, um eine potentere und selektivere Bindung zu erreichen. Es ist davon auszugehen, dass durch diese deutlich bessere Bindung es nur sehr viel langsamer und seltener zu einer Resistenzentwicklung und damit zu einem Therapieversagen kommt. Am Beispiel der CML konnte dieses Prinzip durch die Testung der beiden Zweitgenerations-Inhibitoren von BCR/ABL (Nilotinib, Dasatinib) nachgewiesen werden.²⁵ Darüber hinaus werden Inhibitoren entwickelt, die auch im Fall einer Resistenzmutation noch zu einer Hemmung des Rezeptors führen. Die Entwicklung von irrever-

siblen Inhibitoren scheint hier ein besonders vielversprechender Weg zu sein.²⁶

Nebenwirkungen der TKI

Klassische Chemotherapeutika führen zu typischen Nebenwirkungen wie Übelkeit/Erbrechen, Haarausfall, Schleimhautschäden und Knochenmarks-Suppression. Im Gegensatz dazu sind die zielgerichteten TKI von einem anderen, für die jeweilige Substanz spezifischen Nebenwirkungsspektrum geprägt, wobei sie insgesamt eher besser vertragen werden als klassische Chemotherapeutika. Inhibitoren des EGFR führen typischerweise zu einer akneiformen Hautveränderung und Durchfall.²⁷ Inhibitoren der ABL- und SRC-Kinasen sind vor allem durch eine leichte Knochenmarks-Suppression gekennzeichnet.²⁸ Sämtliche antiangiogen wirksamen TKI führen zu einer Steigerung des systemischen Blutdruckes und zu einer Beeinträchtigung der Wundheilung.²⁹ Haut, Nagel und Haarveränderungen sind bei einigen TKI zu beobachten.

Klinische Forschung und Finanzierung der neuen Entwicklungen

Durch das bessere Verstehen dieser Tumorbiologie kann die Entwicklung neuer Therapien gegen Krebs stark beschleunigt werden. So vergingen z. B. zwischen der Erstbeschreibung der neuen onkogenen Translokation EML4/ALK beim Lungenkarzinom und der Initiierung des Zulassungsverfahrens für Crizotinib lediglich drei Jahre. Während bisher weitgehend das Ursprungsorgan und das histomorphologische Bild für die Therapie entscheidend waren, bekommt die molekulare Diagnostik eine zunehmende Bedeutung im Rahmen der zielgerichteten Therapie mit TKI. Nur durch ein en-

ges Zusammenspiel zwischen molekularer Diagnostik und Therapie im Rahmen von klinischen Prüfungen kann dieses Gebiet schnell weiterentwickelt werden.

Neue Therapien müssen nicht zwangsläufig zu einer Kostenfalle werden. Erstens haben die neuen Behandlungen mit TKI deutlich weniger Nebenwirkungen als die klassische Tumorthherapie. Dies reduziert die Notwendigkeit von teuren Krankenhausaufenthalten. Zwar sind einige der neuen Substanzen teuer, aber nach Ablauf der entsprechenden Patente werden die Präparate letztlich alle preisgünstiger werden.

Dennoch ist es notwendig, durch eine unabhängige klinische Forschung den Stellenwert der neuen Medikamente im Praxisalltag permanent zu überprüfen und zu optimieren. Die Zulassung von Medikamenten regelt meist nur das Inverkehrbringen von Medikamenten in gewissen Indikationen. Die Zulassung regelt und prüft *nicht* den Wert und Nutzen neuer Medikamente unter Alltagsbedingungen. Viele neue, teure Medikamente werden breit eingesetzt, weil ihr gezielter Wert für bestimmte, molekular definierte Gruppen von Krebspatienten unbekannt ist.

Die Politik muss hierfür neue Rahmenbedingungen schaffen, um akademische, unabhängige klinische Forschung zu stärken, damit der Erkenntnisgewinn in der Onkologie nicht vorwiegend bis ausschließlich in Studien erarbeitet wird, die von der pharmazeutischen Industrie (mit)finanziert sind.

Fazit

Der gezielte Einsatz von TKI bei Patienten, deren Tumore von der entsprechenden Tyrosinkinase abhängig sind, führt zu ausgeprägtem klinischen Erfolg. Insgesamt weist diese Klasse an Medikamenten ein relativ günstiges Nebenwirkungsprofil auf. Entscheidend für den gezielten Einsatz ist

eine qualitätskontrollierte und sensitive molekulare Diagnostik. Der ungezielte Einsatz führt dagegen bei einer Reihe der TKI zu Nebenwirkungen, aber nicht zu dem erhofften klinischen Erfolg. Um auch in Zukunft die Entwicklung dieser neuen Medikamentenklasse rasch voranzutreiben, ist die enge Verzahnung der klinischen Forschung, der präklinischen Entwicklung und der molekularen Diagnostik unverzichtbar.

Literatur

- Wood, L. D. / Parsons, D. / W. / Jones, S. et al.: The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. In: *Science* 318 (2007), 1108–1113.
- Pleasance, E. D. / Cheetham, R. K. / Stephens, P.J. et al.: A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. In: *Nature* 463 (2010), 191–196.
- Dalgliesh, G. L. / Furge, K. / Greenman, C. et al.: Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. In: *Nature* 463 (2010), 360–363
- Pleasance, E. D. / Stephens, P.J. / O’Meara, S. et al.: A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure. In: *Nature* 463 (2010), 184–190.
- Greenman, C. / Wooster, R. / Futreal, P.A. et al.: Statistical analysis of pathogenicity of somatic mutations in cancer. In: *Genetics* 173 (2006), 2187–2198.
- Weinstein, I. B.: Cancer. Addiction to oncogenes – the Achilles heel of cancer. In: *Science* 297 (2002), 63–64.
- Greenman, C. / Stephens, P. / Smith, R. et al.: Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. In: *Nature* 446 (2007), 153–158.
- Parsons, D. W. / Jones, S. / Zhang, X. et al.: An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. In: *Science* 321 (2008), 1807–1812.
- Blume-Jensen, P. / Hunter, T.: Oncogenic kinase signalling. In: *Nature* 411 (2001), 355–365.
- Chan, S. / Scheulen, M. E. / Johnston, S. et al.: Phase II study of temsirolimus (CCI-779), a novel inhibitor of mTOR, in heavily pre-treated patients with locally advanced or metastatic breast cancer. In: *Journal of Clinical Oncology* 23 (2005), 5314–5322.

- Druker, B. J. / Guilhot, F. / O'Brien, S. G. et al.: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. In: *The New England Journal of Medicine* 355 (2006), 2408–2417.
- Gomez, H. L. / Doval, D. C. / Chavez, M. A. et al.: Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. In: *Journal of Clinical Oncology* 26 (2008), 2999–3005.
- Hilberg, F. / Roth, G. J. / Krssak, M. et al.: BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. In: *Cancer Research* 68 (2008), 4774–4782.
- Lynch, T. J. / Bell, D. W. / Sordella, R. et al.: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. In: *The New England Journal of Medicine* 350 (2004), 2129–2139.
- Maira, S. M. / Stauffer, F. / Brueggen, J. et al.: Identification and characterization of NVP-BEZ235, a new orally available dual phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitor with potent in vivo antitumor activity. In: *Molecular Cancer Therapeutics* 7 (2008), 1851–1863.
- Smalley, K. S. / Flaherty, K. T.: Integrating BRAF/MEK inhibitors into combination therapy for melanoma. In: *British Journal of Cancer* 100 (2009), 431–435.
- Zou, H. Y. / Li, Q. / Lee, J. H. et al.: An orally available small-molecule inhibitor of c-Met, PF-2341066, exhibits cytoreductive antitumor efficacy through antiproliferative and antiangiogenic mechanisms. In: *Cancer Research* 67 (2007), 4408–4417.
- Slamon, D. J. / Leyland-Jones, B. / Shak, S. et al.: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. In: *The New England Journal of Medicine* 344 (2001), 783–792.
- Cobleigh, M. A. / Vogel, C. L. / Tripathy, D. et al.: Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. In: *Journal of Clinical Oncology* 17 (1999), 2639–2648.
- Untch, M. / Rezai, M. / Loibl, S. et al.: Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. In: *Journal of Clinical Oncology* 28 (2010), 2024–2031.
- Piccari-Gebhart, M. J. / Procter, M. / Leyland-Jones, B. et al.: Trastu-

- zumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. In: *The New England Journal of Medicine* 353 (2005), 1659–1672.
- Druker, B. J. / Sawyers, C. L. / Kantarjian, H. et al.*: Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. In: *The New England Journal of Medicine* 344 (2001), 1038–1042.
- Heinrich, M. C. / Corless, C. L. / Duensing, A. et al.*: PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. In: *Science* 299 (2003), 708–710.
- Hirota, S. / Isozaki, K. / Moriyama, Y. et al.*: Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. In: *Science* 279 (1998), 577–580.
- Heinrich, M. C. / Corless, C. L. / Demetri, G. D. et al.*: Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. In: *Journal of Clinical Oncology* 21 (2003), 4342–4349.
- Cohen, M. H. / Farrell, A. / Justice, R. et al.*: Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. In: *Oncologist* 14 (2009), 174–180.
- De Matteo, R. P. / Lewis, J. J. / Leung, D. et al.*: Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. In: *Annals of Surgery* 231 (2000), 51–58.
- Shepherd, F. A. / Rodrigues Pereira, J. / Ciuleanu, T. et al.*: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. In: *The New England Journal of Medicine* 353 (2005), 123–132.
- Paez, J. G. / Janne, P. A. / Lee, J. C. et al.*: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. In: *Science* 304 (2004), 1497–1500.
- Sharma, S. V. / Bell, D. W. / Settleman, J. et al.*: Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. In: *Nature Reviews Cancer* 7 (2007), 169–181.
- Tsao, M. S. / Sakurada, A. / Cutz, J. C. et al.*: Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. In: *The New England Journal of Medicine* 353 (2005), 133–144.
- Cappuzzo, F. / Hirsch, F. R. / Rossi, E. et al.*: Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-

- cell lung cancer. In: *Journal of the National Cancer Institute* 97 (2005), 643–655.
- Maemondo, M. / Inoue, A. / Kobayashi, K. *et al.*: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. In: *The New England Journal of Medicine* 362 (2010), 2380–2388.
- Mok, T. S. / Wu, Y. L. / Thongprasert, S. *et al.*: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. In: *The New England Journal of Medicine* 361 (2009), 947–957.
- Rosell, R. / Moran, T. / Queralt, C. *et al.*: Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. In: *The New England Journal of Medicine* 361 (2009), 958–967.
- Sandler, A. / Gray, R. / Perry, M. C. *et al.*: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. In: *The New England Journal of Medicine* 355 (2005), 2542–2550.
- Schiller, J. H. / Harrington, D. / Belani, C. P. *et al.*: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. In: *The New England Journal of Medicine* 346 (2002), 92–98.
- Weiss, J. / Sos, M. L. / Seidel, D. *et al.*: Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer. In: *Science Translational Medicine* 2 (2011), 62ra93.
- Soda, M. / Choi, Y. L. / Enomoto, M. *et al.*: Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. In: *Nature* 448 (2007), 561–566.
- Soda, M. / Takada, S. / Takeuchi, K. *et al.*: A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A* 105 (2008), 19893–19897.
- Kwak, E. L. / Bang, Y. J. / Camidge, D. R. *et al.*: Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. In: *The New England Journal of Medicine* 363 (2010), 1693–1703.
- Kobayashi, S. / Boggon, T. J. / Dayaram, T. *et al.*: EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *The New England Journal of Medicine* 352 (2005), 786–792.
- Engelman, J. A. / Zejnullahu, K. / Mitsudomi, T. *et al.*: MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. In: *Science* 316 (2007), 1039–1043.
- Sos, M. L. / Koker, M. / Weir, B. A. *et al.*: PTEN loss contributes to

- erlotinib resistance in EGFR-mutant lung cancer by activation of Akt and EGFR. In: *Cancer Research* 69 (2009), 3256–3261.
- Kantarjian, H. / Shah, N. P. / Hochhaus, A. et al.: Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. In: *The New England Journal of Medicine* 362 (2010), 2260–2270.
- Saglio, G. / Kim, D. W. / Issaragrisil, S. et al.: Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. In: *The New England Journal of Medicine* 362 (2010), 2251–2259.
- Regales, L. / Gong, Y. / Shen, R. et al.: Dual targeting of EGFR can overcome a major drug resistance mutation in mouse models of EGFR mutant lung cancer. In: *The Journal of Clinical Investigation* 119 (2009), 3000–3010.
- Yap, T. A. / Vidal, L. / Adam, J. et al.: Phase I trial of the irreversible EGFR and HER2 kinase inhibitor BIBW 2992 in patients with advanced solid tumors. In: *Journal of Clinical Oncology* 28 (2010), 3965–3972.
- Loriot, Y. / Perlemuter, G. / Malka, D. et al.: Drug insight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancer therapy. In: *Nature Clinical Practice Oncology* 5 (2008), 268–278.
- Hartmann, J. T. / Haap, M. / Kopp, H. G. et al.: Tyrosine Kinase Inhibitors – A Review on Pharmacology, Metabolism and Side Effects. In: *Current Drug Metabolism*, 10 (2009), 470–481.

Anmerkungen

- ¹ Wood et al. 2007; Pleasance / Cheetham et al. 2010; Dalglish et al. 2010; Pleasance / Stephens et al. 2010.
- ² Greenman et al. 2006.
- ³ Weinstein 2002.
- ⁴ Ebd.
- ⁵ Greenman et al. 2007; Parsons et al. 2008.
- ⁶ Blume-Jensen et al. 2001; Chan et al. 2005; Druker et al. 2006; Gomez et al. 2008; Hilberg et al. 2008; Lynch et al. 2004; Maira et al. 2009; Smalley et al. 2009; Zou et al. 2007.
- ⁷ Slamon et al. 2001; Cobleigh et al. 1999; Untch et al. 2010; Piccart-Gebhart et al. 2005.
- ⁸ Druker et al. 2006; Druker et al. 2001.
- ⁹ Heinrich / Corless / Duensing et al. 2003; Hirota et al. 1998.

- ¹⁰ Heinrich / Corless / Demetri et al. 2003; Cohen et al. 2009.
- ¹¹ De Matteo et al. 2000.
- ¹² Shepherd et al. 2005.
- ¹³ Lynch et al. 2004; Paez et al. 2004.
- ¹⁴ Sharma et al. 2007.
- ¹⁵ Ebd.
- ¹⁶ Tsao et al. 2005; Capuzzo et al. 2005; Maemondo et al. 2010; Mok et al. 2009.
- ¹⁷ Maemondo et al. 2010; Mok et al. 2009; Rosell et al. 2009; Sandler et al. 2006; Schiller et al. 2002.
- ¹⁸ Weiss et al. 2011.
- ¹⁹ Soda et al. 2007.
- ²⁰ Soda et al. 2008.
- ²¹ Kwak et al. 2010.
- ²² Kobayashi et al. 2005.
- ²³ Engelman et al. 2007.
- ²⁴ Sos et al. 2009.
- ²⁵ Kantarjian et al. 2010; Saglio et al. 2010.
- ²⁶ Regales et al. 2009; Yap et al. 2008.
- ²⁷ Lorient et al. 2008.
- ²⁸ Hartmann et al. 2009.
- ²⁹ Ebd.