

Rationele combinaties van doelgerichte therapieën

Rational combinations of targeted therapies

F.H. Groenendijk en R. Bernards

Samenvatting

De behandeling van kanker verandert langzaam maar zeker van een orgaan- of weefselgebaseerde behandelwijze naar het gebruik van doelgerichte therapie die is gebaseerd op de oncogene processen die zijn ontspoord bij de individuele patiënt (therapie op maat). Deze doelgerichte geneesmiddelen hebben vaak belangrijke, maar kortdurende, effecten. In dit artikel geven wij een vooruitblik op het gebruik van rationele combinaties van deze doelgerichte middelen, waardoor de overleving van kanker aanzienlijk zou moeten kunnen verbeteren.

(Ned Tijdschr Oncol 2013;10:25-31)

Summary

The treatment of cancer is changing slowly from organ or tissue type based therapies towards targeted therapies based on oncogenic processes that fuel the growth of tumours in individual patients (personalized medicine). These targeted therapies often have impressive, but short-lived, effects. In this article, we give an outlook on the use of rational combinations of targeted therapies, which have the potential to improve the survival of cancer significantly.

Doelgerichte therapie: een nieuwe strategie bij de behandeling van kanker

Bij de conventionele behandeling van kanker staat vaak het orgaan of weefsel van origine centraal. Dit was begrijpelijk in een tijd dat er nog weinig bekend was over de moleculaire oorzaak van kanker. Het kankeronderzoek in de laatste decennia heeft aangetoond dat kanker het resultaat is van de sequentiële verwerving van genetische veranderingen en dat deze veranderingen heel verschillend kunnen zijn tussen tumoren met eenzelfde histologische classificatie (intertumorheterogeniteit) en kunnen zelfs verschillen binnen dezelfde tumor (intratumorheterogeniteit). De intertumorheterogeniteit maakt het enerzijds noodzakelijk om kankertherapie op het individu af te stemmen ('personalized medicine', 'precision

medicine' of 'therapie op maat'), anderzijds stelt de intratumorheterogeniteit de totstandkoming van geïndividualiseerde therapie voor een grote uitdaging in de komende decennia. In dit artikel bespreken wij allereerst de principes van doelgerichte therapie en de noodzaak om doelgerichte middelen te combineren. Vervolgens geven wij aan hoe deze combinaties op een rationele manier kunnen worden samengesteld en hoe wij denken dat dit in de nabije toekomst de behandeling van kanker verder zal gaan veranderen. In dit artikel richten wij ons specifiek op combinaties met doelgerichte, systemische geneesmiddelen. Dit sluit niet uit dat er ook andere voorbeelden van doelgerichte therapie te geven zijn, zoals bepaalde vormen van radiotherapie.

Kanker wordt veroorzaakt door oncogene processen

Auteurs: dhr. drs. F.H. Groenendijk, arts-onderzoeker, dhr. prof. dr. R. Bernards, medisch bioloog, afdeling Moleculaire Carcinogenese, Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. R. Bernards, medisch bioloog, afdeling Moleculaire Carcinogenese, Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, tel.: 020 512 19 52; e-mailadres: r.bernards@nki.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: Europese Unie FP7 programma COLTHERES, KWF kankerbestrijding, European Research Council (ERC).

Trefwoorden: combinatietherapie, doelgerichte therapie, 'oncogene addiction', resistentie, RNA-interferentie, 'synthetic lethality'

Key words: combination therapy, oncogene addiction, resistance, RNA interference, synthetic lethality, targeted therapy

Tabel 1. Een overzicht van de meest relevante voorbeelden van genotype en de voorspelbare respons op therapie.

Kankertype	Genotype	Therapie
acute myeloïde leukemie	mutant FLT3	quizartinib
coloncarcinoom	mutant KRAS	cetuximab (geen respons)
chronische eosinofiele leukemie	PDGFR-translocaties	imatinib
chronische myeloïde leukemie (CML)	BCR-ABL-translocatie	imatinib
resistente CML	mutant BCR-ABL-translocatie	dasatinib
gastro-intestinale stromatumor	mutant c-KIT	imatinib
mammacarcinoom	HER2-amplificatie	trastuzumab*
melanoom	mutant BRAF	vemurafenib
myelofibrose	mutant JAK2	ruxolitinib
niet-kleincellig longcarcinoom	mutant EGFR	erlotinib
niet-kleincellig longcarcinoom	ALK-translocatie	crizotinib
niet-kleincellig longcarcinoom	ROS1-translocatie	crizotinib

* Trastuzumab wordt strikt gezien alleen op basis van genotype gegeven wanneer een HER2-amplificatie is aangetoond; HER2-overexpressie bepaald door middel van immunohistochemie kan ook worden gezien in afwezigheid van een HER2-amplificatie.

die de tumorgroei faciliteren, de zogenoemde ‘oncogenic drivers’. De identificatie van deze ‘oncogenic drivers’ is in een stroomversnelling geraakt door de enorme verbeteringen in het bepalen van de DNA-sequentie van (delen van) kankergenomen. Soms leveren die grootschalige DNA-sequentieprojecten nieuwe genen op die frequent bij kanker zijn betrokken. Een voorbeeld hiervan is de recente ontdekking dat het gen *ARID1A* is gemuteerd in een hoog percentage heldercellige ovariumcarcinomen en endometriële adenocarcinomen.^{1,2} Kankercellen kunnen sterk afhankelijk zijn van deze genetische veranderingen. We spreken dan van ‘oncogene addiction’, omdat de kankercellen ‘verslaafd’ zijn aan het oncogen dat zij in zich dragen.³ Deze verslaving aan oncogenen verklaart waarom kankercellen die zo’n verslaving vertonen vaak sterk reageren op doelgerichte therapie die selectief de producten van deze oncogenen remmen. Voorbeelden hiervan zijn *BCR-ABL* bij chronische myeloïde leukemie, *EML4-ALK* bij niet-kleincellig longcarcinoom en gemuteerd *BRAF* bij melanoom.

De meest klinisch relevante voorbeelden van relaties tussen kankergenotype en therapiegevoeligheid zijn weergegeven in *Tabel 1*.

Resistentie tegen doelgerichte therapie

De doelgerichte therapieën worden nu hoofdzakelijk ingezet bij de behandeling van patiënten met een gemetastaseerde vorm van kanker, omdat de klinische studies met deze middelen worden uitgevoerd bij carcinomen in een gevorderd stadium en de middelen allereerst voor deze indicaties op de markt worden toegelaten. Gemetastaseerde carcinomen zijn vaak sterk heterogeen in de mutaties die het oncogene gedrag bepalen. Het gebruik van doelgerichte medicijnen als monotherapie is daardoor relatief ineffectief door het snel optreden van resistentie. Voorbeelden hiervan zijn de initiële responsen op *BRAF*-remming bij gemetastaseerd melanoom die indrukwekkend kunnen zijn, maar ook kortdurend, doordat er resistentie tegen dit medicijn optreedt

(zogenoemde secundaire resistentie).⁴ Dit fenomeen is ook gezien bij bijvoorbeeld de ALK-remmer crizotinib als monotherapie bij longkanker.⁵ Door de grote hoeveelheid tumorcellen bij patiënten met een gemetastaseerde vorm van kanker kunnen medicijnresistente varianten zeer snel ontstaan of kunnen pre-existente medicijnresistente varianten door de therapie worden uitgeselecteerd. Bij gastro-intestinale stromale tumoren (GIST) is de tijd tot het ontstaan van secundaire resistentie tegen imatinib dan ook omgekeerd gecorreleerd met de hoeveelheid tumor bij aanvang van de behandeling.^{6,7}

Doelgerichte therapie in de adjuvante setting

De positieve resultaten van doelgerichte therapieën in de gevorderde stadia van verschillende tumoren hebben geleid tot het opzetten van studies met doelgerichte therapieën in een adjuvante setting. De verwachting zou zijn dat door de kleinere hoeveelheid tumorcellen resistentie langzamer zou ontstaan, waardoor belangrijke winst in overleving zou kunnen worden geboekt. De resultaten van deze adjuvante studies met doelgerichte middelen zijn echter niet eensluidend. De klinische studie (NCCTG-N0147), waar de toevoeging van cetuximab aan FOLFOX-chemotherapie (oxaliplatin, 5-fluorouracil, leucovorin) in de adjuvante setting voor de behandeling van coloncarcinoom werd vergeleken, was bijvoorbeeld negatief. De toevoeging van cetuximab, een monokonaal antilichaam tegen epidermale groeifactorreceptor (EGFR) aan FOLFOX-chemotherapie in de adjuvante setting heeft geen toegevoegde waarde.⁸ Twee voorbeelden waarbij het gebruik van doelgerichte therapie in de adjuvante setting wel toegevoegde waarde heeft, zijn trastuzumab voor borstkanker en imatinib voor GIST's. De studies met deze medicijnen laten zien dat doelgerichte therapie in de adjuvante setting ook kan leiden tot een verbeterde overleving. Trastuzumab, een monokonaal antilichaam tegen HER2, is getest in verschillende studies in de adjuvante setting na of in combinatie met chemotherapie bij patiënten met HER2-positieve operabele borstkanker. De toevoeging van trastuzumab leidt tot een verbeterde ziektevrije overleving en totale overleving.⁹⁻¹¹ De resultaten van 2 grote klinische studies waar imatinib in de adjuvante setting voor GIST wordt getest zijn gepubliceerd. De eerste studie laat een toegevoegde waarde zien van imatinib op de recidievrije overleving.¹² De tweede

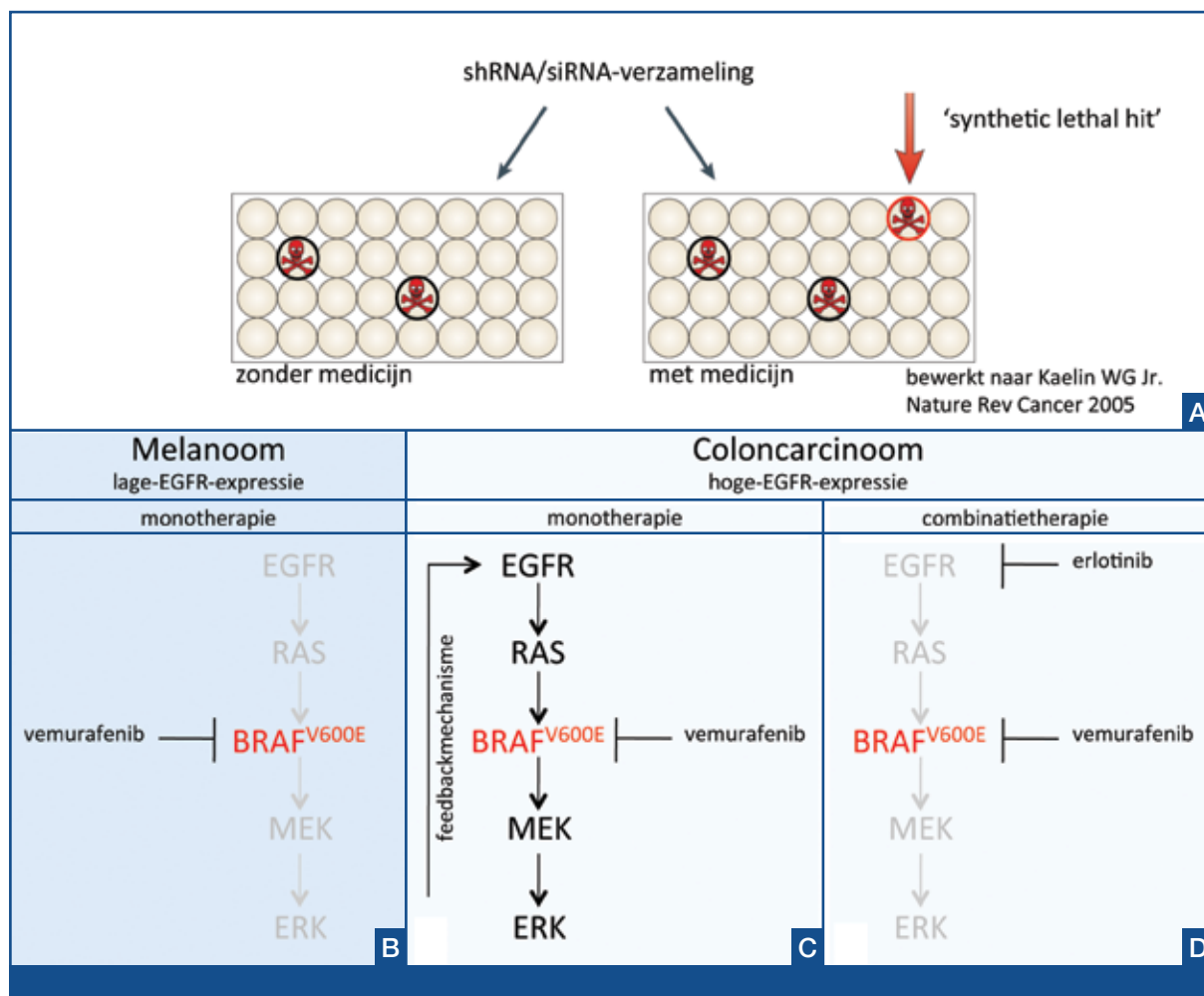
studie laat zien dat 3 jaar adjuvante therapie met imatinib in vergelijking met 1 jaar adjuvante imatinib-therapie een verbeterde recidievrije overleving geeft en bovendien een verbeterde totale overleving.¹³

Een verklaring voor het negatieve resultaat van cetuximab in de adjuvante setting is het relatief zwakke therapeutische effect wat cetuximab heeft in de gemetastaseerde setting in vergelijking met bijvoorbeeld trastuzumab en imatinib bij respectievelijk borstkanker en GIST. Verder is het zo dat er voor cetuximab alleen een genetische biomarker is om patiënten te excluseren (*KRAS*-mutatie), maar er geen positieve biomarker is om de patiënten te selecteren die baat zullen hebben bij behandeling met cetuximab. Hierdoor is het selecteren van patiënten die mogelijk baat hebben bij cetuximab suboptimaal. Niettemin is de verwachting dat in de toekomst de plaats van doelgerichte therapie zal verschuiven van de gemetastaseerde setting naar de (neo)adjuvante setting.

Doelgerichte therapie in combinatie met chemotherapie of radiotherapie

Hoewel een belangrijk deel van het huidige kankeronderzoek zich richt op combinaties van nieuwe doelgerichte therapieën, is het een logische (tussen) stap om de doelgerichte therapieën te combineren met conventionele cytotoxische chemotherapie en radiotherapie. Een voorbeeld waarbij dit heeft geleid tot een nieuwe standaardbehandeling, is de toevoeging van cetuximab aan platinumgebaseerde chemotherapie of een hoge dosis radiotherapie in de behandeling van het locoregionaal uitgebreide of gemetastaseerde plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied.^{14,15} Dat het toevoegen van doelgerichte therapie aan chemotherapie niet altijd leidt tot een verbeterde respons en overleving laten 2 studies zien bij niet-kleincellig longcarcinoom waarin erlotinib werd toegevoegd aan chemotherapie. Dit heeft mogelijk te maken met het feit dat in deze studies erlotinib werd toegevoegd aan chemotherapie in een patiëntenpopulatie die niet was geselecteerd voor mutaties in *EGFR*, het genotype waarin erlotinib als monotherapie een effect heeft.^{16,17}

Een nieuwe ontwikkeling is het inzetten van doelgerichte therapie tegen mechanismen die tumorcellen gebruiken om te ontsnappen aan celdood geïnduceerd door behandeling met chemotherapie. Bij acute myeloïde leukemie is er een heterogene respons op chemotherapie: patiënten met een blijvende complete



Figuur 1. Het gebruik van RNA-interferentiescreens voor het opsporen van 'synthetic lethal'-interacties. De shRNA's/siRNA's die alleen in de aanwezigheid van het medicijn leiden tot celdood worden als 'synthetic lethal hits' beschouwd (A). *BRAF(V600E)*-gemuteerde melanomen zijn gevoelig voor de *BRAF*-kinaseremmer vemurafenib (B). Coloncarcinomen met dezelfde *BRAF*-mutatie zijn niet gevoelig voor vemurafenib door een feedbackmechanisme, wat leidt tot verhoogde activiteit van EGFR (C). Het combineren van vemurafenib met een EGFR-remmer, erlotinib, kan de cellen weer gevoelig maken (D).

remissie met chemotherapie tegenover patiënten die nooit een remissie met chemotherapie bereiken of patiënten die na een initiële remissie een recidief ontwikkelen. Voor deze heterogene klinische respons was lange tijd geen biologische verklaring. In een recent gepubliceerd artikel in 'Cell' door Letai et al. worden deze verschillen in respons verklaard door de verschillen tussen tumorcellen in de zogenoemde 'priming' of 'gereedheid' om apoptotische celdood te ondergaan.¹⁸ Dit ondersteunt eerdere observaties dat deze 'priming' een belangrijke determinant is voor de klinische chemogevoeligheid in andere kankertypen, zoals multipel myeloom, acute lymfoblastische leukemie en ovariumcarcinoom.¹⁹ Tumorcellen kunnen meer in 'gereedheid' worden

gebracht om apoptose te ondergaan door het remmen van anti-apoptotische eiwitten uit de BCL-2-familie. Een therapeutische mogelijkheid die hieruit volgt is om tumorcellen voorafgaand aan of gelijktijdig met de chemotherapiebehandeling te 'primen' voor apoptotische celdood door BCL-2-remmers te gebruiken. Meerdere van deze BCL-2-remmers, zoals genasense, obatoclastax, ABT-199 (GDC-0199) en ABT-263 (navitoclax), bevinden zich momenteel al in klinische fase I-III-studies (zie www.clinicaltrials.gov).

Combinatietherapie en het concept van 'synthetic lethality'

De indrukwekkende maar kortdurende effecten van

de doelgerichte therapieën als monotherapie hebben geleid tot het besef dat de focus moet komen te liggen op de ontwikkeling van nieuwe en meer efficiënte combinatietherapieën. De behandeling van kanker kan in dit opzicht worden vergeleken met de behandeling van patiënten met humaan immuundeficiëntievirus (hiv). Een doorbraak in de behandeling van hiv werd in 1996 bereikt door meerdere antiretrovirale middelen uit verschillende klassen als combinatietherapie te introduceren. Met deze combinatietherapie kon hiv voor het eerst succesvol worden behandeld en is hiv van een dodelijke ziekte veranderd in een chronische ziekte. De meest effectieve cocktail van antiretrovirale middelen kan inmiddels worden voorspeld door de patiëntspecifieke mutaties in de hiv-genen te vergelijken met een database van bekende gevoeligheden van mutante hiv-virussen.²⁰

Maar welke combinaties van doelgerichte therapieën zijn het meest effectief voor de behandeling van kanker? Tot op heden worden combinaties vaak getest in klinische studies volgens de 'trial-and-error'-methode, zonder dat er een duidelijke (pre)klinische rationale voor die combinatie is. Dat lang niet alle combinaties van doelgerichte middelen effectief zijn, werd onlangs pijnlijk duidelijk. In de CAIRO2-studie werd geëvalueerd of bij gemetastaseerd coloncarcinoom het toevoegen van cetuximab aan de standaard eerstelijnsbehandeling, bestaande uit een combinatie van chemotherapie en het anti-VEGF-antilichaam bevacizumab, een effect had op overleving en kwaliteit van leven. Uit de resultaten van deze studie bleek dat de toevoeging van cetuximab resulteerde in een significant kortere progressievrije overleving, inferieure kwaliteit van leven en een toename in het aantal graad 3- en 4-bijwerkingen.²¹

Bij het ontwikkelen van meer rationele combinatietherapieën kan daarom beter gebruik worden gemaakt van het concept van 'synthetic lethality'. 'Synthetic lethality' is een concept waarin het blokkeren van de activiteit van 2 genen/eiwitten leidt tot sterk verminderde celdeling of celdood, terwijl de remming van deze genen/eiwitten afzonderlijk dit niet doet. Vooral als 1 van de 2 genen gemuteerd is in kanker, is deze aanpak in theorie bijzonder krachtig, omdat gezonde cellen deze genetische interactie dan niet zouden moeten vertonen. Een bijna klassiek voorbeeld van dit type 'synthetic lethality' is de vinding dat cellen met defecten in de DNA-'repair'-genen *BRCA1* en *BRCA2* selectief worden gedood door behandeling met poly-ADP-ribosepolymerase (PARP)-

remmers, terwijl cellen zonder *BRCA*-mutatie hiervoor veel minder gevoelig zijn.²² Dit is vervolgens ook klinisch relevant gebleken.²³

Voor het opsporen van 'synthetic lethal'-interacties kan gebruik worden gemaakt van genetische screens met RNA-interferentietechnologie. Hierbij wordt een verzameling van 'short hairpin'-RNA's (shRNA's) of 'small interfering'-RNA's (siRNA's) gebruikt die selectief de expressie van genen in de cellen kan onderdrukken. Door deze verzameling shRNA's of siRNA's te screenen in zowel aanwezigheid als afwezigheid van een bestaand kankermedicijn kan een mogelijke 'synthetic lethal'-interactie worden gevonden wanneer het alleen leidt tot celdood in de aanwezigheid van het medicijn, waardoor het medicijn veel effectiever wordt (zie *Figuur 1A*, pagina 28). Een recent voorbeeld hiervan is de ontdekking in ons laboratorium waarom *BRAF*-gemuteerde coloncarcinomen, in tegenstelling tot melanomen met dezelfde *BRAF*-mutatie, niet reageren op de *BRAF*-remmer vemurafenib. Door *BRAF(V600E)* gemuteerde coloncarcinoomcellen (5-10% van alle coloncarcinomen zijn *BRAF*-gemuteerd) te infecteren met shRNA's tegen alle kinasen in aanwezigheid van vemurafenib, werd ontdekt dat remming van EGFR de cellen gevoelig kan maken voor vemurafenib. De behandeling van *BRAF(V600E)*-gemuteerde coloncarcinoomcellen met vemurafenib leidt door een feedbackmechanisme tot een verhoogde activiteit van het EGFR-eiwit, waardoor deze cellen ongevoelig zijn voor vemurafenib (primaire resistentie). Door vervolgens in deze cellen vemurafenib te combineren met een EGFR-remmer (bijvoorbeeld erlotinib) worden de cellen weer gevoelig voor vemurafenib (zie *Figuur 1B-D*, pagina 28).²⁴ Op basis van deze vinding wordt nu een klinische studie opgezet om *BRAF*-gemuteerde colontumoren te behandelen met een combinatie van *BRAF*- en EGFR-remmers.

Toekomstperspectief

Kunnen we straks kanker de baas worden door gebruik te maken van rationeel gekozen combinaties van doelgerichte middelen? Eerder in dit overzichtsartikel werd de vergelijking tussen de behandeling van kanker en de behandeling van hiv gemaakt. De hoog mutagene retrovirussen zijn in zekere zin vergelijkbaar met hoog mutagene kankercellen. Resistentie tegen combinatietherapie voor hiv door een zich aanpassend virus kan worden bestreden door het genotype van het dominante virus dat uit een patiënt

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Intertumorheterogeniteit maakt het noodzakelijk om kankertherapie op het individu af te stemmen ('therapie op maat'). Hiervoor kan gebruik worden gemaakt van nieuwe, doelgerichte therapieën met een specifiek aangrijpingspunt op cellulair niveau.
2. De indrukwekkende maar kortdurende effecten van deze doelgerichte therapieën als monotherapie hebben geleid tot het besef dat de focus moet komen te liggen op de ontwikkeling van nieuwe en meer efficiënte combinatietherapieën.
3. Bij het rationaal ontwikkelen van de combinatietherapieën kan gebruik worden gemaakt van het concept van 'synthetic lethality'.

wordt geïsoleerd opnieuw te sequencen en op basis hiervan de medicijncocktail aan te passen. In analogie hiermee zou het ook mogelijk moeten zijn om de opkomende resistentie tegen (combinaties van) doelgerichte kankertherapieën in een vroeg stadium te identificeren. Het is hiervoor noodzakelijk om de mutaties die ontstaan in de tumor onder selectiedruk van de therapie nauwkeurig te kunnen monitoren. Bij voorkeur zou zo'n monitoring non-invasief moeten zijn, gezien het feit dat gemetastaseerde laesies niet altijd bereikbaar zijn voor biotering. Recentelijk is duidelijk geworden dat de meeste patiënten met gemetastaseerde ziekte belangrijke hoeveelheden circulerend celvrij tumor-DNA in het bloed hebben. Dit DNA kan relatief eenvoudig worden getest op de aanwezigheid van mutaties door 'deep sequencing' van een geselecteerde set genen. Door over de tijd te monitoren wat er gebeurt met de specifieke mutaties na de start van de behandeling, kan de respons op de behandeling worden gevolgd en kunnen nieuwe, opkomende mutaties worden gevonden. Deze mutaties geven mogelijk nieuwe aangrijpingspunten om, vergelijkbaar met hiv-behandeling, de combinatietherapie zo aan te passen dat de ziekte opnieuw behandelbaar wordt. Dat dit klinisch op korte termijn mogelijk kan worden, bewijzen 2 artikelen in 'Nature' van juni 2012.^{25,26} Beide artikelen laten zien dat het optreden van tumorprogressie tijdens behandeling met EGFR-remmers tot 10 maanden voor het klinisch detecteerbaar worden van de progressie te voorspellen valt door de detectie van KRAS-mutaties in het celvrije circulerende tumor-DNA in het bloed van deze patiënten. In vitro is het toevoegen van een MEK-remmer aan de EGFR-remmer voldoende om cellen die door een

KRAS-mutatie resistent zijn geworden weer gevoelig te maken voor de EGFR-remmer.

Conclusie

Of de sequentiële toediening van rationeel gekozen combinatietherapieën het mogelijk maakt om kanker als ziekte te controleren en, net als hiv, in een chronische ziekte te veranderen, is nog onduidelijk, maar de vooruitzichten zijn veelbelovend.

Referenties

1. Jones S, Wang TL, Shih leM, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science* 2010;330:228-31.
2. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010;363:1532-43.
3. Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes – the Achilles heel of cancer. *Science* 2002;297:63-4.
4. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:809-19.
5. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med* 2010;363:1734-39.
6. Van Glabbeke M, Verwij J, Casali PG, et al. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:5795-804.
7. Blesius A, Cassier PA, Ray-Coquard IL, et al. Who are the long responders to imatinib (IM) in patients with advanced GIST? Results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomized phase III

trial. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl):10048.

8. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:1383-93.

9. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-83.

10. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.

11. Rohmond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.

12. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:1097-104.

13. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:1265-72.

14. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1116-27.

15. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.

16. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5892-99.

17. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the tarceva lung cancer investigation trial. *J Clin Oncol* 2007;25:1545-52.

18. Vo TT, Ryan J, Carrasco R, et al. Relative mitochondrial priming of myeloblasts and normal HSCs determines chemotherapeutic success in AML. *Cell* 2012;151:344-55.

19. Ni Chonghaile T, Sarosiek KA, Vo TT, et al. Pretreatment mitochondrial

priming correlates with clinical response to cytotoxic chemotherapy. *Science* 2011;334:1129-33.

20. Pattery T, Verlinden Y, De Wolf H, et al. Development and performance of conventional HIV-1 phenotyping (Antivirogram®) and genotype-based calculated phenotyping assay (virco®TYPE HIV-1) on protease and reverse transcriptase genes to evaluate drug resistance. *Intervirology* 2012;55:138-46.

21. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:563-72.

22. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as therapeutic strategy. *Nature* 2005;434:917-21.

23. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361:123-34.

24. Prahallad A, Sun C, Huang S, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature* 2012;483:100-3.

25. Misale S, Yaeger R, Hobor S, et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature* 2012;486:532-6.

26. Diaz LA Jr, William RT, Wu J, et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. *Nature* 2012;486:537-40.

Aanbevolen referenties

- Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366:883-92.

- Kaelin WG Jr. The concept of synthetic lethality in the context of anti-cancer therapy. *Nature Rev Cancer* 2005;5:689-98.

- Majewski IJ, Bernards R. Taming the dragon: genomic biomarkers to individualize the treatment of cancer. *Nat Med* 2011;17:304-12.

Ontvangen 8 augustus 2012, geaccepteerd 11 december 2012.