

Medicatie bij longcarcinoom

INLEIDING

Longkanker bezet na borstkanker en darmkanker de derde plaats op de incidentieladder van maligniteiten. De incidentie in Nederland ligt rond de tienduizend nieuw gediagnosticeerde patiënten per jaar, waarbij het meestal gaat om de 'niet-kleincellige' vorm. Bij mannen neemt de incidentie af doordat zij sinds de jaren tachtig minder zijn gaan roken, maar bij vrouwen stijgt deze nog steeds.¹ Een huisarts in een normpraktijk ziet één of twee nieuwe longkankerpatiënten per jaar.

Longkanker is moeilijk te behandelen en veroorzaakt van alle maligniteiten nog steeds de meeste sterfte.² De aandoening is in principe te genezen door radicale verwijdering van de tumor, eventueel in combinatie met chemotherapie of bestraling, maar in de meeste gevallen is de tumor inoperabel of al uitgezaaid wanneer hij ontdekt wordt. De behandeling richt zich dan op levensverlenging en palliatie van de symptomen.

De laatste jaren is er wel enige vooruitgang geboekt in de behandeling. Nieuwe biotechnologische technieken hebben

het inzicht in de ontstaanswijze van longkanker vergroot. Zo is in de afgelopen vijf jaar komen vast te staan dat niet-kleincellige longcarcinomen niet altijd worden veroorzaakt door roken, maar soms ook door verworven genetische afwijkingen. Hierbij gaat het om mutaties in 'drivergenen', die de celgroei regelen. Deze zogeheten drivermutaties zijn gevonden in genen voor de epidermale groeifactorreceptor (EGFR) en andere eiwitten die belangrijk zijn voor celgroei en proliferatie, zoals ERBB (HER2/neu), BRAF en PI3K, en men heeft ook een translocatie gevonden die aangeduid wordt als EML4-ALK ('echinoderm microtubule associated protein like 4-anaplastic lymphoma kinase').^{3,4} Bij al deze genetische veranderingen gaat het om (fusie)genen die coderen voor een tyrosinekinase. Deze groep enzymen brengt een cascade van effecten op gang, zogeheten signaaltransductieroutes die leiden tot overleving of proliferatie van de cel. De mutaties zorgen dat het kinase constitutioneel continu actief is, waardoor de signaaltransductieroutes permanent in werking zijn zodat er geen rem meer staat op celgroei en -proliferatie.

Deze genetische achtergrond verschilt sterk van die van met roken geassocieerde longkanker.⁵ Het is belangrijk dat men de genetisch bepaalde vormen van longkanker kan herkennen, want zowel de prognose als de behandeling verschillen aanzienlijk, zozeer zelfs dat sommige onderzoekers spreken van een 'andere ziekte'.⁶

De [tabel] geeft een samenvatting van de standaardbehandelingen van 'reguliere' longkanker, die dus niet samenhangt met de genoemde mutaties. In dit artikel zal ik verder niet ingaan op deze vormen van longkanker en mij beperken tot de subgroep met EGFR-mutaties en de specifieke behandeling daarvan.

KLINIEK

De genoemde drivermutaties komen met name, maar niet uitsluitend, voor bij het adenocarcinoom van de long. De daadwerkelijke prevalentie is niet goed bekend omdat dit pas sinds

Samenvatting

Smit EF. Medicatie bij longcarcinoom. Huisarts Wet 2011;54(9):502-5. Van alle maligniteiten heeft longkanker nog steeds de grootste mortaliteit: ruim tienduizend sterfgevallen in 2010. Wel wordt er de laatste jaren vooruitgang geboekt in de behandeling van het meest voorkomende subtype, het niet-kleincellig longcarcinoom. Men heeft ontdekt dat naast roken – de voornaamste oorzaak – ook een aantal genetische mutaties een niet-kleincellig longcarcinoom kunnen veroorzaken. In Nederland gaat het dan om zo'n duizend nieuwe patiënten per jaar (10% van alle longkankerpatiënten), vooral niet-rokende vrouwen. Bij het stellen van de diagnose is de ziekte meestal al uitgezaaid en niet meer te genezen.

Bij een van deze genetisch bepaalde vormen van longkanker is de epidermale groeifactorreceptor (EGFR) betrokken. De behandeling ervan wijkt sterk af van die van een door roken veroorzaakte longkanker. In plaats van chemotherapie krijgen patiënten met een gemuteerd EGFR-gen 'targeted therapie' met een EGFR-remmer zoals gefitinib of erlotinib. De prognose is viermaal zo goed als die van patiënten zonder EGFR-mutatie (mediane overleving 36 in plaats van 9 maanden). De bijwerkingen, huiduitslag en diarree, zijn milder dan die van klassieke chemotherapie. Inmiddels zijn er ook targeted middelen in ontwikkeling die aangrijpen op andere mutaties, bijvoorbeeld in EML4-ALK. Kennis van deze ontwikkelingen kan de huisarts helpen minder snel te vervallen in therapeutisch nihilisme en adequaat in te spelen op bijwerkingen van de nieuwe middelen.

De kern

- Longkanker wordt meestal veroorzaakt door roken. Er zijn echter niet-kleincellige longcarcinomen die niet samenhangen met rookgedrag maar veroorzaakt worden door genetische mutaties. De best onderzochte mutatie is momenteel die in de epidermale groeifactorreceptor (EGFR).
- In Nederland gaat het om circa duizend patiënten per jaar (10% van alle longkankerpatiënten).
- Patiënten met dit type longkanker krijgen geen chemotherapie maar 'targeted' EGFR-remmers, en hebben een betere prognose (mediane overleving 36 versus 9 maanden).
- Belangrijke bijwerkingen van EGFR-remmers zijn acneïforme huiduitslag en diarree.

kort op grotere schaal wordt onderzocht. De prevalentie is het hoogst in Zuidoost-Azië (tot 50% van alle longcarcinomen), en is in de Kaukasische bevolking van Europa en Noord-Amerika naar schatting 15 tot 20%. Vertaald naar de Nederlandse situatie zijn dat ieder jaar ongeveer duizend nieuw gediagnosticeerde gevallen. Recente gegevens duiden erop dat eenderde van de patiënten buiten de klinisch gedefinieerde groep valt. Meestal wordt de diagnose gesteld bij (jonge) vrouwen die niet of nauwelijks gerookt hebben, maar de betreffende mutaties komen waarschijnlijk ook bij mannelijke rokers voor.⁷ Het is dan ook aangewezen om bij alle patiënten met een adenocarcinoom van de long op zoek te gaan naar deze mutaties.⁸ Dat heeft belangrijke consequenties voor de organisatie van de pathologisch-anatomische diagnostiek, want niet alle laboratoria beschikken over de benodigde expertise en moleculair-biologische technieken.

Voor zover bekend verschilt de klinische presentatie niet van die van de 'gewone', door roken veroorzaakte longkanker. Bij de meeste patiënten is de ziekte bij presentatie reeds gemetastaseerd, met een opvallende voorkeur voor uitzaaiingen in de long zelf. Bij patiënten met een nog resectabele tumor zijn de mutaties slechts zelden aangetroffen – maar het meeste onderzoek naar mutaties is dan ook gedaan bij patiënten met reeds gemetastaseerde ziekte.

De prognose van patiënten met een genetisch gedefinieerde vorm van longkanker is veel beter dan die van patiënten met 'gewone' longkanker. De beschikbare gegevens hebben vooral betrekking op patiënten met een EGFR-mutatie en gemetastaseerde ziekte. Volgens de meest recente meta-analyse is de mediane overleving van patiënten met uitgezaaide longkanker die chemotherapie ondergingen ongeveer 9 maanden.⁹ In het tot nog toe grootste westerse onderzoek was de mediane overleving van patiënten die behandeld konden worden met EGFR-remmers 36 maanden.⁷ Dat is viermaal zo lang en niet veel korter dan de overleving bij bijvoorbeeld gemetastaseerd mammacarcinoom. Ook in diverse chirurgische series is gebleken dat de aanwezigheid van een EGFR-mutatie de prognose positief beïnvloedt. Of dat ook geldt voor de andere genoemde drivermutaties is niet bekend. De eerste gegevens doen vermoeden dat het wel geldt voor de EML4-ALK-translocatie.

BEHANDELING

In de afgelopen jaren is ook voor longkanker een aantal targeted therapieën ontwikkeld die maatwerk mogelijk maakt (men noemt dit 'personalised medicine', al prefereren sommige auteurs de term 'precision medicine' omdat eigenlijk iedere behandeling van een kankerpatiënt 'personalised' moet zijn).¹⁰ Samen met de targeted therapieën voor gastro-intestinale stromaceltumoren (imatinib) en mammacarcinomen (trastuzumab) behoren die voor longcarcinomen tot de succesvolste in de 'personalised medicine'.

EGFR-remmers

Al in de jaren zeventig was bekend dat EGFR tot overexpressie kan komen in longcarcinoom. Pas in de jaren negentig

Tabel Standaardbehandelingen in de verschillende stadia van 'reguliere' longkanker

Ziekte	Stadiëring	Behandeling
Kleincellig longcarcinoom (20%)	beperkte ziekte (één thoraxhelft)	intensieve chemotherapie en radiotherapie, waaronder profylactische schedelbestraling
	uitgebreide ziekte (verdere uitbreiding)	chemotherapie, profylactische schedelbestraling
Niet-kleincellig longcarcinoom (80%)*	stadium I A/B (T1-2N0M0)	resectie
	stadium II A/B (T1-2N1M0/T3N0M0)	resectie + adjuvante chemotherapie
	stadium III A/B (T1-3N2M0/T1-4N3M0)	gelijktijdige chemoradiatie
	stadium IV (TxNxM1)	chemotherapie

*Bij mutatie van het gen EGFR behandeling met EGFR-remmer, zie verder.

kwamen er middelen die deze overexpressie specifiek tegengingen, EGFR-remmers. Het ging om een monoklonaal antilichaam, cetuximab, en twee tyrosinekinaseremmers (TKI's), de zogeheten kleine moleculen gefitinib en erlotinib. Cetuximab bindt aan het extracellulaire deel van de receptor, de kleine moleculen binden aan het intracellulaire deel. Cetuximab wordt intraveneus toegediend, de twee TKI's oraal. De bijwerkingen van de drie middelen zijn over het algemeen mild en blijven meestal beperkt tot een reversibele acneachtige huidruptie en diarree [kader]. De acne kan worden behandeld met antibiotica en de ernstige diarree met loperamide, maar de bijwerkingen kunnen op de lange termijn (maanden of jaren) toch als zeer hinderlijk worden ervaren. Ze zijn soms een reden om de behandeling te onderbreken of te staken.¹¹

Abstract

Smit EF. *Treatment of lung cancer*. Huisarts Wet 2011;54(9):502-5.

Lung cancer still has the highest mortality rate of the cancers, with more than 10,000 deaths occurring in 2010. However, advances have been made in the treatment of the most common subtype, non-small cell lung cancer. This type of cancer is caused not only by smoking (the main cause) but also by a number of genetic mutations. In the Netherlands, genetic mutations are responsible for about 1000 new cases of lung cancer a year (about 10% of all lung cancer cases), mainly in non-smoking women. At the time of diagnosis, the disease is often disseminated and no longer curable.

The epidermal growth factor receptor (EGFR) is involved in one of these genetically determined types of lung cancer, and the treatment of this type of cancer is very different from that of lung cancer caused by smoking. Instead of chemotherapy, patients with an EGFR gene mutation receive targeted therapy with an EGFR inhibitor such as gefitinib or erlotinib. They have a better prognosis than patients without the EGFR gene mutation (median survival of 36 months compared with 9 months, respectively). Moreover, the side effects of EGFR inhibitor therapy, skin rash and diarrhoea, are milder than those of traditional chemotherapy. Targeted treatments focusing on other mutations, such as EML4-ALK, are currently in development. Knowledge of these recent developments can help prevent general practitioners from becoming negative about treatment options and enable them to respond adequately to the side effects of these new agents.

De eerste klinische onderzoeken met dit type medicijnen werden al uitgevoerd voordat de relevantie van de activerende EGFR-mutaties bekend was.^{12,13} De onderzoekers merkten op dat de behandeling sporadisch leidde tot snelle en langdurige remissies, zozeer zelfs dat zij spraken van een lazarusrespons.¹⁴ Dit fenomeen bleef niet onopgemerkt in de lekenpers, en met name in de Verenigde Staten werd de druk van de publieke opinie zo groot dat de FDA gefitinib voorwaardelijk op de markt toeliet nog voordat er fase-III-onderzoek gedaan was.

In 2004 constateerden drie onderzoeksgroepen in de Verenigde Staten vrijwel tegelijkertijd dat de remissies na behandeling met TKI's samenhangen met activerende EGFR-mutaties.¹⁵⁻¹⁷ Deze mutaties treden vrijwel alleen op in het intracellulaire gedeelte van het receptoreiwit en zorgen ervoor dat de EGFR constitutioneel geactiveerd wordt. Tegelijk echter maken ze de patiënt ook gevoeliger voor EGFR-TKI's, die aan het veranderde intracellulaire gedeelte van de groeifactorreceptor binden en zo de signaaltransductieroute onderbreken, waardoor de kankercellen massaal in apoptose (geprogrammeerde celdood) gaan. Deze ontdekking werd in later onderzoek diverse malen bevestigd. Een belangrijk Zuidoost-Aziatisch onderzoek toonde voor het eerst aan dat sommige patiëntengroepen inderdaad langer in leven bleven dankzij een EGFR-remmer.¹⁸ De onderzoekspopulatie bestond uit patiënten met een adenocarcinoom die niet of weinig gerookt hadden. Zij kregen óf wel de standaard chemotherapie (carboplatine-paclitaxel) óf gefitinib. Patiënten met een activerende EGFR-mutatie hadden een significant langere progressievrije overleving als zij behandeld waren met met gefitinib (9,5 maand) dan wanneer zij carboplatine-paclitaxel kregen (6,3 maand; HR 0,48; $p < 0,0001$). Omgekeerd was de progressievrije overleving voor patiënten zonder EGFR-mutatie 1,5 maand in de gefitinib-arm en 5,5 maand in de carboplatine-paclitaxel-arm (HR 2,85; $p < 0,0001$). In de met

gefitinib behandelde groep kwamen minder bijwerkingen voor en was de kwaliteit van leven beter dan in de groep die chemotherapie kreeg. Deze resultaten zijn nog eens bevestigd in prospectieve onderzoeken waaraan alleen patiënten met activerende EGFR-mutaties deelnamen.¹⁹⁻²¹

In Europa is gefitinib momenteel geregistreerd voor de behandeling van EGFR-mutatiepositieve patiënten met stadium IV niet-kleincellig bronchuscarcinoom, ongeacht de voorbehandeling. Er blijken echter ook patiënten met een wildtype (niet gemuteerd) EGFR te zijn die enige baat hebben bij behandeling met EGFR-TKI's. Deze patiënten, die een recidief niet-kleincellig longcarcinoom hadden na eerdere respons op chemotherapie, hadden een kleine overlevingswinst van 2 maanden ten opzichte van placebo.²² Op grond van dit onderzoek werd erlotinib als eerste EGFR-TKI wereldwijd geregistreerd voor de behandeling van recidief longcarcinoom.

Resistentie

Zoals bij alle medicamenteuze therapieën voor (long)kanker treedt bij vrijwel alle patiënten na verloop van tijd resistentie op tegen de momenteel gebruikte (reversibele) TKI's. Recent onderzoek heeft het mechanisme daarachter gedeeltelijk opgehelderd. Bij de helft van de patiënten treedt een tweede mutatie op waardoor de TKI niet meer aan de EGFR kan binden, en een vijfde van de patiënten blijkt een andere mutatie te hebben waardoor de EGFR-siginaaltransductieroute via een omweg toch wordt geactiveerd.²⁴ Onderzoek naar de mogelijkheden om deze resistentie te omzeilen heeft geleid tot een tweede generatie EGFR-TKI's, die de signaaltransductieroute irreversibel blokkeren.²⁵ De resultaten met het eerste van deze middelen (afatinib) zijn hoopgevend.

Een ander doelwit: EML4-ALK

Niet alleen de EGFR-mutaties, maar ook de andere genetische veranderingen die longkanker kunnen veroorzaken zijn nader onderzocht. Een daarvan is de EML4-ALK-translocatie, voor het eerst beschreven in 2007.²⁶ De ontwikkeling van ALK-remmers is veel sneller gegaan dan die van EGFR-remmers.²⁷ In recent onderzoek blijkt de ALK-remmer crizotinib werkzaam in maar liefst 77% van de deelnemers, die vaak al drie of vier verschillende chemotherapiën hebben gehad. De mediane progressievrije overleving is in dit onderzoek na zes maanden nog niet bereikt. De bijwerkingen beperken zich tot enige misselijkheid, braken en een verandering in de licht-donkerperceptie. Momenteel loopt er ook een wereldwijd fase-III-onderzoek onder patiënten met een EML4-ALK-translocatie, dat de effectiviteit van crizotinib vergelijkt met die van combinatiechemotherapie. Dat patiënten met deze translocatie precies dezelfde klinische karakteristieken hebben als patiënten met een EGFR-mutatie²⁸ onderstreept nog eens het belang van adequate moleculaire diagnostiek.

CONCLUSIE

Het ligt in de rede dat men door het steeds verder ontrafelen van tumorgenomen steeds meer drivermutaties van het long-

Aandachtspunten bij targeted therapieën tegen longkanker

Behandeling	Bijwerking	Aandachtspunt
EGFR-remmers	acne	minocycline, bij onvoldoende effect overleg longarts
	diarree	loperamide, bij onvoldoende effect overleg longarts
	keratoconjunctivitis sicca	neutrale oogdruppels
Erlotinib	verhoogd risico op een gastro-intestinale bloeding (zeldzaam)	alert bij acute buikpijnklachten of gastro-intestinaal bloedverlies
Erlotinib en gefitinib	interstiële longziekte (zeldzaam)	overleg longarts bij (hevige) toename van dyspneu en hoestklachten
Erlotinib en EML4-ALK-remmers	misselijkheid, braken	anti-emetica (bijvoorbeeld metoclopramide), bij onvoldoende effect overleg longarts
EML4-ALK-remmers	verandering licht-donkerperceptie	uitleg, geen behandeling

carcinoom zal ontdekken. Op zijn minst een aantal van die mutaties zal vatbaar blijken voor medicamenteuze therapie, en daardoor zal de prognose van een deel van de patiënten sterk verbeteren, zoals dat nu al geldt voor patiënten met een EGFR- of EML4-ALK-mutatie. Het is belangrijk ook als huisarts op de hoogte te blijven van deze ontwikkeling, want deze groep patiënten verdient geen therapeutisch nihilisme. Zij krijgen een wezenlijk andere behandeling, met geheel andere bijwerkingen en een betere prognose. ■

LITERATUUR

- 1 Integraal Kankercentrum Nederland [website]. Utrecht: VIKC, 2011. <http://www.ikcnet.nl>, geraadpleegd 30 maart 2011.
- 2 Centraal Bureau voor de Statistiek [website]. Den Haag: CBS, 2011. <http://www.cbs.nl>, geraadpleegd 30 maart 2011.
- 3 Greenman C, Stephens P, Smith R, Dalgleish GL, Hunter C, Bignell G, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature* 2007;446:153-8.
- 4 Thomas RK, Baker AC, Debiassi RM, Winckler W, Laframboise T, Lin WM, et al. High-throughput oncogene mutation profiling in human cancer. *Nature Gen* 2007;39:347-51.
- 5 Sun S, Schiller J, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers: A different disease. *Nat Rev Cancer* 2007;7:738-90.
- 6 Gazdar AF. Should we continue to use the term non-small cell lung cancer? *Ann. Oncol. Suppl.* 7 225-229, 2010.
- 7 Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *New Eng J Med* 2009;361:958-67.
- 8 CBO-richtlijn Diagnostiek en behandeling niet-kleincellig bronchuscarcinoom 2011 (concept). Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, in voorbereiding.
- 9 NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomised controlled trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4617-25.
- 10 Von Hoff DD. David A. Karnofsky Memorial Award lecture. ASCO Annual Meeting, 2010 June 4-8, Chicago. Chicago IL: ASCO, 2010.
- 11 Becker A, Van Wijk A, Smit EF, Postmus PE. Side-effects of long-term administration of erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:1477-80.
- 12 Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2149-58.
- 13 Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol* 2003;21:2237-46.
- 14 Langer CJ. The 'lazarus response' in treatment-naïve, poor performance status patients with non-small-cell lung cancer and epidermal growth factor receptor mutation. *J Clin Oncol* 2009;27:1350-4.
- 15 Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Curubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39.
- 16 Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
- 17 Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, 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 USA* 2004;101:13306-11.
- 18 Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.
- 19 Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-8.
- 20 Zhou C, Wu Y, Chen G, Feng J, Liu X, Wang C, et al. Preliminary results of randomized phase III study comparing efficacy and safety of first-line erlotinib versus carboplatin (CBDCA) plus gemcitabine (GEM) in Chinese advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR-activating mutations (OPTIMAL). General poster session, lung cancer-metastatic, 2010 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2010;28(suppl; abstr 7575).
- 21 Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTE-REST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:1809-18.
- 22 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
- 23 Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005;352:786-92.
- 24 Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007;316:1039-43.
- 25 Miller VA, Hirsh V, Cadranet J, et al. Phase IIB/III double-blind randomized trial of Afatinib (BIBW2992, irreversible inhibitor of EGFR/HER1 and HER2) + Best supportive care versus placebo and BSC in patients failing 1-2 lines of chemotherapy and Erlotinib or Gefitinib (LUX-Lung 1). Oral presentation, ESMO Annual Meeting, 2010 October 8-12, Milan.
- 26 Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-6.
- 27 Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-703.
- 28 Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009;27:4247-53.

Deze nascholing maakt deel uit van de serie 'Oncologie'. De afleveringen in de serie verschijnen maandelijks tot H&W 11, het congresnummer over oncologie.