

bevestigd wel de uitkomsten van ABCSG-12, waarin de oestrogenaanmaak werd onderdrukt. Blijkbaar is een lage oestrogenspiegel een factor die de metastaseremmende werking van zoledroninezuur kan versterken. Andere verschillen tussen beide studies waren gelegen in patiëntkenmerken (vooral stadium I in ABCSG; uitsluitend stadium II/III in AZURE) en de behandeling (geen adjuvante chemotherapie in ABCSG; wel adjuvante chemotherapie in AZURE).

Uiterste houdbaarheidsdatum bereikt

Gnant: "Ik denk dat we bij de behandeling van gemetastaseerde borstkanker in toenemende mate gebruik gaan maken van een combinatie van middelen die niet alleen de kankercellen aangrijpen maar ook de omgeving waarin de kankercellen zich bevinden. Ottewell en collega's publiceerden vorig jaar een studie in een muismodel van borstkanker.¹¹ Ze behandelden de immuuncompromitteerde dieren gedurende zes weken met doxorubicine, zoledroninezuur, of beide. Bij de dieren die met een van beide middelen behandeld werden bedroeg de overleving maximaal 50 dagen. Van de dieren die met beide middelen behandeld werden overleefde 60% meer dan 160 dagen, hoewel de behandeling reeds na 42 dagen gestaakt was. Mijn interpretatie is dat de ziekte na enige tijd van behandeling met een combinatie van een cytotoxisch en een antiresorptief middel zijn uiterste houdbaarheidsdatum heeft bereikt. Dan zijn er blijkbaar geen tumorcellen met metastaserend vermogen meer over."

Referenties

1. Brufsky A, et al. *J Clin Oncol* 2007;25: 829-36.
2. Bundred NJ, et al. *Cancer* 2008;112: 1001-10.
3. Hadji P, et al. *Ann Oncol* 2011 Apr 2 [Epub ahead of print].
4. Hiraga T, et al. *Clin Cancer Res* 2004; 10:4559-67.
5. Gnant M, et al. *Lancet Oncol* 2011;12: 631-41.
6. Gnant M, et al. *J Clin Oncol* 2011; 29 (suppl): abstr 520.
7. Paget S. *Lancet* 1889;133:571-3.
8. Eidtmann H, et al. *Ann Oncol* 2010;21: 2188-94.
9. Aft R, et al. *Lancet Oncol* 2010;11:421-8.
10. Coleman RE, et al. *Br J Cancer* 2010; 102:1099-105.
11. Ottewill PD, et al. *Int J Cancer* 2010; 126:522-32.

Oncoproteomics: systeembioologie, ontwikkelingsmodellen en data-integratie

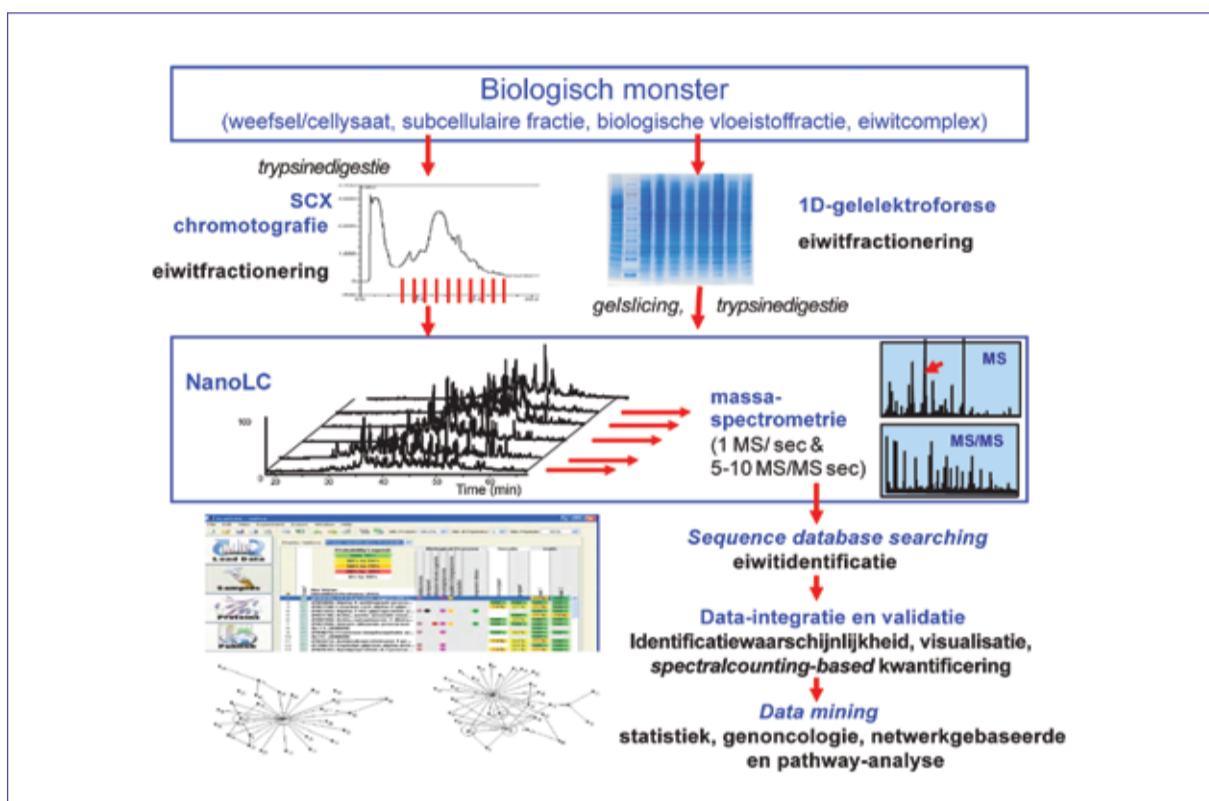
Proteomics heeft groot potentieel waar het gaat om het begrijpen van biologische en pathologische processen. Integratie van diverse proteomicsdatasets in de context van andere omicsinformatie is cruciaal om nieuwe moleculaire inzichten en biomarkertests te genereren voor geïndividualiseerde diagnose en behandeling. Het tweede congres van de EMBO Cancer Proteomics series werd gehouden van 20 tot 23 juni jl. in Dublin, Ierland, en bracht zo'n tweehonderd onderzoekers uit het proteomicsveld samen met bioinformatici en systeembioologen.

Dr. T.V. Pham, drs. M. de Wit, en associate prof. dr. C.R. Jimenez

Proteomics richt zich op grootschalige eiwitanalyse. Het is een spannend, snel ontwikkelend onderzoeksveld waarbij de focus verschoven is van technologie en methodeontwikkeling in de beginjaren (eind jaren negentig van de vorige eeuw) naar *real life* toepassingen in steeds complexere systemen in recente jaren, inclusief analyses van genetische muismodellen voor kanker en patiëntmateriaal.¹ De core-technologie is massaspectrometrie, een versatiele analysetool die zowel *unbiased* als *targeted* veranderingen op eiwitexpressieniveaus, interacties en modificaties in kaart kan brengen. *Figuur 1* toont een overzicht van de algemene stappen in een proteomics-discovery-experiment.

Kwantitatieve oncoproteomics

De aftrap van het congres werd gegeven door proteomics-superstar dr. Matthias Mann (MaxPlanck Instituut, Martinsried, Duitsland) met een lezing over een nieuwe strategie om *cancer proteomes* te kwantificeren, genaamd super-SILAC.² Deze benadering maakt gebruik van een spike-in met een mengsel van kankercellijnen met stabiel isotopgelabelde aminozuren waartegen tumoreiwitten gekwantificeerd kunnen worden. Tevens presenteerde Mann een nieuwe supersnelle massaspectrometer (type quadropole orbitrap) waarmee 2.500 eiwitten met een standaard gradiënt van 90 min geïdentificeerd kunnen worden, een ruime verdubbeling van wat voorheen mogelijk was. Het nieuwste



Figuur 1. Schematische weergave van een populaire workflow voor *discovery proteomics*. Voor de eerste scheidingsstap zijn twee methoden mogelijk. Na het oplossen van de eiwitten uit het biologische monster worden de eiwitten of gescheiden met 1D-gelelektroforese of de peptide wordt (na digestie met trypsine) gefractioneerd met chromatografie. Vervolgens vindt een tweede scheiding plaats gebaseerd op peptidhydrofobiciteit in een nanokolom die online aan de massaspectrometer (MS) gekoppeld is. Iedere seconde wordt een scan gemaakt van de hele *mass range* waarna de top 5-10 van eluerende peptides wordt gefragmenteerd in de botsingskamer. Vervolgens worden de fragmenten uitgelezen in de tweede massaspectrometer die een MS/MS-spectrum genereert. Voor de eiwitidentificatie worden alle gegevens tezamen gesearched tegen een sequentiedatabase met technieken zoals *sequest* en *mascott*. *Spectral counting* oftewel het aantal MS/MS-events voor een eiwit kan gebruikt worden voor labelvrije kwantificatie. Daarna kan downstream data mining plaatsvinden om meer inzicht te krijgen in de biologische functies en cellulaire pathways geassocieerd met de verschillende eiwitten.

record van het grootste aantal geïdentificeerde eiwitten in een cel ligt nu met 24 uur instrumenttijd op ruim 7.000 geïdentificeerde eiwitten in een HeLa-cel lijn.

Dr. Tamar Geiger uit de groep van Mann presenteerde een in-depth proteoomanalyse van een panel van borstkankercellijnen. Dit leverde een dataset van 8.750 eiwitten op en een stadiumspecifieke signatuur van

52 eiwitten die het verlies van epitheliale karakteristieken representeert. *Targeted* massaspectrometrieanalyse van borsttumormateriaal bevestigde 82% van de signatuur, waarvan CRAPBP2 en ANX3 met weefselmicroarrays.

Dr. Connie Jimenez (VUmc, Amsterdam) presenteerde de voortgang op het terrein van dikkedarmkankerproteomics met als doel specifieke

screeningsmarkers te vinden. Voor eiwitkwantificering gebruikte zij een zeer praktische en goedkope, labelvrije benadering, namelijk het aantal MS/MS-events per eiwit (*spectral counting*).³ Integratieve proteoomanalyse van secretiemedia van een panel van colonweefselsecretomen (normaal en kanker) uit een genetisch muizenmodel voor darmkanker en humaan materiaal, leidde tot identificatie van een panel van ongeveer honderd veelbelovende kankerspecifieke gesecreteerde kandidaatbiomarkers. Deze zullen verder ontwikkeld worden voor screening in bloed en faeces. Jimenez presenteerde daarnaast ELISA-TMA-resultaten die de potentie van een van de kandidaten voor bloedgebaseerde screening liet zien. Met deze marker konden zij hoog-risico adenomen (gedefinieerd met het verwerven van 20q, 13q en 8q) onderscheiden van adenomen zonder deze hoog-risico genomische aberraties.⁴

Voor validatieonderzoek van kandidaatbiomarkers in parafinematieriaal zijn antilichamen belangrijker

ZOMETA® Samenstelling: Zoledroninezuur. Concentraat voor oplossing voor infusie. Een injectieflacon met 5 ml concentraat bevat 4 mg zoledroninezuur (watervrij). **Indicaties:** Preventie van botcomplicaties (pathologische botfracturen, compressie van het ruggenmerg, radiotherapie of chirurgie van het bot, of tumor-geïnduceerde hypercalciëmie) bij patiënten met gevorderde, kwaadaardige tumoren met aantasting van het bot. Behandeling van tumor-geïnduceerde hypercalciëmie (TH). **Dosering:** Het ZOMETA concentraat moet verder verdund worden met 100 ml steriele 0,9% g/v natriumchloride- of 5% g/v glucose-oplossing en worden toegediend als een minstens 15 minuten durend intraveneus infuus. **Preventie van botcomplicaties bij patiënten met gevorderde, kwaadaardige tumoren met aantasting van het bot:** De aanbevolen dosis bedraagt 4 mg zoledroninezuur om de 3 tot 4 weken. De dosis moet worden aangepast bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie. Bovendien moet oraal een calciumsupplement (500 mg) en 400 IE vitamine D worden toegediend. **TH:** De aanbevolen dosis bedraagt 4 mg zoledroninezuur toegediend als eenmalig intraveneus infuus. ZOMETA mag alleen worden toegediend aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie na beoordeling van de risico's en baten van de behandeling. Er is geen dosisaanpassing nodig bij serumcreatinine < 400 micromol/l. **Contra-indicaties:** Klinisch significante overgevoeligheid voor zoledroninezuur, andere bisfosfonaten of één van de hulpstoffen in de samenstelling van ZOMETA. Borstvoeding. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Men dient zich er van te verzekeren dat patiënten een voldoende hoeveelheid lichaamsvocht hebben. Standaard aan hypercalciëmie gerelateerde metabole parameters, zoals serumspiegels van calcium, fosfaat en magnesium dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd. Bij patiënten met TH met tekenen van verslechtering van nierfunctie dienen de risico's en baten van ZOMETA behandeling te worden overwogen. Serumcreatinine dient voor elke dosis ZOMETA te worden bepaald. Bij de start van de behandeling van patiënten met botmetastasen met milde tot matige nierinsufficiëntie wordt dosisverlaging aanbevolen. Bij verslechtering van de nierfunctie tijdens behandeling mag ZOMETA niet meer worden toegediend. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie wordt het gebruik van ZOMETA niet aanbevolen. Gezien het feit dat er slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar zijn bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, kunnen geen specifieke aanbevelingen voor deze patiëntengroep worden gegeven. Het toedienen van teveel vocht dient vermeden te worden bij patiënten met risico op hartfalen. Patiënten die behandeld worden met ZOMETA mogen niet gelijktijdig behandeld worden met Aclasta. De veiligheid en werkzaamheid van ZOMETA bij kinderen zijn niet vastgesteld. Osteonecrose van het kaakbeen werd gerapporteerd bij kankerpatiënten die werden behandeld met o.a. bisfosfonaten. Patiënten dienen hun tandarts te informeren als ze onder tandheelkundige behandeling zijn of als ze een tandheelkundige ingreep moeten ondergaan. Ernstige en soms invaliderende bot-, gewichts-, en/of spierpijn zijn weinig frequent gemeld bij patiënten die bisfosfonaten kregen toegediend. Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochantere en femurschachtfracturen gemeld, met name bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze fracturen treden op na minimaal of geen trauma en zijn in veel gevallen bilateraal. Patiënten moeten het advies krijgen om tijdens behandeling met bisfosfonaten elke pijn in de dij, heup of lies te melden. ZOMETA dient niet bij zwangerschap gebruikt te worden. Raadpleeg voor meer informatie de geregistreerde productinformatie. **Interacties:** Zoledroninezuur vertoont geen meetbare binding aan plasma-eiwitten en remt menselijke P450 enzymen niet in vitro, maar er zijn geen formele klinische interactiestudies uitgevoerd. Voorzichtigheid is geboden wanneer bisfosfonaten gelijktijdig toegediend worden met aminoglycosiden, aangezien beide stoffen een additief effect kunnen vertonen, resulterend in een lagere serumcalciumspiegel voor langere periodes dan nodig. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met andere potentieel nefrotische geneesmiddelen. Eveneens zou aandacht moeten worden besteed aan de mogelijkheid van het ontwikkelen van hypomagnesiëmie tijdens de behandeling. Bij patiënten met multipel myeloom kan het risico op renale disfunctie toenemen wanneer intraveneus toe te dienen bisfosfonaten worden gebruikt in combinatie met thalidomide. **Bijwerkingen:** Zeer vaak voorkomende bijwerking: hypofosfatermie. Vaak voorkomende bijwerkingen: anemie, hoofdpijn, conjunctivitis, misselijkheid, braken, anorexie, botpijn, myalgie, artralgie, algemene pijn, nierinsufficiëntie, koorts, griepachtig syndroom (incl. vermoeidheid, spierstijfheid, malaise en flushing), verhoogd creatinine en ureum in het bloed, hypocalciëmie. Een aantal bijwerkingen die soms of (zeer) zelden worden gemeld: trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie, paresthesie, duizeligheid, slaapproblemen, onscherp zicht, gastrointestinale bijwerkingen zoals diarree en constipatie, pruritus, rash, hypertensie, hypotensie (in zeer zeldzame gevallen leidend tot syncope of circulatoire collaps), bradycardie, acuut nierfalen, overgevoeligheidsreacties, pijn in de borststreek, lokale reacties (pijn, irritatie, zwelling), osteonecrose (voornamelijk van het kaakbeen), atriumfibrilleren, slaperigheid, bronchoconstrictie, anafylactische reactie, urticaria, scleritis en oogkasontsteking. Voor een volledig overzicht van alle gerapporteerde bijwerkingen, zie volledige Samenvatting van de Productkenmerken. **Afleverstatus:** U.R. **Verpakking en Prijs:** ZOMETA 4 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie: zie Z-Index. **Vergoeding:** Volledig vergoed. **Datering productinformatie:** Juni 2011. Raadpleeg voor meer informatie de geregistreerde productinformatie. Te verkrijgen bij Novartis Pharma B.V., Postbus 241, 6800 LZ Arnhem, 026-3782111, of via www.novartis.nl



middelen. Dr. Fredrik Ponten (Universiteit van Uppsala, Sweden) gaf een update over de status van het *human protein atlas* project. De doelstelling van dit project is alle eiwitten in kaart te brengen met behulp van antilichamen opgewekt tegen deze eiwitten. De laatste uitgave van de atlas in november 2010 bevatte 10.000 eiwitten en de website is ook volledig gereorganiseerd met meer achtergrondinformatie.⁵ In de eiwitatlas zijn immunohistochemische afbeeldingen te vinden van 46 verschillende gezonde weefsels, 20 verschillende tumorweefsels en 47 cellijnen. Ook subcellulaire lokalisatie wordt bekeken met behulp van immunofluorescentie op cellijnen. De eiwitatlas kan bovendien gebruikt worden om nieuwe biomarkers voor bijvoorbeeld kanker te ontdekken. Zo beschreef Ponten de transcriptiefactor SATB2 die een potentieel nieuwe diagnostische en prognostische biomarker voor colorectaal kanker is.

Omics-integratie en meta-analyses

Proteomicsonderzoek, net als ander omicsonderzoek, leidt vaak tot honderden kandidaatbiomarkers. Slechts een klein aantal hiervan zal een klinisch bruikbare marker opleveren of een causaal betrokken *drug target*. Met de recent ontwikkelde integratieve data-analysestrategieën en *tools* kunnen nu steeds meer de resultaten van het initiële ontdekkingsproces systematisch in de context worden gezet van informatie verkregen met andere high-throughput-omicstechnieken. Deze informatie en de verkregen inzichten kunnen vervolgens gebruikt worden om de beste kandidaatbiomarkers te kiezen voor validatie met *targeted* methodes. Meerdere sprekers benadrukten dat de combinatie van verschillende omicstechnieken, waarbij er naar het volledige spectrum van moleculaire veranderingen in een kanker cel gekeken kan worden, essentieel is om de ziekte te kunnen begrijpen.

Aedin Culhane (Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Verenigde Staten) sprak over de uitdaging van meta-analyses van gepubliceerde *gene signatures*. Ze presenteerde een handmatig gecureerde *signature database* genaamd GeneSigDB die honderden *gene signatures* bevat uit de literatuur. De *gene identifiers* zijn gestandaardiseerd en volledig traceerbaar en beslaan een grote variëteit aan tumortypes. Een web-interface naar GeneSigDB is beschikbaar, waardoor gebruikers eenvoudig hun eigen lijst genen-eiwitten kunnen vergelijken met de *signatures* in de database.

Op de laatste dag van de conferentie gaf Anne-Lise Børresen-Dale (Radium ziekenhuis, Oslo, Noor-

wegen) een indrukwekkende overzichtspresentatie op het gebied van borstkanker. Van een grote groep gezonde vrouwen (150.000) wordt nu prospectief bloed en weefsel verzameld en als deze vrouwen later borstkanker ontwikkelen wordt er ook tumorweefsel verzameld. Vele moleculaire aspecten zijn geanalyseerd in deze weefsels, waaronder DNA-veranderingen zoals mutaties, amplificaties en deleties, maar ook epigenetische veranderingen, meta-

bolische producten en genexpressie (mRNA, miRNA's en eiwitproducten). De combinatie van al deze datasets leverde *signatures* op waarmee men beter kan voorspellen welke borstkankerpatiënt een goede kans op overleving heeft en welke chemotherapie het geschiktst is voor verschillende patiënten.

Pathways en eiwit-eiwit-interactienetwerken

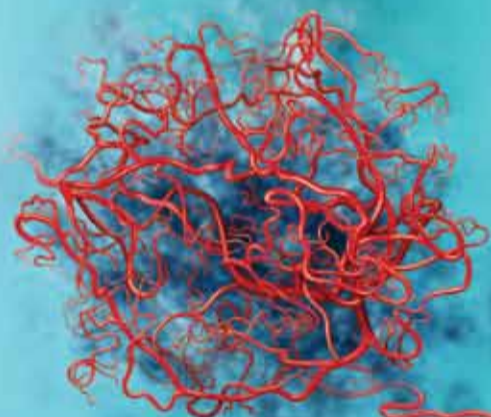
Eiwitten doen hun werk meestal niet

alleen maar in complexen waarvan de compositie en plaats in de cel vaak dynamisch gereguleerd is via post/translationele modificaties. Samen reguleren de verschillende eiwitcomplexen in complexe signaaltransductie cascades de cellulaire functies.

Steven Kornblau (Rice University, Houston, Verenigde Staten) gaf een voorbeeld van datainterpretatie in de context van eiwit-eiwitinteractienetwerken om een beter begrip van de moleculaire mechanismen van

acute myeloïde leukemie (AML) te krijgen. Hij en zijn collega's analyseerden stamcellen geïsoleerd uit een grote groep AML-patiënten. De eiwit signatures die verkregen waren met netwerk analyse konden verschillende subcategorieën van AML onderscheiden. Deze signatures werden vergeleken met bekende signaaltransductienetwerken en de voorspellende waarde voor patiëntstratificatie wordt nu onderzocht.

Lodewyk Wessels (NKI-AVL, Am-



We horen het graag van u

Mail naar: oncology@roche.nl



Voor verkorte productinformatie zie elders in dit blad.

sterdam) presenteerde een methode voor datasetintegratie van *insertional mutagenesis screens*, genexpressie en copy-numberprofielen om causale genen, interacties en pathways te identificeren. Zijn benadering bestaat uit de identificatie van kankergen gebaseerd op *rule-based mapping* en interacties gebaseerd op *logic circuit design principles*. In datasets van genetische borstkanker werd de benadering gevalideerd omdat zowel bekende als nieuwe kankergen gevonden werden.

Emmanuel Barillot (Institut Curie, Parijs, Frankrijk) besprak de rol van deregulatie van moleculaire sub-netwerken bij tumorprogressie. Middels literatuuranalyse had zijn groep een gedetailleerde interactie-map gemaakt van essentiële cellulaire processen, zoals de celcyclus en herstel van DNA-schade. Verschillende bioinformaticatools werden gepresenteerd voor integratieve analyse van omicsdata. Een voorbeeld is de softwaretool genaamd BiNoM die handmatige curering van eiwit-interactienetwerken mogelijk maakt. Een toepassing was in de context van borstkanker van het basale subtype. De overlay van transcriptoomdata op de netwerken gaf inzicht in de pathways die ontregeld waren bij deze ziekte.

Christie Sers (Charité Universitätsmedizin Berlin, Duitsland) presenteerde een indrukwekkende systeembiologische benadering om de mechanismes achter *targeted therapies* in colorectale kanker te begrijpen. Met bestaande eiwitinteractiedatabases construeerden Sers and haar collega's een grootschalig signaaltransductienetwerk dat alle bekende darmkankergerelateerde pathways bevat. Bioinformaticatools werden ontwikkeld voor geautomatiseerde en handmatige samenstelling van het interactienetwerk. Het bioinformaticaframework maakte mathematische modellering mogelijk van verscheidene complexe aspecten zoals de relatie tussen eiwitniveaus en eiwitactiviteit afgelezen aan de hand van eiwitfosforilyering en het testen van hypothesen met betrekking tot het mechanisme van therapeutische interventie.

OncoProteomics Laboratorium
Afdeling Medische Oncologie
VU medisch centrum
Amsterdam

Referenties

1. Jimenez CR, et al. *J Proteomics* 2010; 73:1873-95.
2. Geiger T, et al. *Nat Methods* 2010; 7:383-5.
3. Piersma SR, et al. *J Proteome Res* 2010;9:1913-22.
4. De Wit M, et al. *Gut* 2011, accepted manuscript.
5. <http://www.proteinatlas.org/>

FDG-PET bij gevorderd hodgkin-lymfoom behandeld met chemotherapie

Patiënten met gevorderd hodgkinlymfoom waarbij na BEACOPP-chemotherapie geen restziekte kan worden aangetoond met PET kan radiotherapie bespaard blijven. Dit is een van de conclusies uit de HD15-studie die dr. A. Engert (Universiteitsziekenhuis Keulen, Duitsland) namens de German Hodgkin Study Group presenteerde op de 11^e International Conference on Malignant Lymfoma georganiseerd van 15 tot 18 juni in Lugano.

Dr. B.M.P. Aleman, radiotherapeut-oncoloog, en L. Smit, hoofdredacteur

De rol van additionele radiotherapie na chemotherapie bij patiënten met gevorderd hodgkinlymfoom is onduidelijk. Dat is de reden dat de German Hodgkin Study Group (GHSG) in de HD15-studie het effect van radiotherapie bestudeerde bij patiënten met gevorderd hodgkinlymfoom die na zes tot acht cycli BEACOPP nog restziekte hadden.¹

Inclusiecriteria voor de PET-vraagstelling van de HD15-studie waren partiële remissie (PR) na beëindiging van de chemotherapie met minstens een restklier van >2,5 cm in diameter, gemeten met CT. De berekeningen beperkten zich tot die gevallen met of progressieve ziekte (PD) of relaps binnen twaalf maanden na PET, of na minstens twaalf maanden follow-up.

In de HD15-studie werden in totaal 2.137 patiënten geïncludeerd waarvan er 728 een tumormassa

hadden van $\geq 2,5$ cm na BEACOPP-chemotherapie en voldeden aan de inclusiecriteria voor de PET-vraagstelling. Een panel bestaande uit experts voerde de beoordeling uit

Alleen patiënten met PET-positieve restziekte na chemotherapie hebben additionele radiotherapie nodig

van de respons en PET. Uitsluitend PET-positieve patiënten werden behandeld met radiotherapie op de PET-positieve restafwijkingen. De negatieve voorspellende waarde van PET werd gedefinieerd als het deel van de PET-negatieve patiënten zonder progressie, relaps of radiotherapie binnen twaalf maanden.

Minder radiotherapie

De complete analyseset bevatte 728 patiënten waarvan er 699 minstens twaalf maanden waren vervolgd. De mediane leeftijd was dertig jaar,

tief waren, resulterend in een negatief voorspellende waarde van 94,6% (95% BI 92,7-96,6%). Met een mediane follow-up van 38 maanden was de driejaarstijd-tot-progressie na PET 92,1% voor PET-negatieve patiënten, en 86,1% voor PET-positieve patiënten (95% BI voor verschil -11,9 tot -0,1%). In totaal kreeg slechts 11% van de patiënten additionele radiotherapie vergeleken met 71% na BEACOPP^{escalated} in de eerdere HD9-studie van de GHSG.

De negatief voorspellende waarde van PET van 0,95 suggereert dat alleen patiënten met PET-positieve restziekte na chemotherapie additionele radiotherapie nodig hebben.

57% was man en 66% had een nodulair-scleroserende histologie. Van de 728 gekwalificeerde patiënten met restziekte $\geq 2,5$ cm na BEACOPP was 74,2% PET-negatief en 25,8% PET-positief. In de PET-negatieve groep ontwikkelden 28 patiënten een relaps of ondergingen radiotherapie ondanks dat zij PET-nega-

Referentie

1. Engert A, et al. *Ann Oncol* 2011;22 (suppl 4): abstr 045.

Oncologie

Up-to-date



Vanaf nu kunt u **Oncologie Up-to-date** ook lezen op onze website: oncologie.nu

Hier kunt u alle gepubliceerde artikelen vinden, en daarnaast een agenda van congressen en symposia, persberichten en innovaties. Dit alles ook te lezen op onze [App voor de iPhone en iPad](#).

www.oncologie.nu

Download gratis onze App via onze website of direct in de AppStore.

