

Cover Page



Universiteit Leiden

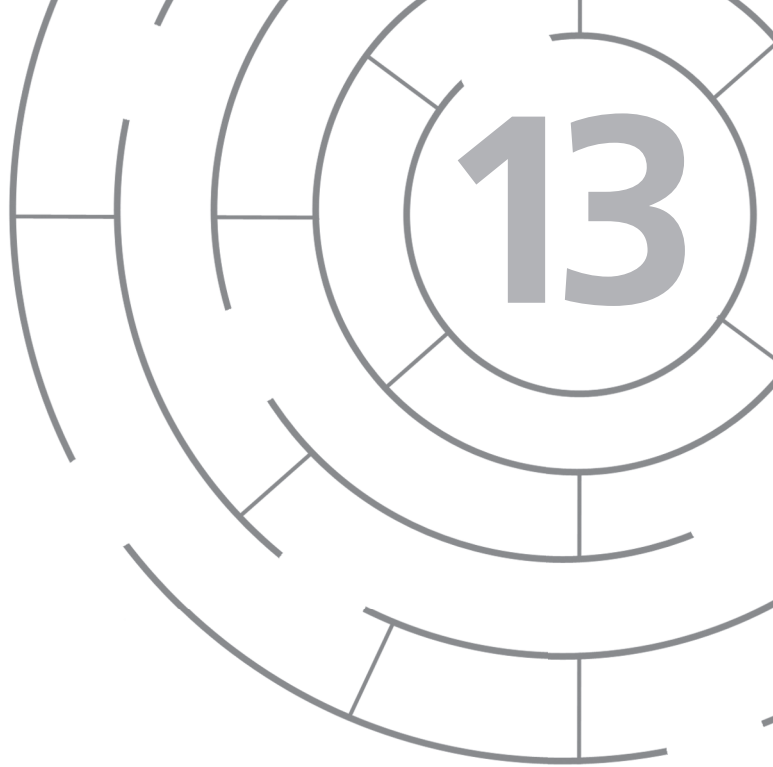


The handle <http://hdl.handle.net/1887/21850> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Dezentjé, Vincent

Title: Tamoxifen metabolism and pharmacogenetics in breast cancer

Issue Date: 2013-10-02



Summary
Nederlandse samenvatting
List of publications
Curriculum vitae
Nawoord

Vincent O. Dezentjé



SUMMARY

Breast cancer is the most common malignancy in women worldwide. The systemic treatment of breast cancer is improving by the rapid introduction of novel agents. In addition, large improvements can be made by better selecting those patients, who will most likely benefit from both novel and established therapeutic agents. For decades, metastatic and early hormone receptor positive breast cancer patients have been successfully treated with the selective estrogen receptor modulator (SERM) tamoxifen. Nonetheless, in metastatic breast cancer approximately 50% of the patients do not respond to tamoxifen and in early breast cancer one third of the patients will have a disease recurrence despite five years of tamoxifen therapy. Thus, a substantial number of patients will be potentially exposed to tamoxifen's side effects without any gain. A better selection of patients who will truly respond to tamoxifen will therefore most likely improve hormonal therapy in breast cancer. We hypothesized that the degree of biotransformation from the pro-drug tamoxifen to its active metabolites endoxifen and 4-hydroxytamoxifen will be predictive of both tamoxifen efficacy and side effects. Endoxifen is considered the most important metabolite and the liver cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) enzyme is mainly responsible for its formation. In this thesis variation in tamoxifen metabolism is studied and described in relation to tamoxifen efficacy and side effects, while focusing on CYP2D6 activity and endoxifen.

In **chapter 2** a systematic review is given of the clinical studies published before 2009 addressing the relation between CYP2D6 genotype and tamoxifen efficacy. All these studies, by virtue of their retrospective nature, were prone to limitations. Some of these studies have been criticized for the inability to adjust for well-known prognostic patient or tumor characteristics. Nonetheless, evidence of an association between CYP2D6 genotype and these characteristics, such as age, tumor size and nodal status is lacking and biologically not plausible. Therefore, these characteristics will unlikely cause bias, as Mendelian randomization will balance these prognostic characteristics between the different CYP2D6 genotypes. Based on the conflicting data of the reviewed publications, the question whether CYP2D6 genotype is predictive of tamoxifen efficacy cannot be answered. Preferably, such pharmacogenetic studies are performed using patients enrolled in prospective studies ensuring good documentation of patient and tumor characteristics and clinical endpoints. Both concomitant CYP2D6 inhibitor use (medication that can inhibit CYP2D6 activity) and tamoxifen adherence may be associated with tamoxifen efficacy, but also with the CYP2D6 genotype and thus may cause effect modification. Therefore, a comprehensive analysis of CYP2D6 genotype with concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence is recommended.

Chapter 3 describes the method of pre-amplification of DNA in order to optimize genotyping results when DNA derived from formalin-fixed paraffin embedded (FFPE) tissue is used. DNA derived from FFPE tissue is often fragmented and crosslinked and therefore difficult to genotype. Pre-amplification enabled reliable genotyping analysis in our study using Taqman probes with a minimal amount of DNA isolated from FFPE tissue. This method was consequently used in the studies described in chapter 5 and 6.

Chapter 4 describes the high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method that was designed and validated to accurately detect and quantify tamoxifen, N-desmethyltamoxifen, 4-hydroxytamoxifen and endoxifen in human serum. This LC-MS/MS method was applied to the prospective CYPTAM and KINETAM studies, described in chapters 8 to 11.

The CYP2D6 genotypes and the predicted phenotypes were related to disease free survival during tamoxifen use (**chapter 5**) and the occurrence of hot flashes as common side effect (chapter 6) in postmenopausal early breast cancer patients. Patients who were enrolled in the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) Trial were randomized to treatment with tamoxifen with a planned switch to exemestane after 2.5 to 3 years. The CYP2D6 alleles were genotyped using DNA derived from FFPE breast tissue containing tumor. An additional microsatellite analysis was performed to rule out the influence of loss of heterozygosity (LOH) involving the CYP2D6 locus on the assigned CYP2D6 genotype. The genotypes of five CYP2D6 alleles combined with the concomitant CYP2D6 inhibitor use were translated to a predicted CYP2D6 phenotype. Only 2.3% of the patients were excluded from the CYP2D6 analysis, because influence of LOH could not be ruled out. We demonstrated that neither the CYP2D6 genotype nor the predicted phenotype was associated with disease free survival or the occurrence of hot flashes during tamoxifen use.

Additionally, exploratory analyses were done on 24 genetic variants of other metabolic enzymes and the estrogen receptor-1 (ESR-1). We demonstrated that an increasing number of ESR1 PvuII C alleles was associated with worse disease free survival and that the same PvuII C allele in the CG haplotype was related to longer time to the first occurrence of hot flashes. We also found an association between the common UGT2B15*2 allele and improved disease free survival. The results of these exploratory analyses need to be carefully interpreted and validated.

Breast cancer patients frequently use CYP2D6 inhibitors such as the antidepressants paroxetine and fluoxetine. In **chapter 7** the potential detrimental effect of concomitant CYP2D6 inhibitor use on tamoxifen efficacy in early breast cancer patients is addressed. For this study a large database was used in which pharmacy data (PHARMO database), pathology report data and clinical data from the

Dutch Medical Register (LMR) were linked. Overlapping tamoxifen and CYP2D6 inhibitor dispenses were related to disease recurrence. In this study we did not find an association between concomitant CYP2D6 inhibitor use and breast cancer recurrence among patients treated with adjuvant tamoxifen. On the basis of these results, there is insufficient evidence to withhold patients a treatment with a CYP2D6 inhibitor during tamoxifen therapy. Because similar other studies reported an increased breast cancer risk of concomitant CYP2D6 inhibitor use, we suggest using non-CYP2D6 inhibitors whenever possible while additional studies are awaited. Additionally, we showed that poor tamoxifen adherence is associated with an increased risk of breast cancer events. Strategies directed toward improving tamoxifen adherence may improve recurrence-free and even overall survival, although the efficacy of such strategies should be further explored.

If an association between CYP2D6 genotype/ predicted phenotype, endoxifen level and tamoxifen efficacy will be proven, this may lead to a pre-treatment selection of those patients who should be withheld tamoxifen therapy or treat with a higher daily tamoxifen dose guided by individual endoxifen levels. The feasibility and safety of increasing endoxifen levels by temporarily increasing the daily tamoxifen dose was demonstrated in patients with a CYP2D6 poor metabolizer (PM) and intermediate metabolizer (IM) phenotype (**chapters 8 and 9**). The tamoxifen dose was safely escalated from 20 to 40 mg (**chapter 9**) or even to a higher daily tamoxifen dose up to 120 mg (**chapter 8**) without significantly increasing toxicity. The latter dose escalation was guided by the endoxifen levels, measured before escalation. Whether these increased endoxifen levels in PMs and IMs will also lead to increased efficacy remains to be explored. It should be noted that at present we discourage long term use of tamoxifen at a higher dose than the registered 40 mg in breast cancer patients, as sufficient data on long term risks and side effects are lacking. New data should therefore be awaited.

A new CYP2D6 phenotyping test, the 13C-dextrometorphan breath test, is described in **chapter 10**. This breath test was developed to account for genetic variation, epigenetic and environmental factors and CYP2D6 inhibitor use that may all influence CYP2D6 activity. The 13C-dextrometorphan breath test was related to CYP2D6 genotype and serum endoxifen concentrations in tamoxifen treated early breast cancer patients in a sub-study of the CYPTAM study. The breath test was equally predictive of endoxifen levels as the CYP2D6 genotype. However, a direct prospective correlation between DM-BT predicted CYP2D6 phenotype and tamoxifen efficacy is needed to explore its clinical relevance.

In **chapter 11** the outline of a prospective multicenter documentation study (CYPTAM; NTR1509) is discussed. For this study over 650 Dutch and Belgian patients were included. The main aim is to

relate the CYP2D6 genotype, predicted phenotype and endoxifen serum concentrations to disease recurrence in early breast cancer patients, since adjuvant therapy with tamoxifen was started. An additional analysis in which the predicted CYP2D6 phenotypes are related to (log-transformed) endoxifen serum levels resulted in an explained variance of 43%. This was evidently higher than the 23% previously reported (not log-transformed endoxifen concentrations), although CYP2D6 inhibitor use was not yet accounted for in the current analysis. We also identified the heterozygous EM (hetEM) phenotype (e.g. *1/*4) as a distinct phenotype with a different mean endoxifen level than the other phenotypes. The CYPTAM study is one of the first prospective studies addressing the direct relation between endoxifen and clinical outcome. The final results of this study are awaited in 2014 and will be of great importance to determine the desirability and need to further investigate the influence of compromised tamoxifen metabolism on tamoxifen efficacy. A positive association may lead to therapeutic drug monitoring, as well as the further development of endoxifen as a primary endocrine breast cancer therapeutic instead of tamoxifen.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Borstkanker is wereldwijd de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. De systemische behandeling van borstkanker wordt steeds beter door de snelle introductie van nieuwe middelen. Daarnaast kunnen grote verbeteringen worden bereikt door een betere selectie te maken van patiënten die het meeste voordeel hebben bij zowel nieuwe als oudere beproefde medicijnen. Gedurende decennia worden patiënten met uitgezaaide en vroegstadium borstkanker succesvol behandeld met de selectieve oestrogeen receptor modulator (SERM) tamoxifen. Desondanks reageert 50% van de patiënten met uitgezaaide borstkanker niet op tamoxifen en ontwikkelt een derde van de patiënten met vroegstadium borstkanker ziekterugkeer ondanks 5 jaar adjuvante tamoxifenbehandeling. Een relevante hoeveelheid patiënten wordt derhalve blootgesteld aan mogelijke bijwerkingen van tamoxifen zonder dat zij daar baat bij hebben. De hormonale behandeling van borstkanker zal naar verwachting sterk verbeteren, indien een betere selectie gemaakt kan worden van patiënten bij wie tamoxifen daadwerkelijk effectief is. Wij veronderstelden dat de mate van biotransformatie van de pro-drug tamoxifen naar de actieve metabolieten endoxifen en 4-hydroxytamoxifen voorspellend zou zijn voor de effectiviteit en de bijwerkingen van tamoxifen. Endoxifen wordt beschouwd als de meest belangrijke tamoxifenmetabooliet. Het enzym cytochroom P450 2D6 (CYP2D6) in de lever is voornamelijk verantwoordelijk voor de omzetting tot endoxifen. In dit proefschrift wordt de variatie in het tamoxifenmetabolisme onderzocht en beschreven in relatie tot tamoxifeneffectiviteit en -bijwerkingen, waarbij de focus wordt gelegd op CYP2D6-activiteit en endoxifen.

In **hoofdstuk 2** wordt een systematisch overzicht gegeven van de klinische onderzoeken gepubliceerd vóór 2009, waarin de relatie tussen het CYP2D6 genotype en tamoxifeneffectiviteit werd onderzocht. Al deze onderzoeken hebben beperkingen, deels veroorzaakt door het feit dat ze alle retrospectief zijn. Enkele onderzoeken werden bekritiseerd, omdat niet gecorrigeerd kon worden voor bekende prognostische patiënt- of tumorkarakteristieken. Er is echter geen bewijs voor een associatie tussen CYP2D6 genotype en deze karakteristieken, zoals leeftijd, tumorgrootte en lymfklierstatus, noch is een dergelijke associatie biologisch plausibel. Derhalve is het onwaarschijnlijk dat deze karakteristieken bias kunnen veroorzaken, aangezien door Mendeliaanse randomisatie deze prognostische karakteristieken waarschijnlijk evenwichtig zullen zijn verdeeld tussen de patiënten met verschillende CYP2D6 genotypes. Gebaseerd op de tegenstrijdige resultaten van de gereviewde publicaties, kan er geen eenduidig antwoord gegeven worden op de vraag of CYP2D6 genotype voorspellend is voor de effectiviteit van tamoxifen. Bij voorkeur worden dit soort farmacogenetische onderzoeken gedaan met patiënten die geïncubeerd zijn in prospectieve onderzoeken, waarbij

patiënt- en tumorkarakteristieken en klinische eindpunten goed gedocumenteerd zijn. Zowel het gelijktijdig gebruik van medicijnen die het CYP2D6 enzym remmen (CYP2D6 remmers) als therapietrouw zijn mogelijk geassocieerd met zowel tamoxifeneffectiviteit als CYP2D6 genotype en kunnen het onderzochte effect van genotype op effectiviteit modificeren. Om deze reden wordt aangeraden om bij een dergelijk associatieonderzoek rekening te houden met CYP2D6 remmergebruik en therapietrouw.

In **hoofdstuk 3** wordt de methode van preamplificatie van DNA beschreven, die als doel heeft de genotyperingsresultaten te optimaliseren, wanneer DNA verkregen is uit formaline-gefixeerd, in paraffine ingebed (FFPE) weefsel. DNA verkregen uit FFPE-weefsel is vaak gefragmenteerd en vertoont crosslinks waardoor het moeilijk te genotyperen is. Pre-amplificatie maakte het in ons onderzoek mogelijk om met een minimale hoeveelheid van dit soort DNA betrouwbare resultaten te verkrijgen. Deze methode werd vervolgens toegepast in de onderzoeken, die beschreven worden in hoofdstuk 5 en 6.

In **hoofdstuk 4** wordt de high performance "liquid chromatography-tandem mass spectrometry" (LC-MS/MS) methode beschreven die opgezet en gevalideerd is om accuraat tamoxifen en de metabolieten N-desmethyltamoxifen, 4-hydroxytamoxifen en endoxifen te detecteren en kwantificeren in humaan serum. Deze LC-MS/MS methode is gebruikt voor de prospectieve CYPTAM en KINETAM studies, die worden beschreven in hoofdstukken 8 tot 11.

De CYP2D6 genotypes en voorspelde fenotypes werden gerelateerd aan ziektevrije overleving gedurende tamoxifengebruik (**hoofdstuk 5**) en het optreden van opvliegers als veelvoorkomende bijwerking van tamoxifen (**hoofdstuk 6**) bij postmenopauzale vroegstadium borstkankerpatiënten. Patiënten die waren geïncludeerd in de Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) Trial waren volgens randomisatie behandeld met tamoxifen met daaropvolgend een geplande overgang naar exemestaan na 2.5 tot 3 jaar. De CYP2D6 allelen werden gegenotypeerd met behulp van DNA verkregen uit FFPE borstweefsel met tumor. Een aanvullende microsatellietanalyse werd gedaan om de invloed uit te kunnen sluiten van het verlies van heterozygotie (loss of heterozygosity=LOH), waarbij het CYP2D6 locus betrokken is, op het toegekende CYP2D6 genotype. De genotypes van de vijf CYP2D6 allelen gecombineerd met het gelijktijdige CYP2D6 remmergebruik werden vertaald naar een voorspeld CYP2D6 fenotype. Slechts 2.3% van de patiënten werd buiten de CYP2D6 analyse gelaten, omdat de invloed van LOH niet kon worden uitgesloten. Wij toonden aan dat noch het CYP2D6 genotype, noch het voorspelde fenotype was geassocieerd met ziektevrije overleving of het optreden van opvliegers gedurende het tamoxifengebruik.

Aanvullend waren exploratieve analyses verricht op 24 genetische varianten van andere metabole enzymen en de oestrogeen receptor-1 (ESR-1). Wij toonden aan dat een toenemend aantal ESR1 PvuII C allelen was geassocieerd met slechtere ziektevrije overleving en dat hetzelfde PvuII C allel in het CG haplotype was gerelateerd aan een langere tijd tot het eerste optreden van opvliegers. Verder vonden wij een associatie van het veelvoorkomend UGT2B15*2 allel en een betere ziektevrije overleving. De resultaten van deze exploratieve analyses dienen echter voorzichtig te worden geïnterpreteerd en te worden gevalideerd.

Borstkankerpatiënten gebruiken veelvuldig CYP2D6 remmers, zoals de antidepressiva paroxetine en fluoxetine en gebruiken deze medicijnen ook gedurende de tamoxifenbehandeling. In **hoofdstuk 7** wordt het mogelijk negatieve effect van gelijktijdig CYP2D6 remmergebruik op tamoxifeneffectiviteit bij vroegstadium borstkankerpatiënten onderzocht. In het kader van dit onderzoek werd een grote database gebruikt, waarin medicatieverstrekingsgegevens (PHARMO database), pathologiedata en klinische data van de Landelijke Medische Registratie (LMR) met elkaar werden gelinkt. Overlappende tamoxifen en CYP2D6 remmer verstrekingsgegevens werden gerelateerd aan ziekte terugkeer. In dit onderzoek konden wij geen associatie ontdekken tussen gelijktijdig CYP2D6 remmergebruik en ziekte terugkeer bij patiënten die adjuvant waren behandeld met tamoxifen. Gebaseerd op deze onderzoeksresultaten is er onvoldoende bewijs om patiënten gedurende de tamoxifenbehandeling een CYP2D6 remmer te onthouden. Aangezien vergelijkbare andere onderzoeken wel een verhoogd risico op ziekte terugkeer vonden door het gelijktijdig gebruik van CYP2D6 remmers, adviseren wij, indien mogelijk, alternatieve medicijnen te gebruiken die het CYP2D6 niet remmen totdat aanvullende onderzoeken meer duidelijkheid brengen. Aanvullend lieten wij zien dat slechte therapietrouw tijdens tamoxifenbehandeling is geassocieerd met een verhoogd risico op ziekte terugkeer. Strategieën die gericht zijn op verbetering van therapietrouw zouden de ziektevrije en zelfs algehele overleving kunnen verbeteren, hoewel de effectiviteit van zulke strategieën verder moeten worden onderzocht.

Indien een associatie tussen het CYP2D6 genotype/voorspelde fenotype, endoxifenconcentratie en tamoxifeneffectiviteit bewezen zal worden, zou dit voorafgaand aan een hormonale behandeling kunnen leiden tot een selectie van patiënten die wij tamoxifen dienen te onthouden of die wij met een hogere dosis zouden moeten behandelen op geleide van hun individuele endoxifenconcentratie. Bij patiënten met het CYP2D6 fenotype van een slechte metaboliseerder (poor metabolizer=PM) en een intermediaire metaboliseerder (intermediate metabolizer=IM) werden de haalbaarheid en veiligheid aangetoond van het verhogen van de endoxifenconcentratie door het tijdelijk ophogen van de dagelijkse tamoxifendosis in **hoofdstuk 8 en 9**. De tamoxifen dosis werd veilig opgehoogd van 20 tot 40 mg (**hoofdstuk 9**) of zelfs tot een dagelijkse dosis van 120 mg (**hoofdstuk 8**). Op geleide

van de endoxifenconcentratie voorafgaand aan de dosisescalatie werd de tamoxifendosis verhoogd in **hoofdstuk 8**. Of deze verhoging van endoxifenconcentratie bij PMs en IMs ook zal leiden tot een verhoogde effectiviteit dient nog onderzocht te worden. Er zijn momenteel onvoldoende data van de langetermijnrisico's en bijwerkingen van een hoge dagelijkse dosis tamoxifen (> 40 mg) bij borstkankerpatiënten die langdurig hiermee behandeld worden. Gebruik van deze hogere doses in de klinische praktijk wordt derhalve uitdrukkelijk afgeraden.

Een nieuwe CYP2D6 fenotyperingstest, de 13C-dextrometofan ademtest, wordt beschreven in **hoofdstuk 10**. Deze ademtest werd ontwikkeld om naast de genetische variatie van CYP2D6 ook rekening te houden met epigenetische factoren, omgevingsfactoren en CYP2D6 remmergebruik, die alle de CYP2D6 activiteit kunnen beïnvloeden. De 13C-dextrometofan ademtest werd gerelateerd aan CYP2D6 genotype en serum-endoxifenconcentraties van met tamoxifen behandelde vroegstadium borstkankerpatiënten in een substudie van de CYPTAM studie. Met behulp van de ademtest kon even accuraat de endoxifenconcentratie voorspeld worden als met behulp van het CYP2D6 genotype. Een directe prospectieve correlatie tussen de 13C-dextrometofan ademtest en tamoxifeneffectiviteit is echter noodzakelijk om de klinische relevantie hiervan aan te tonen.

In **hoofdstuk 11** wordt de opzet van de prospectieve multicenter documentatiestudie (CYPTAM; NTR1509) beschreven, een onderzoek waaraan meer dan 650 Nederlandse en Belgische patiënten hebben deelgenomen. Het primaire doel van dit onderzoek is om het CYP2D6 genotype/voorspelde fenotype en de endoxifenserumconcentratie te relateren aan ziekterugkeer bij vroegstadium borstkankerpatiënten tijdens of na adjuvante tamoxifenbehandeling. Een extra analyse, waarbij de CYP2D6 fenotypes, voorspeld met behulp van de Amplichip CYP450 test van Roche, werden gerelateerd aan (log-getransformeerde) endoxifenserumconcentraties, resulteerde in een verklaarde variantie van 43%. Dit is beduidend hoger dan de eerder beschreven 23% verklaarde variantie (niet log-getransformeerde endoxifenconcentratie), terwijl in onze huidige analyse nog niet eens rekening werd gehouden met gelijktijdig CYP2D6 remmergebruik. Wij identificeerden tevens het heterozygote extensive metabolizer (hetEM) fenotype (bijvoorbeeld *1/*4) als apart fenotype met een ander gemiddelde endoxifenconcentratie dan bij de andere fenotypes. De CYPTAM studie is één van de eerste prospectieve onderzoeken met als doel om de directe relatie tussen endoxifen en klinische uitkomst aan te tonen. De finale resultaten van dit onderzoek worden verwacht in 2014 en zullen van groot belang zijn voor de verdere behoefte en noodzaak om de invloed van het tamoxifenmetabolisme op effectiviteit verder te onderzoeken. Een positieve associatie zou zowel kunnen leiden tot therapeutische drug monitoring, als tot verdere ontwikkeling van endoxifen als primaire hormonale behandeling in plaats van tamoxifen.

LIST OF PUBLICATIONS

Sandberg Y, Dezentje VO, Szuhai K et al. Clonal T- and natural killer-cell large granular lymphocyte proliferations in a single patient established by array-based comparative genomic hybridization analysis. *Leukemia* 2006;20:2212-2214.

Dezentje VO, Guchelaar HJ, Nortier JW, van de Velde CJ, Gelderblom H. Clinical implications of CYP2D6 genotyping in tamoxifen treatment for breast cancer. *Clinical Cancer Research* 2009; 15:15-21.

Dezentje VO, Van Blijderveen NJC, Gelderblom H, Putter H, Van Herk-Sukel MPP, Casparie MK, Egberts ACG, Nortier JWR, Guchelaar H-J. Effect of concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence on breast cancer recurrence in early stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:2423-2429.

Dezentje VO, Van Blijderveen NJC, Gelderblom H, Putter H, van Herk-Sukel MPP, Casparie MK, Egberts ACG, Nortier JWR, Guchelaar H-J. Reply to R. Ferraldeschi et al. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:e586.

Baak-Pablo R, Dezentje V, Guchelaar HJ, van der Straaten T. Genotyping of DNA Samples Isolated from Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissues Using Pre-amplification. *Journal of Molecular Diagnostics* 2010;12:746-749.

Opdam FL, Dezentje VO, den Hartigh J, Guchelaar HJ, Gelderblom H. Emphasizing the value of phenotyping in patients receiving tamoxifen. *Journal of Clinical Oncology* 2012 Feb 1;30(4):464; author reply 465. Epub 2011 Dec 19.

Opdam FL, Dezentje VO, den Hartigh J, Modak AS, Vree R, Batman E, Smorenburg C, Nortier JWR, Gelderblom H, Guchelaar HJ. The use of the ¹³C-Dextrometorphan breath test for phenotyping CYP2D6 genotype in breast cancer patients using tamoxifen: association with CYP2D6 genotype and serum endoxifen levels. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2013;71:593-601.

Dezentje VO, Van Schaik RHN, Vletter – Bogaartz JM, Van der Straaten T, Wessels JAM, Meershoek – Klein Kranenbarg E, Berns EM, Seynaeve C, Putter H, Van de Velde CJH, Nortier JWR, Gelderblom H, Guchelaar HJ. CYP2D6 Genotype in Relation to Tamoxifen Efficacy in a Dutch cohort of the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) Trial. *Breast Cancer Research and Treatment* 2013;140:363-373.

CURRICULUM VITAE

Vincent Olaf Dezentjé werd geboren in Dordrecht en groeide op in Zwijndrecht. Hij is de zoon van het Indische echtpaar René Armand Dezentjé en Ivonne Jeanette van Blommestein en jongere broer van David Alexander Dezentjé. Na het behalen van het diploma aan het Johan de Witt Gymnasium te Dordrecht, verhuisde hij voor zijn studie Biomedische Wetenschappen in 1994 naar Leiden. Tijdens de studie Biomedische Wetenschappen liep hij stage in Indonesië waar hij meewerkte aan een studieproject met betrekking tot endemische filariasis in Sulawesi. Tevens deed hij een onderzoeksstage naar erfelijke borstkanker bij de afdeling medische beslistkunde in Leiden. Na het behalen van de propedeuse en het tweede jaar van deze studie startte hij in 1997 met de studie Geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Leiden. Zijn afstudeeronderzoek betrof een onderzoek bij de afdeling humane genetica in het Sylvius laboratorium te Leiden naar de genexpressie van MIN en CIN colorectale cellijnen met behulp van een cDNA array; hij behaalde daarmee in 2001 het doctoraalexamen. In 2002 volgde hij een keuzeco-schap aan het Nederlands Kanker Instituut/ Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis te Amsterdam en behaalde vervolgens in dat jaar zijn artsexamen. Vanaf 2003 volgde hij de opleiding tot internist in het UMC Utrecht en het Diaconessenhuis te Utrecht, waarna hij zijn aandachtsgebied oncologie volgde in het LUMC. Zijn opleiding werd in 2007 voor twee jaar onderbroken voor zijn promotieonderzoek bij de afdelingen klinische oncologie en klinische farmacie en toxicologie in het LUMC. De opleiding tot internist-oncoloog leidde tot zijn registratie in 2011. Sindsdien is hij werkzaam als internist-oncoloog bij de Reinier de Graaf Groep te Delft.

NAWOORD

Ergens tijdens dit promotietraject besepte ik pas werkelijk wat er meestal schuil gaat achter een proefschrift. Een proefschrift is meer dan een kافت, enkele gebundelde artikelen (welk tijdschrift met welke impact factor...) en een dankwoord. Ondanks de relatief grote tijdsinvestering en de soms te verduren ontberingen, zal ik iedereen die voor de keuze komt te staan een promotietraject aanraden. Ik heb veel geleerd van het doen van (epidemiologisch) onderzoek. Ik heb geleerd te schrijven en ik heb geleerd nog kritischer te zijn. Niets is zeker, alles is kans. Het hele promotietraject plaatste voor mij het medische onderzoek in zijn algemeenheid en ook de vertaling daarvan naar de praktijk in een beter perspectief. Na jarenlange inspanning heeft dit proefschrift zijn finale vorm bereikt. Zoals het onderzoek naar CYP2D6 en de effectiviteit van tamoxifen door de jaren heen is verlopen, zo is ook mijn onderzoek gegaan: als een golf. Soms een vloedgolf, soms kabbelend, één die komt en weer gaat. Een promotie bleek behalve uit wetenschap te bestaan uit doorzettingsvermogen, organisatie, politiek en relativering. Het is een mooie en leerzame ervaring geweest.

Dit hele traject was natuurlijk onmogelijk zonder mijn promotoren en copromotor. Beste Hans (Nortier), dank voor al jouw inspanningen en klinische input. Jouw begeleiding in de kliniek en het onderzoek hebben mij gemaakt tot de internist-oncoloog die ik nu ben. Beste andere Hans (Gelderblom), de rust zelve: jouw relaxte en optimistische houding ten opzichte van stressvolle situaties zoals abstractdeadlines, onaardige mails en kritiek van reviewers maken je een prettige begeleider. Altijd kon ik even bij je langslopen voor een vraag of opmerking. Van copromotor naar promotor was niet meer dan een logische stap. Beste Henk-Jan, de alleskunner: managen van een afdeling, begeleiden van zoveel promovendi, gedegen commentaar op ieder manuscript (vaak binnen een dag) en aandacht voor de persoon. Bedankt voor de intensieve begeleiding en vriendelijke woorden. Ik heb veel van je geleerd. Tahar, beste copromotor, als je een arts was, dan was je een chirurg geweest met uitstekende analytische skills. Je bent nuchter, je houdt niet van bijwoorden of bijzinnen en bent altijd bereid om te D.O.E.N. Zonder jouw inspanningen was er geen onderzoek. Mede-onderzoekers Frans en Nico ben ik ook dankbaar. Frans, ik ben blij dat je een mooie aanstelling hebt in een prachtig instituut en wens je veel succes met je eigen promotie. Bedankt voor je hulp en prettige gesprekken tijdens de koffiepauzes. Nico, als student ben je voor het artikel over CYP2D6-remmers van onschatbare waarde geweest. Wij hebben het farmaco-epidemiologische wiel samen opnieuw uitgevonden. Je bent een hardwerkende onderzoeker met robotachtige precisie met daarnaast ook een goede muzieksmaak. Verder wil ik de mensen van het laboratorium hartelijk danken, onder wie Jan, Trees, Marco, Renée en Judith. Ook wil ik Hein bedanken voor alle hulp bij de statistiek en alle anderen die hebben geholpen bij het tot stand komen van dit proefschrift.

Collega (hemato)oncologen in Delft, beste Monique, Ward, Ed, Rolf en Savita, bedankt voor het geduld dat jullie hebben gehad en de ruimte die jullie hebben gegeven om mij dit traject af te laten ronden. Tenslotte wil ik alle patiënten bedanken die hebben deelgenomen aan onze onderzoeken en daarmee onbaatzuchtig hebben bijgedragen aan de wetenschap.

Er zijn vele hoogtepunten te bedenken van dit promotietraject. Twee van die hoogtepunten waren zonder meer de ASCO-presentaties, onvergetelijk vanwege het aantal toeschouwers en aansluitende persconferentie. Uiteraard kende het onderzoek ook periodes van afwijzing (van manuscripten) en soms teleurstelling. Vaak waren er periodes van drukte, waardoor nog belangrijkere zaken tijdelijk ondergeschikt leken. Niets minder is waar. Ik heb het onderzoek kunnen doen bij de gratie van hen die mij lief zijn. Mijn ouders hebben mij gemaakt, opgevoed, gesteund en de kansen gegeven, waarvoor ik hen onnoemelijk veel dank. Mijn broer zal altijd mijn grote broer zijn met zijn onmetelijke kennis van trivia en non-trivia. Ook jij hebt mij gemaakt tot wie ik ben en onbewust heb jij mij uitgedaagd om te komen waar ik ben. Fijn dat jij mijn paranimf wil zijn. Kris, andere paranimf, als ex-huisgenoot en goede vriend ben je altijd een baken geweest. Ik ken weinig stabielere persoonlijkheden, maar ik bewonder je vooral om je aanstekelijke enthousiasme. Verder aan alle andere vrienden en familie die ik de laatste tijd verwaarloosd heb: "Ik hoop jullie weer vaker te zien, maar reken er niet teveel op...". Lieve Jor, tijdens het onderzoek schonk jij mij Lila en Chloé en probeerde daarmee mijn aandacht terecht weer op te eisen. Dat is jou zeker gelukt: mijn gezin is zonder meer het belangrijkste in mijn leven. Zonder jou had het onderzoek nooit zo goed kunnen verlopen. Je stimuleerde, je relativeerde, je ageerde wanneer dat nodig was. Ik hou heel veel van je. Tenslotte aan Lila en Chloé: "Blijf altijd zo lief en maak er iets prachtigs van, jullie zijn mij eeuwig dierbaar".

