

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



Stellingen

behorend bij het proefschrift getiteld

Tamoxifen metabolism and pharmacogenetics in breast cancer

1. Bij postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositief vroegstadium borstkanker is het CYP2D6 genotype of fenotype niet gerelateerd aan ziekterugkeer na tamoxifenbehandeling (dit proefschrift).
2. Het gelijktijdig gebruik van sterke CYP2D6 remmers tijdens tamoxifenbehandeling leidt niet tot verhoogde kans op ziekterugkeer, maar dient toch vermeden te worden (dit proefschrift).
3. Verlies van heterozygotie van locus 22q13 in de tumor heeft vrijwel geen invloed op het toekennen van het CYP2D6 genotype als het DNA is geïsoleerd uit FFPE weefsel dat zowel tumor- als normaal borstweefsel bevat (dit proefschrift).
4. De voortgang van het onderzoek naar de farmacogenetica van tamoxifen is afhankelijk van het wel of niet aantonen van een relatie tussen de endoxifenconcentratie in het serum en tamoxifeneffectiviteit (dit proefschrift).
5. De 13C-Dextromethorfan ademtest voorspelt de serumconcentratie van endoxifen even goed als het CYP2D6 genotype en heeft daarmee evenveel potentiële klinische waarde (dit proefschrift).
6. Bij het onderzoek naar predictieve markers van tamoxifeneffectiviteit dient rekening gehouden te worden met de mate van oestrogenreceptorexpressie in de tumor, aangezien deze is gerelateerd aan de respons op hormonale therapie. Willemien van de Water et al. Eur J Cancer 2013;49: 297-304.
7. Bij postmenopauzale vrouwen bezetten tamoxifen en diens metabolieten 99.99% van de oestrogenreceptoren in aanwezigheid van twee functionele CYP2D6 allelen, 99.98% van de receptoren met één functioneel CYP2D6 allel en 99.97% van de receptoren in aanwezigheid van twee non-functionele CYP2D6 allelen. Timothy Lash et al. Lancet Oncol 2009;10(8):825-833.
8. Van de CYP2D6 slechte metaboliseerders heeft 93% een (Z)-endoxifenconcentratie, die beneden de IC90 waarde ligt, wat het belang van een verminderde CYP2D6 activiteit benadrukt in geval van een gecompromiteerde bioactivatie. Thomas Mürdter et al. Clin Pharmacol Ther 2011;89(5):708-7175.
9. In de medische literatuur wordt vaak ten onrechte causaliteit gesuggereerd, wat herleid kan worden tot de combinatie van een verleidelijk biologisch mechanisme en selectieve beschouwing van epidemiologisch onderzoek. Timothy Lash et al. Lancet Oncol 2009;10(8):825-833.
10. Wetenschappers moeten niet te terughoudend zijn om aanknopingspunten te onderzoeken die mogelijk nergens toe leiden; anders straffen zij zichzelf door mogelijk belangrijke bevindingen te missen. Kenneth Rothman, No adjustments are needed for multiple comparisons. Epidemiology 1990;1:43-46.
11. "Raak nooit emotioneel gehecht aan de hypothese", Jimmy Rae tijdens de IMPAKT 2011 Breast Cancer Conference.
12. Zoals verschillende elementaire deeltjes, de zee, onze economie en soms ons eigen leven, beweegt ook de wetenschap zich voort in golven.