



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Pharmacogenetics of advanced colorectal cancer treatment

Pander, J.

Citation

Pander, J. (2011, June 29). *Pharmacogenetics of advanced colorectal cancer treatment*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17746>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/17746>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



Summary

Nederlandse samenvatting

Dankwoord

List of publications

Curriculum vitae

Summary

Cetuximab

Even though treatment of several types of solid tumors has improved in the past few years with the introduction of the monoclonal antibodies against the epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF), the clinical benefit of these targeted therapies is modest. Pharmacogenetics has the potential to select patients with higher chance of response to agents that target these pathways. **Chapter 2** provides an overview of germ-line variations in genes that are involved in the pharmacodynamics of the anti-EGFR monoclonal antibodies cetuximab and panitumumab and the anti-VEGF monoclonal antibody bevacizumab, and which may underlie variable anti-tumor response. Based upon this review, we suggest further investigations on the prognostic or predictive role of the following polymorphisms for cetuximab: *FCGR2A* His131Arg, *FCGR3A* Phe158Val, *EGF* 61A>G, *EGFR* CA₁₄₋₂₂ and *CCND1* 870G>A.

In **chapter 3**, we describe the association between these polymorphisms and progression-free survival (PFS) in 576 advanced colorectal cancer patients who were treated in the phase III CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group with capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab or the same regimen plus cetuximab. The analysis was done with regard to *KRAS* mutation status, since this is a strong predictor for cetuximab efficacy. In the cetuximab arm, the *FCGR3A* 158 valine-allele was associated with a decreased PFS, both in the overall population and in the subgroup with *KRAS* wild-type tumors (HR=1.56, 95%CI=1.14-2.15 and HR=1.57, 95%CI=1.06-2.34, respectively) and with a decreased incidence of grade 2-3 skin toxicity (OR=0.48, 95%CI=0.24-0.94). This association was not in agreement with previous research, in which the valine-allele was associated with increased benefit from monoclonal antibody therapy.

The *EGFR* ≥ 20 genotype was associated with a decreased PFS, both in the overall population and in the subgroup with *KRAS* wild-type tumors (HR=1.60, 95%CI=1.17-2.19 and HR=1.58, 95%CI=1.06-2.35, respectively). The *FCGR3A* and *EGFR* polymorphisms were not associated with PFS in patients treated without cetuximab. In patients with *KRAS* mutated tumors, the *EGF* 61G-allele was associated with decreased PFS in the cetuximab arm, and increased PFS in the no-cetuximab arm (HR=2.22, 95%CI=1.24-3.96 and HR=0.59, 95%CI=0.36-0.98, respectively). We conclude that *EGFR*, *FCGR3A* and *EGF* polymorphisms are associated with PFS in advanced colorectal cancer patients treated with cetuximab, bevacizumab and chemotherapy, and that these results should be confirmed before these markers are used in general practice.

Since the association between the *FCGR3A* Phe158Val polymorphism was opposite from expected, as described in **chapter 3**, we performed *in vitro* experiments to better understand the underlying mechanism, which we describe in **chapter 4**.

Therapeutic monoclonal antibodies, such as cetuximab, may trigger *in vitro* immune responses such as antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) by natural killer (NK) cells through binding of their Fc region to Fc-gamma receptors. As solid tumors may be infiltrated by tumor-promoting tumor associated macrophages, monoclonal antibodies could also mediate tumor-promoting effects through the Fc region-FCGR interaction. In 10 tumor samples of previously untreated stage III colorectal cancer patients, we indeed observed infiltration of tumor-associated macrophages (CD68+CD163+ cells), but no NK cells. In a laboratory model for tumor-associated macrophages, we cultured type 2 macrophages (MF2s) from monocytes derived from healthy donors. LPS activated MF2s produced IL10, IL8 and VEGF, but no IL12p70. Activation of MF2s showed a cetuximab concentration dependent effect in an A431/MF2/cetuximab co-culture, whereas no activation was observed for the A431/MF2/rituximab co-culture. There was lower down-regulation of CD16 for *FCGR3A* 158-valine carriers compared with *FCGR3A* 158-phenylalanine homozygotes ($P=0.048$). These results indicate that tumor-promoting macrophages can be activated by therapeutic monoclonal antibodies. This could implicate the clinical development of engineered monoclonal antibodies with increased affinity for Fc-gamma receptors.

Capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab

Chapter 5 gives an overview of germline polymorphisms genes that have been studied most extensively in anti-cancer chemotherapy. Even though many pharmacogenetic association studies have been published, we conclude that there is need for more research. In particular, there is need for replication of results and development of predictive models. Prospective trials are required to establish the clinical value and cost-effectiveness of pharmacogenetic tests in oncology.

A previous study indicated that SNPs in the genes encoding ataxia telangiectasia mutated (*ATM* rs1801516) and excision repair cross-complementing group 5 (*ERCC5* rs1047768) were significantly associated with PFS in advanced colorectal cancer patients treated with second-line oxaliplatin combined with capecitabine. We were not able to validate the results of these SNPs in the CAIRO2 study, as described in **chapter 6**. We conclude that these SNPs have no relevant impact on the PFS of oxaliplatin-based therapy for advanced colorectal cancer patients, and that the negative result of this study underlines the importance of validating and reporting the findings from retrospective explorative studies.

Disappointing results from replicating pharmacogenetic association studies have prompted the search for novel statistical techniques to analyze the data, while taking into account the biological complexity underlying drug response. In **chapter 7**, we describe two of these techniques – multifactor dimensionality reduction and classification and regression tree analysis. In addition to describing the concepts

underlying both techniques, we also illustrate their application in a recent pharmacogenetic study on pharmacogenetic determinants on sunitinib induced toxicity.

In order to study the contribution of polygenic variation in relation to response to capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab in advanced colorectal cancer patients, we applied the multifactor dimensionality reduction analysis in **chapter 8**. Based upon the data presented in chapter 2 and chapter 5, a selection of 17 polymorphisms in genes encoding drug targets, pathway molecules and detoxification enzymes was analyzed in 279 advanced colorectal cancer patients treated with capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab in the CAIRO2 study. Multifactor dimensionality reduction analysis was used to identify a genetic interaction profile for PFS. A genetic interaction profile consisting of the *TYMS* enhancer region and *VEGF* +405G>C polymorphisms was significantly associated with PFS. Median PFS was 13.3 (95%CI, 11.4 to 15.3) and 9.7 (95%CI, 7.6 to 11.8) months for the beneficial and unfavorable genetic profiles, respectively, corresponding to a hazards ratio for PFS of 1.58 (95%CI, 1.14 to 2.19). None of the studied polymorphisms were individually associated with PFS. We conclude that these results support a genetic interaction between the *TYMS* enhancer region and *VEGF* +405G>C polymorphisms as a predictor of the efficacy of capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab in advanced colorectal cancer patients.

In **chapter 9**, we describe the preliminary results from a genome-wide association study to find single nucleotide polymorphisms that are associated with the efficacy of capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab. We used germline DNA from 547 patients participating in the CAIRO2 study. Whole-genome genotyping was performed using 700k Illumina OmniExpress BeadChip arrays. Associations between single nucleotide polymorphisms and PFS were tested using Cox-proportional hazard models. Associations were considered significant when $P < 5 \times 10^{-8}$. Three single nucleotide polymorphisms located at 8p23.1 showed a trend toward significance for association with PFS (rs2936519, $P = 1.24 \times 10^{-7}$; rs2912024, $P = 1.38 \times 10^{-7}$ and rs2978931, $P = 6.75 \times 10^{-7}$). These SNPs are 20 kbp downstream of the *AGPAT5* gene, which encodes a protein that converts lysophosphatidic acid (a mitogen that has been linked to cancer in different ways) to phosphatidic acid, which is also involved in phospholipid biosynthesis. We conclude that these results possibly identify a novel genetic predictor for the efficacy of capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab. However, further analyses are required before definitive conclusions can be made based upon these data.

General discussion

In **chapter 10**, the results presented in this thesis, as well as the question why hardly any pharmacogenetic test is currently applied in routing patient care, are discussed. Many pharmacogenetic studies have been published, and the significant results get most attention. Results from such studies are usually not validated in a systematic

way. Successful replication of results is important, since initial results could have been false positive findings based upon the large number of statistical tests that are frequently applied.

When a pharmacogenetic study is set up, decisions have to be made regarding the selection of polymorphisms. Usually, candidate polymorphisms in candidate genes are selected, which is based upon our current understanding of the mechanism of drug action, and this may not be optimal. Genome-wide genotyping has the advantage that no prior selection of polymorphisms is required.

Apart from selecting the polymorphisms, selecting a proper statistical technique could also impact the results. In most pharmacogenetic studies, every single polymorphism is individually tested for association with drug response. Using statistical techniques that take gene-gene interactions into account is more rational and could provide more robust results.

Still most pharmacogenetic studies identify risk factors, which are probabilistic in nature, and cannot easily be applied to select individual patients for treatment. Development of pharmacogenetic predictive tests may better discriminate responders from non-responders and prospective testing is warranted to show that genotype-guided therapy is better than standard care.

The ideal pharmacogenetic study would therefore be a genome-wide study in combination with the development of a predictive model. Confirmation of the results in a separate cohort remains important. For a pharmacogenetic test to be implemented in routine clinical practice, prospective testing of the test is essential.

Nederlandse samenvatting

Cetuximab

In de afgelopen jaren zijn monoclonale antilichamen bevacizumab (gericht tegen de vasculaire endotheliale groei factor, VEGF), cetuximab en panitumumab (gericht tegen de epidermale groei factor receptor, EGFR) beschikbaar gekomen voor de behandeling van verschillende soorten solide tumoren. Hoewel met deze middelen de behandeling is verbeterd, hebben niet alle patiënten even veel baat bij de therapie.

Farmacogenetica – waarbij gebruik wordt gemaakt van kiembaan polymorfismen om het effect van geneesmiddelen te voorspellen of te verklaren – zou ingezet kunnen worden om patiënten op te sporen met een hogere kans op goede effectiviteit van dit soort middelen. **Hoofdstuk 2** geeft een overzicht van kiembaan polymorfismen in genen die betrokken zijn bij de farmacodynamiek en farmacokinetiek van bevacizumab, cetuximab en panitumumab. Deze polymorfismen zouden kunnen bijdragen aan de variabele effectiviteit van deze middelen. Op basis van dit hoofdstuk concluderen we dat de volgende polymorfismen onderzocht zouden moeten worden in relatie tot de effectiviteit van cetuximab: *FCGR2A* His131Arg, *FCGR3A* Phe158Val, *EGF* 61A>G, *EGFR* CA₁₄₋₂₂ en *CCND1* 870G>A.

In **hoofdstuk 3** beschrijven we de correlatie tussen deze polymorfismen en progressie-vrije overleving van 576 gemetastaseerde dikke darm kanker patiënten die behandeld werden met capecitabine, oxaliplatin en bevacizumab, of met dezelfde combinatie plus cetuximab in de gerandomiseerde fase III CAIRO2 studie. Omdat *KRAS* mutatie status een sterke voorspeller is voor de effectiviteit van cetuximab, werden dit meegenomen in de analyses. In de behandelarm met cetuximab was het *FCGR3A* 158-valine allel geassocieerd met een kortere progressie-vrije overleving, zowel in de totale populatie als in de subgroep van patiënten met een *KRAS* wild-type tumor (HR=1,56, 95%CI=1,14-2,15 en HR=1,57, 95%CI=1,06-2,34, respectievelijk) en met een lagere incidentie van graad 2-3 huidtoxiciteit (OR=0,48, 95%CI=0,24-0,94). Deze resultaten waren niet in overeenstemming met eerdere studies, waaruit bleek dat het valine allel met betere effectiviteit van monoclonale antilichamen geassocieerd was. Het *EGFR* ≥ 20 polymorfisme was geassocieerd met een kortere progressie-vrije overleving, zowel in de totale populatie als in de subgroep van patiënten met een *KRAS* wild-type tumor (HR=1,60, 95%CI=1,17-2,19 en HR=1,58, 95%CI=1,06-2,35, respectievelijk). De *FCGR3A* en *EGFR* polymorfismen waren niet geassocieerd met progressie-vrije overleving in de patiënten die niet werden behandeld met cetuximab. In de patiënten met een *KRAS* gemuteerde tumor was het *EGF* 61-allel geassocieerd met een kortere progressie-vrije overleving In patiënten in de behandel-arm met cetuximab, en met een langere progressie-vrije overleving in de behandel-arm zonder cetuximab (HR=2,22, 95%CI=1,24-3,96 en HR=0,59, 95%CI=0,36-0,98, respectievelijk).

We concluderen dat polymorfismen in *FCGR3A*, *EGFR* en *EGF* zijn geassocieerd met de effectiviteit van cetuximab in combinatie met bevacizumab en chemotherapie voor de behandeling van gemetastaseerde dikke darm kanker. Voordat deze polymorfismen kunnen worden gebruikt in de dagelijkse klinische praktijk, is bevestiging van de resultaten vereist.

Omdat het *FCGR3A* 158-valine allel onverwacht was geassocieerd met kortere progressie-vrije overleving (zoals beschreven in **hoofdstuk 3**), hebben we *in vitro* experimenten gedaan om het onderliggende mechanisme op te helderen. Deze experimenten zijn beschreven in **hoofdstuk 4**. Monoclonale antilichamen zoals cetuximab kunnen immuun reacties opwekken door binding van hun Fc-staart aan Fc-receptoren op immuuncellen zoals natural killer (NK) cellen en macrofagen. Eerdere onderzoeken waren gericht op immuun effecten van NK cellen, waardoor de tumor werd bestreden. Wij tonen echter aan dat dikke darm kanker tumoren zogenaamde tumor geassocieerde, type 2 macrofagen bevatten, maar geen NK cellen. Deze macrofagen zijn bekend om hun tumorgroei bevorderende eigenschappen. In een laboratoriumsetting toonden we aan dat activatie (met de bekende activator LPS) van deze macrofagen leidde tot uitscheiding van IL10, IL8 en VEGF. In een experiment waarbij tumorcellen, cetuximab en type 2 macrofagen gezamenlijk werden geïncubeerd, zagen wij een cetuximab concentratie afhankelijke activatie van de type 2 macrofagen. Deze activatie was sterker voor type 2 macrofagen met het *FCGR3A* 158-valine allel ($P=0,048$). Hieruit concluderen we dat tumorgroei bevorderende macrofagen geactiveerd kunnen worden door cetuximab.

Capecitabine, oxaliplatin en bevacizumab

Hoofdstuk 5 geeft een overzicht van kiembaan polymorfismen die uitvoerig bestudeerd zijn voor verschillende soorten chemotherapie. Hoewel er veel studies over dit onderwerp zijn gepubliceerd, concluderen we dat er meer onderzoek nodig is. Vooral replicatie van de resultaten en ontwikkelen van voorspellende modellen is nodig. Prospectieve studies zijn nodig om de klinische toepasbaarheid en kosten-effectiviteit van farmacogenetische tests aan te tonen.

In een eerder onderzoek bleek dat twee polymorfismen waren geassocieerd met progressie-vrije overleving van gemetastaseerde dikke darm kanker patiënten die werden behandeld met oxaliplatin bevattende therapie: *ATM* rs1801516 en *ERCC5* rs1047768. Deze associaties konden we echter niet bevestigen in de CAIRO2 studie, zoals beschreven in **hoofdstuk 6**. Hieruit concluderen we dat deze polymorfismen geen relevante invloed hebben op de progressie-vrije overleving van oxaliplatin bevattende therapie van gemetastaseerde dikke darm kanker patiënten. Dit resultaat toont verder aan dat het belangrijk is om eerdere resultaten van exploratieve onderzoeken te valideren.

Omdat de resultaten van replicatie studies in de farmacogenetica tegen vallen, wordt er gezocht naar nieuwe statistische methoden om de data te analyseren, waarbij rekening wordt gehouden met de complexiteit die aan de geneesmiddelenwerking ten grondslag ligt. In **hoofdstuk 7** beschrijven we twee technieken waarbij gen-gen interactie wordt meegenomen in de analyse: multifactor dimensionality reduction (MDR) en classification and regression tree (CART) analyse. Daarnaast illustreren we deze toepassing van deze technieken met data van een recente studie naar toxiciteit van sunitinib.

De MDR analysetechniek werd toegepast om de bijdrage van verschillende polymorfismen op de effectiviteit van capecitabine, oxaliplatin en bevacizumab te bestuderen, zoals beschreven in **hoofdstuk 8**. Op basis van de gegevens beschreven in hoofdstukken 2 en 5, werden in totaal 17 verschillende polymorfismen meegenomen in de analyse in 279 patiënten uit de CAIRO2 studie, die werden behandeld met capecitabine, oxaliplatin en bevacizumab. We vonden een genetisch interactieprofiel tussen de *VEGF* +405G>C en *TYMS*-T589C polymorfismen, welke was geassocieerd met progressie-vrije overleving. De mediane progressie-vrije overleving was 13,3 (95%CI=11,4-15,3) en 9,7 (95%CI=7,6-11,8) maanden voor het gunstige en ongunstige profiel, respectievelijk. De bijbehorende HR voor progressie-vrije overleving was 1,58 (95%CI=1,14-2,19). Opvallend was dat geen van de 17 polymorfismen afzonderlijk met progressie-vrije overleving was geassocieerd. We concluderen dat een genetisch interactieprofiel tussen de *VEGF* +405G>C en *TYMS*-T589C polymorfismen de effectiviteit van capecitabine, oxaliplatin en bevacizumab in gemetastaseerde dikke darm kanker kan voorspellen.

In **hoofdstuk 9** presenteren we de eerste resultaten van een genome-wide onderzoek om polymorfismen op te sporen die geassocieerd zijn met de effectiviteit van capecitabine, oxaliplatin en bevacizumab. Hiervoor werd DNA van 541 patiënten uit de CAIRO2 studie gebruikt. Het genotyperen werd gedaan met OmniExpress arrays van Illumina, waar meer dan 700.000 polymorfismen gelijktijdig kunnen worden bepaald. Drie polymorfismen op de genomische lokatie 8p23.1 lieten een trend zien voor de associatie met progressie-vrije overleving (rs2936519, $P = 1,24 \times 10^{-7}$; rs2912024, $P = 1,38 \times 10^{-7}$ en rs2978931, $P = 6,75 \times 10^{-7}$). Deze polymorfismen liggen in de buurt van het *AGPAT5* gen, dat een enzym codeert welke betrokken is bij de omzetting van lysofosfatidezuur naar fosfatidezuur. Deze stoffen zijn betrokken bij de fosfolipide synthese en zijn eerder onderzocht bij kanker. Hieruit concluderen we dat deze resultaten mogelijk leiden tot een nieuwe genetische voorspeller voor de effectiviteit van capecitabine, oxaliplatin en bevacizumab bij de behandeling van gemetastaseerde dikke darm kanker. Nader onderzoek is echter nodig voordat definitieve conclusies kunnen worden getrokken.

Algemene discussie

In **hoofdstuk 10** worden de resultaten van de onderzoeken in dit proefschrift bediscussieerd. Daarnaast wordt de vraag gesteld waarom vrijwel geen farmacogenetische test routinematig wordt ingezet om anti-kanker behandeling te optimaliseren. Er wordt weliswaar veel onderzoek gedaan naar farmacogenetica, maar de significante resultaten krijgen in het algemeen de meeste aandacht, en initiele resultaten worden niet systematisch gevalideerd. Validatie is van belang omdat de kans aanwezig is dat initiele significante resultaten vals positief zijn door het grote aantal statistische tests dat vaak wordt toegepast.

Bij het ontwerpen van een farmacogenetisch onderzoek wordt meestal een selectie gemaakt van (bekende) polymorfismen in genen waarvan bekend is dat zij betrokken zijn bij de werking van het geneesmiddel. Hiervoor is gedetailleerde kennis over de werking van het geneesmiddel vereist, wat niet altijd optimaal is. Genome-wide genotyperen heeft als voordeel dat er vooraf geen selectie van polymorfismen nodig is. Naast het selecteren van de polymorfismen, is het van belang welke statistische analysemethode wordt gekozen. In de meeste farmacogenetische studies wordt elk polymorfisme afzonderlijk getest of het geassocieerd is met de werking van het geneesmiddel. Omdat er complexe biologische mechanismen aan geneesmiddelwerking ten grondslag liggen, is het rationeel om dit mee te nemen in de statistische analyse. Hiervoor kunnen technieken worden gebruikt die gen-gen interactie meenemen in de analyse.

In de meeste gevallen is de uitkomst van een farmacogenetische studie dat een genotype leidt tot verhoogde kans op goede werking van een geneesmiddel. Het vertalen van een dergelijke risicofactor naar dagelijkse praktijk is niet eenvoudig. Voorspellende testen op basis van farmacogenetische informatie zou beter onderscheid kunnen maken tussen patiënten met goede of minder goede effectiviteit van een geneesmiddel. Prospectief onderzoek is nodig om aan te tonen dat behandeling op geleide van een genetische test is beter dan standaard behandeling.

De ideale farmacogenetische studie zou daarom als volgt zijn: een genome-wide onderzoek in combinatie met een voorspellende test. Bevestiging van de resultaten in een aparte groep patiënten is noodzakelijk, en prospectief onderzoek is nodig voordat een farmacogenetische test in de dagelijkse klinische praktijk kan worden toegepast.

Met dank aan

mijn promotoren Henk-Jan, Hans en Kees

al mijn collega's van de afdeling KFT – in het bijzonder de ondersteuning van de farmacogenetici Judith en Tahar, de technische hulp van Renée, Judith en Marco, en de gezelligheid van mijn (oud) kamergenoten Nielka, Marloes, Rogier, Jesse, Lisanne, Dirk Jan, Els en Wouter

de collega onderzoekers van het UMC St. Radboud: Jolien, Miriam, Linda en Lieke

de mensen van het lab van de klinische oncologie; met een speciaal woord van dank voor Moniek, Thorbald, Sjoerd en Renske

de hulp op het LGTC van Yavuz en Sophie

de statistische ondersteuning door Stefan, Jeanine, Ninja, Steven en Andrew

het beschikbaar stellen van de data door de 'SUTOX groep'

mijn paranimfen Nielka en Matthijs

de patiënten die deelnamen aan het CAIRO2 onderzoek

de artsen die patiënten in de CAIRO2 studie hebben geïncludeerd en ervoor hebben gezorgd dat er bloedmonsters waren voor mijn onderzoek:

C. Smorenburg, R. Hoekstra, C. Rodenburg, J. van der Hoeven, A. Cats, M. Geenen, C. van Groeningen, D. Richel, B. de Valk, N. Weijl, J. Douma, P. Nieboer, F. Valster, R. Rietbroek, A. Ten Tije, O. Loosveld, D. Kehrer, M. Bos, Z. Erjavec, H. Sinnige, C. Knibbeler, W. Van Deijk, F. Jeurissen, H. Sleeboom, A. Imholz, E. Muller, J. van den Bosch, S. Hovenga, E. Balk, G. Creemers, M. Dercksen, M. Legdeur, A. Smals, H. van Halteren, M. van Hennik, A. van der Torren, G. Hospers, R. de Jong, G. de Klerk, P. Zoon, J. Wals, V. Derleyn, H. Dankbaar, S. Luyckx, C. de Swart, J. Haasjes, W. Meijer, M. Polee, M. Tesselaar, H. Oosterkamp, J. Bollen, R. Jansen, P. van der Velden, P. Slee, C. Punt, C. Mandigers, A. Vos, M. den Boer, D. de Gooyer, A. Planting, A. vander Gaast, J. Pegels, T. Kok, F. de Jongh, J. Braun, F. Erdkamp, G. Veldhuis, A. van Reisen, C. Kruijtzter, H. Roerdink, J. van Riel, D. ten Bokkel Huinink, E. Voest, M. van Diemen, G. Vreugdenhil, M. Werter, L. Kerkhofs, P. Schiphorst, A. van Bochove, A. Ogilvie, A. Honkoop.

Mijn 3 schatjes aan het thuisfront.

List of publications

Pander J, Wessels JA, Gelderblom H, *et al.* Pharmacogenetic interaction analysis for the efficacy of systemic treatment in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2010;doi: 10.1093/annonc/mdq572.

Pander J, Guchelaar HJ, Gelderblom H. Pharmacogenetics of small-molecule tyrosine kinase inhibitors: Optimizing the magic bullet. *Curr Opin Mol Ther* 2010;12:654-61.

Pander J, Wessels JA, Mathijssen RH, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Pharmacogenetics of tomorrow: the 1 + 1 = 3 principle. *Pharmacogenomics* 2010;11:1011-7.

Pander J, Gelderblom H, van der Straaten T, Punt CJ, Guchelaar HJ. Regarding: 'Explorative study to identify novel candidate genes related to oxaliplatin efficacy and toxicity using a DNA repair array'. *Br J Cancer* 2010;102:1791-2.

Pander J, Gelderblom H, Antonini NF, *et al.* Correlation of *FCGR3A* and *EGFR* germline polymorphisms with the efficacy of cetuximab in *KRAS* wild-type metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2010;46:1829-34.

Pander J, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Pharmacogenetics of EGFR and VEGF inhibition. *Drug Discov Today* 2007;12:1054-60.

Pander J, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Insights into the role of heritable genetic variation in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of anticancer drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1197-210.

Curriculum Vitae

Jan Pander is op 20 juli 1979 in Amsterdam geboren, en groeide op in Leeuwarden. Na het behalen van zijn diploma aan het Stedelijk Gymnasium te Leeuwarden, begon hij in 1997 met de opleiding Farmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen. Tijdens zijn doctoraalfase deed hij onderzoek bij de vakgroep Farmacokinetiek en Drug Delivery naar de farmacokinetiek van een captopril dimeer (onder begeleiding van dr. F. Moolenaar). In 2003 rondde hij de doctoraalfase af, waarna hij in 2004 het apothekersdiploma behaalde.

Hierna startte Jan als trialapotheker bij de afdeling Klinische Farmacie & Toxicologie (KFT) van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Hij begon in 2007 met het promotieonderzoek naar genetische voorspellers voor de effectiviteit van de behandeling van gemetastaseerde dikke darm kanker. Dit onderzoek werd begeleid door Prof. Dr. H.-J. Guchelaar (afdeling KFT, LUMC), Prof. Dr. H. Gelderblom (afdeling Klinische Oncologie, LUMC) en Prof. Dr. C.J.A. Punt (afdeling Medische Oncologie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen). In 2009 ontving hij een subsidie van de KWF Kankerbestrijding voor het doen van een genome-wide studie.

Vanaf februari 2011 is Jan werkzaam als Medical Scientific Liaison bij MSD, Haarlem.

