



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Targeted therapy in oncology: mechanisms and toxicity

Steeeghs, N.

Citation

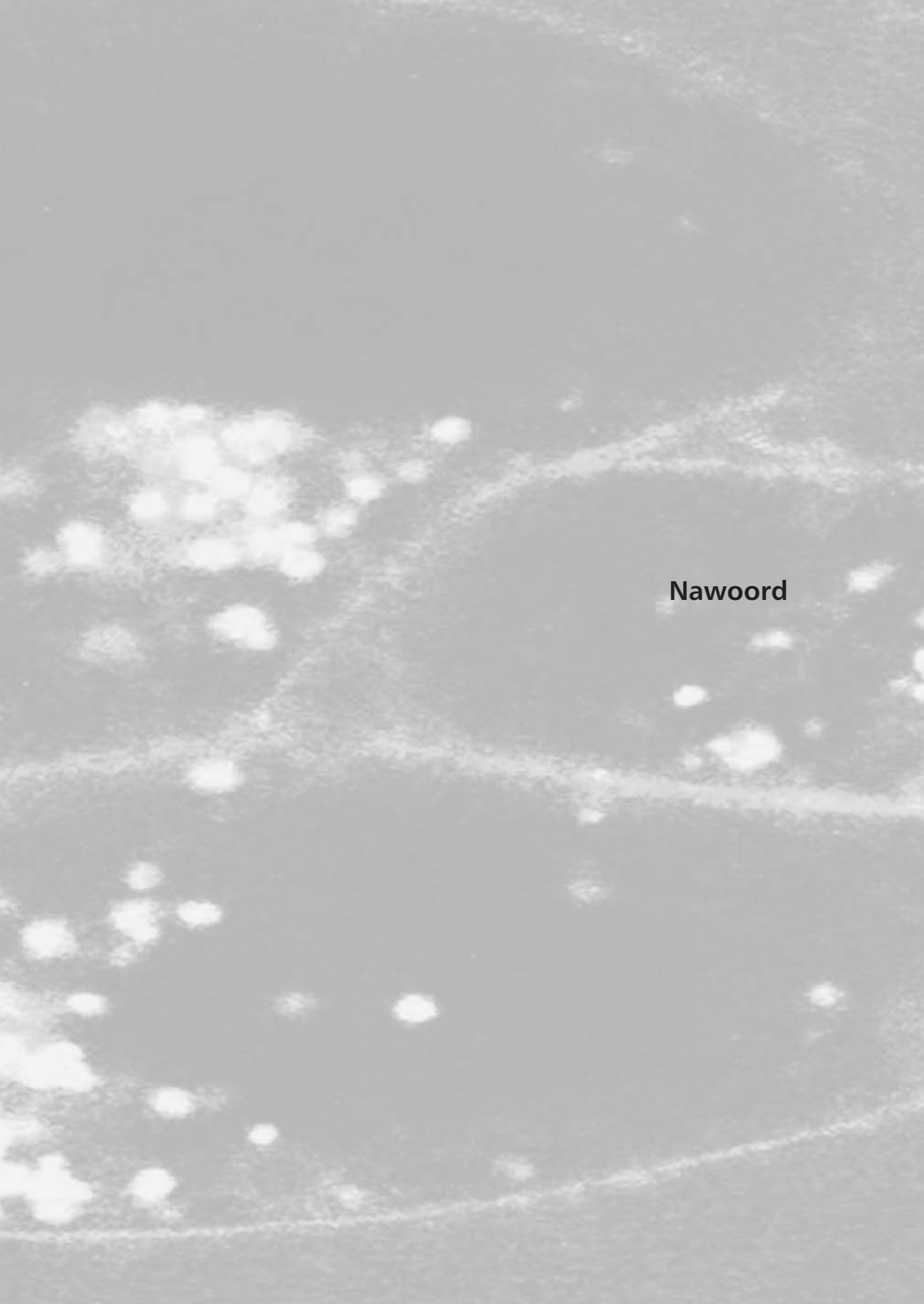
Steeeghs, N. (2009, November 24). *Targeted therapy in oncology: mechanisms and toxicity*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/14431>

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/1887/14431>

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



Nawoord

Dit proefschrift is het resultaat van de inspanning en hulp van vele mensen. Als eerste wil ik de patiënten bedanken die meegedaan hebben aan deze studies. Zonder hun hulp had dit onderzoek nooit verricht kunnen worden.

Ik wil alle mensen van de afdeling oncologie bedanken die mij hebben bijgestaan en geholpen. Vydia, Ariënné, Ellie, Marjolein jullie hebben mij in de zoek naar statussen en afspraken altijd weer geholpen. Jan, Margret zonder jullie hulp bij de instructie en begeleiding van patiënten, het verzamelen van alle monsters en data en de hulp met de altijd weer opdoemende SAE's had ik het nooit gered. Judith, Ellen, Saskia jullie hebben me geholpen om de combinatie van dit onderzoek en mijn opleiding tot internist-oncoloog te kunnen combineren. Vincent, Peter-Paul zonder de steun (en de drankjes op vrijdag) had ik een hoop vreugde moeten missen de laatste jaren. Hans, je bent fantastisch geweest. Je hebt me daar laten gaan waar ik wilde gaan en me altijd geholpen. Dank je! Ook mijn beide promotores dank ik hartelijk voor de fantastische begeleiding.

Buiten de afdeling oncologie waren er ook velen wiens hulp ik niet had kunnen missen. Jos, bedankt voor de goede gesprekken, voor de hulp zelfs tijdens je vakanties en carnaval. Judith, je hebt me helemaal ingewijd in de wereld van de farmacogenetica. Zonder probleem vond je altijd weer de tijd om me te helpen en dingen uit te leggen. Tahar, dank je voor alle analyses (soms zelfs in duplo). Ron, je hebt me een hele andere kijk gegeven op reviewers, publicaties en editorial boards. Hierbij wil ik natuurlijk ook alle andere co-auteurs bedanken voor de vele uren die zij hebben besteed om dit proefschrift mogelijk te maken.

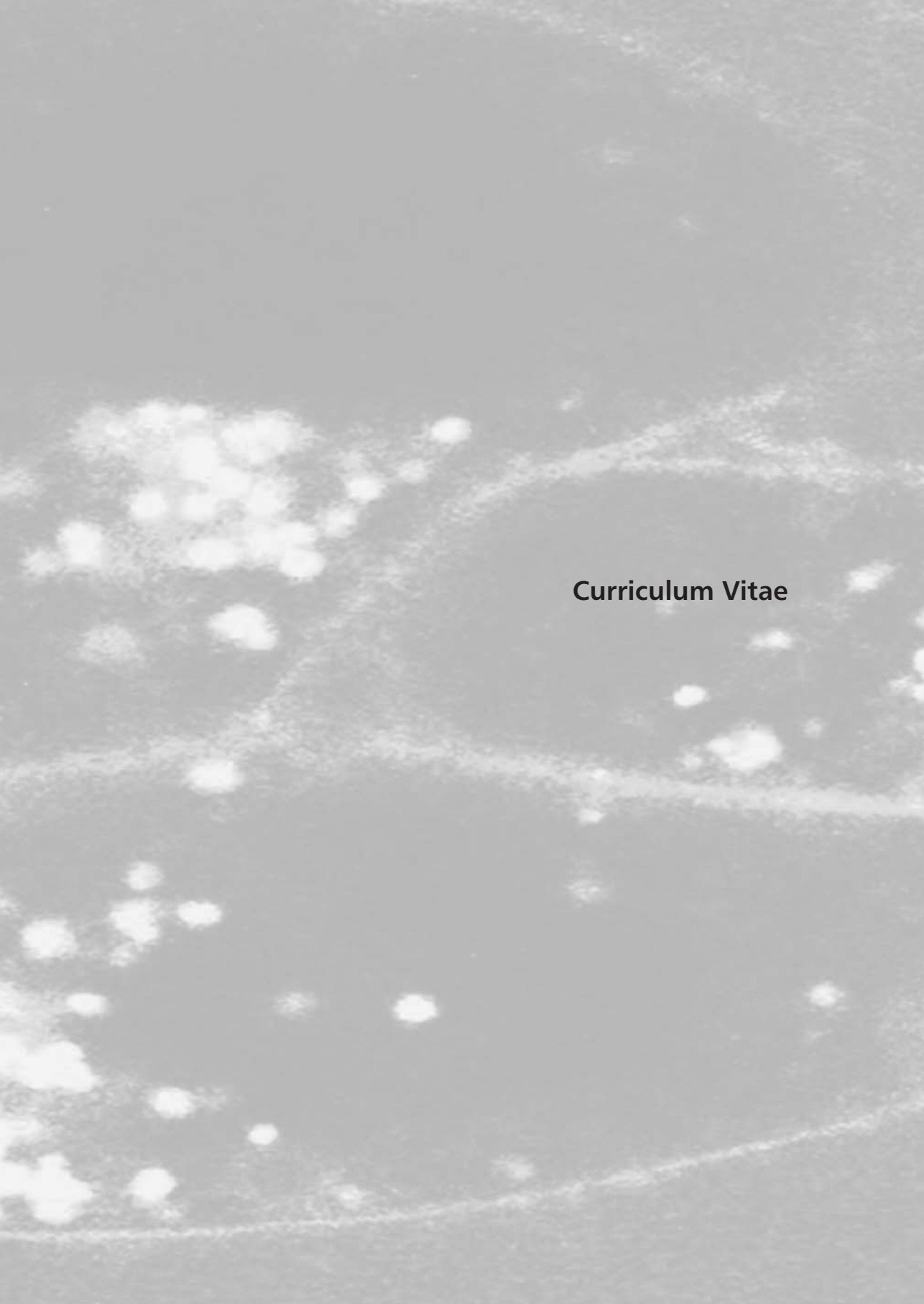
Daphne, Elise, Jacq, Hanneke, Ruth, Valeska, de etentjes, high tea, het beachvolleybal, het heeft me op de been gehouden. Bianca, Nicole, Yvette zonder die uren praten op onze weekenden en gewoon tussendoor was ik allang gestrand. Cindy en Martha, mijn paranimfen. Jullie zijn geweldig. Cin, ik hoop dat wel altijd onze verhalen kunnen blijven delen en we ooit nog een keer naar de Boney M gaan. Martha, ook jij kent al mijn geheimen en hopelijk blijft dit voor altijd. Joost, ik hoop niet dat we nog vaak zullen zeggen: 'Het is al weer veel te lang geleden'. Ik mis je.

Hierbij moet ik ook mijn mede Veglo bestuursgenoten bedanken voor het feit dat ze het al jaren met me uithouden ook tijdens mijn opleidings- en promotie stress. Dit geldt waarschijnlijk nog veel meer voor mijn badminton-teamgenoten. Dank jullie dat ik mijn agressie af en toe (op de baan) bij jullie kwijt kon.

Lieve familie, dank jullie voor alle steun. Helma, je bent de beste schoonzus die ik ooit zou kunnen wensen. Geert, Twan misschien mag ik nu af en toe mee een potje squashen? Elly, Harry, mijn lieve papa en mama, jullie hebben me gemaakt tot wie ik nu ben. Jullie weten zo goed wie ik ben, dat het niet nodig (en onmogelijk) is dat hier te verwoorden.

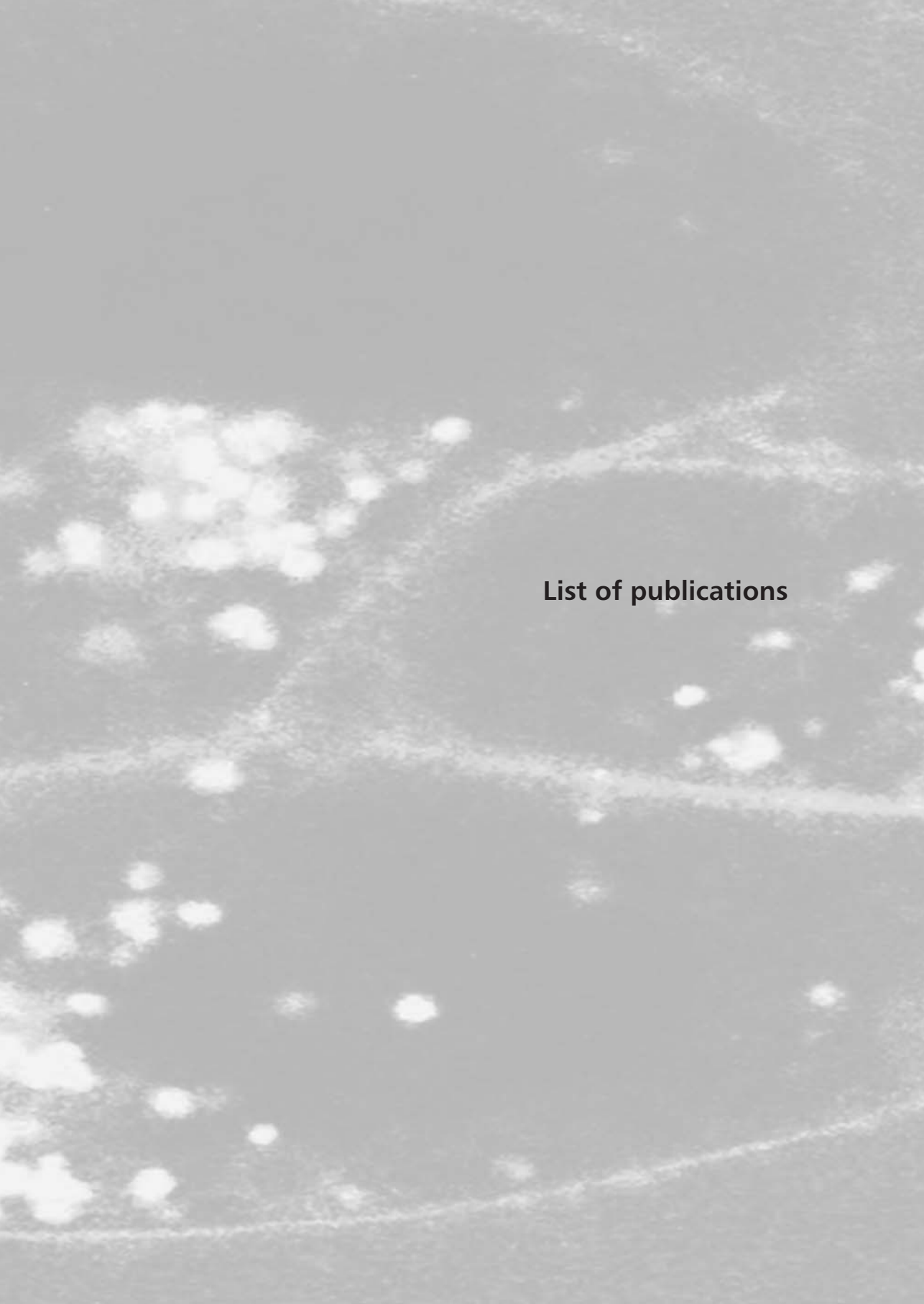
Jasper, Thomas, Koen, mijn mannetjes, jullie maken de wereld zo mooi.

Ton, jou wil ik het allermeeest bedanken, voor je liefde, je motivatie, je hulp om altijd weer een oplossing te zoeken. Dank je voor de momenten waarop je zorgde dat ik gewoon eens even niets deed. Ik hou van je.



Curriculum Vitae

Neeltje Steeghs werd op 6 oktober 1977 geboren te Breda. In 1995 behaalde zij haar VWO diploma aan het St. Stanislascollege te Delft en startte met de studie biomedische wetenschappen aan de Rijksuniversiteit Leiden. In 1996 behaalde zij haar propedeuse biomedische wetenschappen en startte hierna met haar opleiding geneeskunde in Leiden. In december 2001 behaalde zij haar artsexamen, waarna zij in januari 2002 startte met de opleiding interne geneeskunde. De eerste 2 jaar van haar opleiding was ze werkzaam in het Rijnland Ziekenhuis te Leiderdorp (opleider: Dr. F.H.M. Cluitmans) waarna zij haar opleiding vervolgde in het Leids Universitair Medisch Centrum (opleiders: Prof. dr. A.E. Meinders en Prof. dr. J.A. Romijn). De laatste 2 jaar van de opleiding interne geneeskunde werden gecombineerd met het aandachtsgebied oncologie (opleider Prof. dr. J.W.R. Nortier). Dit resulteerde in de registratie tot internist-oncoloog in maart 2009. Onder leiding van Dr. A.J. Gelderblom, Prof. dr. J.W.R. Nortier en Prof. dr. H-J. Guchelaar verrichtte zij gedurende haar opleiding tot internist-oncoloog onderzoek op de afdeling klinische oncologie van het Leids Universitair Medisch Centrum. Dit onderzoek resulteerde in dit proefschrift. Vanaf 1 mei 2009 is zij werkzaam als internist-oncoloog in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis te Amsterdam. De auteur van dit proefschrift is in 2002 getrouwd met Ton van der Zwet. Samen hebben zij drie kinderen, Jasper, Thomas en Koen.



List of publications

Full text articles

Steeghs N, de Jongh FE, Sillevs Smitt PA, van den Bent MJ. Cisplatin-induced encephalopathy and seizures. *Anticancer Drugs*. 2003;14(6): 443-6. Review.

Steeghs N, Goekoop RJ, Niessen RWLM, Jonkers GJPM, Dik H. C-reactive protein and D-dimer with clinical probability score in the exclusion of pulmonary embolism. *Br J Haematol*. 2005;130(4):614-9.

Steeghs N, Huizinga TWJ, Dik H. Bilateral hydropneumothoraces in a patient with pulmonary rheumatoid nodules during treatment with methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(11): 1661-2.

Goekoop RJ, Steeghs N, Niessen RW, Jonkers GJ, Dik H, Castel A, Werker-van Gelder L, Vlasveld LT, van Klink RC, Planken EV, Huisman MV. Simple and safe exclusion of pulmonary embolism in outpatients using quantitative D-dimer and Wells' simplified decision rule. *Thromb Haemost*. 2007;97(1):146-50.

Steeghs N, Nortier JW, Gelderblom, H. Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Solid Tumors: An Update of Recent Developments. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):942-53.

Steeghs N, Gelderblom H, op 't Roodt J, Christensen O, Rajagopalan P, Hovens M, Putter H, Rabelink TJ, de Koning E. Hypertension and rarefaction during treatment with telatinib, a small molecule angiogenesis inhibitor. *Clin Cancer Res*. 2008;14(11):3470-6.

Steeghs N. Angiogenesis: A Key Target in Oncology. *Angiogenese jaarnaal*. 2008.

Eskens FALM, Steeghs N, Verweij J, Bloem JL, Christensen O, van Doorn L, Ouwerkerk J, de Jonge MJA, Nortier JWR, Kraetzschar J, Rajagopalan P, Gelderblom H. A phase I dose escalation study of telatinib (BAY 57-9352), a tyrosine kinase inhibitor of VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β and c-Kit, in patients with advanced or metastatic solid tumors. *J Clin Oncol*. 2009;27(15): 4188-4196.

Steeghs N, Eskens FALM, Gelderblom H, Verweij J, Nortier JWR, Ouwerkerk J, van Noort C, Mariani M, Spinelli R, Carpinelli P, Laffranchi B, de Jonge MJA. A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the aurora kinase inhibitor PHA-739358 in patients with advanced or metastatic solid tumors. *J Clin Oncol*, in press

Steeeghs N, Gelderblom H, Wessels JAM, Eskens FALM, de Bont N, Nortier JWR, Guchelaar H-J. Pharmacogenetics of telatinib, a VEGFR-2 and VEGFR-3 tyrosine kinase inhibitor, used in patients with solid tumors. *Submitted*

Steeeghs N, Mathijssen RHJ, Wessels JAM, de Graan A-J, van der Straaten T, Mariani M, Laffranchi B, Comis S, de Jonge MJA, Gelderblom H, Guchelaar H-J. Influence of pharmacogenetic variability on the pharmacokinetics and toxicity of the aurora kinase inhibitor danusertib. *Submitted*

Steeeghs N, Rabelink TJ, op 't Roodt J, Batman E, Cluitmans FHM, Weijl NI, de Koning E, Gelderblom H. Reversibility of capillary density after discontinuation of bevacizumab treatment. *Ann Oncol, in press*

Abstracts

Tesselaar M, Steeghs N, Rosendaal F, Osanto S. Incidence of thrombosis in gastro-esophageal cancer; a cohort study of 761 patients. *J Clin Oncol.* 2004; Vol 22, No 14S: 8218.

Steeghs N, Hovens MMC, Rabelink AJ, de Koning E, op't Roodt J, Matthys A, Christensen O, Gelderblom H VEGFR2 blokkade in patiënten met solide tumoren: mechanismen van hypertensie en effecten op vaatfuncties. *Abstracts of the "Internistendagen"* Maastricht, Netherlands, 27-28 April, 2006.

Steeghs N, Hovens MMC, Rabelink AJ, de Koning E, op't Roodt J, Matthys A, Christensen O, Gelderblom H. VEGFR-2 Blockade in Patients with Solid Tumors: Mechanism of Hypertension and Effects on Vascular Function. *J Clin Oncol.* 2006; Vol 24, No 18S: 3037.

H. Gelderblom, J. Verweij, N. Steeghs, A. Van Erkel, L. Van Doorn, J. Ouwerkerk, P. Rajagopalan, A. Matthys, D. Voliotis, F. Eskens. Phase I, safety, pharmacokinetic and biomarker study of BAY 57-9352, an oral VEGFR-2 inhibitor, in a continuous schedule in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2006; Vol 24, No 18S: 3040.

Gelderblom H, Verweij J, Steeghs N, de Koning EJP, van Erkel A, van Doorn L, Zuehlendorf M, Rajagopalan P, Christensen O, Eskens F. Phase I, safety, pharmacokinetic and biomarker study of telatinib (BAY 57-9352), an oral VEGFR-2 inhibitor, in a continuous schedule in patients with advanced solid tumors. *Eur J Cancer Supplements.* 2006 Vol 4, No.12, page 25.

M. De Jonge, N. Steeghs, J. Verweij, J.W.R. Nortier, F. Eskens, J. Ouwerkerk, C. Van Noort, P. Carpinelli, R. Spinelli, F. Bologna, H. Gelderblom. Phase I dose escalation study of the aurora kinase inhibitor PHA-739358 administered as a 6hour infusion on days 1, 8 and 15 every 4 weeks in patients with advanced metastatic solid tumors. *Eur J Cancer Supplements.* 2006 Vol 4, No.12, page 12.

M. De Jonge, N. Steeghs, J. Verweij, J.W.R. Nortier, F. Eskens, J. Ouwerkerk, C. Van Noort, P. Carpinelli, R. Spinelli, F. Bologna, H. Gelderblom. Phase I dose escalation study of the aurora kinase inhibitor PHA-739358 administered as a 6 hour infusion on days 1, 8 and 15 every 4 weeks in patients with advanced metastatic solid tumors. *J Clin Oncol.* 2008; Vol 26, No 18S: 3507.

Steeeghs N, Rabelink TJ, op 't Roodt J, de Koning E, Gelderblom H. Bevacizumab-related hypertension: Search for underlying mechanisms. *J Clin Oncol*. 2009; Vol 27, suppl: e14520.

Hamberg P, Steeghs N, Loos WJ, van der Biessen DJ, den Hollander MA, Tascilar M, Verweij J, Gelderblom H, Sleijfer S. Phase I safety and pharmacokinetic (PK) study of sunitinib (S) in combination with ifosfamide (I) in patients (pts) with advanced solid tumors (STs). *J Clin Oncol*. 2009; Vol 27, suppl: e13520.