

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/33676> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Huis-Tanja, Lieke Henriëtte van

Title: Pharmacogenetics of capecitabine and oxaliplatin in treatment of advanced colorectal cancer

Issue Date: 2015-06-23

Samenvatting

Dit proefschrift beschrijft de resultaten van een aantal farmacogenetische studies naar de associatie van kiembaanmutaties met het effect van capecitabine en oxaliplatin bij patiënten met gevorderd colorectaal carcinoom, uit de CAIRO en CAIRO2 studies.

Het eerste gedeelte van het proefschrift richt zich op een aantal algemene farmacogenetische beschouwingen.

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de beschikbare informatie uit farmacogenetische publicaties, op het moment dat het onderzoek uitmondend in dit proefschrift werd gestart. Naast farmacogenetische overwegingen ten aanzien van capecitabine en oxaliplatin, wordt daarin ook aandacht besteed aan irinotecan en de zogenoemde doelgerichte of “targeted” middelen bevacizumab en cetuximab.

Bij de analyses die in **hoofdstuk 3** worden beschreven, vergeleken we resultaten van genotypering in DNA geïsoleerd uit leukocyten in perifere bloed, met de genotyperingsresultaten in DNA uit gearchiveerde tumormonsters van dezelfde patiënten. We vonden een vrijwel complete overeenkomst tussen beide typen monsters, waarbij slechts 1,4% van de monsterparen een verschil in genotype lieten zien. Van de tegenstrijdige resultaten kon worden aangetoond dat deze voor minimaal de helft op logistieke onvolkomenheden berustten in plaats van op somatische mutaties of verlies van heterozygotie in de tumor.

In het tweede gedeelte van dit proefschrift, worden vier kandidaat-gen studies beschreven. Eerst wordt aandacht besteed aan de farmacogenetica van capecitabine, daarna volgen twee studies die zich richten op de farmacogenetica van oxaliplatin.

In **hoofdstuk 4** onderzochten we de associatie van twee veelvoorkomende polymorfismen in het gen dat codeert voor methyleentetrahydrofolate reductase (*MTHFR* 677C>T en *MTHFR* 1298A>C) met bijwerkingen ten gevolge van capecitabine. Geen van beide polymorfismen was gerelateerd aan de incidentie van ernstige (graad 3 of hoger) toxiciteit; noch voor totale toxiciteit, noch voor specifieke bijwerkingen, waaronder hand-voet syndroom, diarree en febriele neutropenie, werd een associatie gevonden. Ook werd geen effect gezien van deze polymorfismen op de overleving na behandeling met capecitabine bij gevorderd colorectaal carcinoom.

Hoofdstuk 5 beschrijft een studie naar het effect van acht kiembaanpolymorfismen op de effectiviteit van capecitabine bij patiënten met gevorderd colorectaal carcinoom. Vier van deze polymorfismen werden geselecteerd op basis van hun ligging in het gen dat codeert voor methylsynthase reductase (*MTRR*). Vier andere werden geïncludeerd, vanwege hun significantieniveau in een recent gepubliceerde *in vitro* genoomwijde associatie studie (GWAS). Onze resultaten lieten echter zien dat geen van deze polymorfismen een zinvolle voorspeller is voor de effectiviteit van capecitabine bij het gevorderd colorectaal carcinoom.

In **hoofdstuk 6** worden de resultaten gepresenteerd van onze studie naar de associatie van variatie in de genen coderend voor organische cation transporter 1 (OCT1, *SLC22A1*),

OCT2 (SLC22A2) en de human multidrug and compound extrusion protein 1 (hMATE1, SLC47A1), met de incidentie en ernst van oxaliplatin-geïnduceerde neurotoxiciteit. Hierbij vonden we dat homozygote dragers van het zeldzame variant allel van *SLC22A1* Arg61Cys een verminderd risico hebben op het ontwikkelen van ernstige neurotoxiciteit, onafhankelijk van de toegediende cumulatieve dosering oxaliplatin.

Hoofdstuk 7 richt zich op het effect van de veelvoorkomende, synonieme SNP *ERCC1* C118T op de capaciteit tot DNA herstel na toediening van oxaliplatin. Onze *in vitro* transfectie experimenten lieten zien, dat deze SNP geen invloed heeft op het cellulaire DNA herstel, of op de cellulaire overleving na toediening van oxaliplatin. Daarnaast toonde onze klinische associatiestudie aan, dat *ERCC1* C118T genotype geen effect heeft op de overleving van patiënten met gevorderd colorectaal carcinoom, wanneer zij worden behandeld met tweede- of derdelijns therapie met oxaliplatin.

Na de kandidaat-gen studies in de vorige hoofdstukken, beschrijft het laatste gedeelte van dit proefschrift een studie waarin een genomwijde benadering werd gebruikt.

Hoofdstuk 8 beschrijft een GWAS, waarin gezocht werd naar kiembaan genetische voorspellers voor de progressievrije overleving van patiënten met gevorderd colorectaal carcinoom, die behandeld werden met capecitabine-oxaplatin-bevacizumab (CAPOX-B), danwel met cetuximab in aanvulling op CAPOX-B. We vonden een cluster van SNPs op chromosoom 8 dat geassocieerd was met progressievrije overleving, waarbij het vooraf gestelde genomwijde significantieniveau bijna werd bereikt. Tevens vonden we een SNP op chromosoom 2 dat significant geassocieerd was met progressievrije overleving, met een tegengesteld effect in de beide behandelarmen. Bij patiënten die behandeld werden met CAPOX-B en cetuximab was het variant allel geassocieerd met een verlengde progressievrije overleving, maar in patiënten die behandeld werden met alleen CAPOX-B juist met een verkorte overlevingsduur.