



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Pharmacogenetics of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma

Diekstra, M.H.M.; Diekstra M.H.M.

Citation

Diekstra, M. H. M. (2017, September 13). *Pharmacogenetics of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/55944>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/55944>

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

Cover Page



Universiteit Leiden

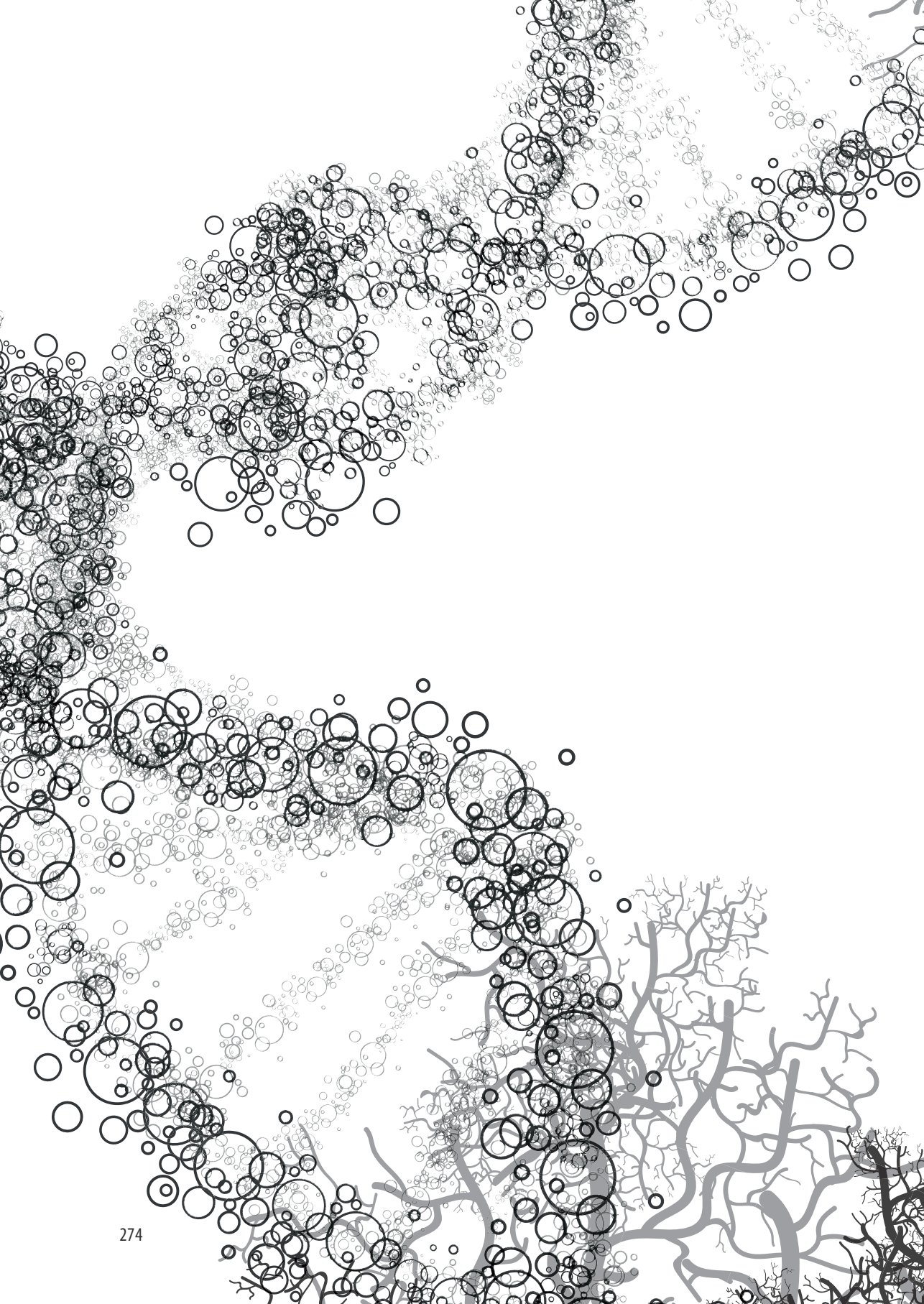


The handle <http://hdl.handle.net/1887/55944> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Diekstra, Meta

Title: Pharmacogenetics of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma

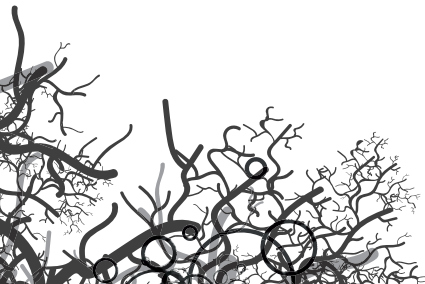
Date: 2017-09-13





CHAPTER 11

Summary



Summary

Kidney cancer comprises about 2-3% of all malignancies in adults, of which >90% is renal cell carcinoma (RCC) and the incidence is increasing. There are about 2300 new cases a year in the Netherlands, and 350,000 people worldwide. Approximately 17% of RCCs are metastasized at first diagnosis. Preferred sites of metastasis are lung, liver, bone, brain, and only rarely adrenal glands or the contralateral kidney. With the arrival of targeted therapies about 10 years ago, many new successful treatment options against metastatic RCC (mRCC) became available. Especially the (multi)targeted tyrosine kinase inhibitors (TKIs) with an anti-angiogenic effect showed to be very successful drugs. In **Chapter 1** the treatment of mRCC is thoroughly described with a focus on sunitinib. Sunitinib is the TKI of first choice in mRCC, and is usually given as 50 mg in a 4 week on/2 week off schedule. Sunitinib is metabolized by cytochrome P450 (CYP)3A4 to its active metabolite SU12662. Both sunitinib and SU12662 embody the total amount of active drug in plasma. Patients show a high variability in pharmacokinetics (PK) of sunitinib and SU12662 and respond very differently to drugs with large differences in toxicity and efficacy. Most common side effects are fatigue, hand-foot syndrome (HFS), hypertension, mucositis, hair or skin discoloration and hypothyroidism. About 30% of RCC patients on sunitinib required a dose reduction for any of these adverse events. The great difficulty is that we cannot predict an individual's response to sunitinib, and thus are unable to give patients an optimally effective and safe treatment and to efficiently use the available drug arsenal without adjustments afterwards. Therefore, we need specific biomarkers. It is plausible that genetic variability in genes involved in the PK or pharmacodynamics (PD) of a drug are important determinants of a person's response to the drug with respect to adverse events and efficacy. The aim of all studies described in this thesis was to study the predictive ability of germline pharmacogenetics markers on toxicity and efficacy outcomes of sunitinib in mRCC patients.

Our study objective originated from earlier exploratory candidate gene studies in which significant associations were found of Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) with sunitinib treatment outcome. These studies were performed under the assumption that genetic variations have an effect on PK or pharmacodynamics and consequently on drug efficacy or toxicity. In **Chapter 2** we systematically review studies on SNPs (pharmacogenetics) but also gene expression or epigenetic biomarkers (pharmacogenomics) as predictors of TKI treatment outcome in mRCC containing studies from 2004 to 2015. The most promising SNPs in predicting adverse events, efficacy, clearance, or drug exposure on TKI treatment are related to genes encoding CYP450 enzymes, CYP450 regulators, or drug efflux transporters (PK) and genes encoding VEGF or VEGF receptors and interleukins (PD). Most findings on potential biomarkers have not been validated and therefore biomarker testing to guide choice of therapy and dose in mRCC is not yet feasible. Implementation of

pre-emptive pharmacogenetic testing will become likely when confirmed in independent cohorts preferably in prospective studies.

In **chapter 3**, we assessed whether it is correct to assume that SNPs in genes encoding metabolizing enzymes or efflux transporters influence the PK of sunitinib and SU12662. We tested a selection of 14 previously associated SNPs for association with clearance of sunitinib and its active metabolite in 114 patients with solid tumors. SNPs were included as covariates in a population PK model using non-linear mixed-effect modelling (NONMEM). SNPs in *CYP3A4*, *CYP3A5*, and *ABCB1* were potentially associated with clearance of both sunitinib and its active metabolite. The strongest evidence was observed for a SNP in *CYP3A4*, namely *CYP3A4*22*, that was found to be associated with a 22.5% decrease in clearance of sunitinib. However, all observed effect sizes were below the interindividual variability in clearance of sunitinib and SU12662 and are therefore too limited to directly guide individual dosing of sunitinib.

To investigate whether SNPs associated with toxicity and efficacy on sunitinib in earlier exploratory studies could be confirmed in a larger group, we included patients from previous pharmacogenetics analyses on sunitinib performed in the United States, Spain and the Netherlands and formed a pooled dataset (**Chapter 4**). Earlier associations of *CYP3A5*1* with the need for dose reductions and of the *ABCB1* haplotype with PFS were confirmed in this large combined cohort of 333 mRCC patients. This indicates that genetic polymorphisms in *CYP3A5* and *ABCB1* play an important role in predicting the treatment outcome of sunitinib.

However, not all clinical outcomes can be explained by the potential biomarkers in *CYP3A5* and *ABCB1*. Therefore, many other markers possibly associated with clinical outcome of sunitinib have been studied. Variant A-allele carriers of SNP rs4646437 in *CYP3A4* were reported to have a protective effect on sunitinib related grades 3 to 4 toxicity in a cohort of 159 mRCC patients. In **Chapter 5**, we retested this SNP in *CYP3A4* on sunitinib toxicity and efficacy outcomes and observed that the variant A-allele was associated with hypertension in a large cohort of 287 mRCC patients. It remains difficult to explain whether A-allele carriers of *CYP3A4* rs4646437 have an increased or decreased function of *CYP3A4*. Either way, we expect that this SNP will result in an increased exposure to sunitinib and/or the active metabolite and therefore cause hypertension. In **Chapter 6**, we tested a set of eight relatively new SNPs (reported from 2011 onwards) in *CYP3A4*, *NR1I2*, *POR*, *IL8*, *IL4-R*, *IL13*, *HIF1A* and *MET* that were earlier associated with sunitinib treatment outcome. Here, we observed that variant T-allele carriers of *IL8* rs1126647 associated with an increased risk of hypertension and variant T-allele carriers of *IL13* rs1800925 with an increased risk of leukopenia and any toxicity > grade 2. This suggests a relationship between interleukin genes *IL8* and *IL13* and the development of sunitinib-induced adverse events. Yet, further validation in an independent cohort is warranted to confirm these findings.

In **Chapter 7**, the earlier associated SNP rs34231037 in *VEGFR-2* (*KDR*) on pazopanib treatment outcome, was analyzed in our cohort of 276 mRCC patients treated with sunitinib. Variant G-allele carriers of this SNP showed to have a better response to sunitinib. Large series of patients treated with different anti-VEGFR TKIs together with sVEGFR2 measurements and tumor response data are needed to establish the role of rs34231037 as marker for antiangiogenic response.

In order to find a predictive biomarker, we aimed to have a better understanding of the relationships between sunitinib exposure, the pharmacological response, and clinical outcome. In **Chapter 8** a nonlinear mixed-effects population PK/PD model was built using NONMEM and by means of blood sampling data of sunitinib treated patients diagnosed with either mRCC or colorectal carcinoma (CRC) and a group of 12 healthy volunteers. Here, we evaluated the predictive performance of this model including PK parameters, blood pressure, soluble levels of the VEGF receptors (sVEGFR-2 and sVEGFR-3), and SNP genotypes. Presence of the variant G-allele in SNP rs6877011 in *VEGFR-3* was associated with a 56% decrease in intrinsic activity of sunitinib on sVEGFR-2. In earlier studies, the same *VEGFR-3* SNP was associated with a decreased PFS. The developed PK/PD models adequately describe plasma concentration-time profiles of sunitinib, SU12662, sVEGFR-2, sVEGFR-3 with potential influence of genetic predictors, and therefore provides the potential of PK/PD-guided individualization strategies for the optimization of anti-angiogenic therapies.

In **Chapter 9**, we conducted a Genome-Wide Association Study (GWAS) in which we tested 6,540,327 SNPs (obtained after imputation using the 1000Genomes reference panel) in 550 mRCC patients treated with sunitinib. Variant alleles of 9 SNPs located on chromosome 21 were significantly associated with an inferior PFS ($P < 5 \times 10^{-8}$) compared to wild-types. These SNPs may influence sunitinib efficacy. However, the results reported in these thesis are only preliminary results which need further analyses including toxicity outcomes.

This thesis closes with a general discussion in **Chapter 10** on the potential biomarkers that have been revealed for prediction of either toxicity or efficacy of sunitinib in patients with mRCC. In addition, future perspectives in the field are presented. The most promising markers are related to important modulators of sunitinib pharmacokinetics (PK), namely SNPs in *ABCB1* (encoding the efflux transporters ATP-binding cassette) and *CYP3A5*. When we have sufficient scientific evidence, the use of pharmacogenetics should be a part of routine care with clear recommendations for physicians how to apply pharmacogenetic testing and how to interpret results. The newest technologies in cancer genetic research enable us to find reliable genetic markers, and most importantly to personalize the treatment of RCC patients and improve patient outcomes.

CHAPTER 11

Nederlandse samenvatting

Nederlandse samenvatting

Nierkanker komt voor bij ongeveer 2 tot 3% van alle kwaadaardige ziekten bij volwassenen en daarvan wordt meer dan 90% aangeduid als niercelcarcinoom (RCC). De incidentie ervan neemt toe. Er zijn ongeveer 2300 nieuwe gevallen per jaar in Nederland en 350.000 mensen wereldwijd. Bij ongeveer 17% van de niercelcarcinoom patiënten is de ziekte gemetastaseerd bij de eerste diagnose. De voorkeursplaatsen voor metastasen zijn de longen, lever, botten, hersenen, en slechts zelden bijniere(n) of de contralaterale nier. Met de komst van doelgerichte therapieën circa 10 jaar geleden, zijn er veel nieuwe succesvolle behandelopties tegen gemetastaseerd niercelcarcinoom (mRCC) beschikbaar gekomen. Met name de (multi) doelgerichte tyrosinekinase remmers (TKIs) met een anti-angiogeen effect bleken zeer succesvolle geneesmiddelen. In **Hoofdstuk 1** wordt de behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom grondig beschreven waarbij we ons specifiek richten op sunitinib. Sunitinib is de TKI van eerste keuze bij mRCC en wordt meestal gegeven in een dosering van 50 mg in een schema met 4 weken behandeling gevolgd door 2 weken rust. Sunitinib wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP)3A4 en daarbij omgezet naar de actieve metaboliet SU12662. Zowel sunitinib en SU12662 belichamen de totale hoeveelheid actieve stof in het plasma. Er is een grote variabiliteit tussen patiënten wat betreft de farmacokinetiek (PK) van sunitinib en SU12662 en patiënten reageren zeer verschillend op sunitinib met grote verschillen in bijwerkingen en effectiviteit. De meest voorkomende bijwerkingen zijn vermoeidheid, hand-voet syndroom, hypertensie, mucositis, verkleuring van de haren of de huid en hypothyreoïdie. Bij ongeveer 30% van de RCC patiënten die behandeld worden met sunitinib is een dosisreductie nodig naar aanleiding van (één van deze) bijwerkingen. Het grote probleem is dat we nog niet kunnen voorspellen hoe iemand op sunitinib zal reageren. Hierdoor zijn we niet in staat om patiënten een optimale behandeling te geven die zo effectief en veilig mogelijk is en waarbij we efficiënt gebruik kunnen maken van de beschikbare geneesmiddelen zonder dat aanpassingen achteraf nodig zijn. Hiervoor hebben we specifieke biomarkers nodig. Het is zeer aannemelijk dat genetische varianten, in genen die betrokken zijn bij de PK of farmacodynamiek (PD) van een geneesmiddel, in belangrijke mate bepalen hoe de individuele patiënt op sunitinib zal reageren met betrekking tot bijwerkingen en werkzaamheid. Het doel van alle studies die worden beschreven in dit proefschrift was om na te gaan of genetische varianten de behandeluitkomst van sunitinib met betrekking tot bijwerkingen en werkzaamheid kunnen voorspellen in patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom.

Het doel van de studies in dit proefschrift kwam voort uit eerdere exploratieve bevindingen waarin significante associaties werden gevonden van Single Nucleotide Polymorfismen (SNPs) met behandeluitkomsten van sunitinib. Deze studies werden uitgevoerd in de veronderstelling dat genetische variaties een effect hebben op de PK of

PD en daarmee op de werkzaamheid of bijwerkingen van het geneesmiddel. In **Hoofdstuk 2** herzien we op systematische wijze studies die gepubliceerd zijn tussen 2004 en 2015 waarin SNPs (farmacogenetica), maar ook genexpressie of epigenetische biomarkers (farmacogenomica) zijn gerapporteerd als voorspellers van behandeluitkomsten van TKIs in mRCC. De meest veelbelovende SNPs in het voorspellen van bijwerkingen, effectiviteit, klaring, of geneesmiddel blootstelling bij behandeling met een TKI werden gevonden in genen die coderen voor CYP450-enzymen, die CYP450 beïnvloeden, of in geneesmiddel transporters (PK) en genen die coderen voor VEGF of VEGF-receptoren en interleukinen (PD). De meeste bevindingen voor potentiële biomarkers zijn niet gevalideerd en daarom is het nog niet haalbaar om op basis van het testen van deze biomarkers de geschikte therapie en bijbehorende dosering te kiezen voor patiënten met niercelcarcinoom. Implementatie van farmacogenetische testen voorafgaand aan de behandelkeuze zal pas werkelijkheid worden wanneer deze SNP associaties worden bevestigd in een onafhankelijk patiënten cohort en bij voorkeur in prospectief opgezette studies.

In **Hoofdstuk 3** hebben we onderzocht of het een juiste veronderstelling is dat SNPs, in genen die coderen voor enzymen betrokken bij het metabolisme of efflux transporters, invloed hebben op de farmacokinetiek van sunitinib en SU12662. Daarvoor hebben we een selectie van 14 eerder geassocieerde SNPs opnieuw getest om te zien of deze SNPs ook geassocieerd zijn met de klaring van sunitinib en de actieve metaboliet bij 114 patiënten met solide tumoren. De SNPs werden meegenomen als covariaten in een populatie PK model met behulp van non-linear mixed-effect modelling (NONMEM). SNPs in *CYP3A4*, *CYP3A5* en *ABCB1* waren potentieel geassocieerd met de klaring van zowel sunitinib alsook de actieve metaboliet. Het sterkste bewijs werd gevonden voor SNP *CYP3A4**22, welke werd geassocieerd met een 22,5% afname in klaring van sunitinib. Echter, alle effecten die werden waargenomen in deze studie waren kleiner dan de interindividuele variabiliteit in de klaring van sunitinib en SU12662 en zijn dus te beperkt om de individuele dosering van sunitinib rechtstreeks hierop aan te passen.

Om te onderzoeken of significant geassocieerde SNPs met toxiciteit en werkzaamheid op sunitinib uit eerdere exploratieve studies bevestigd konden worden in een grotere groep, hebben we patiënten geïncludeerd van eerdere farmacogenetica analyses op sunitinib die zijn uitgevoerd in de Verenigde Staten, Spanje en Nederland. Op deze manier hebben we een samengevoegde dataset gecreëerd (**Hoofdstuk 4**). Hierbij vonden we dat de eerdere associaties van *CYP3A5**1 met dosisreducties en van het *ABCB1* haplotype met progressie-vrije overleving (PFS) werden bevestigd in dit grote gecombineerde cohort van 333 mRCC patiënten. Dit geeft aan dat genetische polymorfismen in *CYP3A5* en *ABCB1* een belangrijke rol spelen bij het voorspellen van de behandeluitkomst van sunitinib.

Echter, niet alle klinische uitkomsten kunnen verklaard worden door potentiële biomarkers in *CYP3A5* of *ABCB1*. Daarom zijn er veel andere markers bestudeerd die mogelijk verband houden met de klinische uitkomst van sunitinib. In eerdere studies werd aangetoond dat dragers van het variant A allel van SNP rs4646437 in *CYP3A4* een beschermend effect hadden voor het optreden van graad 3 of 4 bijwerkingen op sunitinib in een cohort van 159 patiënten gemetastaseerd niercelcarcinoom. In **Hoofdstuk 5** hebben we deze SNP in *CYP3A4* opnieuw getest voor associatie met bijwerking of effectiviteit van sunitinib. We zagen dat de dragers van het variant A-allel geassocieerd waren met het optreden van hypertensie in een groot cohort van 287 mRCC patiënten. Het is moeilijk te verklaren of de A-allel dragers van *CYP3A4* rs4646437 een toename of afname van de *CYP3A4* functie hebben. In elk geval verwachten we dat deze SNP zal leiden tot een verhoogde blootstelling aan sunitinib en/of de actieve metaboliet en daardoor hypertensie veroorzaakt. In **Hoofdstuk 6**, hebben we een reeks van acht relatief nieuwe SNPs (gerapporteerd vanaf 2011) in *CYP3A4*, *NR1I2*, *POR*, *IL8*, *IL4-R*, *IL13*, *HIF1A* en *MET* getest die eerder al werden geassocieerd met sunitinib behandel uitkomsten. Draggers van het variant T allel van *IL8* rs1126647 waren geassocieerd met een verhoogd risico op hypertensie en dragers van het variant T allel van *IL13* rs1800925 met een verhoogd risico op leukopenie en bijwerkingen > graad 2. Dit suggereert een verband tussen de interleukine genen *IL8* en *IL13* en de ontwikkeling van bijwerkingen op sunitinib. Toch is validatie van deze bevindingen in een onafhankelijk cohort een vereiste om dit te bevestigen.

In **Hoofdstuk 7**, wordt de eerder geassocieerde SNP rs34231037 in *VEGFR-2 (KDR)* met pazopanib behandel uitkomsten, geanalyseerd in een cohort van 276 mRCC patiënten die werden behandeld met sunitinib. Draggers van het variant G allel van deze SNP bleken een betere respons op sunitinib te hebben. Om de rol van rs34231037 als marker voor anti-angiogene respons vast te stellen, is een grotere groep patiënten nodig die behandeld is met verschillende TKIs en waarvan gegevens beschikbaar zijn over gemeten hoeveelheden sVEGFR2 en tumorrespons.

Om een voorspellende biomarker te vinden, richtten we ons op een beter begrip van de relatie tussen de blootstelling aan sunitinib, de farmacologische respons en de klinische uitkomst. In **Hoofdstuk 8** werd een populatie PK/PD model gebouwd met behulp van NONMEM en door middel van bloedmosters van sunitinib behandelde patiënten die gediagnosticeerd werden met ofwel mRCC of colorectaal carcinoom (CRC) en een groep van 12 gezonde vrijwilligers. Hier onderzochten we het voorspellende vermogen van dit model aangevuld met PK parameters, bloeddruk gegevens, de hoeveelheid VEGF-receptoren (sVEGFR-2 en sVEGFR-3) en SNP genotypes. De aanwezigheid van het variante G allel van SNP rs6877011 in *VEGFR-3* was geassocieerd met een afname van 56% intrinsieke activiteit van sunitinib op sVEGFR-2. In eerdere studies werd dezelfde SNP

in *VEGFR-3* geassocieerd met een verlaagde PFS. De PK/PD modellen zoals ontwikkeld in deze studie geven een functionele beschrijving van de plasma concentratie-tijd profielen van sunitinib, SU12662, sVEGFR-2 en sVEGFR-3 met de potentiële invloed van genetische voorspellers. Daarom is dit PK/PD model mogelijk geschikt voor het gericht behandelen op basis van PK/PD en het daarmee individualiseren van anti-angiogene geneesmiddelen.

In **Hoofdstuk 9**, voerden we een genoomwijde associatie studie (GWAS) uit op 550 mRCC patiënten behandeld met sunitinib waarin we 6.540.327 SNPs hebben getest (verkregen na imputatie vanuit de 1000Genomes referentie set). De variant allelen van 9 SNPs gelegen op chromosoom 21 waren significant geassocieerd met een verlaagde PFS ($P < 5 \times 10^{-8}$) vergeleken met het wild-type. Deze SNPs zouden de effectiviteit van sunitinib mogelijk kunnen beïnvloeden. Echter, de resultaten die vermeld worden in dit proefschrift zijn slechts voorlopige resultaten waarvan verdere analyses nodig zijn waarin ook toxiciteit als eindpunt wordt getoetst.

Dit proefschrift wordt afgesloten met een algemene discussie in **Hoofdstuk 10** over potentiële biomarkers die zijn gevonden voor het voorspellen van bijwerkingen of effectiviteit van sunitinib bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom. Bovendien worden toekomstverwachtingen in dit veld naar voren gebracht. De meest veelbelovende markers zijn gerelateerd aan de farmacokinetiek (PK) van sunitinib, namelijk SNPs in *ABCB1* (het gen dat codeert voor de ATP-bindende cassette efflux transporter) en SNPs in *CYP3A5*. Wanneer we voldoende wetenschappelijk bewijs hebben, zal het gebruik van farmacogenetica als standaard zorg moeten gelden. Hierbij dienen dan duidelijke aanbevelingen gegeven te worden aan artsen over hoe zij deze farmacogenetische testen kunnen toepassen en vervolgens kunnen interpreteren. De komst van nieuwe technologieën in genetisch onderzoek binnen de oncologie, stellen ons in staat om betrouwbare genetische markers te vinden. Dit is van groot belang, omdat we daarmee in de toekomst de behandeling van patiënten met niercelcarcinoom kunnen toespitsen op het individu en zo de behandeluitkomsten voor deze patiënten kunnen verbeteren.

CHAPTER 11

List of publications

List of publications

This thesis

Diekstra MH, Klümpen HJ, Lolkema MP, Yu H, Kloth JS, Gelderblom H, van Schaik RH, Gurney H, Swen JJ, Huitema AD, Steeghs N, Mathijssen RH. Association analysis of genetic polymorphisms in genes related to sunitinib pharmacokinetics, specifically clearance of sunitinib and SU12662. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(1):81-89.

Diekstra MH, Swen JJ, Boven E, Castellano D, Gelderblom H, Mathijssen RH, Rodríguez-Antona C, García-Donas J, Rini BI, Guchelaar H-J. CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms as predictors for sunitinib outcome in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2015;68(4):621-629.

Diekstra MH, Liu X, Swen JJ, Boven E, Castellano D, Gelderblom H, Mathijssen RHJ, Rodríguez-Antona C, García-Donas J, Rini BI, Guchelaar H-J. Association of single nucleotide polymorphisms in IL8 and IL13 with sunitinib-induced toxicity in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(12):1477-1484.

Diekstra MH, Belaustegui A, Swen JJ, Boven E, Castellano D, Gelderblom H, Mathijssen RHJ, García-Donas J, Rodríguez-Antona C, Rini BI, Guchelaar H-J. Sunitinib-induced hypertension in CYP3A4 rs4646437 A-allele carriers with metastatic renal cell carcinoma. *Pharmacogenomics J.* 2017;17(1):42-46.

Diekstra MH, Swen JJ, Gelderblom H, Guchelaar H-J. A decade of pharmacogenomics research on tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal cell cancer: a systematic review. *Exp Rev of Mol Diagn.* 2016;16(5):605-618.

Apellániz-Ruiz M, **Diekstra MH**, Roldán JM, Boven E, Castellano D, Gelderblom H, Mathijssen RHJ, Swen JJ, García-Donas J, Rini BI, Guchelaar H-J, Rodríguez-Antona C. Evaluation of KDR rs34231037 as predictor of sunitinib efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Pharmacogenet Genomics.* 2017;27(6):227-231.

Diekstra MH, Fritsch A, Kanefendt F, Swen JJ, Moes DJAR, Soergel F, Kinzig M, Stelzer C, Schindele D, Gauler T, Hauser S, Houtsma D, Roessler M, Moritz B, Mross K, Bergmann L, Oosterwijk E, Kiemeny B, Guchelaar H-J, Jaehde U. Population modelling integrating pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacogenetics and clinical outcome in sunitinib-treated cancer patients. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017, accepted for publication.

Other publications

Diekstra MH, Liu X, Swen JJ, Guchelaar H-J. What do we need to make genetic biomarker-guided treatment for renal cell carcinoma a reality? *Pharmacogenomics*. 2017;18(1):1-4.

Van der Zanden LF, Vermeulen SH, Óskarsdóttir A, Maurits JSF, **Diekstra MH**, et al. Description of the EuroTARGET cohort: A European collaborative project on Targeted therapy in Renal cell cancer: Genetic and Tumour related biomarkers for response and toxicity. *Urol Oncol*. 2017 Apr 3. pii: S1078-1439(17)30109-6.

In preparation

Diekstra MH, Swen JJ, van der Zanden LF, Vermeulen SH, Boven E, Mathijssen RHJ, Oosterwijk E, Böhringer S, Kiemeny LALM, Guchelaar H-J. Genetic biomarkers associated with efficacy of sunitinib treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: preliminary results from the EuroTARGET Genome-Wide Association Study. Manuscript in preparation.

CHAPTER 11

Curriculum vitae

Curriculum vitae

Mathilde Hyacintha Maria Diekstra, given name Meta, was born on April 17th 1986 in Nijmegen, The Netherlands. She is the daughter of Frans Diekstra and Joke Hoefnagel and younger sister of Frank Diekstra. After Meta completed her secondary school (VWO) in 2004 at the Stedelijk Gymnasium Nijmegen, she studied pharmacy at the University of Groningen. During her studies, she completed her Bachelor project at the Department of Clinical Pharmacy at the University Medical Center in Groningen (UMCG) on the topic of ciprofloxacin use in children. In 2010, she performed her Master project at the School of Chemistry at the University of Leeds, United Kingdom where she investigated the role of ADP-catalysed phosphorylation and phosphate-dependent dephosphorylation of PPDK by PDRP in *Escherichia coli*. She followed her internships in SAL Apotheek Segbroek (The Hague), Canisius Wilhelmina Ziekenhuis (Nijmegen), and the St. Maartenskliniek (Nijmegen). In 2012, she graduated as a pharmacist and started her PhD project on pharmacogenetics of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma at the department of Clinical Pharmacy & Toxicology of the Leiden University Medical Center (LUMC) under the supervision of prof. dr. Henk-Jan Guchelaar, prof. dr. Hans Gelderblom, and dr. Jesse Swen. This project was a part of the larger European collaborative project on "Targeted therapy in Renal cell cancer: GEnetic and Tumour related biomarkers for response and toxicity" (EuroTARGET), funded by the European Commission under the Seventh Framework Programme (FP7). For one of her research projects on genetic polymorphisms associated with sunitinib treatment outcome she received the Presidential Trainee Award 2015 from the American Society for Clinical Pharmacology & Therapeutics (ASCPT) in New Orleans, US. In the summer of 2015, she worked on a Genome-Wide Association Study (GWAS) at the biopharmaceutical company deCODE genetics in Reykjavík, Iceland. During her PhD, she taught medical students on the topic of pharmacology and dermatics, supervised scientific internships, and was a board member of the LUMC Association for PhD candidates (LAP) in which she represented PhD candidates from the LUMC, organized several lectures and was president of the annual PhD Day in 2016. As a pharmacist in the LUMC, her responsibilities included the medication verification on aseptic preparation of parenteral products for children and oncolytic drugs. She believes that scientific research and patient care go hand in hand and she desires to combine both aspects in her future career. From February 2017, Meta has started her training to become a hospital pharmacist at Maastricht University Medical Center.

Linkedin profile: www.linkedin.com/in/metadiekstra

CHAPTER 11

Courses and training activities

COURSES AND TRAINING ACTIVITIES**Courses at Leiden University Medical Center (LUMC)**

2014	Survival Analysis;
2014	Supervision of scientific internships;
2014	Workshop dealing with public databases and datasets in cancer research;
2013	Advanced genetic association analysis;
2013	Introduction Genetic epidemiology;
2013	Basic Methods and Reasoning in Biostatistics;
2012	Good Manufacturing Practice (GMP) basic course;
2012	Design and interpretation of research involving human subjects;
2012	Basiscursus Regelgeving en Organisatie Klinisch onderzoekers (BROK);
2012	General overview of laboratory facilities.

Courses at Leiden University

2015	General course Spanish level 1, Academic Language Center;
2013	General course English level 6, Academic Language Center;
2013	Time management, self-management;
2013	Project management skills.

Symposia, meetings, and congresses

2013 - 2016	Oral presentation at annual EuroTARGET consortium meeting in Reykjavik (2013), Cambridge (2014), Bucharest (2015), Leiden (2015) and Madrid (2016);
2016	17th Golden Helix Pharmacogenomics Day (Erasmus UMC, Rotterdam);
2016	Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie (WIN-O) Multidisciplinary symposium renal cell carcinoma (Ede);
2015	Oral presentation International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology (IATDMCT) 2015 (Rotterdam);
2015	Poster presentation ASCPT 2015 annual meeting (New Orleans);
2014	Oral presentation FIGON Dutch Medicines Days 2014 (Ede);
2013	Poster presentation FIGON Dutch Medicines Days 2013 (Ede);
2013	Poster presentation ASCO annual meeting 2013 (Chicago);
2013	Training on targeted therapy, Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (Amersfoort);
2012	NVVO Milestones day: targeted therapy (Rotterdam).

Memberships

American Society of Clinical Oncology (ASCO);

American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics (ASCPT);

Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP);

LUMC Association for PhD candidates (LAP);

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA);

Nederlandse Vereniging voor Klinische Farmacologie en Biofarmacie (NVKFB);

Vereniging van Apothekers in opleiding tot Ziekenhuisapotheker (VAZA).

CHAPTER 11

Dankwoord

DANKWOORD

Onderzoek doen is een weelde. Het was een zeer verrijkende ervaring. Een ervaring die er nooit was geweest zonder de bijdrage van vele mede geïnteresseerden die ik graag wil bedanken.

Beste Henk-Jan, jouw positieve houding heeft me veel plezier gegeven in de uitvoering van het onderzoek. Je bent een inspirator met een goede helicopterview en een berg aan energie en ziet altijd weer nieuwe mogelijkheden. Jesse, vanaf het eerste moment heb je me meegenomen in de kunst van het wetenschappelijk denken en logisch redeneren. Ik heb heel veel geleerd van jouw feedback. Bedankt voor al je tijd en geduld in onze overleggen. Hans, dank je voor de fijne samenwerking. Jouw inzicht vanuit de klinische praktijk is van grote meerwaarde in het onderzoek. Dank jullie voor de goede begeleiding en de kansen die jullie me hebben geboden.

Beste Nielka, Astrid en Karel, dank jullie voor het leggen van de basis van dit proefschrift. Het was een eer om op jullie werk te mogen voortbouwen.

Alle SUTOX collega's en co-auteurs, waaronder Alwin, Huixin, Ron (van Schaik), professor Boven, Ron (Mathijssen) en Neeltje, wil ik bedanken voor de interessante wetenschappelijke discussies, het delen van ervaringen uit de kliniek en het komen tot nieuwe inzichten. Jesus, Brian, Cristina, Maria and Ainhua, thank you for a wonderful and fruitful collaboration and for asking me challenging questions that really moved us forward in our search for genetic biomarkers. Jesus and Cristina, thank you for receiving us in the beautiful and lively Madrid. Ainhua, muchas gracias. It was great to have you over in Leiden at our department, to perform the genotyping together and to visit you in Bilbao. Bilbao es una ciudad hermosa, pero San Sebastián es muy agradable también.

All EuroTARGET partners, thank you for our international scientific adventure and working together on this project. Achim and Ulrich, thank you for a very enjoyable cooperation with a beautiful end result. Loes, Sita, Bart en Egbert, dank jullie voor alle overleggen om ervoor te zorgen dat het project op het goede spoor bleef en de vaart erin werd gehouden. Thorunn, Gisli, and Arna, thank you for your hospitality and ease in receiving me in Reykjavik. I enjoyed working with you on the scripts for our database and I had a memorable time in Iceland. Stefan, dank je voor al jouw hulp bij de statistische analyses en jouw belangrijke input in het EuroTARGET project.

Alle collega's uit de apotheek van het LUMC wil ik bedanken voor een plezierige samenwerking en in het bijzonder mijn kamergenoten Djoeke, Marloes, Lisanne, Marleen, Paul, Xiaoyan, Sofieke, Carin, Frank, en Cathelijne. Op de promovendikamer was het fijn om onze ervaringen, kleine frustraties en succesjes met elkaar te kunnen delen. Marion en Mieke, dank voor al jullie inspanningen en het proactief meedenken in de planning van overleggen en TC's. Tahar, Renée, Danielle en Rowena, het 'plaatjes draaien op de LC480' werd een echte sport en verliep gestroomlijnd na jullie goede instructies en het samen doornemen van de resultaten. Bedankt voor al jullie hulp en het overnemen van het genotyperen in de drukke perioden.

Ook wil ik alle research verpleegkundigen uit de deelnemende centra bedanken waaronder Jan Ouwerkerk en Margret den Hollander van de afdeling medische oncologie van het LUMC en Hans Polderdijk uit het Haga Ziekenhuis voor het includeren van patiënten in onze studie en het afnemen van bloedmonsters.

Leden van het LAP bestuur, met veel plezier kijk ik terug op onze activiteiten. Het was ontzettend leuk om met jullie samen te werken, te vergaderen in de kantine, tips te horen van je 'peers' en soms elkaar de zogenaamde 'PhDip' uit te praten. Het organiseren van de promovendidag was een hele mooie afsluiter van een geweldige tijd bij LAP.

Lieve vriendinnen, Nijmeegse dames, jaarclubgenoten, oud-huisgenoten en Leidse hockeyteamgenootjes. Dank jullie allemaal voor de ontspannen momenten samen, het rennen op het hockeyveld en de heerlijke vakanties, zodat ik weer was opgeladen voor een speurtocht naar nieuwe SNPs. Bedankt ook voor jullie begrip op de momenten dat ik er even niet bij kon zijn.

Lieve Froukje, grote zus, dank je voor alle gezellige momenten samen en jouw betrokkenheid. Jouw inspanningen, soms als stille kracht, zijn zeker niet onopgemerkt gebleven. Jouw lieve en zorgzame bijdragen betekenen heel veel voor me en hebben de familie goed gedaan.

Lieve Sophie, wat fijn dat je mijn paranimf wilt zijn. Ik hecht veel aan onze bijzondere vriendschap en heb mooie herinneringen aan onze vakanties, de sportkampen en van toen we vertrokken naar het hoge Noorden. Bedankt dat ik altijd bij je terecht kan en dat je dit bijzondere moment mee organiseert en wilt meebeleven.

Lieve Frank, van jongs af aan ben je een groot voorbeeld voor me. Ik ben je dankbaar voor alles wat ik van je heb geleerd, voor alle momenten dat je me mee op sleeptouw hebt genomen en dat je me kwam opzoeken tijdens mijn onderzoeksstage in IJsland.

Jouw passie voor onderzoek heeft me zeker aangestoken. Ik ben trots op mijn grote broer en vind het leuk dat onze interesses nog dichterbij elkaar liggen dan we hadden bedacht.

Lieve papa en mama, jullie hebben me altijd aangemoedigd en alle mogelijkheden aangedragen om mezelf te ontwikkelen. Dit proefschrift is daar een resultaat van en heb ik daarom aan jullie opgedragen. Papa, jouw kritische vragen en creatieve ideeën hebben me altijd gedreven om verder te komen. Mama, jouw adviezen zijn heel belangrijk voor me en erg nuttig gebleken. Nu ik ouder word realiseer ik me pas hoeveel jullie er altijd aan hebben gedaan om te zorgen dat ik het goed heb. Ik ben heel dankbaar voor jullie lieve zorgen en natuurlijk trots dat we dit samen hebben bereikt.

Lieve Jasper, wat fijn dat ik jou heb ontmoet. Dank je voor jouw steun en interesse in alles wat ik doe. Je gaf me rust en vertrouwen in de laatste en belangrijkste fase van dit proefschrift door mijn zorgen en 'luxeproblemen' te relativeren. Ik geniet van alle mooie momenten met jou en verheug me op de avonturen die nog komen.