



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Optimizing breast cancer survival models based on conventional biomarkers and stromal parameters

Dekker, T.J.A.; Dekker T.J.A.

### Citation

Dekker, T. J. A. (2017, September 26). *Optimizing breast cancer survival models based on conventional biomarkers and stromal parameters*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/55957>

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/1887/55957>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/55957> holds various files of this Leiden University dissertation

**Author:** Dekker T.J.A.

**Title:** Optimizing breast cancer survival models based on conventional biomarkers and stromal parameters

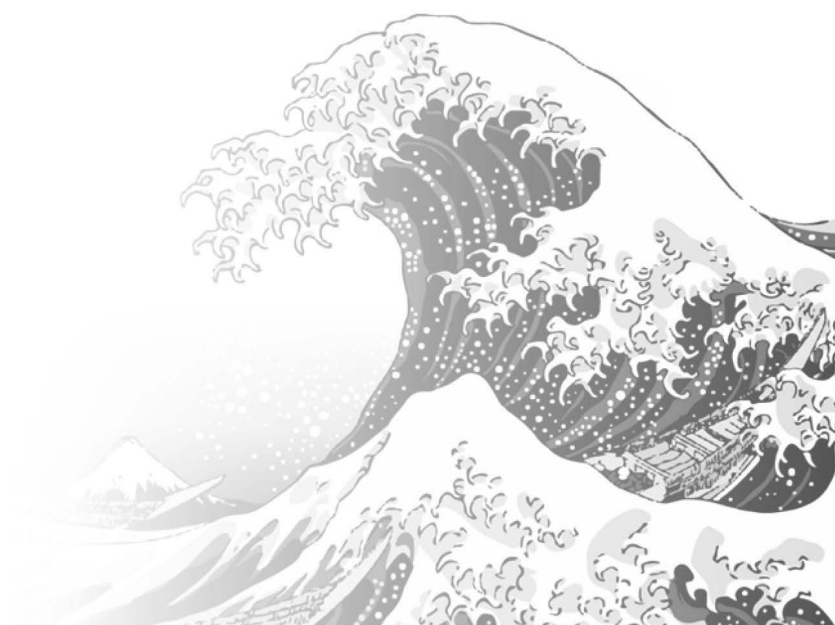
**Date:** 2017-09-26

# 16

**Nederlandstalige samenvatting**

**List of publications**

**Curriculum vitae**



## Nederlandstalige samenvatting

### *Deel I*

Borstkanker, oftewel het mammacarcinoom, is een van de meest voorkomende kwaadaardige ziekten. Geschat wordt dat 1 op de 9 Nederlandse vrouwen gedurende haar leven een mammacarcinoom ontwikkelt. Gelukkig zijn er de laatste decennia positieve ontwikkelingen gaande wat betreft de prognose van borstkankerpatiënten. Deze positieve ontwikkelingen zijn te danken aan de opsporing van vroege stadia van deze ziekte door middel van screening (uitgevoerd in het bevolkingsonderzoek) en de verbeterde behandeling. De diagnostiek van het mammacarcinoom bestaat uit klinisch onderzoek van de borsten en lymfklieren, beeldvormende technieken en het microscopisch onderzoek van een klein stukje weefsel uit de borst (een zogeheten “biopt”). Op basis van dit stukje weefsel kan de diagnose mammacarcinoom definitief worden gesteld en wordt onder microscoop gekeken naar het uiterlijk (ofwel de morfologie) van de tumorcellen. Op basis van deze morfologie in vergelijking met die van normale cellen uit de borst wordt de tumor gegradeerd in een van 3 categorieën, namelijk goed gedifferentieerd, matig gedifferentieerd of slecht gedifferentieerd. Daarnaast kan gekeken worden naar de aanwezigheid van bepaalde moleculen in de tumorcellen. Dit betreffen de oestrogeen receptor en progesteron receptor (welke samen de hormoongevoeligheid bepalen) en de zogeheten humane epidermale groeifactor receptor 2, vaak HER2 genoemd. De aan- of afwezigheid van deze moleculen kan niet op basis van de morfologie van de tumorcellen worden bepaald. Om dit te bepalen is men daarom afhankelijk van aanvullende technieken (in de meeste gevallen betreft dit een methode die immuunhistochemie heet).

Op basis van de grootte van de tumor en de uitgebreid van de ziekte (dat wil zeggen, de aanwezigheid van uitzaaiingen buiten de borst) wordt gekozen voor de soort behandeling. Bij operabele tumoren van de borst zijn complete en gedeeltelijke verwijdering (mits de laatste optie gevolgd wordt door radiotherapie) van de borst gelijkwaardige opties. Grote tumoren kunnen voor de operatie behandeld worden met hormoon- of chemotherapie (dit wordt neoadjuvante therapie genoemd) om (borstsparende) operatie mogelijk te maken. Na de operatie wordt het verwijderde weefsel (het resectiepreparaat) onderzocht op zowel macroscopisch als microscopisch niveau. Tijdens dit proces wordt de diagnose borstkanker bevestigd en kan bovendien de microscopische mate van uitgebreid worden vastgesteld. Een belangrijke factor hierbij is de eventuele aanwezigheid van tumorcellen in de lymfeklieren. Daarnaast kan wederom de mate van differentiatie en de tumorgrootte worden bepaald, evenals de hormoongevoeligheid en HER2 status als dit nog niet was gedaan op het biopt.

Van essentieel belang is tevens of er op de grenzen van het resectiepreparaat tumorcellen aanwezig zijn. Dit is namelijk een sterke aanwijzing dat er in de borst nog een tumorrest aanwezig is. Tot slot kan ook gekeken worden of er microscopisch tekenen zijn van verspreiding van tumorcellen in de bloed- of lymfevaten rondom de tumor. Na nauwkeurig onderzoek van het resectiepreparaat wordt de verdere behandeling bepaald, vanzelfsprekend in nauw overleg met de patiënt.

Als er sprake is van tumorrest in de borst, wordt een nieuwe operatie uitgevoerd of kan extra radiotherapie worden gegeven, speciaal gericht op het risicogebied. Mits de tumor naar verwachting compleet is verwijderd, wordt bepaald hoe groot het risico is op terugkeer van de tumor in de borst (locoregionale terugkeer) of op het optreden van uitzaaiingen naar andere organen (afstandsmetastasen). De grootte van dit risico kan worden ingeschat op basis van een aantal eigenschappen. Veel onderzoeken hebben uitgewezen dat de aanwezigheid van lymfkliermetastasen de grootste voorspellende factor is voor het wel of niet optreden van ziekterugkeer. Daarom wordt in die gevallen waarbij tumorcellen worden teruggevonden in de lymfeklieren vrijwel altijd gekozen voor aanvullende therapie na de operatie (dit wordt adjuvante therapie genoemd). Hierbij kan gekozen worden hormoontherapie (mits sprake is van een hormoongevoelige tumor), HER2-gerichte therapie (mits er sprake is van een HER2-positieve tumor), chemotherapie of een combinatie hiervan. Om te bepalen of een patiënt zonder lymfkliermetastasen in aanmerking komt voor dergelijke adjuvante therapieën wordt een risicoanalyse gedaan die afhangt van verschillende factoren. Hierbij spelen namelijk onder andere de hormoongevoeligheid, de grootte van de tumor, de gradering van de tumor en HER2-positiviteit een rol. Als een tumor op basis hiervan wordt beschouwd als hoog-risico kan adjuvante chemotherapie worden overwogen. Als er sprake is van een laag-risico tumor kan een afwachtend beleid worden gevoerd en is de prognose op lange termijn gunstig, al wordt hormonale therapie vaak wel aangeraden.

Echter, patiënten met een laag-risico tumor kunnen nog steeds terugkeer van de ziekte ondervinden, terwijl deze kans a priori zo klein leek dat extra behandeling met chemotherapie niet nodig werd geacht. Omgekeerd krijgen veel patiënten met een hoog-risico tumor chemotherapie terwijl slechts een minderheid ooit überhaupt terugkeer van de ziekte zou ondervinden. Daarnaast is het maar de vraag in hoeverre de huidige bepaling van alle factoren in de risicostratificatie betrouwbaar gebeurt. Grote (met name Amerikaanse, maar ook Europese) studies laten zien dat er een grote variabiliteit bestaat tussen verschillende laboratoria. Zo zou het zomaar kunnen gebeuren dat een tumor die in een ziekenhuis te boek staat als hormoongevoelig in een ander laboratorium hormoonongevoelig blijkt te zijn. Met andere woorden, het

huidige systeem van risicoschatting van borsttumoren laat nog een hoop te wensen over, en moet verbeterd worden.

Het **eerste deel** van dit proefschrift betreft de optimalisatie van de bepalingen van een aantal factoren die gebruikt worden bij de risicostratificatie van mammacarcinomen, namelijk de bepaling van hormoongevoeligheid, HER2 status, de invasie van lymfevaten en Ki-67. De huidige stand van zaken rondom deze bepalingen en discussiepunten worden besproken in **hoofdstuk 1**.

In **hoofdstuk 2** wordt de reproduceerbaarheid onderzocht van de bepaling van de oestrogeen receptor en HER2 op biopten en resectiepreparaten. Zoals hierboven besproken kunnen deze bepalingen op beide weefsels worden gedaan. Het voordeel van deze bepalingen op het biopt is dat de informatie voor de operatie beschikbaar is. Het nadeel is echter dat het biopt een kleinere hoeveelheid weefsel betreft dan het resectiepreparaat. Als daarom sprake is van heterogene tumor kan het gebruik van een biopt een fout-positieve of fout-negatieve oestrogeen receptor- of HER2-uitslag geven. Het is daarom de vraag in hoeverre deze bepalingen overeenkomen, en of het doen van deze bepalingen op het biopt kan leiden tot een verkeerde inschatting van de hormoongevoeligheid en HER2-status. De overeenkomst tussen oestrogeen receptor en HER2 bepalingen op biopt en resectie preparaat werd onderzocht in borstkankerpatiënten behandeld in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Deze data werden gecombineerd met gepubliceerde resultaten in de literatuur. Een aantal van 2622 patiënten waarbij de oestrogeen receptor bepaald was op zowel het biopt als op het resectiepreparaat werd onderzocht en de overeenkomst voor beide bepalingen bleek 93.7%. Gezien het grote aantal tumoren dat ten onrechte oestrogeen receptor-negatief was op het preoperatieve biopt, werd de aanbeveling gedaan om de bepaling in dat geval over te doen op het resectiepreparaat. De overeenkomst wat betreft HER2 was beter, namelijk 97.8% in een gecombineerde analyse van 646 patiënten. Echter, gezien het niet geringe aantal patiënten dat fout-positieve uitslag had op het biopt, werd toch de aanbeveling gedaan om in deze gevallen de HER2 bepaling ook op het resectiepreparaat te herhalen. Geconcludeerd werd dat biopten (met deze aanbevelingen) betrouwbaar zijn voor deze bepalingen.

Als neoadjuvante chemotherapie wordt gegeven voor de chirurgische behandeling kan dit ook gevolgen hebben voor deze concordantie. Daarom werd in **hoofdstuk 3** deze vraagstelling herhaald, maar werden ditmaal patiënten onderzocht die neoadjuvante chemotherapie hadden ondergaan. Verschillende gepubliceerde studies werden onderzocht en resultaten hiervan werden gecombineerd. Vijf prospectieve studies vonden significante verschillen wat betreft de oestrogeen receptor bepalingen. De

HER2-status bleek robuuster te zijn als neoadjuvante chemotherapie werd gegeven. Echter, als HER2-gerichte therapieën werden toegediend, bleken grote veranderingen wat betreft HER2-status op te treden in het resectiepreparaat ten opzichte van het biopt. Derhalve lijkt het gezien deze twee bevindingen geïndiceerd om de bepalingen wel te herhalen op het resectiepreparaat indien sprake is geweest van neoadjuvante chemotherapie.

Vele onderzoeken hebben aangetoond dat de kwaliteit van oestrogeen receptor-, progesteron receptor- en HER2-testen te wensen overliet. Echter, betrouwbare manieren voor pathologiela laboratoria om terugkoppeling te krijgen over de alledaagse kwaliteit van hun testen zijn niet voorhanden. In **hoofdstukken 4 en 5** worden twee projecten beschreven waarin een platform is ontwikkeld om relatief grote aantallen testen te herhalen om op die manier een idee te krijgen van de reproduceerbaarheid. Voor dit doel werd een zogeheten tissue micro-array (TMA) gebruikt. Een TMA is een methode die gebruikt wordt om kleine stukjes van een groot aantal tumoren in één keer te testen. Deze methode werd gebruikt om respectievelijk 1569 en 1347 tumoren te testen voor oestrogeen receptor en progesteron receptor expressie (beschreven in **hoofdstuk 4**). Deze tumoren waren eerder getest in 9 Nederlandse pathologiela laboratoria en werden nu nogmaals getest om de kwaliteit van de testresultaten te onderzoeken. De kwaliteit van de testen in deze laboratoria bleek hoog te zijn. Gelijke resultaten tussen de nieuwe en de oorspronkelijke testen werden gevonden in 99.0% van alle oestrogeen receptor testen en in 94.1% van alle progesteron receptor testen. In **hoofdstuk 5** wordt een soortgelijke methode beschreven om de kwaliteit van HER2-testen te onderzoeken. Testen voor HER2 kunnen gedaan worden door aanwezigheid van het HER2-eiwit aan te tonen door middel van antilichamen (immunohistochemie) of het zichtbaar maken van de hoeveelheid HER2 genen door middel van een zogeheten in situ hybridisatie test. Eerst werden de optimale methodes voor een dergelijke kwaliteitscontrole onderzocht door de testresultaten van verschillende antilichamen te vergelijken met die van de in situ hybridisatie testen. Daarna werd de concordantie tussen de HER2 testen onderzocht. Hoewel de reproduceerbaarheid lager bleek dan die voor oestrogeen receptor testen, bleek deze toch 98% in een serie van 1008 eerder HER2-geteste tumoren. Deze studies hebben laten zien dat de testen in Nederlandse pathologiela laboratoria gelukkig van goede kwaliteit zijn. Wel is het essentieel om dergelijke kwaliteitscontroles voort te zetten en uit te breiden naar andere centra om zo de kwaliteit te blijven waarborgen.

De aanwezigheid van tumorcellen in lymfevaten rondom de tumor is al langere tijd beschreven als een teken van een ongunstige prognose. Of dit fenomeen betrokken kan worden in de risicoanalyse van borstkankerpatiënten is echter onbekend. Dit

vraagstuk werd onderzocht in **hoofdstuk 6**. De aanwezigheid van lymfevatinvastie werd onderzocht in een serie borstkankerpatiënten waarbij bleek dat dit inderdaad geassocieerd met het optreden van metastasen. Sterker nog, toenemende mate van lymfevatinvastie (grotere hoeveelheid tumorcellen binnen de lymfevaten) bleek geassocieerd met een toenemend slechte prognose. Op basis van deze bevindingen werd een kwantitatieve parameter ontwikkeld, namelijk de 'lymphovascular space invasion tumor burden, LVSI-TB'. Deze parameter bleek een sterk voorspellende waarde te hebben voor de overleving van borstkankerpatiënten. Daarnaast bleek deze parameter ook in staat te zijn om een selecte groep patiënten te selecteren met een slechte prognose die op basis van de huidige richtlijnen echter als laag-risico werden ingeschat. Daarom kan op basis van deze resultaten worden geconcludeerd dat het bepalen van kwantitatieve lymfevatinvastie een meerwaarde kan hebben voor een groep borstkankerpatiënten en daarom wellicht standaard tijdens het klinische besluitvormingsproces zou moeten worden bepaald.

Of deze kwantitatieve parameter betrouwbaar kan worden geïncorporeerd in dit besluitvormingsproces hangt echter wel af van de betrouwbaarheid waarmee deze bepaald kan worden. Deze betrouwbaarheid onder verschillende pathologen werd onderzocht in **hoofdstuk 7**. Vier pathologen met een bijzondere interesse in de pathologische diagnostiek van het mammacarcinoom werden gevraagd om 60 tumoren onder de microscoop te beoordelen op de mate van lymfevatinvastie volgens de LVSI-TB methodiek. De mate van onenigheid tussen deze 4 pathologen bleek echter hoog, slechts in 77% van de gevallen werd een complete overeenkomst tussen deze beoordelaars bereikt. Echter, door het ontwikkelen van een score algoritme werd een manier ontwikkeld om de klinisch meest relevante informatie te verkrijgen en die te kunnen verwerken in de risicoanalyse.

Tot slot werden in **hoofdstuk 8** enkele aspecten onderzocht van het bepalen van de marker Ki-67. Dit eiwit komt bij cellen uitsluitend voor tijdens de celdeling. Aangezien een hoge celdeling geassocieerd is met ongunstige prognose, kan de bepaling van de hoeveelheid Ki-67-positieve cellen mogelijk een manier zijn om hoog-risico borstkankerpatiënten te identificeren. Een betrouwbare bepaling van de fractie Ki-67 positieve cellen moet dan natuurlijk wel haalbaar zijn. Allereerst werd gekeken naar de variatie van Ki-67 binnen een tumor. Dit is van belang omdat een hoge variatie betekent dat dit eiwit mogelijk onvoldoende betrouwbaar is als dit met een biopst bepaald moet worden (aangezien het biopst immers een klein deel van de tumor betreft). Daarnaast werden de Ki-67-uitslagen van het LUMC en die van het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek (NKI-AVL) met elkaar vergeleken om een idee te krijgen



over de reproduceerbaarheid van deze uitslagen. De overeenstemming tussen beide uitslagen werd gevonden in 87.7% van alle Ki-67 tests.

## *Deel II*

Een borsttumor ontstaat uit de klier- en buisweefsels van de borst. Door een serie aan sequentieel optredende mutaties in het DNA van deze cellen treedt een toenemende celgroei op. Zowel het normale borstklierweefsel als een groeiende tumor wordt omringd door bindweefsel. Dit bindweefsel bestaat uit een netwerk van vertakkende eiwitten en suikerverbindingen (de zogenaamde extracellulaire matrix of ECM) die gemaakt wordt door een celtype genaamd de fibroblast. Daarnaast lopen door dit netwerk ook bloed-, zenuw- en lymfevaten en migreren bovendien ontstekingscellen. Deze verzameling van structuren wordt ook het stroma genoemd. Hoewel het stroma (waarschijnlijk) geen rol heeft bij het directe ontstaan van tumoren, kunnen zij tijdens de groei hiervan wel een grote rol spelen. Verschillende studies hebben laten zien dat verschillende onderdelen van het stroma door een groeiende tumor kunnen worden 'geactiveerd' en daardoor een actieve bijdrage leveren aan de groei van de tumor en het ontstaan van metastasen. Gevolgen van deze activatie kunnen bijvoorbeeld zijn dat de stromacellen stoffen of hormonen afgeven waardoor een tumor wordt gestimuleerd tot groei of dat zij delen van de ECM degraderen waardoor een tumorcel zich makkelijker kan verspreiden naar de rest van het lichaam. Studies hebben echter ook laten zien dat dit proces van stroma-activatie niet in alle tumoren in gelijke mate gebeurt. Daarom kan mogelijk op basis van eigenschappen van het stroma worden voorspeld bij welke tumoren het stroma een dergelijke mate van activatie heeft ondergaan dat de kans op metastasen sterk is verhoogd. Daarnaast heeft onderzoek laten zien dat dit stroma ook een rol kan spelen bij de reactie van tumorcellen op chemotherapie. Aangezien een tumor compleet omringd wordt door het stroma, is chemotherapie afhankelijk van een goede passage door het stromaweefsel om de tumor überhaupt te bereiken. Zo moet het chemotherapeutikum eerst via bloedvaten in de buurt van de tumorcellen komen waarna het langs en door de extracellulaire matrix heen moet om uiteindelijk de tumorcel te bereiken en zijn effect te bewerkstelligen. Aangezien de architectuur van het stroma onder invloed van de tumor enorm kan veranderen, kunnen deze veranderingen ook een rol spelen bij de effectiviteit van chemotherapie.

Het **tweede deel** van het proefschrift beschrijft enkele mogelijke toepassingen om het stroma in te zetten om de prognose van borstkankerpatiënten en de effectiviteit van chemotherapie te voorspellen. In **hoofdstuk 9** wordt ter introductie een overzicht gegeven van eerdere studies die deze twee aspecten van het stroma hebben

onderzocht. In **hoofdstuk 10** wordt een studie beschreven waarin gekeken wordt naar de prognostische waarde van het tumor-stroma ratio (TSR). Deze parameter beschrijft de mate van stromagroei binnen de contouren van een mammacarcinoom (de zogeheten desmoplasië). Het vaststellen van het TSR is theoretisch vrij eenvoudig, maar vereist wel zorgvuldige microscopische evaluatie van de tumor. Binnen de tumorgrenzen wordt onder 10x vergroting gekeken of er gebieden zijn waarbij meer stroma dan tumorcellen aanwezig zijn. Als dat het geval is, wordt een tumor beschreven als 'stroma-hoog' (met een *laag* TSR). In dit proefschrift wordt een onderzoek beschreven waarin het TSR van de borsttumoren van 403 patiënten bepaald is. Deze parameter werd gerelateerd aan de overleving van deze patiënten. Uit dit onderzoek bleek dat patiënten met een stroma-hoge tumor een slechtere prognose hebben in vergelijking met stroma-lage tumoren. Tevens werd gekeken naar de prognostische waarde van deze parameter in een bepaalde groep borstkankerpatiënten, namelijk de hormoonongevoelige en HER2-negatieve tumoren (de zogeheten 'triple negative' mammacarcinomen). Daarnaast bleek de combinatie van het TSR met Ki-67 bepalingen en de leeftijd van de patiënt complementaire prognostische informatie op te leveren.

Grote morfologische verschillen wat betreft het stroma kunnen worden gezien tussen verschillende tumoren. Wat voor moleculaire verschillen hieraan ten grondslag liggen is grotendeels onbekend. In **hoofdstuk 11** wordt een detectiemethode van het borstkankerstroma via een zogeheten matrix-assisted laser ionization (MALDI)-methode onderzocht. Met deze techniek kunnen verschillen in de eiwitinhoud van verschillende weefsels worden onderzocht. In dit geval werd gekeken naar stroma wat binnen de borsttumor ligt (en in meerdere of mindere mate is geactiveerd door tumorcellen) en het stroma dat buiten de mammatumor ligt (en dus niet is geactiveerd). Met deze techniek werden verschillen in eiwitprofielen gedetecteerd, welke met een onafhankelijke testmethode werden geverifieerd. Deze eiwitprofielen zijn waarschijnlijk het gevolg van de activatie van het stroma door tumorcellen en geven nieuwe aanknopingspunten rondom het definiëren hiervan.

Verschillende studies hebben de laatste jaren laten zien dat de interactie tussen stromacellen en tumorcellen zich ook op het gebied van de stofwisseling (of metabolisme) voltrekken. Preklinisch onderzoek heeft laten zien dat het stroma zijn eigen stofwisseling gebruikt om de tumorcellen te 'voeden'. Dit proces kan door tumorcellen op verschillende manieren worden geïnitieerd, maar als dit proces eenmaal plaatsvindt is dit voor de individuele patiënt een zeer ongunstig teken. Welke vormen van metabole interactie nog meer plaatsvinden tussen de tumorcellen en het stroma is grotendeels onbekend. Daarom is in **hoofdstuk 12** een methode onderzocht om dit in de toekomst beter te kunnen karakteriseren. Hiervoor werden borsttumoren

onderzocht met een zogeheten Fourier transform ion cyclotron resonance (FTICR) massa spectrometer, waarmee de detectie van metabolieten (kleine chemische verbindingen als tussenstappen van verschillende metabole processen) kan worden bereikt. Deze detectie stelt een onderzoeker in staat om te kijken naar waar in het weefsel (ofwel in het stroma ofwel in de tumor) bepaalde metabole processen plaatsvinden. Op deze manier kunnen de metabole interacties bijna letterlijk zichtbaar worden gemaakt. In de toekomst kunnen deze technieken gebruikt worden om de metabole interacties tussen tumorcellen en het stroma verder te onderzoeken in grotere series tumoren. Op die manier kan verder worden onderzocht of dergelijke interacties wellicht kunnen worden geblokkeerd door geneesmiddelen die zo mogelijk kunnen worden ingezet als behandeling of preventie van borstkanker.

Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) is een molecuul dat kan worden gevonden in het bloed, maar ook in de directe omgeving van de tumor. In de literatuur is beschreven dat blootstelling aan TGF- $\beta$  kan leiden tot tumorgroei. Andere mogelijke gevolgen van TGF- $\beta$  zijn onder andere de activatie van het stroma, en daarmee kan het een rol spelen in de verspreiding van tumorcellen naar de rest van het lichaam. Welke rol dit kan spelen voor de prognose van borstkankerpatiënten is onderzocht in **hoofdstuk 13**. Hiervoor werd bij een serie borstkankerpatiënten de aanwezigheid van bepaalde moleculen onderzocht die de effecten van TGF- $\beta$  uitvoeren. Dit betrof de zogeheten receptoren voor TGF- $\beta$ , Smad4 en phospho-Smad2. De receptoren (TGF- $\beta$  receptoren I en II) dienen ervoor om het extracellulaire TGF- $\beta$ -signaal op te vangen en een reactie van de cel hierop te initiëren. Smad4 is een molecuul dat helpt om dit signaal te vertalen naar de celkern toe, daar waar de grootste gevolgen van TGF- $\beta$ -activatie optreden. Phospho-Smad2 heeft een soortgelijke rol en als dit eiwit wordt aange troffen in de celkern is dat bovendien een teken dat de betreffende cel door TGF- $\beta$  is geactiveerd. Deze eiwitten (of markers) werden bepaald in een groep van 574 borstkankerpatiënten. Wederom werd gekeken naar de langetermijnoverleving van deze groep. Sterke interactie bleek plaats te vinden tussen met name Smad4 en de overige factoren. Wat namelijk bleek was dat een sterke reactie op TGF- $\beta$  alleen maar zorgde voor een slechte prognose als een tumor over weinig Smad4 beschikte. Deze observatie lijkt te onderstrepen dat dit molecuul de patiënt beschermt tegen de eventuele schadelijke gevolgen van TGF- $\beta$ .

In **hoofdstuk 14** werd gekeken naar de rol van de organisatie van de extracellulaire matrix op de reactie op chemotherapie. Dit gedeelte van het stroma kan namelijk op verschillende manieren georganiseerd zijn, namelijk als een chaotisch doolhof van eiwitten, maar ook als netjes georiënteerde, parallel gerangschikte vezels. Preklinisch onderzoek heeft laten zien dat deze organisatie gevolgen heeft voor de doordringing

van het chemotherapeuticum. Hoewel deze organisatie in eerdere studies wel is gerelateerd aan het optreden van metastasen, was tot op heden nog niet onderzocht of dit mogelijk gerelateerd zou kunnen zijn aan de reactie van de tumor op chemotherapie. In een serie van 175 tumoren die behandeld zijn met neoadjuvante chemotherapie werd gekeken naar de organisatie van het stroma. Dit werd gedaan door vectoren te tekenen in plaatjes van het intratumorale stroma en de spreiding van die vectoren te bepalen. Dit werd daarna gerelateerd aan de reactie van de tumoren op chemotherapie. De organisatie van het stroma bleek inderdaad in sterke mate gerelateerd aan deze reactie. Tumoren waarin het stroma rechtlijnig en parallel bleek georiënteerd, hadden een grotere kans op een significante reactie op chemotherapie. Toevalligerwijs hadden deze tumoren ook een grotere kans op de aanwezigheid van lymfkliermetastasen. Deze resultaten geven de indruk dat deze oriëntatie van het stroma voor een tumor zowel gunstig als ongunstig kan zijn. Mogelijk dat verder onderzoek in deze richting ertoe kan leiden dat tumoren kunnen worden geïdentificeerd die op basis van de oriëntatie van het stroma zo'n kleine kans hebben op metastasen dat verdere chemotherapie niet nodig is. Daarnaast zouden die tumoren bovendien ook een kleine kans op profijt van chemotherapie hebben omdat het stroma zeer ondoordringbaar is voor dergelijke middelen. Aan de andere kant kunnen mogelijk ook tumoren worden geïdentificeerd die op basis van de stroma-organisatie zowel een hoge kans hebben op metastasen, maar ook een hoge kans hebben op een reactie op chemotherapie, beide omdat het stroma een gemakkelijke passage van en naar de tumorcellen toelaat.

## List of publications

T.J.A. Dekker, J.A. Janson, E.J. Hoorn, Y.W.J. Sijpkens.

[Fatal cerebral oedema during the treatment of diabetic ketoacidosis in an adult male]. Dutch.

*Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2017; 161: D734

T.J.A. Dekker, S. ter Borg, G.K.J. Hooijer, S.L. Meijer, J. Wesseling, et al.

Quality assessment of estrogen receptor and progesterone receptor testing breast cancer using a tissue microarray-based approach.

*Breast Cancer Research and Treatment* 2015; 152 (2): 247-52.

T.J.A. Dekker, A. Charehbil, V.T.H.B.M. Smit, P. ten Dijke, E. Meershoek-Klein Kranenberg, et al.

Disorganised stroma determined on pre-treatment breast cancer biopsies is associated with poor response to neoadjuvant chemotherapy: Results from the NEOZOTAC trial.

*Molecular Oncology* 2015; 9(6): 1120-8.

T.J.A. Dekker, K.V.C. Wevers-De Boer, Y.W.J. Sijpkens.

[The loin pain hematuria syndrome]. Dutch

*Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2015; 159: A8101.

T.J.A. Dekker, E.A. Jones, W.E. Corver, R.J.M. van Zeijl, A.M. Deelder, et al.

Towards imaging metabolic pathways in tissues.

*Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2014; 407(8): 2167-76.

T.J.A. Dekker, B.D. Balluff, E.A. Jones, C.D Schone, M. Schmitt, et al.

Multicenter matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging (MALDI MSI) identifies proteomic differences in breast cancer-associated stroma.

*Journal of Proteome Research* 2014; 13(11): 4730-8.

F. Zhou, L. Zhang, Y. Drabsch, T.J.A. Dekker, A.G. de Vinuesa, et al.

Nuclear receptor NR4A1 promotes breast cancer invasion and metastasis by activating TGF- $\beta$  signalling.

*Nature Communications* 2014; 5: 388.

W.E. Mesker, T.J.A. Dekker, E.M. De Kruijf, C.C. Engels, G.W. van Pelt, et al.  
Comment on: The prognostic significance of tumour-stroma ratio in oestrogen receptor-positive breast cancer.  
*British Journal of Cancer* 2014; doi: 10.1038/bjc.2014.570.

T.J.A. Dekker, C.J.H. van de Velde, D. van Bruggen, W.E. Mesker, J.J.M. van der Hoeven, et al.  
Quantitative assessment of lymph vascular space invasion (LVSI) provides important prognostic information in node-negative breast cancer patients.  
*Annals of Oncology* 2013; 24(12): 2994-2998.

T.J.A. Dekker, C.J.H. van de Velde, G.W. van Pelt, J.R. Kroep, J-P. Julien, et al.  
Prognostic significance of the tumor-stroma ratio: validation study in node-negative premenopausal breast cancer patients from the EORTC perioperative chemotherapy (POP) trial (10854).  
*Breast Cancer Research and Treatment* 2013; 139(2): 371-379.

T.J.A. Dekker, V.T.H.B.M. Smit, G.K.J. Hooijer, M.J. Van de Vijver, W.E. Mesker, et al.  
Reliability of core needle biopsy for determining ER and HER2 status in breast cancer.  
*Annals of Oncology* 2012; 24(4): 931-937.

E.M. de Kruijf, T.J.A. Dekker, L.J.A.C. Hawinkels, H. Putter, V.T.H.B.M. Smit, et al.  
The prognostic role of TGF- $\beta$  signaling pathway in early breast cancer patients.  
*Annals of Oncology* 2012; 24(2): 384-390.

T.J.A. Dekker, S. ter Borg, G.K.J. Hooijer, S. Meijer, J. Wesseling, et al.  
Determining sensitivity and specificity of HER2 testing in breast cancer using a tissue micro-array (TMA) approach.  
*Breast Cancer Research* 2012; 14:R93.

S. van de Ven, V.T.H.B.M. Smit, T.J.A. Dekker, J.W.R. Nortier, J.R. Kroep.  
Discordances in ER, PR and Her2 receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer.  
*Cancer Treatment Reviews* 2011; 37(6): 422-30.

A. Huijbers, B. Velstra, T.J.A. Dekker, W.E. Mesker, Y.E.M. van der Burgt, et al.  
Proteomic serum biomarkers and their potential application in cancer screening programs.  
*International Journal of Molecular Sciences* 2010; 11: 4175-4193.

J.R. Kroep, M. Ouali, H. Gelderblom, A. Le Cesne, T.J.A. Dekker, et al.  
 First line chemotherapy for Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: An EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) Study.  
*Annals of Oncology* 2011; 22(1): 207-14.

T.J.A. Dekker, V.T.H.B.M. Smit.  
 [The value of diagnostic tests in the treatment of breast cancer]. Dutch.  
*Analyse* 2010; 65ste jaargang, nummer 3: 75-83.

T.J.A. Dekker, Peterhans J. van den Broek.  
 Successful control of MRSA spread in the Netherlands.  
*International Journal of Infection Control* 2010; 6(1).

## In preparation

T.J.A. Dekker, R. van Eijk, D. Ruano, T. Bosse, J.R. Kroep, et al.  
 Contribution of somatic mutation analysis using targeted next generation sequencing to routine cancer care.

M.V. Nijenhuis, T.J.A Dekker, C.A. Drukker, E. Groen, J. Sanders, et al.  
 The impact of tumor heterogeneity, interobserver, and interlaboratory variation on the robustness and prognostication of Ki67 assays in breast cancer: Results from the RASTER study cohort.

T. Roeke, M. Sobral-Leite, T.J.A. Dekker, J. Wesseling, V.T.H.B.M. Smit, et al.  
 The prognostic value of the tumor-stroma ratio in primary operable invasive cancer of the breast: a validation study.

T.J.A. Dekker, A. de Haar-Holleman, J.V. van Thienen.  
 Een vrouw met hyperpigmentatie.





## Curriculum vitae

Tim Dekker werd geboren op 6 oktober 1987 te Leiderdorp. In 2006 behaalde hij zijn gymnasiumdiploma van het Groene Hart Lyceum te Alphen aan den Rijn, alvorens hij in hetzelfde jaar begon met de studie Geneeskunde aan de Universiteit Leiden. Het doctoraalexamen Geneeskunde behaalde hij in 2012. Tijdens zijn studie heeft hij meerdere buitenlandse stages ondernomen. In 2007 vervulde hij een klinische stage bij de afdeling Hematologie aan het Atomic Bomb Disease Institute in Nagasaki, Japan (Prof. M. Tomonaga). In 2009 keerde hij terug naar Japan, ditmaal voor een onderzoeksstage aan de afdeling Neurologie van Tokyo Medical University (Prof. K. Kaneko) in Tokyo. In 2010 heeft hij onderzoeksstage gelopen op de afdeling Medische Oncologie op het Dana Farber Cancer Institute in Boston in de Verenigde Staten (op de laboratoria van Dr. J Ritz en Dr. J. Griffin).

In het LUMC heeft Tim onderzoek gedaan in het kader van het Excellente Studententraject op de afdeling Experimentele Hematologie (Dr. B.A. Nijmeijer en Prof. J.H.F. Falkenburg). Ook heeft hij meegewerkt aan onderzoeksprojecten op de afdelingen Klinische Oncologie (Dr. J.R. Kroep en Prof. J.W.R. Nortier), Pathologie (Prof. V.T.H.B.M. Smit) en Heelkunde (Dr. W.E. Mesker en Prof. R.A.E.M. Tollenaar). Op basis van deze laatste projecten is een aanvraag gedaan voor het MD/PhD traject, welke is gehonoreerd in 2011. Hierna heeft Tim tot en met december 2013 aan zijn promotieonderzoek gewerkt. In januari 2014 startte hij aan zijn coschappen aan de Universiteit Leiden. Tijdens zijn coschappen vervulde hij keuzecoschappen op de afdeling Pathologie van het LUMC (Prof. V.T.H.B.M. Smit) en bij The Division of Laboratory Medicine and Pathology van de Mayo Clinic in Rochester in de Verenigde Staten. Zijn semi-artsstage volgde hij op de afdeling Interne Geneeskunde van het Bronovo Ziekenhuis te Den Haag (Dr. Y.W.J. Sijpkens). Tot september 2017 was Tim werkzaam als arts niet in opleiding tot specialist op de Medische oncologische disciplines van het Antoni van Leeuwenhoek te Amsterdam.