



Universiteit
Leiden
The Netherlands

New insights into the prognostic value of the tumor-stroma ratio in patients with breast cancer

Vangangelt, K.M.H.

Citation

Vangangelt, K. M. H. (2020, September 16). *New insights into the prognostic value of the tumor-stroma ratio in patients with breast cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/136526>

Version: 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/1887/136526>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/136526> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Vangangelt, K.M.H.

Title: New insights into the prognostic value of the tumor-stroma ratio in patients with breast cancer

Issue date: 2020-09-16

8

Nederlandse samenvatting



Borstkanker is de meest voorkomende oorzaak van kanker gerelateerde sterfte bij vrouwen. De overleving van vrouwen met borstkanker is de laatste jaren toegenomen door enerzijds het bevolkingsonderzoek en anderzijds verbeterde behandelingen. Om de overleving verder te verbeteren is het nodig dat het risico op terugkeer of overlijden ten gevolge van borstkanker beter wordt ingeschat. Door een betere risicoschatting kunnen vrouwen op maat worden behandeld, waardoor onder- en overbehandeling zoveel mogelijk kan worden voorkomen. Dit houdt in dat er een betere afweging gemaakt kan worden tussen het risico op terugkeer van ziekte en bijwerkingen van chemotherapie, zoals hartfalen en cognitieve disfunctie. De voorspelling over het verloop van een ziekte wordt ook wel prognose genoemd. Het inschatten van de agressiviteit van de ziekte gebeurt in de klinische praktijk op basis van kenmerken van de tumorcellen, zoals hormoongevoeligheid, gradering en de grootte van de tumor. In de afgelopen jaren is het duidelijk geworden dat de omgeving waarin de tumorcellen zich bevinden, ook wel het tumorstroma genoemd, van belangrijke invloed is op de ontwikkeling van kanker. Het tumorstroma bestaat uit verschillende componenten, zoals bindweefsel, met daarin fibroblasten, cellen van de bloedvaten en cellen van het afweersysteem. De interactie tussen kankercellen en stromacellen is complex en verandert bij het voortschrijden van de ziekte. Tot op heden zijn er echter nog geen specifieke tumorstroma markers beschikbaar die klinisch toepasbaar zijn.

In dit proefschrift wordt de tumor-stroma ratio bestudeerd als marker om de mate van agressiviteit van borstkanker beter in te schatten. Het grote voordeel van de tumor-stroma ratio is dat de beoordeling van deze parameter simpel, snel en relatief goedkoop is. Het scoren vindt namelijk plaats door middel van het beoordelen van het tumorweefsel met een conventionele lichtmicroscop. Tumorweefsel wordt in de huidige routine diagnostiek al uitvoerig door de patholoog beoordeeld om bijvoorbeeld het soort kanker en de uitgebreidheid van het proces te bepalen. De tumor-stroma ratio is een maat om de proportie van tumorcellen versus stromacellen uit te drukken in het meest stroma bevattende deel van een tumor. Deze scoringsmethode is als eerste beschreven door Mesker en collega's in darmkankerweefsel en daarna verder onderzocht in andere kankersoorten. De meeste studies laten zien dat patiënten met veel stroma in de tumor (stroma-hoog)

eerder kans hebben op terugkeer van ziekte en overlijden ten gevolge van kanker ten opzichte van patiënten met een tumor die weinig stroma (stroma-laag) bevat.

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift levert een bijdrage aan het beter begrijpen van (1) de rol van de tumor-stroma ratio als prognostische factor in verschillende subgroepen borstkankerpatiënten en (2) de voorspellende waarde van de tumor-stroma ratio in combinatie met andere tumor gerelateerde parameters.

Hoofdstuk 2 begint met een overzicht van artikelen die gepubliceerd zijn waarin de prognostische waarde van de tumor-stroma ratio in vrouwen met borstkanker wordt onderzocht. Dit review laat zien dat in vijf van de zeven studies patiënten met een stroma-hoog tumor een slechtere klinische uitkomst hebben ten opzichte van patiënten met een stroma-laag tumor. In de twee studies waarin dit effect niet wordt gezien, is een andere methode gebruikt om de tumor-stroma ratio te bepalen, namelijk een semi-automatische punttelling. Een belangrijk verschil is dat bij deze methode niet het meest stromarijke deel wordt geselecteerd, zoals bij de methode van Mesker en collega's. Het review in **hoofdstuk 2** laat tevens zien dat de tumor-stroma ratio niet alleen in de algemene borstkanker populatie een prognostische waarde heeft, maar ook in een aantal klinisch relevante subgroepen.

Hoofdstuk 3 onderzoekt de waarde van de tumor-stroma ratio in een grote groep vrouwen met borstkanker en kijkt tevens naar de prognostische waarde van de tumor-stroma ratio in de meest klinisch relevante subgroepen. Hiervoor worden de studiegegevens van 1794 patiënten afkomstig van de University of Nottingham (Engeland) gebruikt, alsmede de gegevens van 737 patiënten afkomstig van het Nederlandse Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek (Nederland). De studie illustreert dat in de totale patiëntengroep, een stroma-hoog tumor geassocieerd is met een klinisch slechtere uitkomst. Deze studie laat tevens zien dat de voorspellende waarde van de tumor-stroma ratio in de meeste klinisch relevante subgroepen niet verschilt ten opzichte van het effect in de totale patiëntengroep. Een opvallende bevinding is dat in patiënten met een graad III tumor een beter onderscheidend vermogen van de tumor-stroma ratio wordt gezien, alsmede in patiënten met triple-negatieve borstkanker. De mate van gradering geeft aan in hoeverre de kankercellen lijken op gezond weefsel, onderverdeeld in graad I tot en met graad III. Kankercellen in graad III tumoren lijken vrijwel niet meer op

gezonde cellen van het borstweefsel. Triple-negatieve borstkanker is niet gevoelig voor de hormonen progesteron en oestrogeen en daarnaast ontbreekt het eiwit humane epidermale groeifactor receptor 2. Deze vorm van borstkanker is vaak agressiever, waarbij de ziekte vaker terugkomt in vergelijking met hormoon-gevoelige borstkanker.

In **hoofdstuk 4** is onderzocht hoe de hoeveelheid stroma, bepaald met de tumor-stroma ratio, verandert met de leeftijd. De resultaten van dit onderzoek laten zien dat het stroma toeneemt met de leeftijd van de patiënt. Dit is een nieuwe bevinding die nog niet eerder is gepubliceerd en draagt bij aan de opvatting dat tumoren bij oudere vrouwen verschillen van tumoren bij jongere vrouwen. Het immuunsysteem functioneert namelijk anders naarmate men verouderd, maar ook de hormonale status verandert door de jaren heen. De resultaten in dit hoofdstuk tonen aan dat er geen voorspellende waarde is van de tumor-stroma ratio voor het voorspellen van de overleving bij vrouwen van 70 jaar en ouder.

In het volgende hoofdstuk, **hoofdstuk 5**, wordt de toegevoegde waarde van de tumor-stroma ratio in tumor-positieve lymfeklieren in de oksel onderzocht. De resultaten laten zien dat het bepalen van de tumor-stroma ratio in positieve lymfeklieren toegevoegde waarde heeft ten opzichte van de bepaling van de tumor-stroma ratio in de primaire tumor alleen. Een andere belangrijke bevinding is het verschil ten aanzien van de hoeveelheid stroma in de primaire tumoren en de tumor bevattende oksellymfeklieren.

Het laatste onderzoek dat gepresenteerd wordt in **hoofdstuk 6** gaat over de toegevoegde waarde van immuunmarkers op de prognostische waarde van de tumor-stroma ratio. Er zijn zes verschillende immuunmarkers onderzocht die gekozen zijn op basis van hun interactie en rol in tumorontwikkeling: humaan leukocytenantigenen (HLA)-E, HLA-G, klassieke HLA klasse I, cytotoxische T-cellen en regulatoire T-cellen. De resultaten laten zien dat patiënten met een stroma-hoog tumor met een lage immuunstatus de slechtste overleving hebben en patiënten met een stroma-laag tumor en een hoge immuunstatus de beste overleving. Daarnaast is aangetoond dat klassieke HLA klasse I de meest bepalende factor van de zes immuunmarkers is.

Vervolgonderzoek naar de prognostische waarde van de tumor-stroma ratio zal zich richten op de klinische implementatie van deze parameter, bijvoorbeeld door toevoeging van de tumor-stroma ratio aan het online predictiemodel PREDICT. Dit model wordt in Nederland door oncologen gebruikt om de overlevingskansen en de toegevoegde waarde van aanvullende chemotherapie, hormonale therapie en immunotherapie te voorspellen. Indien door middel van de toevoeging van de tumor-stroma ratio aan de PREDICT een nauwkeurigere inschatting kan worden gemaakt over de agressiviteit van de tumor, kan dit mogelijk leiden tot nog gerichtere therapie. Verder is het zeer interessant om meer inzicht te krijgen in biologische processen in het tumorstroma, met name in het biologische verschil tussen stroma-laag en stroma-hoog tumoren. Dergelijk onderzoek zou potentieel nieuwe stromale markers kunnen opleveren, welke van invloed kunnen zijn op het nauwkeuriger bepalen van de prognose van een patiënt met borstkanker. Tevens kunnen nieuwe stromale markers bijdragen aan het optimaliseren van de diagnostiek, monitoring en ontwikkeling van gerichte therapeutische strategieën. Hierbij kan worden gedacht aan *image guided surgery*, betere visualisatie van de tumor op scans en specifieke therapie die aangrijpt op stromacellen die van belang zijn voor tumorontwikkeling.

Samengevat laat het onderzoek gepresenteerd in dit proefschrift zien dat de tumor-stroma ratio een mogelijk veelbelovende prognostische marker is. De nieuwe inzichten beschreven in dit proefschrift dragen bij aan de kennis voor verder onderzoek richting de klinische implementatie van de tumor-stroma ratio.

