



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Order out of chaos: decoding chromosomal instability patterns in copy number high female cancers

Kramer, C.J.H.

Citation

Kramer, C. J. H. (2025, April 4). *Order out of chaos: decoding chromosomal instability patterns in copy number high female cancers*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4210393>

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/1887/4210393>

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

LIST OF PUBLICATIONS

in reverse chronological order

1. Serbes ED, Horeweg N, Parra-Herran C, van Rijnsoever R, Jobsen JJ, Jurgenliemk-Schulz I, Kuijsters N, Nout RA, Haverkort MAD, Powell ME, Khaw P, Plante M, Genestie C, Nijman HW, Creutzberg CL, Bosse T, **Kramer CJH**. RB Loss in p53 Abnormal Endometrial Carcinoma: Histological and Clinicopathological Correlates. *Mod Pathol*. 2024 Nov 20;100660. doi: 10.1016/j.modpat.2024.100660. Epub ahead of print. PMID: 39577664.
2. Jamieson A, Vermij L, **Kramer CJH**, Jobsen JJ, Jürgelemlienk-Schulz I, Lutgens L, Mens JW, Haverkort MAD, Slot A, Nout RA, Oosting J, Carlson J, Howitt BE, Ip PPC, Lax SF, McCluggage WG, Singh N, McAlpine JN, Creutzberg CL, Horeweg N, Gilks CB, Bosse T. Clinical Behavior and Molecular Landscape of Stage I p53-Abnormal Low-Grade Endometrioid Endometrial Carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2023 Dec 1;29(23):4949-4957. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1397. PMID: 37773079; PMCID: PMC10690141.
3. **Kramer C**, Lanjouw L, Ruano D, Ter Elst A, Santandrea G, Solleveld-Westerink N, Werner N, van der Hout AH, de Kroon CD, van Wezel T, Berger L, Jalving M, Wesseling J, Smit V, de Bock GH, van Asperen CJ, Mourits M, Vreeswijk M, Bart J, Bosse T. Causality and functional relevance of BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants in non-high-grade serous ovarian carcinomas. *J Pathol*. 2024 Feb;262(2):137-146. doi: 10.1002/path.6218. Epub 2023 Oct 18. PMID: 37850614.
4. van Wijk LM, Vermeulen S, Ter Haar NT, **Kramer CJH**, Terlouw D, Vrieling H, Cohen D, Vreeswijk MPG. Performance of a RAD51-based functional HRD test on paraffin-embedded breast cancer tissue. *Breast Cancer Res Treat*. 2023 Dec;202(3):607-616. doi: 10.1007/s10549-023-07102-y. Epub 2023 Sep 19. PMID: 37725154; PMCID: PMC10564840.
5. **Kramer CJ**, Llop-Guevara A, Yaniz-Galende E, Pellegrino B, Ter Haar NT, Herencia-Ropero A, Campanini N, Musolino A, Bosse T, Leary A, Serra V, Vreeswijk MP. RAD51 as a biomarker for homologous recombination deficiency in high-grade serous ovarian carcinoma: robustness and interobserver variability of the RAD51 test. *J Pathol Clin Res*. 2023 Nov;9(6):442-448. doi: 10.1002/cjp2.336. Epub 2023 Jul 28. PMID: 37504067; PMCID: PMC10556259.

6. Blanc-Durand F, Yaniz-Galende E, Llop-Guevara A, Genestie C, Serra V, Herencia-Ropero A, Klein C, Berton D, Lortholary A, Dohollou N, Desauw C, Fabbro M, Malaurie E, Bonichon-Lamaichhane N, Dubot C, Kurtz JE, de Rauglaudre G, Raban N, Chevalier-Place A, Ferron G, Kaminsky MC, **Kramer C**, Rouleau E, Leary A. A RAD51 functional assay as a candidate test for homologous recombination deficiency in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2023 Apr;171:106-113. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.01.026. Epub 2023 Mar 1. Erratum in: *Gynecol Oncol.* 2023 Aug;175:194. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.05.058. PMID: 36868112.
7. **Kramer C**, Vreeswijk M, Thijssen B, Bosse T, Wesseling J. Beyond the snapshot: optimizing prognostication and prediction by moving from fixed to functional multidimensional cancer pathology. *J Pathol.* 2022 Jul;257(4):403-412. doi: 10.1002/path.5915. Epub 2022 May 23. PMID: 35438188; PMCID: PMC9324156.
8. van Wijk LM, **Kramer CJH**, Vermeulen S, Ter Haar NT, de Jonge MM, Kroep JR, de Kroon CD, Gaarenstroom KN, Vrieling H, Bosse T, Vreeswijk MPG. The RAD51-FFPE Test; Calibration of a Functional Homologous Recombination Deficiency Test on Diagnostic Endometrial and Ovarian Tumor Blocks. *Cancers (Basel).* 2021 Jun 15;13(12):2994. doi: 10.3390/cancers13122994. PMID: 34203855; PMCID: PMC8232577.
9. Vangangelt KMH, **Kramer CJH**, Bastiaannet E, Putter H, Cohen D, van Pelt GW, Rakha EA, Green AR, Tollenaar RAEM, Mesker WE. The intra-tumoural stroma in patients with breast cancer increases with age. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Jan;179(1):37-45. doi: 10.1007/s10549-019-05422-6. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31535319; PMCID: PMC6985058.
10. **Kramer CJH**, Vangangelt KMH, van Pelt GW, Dekker TJA, Tollenaar RAEM, Mesker WE. The prognostic value of tumour-stroma ratio in primary breast cancer with special attention to triple-negative tumours: a review. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Jan;173(1):55-64. doi: 10.1007/s10549-018-4987-4. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30302588; PMCID: PMC6394568.

AUTHOR AFFILIATIONS

Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

Department of Pathology

Jurriaan Barkey-Wolf

Tjalling Bosse

Danielle Cohen

Dina Ruano

Natalja ter Haar

Diantha Terlouw

Dimas van der Hall

Renske van Rijnsoever

Tom van Wezel

Jelle Wesseling

Department of Human Genetics

Sylvia Gelpke-Vermeulen

Lise van Wijk

Maaïke Vreeswijk

Harry Vrieling

Department of Clinical Genetics

Christi van Asperen

Nienke van der Stoep

Karin van der Tuin

Department of Gynaecology

Cor de Kroon

Katja Gaarenstroom

Department of Clinical and Radiation Oncology

Carien Creutzberg

Stephanie de Boer

Nanda Horeweg

Department of Medical Oncology

Judith Kroep

University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

Department of Epidemiology

Truuske de Bock

Lieke Lanjouw

Department of Pathology

Jos Bart

Arja ter Elst

Naomi Werner

Department of Obstetrics and Gynaecology

Marian Mourits

Hans Nijman

Refika Yigit

Department of Genetics

Lieke Berger

Sabrina Commandeur-Jan

Annemieke van der Hout

Department of Medical Oncology

Hilde Jalving

Haaglanden MC, The Hague, The Netherlands

Department of Gynaecology

Marjolein Kagie

Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam, The Netherlands

Department of Radiation Oncology

Remi Nout

Medisch Spectrum Twente, Enschede, The Netherlands

Department of Radiation Oncology

Jan Jobsen

University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

Department of Pathology

Nienke Solleveld-Westerink

Department of Radiation Oncology

Ina Jürgemlien-Schulz

Department of Biomolecular Health Sciences, Faculty of Veterinary Medicine

Bram Thijssen

Maastrro Clinic, Maastricht, The Netherlands

Department of Radiation Oncology

Nienke Kuijsters

Radiotherapiegroep, Arnhem, The Netherlands

Department of Radiation Oncology

Marie Haverkort

Universität Konstanz, Konstanz, Germany

Department of Biology

Andreas Gruber

Sebastian Meyer

Manchester Cancer Research Center, Manchester, United Kingdom

Cancer Genomics and Data Science

Aliah Hawari

David Wedge

Wellcome Centre for Human Genetics, University of Oxford, Oxford, United Kingdom

Molecular and Populations Genetics Laboratory

David Church

Katarzyna Kędzierska

University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom

MRC Toxicology Unit

Claudia Arnedo-Pac

University College London, London, United Kingdom

Research Department of Oncology

Ben Kinnnersley

Barts Health NHS Trust, London, United Kingdom

Department of Clinical Oncology

Melanie Powell

Institute Gustave Roussy, Villejuif, France

Department of Oncology

Alexandra Leary

Elisa Yaniz-Galende

Department of Pathology

Catherine Genestie

Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain

Experimental Therapeutics Group

Andrea Herencia-Ropero

Alba Llop-Guevara

Violeta Serra

University of Parma, Parma, Italy

Department of Medicine and Surgery

Nicoletta Campanini

Antonino Musolino

Benedetta Pellegrino

Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italy

Pathology Unit

Giacomo Santandrea

Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark

Department of Pathology

Estrid Hogdall

Department of Gynaecology

Gitte Ortoft

University of Basel, Basel, Swiss

Department of Pathology

Maxime Lafarge

Lund University, Lund, Sweden

Division of Translational Cancer Research, Department of Laboratory Medicine

Johan Staaf

Van Research and Training Hospital, Van, Turkey

Department of Pathology

Ezgi Serbes

Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Division of Women's and Perinatal Pathology, Department of Pathology

Carlos Parra-Herran

Faculty of Medicine, Laval University, Quebec City, Quebec, Canada

Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproduction

Marie Plante

Peter MacCallum Cancer Center, Melbourne, Victoria, Australia

Department of Radiation Oncology

Pearly Khaw

CURRICULUM VITAE

Op 17 oktober 1996 werd Claire Johanna Hermina Kramer geboren op De Kaag (Kagereiland, gemeente Alkemade). In het vijfde jaar van de het gymnasium op het Fioretti College te Lisse, is zij geselecteerd voor het *Pre-University College* aan de Universiteit Leiden, een tweejarig extra curriculaire programma voor scholieren die een wetenschappelijke uitdaging zoeken. Na het behalen van het *Pre-University College* en haar gymnasium diploma (*summa cum laude*) in 2015 is zij, met veel enthousiasme, gestart met de bachelor Geneeskunde aan de Universiteit Leiden. Toentertijd ontwikkelde Claire een buitengewone interesse voor kanker: van de biologische oorzaken tot de consequenties van kanker op psychisch niveau. Claire heeft de bachelor Geneeskunde derhalve gecombineerd met het *Honours College*, waarna ze gekozen heeft voor het traject Biomedische Wetenschappen (pre-master), om meer biologische uitdaging te vinden. Hiernaast heeft Claire tijdens haar bachelor onderzoek gedaan aan de afdeling Heelkunde van het Leids Universitair Medisch Centrum naar de prognostische relevantie van tumor-stroma ratio in borstkanker, waar zij haar eerste twee publicaties schreef als eerste en tweede auteur. Voor het schrijven van de *critically appraised topic*, een wetenschappelijk ‘eindverslag’ van de bachelor Geneeskunde, werd Claire ingedeeld bij de afdeling Pathologie, waar haar interesse voor de moleculaire en histologische aspecten van kanker nog meer geprikkeld is. Mede hierdoor heeft zij op eigen initiatief een jaar laboratoriumvaardigheden mogen opdoen, door onderzoek te doen naar de functionele RAD51 test in de onderzoeksgroep van Dr. Tjalling Bosse en Dr. Maaïke Vreeswijk. Na dit jaar werd haar intrinsieke interesse in de onderliggende biologie van kanker verder bevestigd en is Claire in 2019 gestart met de master *Biomedical Sciences* in het Leids Universitair Medisch Centrum. In het kader van haar master heeft ze een onderzoeksstage gedaan in het *Brigham and Women’s Hospital*, gelieerd aan *Harvard Medical School* in Boston, waarvoor Claire verschillende nationale reisbeurzen heeft ontvangen. Tijdens deze onderzoeksstage heeft ze een *Harvard Medical School* micro-onderzoeksaanvraag (ter waarde van 1200 dollar) aangevraagd die gehonoreerd is. In 2021 zou Claire beginnen aan haar master Geneeskunde (‘coschappen’), maar ze heeft, na lang overwegen, haar plek teruggegeven om te starten met een KWF-gesubsidieerde, uitdagende PhD-positie, naar ‘de RAD51-gebaseerde homologe recombinatie deficiëntie test in eierstok-, baarmoeder- en borstkanker’ (onder supervisie van Dr. Tjalling Bosse, Dr. Maaïke Vreeswijk en Prof. Dr. Jelle Wesseling). Zoals gebruikelijk in de wetenschap, is het onderzoek een andere koers ingeslagen en hebben we onze focus in techniek verlegd: van de RAD51 naar *shallow-whole genome sequencing*. Claire heeft van april tot augustus 2023 een verdiepende onderzoeksstage gedaan aan de *Manchester*

University, in de groep van Prof. Dr. David Wedge (*Cancer Genomics and Data Science*), waarvoor zij beurzen heeft gekregen van het KWF, Leids Universiteits Fonds, Ketel1 en Cultuurfonds. Over de jaren heen, heeft Claire haar onderzoek mogen presenteren op verschillende nationale en internationale podia, met als hoogtepunt de platform presentaties op de *USCAP Annual Meetings*. Claire verheugt zich erop om in april 2025 met haar master Geneeskunde ('coschappen') te starten en ambieert dit te blijven combineren met uitdagend wetenschappelijk onderzoek.

DANKWOORD

De afgelopen vier jaar waren één groot feest. Ik heb van elke dag genoten en ben daar een groot aantal mensen enorm dankbaar voor.

Allereerst wil ik mijn grote dank uitspreken naar de patiënten: zonder jullie vertrouwen zouden de onderzoeken in dit proefschrift niet mogelijk zijn geweest.

Tjalling, in 2018 schudden wij elkaar voor het eerst de hand – waarbij ik toen niet wist dat dit het (onomkeerbare) startpunt zou zijn van een zeer inspirerende en bovenal extreem gave uitdaging op onderzoeksgebied. Wat heb ik veel mogen leren van jouw visie en aanpak: heel veel dank voor het vertrouwen dat je daarbij hebt teruggegeven! Maaïke, of het nu een belangrijk manuscript of maar een simpele blog is: bedankt dat je altijd tijd voor mij hebt vrijgemaakt! Ook heel veel dank dat ik met jou altijd, veel te lang, van gedachten kon wisselen over de onderliggende biologie en genetica – onze lievelingsonderwerpen. Jelle, bedankt dat jij mijn promotor wilde zijn – jij hebt mij tijdens de voortgangsgesprekken geïnspireerd en uitgedaagd om *groots en visionair* te denken (met tóch beide benen op de grond).

Aan alle betrokkenen bij de onderzoeken in dit proefschrift, in het bijzonder van de afdelingen Pathologie (o.a. Vincent Smit, Dina Ruano), Klinische Genetica (o.a. Christi van Asperen), Radiotherapie (o.a. Carien Creutzberg, Nanda Horeweg), Medische Oncologie (o.a. Judith Kroep) en Gynaecologie (o.a. Cor de Kroon, Katja Gaarenstroom): heel veel dank voor jullie inzichten, wijsheid en enthousiasme. Ik heb ontzettend veel van jullie mogen leren en neem dit ongetwijfeld mee in mijn coschappen en verdere carrière.

Wat is het fantastisch om onderdeel te mogen uitmaken van de GYN-groep op de afdeling Pathologie. Natalja, Tessa, Sylvia, Renske, jullie werk was onmisbaar – heel veel dank voor jullie hulp en enthousiasme hierin! Ik had mij geen gezelligere collega-PhDs kunnen wensen: Lise, Marthe, Alicia, Anne-Sophie, Sarah, Merve, Famke, Nikki, Patrick – het was TOP! En natuurlijk Lisa, wát een bizar gave trip: over *highway one* van Los Angeles naar San Francisco gescheurd – fantastisch. Graag bedank ik ook alle Pathologie collega's, in het bijzonder de collega's in het altijd gezellige (en soms wat rumoerige) P1-40, én de kantine-commissie voor de mooie tijd bij jullie op de afdeling. Lieke, de nieuw-ontstane samenwerking met jullie, het Universitair Medisch Centrum Groningen, was voor mij een cadeautje – wat een leuke samenwerking én vriendschap heb ik hier aan over gehouden!

To the Wedge group in Manchester, I am extremely grateful for the opportunity to learn from all of you, especially David Wedge, Aliah Hawari, and Laura Woodhouse. The sharp discussions in the lab meetings led to a shift in my perspective: from biology to the overarching technical concepts that underpin cancer biology. I would also like to express my gratitude for our fantastic and fruitful collaboration with David Church. It has been an honour to learn from you over the past years.

Josephine en Jasmijn, mijn paranimfen, ruim 25 en 10 jaar ken ik jullie nu en vanaf de allereerste dag zitten we op éxact dezelfde lijn. Bedankt dat jullie mijn aller-aller-oudste vriendinnen zijn. Ik voel mij enorm gezegend met de aller-aller-leukste vrienden: Roos, Henkie, Liz, Tess, Eva, Estelle, Fre, Julie, Lix, Lotte, Manon, alle Alpaca's én mijn huisgenoten van Hogewoerd 110, BEDANKT – met jullie is álles fantastisch leuk! Tim, op Terschelling, Boston of op het Noordeinde in Leiden – ik kijk er enorm naar uit!

Liefste mama, Peter, Maud en Puck, ik ben super trots op jullie – onvoorwaardelijk!

Lieve allemaal, mede dankzij jullie blijft mijn glas steevast halfvol, en dáár hef ik graag het glas op:

Cheers!