



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Tailored to fit: balancing over- and undertreatment in early-stage triple-negative breast cancer patients

Wang, Y.

Citation

Wang, Y. (2026, February 10). *Tailored to fit: balancing over- and undertreatment in early-stage triple-negative breast cancer patients*.

Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4289602>

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/1887/4289602>

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

NEDERLANDS SAMENVATTING

Van alle borstkanker is 10-20% van het triple negatieve type dat gekenmerkt wordt door een agressief karakter. Vanwege het ontbreken van oestrogeenreceptor (ER), progesteronreceptor en menselijke epidermale groeifactorreceptor 2 was (neo)adjuvante chemotherapie lange tijd de enige systemische behandeling voor patiënten met vroege triple negatieve borstkanker (TNBC), totdat recentelijk PARP-remmers en PD-1/PDL-1-remmers voor een deel van deze hoogrisicogroep werden geïntroduceerd. Chemotherapie blijft echter de belangrijkste optie voor de meeste TNBC-patiënten, vooral voor jonge patiënten. Studies hebben aangetoond dat er sprake kan zijn van overbehandeling bij node-negatieve TNBC-patiënten. Deze overbehandeling suggereert een on vervulde behoefte aan een betere risicoclassificatie bij patiënten met vroege TNBC. Immuunbiomarkers, zoals stromale tumor-infiltrerende lymfocyten (sTILs), en genetische biomarkers, zoals germline *BRCA1*-mutatie, kunnen mogelijk helpen bij het identificeren van laag-risico patiënten. De werkelijke prognostische waarde van deze biomarkers is echter onduidelijk gebleven door de schaarste aan gegevens van chemotherapie-naïeve TNBC-patiënten, vooral van jonge patiënten (**Hoofdstuk 1**). Dit proefschrift had als doel de risicoclassificatie bij laag stadium TNBC te verfijnen met behulp van TILs en *BRCA1*-gerelateerde biomarkers, en om hoog-risico patiënten te identificeren die chemotherapie nodig hebben en laag-risico patiënten die deze kunnen vermijden of kunnen afschalen. We valideerden eerst het PREDICT-borstkanker prognosemodel bij jonge, laag stadium borstkankerpatiënten die niet behandeld werden met systemische therapie volgens de toentertijd geldige richtlijnen (**Hoofdstuk 2**). Vervolgens evalueerden we genomische en immuunbiomarkers bij jonge, laag stadium TNBC-patiënten (**Hoofdstukken 3 en 4**), en tenslotte werkten we het PREDICT-model bij door het opnemen van sTILs om de besluitvorming over behandelingen voor laag stadium TNBC-patiënten van alle leeftijdsgroepen te verbeteren.

In **Hoofdstuk 2** valideerden we het PREDICT-borstkanker prognosemodel met behulp van de PARADIGM-cohort, welke bestaat uit jonge, systemisch onbehandelde borstkankerpatiënten met node-negatieve ziekte. Deze externe validatie is van groot belang omdat beslissingen over chemotherapie afhankelijk zijn van nauwkeurige prognoses vóór enige systemische behandeling, terwijl de modelvalidatie bij chemotherapie-naïeve patiënten nog niet eerder was uitgevoerd. Onze bevindingen toonden aan dat het model de sterfte door alle oorzaken in deze cohort onderschatte. Bovendien toonde het slechts een kans van 55% op accurate differentiatie tussen patiënten die 10 jaar zouden overleven en degenen die dat niet zouden doen. We toonden aan dat het model geen extra klinische bruikbaarheid bood in vergelijking met de strategie om chemotherapie aan alle patiënten met ER-negatieve borstkankers toe te dienen. Deze beperkte klinische bruikbaarheid benadrukt de noodzaak om het PREDICT-model bij te werken met prognostische factoren die relevant zijn voor jonge,

systemisch onbehandelde patiënten, met name degenen met ER-negatieve borstkanker of TNBC.

In **Hoofdstuk 3** onderzochten we de prognostische waarde van sTILs bij jonge, lymfklier negatieve, chemotherapie-naïeve TNBC-patiënten. We toonden aan dat een toename van 10% in sTILs geassocieerd was met een reductie van 19% in sterfte door alle oorzaken bij deze patiënten, na correctie voor tumor kenmerken en lokale behandelingen. Deze bevinding komt overeen met studies uitgevoerd in andere TNBC-populaties van verschillende leeftijden en behandelingsomstandigheden, wat de onafhankelijke prognostische waarde van sTILs bij TNBC-patiënten versterkt. Bovendien toonden we aan dat patiënten met stadium II-tumoren en hoge sTILs betere overlevingsuitkomsten hadden dan degenen met stadium IB-tumoren en lage sTILs, wat suggereert dat sTILs de risicoclassificatie kunnen verfijnen, bovenop de tumorgrootte bij jonge TNBC-patiënten.

In **Hoofdstuk 4** onderzochten we *BRCA1*-gerelateerde biomarkers in dezelfde patiëntenpopulatie, waarbij we patiënten groepeerden op basis van kiemanbaan *BRCA1*-mutatie, somatische *BRCA1*-mutatie en *BRCA1*-promoter methylatie. We ontdekten dat kiembaan *BRCA1*-mutaties geassocieerd waren met een slechtere lange termijn overleving en een hogere incidentie van tweede primaire tumoren vergeleken met andere *BRCA1*-statussen in deze jonge, chemotherapie-naïeve TNBC-patiënten. De slechte algemene overleving bij dragers van kiembaan *BRCA1*-mutatie was gedeeltelijk het gevolg van de hoge incidentie van tweede primaire tumoren. Bovendien ontdekten we dat sTILs hun prognostische waarde behielden in alle *BRCA1*-subgroepen en een zelfs sterkere associatie hadden met de algehele overleving bij patiënten met *BRCA1*-promotormethylering, wat wijst op mogelijke verschillen in de sTILs-samenstelling op basis van *BRCA1*-status. Met behulp van *BRCA1*-status en sTILs identificeerden we een laag-risico groep van patiënten die gekenmerkt werd door $\geq 50\%$ sTILs en tumor *BRCA1*-promoter methylatie. Deze patiënten lieten een 97% 15-jarige algehele overleving zien zonder chemotherapie te hebben ontvangen bij de eerste borstkankerbehandeling.

Om deze bevindingen te vertalen naar klinische toepassingen, concentreerden we ons in **Hoofdstuk 5** op het integreren van sTILs in het PREDICT-model (versie 2.3) voor TNBC-patiënten. We verzamelden gegevens uit twee samengevoegde cohorten: één bestaande uit chemotherapie-naïeve TNBC-patiënten en de andere uit patiënten behandeld met op anthracycline-gebaseerde en/of taxaan-gebaseerde chemotherapie. Het geüpdate model, PREDICT_sTILs, onderging rigoureuze interne validatie door middel van leave-one-region-out crossvalidatie en toonde goede modelprestaties in deze patiënten. Beslissingscurve-analyse toonde verbeterde klinische bruikbaarheid van PREDICT_sTILs in vergelijking met het oorspronkelijke PREDICT-model en de chemotherapie-voor-alle strategie in de meeste

risicodrempels. Deze bevindingen suggereren het potentieel van PREDICT_sTILs in het personaliseren van chemotherapiebeslissingen, wat zorgt voor een balans tussen behandelingswerkzaamheid en het minimaliseren van overbehandeling bij TNBC-patiënten. Hoewel veelbelovend, is externe validatie van PREDICT_sTILs door onafhankelijke onderzoeksgroepen nog steeds nodig voordat het klinisch kan worden toegepast, vooral bij patiënten met verschillende etniciteiten of genetische predisposities voor borstkanker.

Concluderend, we evalueerden de werkelijke prognostische waarden van sTILs, germline *BRCA1*-mutaties en *BRCA1*-promotormethylering in jonge, laag stadium TNBC-patiënten. Daarnaast benadrukten we de beperkingen van het gebruik van het PREDICT-model om chemotherapiebeslissingen te informeren bij jonge, lymfklier-negatieve borstkankerpatiënten, met name degenen met ER-negatieve borstkanker of TNBC. Om de besluitvorming omtrent chemotherapie voor TNBC-patiënten te verbeteren, hebben we sTILs opgenomen in het PREDICT-model. Het geüpdatete model, aangeduid als PREDICT_sTILs, toonde significant potentieel voor gepersonaliseerde chemotherapiebeslissingen in vroege TNBC-patiënten. Toekomstige updates van PREDICT_sTILs kunnen overwegen om germline *BRCA1*-mutaties en aanvullende behandelopties, zoals PD-1/PD-L1-remmers, op te nemen. Het is echter nog van het grootste belang om externe validatie van PREDICT_sTILs in diverse cohorten te doen voordat het in de klinische praktijk wordt ingezet.