MỐI LIÊN QUAN GIỮA TỶ LỆ MÔ ĐỆM/U VỚI TÌNH TRẠNG DI CĂN HẠCH Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN DẠ DÀY

Nguyễn Văn Đề[1], Nguyễn Thu Hương[2], Nguyễn Văn Cương[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân tích mối liên quan giữa tỷ lệ mô đệm/u (TSR) và tình trạng di căn hạch ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày được phẫu thuật triệt căn.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu trên 72 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày được cắt dạ dày nạo hạch tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều (1/2025–6/2026). TSR trên tiêu bản H&E được phân thành nhóm nghèo mô đệm (≤50%) và giàu mô đệm (>50%). Mối liên quan với di căn hạch được phân tích bằng hồi quy logistic đa biến hiệu chỉnh theo pT và xâm nhập mạch/bạch huyết.

Kết quả: Tuổi trung bình 59,9 ± 10,3; nam 68,1%. Di căn hạch gặp ở 56,9% và TSR giàu mô đệm ở 41,7%. Nhóm giàu mô đệm có tỷ lệ di căn hạch cao hơn (80,0% so với 40,5%; p=0,002) và tỷ lệ pT3–pT4 cao hơn (p=0,036). Sau hiệu chỉnh, TSR giàu mô đệm liên quan độc lập với di căn hạch (aOR 4,68; KTC 95%: 1,32–16,64; p=0,017), cùng với pT3–pT4 (aOR 8,95).

Kết luận: TSR giàu mô đệm có liên quan với tình trạng di căn hạch ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày và mối liên quan này vẫn còn sau khi hiệu chỉnh theo mức xâm lấn thành và xâm nhập mạch/bạch huyết.

Từ khóa: ung thư biểu mô tuyến dạ dày, tỷ lệ mô đệm/u, di căn hạch.

SUMMARY

ASSOCIATION BETWEEN TUMOR-STROMA RATIO AND LYMPH NODE METASTASIS IN PATIENTS WITH GASTRIC ADENOCARCINOMA

Objective: To analyze the association between the tumor-stroma ratio (TSR) on histopathological slides and lymph node metastasis in patients with gastric adenocarcinoma undergoing radical surgery.

Subjects and methods: A retrospective cross-sectional study of 72 patients with gastric adenocarcinoma who underwent radical gastrectomy with lymph node dissection at K Hospital, Tan Trieu campus (1/2025–6/2026). TSR was assessed on H&E slides of the invasive area and classified into stroma-poor (stroma ≤50%) and stroma-rich (>50%) groups. The association with lymph node metastasis was analyzed by multivariable logistic regression adjusted for pT and lymphovascular invasion.

Results: Mean age was 59.9 ± 10.3 years; 68.1% were male. Lymph node metastasis was present in 56.9% and stroma-rich TSR in 41.7%. The stroma-rich group had a higher rate of nodal metastasis (80.0% vs 40.5%; p=0.002) and a higher rate of pT3–pT4 (p=0.036). After adjustment, stroma-rich TSR was independently associated with lymph node metastasis (aOR 4.68; 95% CI: 1.32–16.64; p=0.017), together with pT3–pT4 (aOR 8.95).

Conclusion: Stroma-rich TSR was associated with lymph node metastasis in patients with gastric adenocarcinoma, and this association remained after adjustment for depth of invasion and lymphovascular invasion.

Keywords: gastric adenocarcinoma, tumor-stroma ratio, lymph node metastasis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là một trong những bệnh ung thư phổ biến và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên thế giới [1]. Phẫu thuật triệt căn kết hợp điều trị bổ trợ là phương pháp điều trị chính đối với bệnh ở giai đoạn còn khả năng phẫu thuật. Trong các yếu tố tiên lượng, tình trạng di căn hạch là một trong những yếu tố quan trọng nhất, quyết định giai đoạn bệnh và chiến lược điều trị [2]. Vì vậy, việc dự báo nguy cơ di căn hạch có ý nghĩa thực tiễn trong lập kế hoạch nạo hạch và chỉ định điều trị bổ trợ.

Bên cạnh các yếu tố kinh điển như mức xâm lấn thành (pT), độ biệt hóa và phân loại Lauren [3], vi môi trường khối u ngày càng được xem là yếu tố quan trọng trong tiến triển và di căn của ung

[1]*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*
[2]*Bệnh viện K cơ sở Tân Triều*
Tác giả chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Đề
Email: detoyama108@gmail.com
Mã bài: N2182602
Ngày nhận bài: 7/6/2026
Ngày phản biện khoa học: 5/6/2026
Ngày duyệt bài: 7/8/2026

thư. Tỷ lệ mô đệm/u (tumor–stroma ratio, TSR), do Mesker và cộng sự mô tả, phản ánh tỷ lệ mô đệm so với tế bào u trong vùng xâm nhập của khối u [4]. Nhiều nghiên cứu cho thấy khối u giàu mô đệm liên quan với tiên lượng xấu hơn trong nhiều loại ung thư đặc [5]. TSR là chỉ số dễ đánh giá trên tiêu bản H&E thường quy, không đòi hỏi kỹ thuật đặc biệt hay chi phí cao.

Tuy nhiên, mối liên quan giữa TSR và tình trạng di căn hạch ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày chưa được nghiên cứu nhiều, đặc biệt ở Việt Nam. Việc làm rõ mối liên quan này có thể cung cấp thêm một chỉ số mô bệnh học đơn giản, hỗ trợ đánh giá nguy cơ di căn hạch trong thực hành.

Xuất phát từ thực tế đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm phân tích mối liên quan giữa tỷ lệ mô đệm/u và tình trạng di căn hạch ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày được phẫu thuật triệt căn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

72 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày được phẫu thuật cắt dạ dày có nạo hạch tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều, từ tháng 1/2025 đến tháng 6/2026, có bệnh phẩm phẫu thuật và hồ sơ lâm sàng đầy đủ.

Tiêu chuẩn lựa chọn: ung thư biểu mô tuyến dạ dày nguyên phát; được phẫu thuật cắt dạ dày có nạo hạch; có đầy đủ tiêu bản H&E vùng u và diện xâm nhập; có thông tin về mức xâm lấn thành (pT), tình trạng hạch và các đặc điểm mô bệnh học cần thiết; chưa điều trị tân bổ trợ trước mổ.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh phẩm không đủ để đánh giá mô đệm; mẫu sau điều trị tân bổ trợ; ung thư không phải biểu mô tuyến; hoặc hồ sơ thiếu dữ liệu chính.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang có phân tích, hồi cứu. Các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học được thu thập từ hồ sơ bệnh án, biên bản phẫu thuật và tiêu bản giải phẫu bệnh của từng bệnh nhân. Mức xâm lấn thành (pT) và tình trạng di căn hạch được xác định theo kết quả giải phẫu bệnh của bệnh phẩm phẫu thuật; bệnh nhân được xếp vào nhóm không di căn hạch (N0) hoặc có di căn hạch (N+) dựa trên đánh giá toàn bộ số hạch nạo vét được.

Đánh giá tỷ lệ mô đệm/u (TSR): TSR được đánh giá trên tiêu bản nhuộm H&E tại vùng u có diện xâm nhập sâu nhất. Ở độ phóng đại thấp, chọn vùng có cả tế bào u và mô đệm hiện diện ở cả bốn phía của vi trường; tránh các vùng hoại tử, cơ trơn, tuyến lành và những vùng chỉ có mô đệm hoặc chỉ có tế bào u. Tỷ lệ mô đệm trong vùng được chọn được ước lượng bằng mắt theo bước 10%. Khối u được phân thành nhóm nghèo mô đệm khi tỷ lệ mô đệm ≤50% và nhóm giàu mô đệm khi tỷ lệ mô đệm >50%. Hai bác sĩ giải phẫu bệnh đọc độc lập; các trường hợp bất đồng qua ngưỡng 50% được đọc lại và thống nhất bằng đồng thuận nhằm bảo đảm tính lặp lại của kết quả.

Các biến số nghiên cứu: tuổi, giới, kích thước và vị trí u; phân loại Lauren (thể ruột, thể lan tỏa, thể hỗn hợp); độ biệt hóa; mức xâm lấn thành pT; xâm nhập mạch/bạch huyết; xâm nhập thần kinh; tình trạng di căn hạch (N0 so với N+); và TSR. Kích thước u được phân nhóm theo ngưỡng 5 cm; pT được phân thành nhóm pT1–pT2 so với pT3–pT4 theo ý nghĩa lâm sàng.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu

Biến định tính được trình bày bằng số lượng và tỷ lệ %; biến định lượng phân bố gần chuẩn được trình bày bằng trung bình ± độ lệch chuẩn. So sánh biến định tính giữa các nhóm bằng kiểm định χ^2 hoặc Fisher tùy điều kiện áp dụng. Để xác định yếu tố liên quan độc lập với di căn hạch, chúng tôi xây dựng mô hình hồi quy logistic đa biến với biến phụ thuộc là di căn hạch (N+ được mã hóa bằng 1). Các biến độc lập đưa vào mô hình gồm TSR, pT và xâm nhập mạch/bạch huyết, được lựa chọn trước dựa trên ý nghĩa lâm sàng và số biến cố nhằm hạn chế nguy cơ quá khớp mô hình. Kết quả được báo cáo bằng tỷ suất chênh thô (OR), tỷ suất chênh hiệu chỉnh (aOR) và khoảng tin cậy (KTC) 95%. Ngưỡng ý nghĩa thống kê được lựa chọn là $p<0,05$.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo các quy định về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học và được sự chấp thuận của hội đồng đạo đức, lãnh đạo cơ sở nghiên cứu. Bệnh phẩm và dữ liệu chỉ được sử dụng cho mục đích nghiên cứu; thông tin người bệnh được mã hóa và bảo mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của nhóm nghiên cứu (n=72)

Đặc điểm	Giá trị
Tuổi (năm), trung bình ± SD	59,9 ± 10,3
Nam	49 (68,1)
Kích thước u (cm), trung bình ± SD	5,2 ± 1,8
Vị trí 1/3 trên–giữa dạ dày	30 (41,7)
Lauren	
Thể ruột	44 (61,1)
Thể lan tỏa	23 (31,9)
Thể hỗn hợp	5 (6,9)
Biệt hóa kém	31 (43,1)
pT3–pT4	49 (68,1)
Xâm nhập mạch/bạch huyết	34 (47,2)
Xâm nhập thần kinh	18 (25,0)
Di căn hạch (N+)	41 (56,9)
TSR giàu mô đệm (>50%)	30 (41,7)

Số liệu trình bày dưới dạng n (%) hoặc trung bình ± SD. TSR: tỷ lệ mô đệm/u.

Nhận xét: Tuổi trung bình là 59,9 ± 10,3 năm; nam chiếm 68,1%. Có 41 (56,9%) bệnh nhân di căn hạch và 30 (41,7%) trường hợp thuộc nhóm TSR giàu mô đệm.

Bảng 2. Mối liên quan giữa TSR và một số đặc điểm mô bệnh học

Đặc điểm	TSR nghèo mô đệm (n=42)	TSR giàu mô đệm (n=30)	p
Biệt hóa kém	15 (35,7)	16 (53,3)	0,212
pT3–pT4	24 (57,1)	25 (83,3)	0,036
Xâm nhập mạch/bạch huyết	17 (40,5)	17 (56,7)	0,264
Xâm nhập thần kinh	8 (19,0)	10 (33,3)	0,270
Di căn hạch (N+)	17 (40,5)	24 (80,0)	0,002

Nhận xét: Tỷ lệ pT3–pT4 ở nhóm giàu mô đệm là 83,3%, cao hơn nhóm nghèo mô đệm 57,1% (p=0,036). Di căn hạch gặp ở 80,0% nhóm giàu mô đệm so với 40,5% nhóm nghèo mô đệm (p=0,002). Các đặc điểm còn lại không khác biệt có ý nghĩa.

Bảng 3. Phân bố một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học theo tình trạng di căn hạch

Yếu tố	N0 (n=31)	N+ (n=41)	OR thô (KTC 95%)	p
TSR giàu mô đệm	6 (19,4)	24 (58,5)	5,88 (1,99–17,43)	0,002
pT3–pT4	12 (38,7)	37 (90,2)	14,65 (4,16–51,61)	<0,001
Xâm nhập mạch/bạch huyết	8 (25,8)	26 (63,4)	4,98 (1,79–13,89)	0,003
Kích thước u ≥5 cm	8 (25,8)	31 (75,6)	8,91 (3,04–26,11)	<0,001
Biệt hóa kém	6 (19,4)	25 (61,0)	6,51 (2,19–19,36)	<0,001

Nhận xét: TSR giàu mô đệm xuất hiện ở 58,5% nhóm N+ so với 19,4% nhóm N0, OR thô 5,88 (1,99–17,43). pT3–pT4, xâm nhập mạch/bạch huyết, kích thước u ≥5 cm và biệt hóa kém cũng có tỷ lệ cao hơn ở nhóm N+.

Bảng 4. Phân tích hồi quy logistic các yếu tố liên quan với di căn hạch

Yếu tố	OR thô (KTC 95%)	p	aOR (KTC 95%)	p
TSR giàu mô đệm	5,88 (1,99–17,43)	0,002	4,68 (1,32–16,64)	0,017
pT3–pT4	14,65 (4,16–51,61)	<0,001	8,95 (2,26–35,42)	0,002
Xâm nhập mạch/bạch huyết	4,98 (1,79–13,89)	0,003	2,65 (0,77–9,11)	0,123

Biến phụ thuộc: N+ = 1. Mô hình gồm TSR, pT và xâm nhập mạch/bạch huyết.

Nhận xét: Sau khi hiệu chỉnh theo mức xâm lấn thành và xâm nhập mạch/bạch huyết, nhóm TSR giàu mô đệm có odds di căn hạch cao hơn nhóm nghèo mô đệm, với aOR 4,68 (KTC 95%: 1,32–16,64; p=0,017). pT3–pT4 cũng có liên quan với di căn hạch, với aOR 8,95 (KTC 95%: 2,26–35,42; p=0,002). Xâm nhập mạch/bạch huyết không còn đạt ý nghĩa thống kê trong mô hình đa biến (aOR 2,65; KTC 95%: 0,77–9,11; p=0,123).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ di căn hạch là 56,9% và tỷ lệ khối u giàu mô đệm là 41,7%, phù hợp với đặc điểm của ung thư biểu mô tuyến dạ dày ở giai đoạn phẫu thuật, khi phần lớn bệnh nhân đã có mức xâm lấn thành sâu. Phát hiện chính của nghiên cứu là khối u giàu mô đệm liên quan với tình trạng di căn hạch. Đây là mối liên quan có ý nghĩa lâm sàng, bởi di căn hạch là một trong những yếu tố quyết định giai đoạn bệnh và tiên lượng ở ung thư dạ dày.

Cụ thể, tỷ lệ di căn hạch ở nhóm giàu mô đệm là 80,0%, cao hơn rõ rệt so với nhóm nghèo mô đệm 40,5% (p=0,002). Trong phân tích đơn biến, TSR giàu mô đệm liên quan với odds di căn hạch cao hơn gần 6 lần, và sau khi hiệu chỉnh theo pT và xâm nhập mạch/bạch huyết, TSR giàu mô đệm vẫn liên quan độc lập với di căn hạch (aOR 4,68; KTC 95%: 1,32–16,64; p=0,017). Kết quả này thống nhất với các nghiên cứu trước đây cho thấy khối u giàu mô đệm có tiên lượng xấu hơn trong nhiều loại ung thư đặc [5], và phù hợp với các báo cáo về giá trị tiên lượng của TSR ở ung thư dạ dày [6].

Về cơ chế, mô đệm khối u không phải là thành phần trơ mà đóng vai trò tích cực trong tiến triển của ung thư. Khối u giàu mô đệm thường phản ánh sự hiện diện nổi bật của nguyên bào sợi liên quan ung thư, một quần thể tế bào có khả năng tiết các yếu tố tăng trưởng, cytokine và enzym phân giải chất nền [8]. Các tế bào này thúc đẩy tái cấu trúc chất nền ngoại bào, tạo điều kiện cho tế bào u xâm nhập và di chuyển [9]. Quá trình này có thể hỗ trợ chuyển dạng biểu mô–trung mô và tăng khả năng xâm nhập vào hệ bạch huyết, từ đó làm tăng nguy cơ di căn hạch. Bên cạnh đó, mô đệm phong phú còn có thể tạo nên hàng rào vật lý và vi môi trường ức chế miễn dịch, góp phần vào khả năng lan tràn của tế bào u. Do đó, mối liên quan giữa TSR giàu mô đệm và di căn hạch trong nghiên cứu của chúng tôi có cơ sở sinh học hợp lý và thống nhất với vai trò ngày càng được ghi nhận của mô đệm trong sinh học ung thư.

Nhóm giàu mô đệm cũng có tỷ lệ pT3–pT4 cao hơn (83,3% so với 57,1%; p=0,036), cho thấy khối u giàu mô đệm có xu hướng đi kèm với mức xâm lấn thành sâu hơn. Trong mô hình đa biến, pT3–pT4 là yếu tố liên quan mạnh nhất với di căn hạch (aOR 8,95), phản ánh vai trò kinh điển của mức xâm lấn thành trong dự báo di căn hạch. Điều đáng chú ý là TSR vẫn giữ được ý nghĩa độc lập sau khi hiệu chỉnh theo pT, gợi ý rằng TSR mang thông tin bổ sung, không hoàn toàn trùng lặp với mức xâm lấn thành. Xâm nhập mạch/bạch huyết mất ý nghĩa trong mô hình đa biến (aOR 2,65; p=0,123), có thể do sự chồng lấp thông tin giữa các yếu tố và cỡ mẫu còn hạn chế.

Trong mẫu nghiên cứu, thể ruột theo phân loại Lauren chiếm 61,1%, thể lan tỏa chiếm 31,9% và thể hỗn hợp chiếm 6,9%. Tỷ lệ pT3–pT4 và di căn hạch tương đối cao, phản ánh đặc điểm của nhóm bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật tại cơ sở nghiên cứu. Các nghiên cứu trước đây cho thấy TSR giàu mô đệm có liên quan với tiên lượng bất lợi ở nhiều loại ung thư đặc [5]. Đối với ung

thư biểu mô tuyến dạ dày, Kemi và cộng sự cũng ghi nhận giá trị tiên lượng của TSR đối với kết cục sống thêm [6]. Những bằng chứng này nhìn chung phù hợp với giả thuyết rằng thành phần mô đệm của vi môi trường khối u có liên quan với đặc điểm sinh học và tiến triển của ung thư. Tuy nhiên, do khác biệt về quần thể, giai đoạn bệnh và kết cục nghiên cứu, không nên so sánh trực tiếp mức độ liên quan giữa các nghiên cứu.

Về ý nghĩa thực tiễn, TSR là chỉ số có thể được đánh giá trên tiêu bản H&E thường quy mà không yêu cầu thêm kỹ thuật nhuộm đặc biệt. Kết quả nghiên cứu cho thấy TSR có thể cung cấp thêm thông tin mô bệnh học liên quan với tình trạng di căn hạch bên cạnh các yếu tố kinh điển như mức xâm lấn thành và xâm nhập mạch/bạch huyết. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này TSR được đánh giá trên bệnh phẩm sau phẫu thuật, do đó kết quả chưa cho phép khẳng định giá trị của chỉ số này trong dự báo di căn hạch trước điều trị hoặc trong quyết định phạm vi nạo hạch. Để xác định khả năng ứng dụng TSR trong lập kế hoạch điều trị trước phẫu thuật, cần có các nghiên cứu đánh giá mức độ tương đồng của TSR giữa mẫu sinh thiết nội soi và bệnh phẩm phẫu thuật, đồng thời xác nhận giá trị dự báo trong các quần thể độc lập.

Nghiên cứu có một số hạn chế. Thiết kế hồi cứu, cắt ngang tại một trung tâm với cỡ mẫu 72 bệnh nhân làm giảm hiệu lực thống kê và giới hạn số biến đưa vào mô hình đa biến. Việc ước lượng tỷ lệ mô đệm bằng mắt phụ thuộc người đọc, mặc dù đã sử dụng hai người đọc độc lập và ngưỡng phân nhóm 50% để tăng tính khách quan. Nghiên cứu không có theo dõi kết cục sống thêm nên chưa đánh giá trực tiếp được giá trị tiên lượng lâu dài của TSR. Do cỡ mẫu và số biến cố hạn chế, mô hình đa biến chỉ đưa vào ba biến, nên không loại trừ được hoàn toàn ảnh hưởng của các yếu tố nhiễu khác như kích thước u hay độ biệt hóa; khoảng tin cậy của một số ước lượng còn rộng, phản ánh độ chính xác chưa cao. Ngoài ra, mối liên quan quan sát được là liên quan thống kê, không cho phép kết luận quan hệ nhân quả. Các kết quả cần được khẳng định trong nghiên cứu tiến cứu, đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn và có theo dõi kết cục.

V. KẾT LUẬN

Ở 72 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày được phẫu thuật, tỷ lệ di căn hạch là 56,9% và tỷ lệ khối u giàu mô đệm là 41,7%. Nhóm TSR giàu mô đệm có tỷ lệ di căn hạch cao hơn nhóm nghèo mô đệm (80,0% so với 40,5%). Sau khi hiệu chỉnh theo mức xâm lấn thành và xâm nhập mạch/bạch huyết, TSR giàu mô đệm vẫn liên quan với khả năng di căn hạch cao hơn, với aOR 4,68 (KTC 95%: 1,32–16,64). Kết quả cho thấy TSR có thể là một chỉ số mô bệnh học bổ sung liên quan với tình trạng di căn hạch ở ung thư biểu mô tuyến dạ dày. Cần có các nghiên cứu tiến cứu, đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn để xác nhận giá trị này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.** (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, 71(3):209-249.
2. **Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al.** (2020). Gastric cancer. Lancet, 396(10251):635-648.
3. **Lauren P.** (1965). The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand, 64:31-49.
4. **Mesker WE, Junggeburt JMC, Szuhai K, et al.** (2007). The carcinoma-stromal ratio of colon carcinoma is an independent factor for survival compared to lymph node status and tumor stage. Cell Oncol, 29(5):387-398.
5. **Wu J, Liang C, Chen M, et al.** (2016). Association between tumor-stroma ratio and prognosis in solid tumor patients: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget, 7(42):68954-68965.
6. **Kemi N, Eskuri M, Herva A, et al.** (2018). Tumour-stroma ratio and prognosis in gastric adenocarcinoma. Br J Cancer, 119(4):435-439.
7. **Van Pelt GW, Sandberg TP, Morreau H, et al.** (2018). The tumour-stroma ratio in colon cancer: the biological role and its prognostic impact. Histopathology, 73(2):197-206.
8. **Kalluri R.** (2016). The biology and function of fibroblasts in cancer. Nat Rev Cancer, 16(9):582-598.
9. **Hynes RO.** (2009). The extracellular matrix: not just pretty fibrils. Science, 326(5957):1216-1219.