



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Exploring the sarcoma immune landscape

Oost, S. van

### Citation

Oost, S. van. (2026, July 7). *Exploring the sarcoma immune landscape*.  
Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4307808>

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/1887/4307808>

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

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

### Introductie

Sarcomen vormen een heterogene groep zeldzame tumoren die ontstaan in steunweefsels van het lichaam, zoals bindweefsel, spieren, vetweefsel en bot. Er bestaan meer dan honderd verschillende subtypen, die sterk kunnen verschillen in biologische eigenschappen en klinisch gedrag. Op genetisch niveau worden sarcomen vaak onderverdeeld in tumoren met een relatief eenvoudige genetische opbouw (met weinig veranderingen in hun DNA) en tumoren met een complexe genetische structuur (met veel veranderingen in hun DNA). Deze verschillen beïnvloeden hoe tumoren zich gedragen en hoe patiënten reageren op behandelingen, wat de klinische behandeling uitdagend maakt. Ondanks verbeteringen in chirurgie, radiotherapie en systemische behandelingen is de prognose van patiënten met sarcomen de afgelopen jaren slechts beperkt verbeterd. Dit komt onder andere doordat de ziekte regelmatig terugkeert of ongevoelig wordt voor standaardbehandelingen.

Het immuunsysteem speelt een belangrijke rol bij het herkennen en bestrijden van kankercellen. Tumorcellen kunnen worden onderscheiden van gezonde cellen doordat zij afwijkende stukjes eiwit (antigenen) presenteren op hun celoppervlak. Deze antigenen kunnen worden herkend door immuuncellen, met name T-cellen, die vervolgens een afweerreactie (ook wel immuunreactie genoemd) tegen de tumor kunnen opwekken. Tumoren kunnen deze immuunreactie echter ontwijken. Zij kunnen bijvoorbeeld de presentatie van antigenen verminderen, immuunremmende cellen aantrekken of remmende signalen activeren, ook wel immuuncheckpoints genoemd.

De ontwikkeling van immuuntherapie, en in het bijzonder immuuncheckpointremmers, heeft de behandeling van verschillende kankersoorten ingrijpend veranderd. Deze therapieën herstellen de activiteit van T-cellen en kunnen leiden tot langdurige responsen, vooral bij tumoren die sterk immunogeen zijn. Dit betekent dat deze tumoren goed herkenbaar zijn voor het immuunsysteem, bijvoorbeeld doordat zij veel mutaties in hun DNA bevatten. Voorbeelden hiervan zijn huidkanker en longkanker. De effectiviteit van immuuntherapie verschilt echter sterk tussen tumortypen en patiënten.

Bij sarcomen is het effect van immuuntherapie over het algemeen beperkt. Dit wordt vaak toegeschreven aan het relatief lage aantal mutaties, waardoor deze tumoren minder goed herkenbaar zijn voor het immuunsysteem, en aan een minder actieve immuunomgeving. Toch worden bij bepaalde sarcoomsubtypen wel klinische responsen gezien. Dit suggereert dat een

deel van de sarcomen gevoelig kan zijn voor immuuntherapie. Daarnaast lijken combinaties met behandelingen zoals radiotherapie of chemotherapie de effectiviteit van immuuntherapie mogelijk te vergroten.

Steeds duidelijker wordt dat niet alleen de tumorcellen zelf, maar ook de tumoromgeving een belangrijke rol speelt bij behandelrespons. De tumoromgeving bestaat uit alle cellen en structuren rondom de tumor, zoals bloedvaten, bindweefsel en verschillende soorten immuuncellen. De samenstelling en ruimtelijke organisatie van deze omgeving kunnen bepalen of immuuncellen de tumor effectief kunnen bereiken en aanvallen.

Binnen de wekedelensarcomen zijn ongedifferentieerd pleiomorf sarcoom (UPS) en myxofibrosarcoom (MFS) twee subtypen met een complexe genetische opbouw en weinig specifieke differentiatie. Dit betekent dat het onduidelijk is van welk oorspronkelijk celtype deze tumoren precies afkomstig zijn. Hoewel beide subtypen enige gevoeligheid voor immuuntherapie laten zien, is nog onduidelijk in hoeverre hun immuunomgevingen op elkaar lijken.

Chordomen daarentegen zijn zeer zeldzame bottumoren met een relatief stabiel genoom. Opvallend is dat deze tumoren, ondanks kenmerken die normaal gesproken wijzen op lage immunogeniciteit, in sommige gevallen toch reageren op immuuntherapie. Dit benadrukt dat er nog belangrijke kennis ontbreekt over de rol van het immuunsysteem bij sarcomen.

In dit proefschrift werd daarom onderzocht hoe het immuunsysteem en de tumoromgeving verschillen tussen verschillende sarcoomsubtypen, met als doel beter te begrijpen welke patiënten mogelijk baat kunnen hebben bij immuuntherapie.

## Discussie

In dit proefschrift laten we zien dat de rol van immuuncellen binnen tumoren sterk verschilt tussen sarcoomsubtypen. Het doel van dit onderzoek was om meer inzicht te krijgen in de immuunomgeving van sarcomen, zodat patiënten in de toekomst mogelijk beter geselecteerd kunnen worden voor immuuntherapie of combinaties van behandelingen. Onze resultaten laten zien dat vergelijkbare hoeveelheden immuuncellen in verschillende sarcoomsubtypen heel verschillende gevolgen kunnen hebben voor prognose en behandelrespons. Dit benadrukt dat immuunkenmerken altijd moeten worden geïnterpreteerd in samenhang met genetische eigenschappen, de structuur van de tumor en de invloed van behandeling.

Hoewel UPS en MFS vaak samen worden bestudeerd vanwege hun vergelijkbare genetische complexiteit, laten onze resultaten zien dat deze tumoren biologisch en klinisch van elkaar verschillen. Bij UPS hangt de aanwezigheid van immuuncellen samen met een betere uitkomst, wat wijst op een effectieve immuunrespons tegen de tumor. Bij MFS werd deze relatie niet gevonden, ondanks een vergelijkbare mate van immuuncellen in de tumoromgeving. Dit suggereert dat niet alleen de aanwezigheid van immuuncellen belangrijk is, maar ook hun activiteit en ruimtelijke organisatie binnen de tumor. Deze verschillen kwamen ook naar voren in de respons op radiotherapie. Bij UPS zagen we duidelijke veranderingen na behandeling, zoals littekenvorming en een toename van cytotoxische T-cellen (celdodende T-cellen), wat wijst op zowel weefselverandering als activatie van het immuunsysteem. MFS bleek daarentegen relatief ongevoelig voor radiotherapie, met weinig veranderingen in de samenstelling van de tumor. Dit wijst op verschillen in de interactie tussen tumorcellen, steunweefsel en immuuncellen.

Deze bevindingen hebben ook gevolgen voor de ontwikkeling van biomarkers: meetbare kenmerken die iets kunnen zeggen over ziekteverloop of behandelrespons. Tertiaire lymfoïde structuren (TLS)—georganiseerde verzamelingen van immuuncellen, vaak aan de rand van de tumor—worden gezien als een teken van een actieve immuunrespons en zijn in sommige sarcomen geassocieerd met een betere prognose. Onze resultaten laten echter zien dat TLS niet op zichzelf beoordeeld moeten worden. Hun betekenis hangt af van de bredere immuuncontext en kan bovendien veranderen onder invloed van behandeling. Dit pleit voor een meer geïntegreerde benadering, waarbij meerdere kenmerken van de tumor en de immuunomgeving samen worden meegenomen.

Chordomen vormen een interessant contrast. Ondanks hun relatief eenvoudige genetische profiel laten zij wel tekenen van immuunactiviteit zien en kunnen zij in sommige gevallen reageren op immuuntherapie. We laten zien dat een deel van de chordomen een georganiseerde immuunrespons vertoont, met interacties tussen T-cellen en antigeenpresenterende cellen (cellen die tumorantigenen tonen aan andere immuuncellen). Tegelijkertijd werden deze immuunreacties slechts bij een subgroep van patiënten gevonden en waren ze niet duidelijk gekoppeld aan een betere klinische uitkomst. Mogelijk spelen de lage herkenbaarheid van tumorcellen, bijvoorbeeld door een lage mutatielast, en een remmende tumoromgeving hierbij een rol. Daarnaast vonden we dat immuuncelrijke chordomen specifieke veranderingen vertonen in hun genexpressie (het “gedrag” van cellen) en hun stofwisseling. Dit suggereert dat eigenschappen van de tumor zelf mogelijk bijdragen aan het vormgeven van de immuunomgeving.

Samenvattend laten onze resultaten zien dat de relatie tussen het immuunsysteem en klinische uitkomst bij sarcomen complex is en sterk afhankelijk van de context. In plaats van te vertrouwen op één enkele biomarker is een geïntegreerde benadering nodig, waarbij immuunkenmerken, genetische eigenschappen en de tumoromgeving gezamenlijk worden meegenomen om behandelingen in de toekomst beter af te stemmen op individuele patiënten.

### **Toekomstperspectief**

Op basis van de bevindingen in dit proefschrift is het belangrijk dat toekomstig onderzoek zich richt op immuunkenmerken die niet alleen beschrijvend zijn, maar ook daadwerkelijk relevant zijn voor behandeling en klinische besluitvorming. Daarvoor is een beter begrip nodig van hoe de activiteit en organisatie van het immuunsysteem samenhangen met genetische eigenschappen van de tumor.

Een belangrijke volgende stap is het combineren van gedetailleerde moleculaire analyses met goed beschreven patiëntengroepen. Hoewel de immuunomgeving van sarcomen steeds beter in kaart wordt gebracht, is nog onvoldoende bekend hoe deze inzichten zich vertalen naar behandelrespons. Door geavanceerde analysetechnieken te integreren in klinische studies kan beter worden vastgesteld welke kenmerken bruikbaar zijn om behandelingen te voorspellen en uiteindelijk gericht in te zetten.

Daarnaast is meer onderzoek nodig naar de manier waarop sarcomen door het immuunsysteem worden herkend. Omdat klassieke tumorantigenen bij sarcomen vaak schaars zijn, kunnen alternatieve vormen van herkenning een belangrijke rol spelen. Ook het aangeboren immuunsysteem—het deel van het afweersysteem dat snel maar minder specifiek reageert—kan hierbij relevant zijn, vooral in tumoren waarin de klassieke T-celrespons beperkt is.

Tot slot is meer onderzoek nodig naar tumorspecifieke factoren die zowel tumorgroei als de immuunomgeving beïnvloeden. In chordomen lijkt de transcriptiefactor *TBXT*—een eiwit dat bepaalt welke genen in een cel actief zijn en daarmee het gedrag van tumorcellen beïnvloedt—hierin een belangrijke rol te spelen. *TBXT* kan mogelijk zowel een aangrijpingspunt voor nieuwe therapieën zijn als een factor die de immuunomgeving van chordomen mede vormgeeft. Meer inzicht in deze processen kan bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe behandelstrategieën.

Samen kunnen deze ontwikkelingen bijdragen aan een beter begrip van sarcomen en uiteindelijk aan meer gerichte en effectieve behandelingen voor patiënten.