

# Nieuwsbrief Onderzoek Granulosaceltumoren

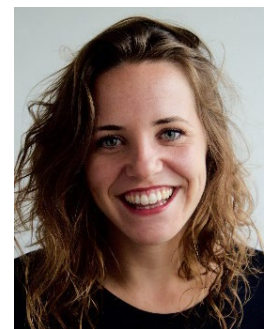
Vierde nieuwsbrief Oktober 2020

-- for English, please see below

In deze nieuwsbrief geven we u graag een update over het landelijke onderzoek naar granulosaceltumoren. Dit onderzoek is gestart in het UMC Utrecht dankzij steun van het Granulosafonds Philine van Esch. We hebben het onderzoek tijdens de periode van voornamelijk thuiswerken door Corona-maatregelen zo veel mogelijk door kunnen laten gaan. Op dit moment kunnen we het onderzoek weer volledig op het oude niveau uitvoeren.

## Uitbreiding deelnemende centra en onderzoeksteam

We zijn heel blij dat onlangs de studie ook van start is gegaan in het Erasmus MC te Rotterdam. Sinds kort hebben we een nieuwe arts-onderzoeker in ons research team: Anna Brink. Anna zal de studie coördinatie op zich nemen en is ook het aanspreekpunt bij studie-gerelateerde vragen vanuit de deelnemende centra. Daarnaast zijn we bezig om een database op te bouwen waarin we de klinische gegevens opslaan van elke patiënt die deelneemt aan het onderzoek. Deze database kan gebruikt worden om klinische vragen te beantwoorden, bijvoorbeeld om het effect van een behandeling te onderzoeken of het nut van een bepaald type beeldvorming (scan) te evalueren.



Onderzoeker Anna Brink

## Beeldvorming in granulosaceltumoren: FDG-PET lijkt niet zinvol

Wanneer na de eerste behandeling een granulosaceltumor terugkomt, is het belangrijk om te weten hoe actief de ziekte is. Wanneer de nieuwe tumor wordt ontdekt, kan dit soms over een bepaalde periode vervolgd worden zonder dat direct ingrijpen noodzakelijk is. Wel wil je ingrijpen wanneer de tumor sneller gaat groeien en/of op een plek komt die problemen kan geven. Daarom hebben we gekeken of een PET scan de activiteit van ziekte meet. Dit gebeurt door de opname van suiker in cellen in beeld te brengen. Kanker cellen verbruiken veel suiker en daarmee is dit in het algemeen een goede maat voor het bepalen van ziekte activiteit. De betreffende stof is fluodeoxyglucose (FDG). We hebben 16 van deze FDG-PET scans geëvalueerd en vonden lage tot matige FDG opname bij granulosaceltumoren. Daarom denken we dat het gebruik van FDG-PET niet geadviseerd moet worden voor het monitoren van granulosaceltumoren.

## Oestrogeen opname van tumor komt overeen met effect anti-hormonale behandeling

Voor een PET scan kunnen er, naast het gebruik van de suikeropname van cellen (FDG), ook gerichte 'tracers' gebruikt worden die aan een specifieke receptor binden, zoals fluoroestradiol (FES) aan de oestrogeen receptor. In borstkanker is er een verband gevonden tussen FES

opname van de tumor en het effect van de anti-hormonale behandeling. We hebben onderzocht of FES in granulosa-celtumoren, die ook de oestrogeen receptor bevatten, gebruikt kan worden om het effect van anti-hormonale behandeling te voorspellen. Er werd bij zes patiënten een FES-PET scan gemaakt. Drie van hen werden daarna behandeld met anti-hormonale therapie. We vonden in twee patiënten die geen FES opname door de tumor hadden dat de tumor na de anti-hormonale behandeling gegroeid was. In de derde patiënt was de FES opname tussen verschillende tumor locaties wisselend. De tumor locaties die FES opname lieten zien waren na behandeling kleiner geworden, de andere locaties waren even groot of groter geworden. Dit onderzoek toont in een kleine groep patiënten aan dat opname van FES, beoordeeld met een FES-PET scan, in granulosa-celtumoren overeenkomt met de respons op anti-hormonale behandeling. Daarom kan FES-PET mogelijk gebruikt gaan worden om te bepalen of de tumor gevoelig is voor anti-hormonale therapie.

### **Medicijnen testen op celkweken**

Om verschillende behandelingen te testen is het kweken van cellen uit de tumor belangrijk. De afgelopen jaren hebben we op veel verschillende manieren geprobeerd om granulosa-celtumoren te kweken. Initieel begonnen we met het opzetten en optimaliseren van 3D celkweken, maar omdat het erg lang duurde voordat we voldoende cellen hadden gekweekt om experimenten mee te doen en de cellen soms stopten met groeien, zijn we over gegaan op 2D 'platte' celkweken. Op dit moment zijn we daarmee in staat om binnen 3 weken, nadat we weefsel hebben verkregen bij een operatie, verschillende medicijnen te testen en de resultaten daarvan te interpreteren. We onderzoeken hierbij verschillende combinaties van chemotherapie, hormoontherapie en nieuwe gerichte medicijnen die in andere vormen van kanker worden gebruikt. We krijgen hierdoor een beeld van welke medicijnen effectief kunnen zijn in het behandelen van granulosa-celtumoren. We zijn nu bezig met de laatste experimenten en we hopen de resultaten van dit onderzoek snel te laten zien.

### **Ziekte activiteit meten met kleine stukjes DNA in het bloed**

Daarnaast onderzoeken we korte stukjes DNA die door de tumor in het bloed worden uitgescheiden, dit wordt circulerend tumor DNA (ctDNA) genoemd. We onderzoeken of dit zogenaamde ctDNA, naast de tumormarkers oestrogeen en inhibine, iets kan zeggen over de activiteit van de tumor. In de volgende nieuwsbrief kunnen we hierover meer vertellen.

### **Robot-geassisteerde chirurgie bij granulosa-celtumoren**

Een andere klinische uitdaging in het behandelen van granulosa-celtumoren is dat er soms veel operaties nodig zijn om de ziekte telkens te verwijderen. De operaties worden keer op keer lastiger vanwege de vorming van littekenweefsel en verklevingen in de buik. Daarom hebben we onderzocht of het mogelijk is om de operatie uit te voeren met behulp van een operatierobot.

Hierbij worden verschillende instrumenten, die via kleine sneetjes het lichaam in zijn gebracht (net als bij een kijkoperatie), op kleine afstand via een computer bediend door de gynaecoloog. Met de vingers kan de operateur de verschillende instrumenten via een computer bedienen. Het voordeel van deze methode zou kunnen zijn dat er minder littekenweefsel ontstaat, dit is vooral van belang bij patiënten bij wie bij herhaling operaties noodzakelijk zijn. We hebben tot nu toe drie patiënten met de operatierobot geopereerd en laten zien dat dit in bepaalde situaties ook veilig kan.

### **Patiënten participatie**

We onderzoeken op dit moment veel verschillende aspecten van granulosaceltumoren met als doel om de diagnostiek, monitoring en behandeling te optimaliseren. We horen ook graag hoe jullie hier tegen aan kijken en of er nog aspecten onderbelicht zijn, zoals we dat al eerder inventariseerden. Hopelijk is het binnenkort weer mogelijk om met elkaar (digitaal) te praten over het onderzoek.

Namens de betrokken onderzoekers,

Joline Roze, Glen Monroe, Jolijn Groeneweg, Anna Brink, Gijs van Haaften en Ronald Zweemer

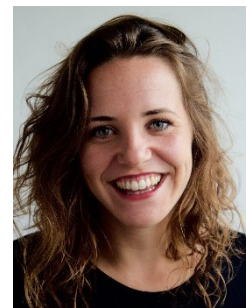
# Newsletter Granulosa cell tumour research

*Fourth newsletter, October 2020*

We would like to update you via this newsletter on our granulosa cell tumour research activities. This research is financially supported by the Granulosafonds Philine van Esch and initiated in the University Medical Center Utrecht. During the past months, we have been able to continue our research as much as possible despite the Corona restrictions and we are currently back at our original level.

## **Expansion of participating centers and research team**

We are pleased to inform you that the Erasmus Medical Center joined our research as a participating center. Recently, we extended our research team with a new researcher; Anna Brink. She will be the new study coordinator and will reply to all study related questions from participating hospitals. In addition, we are building a clinical research database that harbors the clinical data of the study participants. This database can be used to for clinical research questions, such as the evaluation of the effect of a certain treatment or imaging modality.



Researcher Anna Brink

## **Imaging in granulosa cell tumours: limited value of FDG-PET**

When a granulosa cell tumour recurs after initial treatment, it is important to know the disease activity. Upon detection of a recurrence, it can be justified to apply watchful waiting if the tumour develops slowly. However, treatment is required when the tumour starts to grow fast or presents in a difficult location. Therefore, we investigated whether a PET scan can measure disease activity. PET visualizes the sugar uptake of cells. Cancer cells use a lot of sugar and therefore uptake of fluodeoxyglucose (FDG) on PET imaging is generally a good method to determine disease activity. We investigated 16 FDG-PET scans and found low to moderate FDG uptake in granulosa cell tumours. Therefore, we think that FDG-PET imaging should not be advised in monitoring granulosa cell tumours.

## **Estrogen uptake of tumours correlates with the effect of anti-hormonal treatment**

Besides the use of FDG to visualize tumour, targeted tracers that bind to a specific receptor have become available. Fluoroestradiol (FES) binding to the estrogen receptor is an example of such a tracer. In breast cancer, a correlation was found between FES tumour uptake and the effect of anti-hormonal treatment. We investigated whether FES could help to predict the effect of anti-hormonal treatment in granulosa cell tumours, which also express estrogen receptors. Six patients underwent a FES-PET scan, of whom three subsequently received anti-hormonal

treatment. Two of three patients did not show FES uptake on PET and had progression of their disease after treatment. In the third patient, FES uptake differed per tumour location. The locations showing FES uptake decreased in size after treatment, whereas the other locations remained stable or increased in size. This research shows in a small group of patients that FES-PET uptake in granulosa cell tumours correlates with the effect of anti-hormonal treatment. FES-PET could therefore be used to determine the potential sensitivity of the tumour to anti-hormonal treatment.

### **Drug screens on cultures of granulosa cell tumour tissue**

The past years, we have attempted to culture granulosa cell tumours in many different ways. We initially aimed to establish and optimize 3D cell cultures. Since it was very time consuming to culture sufficient cells for drug testing experiments, and they frequently stopped growing at a certain point, we decided to continue with 2D cell cultures. At this stage, we are able to have the drug screen results within 3 weeks after the tissue was obtained at surgery. We investigate different combinations of chemotherapy, hormone treatment and potential novel (targeted) treatments that are being used in other cancer types. This will hopefully provide us with novel insights on potentially effective (combinations of) drugs in the treatment of granulosa cell tumours. We are currently rounding off our experiments and hope to be able to show you the results of this research soon.

### **Biomarker for disease activity**

As another potential tool to measure disease activity, we are studying short DNA fragments that are shed by the tumour into the blood. These fragments are called circulating tumour DNA, or ctDNA. We currently investigate whether ctDNA could monitor disease activity, in addition to established tumour markers like inhibin and estrogen. We hope to update you on this project in the next newsletter.

### **Robot-assisted surgery in granulosa cell tumours**

The need for repeated surgeries is another clinical challenge in the treatment of recurrent granulosa cell tumours. Each successive surgery may be more complicated by the formation of scar tissue and adhesions in the abdomen. Therefore, we investigated whether surgery for a recurrent granulosa cell tumour can be performed by robot-assisted laparoscopy. Hereby, different surgical instruments connected to robotic arms are inserted through small incisions (as with laparoscopy), which can be controlled by the gynaecologist using a console. This method could lead to a reduction in scar tissue, which is particularly important for patients who need multiple surgeries. Until now, we performed robot assisted laparoscopy in three patients and found that this is a safe surgical route in selected cases.

**Patient engagement**

We are currently investigating different aspects of granulosa cell tumours, with the aim to improve diagnosis, disease monitoring and treatment. We would be very happy to hear your opinion on possible topics that deserve more attention. We very much hope to be able to meet with you (digitally) in the near future to discuss the research.

On behalf of the involved researchers,

Joline Roze, Glen Monroe, Jolijn Groeneweg, Anna Brink, Gijs van Haften and Ronald Zweemer