
ONDERZOEK GRANULOSACELTUMOREN

NIEUWSBRIEF 5 – MEI 2021

For English, please see below

In deze nieuwsbrief geven we u graag een update over het landelijke onderzoek naar granulosaacetumoren. Dit onderzoek is gestart in 2017 in het UMC Utrecht dankzij steun van het Granulosafonds Philine van Esch. We hebben het onderzoek, ondanks de Corona-maatregelen zo veel mogelijk door kunnen laten gaan.

Proefschrift Joline Roze

De afgelopen jaren heeft arts-onderzoeker Joline Roze hard gewerkt aan haar proefschrift en nu is het zo ver: het eerste proefschrift volledig over GCT is af! Op donderdag 20 mei 2021 zal zij haar proefschrift 'Precision medicine for granulosa cell tumors of the ovary' verdedigen. Jullie zijn allemaal van harte uitgenodigd om de verdediging online bij te wonen via de livestream: tinyurl.com/jolineroze Onderaan de nieuwsbrief kunnen jullie de links vinden naar alle artikelen uit het proefschrift die gepubliceerd zijn. Het proefschrift is ook te downloaden via de volgende link: <https://vriendenumcutrecht-wkz.nl/geefdoelen/kankeronderzoek/onderzoek-granulosaceltumoren/>.



Veranderingen binnen onderzoeksteam

Recent hebben er verschillende veranderingen binnen het onderzoeksteam plaatsgevonden. Joline is begonnen met werken als arts in het Meander Medisch Centrum op de afdeling Gynaecologie en verloskunde, maar zal op de achtergrond nog zeker bij het onderzoek betrokken blijven. Glen Monroe heeft per 1 februari een nieuwe baan, hieronder licht hij zijn vertrek graag toe:

Graag zou ik jullie willen bedanken voor het ondersteunen van ons onderzoek naar GCT en het werken naar het identificeren van betere behandelmogelijkheden. De afgelopen drie jaar heb ik met veel plezier binnen de GCT-onderzoeksgroep als postdoc gewerkt, maar sinds 1 februari 2021 ben ik gestart met een nieuwe baan. Gedurende mijn tijd hier heb ik 3D-cellen ontwikkeld om behandelingen te testen, drugscreens uitgevoerd om te identificeren welke medicijnen het beste samenwerken en heb ik complete DNA-sequentie gegevens geanalyseerd om de genetische oorzaak te vinden van een recidief. Dit onderzoek heeft geleid tot meerdere artikelen in internationale gerenommeerde tijdschriften en heeft enorm bijgedragen aan de kennis waarom GCT voorkomt en hoe we deze kunnen monitoren en gericht kunnen behandelen. Ik ben erg trots op het werk dat wij hier hebben gedaan en hoe de groep is gegroeid, en ik wil dat jullie weten dat dit allemaal niet was mogelijk geweest zonder jullie steun en bijdrage. Bedankt dat jullie mij de mogelijkheid hebben gegeven om hier aan bij te dragen en ik weet zeker dat de onderzoeksgroep nieuwe inzichten voor een betere behandeling van GCT zal blijven vinden. Ik zal betrokken blijven met de onderzoeksgroep zodat mijn opgedane kennis kan blijven worden gebruikt. Dank aan ieder van jullie.

Vriendelijke groet,

Glen Monroe

Vanaf heden is Nizar Hami betrokken bij het GCT-onderzoek. Nizar heeft al jaren ervaring in het laboratorium en stelt zichzelf hieronder aan jullie voor:

Mijn naam is Nizar, ik ben 34 jaar oud en heb de afgelopen 4,5 jaar onderzoek verricht naar eierstokkanker. Tijdens deze periode heb ik mij vooral beziggehouden met het maken van cellijnen van patiëntmateriaal en het testen van medicijnen en combinaties van medicijnen om de huidige behandeling te kunnen verbeteren.

Dit onderzoek vond plaats in samenwerking met professor Ronald Zweemer. Zodoende was ik ook in contact gekomen met de onderzoeksgroep van prof. Zweemer, onder andere om te brainstormen over de verschillende mogelijke therapieën die we zouden kunnen testen. Door de verschillende raakvlakken tussen ovariumcarcinoma en granulosaaceltumoren ben ik ook geïnteresseerd om hier verder onderzoek naar te doen.

Ik kijk er naar uit om bij te dragen aan dit onderzoek en ik hoop dat we in de komende periode samen mooie resultaten mogen boeken.

*Vriendelijke groet,
Nizar*



150 inclusies

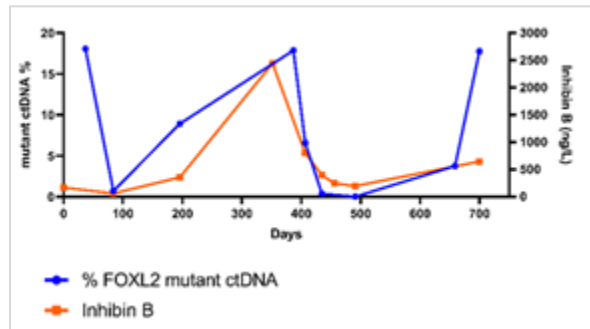
Ondertussen zijn er 150 patiënten die mee doen aan het onderzoek. We zien dit als een volgende mijlpaal dat we nu van zoveel patiënten gegevens mogen verzamelen en deze gegevens kunnen combineren om onderzoeksvragen te beantwoorden. We stellen het erg op prijs dat jullie zo actief willen bijdragen aan het onderzoek.

Het testen van medicijnen op cellen in het laboratorium

In de vorige nieuwsbrief hebben we al kort verteld over het testen van medicijnen op celkweken, ook wel 'drugscreens' genoemd. In de tussentijd zijn de experimenten afgerond en de resultaten geanalyseerd. In totaal hebben we 11 afzonderlijke medicijnen getest en 12 verschillende combinaties van therapieën op verschillende cellijnen. We hebben zowel chemotherapie, anti-hormonale behandeling en gerichte nieuwe kankerbehandelingen getest. Hieruit blijkt dat de tumorcellen het beste reageren op een combinatie van carboplatin, paclitaxel en alpelisib (een PI3K-remmer). Bij deze combinatie van medicijnen zagen we dat ze elkaar versterkten en er hierdoor minder hogere concentraties nodig waren. Ook de combinaties van everolimus met alpelisib en everolimus met tamoxifen waren effectief. Hier bleken echter de benodigde concentraties hoger te zijn dan de maximale dosering in een patiënt haalbaar zijn. Als de medicijnen afzonderlijk werden gegeven, reageerden de cellijnen niet. Door dit onderzoek denken we in staat zijn om een betrouwbare uitslag te geven over de gevoeligheid van de kankercellen voor verschillende therapieën in het laboratorium. In de toekomst hopen we dit verder te kunnen ontwikkelen om ditzelfde principe toe te kunnen passen in patiënten, zo ver is het echter nog niet.

Circulerend tumor DNA

Het onderzoek naar korte stukjes DNA uitgescheiden door de tumor in het bloed is ook afgerond. We hebben onderzocht of dit zogenoemde circulerend tumor DNA (ctDNA) gebruikt kan worden voor het meten van de activiteit van de tumor. Op deze manier zou ctDNA net als inhibine en oestradiol als een tumormarker kunnen worden gebruikt. We hebben van 21 GCT-patiënten op 110 verschillende momenten bloed afgenomen. We zagen dat het ctDNA uit het bloed ofwel de FOXL2 mutatie bevatte, ofwel één van de twee TERT promotor mutaties. Ook zagen we bij het verloop van de ziekte dat bij nieuwe ziekte er meer ctDNA in het bloed aanwezig was. Het verloop van het ctDNA tijdens een recidief van GCT was vergelijkbaar met het verloop van het inhibine-B. In de afbeelding zien jullie een voorbeeld hiervan. Concluderend is ctDNA bij de meeste patiënten een geschikte marker voor het monitoren van ziekteactiviteit. We hopen dit onderzoek verder te kunnen ontwikkelen, zodat ctDNA mogelijk als tumormarker in de praktijk kan worden geïmplementeerd.



Doneeractie “De granulosaeltumor is stom!”

In april heeft Anne Den Baas een actie opgezet om geld te verzamelen voor het onderzoek naar de granulosaeltumor. Ondertussen is er maar liefst 7000 euro opgehaald! Wij willen Anne en alle donateurs enorm bedanken!

Patiënten participatie

We onderzoeken op dit moment veel verschillende aspecten van granulosaeltumoren met als doel om de diagnostiek, monitoring en behandeling te optimaliseren. We horen graag hoe jullie hier tegen aan kijken en of er nog aspecten onderbelicht zijn. Vanaf heden kan dit ook via het GCT-emailadres. Jullie kunnen ons bereiken op gctresearch@umcutrecht.nl. Het emailadres is niet bedoeld voor persoonlijke vragen over uw eigen behandeling, die kunt u het beste met uw eigen behandelend arts bespreken. We zijn benieuwd naar jullie ideeën!

Vriendelijke groet,

Het onderzoeksteam:

Anna Brink, Jolijn Groeneweg, Gijs van Haften, Nizar Hami, Glen Monroe, Joline Roze, Els Witteveen en Ronald Zweemer

Links gepubliceerde artikelen

- Patient engagement in research on rare gynaecological tumors. *International Journal of Gynaecological Cancer*. 2020 Jun 2; *ijgc-2020-001555*.
<https://ijgc.bmj.com/content/30/12/2012>
- Whole genome analysis of ovarian granulosa cell tumors reveals tumor heterogeneity and a high-grade TP53-specific subgroup. *Cancers*. 2020 May; 12(5): 1308
<https://www.mdpi.com/2072-6694/12/5/1308>
- In vitro systemic drug testing reveals carboplatin, paclitaxel, and alpelisib as a potential novel combination treatment for adult granulosa cell tumors. *Cancers*. 2021 Jan; 13(3): 368
<https://www.mdpi.com/2072-6694/13/3/368>
- [¹⁸F]FDG and [¹⁸F]FES positron emission tomography for disease monitoring and assessment of anti-hormonal treatment eligibility in granulosa cell tumors of the ovary. *Oncotarget* 2021; 12: 665-673.
<https://www.oncotarget.com/article/27925/text/>

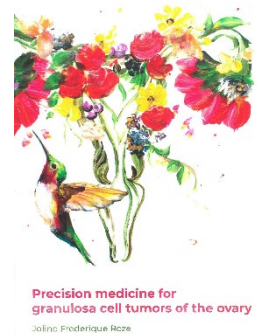
RESEARCH GRANULOSA CELL TUMOUR

NEWSLETTER 5 – MAY 2021

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 started in 2017 in the University Medical Center Utrecht. Despite the Corona restriction, we have been able to continue our research as much as possible.

Thesis defence Joline Roze

The past few years Joline worked hard on her thesis and now the moment is finally there: the first thesis fully about GCT is finished! On Thursday May 20th 2021 she will defend her thesis named 'Precision medicine for granulosa cell tumors of the ovary'. All of you are cordially invited to attend the online defense on the following livestream: tinyurl.com/jolineroze At the bottom of this newsletter you can find the links to the published articles from her thesis. The thesis can also be downloaded on this website: <https://vriendenumcutrecht-wkz.nl/geefdoelen/kankeronderzoek/onderzoek-granulosaceltumoren/>



Changes within the research team

Recently there have been some changes within the research team. Joline is now working fulltime as a physician at the Meander Medical Center at the Gynecology and obstetrics ward, however she will be involved at the background. Glen Monroe has a new job since February 1st, and down below you can find his goodbye to all of you:

I would like to thank you all for supporting our aGCT research and work in identifying better treatment options. I have worked as a postdoctoral researcher within the group for the last three years, but as of February 2021 I have moved onto a new position. During my time here, I have developed organoids to test treatments, performed drug screens to identify which drugs work best together, and analyzed whole genome sequence data to find the genetic cause of recurrence. This research has led to several publications in internationally renowned journals and greatly contributed to the knowledge of why aGCTs occur and how we can monitor and treat them more effectively. I am very proud of the work that I have done here and of how the group has grown, and I want you to know that all of this would not have been possible without your support and contribution. Thank you for allowing me to contribute to this research and I know that the group will continue to produce insights into better treatment of aGCT. I will stay in close contact with the group to ensure that the knowledge I have can continue to be used. Thank you to all of you.

With kind regards,

Glen Monroe

From now on Nizar Hami is involved with the GCT-research. Nizar has already a lot of experience in the laboratory and down below his introduction:

My name is Nizar, I'm 34 years old and the past 4.5 years I've conducted research to ovarian cancer. During this period I mainly focused on making organoids from patient material and testing multidrug combination therapies to improve the current therapy.

This research was already in collaboration with professor Ronald Zweemer. I have brainstormed many times with Glen about the possible different therapies we could test. Through these several interfaces between ovarian cancer and granulosa cell tumours I have become interested in the projects Glen was working on. When Ronald contacted me to ask if I was interested to join the research on GCT, I couldn't say anything else then answer yes wholeheartedly.

I look forward to contribute to this research and I hope that we can make great results together the coming period.

Kind regards,

Nizar Hami



150 inclusions

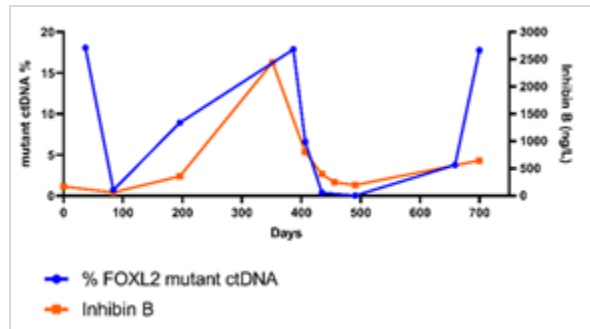
In the meantime there are 150 patients that are participating in this research. We view this as the next milestone that we now may collect the data of so many patients and are able to combine this data to answer the research questions. We really appreciate that you all are willing to contribute so actively in this research.

Drug screens on cultures of granulosa cell tumour tissue

In the last newsletter we already mentioned the testing of drugs on cultured cells, also called 'drug screens'. The past few months we finished the experiments and we have analyzed the results. In total we tested 11 separate drugs and 12 different combinations of drugs on various cell lines. We investigated chemotherapy, anti-hormonal treatment and novel targeted anti-cancer treatments. These experiments showed that the combination of carboplatin, paclitaxel and apelisib (a PI3K-inhibitor) were the most effective on the tumour cells. With this combination of drugs we showed there was synergy; the drugs were reinforcing each other. This means that there were lower concentrations necessary to obtain the same effect. Also the combination of everolimus and apelisib and everolimus and tamoxifen were effective. Only in this experiment the necessary concentrations were higher than the maximum dose possible to administer to a patient. When all the drugs were administered separately none of the cell lines responded. With this research we think that we are able to obtain information about the sensitivity for several drugs in the laboratories. In the future we hope to develop this further to an investigation for novel treatment option in patients, but it is not that far yet.

Circulating tumour DNA

The investigation to short DNA fragments that are shed by the tumour in the blood circulation is finished. We investigated if this so-called circulating tumour DNA (ctDNA) could be used to determine disease activity. In this way ctDNA could be used as a tumour marker, in addition to estrogen and inhibin. Of 21 GCT-patients we have collected 110 blood samples on different moments. We showed that the ctDNA either contained the FOXL2 mutation or one of the two TERT promotor mutations. Additionally, we found that during the course of the disease the amount of ctDNA in the blood corresponds with disease activity. Also the course of ctDNA during a recurrence of GCT was similar as the course of inhibin B. The graphic illustrates an example of this. In conclusion, for most patients ctDNA is a suitable marker for monitoring disease activity. We hope to develop this research further so that ctDNA can possibly be implanted as a tumour marker in clinical practice.



Donation action “The granulosa cell tumour is stupid!”

In April Anne Den Baas started the action to raise money for the research on granulosa cell tumours. In the meantime there is more than 7000 euros collected! We would like to thank Anne and all the contributors!

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 point of view and which aspects may deserve more attention. From now on, this is also possible via our GCT-email address. You can reach us on gctresearch@umcutrecht.nl. This email address is not intended for personal questions about your own situation or treatment, those can best be discussed with your own gynecologist. We are looking forward to your ideas!

Kind regards,

The research team:

Anna Brink, Jolijn Groeneweg, Gijs van Haften, Nizar Hami, Glen Monroe, Joline Roze, Els Witteveen en Ronald Zweemer

Links published articles

- Patient engagement in research on rare gynaecological tumors. *International Journal of Gynaecological Cancer*. 2020 Jun 2; *ijgc-2020-001555*.
<https://ijgc.bmj.com/content/30/12/2012>
- Whole genome analysis of ovarian granulosa cell tumors reveals tumor heterogeneity and a high-grade TP53-specific subgroup. *Cancers*. 2020 May; 12(5): 1308
<https://www.mdpi.com/2072-6694/12/5/1308>
- In vitro systemic drug testing reveals carboplatin, paclitaxel, and alpelisib as a potential novel combination treatment for adult granulosa cell tumors. *Cancers*. 2021 Jan; 13(3): 368
<https://www.mdpi.com/2072-6694/13/3/368>
- [¹⁸F]FDG and [¹⁸F]FES positron emission tomography for disease monitoring and assessment of anti-hormonal treatment eligibility in granulosa cell tumors of the ovary. *Oncotarget* 2021; 12: 665-673.
<https://www.oncotarget.com/article/27925/text/>