

# ONDERZOEK GRANULOSACELTUMOREN

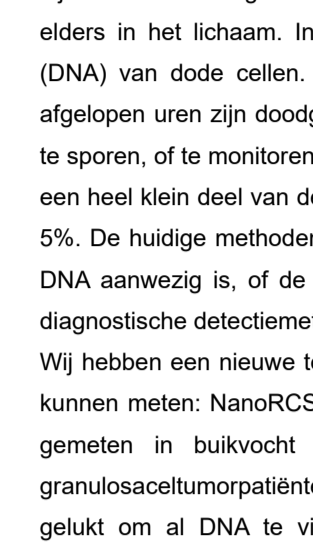
nieuwsbrief 9 - april 2024

In deze nieuwsbrief geven we u graag een update over het landelijke onderzoek naar granulosaaceltumoren. Dit onderzoek is gestart in 2017 in het UMC Utrecht dankzij steun van het Granulosafonds Philine van Esch. Ondertussen doen er meer dan 200 patiënten mee aan dit onderzoek, wat erg veel is voor zo'n zeldzame ziekte. Daarnaast hebben wij ondertussen 540 bloed- en tumorsamples in onze BioBank, waarmee we in de toekomst verschillende analyses kunnen uitvoeren. Wij willen alle patiënten graag bedanken voor hun enthousiasme en belangelooze deelname aan dit onderzoek. Ook willen we alle betrokkenen vanuit de deelnemende ziekenhuizen hier graag expliciet noemen; mede namens hun bijdrage is het onderzoek zo gegroeid.

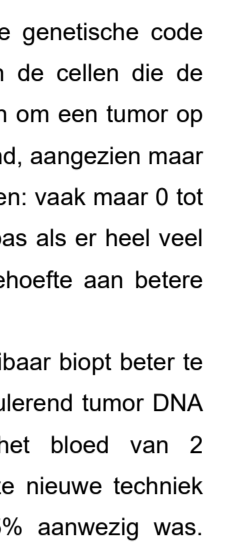
In het afgelopen jaar hebben we ervoor gekozen geen nieuwsbrieven uit te brengen aangezien de projecten waar we mee bezig zijn nog niet gepubliceerd zijn. Als resultaten van een onderzoek ergens anders al gedeeld zijn, loop je het risico dat ze niet meer gepubliceerd kunnen worden. Vandaar dat we de resultaten van de verschillende onderzoeken niet in de nieuwsbrief hebben kunnen plaatsen en daarom de nieuwsbrief hebben uitgesteld.

## NanoRCS

In de afgelopen drie jaar hebben we samengewerkt met de laboratoriumgroep van Jeroen de Ridder. Samen met Li-Ting Chen en Myrthe de Jager hebben we onderzoek gedaan naar een nieuwe techniek om DNA in bloed beter te kunnen meten.



Li-Ting en Myrthe leggen het jullie graag uit!



"De afgelopen jaren wordt er steeds vaker onderzoek gedaan naar zogeheten 'vloeibare biopten'. Vloeibare biopten kan je nemen van bloed, urine of speeksel. Traditionele weefselbiopten geven alleen informatie over het stukje weefsel waar het biop van genomen is. Een vloeibare biop van bijvoorbeeld bloed geeft niet alleen informatie over het bloed zelf, maar ook informatie over bloed elders in het lichaam. In de vloeibare biopten zitten namelijk stukjes van de genetische code (DNA) van dode cellen. Het vloeibare biop is in zette een afspiegeling van de cellen die de afgelopen uren zijn doodgegaan. De vloeibare biopten kunnen gebruikt worden om een tumor op te sporen, of te monitoren (bijvoorbeeld tijdens behandeling). Dit is wel uitdagend, aangezien maar een heel klein deel van de DNA stukjes in het bloed afkomstig is van tumorcellen: vaak maar 0 tot 5%. De huidige methoden om deze stukjes DNA op te sporen kunnen dat of pas als er heel veel DNA aanwezig is, of de methode duurt heel lang. Er is daarom dringend behoefte aan betere diagnostische detectiemethoden.

Wij hebben een nieuwe techniek ontwikkeld om deze stukjes DNA in een vloeibaar biop beter te kunnen meten: NanoRCS. Met deze techniek hebben we de hoeveelheid circulerend tumor DNA gemeten in buikvocht (ascites) van 7 eierstokkankerpatiënten en in het bloed van 2 granulosaaceltumorpatiënten en 5 hoofd-hals tumor patiënten. Het is met deze nieuwe techniek gelukt om al DNA te vinden in vloeibare biopten als het maar voor 0,25% aanwezig was. Bovendien konden we met deze techniek ook bij één granulosaaceltumor patiënte de terugkeer van de tumor vroeg detecteren. Er is nog meer onderzoek nodig om te bepalen of we nog lagere fracties dan 0,25% kunnen meten, maar de vloeibare biopten bieden hiermee potentieel een mooie toevoeging aan de huidige diagnostische technieken."

De preprint versie van het artikel vind je hier

## ESGO congres

Afgelopen maart was het European Society of Gynaecological Oncology congres (ESGO) in Barcelona. Op het congres mochten we de eerste resultaten van het onderzoek van de database presenteren aan de hand van een poster. De resultaten van deze eerste analyse kunnen we nu ook met jullie delen.

Sinds 2018 loopt het onderzoek naar granulosaaceltumoren in Nederland, waar velen van jullie aan meedoen. Van alle vrouwen die toestemming hebben gegeven voor de studie, hebben we de gegevens uit hun patiëntendossier anoniem verzameld. Dit gaat om gegevens zoals leeftijd, BMI, klachten bij diagnose, type behandeling, maar ook alle gegevens uit radiologieverslagen, operatieverslagen en pathologieverslagen. Dit zijn in totaal wel meer dan 500 variabelen per patiënt. Van al deze gegevens hebben we nu de eerste analyses gedaan.

We hebben 200 patiënten, waarbij door de patholoog het adult type granulosaaceltumor bevestigd was, geanalyseerd. We zagen dat al deze patiënten bij hun diagnose geopereerd werden, bij 32 patiënten (16%) werd er aanvullende behandeling gegeven na een operatie. Bij 84 patiënten (42%) bleef het kapsel van de tumor bij de operatie niet intact. We zagen dat 93 patiënten (47%) een recidief kreeg, waarbij de meesten opnieuw geopereerd werden. Verder zagen we dat bij elk opvolgende recidief de tijd tot het volgende recidief steeds korter werd. We hebben ontdekt dat er een duidelijk verband is tussen het intact blijven van het omhulsel van de tumor tijdens de eerste operatie en de kans dat de kanker terugkomt. Bij het laatste follow-up moment waren er nog 188 patiënten (95%) in leven, waarbij er bij 49 patiënten (25%) sprake was van actieve ziekte. In totaal waren 11 patiënten (5%) overleden aan de gevolgen van de granulosaaceltumor.

Deze resultaten geven een goed inzicht in het beloop van de ziekte bij een granulosaaceltumor. Door meer te weten te komen over de kenmerken, de soorten behandelingen en de uitkomsten hiervan kunnen we het beleid verbeteren en leren we meer over potentiële risicofactoren.

Bij de posterpresentatie op het ESGO congres kwamen veel reacties en gesprekken met gynaecologen, oncologen en pathologen vanuit de hele wereld. Velen van hen kenden een enkele patiënt met een granulosaaceltumor, maar niet zo'n grote groep.

Op het congres was ook nog een presentatiesessie over zeldzame gynaecologische tumoren. Hierbij werd er zelfs een presentatie van een half uur gegeven over granulosaaceltumoren! Het was erg leuk en inspirerend dat er zoveel aandacht was voor deze tumor. Professor Michael Friedlander, een medisch oncoloog uit Australië, gaf een overzicht van de uitdagingen bij de behandeling van granulosaaceltumoren en het doen van onderzoek hiernaar. Hij refereerde tijdens zijn presentatie ook naar ons systematische literatuuroverzicht uit 2022. Erg leuk om te zien dat ons onderzoek ook bekend is aan de andere kant van de wereld! Helaas meldde hij geen nieuwe inzichten of behandelingen die ons niet bekend zijn.



Wat is ie groot hé? Dit is de poster die we op het ESGO congres hebben gepresenteerd.

## FSH receptor

In 2023 heeft Marie-Christine Bakker haarwetenschappelijke stage voor haar Geneeskunde studie bij onze onderzoeksgroep gelopen. In haar stage heeft ze onderzoek gedaan naar het voorkomen van een receptor bij eierstokkanker. Na haar stage heeft Marie-Christine het stageverslag herschreven tot een artikel, dat in maart gepubliceerd is!



Het onderzoek is een zogeheten systematisch literatuuronderzoek, waarbij wij alle bestaande artikelen met informatie over het voorkomen van de FSH-receptor op eierstoktumoren hebben samengevat. FSH staat voor follikelstimulerend hormoon; een hormoon dat ervoor zorgt dat de eicellen uitrijpen in de eierstokken. De FSH-receptor is mogelijk een aangrijpingspunt voor een nieuwe behandeling die in opkomst is voor eierstokkanker. Om te kijken of dit inderdaad mogelijk is hebben we onderzocht of en op welke soort eierstokkanker de FSH-receptor aanwezig is.

De FSH receptor zit op het buitenste membraan van een cel, waar de stof FSH aan kan binden, zodat er in de cel een reactie op gang komt. Van nature zorgt FSH in gewone granulosaacellen van een eierstok voor het rijpen van de eicellen. Daarom is de FSH receptor op goedaardige granulosaacellen aanwezig. Wanneer er echter sprake is van eierstokkanker is het de vraag of de FSH receptor nog aanwezig is op het kwaadaardige weefsel. Mocht dit zo zijn, kan deze receptor dan een handig aangrijpingspunt zijn voor nieuwe behandeling, vragen wij ons af. De receptor komt namelijk van nature niet op andere goedaardige cellen in het lichaam voor. Wanneer een behandeling aangriipt op deze receptor, en daarmee enkel de cellen met deze receptor aanvalt en vernietigt, zouden patiënten hier mogelijk met weinig bijwerkingen baat bij kunnen hebben. Deze behandeling werkt middels radioactieve middelen en wordt Theranostics genoemd. Dit komt van het woord 'Therapy' en 'Diagnostics' samen, waarbij een radioactieve stof gebruikt kan worden om de cellen met deze receptor op te laten lichten op een CT scan (voor diagnose) en met een hogere dosis kan zorgen voor vernietiging van cellen met deze receptor (als therapie). De FSH receptor kan zo dus misschien dienen als aangrijpingspunt voor Theranostics. De volgende stap in het ontwikkelen van deze behandeling, is het nodig te weten waar deze FSH receptor tot uiting komt in kwaadaardige eierstoktumoren. Zo kan de radioactieve stof die aan het FSH kan binden, selectief worden ingezet en onderzocht. Daarom hebben wij hierna een onderzoek gedaan met alle beschikbare literatuur.

Na het onderzoeken van 523 potentiële waardevolle artikelen, zijn er 41 studies overgebleven waar wij deze informatie uit konden halen. Van al deze studies hebben we de gegevens verzameld en gebundeld. Al deze studies onderzochten het voorkomen van de FSH receptor met verschillende analysemethoden op verschillende typen eierstokkanker: het sereuze type, mucineuze type, maar ook de sex cord-stromale typen waar de granulosaaceltumoren onder vallen. Uit de resultaten kwamen wisselende resultaten naar voren. De sereuze type eierstoktumoren waren veel onderzocht, maar de onderzoeken lieten tegenstrijdige resultaten zien. Bij de sex cord-stromale tumoren, waar meestal de adult type granulosaaceltumoren het onderzocht, waren er echter positieve resultaten: de FSH tumor was aanwezig op het tumor oppervlak in elk onderzoek.

Hiermee kunnen wij voorzichtig concluderen dat er aanwezig zijn dat de FSH receptor in ieder geval aanwezig is op de granulosaaceltumoren. De FSH receptor zou dus mogelijk een aangrijpingspunt zijn voor het ontwikkelen van een Theranostics behandeling. Om Theranostics te ontwikkelen moet er eerst een scheikundig molecuul worden ontwikkeld die bindt aan de FSH-receptor. Vervolgens moet deze binding getest worden in het laboratorium. Er moet namelijk wel bewezen worden dat het molecuul alleen bindt aan de FSH-receptor en niet aan allerlei andere receptoren in het lichaam. Vervolgens moet er dan worden onderzocht of het lukt om aan dit molecuul ook nog een radioactieve stof te binden die straling kan afgeven op de tumorcellen. Er zit veel potentie in de ontwikkeling van deze behandeling, maar voor de ontwikkeling zijn nog een aantal stappen en financiering nodig.

Het gepubliceerde artikel vind je hier

## Het proces van publicatie van een artikel

We nemen jullie graag mee in het proces om een artikel te publiceren. Wanneer een artikel af is, en alle co-auteurs akkoord zijn met de laatste versie kun je het artikel indienen bij een tijdschrift naar keuze. Elk tijdschrift heeft een eigen impact factor. De impact factor wordt bepaald door hoeveel mensen het tijdschrift lezen, hoe vaak artikelen geciteerd worden enz. Hoe hoger de impact factor, des te groter het bereik van het tijdschrift. Aan de ene kant wil je dat een artikel bij een tijdschrift komt met een zo hoog mogelijke impact factor, maar aan de andere kant ook bij een tijdschrift wat past bij je onderzoek. Eind december 2023 was het artikel over de drugscreens experimenten af. We hebben het artikel over de drugscreens eerst ingediend bij een tijdschrift met een impact factor van 30, wat heel hoog is. Helaas werd het artikel afgewezen, omdat het niet relevant genoeg was voor het grote publiek van het tijdschrift. Vervolgens hebben we het artikel weer ingediend bij een ander tijdschrift met een iets lagere impact factor. Elk tijdschrift heeft zijn eigen eisen aan het manuscript; bij de ene mag het artikel maximaal 5000 woorden zijn, bij de ander maar 3000 woorden en bij het volgende tijdschrift moet er een nieuwe sectie worden toegevoegd. Al met al kost het indienen van het artikel bij een nieuw tijdschrift een halve werkdag. Voor het artikel over de drugscreens experimenten hebben we het ondertussen bij 8 verschillende tijdschriften ingediend, waarbij het elke keer door de redacteur is afgewezen vanwege onvoldoende relevantie voor het grote leespubliek. Dit is het nadeel van onderzoek doen naar een zeldzame tumor: het is moeilijk om een artikel gepubliceerd te krijgen. Momenteel hebben we bij het 9e tijdschrift goede hoop dat het hier niet wordt afgewezen. Wanneer de redacteur het artikel mogelijk relevant en interessant acht voor het tijdschrift, zal hij/zij het artikel doorsturen naar onafhankelijke beoordelaars. Deze beoordelaars hebben kennis van bijvoorbeeld drugscreens of ervaren van granulosaaceltumoren. Zij zullen het artikel kritisch beoordelen en hier commentaar op geven. Vervolgens krijgen wij het artikel met het commentaar teruggestuurd, om te verbeteren en hopelijk wordt het artikel dan met de verbeteringen geaccepteerd. Wanneer het drugscreen artikel is geaccepteerd en gepubliceerd, zullen we dit laten weten via de nieuwsbrief.

*We decline a substantial number of submissions without peer-review, so that they may be considered elsewhere without delay. These editorial decisions are not a criticism of the technical quality or validity of the work. Rather they are based on the editorial criteria of the journal, including the level of advance provided relative to the published literature, the level of development of the dataset and the potential interest and significance of the study for the wider cancer research community.*

*In this case, we recognize that this study will be compelling to researchers working in this field. However, in our view, the conceptual and translational advance these findings represent for a broad cancer research audience is more limited to justify publication in Nature Cancer.*

Een voorbeeld van een stukje uit een brief van een redacteur.

## Interessant artikel

Er is een artikel geschreven op basis van alle gegevens uit de vragenlijst van de facebook groep Granulosa Cell Tumor-Survivor Sisters (GCT-SS). Een korte samenvatting van het artikel in het Nederlands:

Het betrekken van online lotgenootgroepen voor zeldzame kankers op sociale media kan helpen bij het ontwikkelen van samenwerkingen tussen lotgenoten en onderzoekers. Deze studie, een samenwerking met de Granulosa Cell Tumor-Survivor Sisters (GCT-SS) Facebookgroep, onderzoekt de resultaten van hun enquête over de behandeling en follow-up ervaringen van lotgenoten.

Leden van de besloten internationale GCT-SS Facebookgroep vulden een enquête in van 43 vragen over symptomen, diagnose, behandeling, terugkeer van de ziekte, follow-up en mogelijke risicofactoren voor granulosaaceltumoren. Gegevens werden verzameld via een online enquête tussen 2014 en 2019. In totaal namen 743 leden (gemiddeld 4,4 jaar na de diagnose) deel, inclusief 52 leden met het juveniel type granulosaaceltumor. In totaal had 67% stadium I ziekte en 8% stadium III-IV bij diagnose. Dertig procent van adult type granulosaaceltumor en 25% van juveniel type granulosaaceltumor had een recidief bij voltooiing van de enquête. In totaal kreeg 48% van adult granulosaaceltumor patiënten laparoscopische chirurgie. Het voorkomen van recidieven was hoger wanneer in het omhulsel van de tumor werd gesneden of gescheurd werd bij primaire diagnose. In totaal kreeg 19% van adult type granulosaaceltumor chemotherapie, wat het meest voorkomend was bij stadium III-IV ziekte. Bleomycine/etoposide/cisplatine combinatie werd in de loop van de tijd minder toegediend (gediagnosticeerd vóór 2015: 47% vs. gediagnosticeerd na 2015: 21%).

Het gepubliceerde artikel vind je hier

## Patiënten participatie

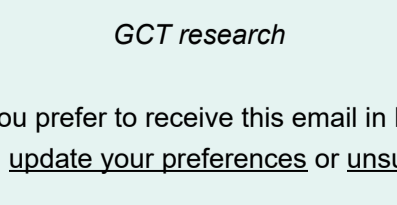
We onderzoeken op dit moment veel verschillende aspecten van granulosaaceltumoren met als doel om de diagnostiek, monitoring en behandeling te optimaliseren. We horen graag hoe jullie hier tegen aan kijken en of er nog aspecten onderbelicht zijn. Jullie kunnen ons bereiken op [gctresearch@umcutrecht.nl](mailto:gctresearch@umcutrecht.nl). 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!

Daarnaast willen wij u eraan attenderen dat het mogelijk is om de nieuwsbrief over het onderzoek te ontvangen op uw eigen emailadres. Wanneer u zich wilt inschrijven voor de nieuwsbrief kan dit hier: <http://eepurl.com/h1NHV>

Vriendelijke groet,

Het onderzoeksteam:

Anna Brink, Jolijn Groeneweg, Nizar Hami, Eelke Gort, Els Witteveen en Ronald Zweemer



GCT research

Would you prefer to receive this email in English?

You can [update your preferences](#) or [unsubscribe](#)