

# GCT patiënten bijeenkomst 2022



# In memoriam

---

Ronit Chaffai

Else Jonkman

Anne den Baas

Valerie Khouri

Philine van Esch

# Introductie

8 oktober 2022

Ronald Zweemer, gynaecologisch oncoloog

# Tot nu toe... 5 jaar onderzoek naar Granulosaceltumoren

---

5 jaar onderzoek naar Granulosaceltumoren start 2017

Hoe meet je de impact / resultaten ?

- patiënten betrokkenheid
- database / inclusie van patiënten in het onderzoek NU: 227
- bevindingen / resultaten
  - promovendus Joline Roze dd 20 mei 2021
  - huidige promovendus Anna Brink en onderzoeker Nizar Hami
  - aantal wetenschappelijke artikelen 8



# Response to Systemic Therapies in Ovarian Adult Granulosa Cell Tumors: A Literature Review



Geertruid J. Brink <sup>1</sup>, Jolijn W. Groeneweg <sup>1</sup>, Lotty Hooft <sup>2</sup>, Ronald P. Zweemer <sup>1</sup> and Petronella O. Witteveen <sup>3,\*</sup>

*FOXL2* and *TERT* promoter mutation detection in circulating tumor DNA of adult granulosa cell tumors as biomarker for disease monitoring



Jolijn W. Groeneweg <sup>a,\*</sup>, Joline F. Roze <sup>a</sup>, Edith D.J. Peters <sup>b</sup>, Ferdinando Sereno <sup>b</sup>, Anna G.J. Brink <sup>a</sup>, Sterre T. Paijens <sup>c</sup>, Hans W. Nijman <sup>c</sup>, Hannah S. van Meurs <sup>d</sup>, Luc R.C.W. van Lonkhuijzen <sup>d</sup>, Jurgen M.J. Piek <sup>e</sup>, Christianne A.R. Lok <sup>f</sup>, Glen R. Monroe <sup>a</sup>, Gijs W. van Haften <sup>b</sup>, Ronald P. Zweemer <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Gynecologic Oncology, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands

<sup>b</sup> Department of Genetics, Center for Molecular Medicine, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands

<sup>c</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

<sup>d</sup> Department of Gynecologic Oncology, Center for Gynecologic Oncology Amsterdam, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

<sup>e</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Catharina Hospital, Eindhoven, the Netherlands

<sup>f</sup> Department of Gynecologic Oncology, Center for Gynecologic Oncology Amsterdam, The Netherlands Cancer Institute, Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam, the Netherlands.

## Article

# Familial Occurrence of Adult Granulosa Cell Tumors: Analysis of Whole-Genome Germline Variants

Joline F. Roze <sup>1,\*</sup>, Joachim Kutzera <sup>2</sup>, Wouter Koole <sup>2</sup>, Margreet G. E. M. Ausems <sup>2</sup>, Kristi Engelstad <sup>3</sup>, Jurgen M. J. Piek <sup>4</sup>, Cor D. de Kroon <sup>5</sup>, René H. M. Verheijen <sup>1</sup>, Gijs van Haften <sup>2</sup>, Ronald P. Zweemer <sup>1,\*</sup> and Glen R. Monroe <sup>1</sup>







## Research Paper

**[<sup>18</sup>F]FDG and [<sup>18</sup>F]FES positron emission tomography for disease monitoring and assessment of anti-hormonal treatment eligibility in granulosa cell tumors of the ovary**

Joline F. Roze <sup>1</sup>, Hannah S. van Meurs <sup>2</sup>, Glen R. Monroe <sup>1</sup>, Wouter B. Veldhuis <sup>3</sup>, Luc R.C.W. van Lonkhuijzen <sup>2</sup>, Roel J. Bennink <sup>4</sup>, Jolijn W. Groeneweg <sup>1</sup>, Petronella O. Witteveen <sup>5</sup>, Geertruida N. Jonges <sup>6</sup>, Ronald P. Zweemer <sup>1</sup> and Arthur J.A.T. Braat <sup>7</sup>



Article

## In Vitro Systematic Drug Testing Reveals Carboplatin, Paclitaxel, and Alpelisib as a Potential Novel Combination Treatment for Adult Granulosa Cell Tumors

Joline Roze <sup>1,†</sup> , Elena Sendino Garví <sup>2,†</sup>, Ellen Stelloo <sup>2</sup>, Christina Stangl <sup>2</sup>, Ferdinando Sereno <sup>2</sup>, Karen Duran <sup>2</sup>, Jolijn Groeneweg <sup>1</sup> , Sterre Paijens <sup>3</sup>, Hans Nijman <sup>3</sup>, Hannah van Meurs <sup>4</sup>, Luc van Lonkhuijzen <sup>4</sup>, Jurgen Piek <sup>5</sup> , Christianne Lok <sup>6</sup> , Geertruida Jonges <sup>7</sup>, Petronella Witteveen <sup>8</sup>, René Verheijen <sup>1</sup>, Gijs van Haaften <sup>2</sup> , Ronald Zweemer <sup>1,\*</sup> and Glen Monroe <sup>1</sup> 

Corners of the world

## Patient engagement in research on rare gynecological tumors

Joline Roze , Utrecht, The Netherlands; Jolijn Groeneweg, Utrecht, The Netherlands; Glen Monroe, Utrecht, The Netherlands; Ineke Fransen, Utrecht, The Netherlands; Murat Gultekin , Ankara, Turkey; Ronald Zweemer, Utrecht, The Netherlands and Rene H M Verheijen, Utrecht, The Netherlands

## Robot-assisted laparoscopic debulking surgery for recurrent adult granulosa cell tumors

Jolijn W. Groeneweg <sup>a,\*</sup>, Joline F. Roze <sup>a</sup>, Wouter B. Veldhuis <sup>b</sup>, Jelle P. Ruurda <sup>c</sup>, Cornelis G. Gerestein <sup>a</sup>, Ronald P. Zweemer <sup>a</sup>









<sup>a</sup> Department of Gynecologic Oncology, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

<sup>b</sup> Department of Radiology, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

<sup>c</sup> Department of Surgery, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

Article

## Whole Genome Analysis of Ovarian Granulosa Cell Tumors Reveals Tumor Heterogeneity and a High-Grade TP53-Specific Subgroup

Joline Roze <sup>1,\*</sup> , Glen Monroe <sup>1</sup> , Joachim Kutzera <sup>2</sup>, Jolijn Groeneweg <sup>1</sup> , Ellen Stelloo <sup>2</sup>, Sterre Paijens <sup>3</sup>, Hans Nijman <sup>3</sup>, Hannah van Meurs <sup>4</sup>, Luc van Lonkhuijzen <sup>4</sup>, Jurgen Piek <sup>5</sup> , Christianne Lok <sup>6</sup> , Geertruida Jonges <sup>7</sup>, Petronella Witteveen <sup>8</sup>, René Verheijen <sup>1</sup> , Gijs van Haaften <sup>2</sup>  and Ronald Zweemer <sup>1</sup> 

# Nieuwsbrieven en (inter)nationale samenwerkingen



## ONDERZOEK GRANULOSACELTUMOREN

nieuwsbrief 7 - juli 2022

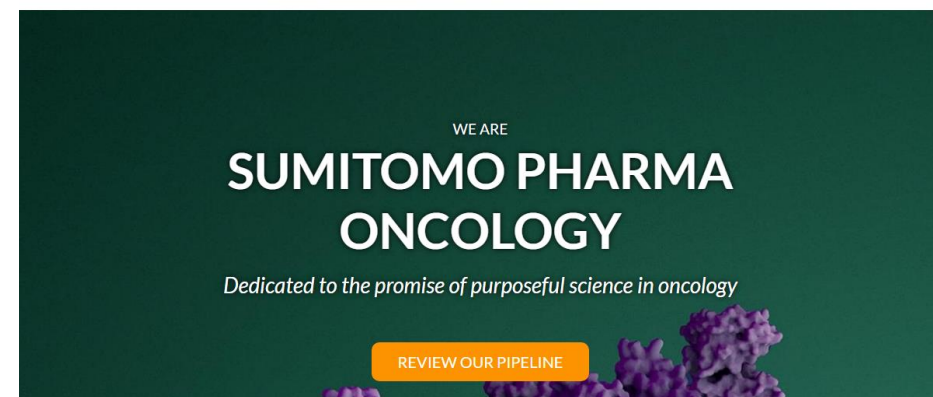
For English, please see below

In deze nieuwsbrief geven we u graag een update over het landelijke onderzoek naar granuloceltumoren. 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, waarop we in de toekomst verschillende analyses kunnen uitvoeren. Wij willen alle patiënten graag bedanken voor hun enthousiasme en belangeloze 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.



Sumitomo Pharma  
Sumitomo Pharma Oncology

[About Us](#) [Our Science](#) [Our Pipeline](#) [News & Media](#) [Join Our Team](#)



# Ontwikkelingen in het onderzoek

8 oktober 2022

Nizar Hami, onderzoek technicus  
Anna Brink, PhD-student

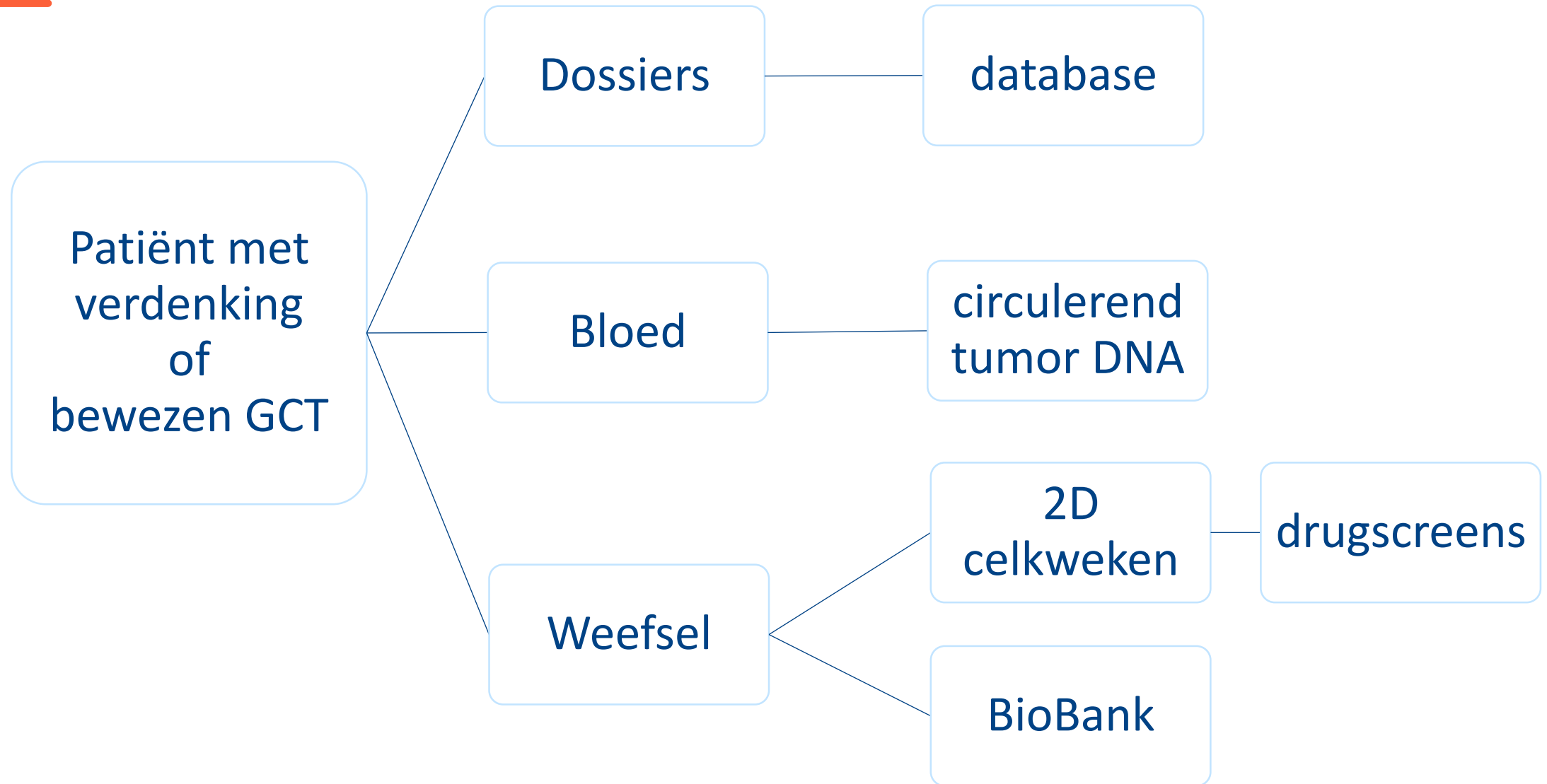


# Agenda

---

- Huidige projecten
- Review systemische therapie
- Geneesmiddelen testen in het laboratorium

# Onderzoek GCT



# Richtlijnen stromaceltumoren

---

## Recidief

- Operatie meest effectief
- Chemotherapie
  - Carboplatin/paclitaxel
  - Bleomycine/etoposide/cisplatin
- Anti-hormonale therapie
  - Tamoxifen
  - Letrozol
  - Goserelin
  - Megestrol acetaat

# Systematische review

---

- Onderzoek huidige literatuur
- Alleen GCT
- Chemotherapie
- Anti-hormonale therapie
- Respons obv beeldvorming



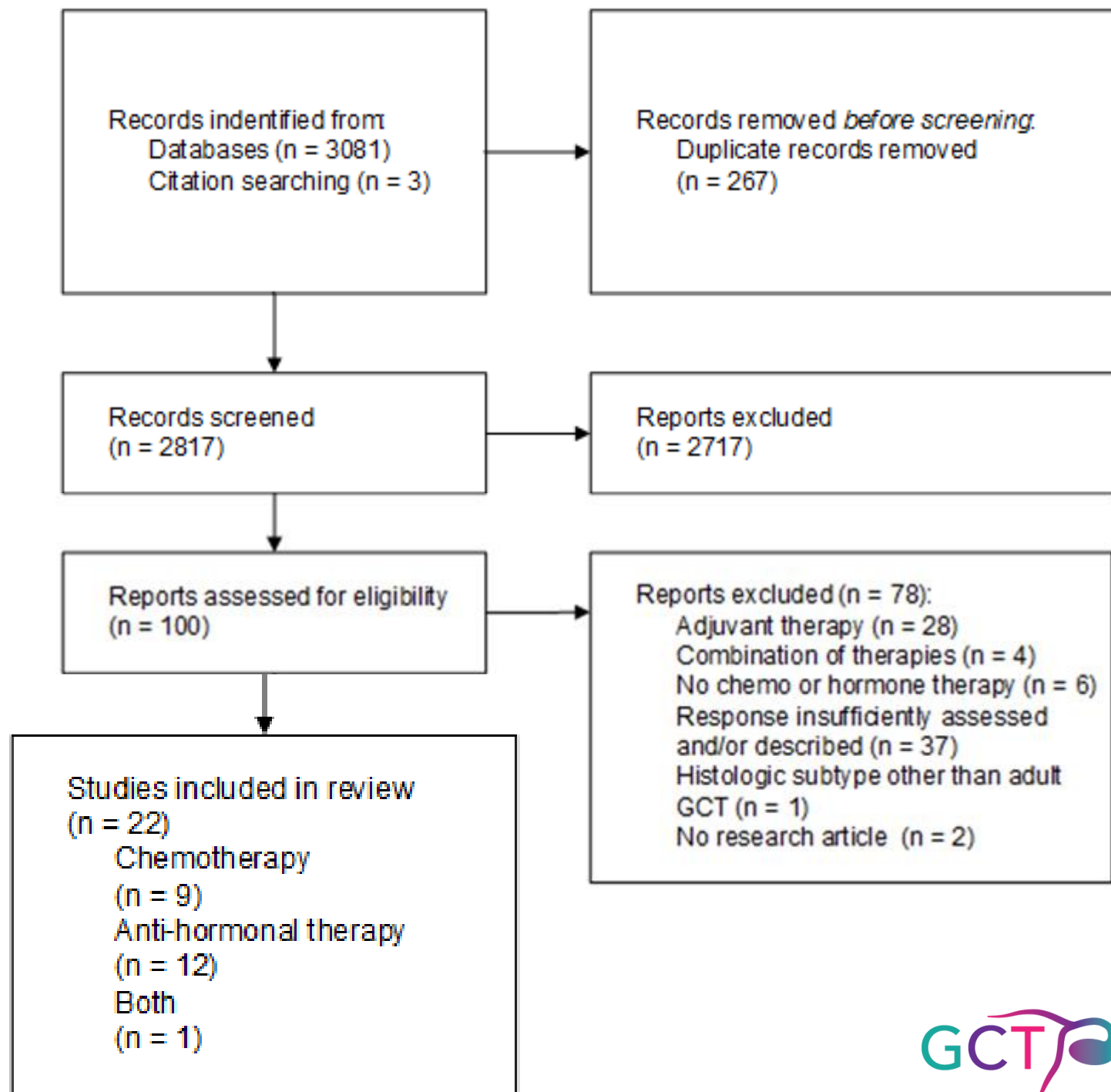
# Systematische review

---

## Doel:

een overzicht geven van alle bestaande literatuur van de respons van zowel chemotherapie als anti-hormonale therapie in alleen GCT

# Resultaten



**Table 1.** Summary of studies describing the use of chemotherapy in aGCT.

Author, Year	Study Design	Study Period	Patients (n)	Stage at Diagnosis	Previous Treatment n (%)	Chemotherapy n (%)	Response n (%)	PFS (mo) Median (Range)	OS (mo) Median (Range)	FU (mo) Median (Range)	Disease Status n (%)
Tresukosol, 1995 [34]	retrospective case report	1992–1994	1	IC <sup>1</sup>	S × 1, CT × 1	paclitaxel 1(100)	PR 1 (100)	12	24+ <sup>1</sup>	24 <sup>1</sup>	AWD 1 (100) <sup>1</sup>
Shavit, 2012 [35]	retrospective case report	2006–2007	1	IA	S × 2, CT × 2	docetaxel 1 (100)	SD 1 (100)	24	NA	24	NA
Uygun, 2003 [36]	retrospective cohort	1979–1999	4	IIIB-IV	S 4 (100) CT 4 (100)	CC 3 (75) CAP 1 (25)	CR 2 (50) PR 2 (50)	38 (21–73) <sup>1</sup>	40.5 (33–73) <sup>1</sup>	40.5 (33–73) <sup>1</sup>	NED 2 (50) DOD 1 (25) DOC 1 (25)
Pectasides, 2008 [37]	retrospective cohort	1983–2007	5	IA-IV	S 5 (100) CT 5 (100)	CP 2 (40) CVB 1 (10) 5FU 2 (40)	CR 2 (40) PR 1 (20) PD 2 (40)	7 (0–31) <sup>1</sup>	28 (4–31) <sup>1</sup>	NA	AWD 4 (80) DOD 1 (20)
van Meurs, 2014 [16]	retrospective cohort	1968–2011	9	I-IIIC	S 9 (100) RT 1 (11) AHT 1 (11)	BEP 9 (100)	CR 1 (11) PR 1 (11) SD 7 (78)	12 (2–50)	50 (4–165)	NA	NED 2 (22) AWD 3 (33) DOD 3 (33) DOC 1 (11)
Wilson, 2015 [30]	retrospective cohort	1955–2012	17 <sup>2</sup>	IA-IC	S 17 (100) CT ns, RT ns	CT 17 (100)	CR 1 (3) PR 8 (27) SD 4 (13) PD 15 (50) × 1/3	8.6	NA	NA	NA
Brown, 2004 [11]	retrospective cohort	1985–2002	21aGCT /30SCST	IA-IIIC	S 30 (100) CT 22 (73) RT 2 (7)	NPT 17 (57) PT 13 (43)	CR 3 (10) PR 7 (23) SD 7 (23) PD 12 (40) <sup>4</sup>	16.8 (0–68)	NA	100.7 (8.1–361.3)	NED 3 (10) AWD 20 (67) DOD 5 (17) DOC 2 (6)
Pautier, 2008 [13]	prospective cohort	1990–2002	14aGCT /20GCT	I-IV	S 20 (100) CT 1 (5)	BEP 20 (100)	CR 9 (45) PR 9 (45) SD 1 (5) PD 1 (5)	24 (4–84)	46	45 (3–112)	NED 9 (45) AWD 3 (15) DOD 8 (40)
Burton, 2016 [31]	prospective cohort	2000–2013	31 SCST	NA	S 31 (100) CT 24 (77) RT 3 (10) AHT 3 (10) IT 1 (3)	paclitaxel 31 (100)	CR 1(3) PR 8 (26) SD 15 (48) PD 6 (19) <sup>5</sup>	10	73.6	67	AWD 15 (48) DOD 16 (52)
Ray-Coquard, 2020 [32]	prospective RCT	2013–2020	27aGCT /32 SCST	I-IV	S 32 (100) CT 32 (100) RT 4 (13) AHT 8 (25)	paclitaxel 32 (100)	CR 0 (0) PR 8 (25) SD 17 (53) PD 7 (22)	14.7 (95% CI 11.5–18.3)	NA	38.9 (IQR 36.4–43.8)	AWD 26 (81) DOD 6 (19)

**Table 2. Summary of studies describing the use of anti-hormonal therapy in aGCT.**

Author, Year	Study Design	Study Period	Patients (n)	Stage at Diagnosis	Previous Treatment n (%)	Anti-Hormonal Therapy n (%)	Response n (%)	PFS (mo) or Median (Range)	OS (mo) Median (Range)	FU (mo) Median (Range)	Disease Status n (%)
Fishman, 1996 [38]	retrospective cohort	1991–1996	4	NA	CT 4 (100) AHT 1 (25)	leuprolide acetate 4 (100)	PR 2 (50) SD 2 (50)	8 (3–13+) <sup>1</sup>	NA	11	AWD 3 (75) DOD 1 (25)
Assi, 2017 [39]	retrospective case report	2013–2016	1	I	S × 1, CT × 2	letrozole 1 (100)	PR 1 (100)	35 <sup>1</sup>	44+ <sup>1</sup>	44 <sup>1</sup>	AWD 1 (100)
Hardy, 2005 [20]	retrospective case report	1999–2004	1	>II	S × 3, CT × 2	megestrol/tamoxifen 1 (100)	CR 1 (100)	60+ <sup>1</sup>	60+ <sup>1</sup>	60 <sup>1</sup>	NED 1 (100)
Abdul Munem, 2012 [40]	retrospective case report	2009–2010	1	NA	S × 3, CT × 3, RT × 1	anastrozole 1 (100)	SD 1 (100)	20+	20+	20	AWD 1 (100) <sup>1</sup>
AlHilli, 2012 [41]	retrospective case report	2010	1	IA	S × 7, CT × 1, RT × 4	letrozole 1 (100)	PR <sup>1</sup>	6	NA	6	AWD 1 (100) <sup>1</sup>
van Meurs, 2015 [42]	retrospective cohort	1979–2013	16 <sup>2</sup>	I-III	S 16 (100) CT 8 (50) RT 7 (44) AHT 6 (38)	anastrozole 2 (9) goserelin 2 (9) letrozole 6 (27) megestrol acetate 6 (27) tamoxifen 5 (23) aromatase inhibitor 1 (5)	SD 14 (64) PD 8 (36)	4 (2–53) <sup>1</sup>	NA	NA	NED 1 (6) AWD 8 (50) DOD 5 (31) DOC 2 (13)
Wilson, 2015 [30]	retrospective cohort	1955–2012	26 <sup>3</sup>	IA-IC	S 26 (100) CT ns, RT ns	AHT 126 (100)	CR 1 (2) PR 5 (11) SD 21 (48) PD 12 (27) <sup>4</sup>	18 (6–54)	NA	NA	NA
Lamm, 2016 [43]	retrospective case report	2012	1	IA <sup>1</sup>	S × 6, AHT × 1	letrozole 1 (100)	CR 1 (100)	8	NA	12 <sup>1</sup>	AWD 1 (100)
Schwartz, 2016 [44]	retrospective case report	2008–2009	1 <sup>5</sup>	IA	S × 2, CT × 1, RT × 1	anastrozole 1 (100)	PR	19 (8–30)	NA	37.5 (30–45)	AWD 1 (100)
Yazigi, 2016 [45]	retrospective case report	2003–2014	1	NA	S × 5, CT × 2, AHT × 2	letrozole 1 (100)	PR <sup>1</sup>	11	31	31	DOD 1 (100)
Tsubamoto, 2019 [46]	retrospective cohort	2007–2015	3	NA	S 3 (100)	leuprolide acetate 3 (100)	SD 3 (100)	4 (4–22)	27 (6–74)	27 (6–74)	AWD 1 (33) DOD 2 (67)
Moon, 2021 [47]	retrospective case report	NA	1	NA	S × 3, CT × 3, AHT × 2, RT × 1	megestrol acetate/tamoxifen 1 (100)	SD <sup>1</sup>	22	NA	48 <sup>1</sup>	AWD
Banerjee, 2021 [33]	retrospective cohort	2012–2017	41 GCT	NA	S 41 (100) CT 16 (39) RT 5 (13) ns 19 (46)	anastrozole 38 (100)	PR 1 (3) SD 29 (76) PD 8 (21)	8.6 (95% CI 5.5–13.5)	NA	52	NA



# Respons

---

**complete respons**



**partiële respons**



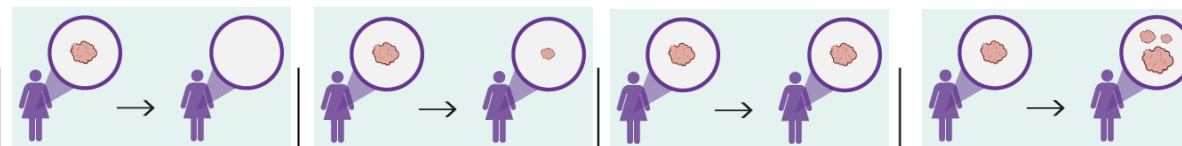
**stabiele ziekte**



**progressieve ziekte**

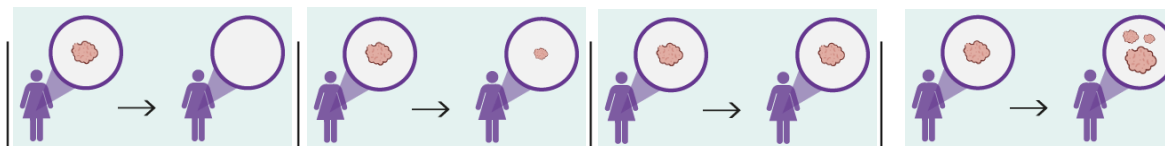


# Chemotherapie



Soorten chemotherapie	Aantal behandelingen	CR <i>n</i> (%)	PR <i>n</i> (%)	SD <i>n</i> (%)	PD <i>n</i> (%)	Onbekend <i>n</i> (%)
Platina (bijv. carboplatin)	37	4 (11)	11 (30)	10 (27)	10 (27)	2 (5)
Taxanen (bijv. paclitaxel)	7	0 (0)	1 (14)	2 (29)	4 (57)	0 (0)
Platinum/taxanen combinatie (bijv. carboplatin/paclitaxel)	6	2 (33)	0 (0)	2 (33)	2 (33)	0 (0)
Overig (bijv. 5-fluorouracil)	6	0 (0)	0 (0)	1 (17)	5 (83)	0 (0)
<b>Totaal</b>	<b>56</b>	<b>5 (9)</b>	<b>12 (21)</b>	<b>16 (28)</b>	<b>22 (39)</b>	<b>2 (3)</b>

# Anti-hormonale therapie



Soorten anti-hormonale therapie	Aantal behandelingen	CR <i>n</i> (%)	PR <i>n</i> (%)	SD <i>n</i> (%)	PD <i>n</i> (%)	Onbekend <i>n</i> (%)
Aromataseremmer (bijv. letrozol)	9	0 (0)	0 (0)	6 (67)	3 (33)	0 (0)
GnRH agonist (bijv. gosereline)	9	0 (0)	2 (22)	6 (67)	1 (11)	0 (0)
Progestogenen (bijv. megestrol)	6	0 (0)	0 (0)	5 (83)	1 (17)	0 (0)
Anti-oestrogenen (bijv. tamoxifen)	5	0 (0)	0 (0)	2 (40)	3 (60)	0 (0)
Onbekend type	44	1 (3)	5 (11)	21 (48)	12 (27)	5 (11)
<b>Totaal</b>	<b>73</b>	<b>1 (1)</b>	<b>7 (10)</b>	<b>40 (55)</b>	<b>20 (27)</b>	<b>5 (7)</b>

# Samenvatting

---





- adult granulosa cell tumor
- chemotherapy or anti-hormonal therapy
- response based on CT or MRI scan



n = 2817



n = 100

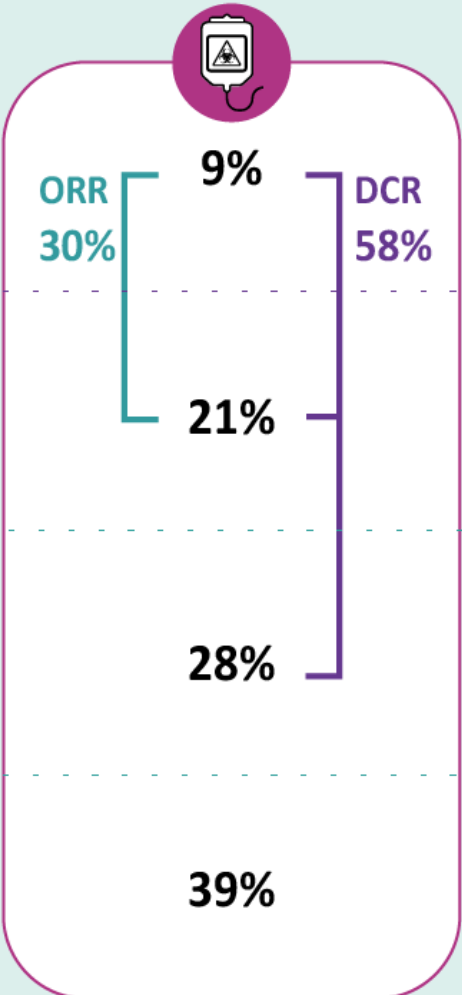


chemotherapie  
n = 10

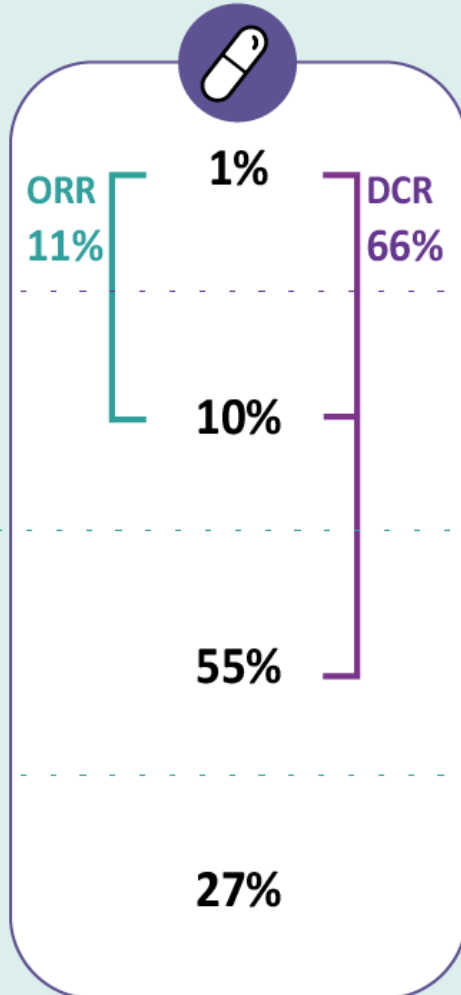


anti-hormonale therapie  
n = 13

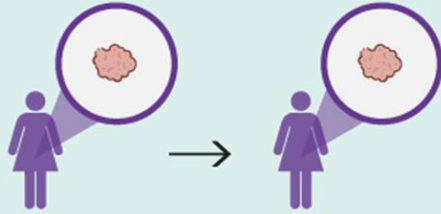
complete response



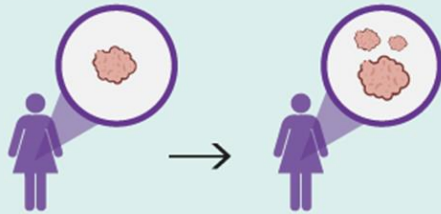
partial response



stable disease



progressive disease

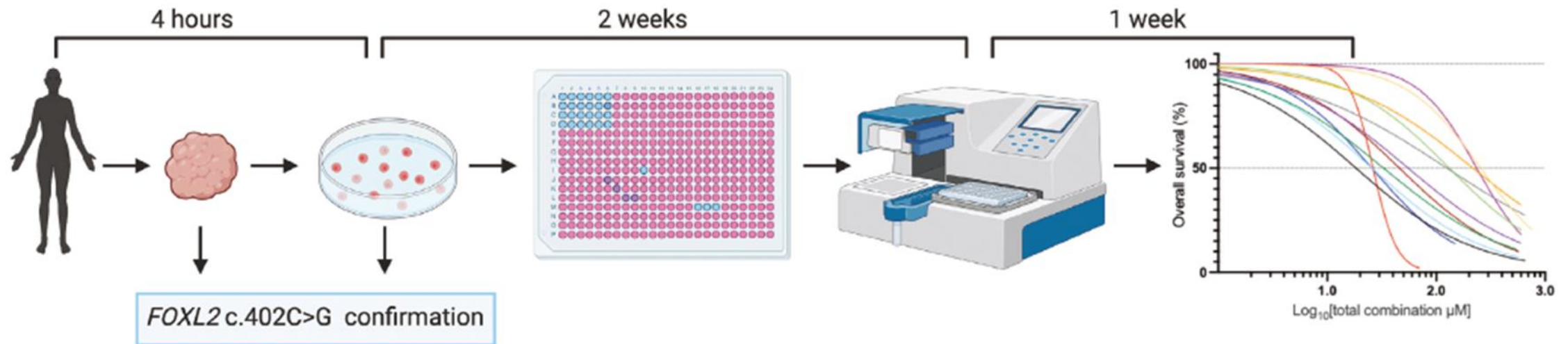


# Agenda

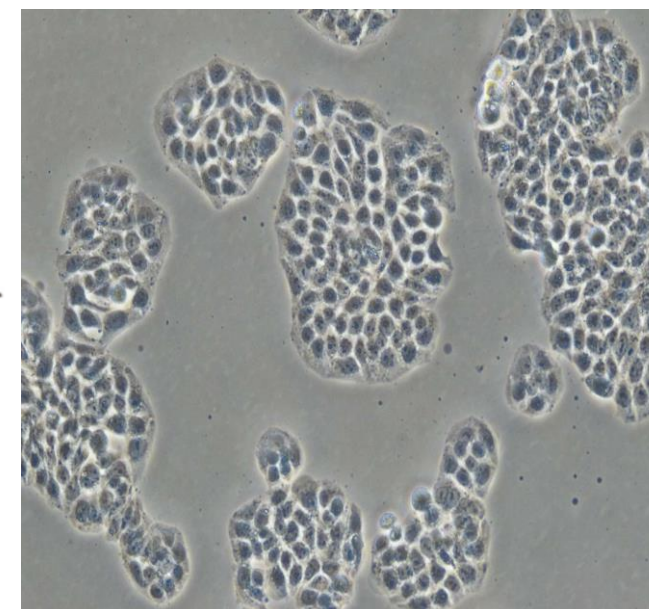
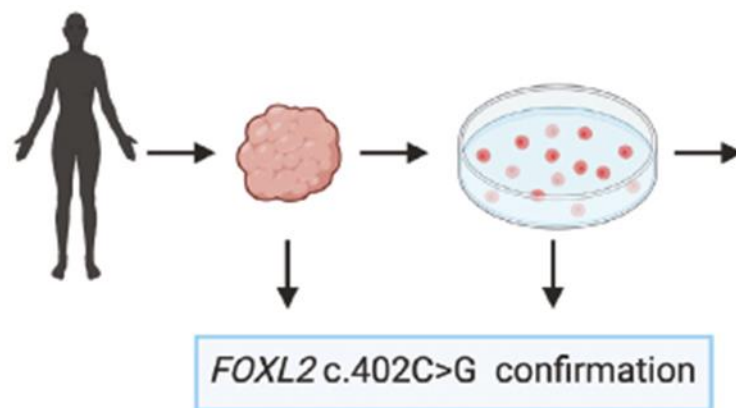
---

- Huidige projecten
- Review systemische therapie
- **Geneesmiddelen testen in het laboratorium**

# Geneesmiddelen testen in het laboratorium



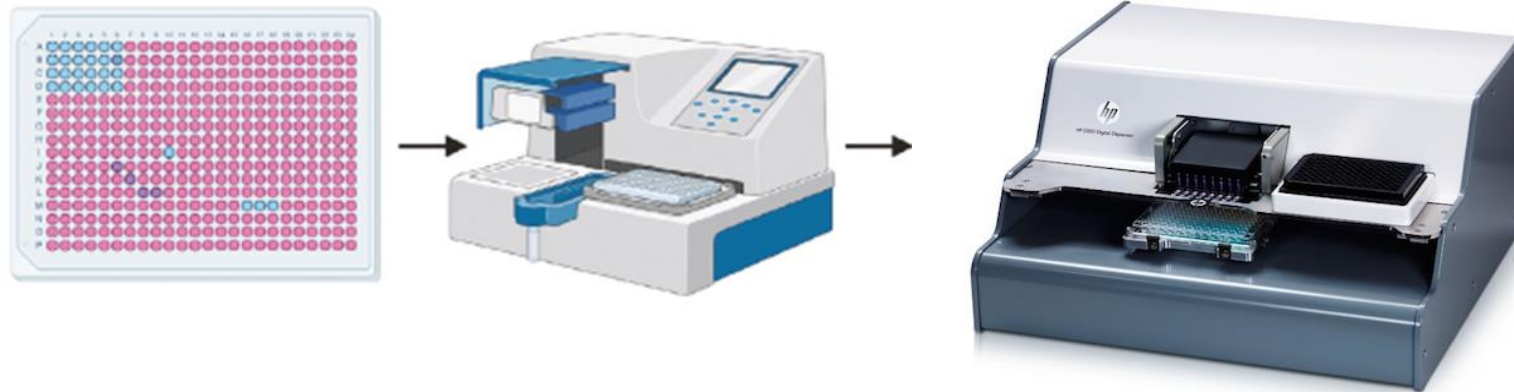
# Geneesmiddelen testen in het laboratorium



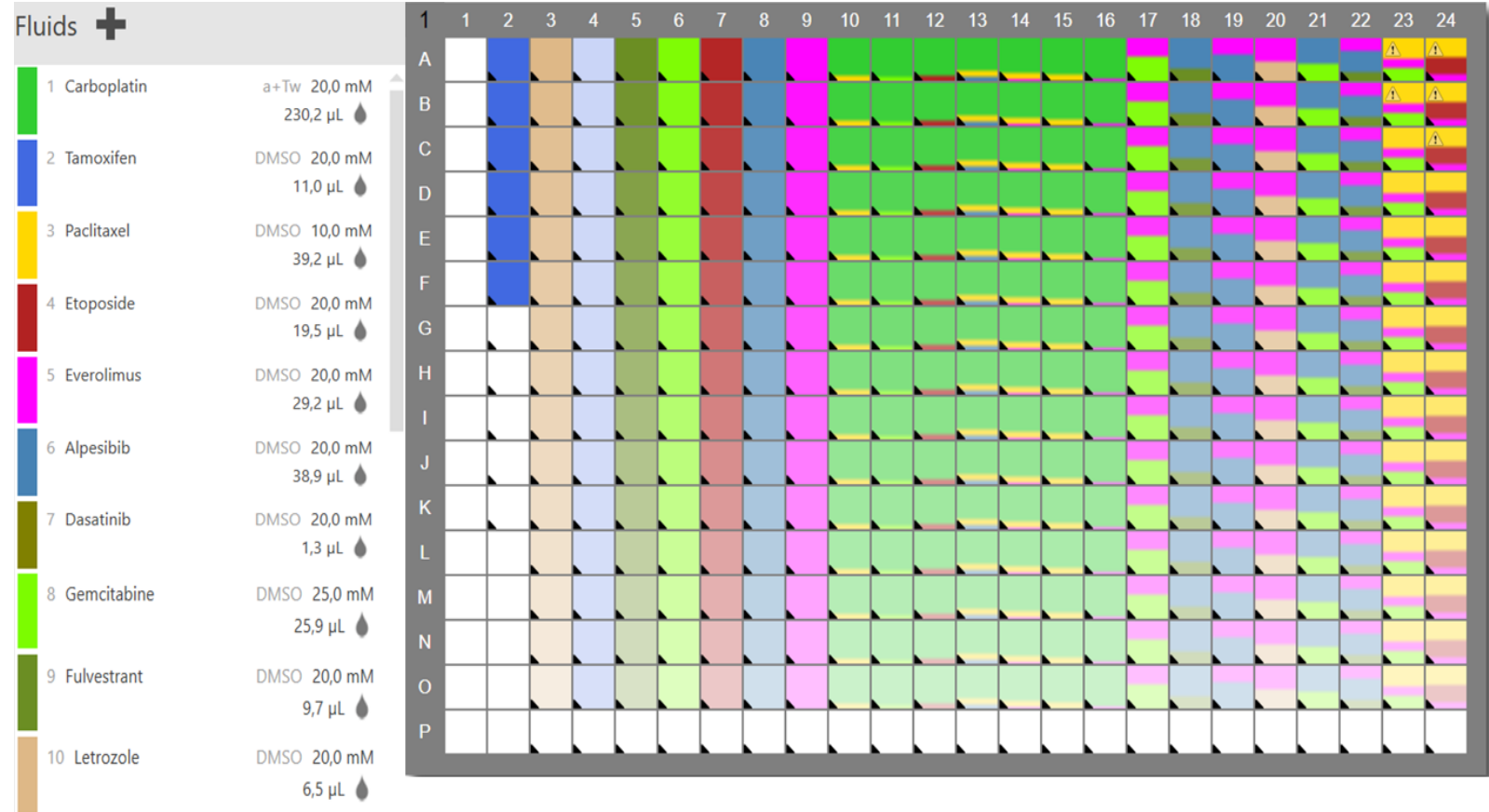


# Geneesmiddelen testen in het laboratorium

---



# Geneesmiddelen testen in het laboratorium



# Geneesmiddelen testen in het laboratorium

## Klinisch mogelijk

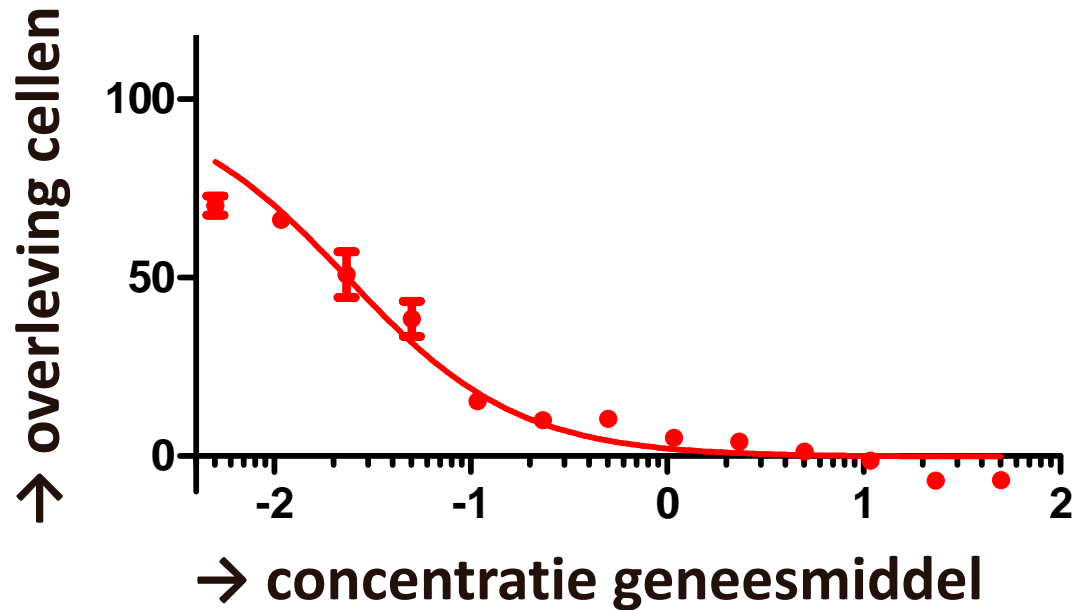
anti-hormonal therapy single			chemotherapy single				chemotherapy combinations			triple combinations		
letrozol	tamoxifen	fulvestrant	gemcitabine	etoposide	carboplatin	paclitaxel	carbo pacli	carbo gemcitabine	carbo etoposide	carbo pacli alpelisib	carbo pacli everolimus	carbo pacli dasatinib

## Experimenteel

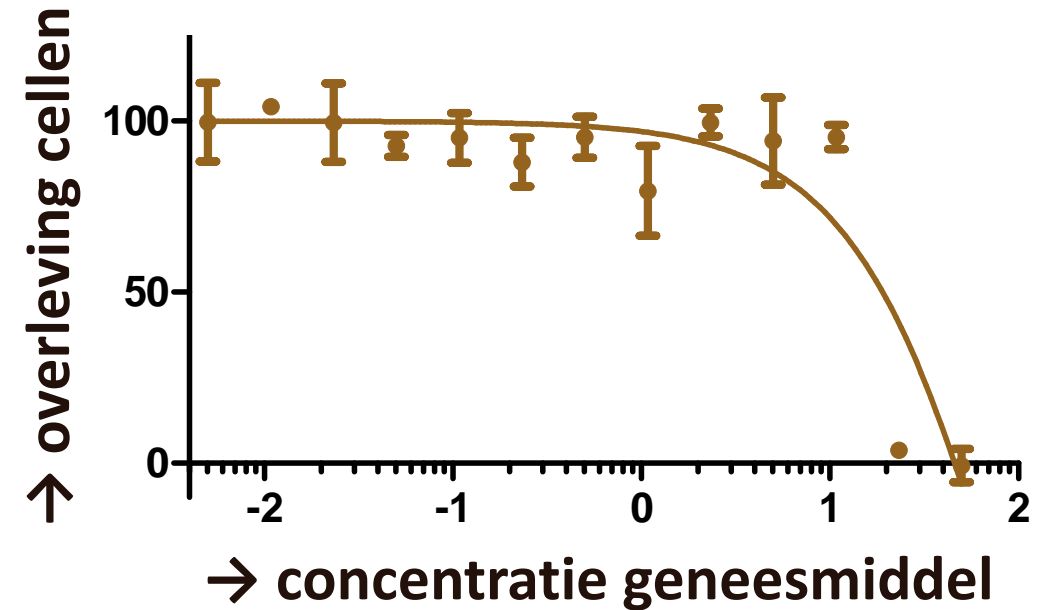
single			everolimus combinations				alpelisib combinations			triple combinations			
alpelisib	everolimus	afuresertib	everolimus letrozol	everolimus carboplatin	everolimus gemcitabine	everolimus alpelisib	alpelisib fulvestrant	alpelisib gemcitabine	alpelisib carboplatin	everolimus alpelisib fulvestrant	everolimus gemcitabine paclitaxel	everolimus etoposide paclitaxel	carbo pacli afuresertib

# Geneesmiddelen testen in het laboratorium

## Gevoelig

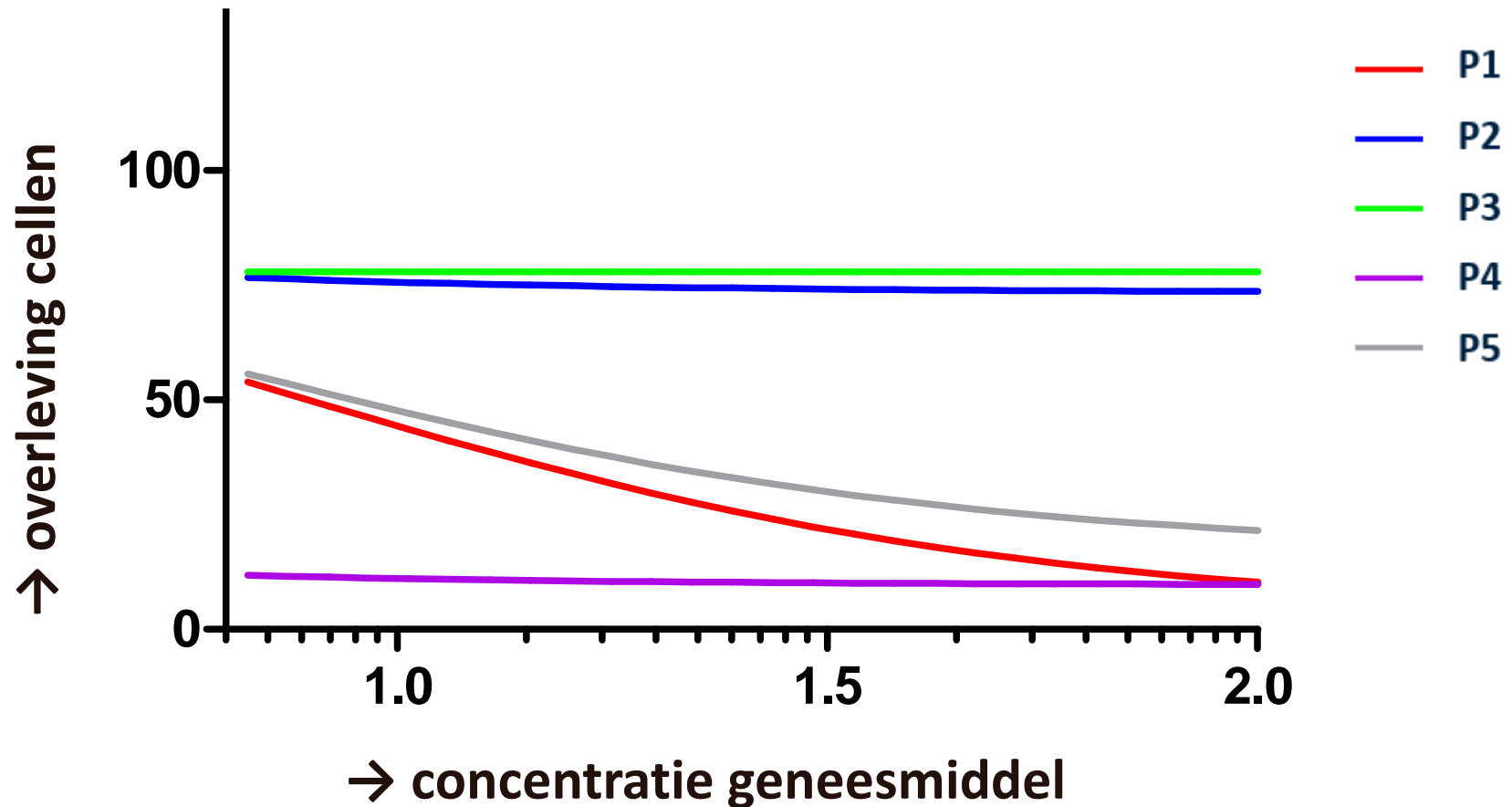


## Ongevoelig



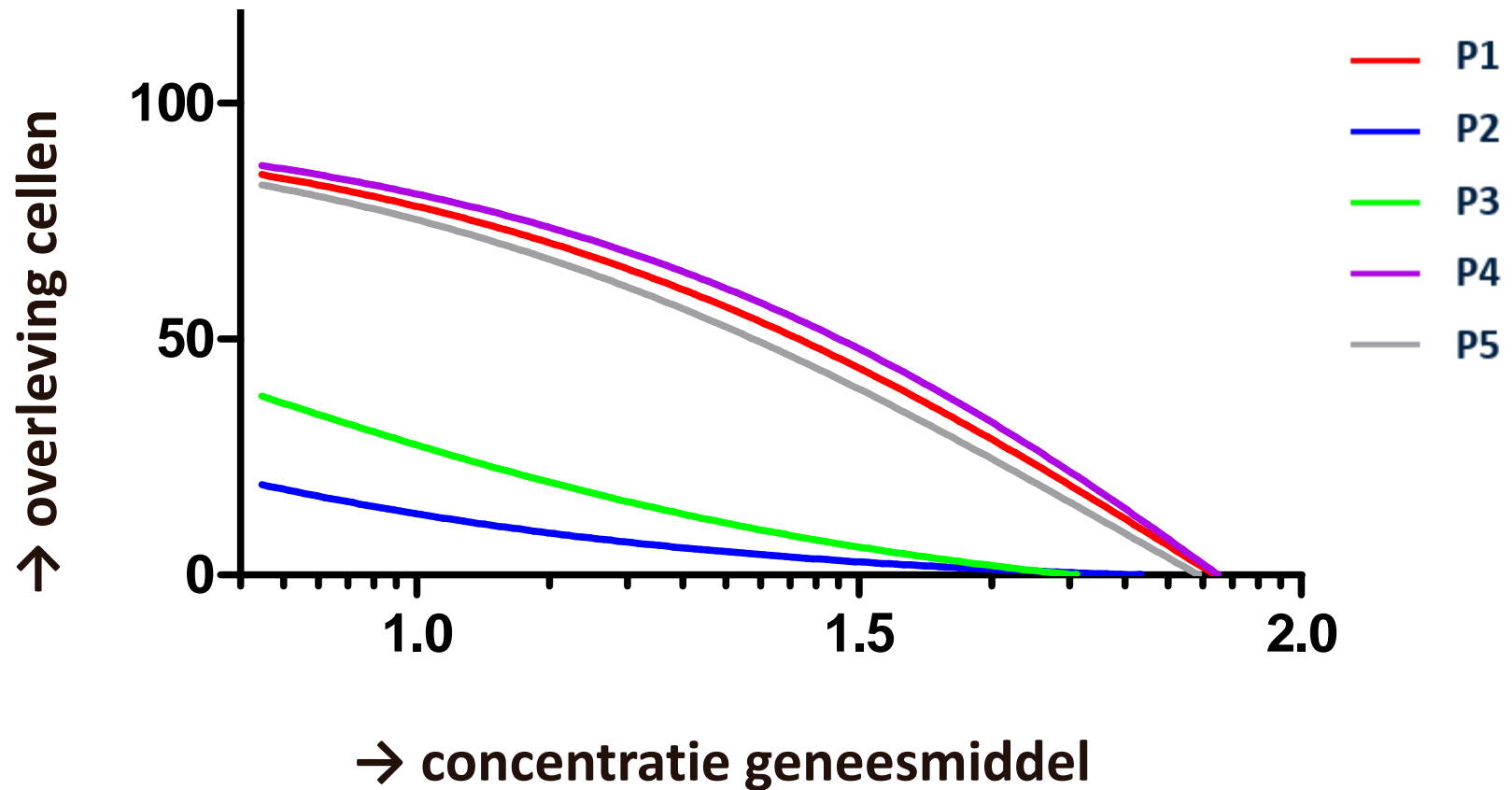
# Geneesmiddelen testen in het laboratorium

## Gemcitabine/carboplatin



# Geneesmiddelen testen in het laboratorium

## Afuresertib





# Vragen?

---

# Toekomst van het onderzoek

8 oktober 2022

Els Witteveen, internist oncoloog

# En hoe nu verder?

---

*Eigenlijk gaat het moeilijkste nu nog komen....*

# En hoe nu verder?

---

- Vervolgstap wordt vertaling naar onderzoek bij patiënten, maar...
- Dan worden biopten patiënten
- Middelen worden geneesmiddelen bij patiënten
  - Is dat veilig?
  - Is dat financieel mogelijk?
- Bijwerkingen in relatie tot werkzaamheid

# Vervolgstappen bij klinisch onderzoek

---

## Fase 1

- nieuw medicament, nooit eerder uitgedeeld: zoeken naar dosering en bijwerkingen
- nieuw medicament voor deze indicatie = tumorsoort: zoeken naar een eerste teken van werkzaamheid

## Fase 2

- Bekende dosering van nieuw medicament bij een groep patiënten met dezelfde tumorsoort
- Nieuw medicament toevoegen aan een bestaand medicament: interacties?

## Fase 3

- Vergelijken nieuw medicament met de tot dan toe gebruikelijke behandeling (randomisatie of lotings studie)

## Fase 4

- Beoordeling werking en bijwerkingen nadat een medicament voor een bepaalde tumorsoort op de markt is gekomen

*Maar er zijn nog meer mogelijkheden, zoals cohort onderzoek en combinaties van deze opties*

# Vervolgstappen bij klinisch onderzoek

---

Voorstel is cohort onderzoek waarbinnen we deels fase 1B (meerdere bekend medicamenten, nieuwe tumorsoort) combineren met informatie uit de drugscreens

- Volledig uitgeschreven klinisch protocol
- Statistiek
- Met meerdere pharma's in overleg voor verkrijgen middelen
- Toestemming medisch ethische commissie
- Financiën

# Vragen?

---

[gctresearch@umcutrecht.nl](mailto:gctresearch@umcutrecht.nl)



# Brainstormsessie patiëntenvereniging

---

- Op website Olijf is informatie te vinden en blogs van lotgenoten
- Facebook waar vragen gesteld kunnen worden en steun geboden wordt
- Nieuwsbrieven vanuit het onderzoeksteam
  
- Welke punten waarderen jullie?
- Hoe zou de patiëntenvereniging nog verder uitgebreid kunnen worden?
- Ideeën voor toevoegingen?

# Lotgenotencontact

---