

GCT patiënten bijeenkomst – 8 oktober 2022

Presentaties

In memoriam – Ien Fransen/Tetske van Ossewaarde

We willen graag eerst stil staan bij de mensen die afgelopen jaar zijn overleden. Voor elk van hen steken we een kaarsje aan.

Ronit Chaffai is overleden in juli 2021 en woonde in Luxemburg en was zelf arts. Haar zus vond onze fb groep voor haar.

Else Jonkman is overleden in december 2021. Zij was pas 23 jaar en kwam binnen met de diagnose juveniele GCT. Deze diagnose werd later bijgesteld naar SCCOHT kleincellig carcinoom van de eierstok.

Anne den Baas is overleden op 25 december 2021. Voor haar ging de vlag half stok op de Brandaris. Ze had ook juveniele GCT, die zich erg agressief gedroeg.

Valerie Khouri is overleden op 17 juli 2022. Zij kwam van oorsprong uit Beiroet en woonde in Hoofddorp. Ze was op onze laatste fysieke bijeenkomst in Amersfoort aanwezig.

Philine van Esch overleden in september 2022. Mede dankzij haar en haar familie kon het onderzoek opgezet worden. Zij is de naamdraagster van onze stichting.

Introductie - Professor Ronald Zweemer

Er vindt nu 5 jaar onderzoek plaats naar granulosa-cel tumoren vanuit Utrecht. Hoe meet je de impact en resultaten van dit onderzoek?

Allereerst aan de hand van de patiënten betrokkenheid; opnieuw erg bijzonder om hier weer met elkaar te zijn en van elkaar te leren. Daarnaast zijn er momenteel 227 patiënten geïncludeerd in de studie, wat veel is voor zo'n zeldzame ziekte. Je kunt het ook meten aan de bevindingen en resultaten. In 2021 is Joline Roze gepromoveerd op dit onderzoek. Momenteel zijn Nizar en Anna fulltime aan het werk, waarover zij straks zelf meer zullen vertellen. En er zijn ondertussen 8 wetenschappelijke artikelen gepubliceerd in internationale tijdschriften:

- Literatuur review over de respons van systemische therapie in adult GCT (juni 2022)
- Detectie van circulerend tumor DNA obv FOXL2 en TERT mutatie in GCT als marker voor ziekte activiteit (juni 2021)
- Familiair voorkomen van GCT (mei 2021)
- FES PET-scan bij het monitoren van ziekteactiviteit en ondersteunen van keuze voor anti-hormonale therapie bij GCT (maart 2021)
- Het testen van geneesmiddelen op cellijnen laat carboplatin/paclitaxel/alphelisib zien als potentiële nieuwe combinatie in de behandeling van GCT (januari 2021)
- Betrokkenheid van patiënten in onderzoek bij zeldzame gynaecologische tumoren (juni 2020)
- Robot-geassisteerde debulking operatie bij een selecte groep GCT patiënten (mei 2021)
- Genoom analyse van GCT laat een verschil zien bij een subgroep van patiënten en verschil per tumorlocaties in een patiënt (mei 2020)

Verder heeft de studie ondertussen een eigen logo en is ook de nieuwsbrief in een nieuw format gestoken afgelopen jaar. We zijn internationale samenwerkingen aangegaan met een onderzoeksgroep uit Canada, en we zijn benaderd door een farmaceutisch bedrijf uit Amerika.

Al deze ontwikkelingen samen maken dat we steeds een stukje meer weten over de granulosa-cel tumor.

Ontwikkelingen in het onderzoek – Anna Brink

Zoals al genoemd werd, zijn er nu meer dan 200 patiënten die deelnemen aan de studie. Bij iedereen die meedoet aan de studie verzamelen we informatie uit de dossiers, bloed en weefsel. Momenteel zijn we druk bezig samen met een student om alle informatie uit de dossiers anoniem in te voeren in de database. Wanneer we dit afgerond hebben, is er straks één grote database met alle gegevens, waar we

dan veel informatie uit kunnen halen. Daarnaast worden er regelmatig extra bloedbuizen afgenomen, wat we gebruiken om te kijken naar circulerend tumor DNA. Dat zijn kleine stukjes DNA van de tumor die in het bloed te vinden zijn. We onderzoeken of dit een betere marker is voor de ziekte dan bijvoorbeeld de inhibines. Als laatste verzamelen we weefsel wanneer iemand geopereerd wordt. Een deel van dit weefsel slaan we op in de BioBank, zodat we dit kunnen gebruiken om over een aantal jaren nieuwe experimenten op uit te voeren. Het andere deel van het weefsel gebruiken we in het laboratorium voor de celkweken, waar we vervolgens geneesmiddelen testen op doen, zogenoemde drugscreens. Hier vertelt Nizar jullie zo meer over.

Bij het invoeren van alle dossiers zagen we dat er veel verschillende behandelingen gegeven werden. Als je naar de richtlijnen kijkt, wordt allereerst een operatie aangeraden bij een recidief en anders een behandeling met chemotherapie of anti-hormonale therapie. Deze richtlijnen zijn echter gebaseerd niet alleen voor GCT, maar ook op onderzoek wat gedaan is in stromaceltumoren. De groep tumoren waar GCT onder valt. Deze andere tumoren lijken wel een beetje op GCT, maar kunnen zich anders gedragen. Daarom leek het ons goed om in de literatuur te kijken naar welke soorten chemotherapie en anti-hormonale therapie er specifiek alleen bij GCT worden gegeven. We hebben verschillende databases doorzocht en kwamen zo om 2817 potentiële artikelen. Nadat we deze artikelen gescreend hebben, bleven er 100 mogelijk relevante artikelen over. Deze 100 artikelen hebben we heel precies gelezen en uiteindelijk waren er 22 artikelen die echt over chemotherapie en anti-hormonale therapie in GCT gingen. Vervolgens hebben we de gegevens van deze artikelen gebundeld en samengevat. Eerder werd gedacht dat de rol van anti-hormonale therapie bij GCT erg klein was, maar wat ons opvalt is dat er een groot deel van de patiënten met anti-hormonale therapie stabiele ziekte bereikt. Dit betekent dat bij sommige patiënten een operatie misschien langer uitgesteld zou kunnen worden met anti-hormonale therapie.

Geneesmiddelen testen in het laboratorium – Nizar Hami

Het hele proces van geneesmiddelen in het laboratorium testen kan soms wat abstract lijken, dus daar ga ik jullie meer over laten zien. Allereerst begint het dat we, als iemand geopereerd wordt, proberen een stukje weefsel zo snel mogelijk in het laboratorium te krijgen, zodat het nog "vers" is. Dit stukje weefsel snijden we dan heel fijn in een petrischaal. De cellen komen dan los en hebben tijd nodig om te hechten en een cellijn te vormen. In de tussentijd geven we ze groeifactoren, voeding en hormonen zodat ze goed kunnen groeien. Als dit allemaal gelukt is, zie je groepjes cellen onder de microscoop, zoals op de meest rechter afbeelding. Wanneer er voldoende cellen zijn gekweekt, gaan we deze verdelen op een plaat met 384 welltjes, dat zijn 384 hele kleine gaatjes. In elk welletje moeten precies evenveel cellen komen. Daar is een machine voor die dit heel precies kan. Ook op de plaat hebben de cellen even tijd nodig om te hechten. Daarna kunnen we met deze plaat 384 geneesmiddelen testen op de cellen, maar je wilt bijvoorbeeld ook verschillende concentraties van één geneesmiddel testen of meerdere combinaties met andere geneesmiddelen. Momenteel zijn we verschillende geneesmiddelen aan het testen, sommige geneesmiddelen worden nu al gegeven bij patiënten met GCT, andere middelen zijn experimenteel en worden bijvoorbeeld wel al gegeven bij patiënten met borstkanker.

Als je een geneesmiddel test dan verwacht je dat bij een hele lage concentratie van het geneesmiddel alle cellen blijven leven. Maar dat als je een hele hoge concentratie geeft, dat alle cellen doodgaan. Dan zijn de cellen gevoelig voor het geneesmiddel. Als de cellen maar blijven leven, totdat je zo'n hoge concentratie geeft, dat ze allemaal doodgaan zijn de cellen ongevoelig. Dit zijn concentraties die in de mens niet mogelijk zijn. Als we kijken naar de resultaten van gemcitabine/carboplatin zien we dat het wisselt per cellijn hoe goed het werkt; sommige cellijnen zijn ongevoelig voor het middel (groen en blauw), een andere cellijn reageert heel goed (paars). Afuresertib is een experimenteel middel wat in dezelfde familie van geneesmiddelen zit als Alpelisib. Bij deze resultaten zien we dat twee cellijnen goed reageren (groen en blauw), maar de andere cellijnen pas bij hele hoge concentraties (paars, rood, grijs). Dit geeft aan dat er per cellijn veel verschillen kunnen zijn, en dus mogelijk ook per patiënt.

Toekomst van het onderzoek – Professor Els Witteveen

Nu zijn de resultaten uit het laboratorium natuurlijk erg mooi, maar hoe nu verder? Eigenlijk gaat het moeilijkste nu nog komen, want er moet een vertaling komen van de resultaten in het laboratorium naar hopelijk resultaten bij patiënten. Dus de biopten en cellijnen worden patiënten en de middelen worden geneesmiddelen bij patiënten. Maar dan zijn er ook vragen die meespelen; is dat veilig, maar ook is het financieel mogelijk. Daarnaast hebben de cellijnen in het laboratorium geen last van bijwerkingen, maar daar moeten we nog achter gaan komen hoe dit in de praktijk is bij patiënten en of die bijwerkingen in verhouding zijn ten opzichte van de werking van het geneesmiddel.

Bij alle eerdere geneesmiddelen zijn ze ook tegen deze obstakels aangelopen en er zijn verschillende fases waarin een geneesmiddel geïmplementeerd kan worden. Fase 1 kan een situatie zijn waarbij een nieuw geneesmiddel, wat nog nooit eerder is gegeven wordt onderzocht, door te zoeken naar de juiste dosering en bijwerkingen. Een ander voorbeeld van fase 1 onderzoek is een nieuw geneesmiddel voor deze indicatie, dus bijvoorbeeld een geneesmiddel wat al wel gegeven wordt bij darmkanker gaat getest worden bij borstkanker. Hierbij zoek je naar de juiste dosering, bijwerkingen en een eerste teken van werkzaamheid. Bij de volgende vervolgstap, fase 2, test je een nieuw geneesmiddel, waarvan je de dosering ondertussen weet, bij een groep patiënten met dezelfde tumorsoort. Een andere vorm van fase 2 onderzoek is een nieuw geneesmiddel toevoegen aan een bestaand geneesmiddel en onderzoek of er een andere werking is of dat er interacties zijn. Wanneer je deze fases doorlopen hebt, weet je de juiste dosering, dat het geneesmiddel veilig is, maar dan weet je nog niet of het beter is dan de huidige bestaande behandeling. Dat ga je onderzoeken in fase 3, waarbij je het nieuwe geneesmiddel vergelijkt met de gebruikelijke behandeling. Als laatste onderzoek je in fase 4 de werking en bijwerkingen van het geneesmiddel als het buiten studie verband wordt ingezet. Meestal is dit dus nadat het middel op de markt is gekomen en wordt dit door de farmacie zelf gedaan. Al deze fases en stappen moeten dus doorlopen worden wil je een geneesmiddel bij een andere tumorsoort invoeren. Al deze stappen zijn er om de veiligheid van de patiënt te waarborgen.

Voor de vervolgstappen binnen het GCT onderzoek hebben wij hierover nagedacht en denken we dat een cohort onderzoek de beste manier is om bekende geneesmiddelen voor het eerste bij GCT te testen, samen met informatie uit de drugscreens. Hiervoor is volledig uitgeschreven klinisch protocol nodig, waarin stap voor stap staat beschreven hoe het onderzoek er uit gaat zien. In dit protocol moet aandacht komen voor veel aspecten zoals welke patiënten mogen deelnemen en wie niet, welke medicijnen mogen erbij gebruikt worden, wat doe je als er bijwerkingen optreden maar ook hoeveel patiënten moeten deelnemen om een zinnig antwoord te krijgen, hoe je patiënten voorlicht en dat je het voorlegt aan een ethische commissie voor toestemming. Deze commissie beoordeelt of de veiligheid en de rechten van de patiënten wel voldoende gewaarborgd zijn. Verder zal er met farmaceutische bedrijven die de geneesmiddelen maken overlegd moeten worden of de geneesmiddelen ook voor het onderzoek geleverd kunnen worden, en wat hier voor eisen aan zitten. . Als allerlaatste kost dit hele proces en het onderzoek zelf veel geld, dit moet ook van tevoren geregeld worden.

Al deze stappen kosten veel tijd, maar we zijn hier hard mee aan de slag.

Brainstormsessie patiëntenvereniging

Vanwege tijdsgebrek hebben we dit onderdeel overgeslagen, maar we horen graag alsnog jullie ideeën. De situatie is nu zo dat de patiëntenvereniging is ondergebracht bij Stichting Olijf. Op hun website is informatie te vinden over GCT en er zijn blogs te vinden van lotgenoten. Daarnaast is er natuurlijk de Facebook groep waar vragen gesteld kunnen worden en waar steun aan elkaar geboden wordt. Ook zijn er twee keer per jaar nieuwsbrieven vanuit het onderzoeksteam die op de website van Olijf worden geplaatst en op de Facebook gepost worden.

We horen graag van jullie welke punten jullie waarderen, hoe de patiëntenvereniging verder uitgebreid zou kunnen worden, en of jullie nog dingen missen of ideeën hebben voor toevoegingen. Jullie kunnen ons bereiken op gctresearch@umcutrecht.nl of via Ien Fransen.

Vragen & suggesties

1. Hoe het komt dat er niet net als bij andere tumorsoorten geen weefsel of biopten genomen kan worden voor bevestiging van GCT i.p.v. in één keer een heftige operatie?

Als GCT voor het eerst voorkomt is dat altijd binnenin de eierstok. Vaak wordt er op de echo een cyste gezien, dat is een holte gevuld met vocht en weefsel. Als je een biopt neemt dan een hapje van de cyste. Het risico bij het nemen van een biopt is dat de cyste "knapt" en dat het vocht in de buik terecht komt. Dit wil je voorkomen, omdat het vocht in de buik een risicofactor is voor een recidief.
2. Wordt er samengewerkt met buitenlandse onderzoekscentra? Zo ja met welke en wat zijn de onderwerpen?

We werken samen met de onderzoeksgroep van Powel Crosley uit Canada en met een farmaceutisch bedrijf Sumitomo Pharma Oncology uit Amerika, waarbij we samenwerken bij het testen van middelen op vers weefsel van patiëntmateriaal. We zijn onder andere benaderd om een nieuw middel te testen met de drugscreens.

Het onderzoeksteam is op de hoogte van het onderzoek van andere onderzoeksgroepen en elke onderzoeksgroep heeft zo zijn eigen specialiteit. Het is ook goed om je te bedenken dat het juist je onderzoek sterker maakt als een andere onderzoeksgroep dezelfde resultaten vindt.
3. Wat is de status van een databank met gegevens van Nederlandse GCT patienten? Kunnen wij hierbij helpen?

Ondertussen zijn er meer dan 200 patiënten die meedoen aan het onderzoek. Er is in Nederland niet één gezamenlijk patiëntendossier. Dus voor het invoeren van de gegevens gaan we elke keer naar het ziekenhuis toe of vragen we informatie op. Vanwege het beschermen van de privacy kan dit niet op een andere manier geregeld worden.
4. In hoeverre wordt er bij zeldzame kankers zoals de onze serieus overwogen Whole Genome Sequencing in te zetten bij of vanaf de diagnose om sneller beter passende behandelingen in te kunnen zetten?

Eerder hebben wij Whole Genome Sequencing uitgevoerd op weefsel van patiënten. Dit onderzoek liet zien dat granulosa-cel tumoren verschillen op DNA niveau zowel tussen patiënten als binnen één patiënt. Het is nog niet zo dat er voor elke DNA afwijking een passende behandeling is, dus het uitvoeren van Whole Genome Sequencing zou nog geen gevolgen hebben voor de diagnose of behandeling.
5. Peesontstekingen en gewrichtspijnen is dat ook iets wat meer voorkomt na GCT?

Er is geen onderzoek in de literatuur gepubliceerd waaruit blijkt dat peesontstekingen en gewrichtspijnen voorkomen na GCT.
6. Zou cyberknife ook curatief ingezet kunnen worden bij een recidief ipv een operatie? De belasting schijnt zoveel minder te zijn.

Cyberknife is een vorm van radiotherapie, welke ingezet kan worden voor de behandeling van GCT. In sommige gevallen is radiotherapie een goeie optie voor de behandeling van GCT. Een voorbeeld is bijvoorbeeld één enkele locatie in de lever, die lastig te opereren is. Als er veel verschillende tumorlocaties zijn, is radiotherapie geen optie, omdat je van de hele buik bestralen veel bijwerkingen krijgt, vooral bij de darmen. Nadelen van bestraling zijn ook dat daarna de bloedtoevoer naar die locatie slecht wordt, dat kan weer gevolgen hebben voor de effectiviteit van chemotherapie. Er zal per patiënt gekeken worden of radiotherapie een optie zou kunnen zijn.

7. Wat is de meest effectieve chemobehandeling en hoeveel chemokuren kan men ondergaan?
Er zijn verschillende chemobehandelingen die kunnen werken bij GCT. Vanuit de richtlijnen wordt een combinatie van carboplatin en paclitaxel geadviseerd of een combinatie van bleomycine, etoposide en cisplatin. Het verschilt per chemobehandeling hoeveel kuren nodig zijn. Daarnaast hangt het er ook af hoeveel bijwerkingen een patiënt van de chemobehandeling krijgt.
8. Is er iets bekend rondom de erfelijkheid van GCT? Zouden mijn dochters getest moeten worden?
Eerder hebben wij onderzoek gedaan naar het voorkomen van GCT binnen families. Met dit onderzoek konden we geen specifieke genetische verandering vinden die het ontstaan van granulosaaceltumoren kon verklaren. Hoewel de tumoren kunnen voorkomen als onderdeel van zeldzame erfelijke syndromen en enkele gevallen zijn beschreven van meerdere familieleden met een granulosaaceltumor, is er geen bekende erfelijke oorzaak die zorgt voor een hogere kans op het ontwikkelen van granulosaaceltumoren. Het testen van de genen (zoals BRCA1 en BRCA2) die betrokken zijn bij de meest voorkomende vormen van eierstokkanker heeft geen zin.
9. Welke fouten zitten er in het DNA van GCT?
In de granulosaaceltumor wordt bij 97% van de patiënten met adult type GCT een mutatie gevonden in het FOXL2 gen. Tot op heden weet men wereldwijd nog niet precies hoe deze mutatie in dit gen te maken heeft met het ontwikkelen van een granulosaaceltumor. Uit ander onderzoek is gebleken dat er bij sommige patiënten in de tumor ook mutaties voorkomen op andere genen die bekend zijn van andere tumorsoorten, zoals het P53 gen, het TERT gen, of het PIK3CA gen. Belangrijk: de genoemde gen-mutaties komen alleen in de tumor voor en dus niet in het bloed, ze zijn daarmee ook niet overerfbaar.
10. Kunnen klachten van haaruitval, droge huid, onrust/angstgevoelens, pijnlijke spieren en botten, opvliegers, zweetaanvallen, versleten rug en heupen in relatie tot GCT en het verwijderen van de eierstokken bij de operatie?
De eierstokken zorgen voor productie van oestrogenen. Na het verwijderen van de eierstokken bij een operatie stopt de productie van oestrogenen en kom je in de overgang. Bij de overgang kunnen veel verschillende soorten klachten horen, waaronder opvliegers en zweetaanvallen. Deze klachten staan wel in relatie met de overgang, die komt door de operatie, maar niet door de GCT. Er is geen onderzoek in de literatuur gepubliceerd waaruit blijkt dat al deze verschillende klachten voorkomen na GCT.
11. Kan het DICER1 gen één van de oorzaken van GCT zijn? Is dit syndroom DICER1 bekend bij de onderzoeksgroep, mogelijk in relatie tot GCT?
Bij een mutatie in het DICER1 gen komen tumoren van de eierstokken vaker voor. Om specifiek te zijn; sex cord stromaceltumoren. De granulosaaceltumor valt onder deze groep tumoren. Het klopt dat een granulosaaceltumor voor kan komen bij iemand met een mutatie in het DICER1, maar dat is zeldzaam. We weten niet precies hoe deze mutatie zorgt voor het ontwikkelen van GCT.
12. Mag ik bio-identieke hormonen gebruiken na mijn operatie, waarbij beide eierstokken zijn verwijderd?
Na het verwijderen van de eierstokken kom je in de overgang, wat veel klachten kan geven. Om deze klachten tegen te gaan is het geven van (bio-identieke) hormonen een optie. De vraag is alleen of deze hormonen ook veilig zijn bij GCT.
Er zijn verschillende wetenschappelijke artikelen gepubliceerd met onderzoek naar het effect van hormonen op een recidief. Er zijn geen keiharde bewijzen dat het geven van hormonen niet mag, máár ook geen bewijzen dat het veilig is bij GCT. Daarom past wel enige terughoudendheid met het toedienen hiervan. De adviezen zijn dan ook individueel wel verschillend. Onder meer afhankelijk van de leeftijd etc. Het is dus verstandig om dit te overleggen met uw eigen gynaecoloog.