

DNA-mutaties bij zeldzame eierstokkanker

Wetenschap & onderwijs

11 juni 2020

Jaarlijks krijgen twintig vrouwen in Nederland de diagnose granulosaaceltumor

Een granulosaaceltumor is een zeldzame vorm van eierstokkanker. Tot nog toe was bekend dat de meeste volwassen granulosaaceltumoren een mutatie in het DNA van het FOXL2-gen hebben. Uit onderzoek blijkt nu dat ook sprake kan zijn van een mutatie in het TERT-gen of in het TP53-gen. Arts-onderzoeker Joline Roze: “Die verschillen betekenen dat patiënten met deze vorm van eierstokkanker baat kunnen hebben bij een meer gepersonaliseerde behandeling op basis van de genetische kenmerken van de tumor.”

Jaarlijks krijgen twintig vrouwen in Nederland de diagnose granulosaaceltumor. Deze vorm van eierstokkanker wordt vaak in een vroeg stadium ontdekt vanwege klachten als vaginaal bloedverlies (na de menopauze) en buikpijn. De overleving is veel beter dan de meest voorkomende vorm van eierstokkanker. Ongeveer de helft van de patiënten krijgt de ziekte (meerdere keren) terug. De behandeling bestaat uit een operatie waarbij het tumorweefsel wordt verwijderd. Keert de ziekte vaker terug, dan is een aanvullende behandeling nodig. Omdat chemotherapie en hormoonbehandeling bij slechts minder dan de helft van de patiënten effect heeft, is het noodzakelijk om nieuwe behandelingen te zoeken die gericht aanpakken op de tumorcellen. Sinds 2017 werkt het UMC Utrecht aan het ‘ontrafelen’ van de granulosaaceltumor. De kennis over deze vorm van eierstokkanker is inmiddels flink toegenomen. Dat heeft ertoe geleid dat afdeling gynaecologische oncologie nu landelijke bekendheid geniet als expert op het gebied van granulosaaceltumoren. Ronald Zweemer, hoogleraar gynaecologische oncologie, doet samen met Joline Roze en anderen onderzoek naar de granulosaaceltumor.

3500 mutaties per tumor

Het onderzoek van arts-onderzoeker gynaecologische oncologie Joline Roze en collega's laat zien dat granulosaaceltumoren van verschillende patiënten op DNA-niveau verschillen. Ook in één patiënt zijn er verschillen in de DNA-afwijkingen tussen verschillende delen van de tumor. Op zich was al bekend dat dit zich bij kanker voordoet, maar granulosaaceltumoren werden tot nu toe juist gezien als een homogene, gelijke groep tumoren. Het huidige onderzoek laat zien dat de tumoren onderling wel degelijk verschillen, en dat het belangrijk is om hiermee rekening te houden bij de behandeling. Overigens is het aantal mutaties in granulosaaceltumoren in vergelijking met andere typen kanker laag met gemiddeld rond de 3500 mutaties per tumor. Joline ontdekte dat er wel meer DNA-veranderingen zijn als de tumor terugkeert (recidief) dan bij de eerste tumor (bij de diagnose). “Omdat we zowel de DNA van de tumor als het ‘gewone’ DNA uit bloed of speeksel hebben onderzocht, weten we welke fouten er specifiek in het DNA van de tumor optreden.”

Snel delende cellen

Volwassen granulosaaceltumoren (AGCT's) hebben in 95 procent van de gevallen een mutatie in hun FOXL2-gen. Dit lijkt daarmee typisch voor granulosaaceltumoren. Het is nog niet bekend hoe die verandering in het DNA leidt tot het ontstaan van tumorcellen. Meestal worden deze tumoren chirurgisch verwijderd omdat behandeling met chemotherapie weinig effect heeft. “In ons onderzoek zagen we dat er ook sprake kan zijn van granulosaaceltumoren zonder de FOXL2-mutatie”, aldus Joline. “Onder de microscoop zien ze er hetzelfde uit. Ze hebben een soortgelijk mutatieprofiel en mutaties die ook in andere granulosaaceltumoren aanwezig zijn, zoals mutaties in het TERT-gen en het TP53-gen.”

In de studie is het DNA van 46 granulosaceltumoren onderzocht. In snel delende tumorcellen van drie patiënten met zeer ongunstige tumoren werden ziekteveroorzakende mutaties in het TP53-gen gevonden. Dit is het geval bij een klein deel van alle granulosaceltumoren, 8 tot 10 procent. Bij patiënten met deze mutatie vermenigvuldigen de tumorcellen zich mogelijk sneller en keert de ziekte soms snel terug”, legt Joline uit. “Misschien reageren deze tumoren beter op chemotherapie, omdat die zich juist richt op snel delende cellen. Of dat ook echt zo is, gaan we nog verder onderzoeken.”

Gepersonaliseerd

Het bestaan van verschillende mutaties in het DNA van granulosaceltumoren maakt duidelijk dat patiënten met deze vorm van eierstokkanker een gepersonaliseerde behandeling nodig hebben, gericht op de kenmerken van de tumor. “Daarom gaan we nu op grote schaal - combinaties van - medicijnen testen op tumorcellen van individuen patiënten, die we landelijk verzamelen”, zegt Joline. “Op die manier gaan we na welke behandeling het beste aanslaat.”

Het onderzoek van Joline Roze is getiteld Whole Genome Analysis of Ovarian Granulosa Cell Tumors Reveals Tumor Heterogeneity and a High-Grade TP53-Specific Subgroup en is eind mei gepubliceerd in [Cancers](#). Dit onderzoek is mogelijk gemaakt door het [Granulosafonds Philine van Esch](#) in samenwerking met de [Vrienden van het UMC Utrecht](#).