

Bijeenkomst Amersfoort op 11.11.2018

Verslag onderzoeksteam:

Presentatie: Joline Roze; arts-onderzoeker

Jolijn Groeneweg gynaecoloog -onderzoeker

Glenn Monroe moleculaire bioloog (wetenschapper)

Ronald Zweemer gynaecoloog/oncoloog onderzoeksleider

Presentatie met sheets door Joline Roze:

Uitleg over plaats van de granulosa-cellen:

Granulosa-cellen zitten in het steunweefsel van de eierstokken en ook in de rijpe eiblaasjes.

Granulosa-cellen vormen oestrogenen ofwel oestradiol. Dat is de reden dat tumorcellen hormonen produceren.

Granulosa-cel tumor is zeldzaam. Het gaat om 2 tot 5% van alle eierstokkanker wat neer komt op 17 nieuwe diagnoses per jaar.

Het is een laaggradige tumor wat betekent dat deze in het algemeen langzaam groeit.

Er zijn 2 subtypen: adult (95%) en juveniel (5%)

Bij het adult type heeft 97% het Fox L 2 gen mutatie. De gemiddelde leeftijd bij diagnose is tussen 50 en 55 jaar maar kan ook jonger.

Een recidief kan zich nog 20 jaar na diagnose openbaren .

Juvenile gct komt voor op de gemiddelde leeftijd van 13 jaar maar kan zich ook tussen 0- 67 jaar aandienen. Een recidief openbaart zich meestal binnen 3 jaar.

Het doel van het onderzoek is de tumor beter begrijpen en nieuwe aangrijpingspunten vinden voor een gerichte behandeling.

Het team zoekt naar genetische veranderingen die een rol spelen in het ontstaan en de ontwikkeling van GCT. En dan kunnen ze kijken of deze veranderingen, aangrijpingspunten kunnen zijn voor behandeling.

Ook zoeken ze naar een goede marker voor tumor activiteit in het bloed.

Nu wordt er gekeken naar Inhibine en soms ook naar AMH en Oestradiol, maar men ziet dat deze nog vaak fluctueren. Ook ten opzichte van elkaar. Daarom is het goed om te kijken of men een betere tumor marker kan vinden die niet alleen iets zegt over de aanwezigheid, maar ook over de activiteit van de tumor. Bij vrouwen die nog menstrueren is de Inhibine nog sterker fluctuerend en daarom nog minder makkelijk te interpreteren.

Hoe gaat het team te werk?

Omdat er zo weinig patiënten zijn, moet er landelijk gezocht worden naar materialen. Maar omdat er een enorme administratieve rompslomp vast zit aan elk stukje weefsel wat men wil verkrijgen, concentreert zich het opvragen van weefsels bij 5 grotere ziekenhuizen te weten het AMC in Amsterdam, UMC Utrecht, UMC Groningen, en UMC Leiden en het Catharina ziekenhuis in Eindhoven. Deze hebben hun toezegging gedaan om mee te werken en de commissies van die ziekenhuizen hebben groen licht gegeven. Het volgende centra zal het prinses Maxima centra zijn voor kinderoncologie omdat daar ook de jongeren met Juvenile GCT zitten.

De landelijke toezichtcommissie is akkoord met het onderzoek en de onderzoeksvragen, maar elk deelnemend ziekenhuis heeft ook zijn eigen afweging te maken. Het moet medisch/ethisch verantwoord zijn. Als patiënten groep kunnen wij hierin van betekenis zijn. Het gaat immers veelal om ons te beschermen maar als wij aangeven zelf weefsel te willen afstaan tbv het onderzoek, zal dat mogelijk een positief effect hebben op de toetsingscommissie.

De regels zijn vrij strikt dus als je zelf weefsel aanbiedt uit een ander centra, zal het niet eenvoudig zijn om het weefsel af te staan. Het kan dan wel ingevroren worden. Mogelijk kan je als patiënt je eigen weefsel "opeisen". Hier moeten we als patiëntengroep onderzoek naar gaan doen.

De deelnemende centra laten weten aan het onderzoeksteam, als er een operatie is met een gct patiënt en dan haalt het onderzoeksteam het weefsel op. Joline staat letterlijk te wachten achter de operatiekamer.

Het team krijgt een klein stukje weefsel van de tumor. Met een deel onderzoeken ze het DNA van de tumor. En dan niet een klein deel maar het hele genoom omdat ze nieuwe veranderingen willen zoeken. Dit weefsel kan ingevroren bewaard blijven. Het mooiste is, als men het hele genoom wil onderzoeken, om dat te doen met vers ingevroren weefsel. Er zijn nu 30 patiënten die mee doen uit de vijf centra.. Het andere deel gebruiken ze vers. Hiermee kunnen ze de tumor buiten het lichaam opkweken. Op den duur kunnen ze dan aan het gekweekte deel medicijnen geven en kijken hoe het daarop reageert. Als het goed reageert kunnen ze betreffende patiënt dat medicijn geven. Dat is nu nog toekomstmuziek. Het team kan het weefsel nu vier tot zes weken laten groeien. Dat is echter nog te weinig om er verder onderzoek mee te doen want dan zou het zo'n half jaar moeten groeien maar het vordert gestaag. In DNA zitten veel veranderingen zoals haarkleur en ogen maar het team gaat dus alleen op zoek naar veranderingen die in de tumorcellen een rol spelen. Vandaar dat ze ook het bloed van de patiënten verzamelen. Dat heet ctDNA; circulerend tumorDNA

Welke veranderingen spelen een rol in het ontstaan en de progressie van de granulosaceltumor? Hoe veranderen tumoren over de tijd? Zijn die cellen die men als eerste onderzocht nou heel erg hetzelfde of verschillen ze erg naar verloop van tijd? En zijn de cellen uit verschillende locaties in het lichaam nou hetzelfde of verschillen die ook van elkaar? Als ze hetzelfde zijn maakt het de behandeling wel makkelijker.

Om het hele genoom te onderzoeken kost 1000 tot 1500 euro. Het is stukken goedkoper dan vroeger maar desondanks is het nog steeds veel geld. Je hebt een sample en een bloedmonster per patiënt nodig.

Het DNA bestaat ongeveer uit 4 verschillende bases: een C-G-A-en T afgekort en die vormen paren met elkaar. Bijvoorbeeld een A en T of een C en een G die met elkaar in verbinding staan. Als zij dat krijgen, van het hele genoom, al die basen staan in een bepaalde volgorde. Van het hele genoom krijgen ze al die ruwe data binnen. Het is lastig om daar doorheen te komen. De bioinformaticus van de afdeling genetica helpt het team hierbij. Er is een data- analyseplan opgesteld hiervoor hoe ze uit die enorme data de veranderingen kunnen halen..

Je kan op chromosoom of op gen nivo kijken.

Het bloedonderzoek naar Ct DNA =circulerend tumor dna

Doel : onderzoeken van korte stukjes DNA uit de bloedbaan, die afkomstig zijn van de tumor, met de vraag of dat iets zegt over de aanwezigheid of hoeveelheid tumor. Men hoopt dat dit de activiteit van de tumor weerspiegelt. Men is dus op zoek naar iets wat goed de tumoractiviteit zou kunnen monitoren.

Conclusie en toekomstplannen:

Men doet verschillende onderzoeken om meer te leren over granulosaceltumoren: dus DNA onderzoek: welke veranderingen spelen een rol?

Granulosaceltumoren in 3D kweken teneinde medicatie te testen.

Bloedonderzoek naar een nieuwe tumormarker die aanwezigheid en activiteit van de tumor weerspiegelt.

Uitbreiding van (inter)nationale samenwerking.

Amersfoort 11/11 2018 GCT bijeenkomst.

Vragen gesteld aan onderzoeksteam en dr. Zweemer

Initiële diagnoses

1. Waarom wordt het tumorweefsel niet standaard onderzocht op FoxL2 mutatie?

Er vinden nogal een misdiagnoses plaats.

A. Indien er twijfel bestaat over de diagnose wordt dit laagdrempelig gedaan. Het wordt niet gedaan wanneer er geen twijfel is over de diagnose of het om een recidief gaat.

2. Waarom worden er geen receptoren bepaald in de initiële pathologie van het tumor weefsel?

A. Het is nog niet wetenschappelijk aangetoond dat een behandeling met hormoontherapie dan beter uit de verf komt. En we weten ook nog niet welke hormonen we dan moeten hebben als we weten wat de gevoeligheid is van de receptoren. Als onderzoeker hebben we het liefst dat je iets doet in onderzoeksverband en niet zo maar wat geeft, zodat andere (toekomstige patiënten) er ook wat aan hebben. Als 10 verschillende mensen 10 verschillende hormoontabletten nemen, dan weet je nooit goed wat werkt en wat niet. Er zijn verschillende typen hormoontabletten (aanmaakblokkers en receptor blokkers) Er is nu een studie gaande in Amsterdam (ook voor gct patiënten) voor een nieuwe oestrogene receptorblokker. Dit wordt er eentje die heel goed wordt uitgezocht.

B. Vraag 2A: In Amerika zie je vaak dat er combinaties van hormoontabletten gegeven worden. Hoe zit dat hier? Meer is niet altijd beter. Het zal soms ook afhangen van de relatie van de informatie van de farmacie en de kennis van de arts, maar belangrijk is dat je dingen doet in studieverband om op den duur meer inzicht te krijgen wat werkt en wat niet.

Vraag 2B: Hoe word de afweging gemaakt wat betreft hormoontabletten want de kennis is niet altijd wijd verspreid omdat artsen geen of heel weinig GCT patiënten hebben

.A. Het is voor jullie als patiëntengroep heel belangrijk dat je kritisch kijkt .Stel je arts dan ook kritische vragen. Laat hem vertellen hoe hij/zij de afweging maakt.

Dr. Zweemer wil graag zijn kennis delen met ons als patiëntengroep en wil best een lijst maken van wat er is aan behandeling en welke chemo therapie enz.

3. Wat voor verschil maakt het of GCT zich aandient in de vorm van solide tumoren of in de vorm van cystes?

A. We weten dat nog niet of dat wat uit maakt. Het is in alle gevallen van belang dat de tumor er in zijn geheel wordt uitgehaald en dat zal bij een cysteuze tumor lastiger zijn .(lekkage)

4. Wat is het verschil tussen adult en juveniele GCT?

A. Zie onderzoeksverslag

Behandeling en controles

5. Zijn er nieuwe richtlijnen voor de behandeling van GCT? Is er een vergelijking gedaan met de internationale richtlijnen?

A. De richtlijnen die er bestaan zijn feitelijk een onderdeel van eierstokkanker in het algemeen en GCT valt daaronder. Maar echte richtlijnen voor GCT zijn er nog niet. Voor 17 patiënten per jaar zullen die er niet gauw komen..

6. Waarom krijgt niet iedere patiënt controles op inhibin A en B en AMH?

Dat zou in principe wel moeten gebeuren.

Je kan samen besluiten om te stoppen met elke keer te onderzoeken.

Wat lees je uit Inhibine A?

A. Dat is een moeilijke. Soms zet B je op t verkeerde spoor en kijk je verder naar AMH en of A. Als B zo goed was dan kon je A laten zitten maar soms zet B je op t verkeerde spoor.

7. In geval van stijgende inhibin waarde en het vermoeden op een recidief:

-wordt gewacht tot de tumor(en) zichtbaar zijn op scan om vervolgens te gaan opereren of
-wordt begonnen met aromatase remmers (eventueel in combinatie met andere medicijnen) om de groei van de tumor(en) te proberen te vertragen en hierdoor de operatie zolang mogelijk uit te stellen?

A. Als er niks te zien is, kun je moeilijk gaan behandelen want hoe meet je dan of de behandeling aan slaat? Aan opereren zitten nadelen, Je brengt schade toe (verklevingen) dus er zit een eindigheid aan hoe vaak je dat kunt. Dus uitstellen van opereren als dat kan, en in overleg is zeker de moeite waard om mee te wegen.

8. Kan er een recidief zijn zonder dat de AMH waarde is gestegen?

A. Een snel stijgende Inhibin zegt niet altijd wat. Het is voor dr. Zweemer een oranje licht. Dus: alert zijn. Soms maak je dan een scan en moet je heel goed zoeken wil je iets zien. Soms zie je (nog) niks op de scan. En soms zie je dat de inhibine langzaam stijgt maar dan zie je op de scan wel al een groter tumor.

Als je vaker bent geopereerd dan zie je op de scan ook de littekens en dergelijke waardoor het soms moeilijker wordt te duiden of een plekje GCT is of niet. Dat kan een nadeel zijn van een CT.

50% van de GCT gediagnosticeerde krijgt nooit een recidief en zij hoeven ook geen scan te maken en hebben geen behandeling nodig. Ze blijven alleen gecontroleerd worden op de tumormarker.

Bij een recidief zit het meestal ergens in de buik als het kans krijgen om te groeien. Uiteindelijk als het heel lang duurt kan het ook via de bloedbaan in de longen, lever of de milt terecht komen Maar dat is zeldzaam.

GCT zijn ronde bolvormige laesies en groeien niet invasief?! Antwoord: als het niet invasief groeit kan het nog wel tot in de bodem van het weefsel (darm) groeien, bijvoorbeeld. Niet alles is eenvoudig weg te schrapen.

9. Wat maakt dat de Inhibin zo erg verschillend in hoogte is bij alle patiënten zonder dat je dit terug lijkt te zien in het aantal tumoren?

A. Dat is niet bekend. En uit onderzoeksverslag blijkt dat hier ook onderzoek naar wordt gedaan.

10. Hoe wordt gedacht over de effectiviteit van chemo -en of radio therapie?

A. Er zijn verschillende behandelingen mogelijk. Chemo, hormonale th. en bestralen. Dokters kiezen het liefst voor de meest effectieve therapie. Dat kan hormoontherapie zijn of opereren of chemo therapie.

De Bep chemo is t meest effectief. maar het nadeel daarvan is dat deze ook de meeste bijwerkingen geeft. En dat je dat misschien niet lang volhoudt terwijl bij GCT wel zou moeten. Carbo/Platin reageert

iets minder vaak goed, maar geeft minder bijwerkingen. Dus het is vaak afhankelijk van wat je beoogt, (Tijd winnen, of de tumor kleiner maken zodat de tumor daarna operatief verwijderd kan worden) Maar ook van wat iemand kan hebben en of er andere aandoeningen of ziektes mee spelen.

Waarom het nou zo is dat de ene pat wel en de ander niet goed reageert op dezelfde therapie, dat weten we nog niet. Maar de effectiviteit bepaald altijd de volgorde van wat je inzet.

In geval van chemotherapie, welk regime heeft uw voorkeur?

A. Zie antwoord 10.

Onderzoek

12. Is er een plan om de controles en de behandeling voor GCT patiënten in Nederland te centraliseren? Zo ja, Waar?

A. Nee nu nog niet, buiten dat we onderzoek doen in Utrecht. Maar het is nog een heel lastig traject om iets centraal geregeld te krijgen ivm privacywetgeving en allerlei toetsingscommissies .

13. Is het verstandig om centraal een bio bank met weefsel/bloed op te bouwen van GCT Patiënten in Nederland om toekomstig onderzoek te bevorderen/vergemakkelijken?

A. zie onderzoeksverslag

14. Hoe kan onze groep patiënten bijdragen aan het bevorderen van het onderzoek dat u leidt?

A. Als patiëntengroep kan je actief en alert zijn in wat jullie zelf willen. Het contact wat we nu hebben moeten we vasthouden en elkaar goed informeren. Dat levert aan beide kanten eyeopeners op.

15. Is er een centrum (internationaal) dat zich richt op onderzoek naar GCT?

A. zie onderzoeksverslag

16. Is er overwogen om aan te sluiten bij bestaand onderzoek?

A. Er is contact met buitenlandse onderzoekers.

17. Waar richt het onderzoek zich op? enz.

A. zie onderzoeksverslag

Overige vragen:

18. Hoe kan het dat de wachttijden op bloeuitslagen zo verschillend zijn? (Sommige patiënten moeten zes weken wachten)

A. De wachttijden komen door budgettaire overwegingen. Het is niet perse duur maar wel tijdrovend en als je de kosten kunt drukken door veel buisjes bloed tegelijkertijd in onderzoek te nemen dan moet je dat doen. Inhibin A wordt minder vaak aangevraagd dus de wachttijd daarvan is langer. Als beide uitslagen binnen zijn dan wordt het bekeken en besproken door een Multi disciplinair team en zo nodig een behandeling voorgesteld en pas daarna wordt de patiënt ingelicht.

Het is een eyeopener voor het onderzoeksteam dat de patiënt van elke 12 weken (naar de volgende controle) er al zes kwijt is aan spanning door wachten op de uitslag.

19. Is het verstandig om estradiol (of andere medicatie) te nemen tegen overgangsklachten.

A. In principe kan dit niet zoveel kwaad, immers de tumor produceert zelf al oestrogenen

Niet iets om je echt zorg over te maken. Je weet dus ook (nog) niet of ze daardoor harder gaan groeien. Je kan dit ook niet per patiënt onderzoeken. Dit moet onderzocht worden in het lab, als we tumorcellen langdurig hebben kunnen kweken. Dus wij geven wel oestradiol zolang als mensen niet boven de 55 jaar zijn.

Bij twijfel doe je niks. Als je niks ziet is moeilijk te behandelen want je ziet niks. Je zult dan moeilijk een behandeling kunnen krijgen.

20. Manieren van operatie: Is het vaak een buikoperatie of anders?

A. Met een kijk operatie kun je soms de dingen niet goed weghalen en bovendien bij recidief zit het vaker op meerdere plekken.

21. Cyberknife of RFA?

A. Als je met de rug tegen de muur aan staat, als je niet meer durft te opereren, dan pas denk je aan dit soort technieken. Je kunt met deze technieken er niet mooi er omheen weghalen, dus opereren zal de voorkeur hebben.

Opereren maakt schade opereren zorgt voor verklevingen er zit dus wel een grens aan.

22. Is Hipec een mogelijkheid?

A. Het is verwarmde chemo therapie na een debulking ;spoelen met chemo. Wordt wel gedaan bij de meest voorkomende vormen van eierstokkanker. De resultaten zijn er (nog) niet . Ook hier het liefst in onderzoeksverband aanbieden zodat duidelijk wordt of het effectief is.

23. Zijn alle onderzoeken die gedaan worden ook te vinden voor artsen want zo kunnen zij van elkaar leren?

A. Het mag niet om privacy overwegingen. Wel via onderzoek. Hierin kunnen we als patiënt zelf ook wat doen door bijvoorbeeld toestemming te geven.