

## **Nieuwsbrief Onderzoek Granulosaceltumoren**

### **Derde nieuwsbrief, april 2020**

*For English, please see below*

In deze nieuwsbrief geven we u graag een update over het landelijke onderzoek naar granulosaceltumoren. Dit onderzoek is gestart in het UMC Utrecht dankzij steun van het Granulosafonds Philine van Esch.

Momenteel zijn er al meer dan 100 patiënten die deelnemen aan het onderzoek, nog geen twee jaar na de start van de studie. Dit is maar liefst vijf keer zoveel als het aantal patiënten dat in een jaar de ziekte krijgt. We vinden het bijzonder hoe patiënten actief willen bijdragen aan het onderzoek. Dit is van groot belang bij onderzoek naar een zeldzame ziekte. Hoe meer data we kunnen verzamelen, hoe beter we de verschillende onderzoeksvragen kunnen beantwoorden.

We proberen ondanks deze bijzondere tijd waarin het COVID-19 virus heerst en daardoor het grootste deel van het wetenschappelijk onderzoek stil ligt, ons onderzoek zo goed mogelijk door te laten gaan. Wij gebruiken deze tijd om de data die we inmiddels verzameld hebben te analyseren en de resultaten op te schrijven. Helaas is ook de geplande internationale bijeenkomst met patiënten en onderzoekers niet door gegaan. Maar natuurlijk hebben en houden we nauw contact met de patiënten organisaties en onderzoekers.

#### **DNA onderzoek granulosaceltumoren**

Het afgelopen jaar zijn we druk bezig geweest met het verzamelen van tumorweefsel, om dit vervolgens te gebruiken voor DNA onderzoek. Uit dit onderzoek is gebleken dat granulosaceltumoren van verschillende patiënten op DNA niveau verschillen, maar ook binnen één patiënt zien we verschillen in DNA afwijkingen tussen tumorlocaties. Het aantal mutaties in granulosaceltumoren is laag in vergelijking met andere typen kanker, gemiddeld ligt dit rond de 3500 mutaties per tumor. Wij vonden dat er meer DNA veranderingen werden gevonden als de tumor terugkwam dan bij de eerste keer dat de tumor optrad. Omdat we zowel het DNA van de tumor als het bijbehorende gewone DNA (verkregen uit bloed of speeksel) hebben onderzocht, hebben we kunnen vaststellen welke fouten in het DNA er specifiek in de tumor optreden.

Een verandering in het zogenaamde FOXL2 gen die typisch lijkt voor deze tumorsoort. Hoe deze verandering in het DNA zorgt voor het ontstaan van de tumor is nog niet bekend. Daarom hebben we in GCTs die deze mutatie niet hebben onderzocht welke DNA veranderingen aanwezig zijn die mogelijk hebben bijgedragen aan het ontstaan van de tumor. Tenslotte vonden we dat een klein deel (8-10%) van alle tumoren een mutatie in het TP53 gen heeft. We zien in de kleine subgroep van GCT patiënten met deze mutatie dat de tumorcellen zich mogelijk sneller vermenigvuldigen en/of dat de ziekte sneller terug komt. Misschien reageren deze tumoren ook wel beter op chemotherapie, omdat chemotherapie juist aangrijpt op snel delende cellen. Of dit ook daadwerkelijk zo is, moet in een volgende stap nog onderzocht worden.

#### **Samenvattend zijn de belangrijkste bevindingen van dit onderzoek:**

- Granulosaceltumoren verschillen op DNA niveau zowel tussen patiënten als binnen één patiënt.
- Niet alle granulosacellen hebben een FOXL2 mutatie.
- Een mutatie in TP53 speelt een rol in een subgroep van granulosaceltumoren.

### **Medicijnen testen op celkweken**

We kweken de granulosaaceltumorcellen in het lab, om te onderzoeken hoe de tumorcellen reageren op verschillende combinaties van medicijnen. Op dit moment zijn we in staat om binnen 2-3 weken nadat we weefsel hebben verkregen bij een operatie, voldoende cellen te kweken om daarop verschillende medicijnen te testen. We onderzoeken hierbij verschillende combinaties van chemotherapie, hormoontherapie en mogelijke nieuwe (gerichte) medicijnen. We hopen hierdoor een beeld te krijgen welke (combinaties van) medicijnen effectief kunnen zijn in het behandelen van granulosaaceltumoren.

### **Ziekte activiteit meten**

We onderzoeken nieuwe beeldvormende technieken zoals PET-scans om te zien of deze methoden kunnen helpen om de activiteit van de ziekte weer te geven. Dit kan mogelijk helpen om bijvoorbeeld als de ziekte terug komt, te besluiten wanneer en welke behandeling gestart moet worden. Er zijn ook PET-scans die gebruik maken van een stofje die aan een hormoon receptor bindt. We onderzoeken of hiermee in beeld kan worden gebracht of de tumor gevoelig is voor hormoon behandeling. Ook kan een PET-scan mogelijk helpen om tijdens een behandeling tussentijds het effect van de behandeling te voorspellen. Daarnaast onderzoeken we korte stukjes DNA die door de tumor in het bloed worden uitgescheiden, dit wordt circulerend tumor DNA (ctDNA) genoemd. We onderzoeken of dit zogenaamde ctDNA, naast de tumormarkers oestrogeen en inhibine, iets kan zeggen over de activiteit van de tumor.

### **Patiënten participatie**

Afgelopen november was er weer een bijeenkomst met de GCT patiënten en de onderzoeksgroep. Hierbij hebben we het gehad over het onderzoek waarmee we bezig zijn, gebrainstormd over de toekomst van het onderzoek en jullie klinische vragen gerelateerd aan het onderzoek behandeld. We blijven het iedere bijeenkomst die we bijwonen weer bijzonder vinden om als onderzoekers zo dicht bij de patiënten te staan, jullie zijn de motor achter het onderzoek! Vanuit twee persoonlijke initiatieven was er extra geld voor het onderzoek opgehaald, dat werd uitgereikt middels een cheque (zie foto), geweldig! Het is fijn om te merken dat jullie ons al goed weten te vinden en wij merken dat we vanwege het onderzoek en de daardoor vergaarde kennis ook steeds meer verwijzingen krijgen vanuit heel Nederland. Vanwege de internationale belangstelling voor dit onderzoek hebben we van deze nieuwsbrief ook een Engelse versie gemaakt.

Namens de betrokken onderzoekers,

Joline Roze, Glen Monroe, Jolijn Groeneweg, Gijs van Haften en Ronald Zweemer De onderzoeksgroep krijgt tijdens de GCT bijeenkomst cheques uitgereikt t.b.v. GCT onderzoek

---

### **Newsletter Granulosa cell tumour research Third newsletter, April 2020**

We would like to update you via this newsletter on our granulosa cell tumour research activities. This research is financially supported by the Granulosafonds Philine van Esch and started in the University Medical Center Utrecht. Currently, within two years after we started, more than 100 patients are participating in the study. This number comprises five times the yearly occurrence of the disease in The Netherlands. We feel that it is very special how patients want to actively contribute to the research. This is really important in rare disease research, since the more data we can collect, the better we will be able to investigate different research questions. Despite the current COVID-19 virus pandemic and the effects on healthcare and research, we try to continue our research as well as possible. Therefore, we use this time to analyze the data that we currently have and write down the results for eventual

publication in a scientific journal. Unfortunately, the planned international GCT meeting was also cancelled, but of course we will stay in touch with our contacts and other GCT researchers.

### **Research on granulosa cell tumour DNA**

In the previous years, we collected GCT tissue to investigate the DNA of the tumour. The results showed that the mutations we find in the DNA of GCTs differ between patients. Also, within one patient we find differences between tumor locations. The number of gene mutations in GCTs is low in comparison to other cancer types, with an average of 3500 mutations per tumour. We found more mutations in recurrent tumours than in the tumours at diagnosis. Since we investigated both the tumour DNA and corresponding normal DNA (from blood or saliva) we were able to detect which genetic changes were specific for the tumour. Approximately 95% of the patients with a GCT has a specific mutation in the FOXL2 gene. How this mutation results in the evolution of the tumour is not yet known. Therefore, we also investigated the DNA of GCTs that do not have this mutation, to determine which variants might have led to tumour development. Finally, we found that a small subgroup (8-10%) of the tumours had a mutation in the TP53 gene. In this small subgroup, the cell of these tumours seemed to divide more often and/or the disease recurred more rapidly. These tumours could potentially respond better to chemotherapy, since chemotherapy attacks rapidly dividing cells. This needs to be further investigated in future research before we can draw this conclusion.

### **In summary, the most important findings of this study include:**

- The mutations we find in the DNA of GCTs differs between and within patients.
- Not all GCTs harbor a mutation in the FOXL2 gene.
- A TP53 gene mutation occurs in a subgroup of GCTs.

### **Drug screens on cultures of granulosa cell tissue**

To test the effect of different (combinations of) drugs, we culture granulosa cell tumour cells in the laboratory. At this stage, we succeeded to perform drug tests within 2-3 weeks after the tissue was removed at surgery. We investigate different combinations of chemotherapy, hormone treatment and potential novel (targeted) treatments. This would hopefully provide us novel insights on potential effective (combinations of) drugs in the treatment of GCTs.

### **Measure disease activity**

We evaluate different imaging techniques such as PET-scans, to investigate if these methods could measure disease activity. This could particularly be helpful at disease recurrence, to determine when and which treatment should be given. Some PET-scans use a substance that binds to hormone receptors. We investigate if this could be useful to visualize the potential sensitivity to hormone treatment. Also, PET-scanning could potentially help during treatment to predict the response to treatment. As another potential novel measure of disease activity, we investigate short DNA fragments that are shed by the tumour in the blood circulation. This is called circulating tumour DNA, or ctDNA. We currently investigate whether ctDNA, next to the tumour markers estrogen and inhibin, help us to determine the disease activity.

### **Patient engagement**

Last November, our research group again joined the GCT patient meeting. We discussed the research progress and ongoing projects, brainstormed on future directions and the patients were able to ask both clinical and research related questions. For us researchers, it remains important and special to be in close contact with GCT patients, YOU are the driving force behind the research! At the end of the meeting, we received two cheques (see picture) with money collected via individual initiatives, amazing!

It is great to experience how patients know how to contact the research group and we receive many patients from throughout the country in our hospital, potentially due to the increased knowledge we now have on GCTs. Due to the international interest in our research, we decided to make also an English version of the newsletters from now on.

On behalf of the involved researchers,  
Joline Roze, Glen Monroe, Jolijn Groeneweg, Gijs van Haften and Ronald Zweemer The research group at the GCT patient meeting receiving financial support for GCT research