



Nieuwsbrief TAMARISK-studie

Het is alweer ruim een jaar geleden dat de vorige uitgave van onze nieuwsbrief verscheen; hoogste tijd voor een nieuw nummer dus! Hierin vindt u in de eerste plaats weer een overzicht van de stand van zaken voor de verschillende onderdelen van ons onderzoek naar tamoxifengerelateerde maligniteiten van het corpus uteri. Daarnaast laten we u een aantal eerste resultaten zien van analyses op gegevens en materiaal van patiënten in het retrospectieve deel van de studie. Tot slot is er aandacht voor nieuwe literatuur.

Stand van zaken retrospectief deel

Verzameling van gegevens en materiaal

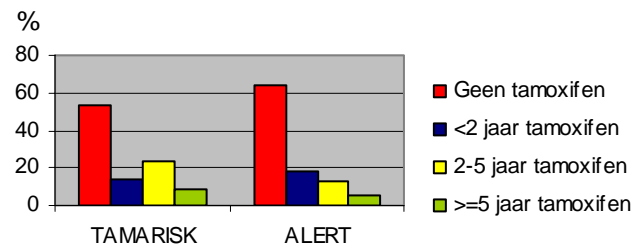
- In de eerste helft van dit jaar hebben alle IKC's de gegevensverzameling uit medische dossiers voor dit deel van de studie afgerond en zijn de gegevens ingevoerd.
- In de eerste helft van dit jaar hebben we alle pathologie laboratoria die nog geen paraffinemateriaal hadden opgestuurd nog een keer benaderd. We hebben nu op een paar na van alle patiënten met een maligniteit van het corpus uteri na een mammacarcinoom paraffinemateriaal ontvangen. Dit vinden wij een prachtig resultaat en wij willen u dan ook heel hartelijk bedanken voor uw medewerking!

Tamoxifengebruik en sterfte: een eerste vergelijking met de ALERT-studie

- In het retrospectieve deel van de TAMARISK-studie zijn uiteindelijk 332 patiënten geïnccludeerd die in de kankerregistratie stonden geregistreerd met een maligniteit van het corpus uteri na een mammacarcinoom in de periode 1996-2001. In de Nederlandse ALERT-studie* waren 309 patiënten opgenomen met een maligniteit van het corpus uteri na een mammacarcinoom in de periode 1987-1996.
- Bij de patiënten die zijn geïnccludeerd in de TAMARISK-studie ligt het percentage dat (langdurig) tamoxifen heeft gebruikt duidelijk hoger dan in de ALERT-studie.

*ALERT: Bergman et al. Lancet 2000;356:881-887.

Tamoxifengebruik in ALERT en TAMARISK



- De mediane follow-up na diagnose van de maligniteit van het corpus uteri is 3,3 jaar in de TAMARISK-studie ten opzichte van 2,5 jaar in de ALERT-studie. In beide studies was bij registratie van de gegevens ongeveer 40% van de patiënten overleden.
- Op dit moment zijn we nog bezig met een controle van de geregistreerde doodsoorzaken voor de TAMARISK-studie. Verder is aan het CBS toestemming gevraagd om voor de patiënten waarvoor de doodsoorzaak onbekend is een koppeling te maken met de landelijke doodsoorzakenregistratie.
- Voorlopige analyses van de TAMARISK-gegevens laten zien dat wanneer gekeken wordt naar sterfte aan de maligniteit van het corpus uteri de 3-jaars overleving slechter is in de groep die langdurig tamoxifen heeft gebruikt in vergelijking met de groep die geen tamoxifen heeft gebruikt. Dit komt overeen met de resultaten uit de ALERT-studie.

Revisie van het paraffinemateriaal

- De bij het onderzoek betrokken pathologen Dr. van Boven en Dr. Hollema hebben inmiddels het materiaal van alle patiënten gereviseerd.
- Doordat de pathologen er uiteindelijk voor gekozen hebben het paraffinemateriaal zoveel mogelijk gezamenlijk in series te reviseren, heeft het gehele proces van de revisies veel meer tijd in beslag genomen dan oorspronkelijk gepland. Wij streven er nu naar in januari en februari het ingestuurde materiaal terug te sturen.

Eerste resultaten array-CGH

- Om te kijken naar genetische veranderingen wordt gebruik gemaakt van array-Comparative Genomic Hybridization (array-CGH). Hiervoor wordt DNA geïsoleerd uit paraffinemateriaal en gehybridiseerd op een BAC-array. Dit gebeurt in eerste instantie voor 25 patiënten met een endometrioid adenocarcinoom die langdurig tamoxifen hebben gebruikt en 25 controle patiënten die geen tamoxifen hebben gebruikt en zijn gematcht op leeftijd en morfologie.
- Tot nu toe is array-CGH gedaan voor 20 tumoren (10 na gebruik van tamoxifen en 10 controles). Het gemiddelde aantal afwijkingen was 6 (0-18) in de tamoxifen groep en 10 (0-34) in de controle groep. De meest voorkomende afwijkingen in de totale groep waren een toename op chromosoom 1q en verlies van chromosoom 13.
- Deze voorlopige resultaten geven geen indicatie voor de aanwezigheid van specifieke tamoxifen-gerelateerde genetische veranderingen. Na afronding van de array-CGH van de resterende 30 samples van endometrioide adenocarcinomen, zullen we de verschillen in meer detail bekijken.
- Als het aantal patiënten in het totale cohort met een carcinosaroom voldoende blijkt, zal eenzelfde vergelijking worden gemaakt tussen carcinosaromen met en zonder voorafgaand tamoxifengebruik.

Stand van zaken prospectief deel

- Op dit moment is er vriesmateriaal verzameld van 170 patiënten met een maligniteit van het corpus uteri na een mammacarcinoom.
- Inmiddels zijn micro-arrays gedaan met vriesmateriaal van in totaal 53 patiënten. De kwaliteit van het uit het vriesmateriaal geïsoleerde RNA is goed.
- Omdat we op dit moment nog niet voor alle patiënten beschikken over gegevens over de duur van het tamoxifengebruik, is het is nog te vroeg om een analyse van de gegevens van de micro-arrays te doen.
- De IKC's zijn bezig om aanvullende gegevens over de patiënten te verzamelen uit het medische dossier. Zij doen dit een

half jaar na de uterusextirpatie, zodat eventuele aanvullende behandelingen in principe zijn afgerond. Dit betekent dat het relatief lang duurt tot wij gegevens hebben over de duur van het tamoxifengebruik. Daarom vragen we de betrokken gynaecoloog sinds afgelopen zomer niet alleen of een patiënte tamoxifen heeft gebruikt, maar ook om een indicatie te geven van de duur van het tamoxifengebruik bij inclusie van een patiënte in de studie.

- Recent hebben wij besloten om nog tot en met halverwege volgend jaar door te gaan met de verzameling van vriesmateriaal. Na de jaarwisseling zullen wij ons echter wel specifiek gaan richten op tumoren waar we er nog relatief weinig van hebben. Wij zullen u actief benaderen wanneer we met de signalering via PALGA tumoren identificeren die in deze categorie vallen. Verder willen wij u vragen om in de komende periode alle nieuwe patiënten die langdurig (meer dan 5 jaar) tamoxifen hebben gebruikt zelf bij ons te melden, zodat we die ook nog kunnen includeren. Deze patiënten kunnen wij niet identificeren met de signalering via PALGA.

Nieuwe literatuur

- Swerdlow and Jones and the British Tamoxifen Second Cancer Study Group. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. JNCI 2005;97(5):375-84.
- Hoogendoorn, Casparie en Van Leeuwen en de TAMARISK-groep. Snelle signalering van nieuwe patiënten met kanker via het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) zodat tumormateriaal kan worden ingevroren voor moleculair-epidemiologisch onderzoek. Ned Tijdschr Geneeskd. 2005;149(40):2222-7.

Heeft u een nieuwe patiënte met een maligniteit van het corpus uteri na langdurig tamoxifengebruik?

Bel dan: ☎ 020-512 2511 ☎ !

E-mail: g.d.leeuw@nki.nl