

Grootschalig klinisch gebruik van de MammaPrint niet aan de orde

# Het feilen van een borstkankertest

dr. V.T.H.B.M. Smit,  
Pathologie, Leids Universitair  
Medisch Centrum (LUMC),  
Leiden

prof. dr. J.W.R. Nortier,  
Klinische Oncologie, LUMC,  
Leiden

prof. dr. C.J.H. van de Velde  
Oncologische Chirurgie, LUMC,  
Leiden

Correspondentieadres:  
v.t.h.b.m.smit@lumc.nl;  
c.c.: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling  
gemeld.

De MammaPrint is een diagnostische test die zou moeten uitwijzen welke vrouwen met borstkanker baat hebben bij adjuvante chemotherapie. Het standaard inzetten van deze dure test bij alle borstkankerpatiënten is niet zinvol en werkt alleen maar kostenverhogend.

**B**ij de opening van een nieuw kantoor van het bedrijf Agendia in Amsterdam pleit één van de oprichters van het bedrijf, prof. dr. R. Bernards, ervoor dat alle patiënten bij wie borstkanker wordt geconstateerd zelf het initiatief nemen de diagnostische test MammaPrint te vragen. ‘We zijn in Nederland erg behoudend en het principe “better safe than sorry” geldt ook bij het geven van een chemokuur’, zegt Bernards. De winnaar van de Spinozapremie in 2005 ontwikkelde de test samen met moleculair bioloog Van ’t Veer en patholoog Van de Vijver in 2002. Het Innovatieplatform riep de test in mei uit tot één van de meest baanbrekende zorginnovaties. Ook de Borstkankervereniging Nederland is positief over deze nieuwe test en dringt bij minister Klink aan op snelle landelijke invoering.

Toch zijn er nog wel enkele kritische kanttekeningen te maken over het gebruik van de MammaPrint bij alle nieuwe borstkankerpatiënten.

## Validatie

Bij de MammaPrint wordt de RNA-expressie van 70 genen bepaald uit vriesmateriaal van de primaire tumor. Op basis van de testuitslag wordt de patiënt in een laag- of hoogrisicogroep ingedeeld. Alleen de hoogrisicopatiënten hebben volgens de test baat bij adjuvante chemotherapie. De MammaPrint beoogt vooral

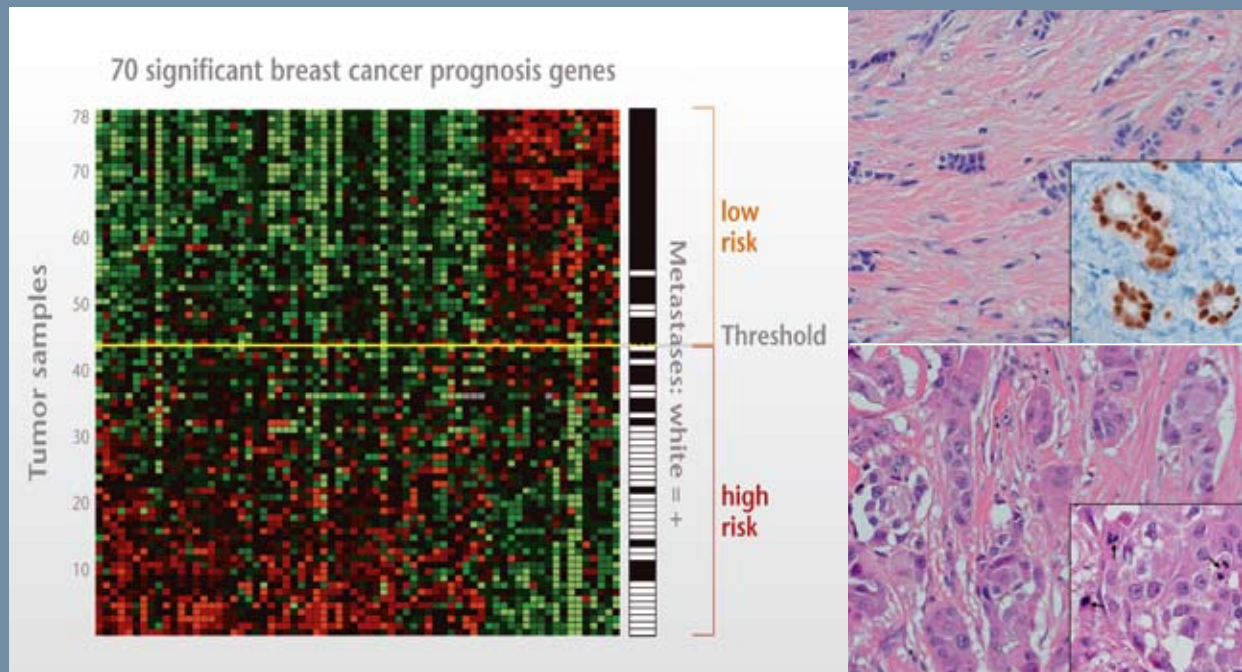
het aantal patiënten dat chemotherapie moet krijgen, te verminderen. Aan de uiteindelijke selectie van deze 70 genen is een langdurig proces voorafgegaan. In 2002 beschreven Van ’t Veer c.s. in Nature het principe van de MammaPrint.<sup>1</sup> Ze gebruikten een zogeheten testset van patiënten met borstkanker (allen jonger dan 50 jaar en No) om de genen te selecteren die het best correleren met de prognose. Daarna werd deze genenset gevalideerd in een kleine onafhankelijke groep. Kort hierna volgde een artikel in The New England Journal of Medicine van Van de Vijver c.s. waarin retrospectief de 70-genentest werd gevalideerd bij bijna 300 patiënten.<sup>2</sup> Een deel van deze patiënten (n=61) is overigens ook gebruikt in de initiële serie van Van ’t Veer hetgeen kan leiden tot zogenaamde *overfitting* van de data. In beide artikelen blijkt de MammaPrint een betere voorspellende waarde te hebben voor ziektevrrije en totale overleving dan de klassieke klinische risico-inschattingmethoden. Na een tweede retrospectieve validatie, die is uitgevoerd met 300 patiënten uit de EORTC TRANSBIG-trial is recentelijk (begin 2007), met de MINDACT-trial, de noodzakelijke prospectieve validatiestap gestart.<sup>3 4</sup> Dit prospectieve onderzoek is noodzakelijk om de meerwaarde van deze test aan te tonen dan wel uit te sluiten.

## 6000 patiënten

In de MINDACT-trial (*Microarray in Node-negative Disease May Avoid Chemotherapy*) wordt het

## Kritische kanttekeningen bij MammaPrint

## Mammacarcinoom in beeld



beeld: Agendia

beeld: V. Smit

Links: Het beeld van een genetest met risicoduiding.

Rechtsboven: een voorbeeld van een graad-1-mammacarcinoom, oestrogeenreceptor (ER) positief, bijna altijd *low risk* met de MammaPrint. De cellernen kleuren bruin (zie inzet).

Rechtsonder: een voorbeeld van een graad-3-mammacarcinoom met veel delingen (zie inzet), ER-negatief en derhalve vrijwel altijd *high risk* met de genetest van Agendia.

risicoprofiel van No-patiënten met borstkanker zowel op basis van de traditionele klinisch-pathologische factoren (Adjuvant! Online) als via een MammaPrint bepaald. Indien beide uitslagen een hoogrisicoprofiel geven, krijgt de patiënt aanvullend systemische chemotherapie; bij patiënten met een laagrisicoprofiel blijft deze chemotherapie achterwege. De patiënten met ongelijke testuitslagen (Adjuvant! Online laag en MammaPrint hoog, dan wel Adjuvant! Online hoog, MammaPrint laag) worden gerandomiseerd waarbij de ene helft wordt behandeld op basis van de Adjuvant! Online-uitslag en de andere groep op basis van de MammaPrint-uitslag. Interessante vraag hierbij is in hoeverre patiënten die klinisch als 'hoogrisico' worden beschouwd maar met de MammaPrint als laagrisico worden aangemerkt de chemotherapie alsnog zullen afwijzen en vice versa.

In totaal zijn ruim 2000 patiënten nodig in deze randomisatiearm. Omdat uit eerdere studies is gebleken dat 65 procent van de patiënten met beide testen een gelijk risicoprofiel heeft,

dienen maar liefst 6000 (!) patiënten te worden geïncludeerd in deze trial. Op dit moment, ruim een jaar na aanvang, zijn in Nederland ruim 170 patiënten geïncludeerd en in Europa in totaal ruim 400. Op basis van deze inclusiesnelheid, die nog wel wat zal toenemen omdat de studie in veel centra nog in de opstartfase verkeert, en van de wetenschap dat overlevingswinst bij mammacarcinoom pas vaak vijf tot tien jaar na het stellen van de diagnose duidelijk wordt, is de verwachting dat de resultaten van deze trial op zijn vroegst pas over tien jaar beschikbaar zijn. Verder is het een gemiste kans dat in deze trial niet ook andere (commerciële en niet-commerciële) genexpressieprofielen worden bepaald, zodat ook de meerwaarde van deze testen kan worden gevalideerd en vergeleken met de MammaPrint.<sup>5</sup>

Overigens betekent het feit dat 65 procent van de patiënten in beide testen eenzelfde risicoprofiel zal hebben, dat in deze groep de MammaPrint geen meerwaarde heeft en achteraf gezien dus onnodig was. Afhankelijk van de apriorikans dat een patiënt in deze 65 procent-



Adjuvant! Online kunt u vinden via de verwijzing onder de digitale versie van dit artikel op [www.medischcontact.nl](http://www.medischcontact.nl). Daar vindt u ook de literatuurlijst.

## Niet minder, maar juist meer patiënten krijgen adjuvante chemotherapie

categorie valt, is een MammaPrint dus meer of minder zinvol. Zo weten we dat bij 88 procent van de patiënten met een Bloom & Richardson graad-3-mammacarcinoom het 70-genenprofiel *high risk* zal zijn. Ook is bekend dat bij mammacarcinomen met een specifiek morfologisch en immunohistochemisch profiel, en bij de ER-, PR- en Her2/Neu-negatieve tumoren dit percentage verder oploopt naar ruim 98 procent. De meerwaarde van de MammaPrint is in al deze gevallen dus uiterst beperkt. Verder bleek uit een studie waarin de 97 patiënten uit de initiële serie van Van 't Veer werden ge-

bruikt, dat de Nottingham Prognostic Index (NPI), die graad, lymfklierstatus en diameter van de tumor verdisconteert, even goede voorspellingen doet als de MammaPrint.<sup>6</sup> Ten slotte liet een studie van postmenopauzale vrouwen zien dat de positieve voorspel-


### Geen afname

Een derde punt van zorg is de gewenste vermindering van het aantal patiënten dat wordt behandeld met chemotherapie na het verrichten van de MammaPrint. De RASTER-studie heeft laten zien dat niet minder, maar juist meer patiënten adjuvante chemotherapie krijgen bij gebruik van de MammaPrint.<sup>8</sup> In de nieuwe landelijke NABON/CBO-richtlijn, die

naar verwachting nog dit jaar zal worden ingevoerd, wordt de groep die in aanmerking komt voor aanvullende systeemtherapie inderdaad groter en onder die omstandigheden kan gebruik van de MammaPrint mogelijk leiden tot minder gebruik van chemotherapie. Of dit ook betekent dat de behandeling verbetert, staat echter geenszins vast. Bij patiënten die volgens de nieuwe richtlijn nu ook in aanmerking komen voor systemische adjuvante therapie zal alleen adjuvante hormonale therapie vaak een goede optie zijn daar adjuvante chemotherapie bij deze groep vaak slechts een beperkte meerwaarde heeft.

Verder is er nog een categorie vaak jonge patiënten die op voorhand al wenst/eist om aanvullend te worden behandeld met adjuvante chemotherapie. Deze groep, soms ook wel de 'anticiperende spijtoptanten' genoemd, wil geen enkel risico lopen op terugkeer van de ziekte waarbij zij dan 'spijtgevoelens' zouden kunnen krijgen van de aanvankelijke keuze om de chemotherapie achterwege te laten. Ook voor deze patiënten zal de uitslag van de MammaPrint geen invloed hebben op hun besluit.

### Commercialisering

Ten slotte is de MammaPrint een goed voorbeeld van kennisvalorisatie. Het commercialiseren van een researchproduct, dat soms jaren kan duren, heeft een heel eigen dynamiek. FDA-approval, ISO-certificering, marktaandeel, omzet en winstmarges zijn hierbij belangrijke uitgangspunten. Deze wereld van de commercialisering staat soms op gespannen voet met het door hypothesen gedreven wetenschappelijke onderzoek. Het is opmerkelijk dat Van 't Veer en Van de Vijver, twee van de grondleggers van de MammaPrint, in een artikel stellen dat zorgvuldigheid is geboden voordat deze test wordt ingevoerd: 'The most important question remains whether the prognosis signature studied here will avoid unnecessary adjuvant systemic treatment without compromising overall patient survival. We expect that for optimum use of adjuvant systemic treatment, the prognosis signature should be integrated with current clinicopathological risk assessments.'<sup>8</sup> Dit pleit uiteraard voor prospectieve validatie van de MammaPrint en het blijven zoeken naar andere profielen voor subcategorieën patiënten voor wie de MammaPrint geen meerwaarde oplevert.<sup>9</sup> 

### SAMENVATTING

- Het bedrijf Agendia heeft een commerciële genetische borstkankertest ontwikkeld (MammaPrint).
- Gebruik van deze test in de dagelijkse klinische praktijk bij alle vrouwen met borstkanker is niet zinvol en werkt kostenverhogend.
- Prospectieve validatie van deze predictieve prognostische test is essentieel en noodzakelijk alvorens tot klinisch gebruik over te gaan.
- Of door de MammaPrint de inzet van chemotherapie zal afnemen, valt nog te bezien.
- De MammaPrint is een goed voorbeeld van kennisvalorisatie maar laat ook zien dat het vercommercialiseren van een dergelijke test op gespannen voet kan staan met de wetenschappelijke objectiviteit en klinische relevantie.

## Referenties

1. Van 't Veer L, Dai H, Van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415 (6871): 530-6.
2. Van de Vijver MJ, He YD, Van 't Veer L, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347 (25): 1999-2009.
3. Buyse M, Loi S, Van 't Veer L et al. Validation and Clinical Utility of a 70-Gene Prognostic Signature for Women With Node-Negative Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 2006; 98 (17): 1183-92.
4. Fatima Cardoso F, Van 't Veer L, Rutgers E et al. Clinical application of the 70-gene profile: the MINDACT-trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2008; 26: 729-35.
5. Klijn JGM, de Vries EGE. De waarde van gen-expressieprofielen vastgesteld met microarrays voor het individualiseren van adjuvante therapie bij patiënten na chirurgische behandeling wegens mammacarcinoom. *NTvG* 2005; 149: 618-22.
6. Edén P, Ritz C, Rose C et al. 'Good Old' clinical markers have similar power in breast cancer prognosis as microarray gene expression profilers. *Eur J Cancer.* 2004; 40: 1837-41.
7. Wittner BS, Sgroi DC, Ryan PD et al. Analysis of the MammaPrint Breast Cancer Assay in a Predominantly Postmenopausal Cohort. *Clin Cancer Res* 2008 May 15; 14 (10): 2988-93.
8. Bueno-de-Mesquita J, Van Harten W, Retel V, et al. Use of 70-gene signature to predict prognosis of patients with node-negative breast cancer: a prospective community-based feasibility study (RASTER). *The Lancet Oncology*, 8: 1079-87.
9. Ross JS, Hatzis C, Symmans WF, et al. Commercialized multigene predictors of clinical outcome for breast cancer. *Oncologist.* 2008; 13: 477-93.